Inflammatoire darmziekten (IBD) bij kinderen en adolescenten

INITIATIEF
Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

IN SAMENWERKING MET
Crohn en Colitis Ulcerosa Vereniging Nederland
Nederlands Instituut van Psychologen
Nederlandse Internisten Vereniging
Nederlandse Vereniging voor Maag-Darm-Leverartsen
Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland

MET ONDERSTEUNING VAN
Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

FINANCIERING
De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

Colofon

RICHTLIJN-UPDATE INFLAMMATOIRE DARMZIEKTEN (IBD) BIJ KINDEREN EN ADOLESCENTEN
©2018

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
Mercatorlaan 1200, 3528 BL UTRECHT
088 282 33 06
nvk@nvk.nl
www.nvk.nl

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

Inhoudsopgave

Samenstelling van de werkgroep **4**
Samenvatting **5**
Algemene inleiding **6**
Verantwoording **9**
Module 1 Fecaal calprotectine **16**
1.1 Rol van fecaal calprotectine bij diagnose van de ziekte 16
Bijlagen bij module 1.1 28
1.2.1 Rol van fecaal calprotectine bij monitoren van patiënten in remissie 44
1.2.2 Rol van fecaal calprotectine bij monitoren van patienten met actieve IBD 52
Bijlagen bij module 1.2 55
Module 2 Biologicals **90**
2.1 Gebruik van biologicals bij de ziekte van Crohn 90
Bijlagen bij module 2.1 113
2.2 Gebruik van biologicals bij colitis ulcerosa 160
Bijlagen bij module 2.2 179
Module 3 Psychosociale problemen bij kinderen en adolescenten met IBD **205**
Bijlagen bij module 3 215
Module 4 Transitie van zorg **231**
Bijlagen bij module 4 239
Module 5 Organisatie van zorg **243**
Bijlage 1 Verslag Invitational conference **246**
Bijlage 2 Implementatie bij de richtlijn update Inflammatoire darmziekten bij kinderen **248**
Bijlage 3 Overzicht psychosociale problemen bij jongeren met IBD **251**
Bijlage 4 Strength and difficulties questionnaire **257**
Bijlage 5 Afspraken herziening richtlijn IBD 2008 ..... **260**
Bijlage 6 Hoofdstukken aangepast uit de richtlijn IBD 2008 ..... **261**
Bijlage 7 Behandeldiagrammen **278**
Bijlage 8 Minimale onderdelen Transferbrief **281**
Bijlage 9 Stroomschema's **283**
Bijlage 10 Afkortingen **285**
Bijlage 11 Informatie voor kinderen met IBD **288**
Bijlage 12 Voorbeeld van een Transitiefolder **292**

Samenstelling van de werkgroep

Werkgroep

- Prof. Dr. J.C. Escher, kinderarts maag-darm-leverziekten, werkzaam in het Erasmus Medisch Centrum-Sophia Kinderziekenhuis te Rotterdam, NVK, voorzitter
- Drs. M.A. Aardoom MSc, arts-onderzoeker, werkzaam in het Erasmus Medisch Centrum-Sophia Kinderziekenhuis te Rotterdam, NVK
- Drs. G. van den Brink MSc, arts-onderzoeker, werkzaam in het Erasmus Medisch Centrum-Sophia Kinderziekenhuis te Rotterdam, NVK
- Dr. K. Diederen, MSc, onderzoeker binnen de kindergeneeskunde, werkzaam in het Academisch Medisch Centrum-Emma Kinderziekenhuis te Amsterdam, NVK
- M.A.C. van Gaalen, verpleegkundig specialist kinder-MDL, werkzaam in het Erasmus Medisch Centrum-Sophia Kinderziekenhuis te Rotterdam, V&VN
- Drs. S. Haisma MSc, arts-onderzoeker, werkzaam in het Universitair Medisch Centrum-Beatrix Kinderkliniek te Groningen, NVK
- Dr. A. Kindermann, kinderarts maag-darm-leverziekten, werkzaam in het Emma Kinderziekenhuis-Emma Kinderziekenhuis te Amsterdam en in het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam, NVK
- Drs. M. Oldenziel, klinisch psycholoog, werkzaam in het Gelre ziekenhuis te Apeldoorn, NIP
- Dr. P.F. van Rheenen, kinderarts maag-darm-leverziekten, werkzaam in het Universitair Medisch Centrum-Beatrix Kinderkliniek te Groningen, NVK
- Dr. L. de Ridder, kinderarts maag-darm-leverziekten, werkzaam in het Erasmus Medisch Centrum-Sophia Kinderziekenhuis te Rotterdam, NVK
- Prof. Dr. C.J. van der Woude, maag-darm-leverarts, werkzaam in het Erasmus Medisch Centrum te Rotterdam, NVMDL

Klankbordgroep

De klankbordgroepleden hebben gedurende de ontwikkeling van de richtlijn meegelezen met de conceptteksten en deze becommentarieerd.

- Dr. J. Curvers, klinisch chemicus, werkzaam in het Catharina ziekenhuis te Eindhoven, NVKC
- Dr. W. van Gemert, chirurg, werkzaam in het Universitair Medisch Centrum te Maastricht, NVvH
- Dr. L. Hanff, ziekenhuisapotheker, werkzaam in het Prinses Máxima Centrum te Utrecht, , NVZA
- T. Markus, directeur, werkzaam bij de Crohn en Colitis Ulcerosa Vereniging Nederland te Woerden
- H. Rippen, directeur, werkzaam bij Stichting Kind en Ziekenhuis te Utrecht
- H. van der Wielen, verpleegkundig specialist kinder-MDL, werkzaam in het Jeroen Bosch Ziekenhuis te Den Bosch, V&VN

Met ondersteuning van:

- Dr. I.M. Mostavaya, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Dr. A.M.M. Vaes, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Samenvatting

Onderstaande is een samenvatting van de belangrijkste aanbevelingen uit de update van de multidisciplinaire evidence-based klinische richtlijn inflammatoire darmziekten (IBD) bij kinderen en adolescenten. Deze richtlijn-update beperkt zich tot de rol van calprotectine bij de diagnostiek van IBD, de behandeling van IBD met biologicals, psychosociale zorg voor kinderen en adolescenten met IBD en transitie van zorg. Deze richtlijn-update heeft als doelstelling de belangrijkste veranderingen op het gebied van diagnostiek en behandeling van kinderen met IBD in de afgelopen 10 jaar te benoemen. In deze samenvatting ontbreken het wetenschappelijk bewijs en de overwegingen die tot de aanbevelingen geleid hebben. Lezers van deze samenvatting worden voor deze informatie verwezen naar de volledige richtlijn. Deze samenvatting van aanbevelingen staat niet op zichzelf. Bij medische besluitvorming dient rekening te worden gehouden met de omstandigheden en voorkeuren van de patiënt. Behandeling en procedures met betrekking tot de individuele patiënt berusten op wederzijdse communicatie tussen patiënt, arts en andere zorgverleners.

Algemene inleiding

Aanleiding voor het maken van de richtlijn

In 2008 is de eerste richtlijn IBD bij kinderen gepubliceerd, met daarin aanbevelingen die vooral op consensus en extrapolatie van studies bij volwassenen zijn gebaseerd. De afgelopen 10 jaar is er belangrijk geneesmiddelenonderzoek gedaan bij kinderen met de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa. Dit heeft geleid tot het voor deze patiëntengroep beschikbaar komen van biologicals zoals infliximab en adalimumab. Hiernaast is er de afgelopen jaren een tendens tot een meer "accelerated step-up" of zelfs "top-down" behandelstrategie ontstaan, met vroege introductie van immuunmodulators en biologicals, met als doel herstel van de mucosa. De toename in publicaties heeft geleid tot Europese, meer evidence-based richtlijnen voor de diagnostiek en behandeling van deze ziektebeelden, waarvan de incidentie bij kinderen en jongeren toeneemt. Er wordt gestreefd naar een individuele behandeling met ziektecontrole, zo weinig mogelijk bijwerkingen, goede kwaliteit van leven en normale groei en puberteitsontwikkeling. Deze richtlijn heeft als doel de behandeling van kinderen en jongeren met IBD te optimaliseren in Nederland. Sinds de vorige richtlijn uit 2008 zijn er vijf modules die kunnen worden aangemerkt voor herziening. Dit zijn:

1. De rol van fecaal calprotectine bij diagnose en beloop van de ziekte (*nieuw*).
2. Gebruik van biologicals bij de Ziekte van Crohn (*update van uitgangsvraag 20 en gedeelte van uitgangsvraag 21 van de richtlijn 2008*).
3. Gebruik van biologicals bij colitis ulcerosa (*update van uitgangsvraag 26 en gedeelte van uitgangsvraag 27 van de richtlijn 2008*).
4. Welke psychosociale zorg dient geboden worden bij kinderen/adolescenten met IBD? (*update van uitgangsvraag 42 van de richtlijn 2008*).
5. Hoe kan transitie/transfer naar volwassenenzorg optimaal verlopen? (*update van uitgangsvraag 48 van de richtlijn 2008*).

Doel van de richtlijn

De herziening van deze richtlijn heeft als doel de diagnostiek, enkele onderdelen van de behandeling van kinderen en jongeren met IBD, en de transitiezorg voor IBD-patiënten te optimaliseren in Nederland.

Afbakening van de richtlijn

Onder IBD, ofwel Inflammatory Bowel Disease, wordt verstaan de ziektebeelden Ziekte van Crohn (ZvC) en colitis ulcerosa (CU). Een derde groep wordt gevormd door patiënten met colitis, waarbij ondanks volledige diagnostiek geen onderscheid gemaakt kan tussen ZvC en CU. Deze patiënten worden aangeduid met IBD-unclassified (IBD-U), en worden behandeld zoals CU patiënten. Bij 15 tot 20% van de patiënten met IBD wordt de diagnose gesteld op de kinderleeftijd, dus voor de leeftijd van 18 jaar (Benchimol 2011). De meeste patiënten zijn jongvolwassen als ze de ziekte krijgen. De jaarlijkse incidentie van IBD op de kinderleeftijd varieert in Europa 3 en 12 per 100.000 (Benchimol 2011); in Nederland is de incidentie in de periode 1999-2001 gemeten en deze betrof destijds 5.2 per 100.000 kinderen onder de 18 jaar (van der Zaag-Loonen, 2004). Er bestaan geen officiele Nederlandse gegevens over de prevalentie van IBD bij kinderen maar naar schatting lijden

2500 tot 3000 kinderen (jonger dan 18 jaar) aan een inflammatoire darmziekte in Nederland. IBD is niet te genezen, en daardoor chronisch. Levenslange behandeling met ontstekingsremmers en/of middelen die de afweer onderdrukken is noodzakelijk. IBD op de kinderleeftijd (ofwel pediatric IBD, PIBD) is met een prevalentie van ongeveer 2 op de 10.000 inwoners een zeldzame ziekte (prevalentie lager dan 5 op de 10.000), maar heeft een hoge morbiditeit. Een goede behandeling, met als gevolg goede ziektecontrole, leidt tot vermindering van complicaties en daardoor een grote gezondheidswinst voor deze patiëntengroep. Hetzelfde effect is aannemelijk gevolg van een succesvolle transitieperiode, met een goed gecoordineerde transfer naar volwassenenzorg rond de leeftijd van 18 jaar.

Beoogde gebruikers van de richtlijn

Deze richtlijn is geschreven voor alle leden van de beroepsgroepen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met ZvC en CU. Dit betreft kinderartsen, kinderartsen-MDL, MDL-artsen, IBD-verpleegkundig specialisten, IBD-physician assistants en IBD-verpleegkundigen.

Raamwerk

Concept uitgangsvragen

1. Wat is de rol van fecaal calprotectine bij het stellen van de diagnose en het monitoren van het beloop van de ziekte? (*nieuw*).
2. Wat is de rol van biologicals bij de behandeling van de Ziekte van Crohn? (*update van uitgangsvraag 20 en gedeelte van uitgangsvraag 21 van de richtlijn 2008*).
3. Wat is de rol van biologicals bij de behandeling van colitis ulcerosa (*update van uitgangsvraag 26 en gedeelte van uitgangsvraag 27 van de richtlijn 2008*).
4. Welke psychosociale zorg dient geboden worden bij kinderen/adolescenten met IBD? (*update van uitgangsvraag 42 van de richtlijn 2008*).
5. Hoe kan transitie/transfer naar volwassenenzorg optimaal verlopen? (*update van uitgangsvraag 48 van de richtlijn 2008*).

Diagnostiek

Wat is de rol van fecaal calprotectine bij het stellen van de diagnose en het monitoren van het beloop van de ziekte? (*nieuw*).

Behandeling

Wat is de rol van biologicals bij de behandeling van de Ziekte van Crohn? (*update van uitgangsvraag 20 en gedeelte van uitgangsvraag 21 van de richtlijn 2008*).

Wat is de rol van biologicals bij de behandeling van colitis ulcerosa (*update van uitgangsvraag 26 en gedeelte van uitgangsvraag 27 van de richtlijn 2008*).

Nazorg

Welke psychosociale zorg dient geboden te worden bij kinderen/adolescenten met IBD? (*update van uitgangsvraag 42 van de richtlijn 2008*).

Organisatie van de zorg

Hoe kan transitie/transfer naar volwassenenzorg optimaal verlopen? (*update van uitgangsvraag 48 van de richtlijn 2008*).

Literatuur

Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, et al. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. Inflamm Bowel Dis. 2011 Jan;17(1):423-39.

van der Zaag-Loonen HJ, Casparie M, Taminiau JA, et al. The incidence of pediatric inflammatory bowel disease in the Netherlands: 1999-2001. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2004 Mar;38(3):302-7.

Verantwoording

Leeswijzer
Onderstaande tekst wordt na het doorlopen van de commentaar- en autorisatiefase opgenomen in de Richtlijnendatabase (www.richtlijnendatabase.nl). Verwijzingen naar aanverwante producten zijn in de huidige versie van de richtlijntekst terug te vinden als afzonderlijke hoofdstukken (zie inhoudsopgave bij de richtlijn).

Methodologie richtlijnontwikkeling
Geldigheid
Voor het beoordelen van de actualiteit van deze richtlijn is de werkgroep niet in stand gehouden. Uiterlijk in 2023 bepaalt het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde of de modules van deze richtlijn nog actueel zijn. Op modulair niveau is een onderhoudsplan beschreven. Bij het opstellen van de richtlijn heeft de werkgroep per module een inschatting gemaakt over de maximale termijn waarop herbeoordeling moet plaatsvinden en eventuele aandachtspunten geformuleerd die van belang zijn bij een toekomstige herziening (update). De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

De Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde is regiehouder van deze richtlijn en eerstverantwoordelijke op het gebied van de actualiteitsbeoordeling van de richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijke verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de regiehouder over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

Initiatief
Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Autorisatie
De richtlijn zal worden geautoriseerd door:
Crohn en Colitis Ulcerosa Vereniging Nederland
Nederlands Instituut van Psychologen
Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
Nederlandse Vereniging voor Maag-Darm-Leverartsen
Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland
Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers

Algemene gegevens
De richtlijnontwikkeling werd ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (www.kennisinstituut.nl) en werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijn.

Doel en doelgroep

Doel

Het doel van de richtlijn is om een effectieve en efficiënte diagnostiek en behandeling te realiseren bij kinderen met een inflammatoire darmziekte (de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa (IBD, Inflammatory Bowel Disease).

Doelgroep

Deze richtlijn is bedoeld voor kinderartsen, kinderartsen-MDL, MDL-artsen, IBD-verpleegkundig specialisten, IBD-physician assistants en IBD-verpleegkundigen.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2016 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg voor kinderen en adolescenten met inflammatoire darmziekten (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep).

De werkgroepleden zijn door hun beroepsverenigingen gemandateerd voor deelname. De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

Belangenverklaringen

De KNMG-code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement, kennisvalorisatie) hebben gehad. Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Werkgroeplid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
Escher	kinderarts maagdarmleverziekten	-adviserend arts voor cyberpoli IBD, (onbetaald) -editor voor diverse vaktijdschriften, (onbetaald) -Bestuurslid NVGE (onbetaald) -Voorzitter kinder-IBD-werkgroep (KICC; sectie kinder-MDL, NVK) (onbetaald)	-Deelname aan en advisory board member register studie DEVELOP (sponsor is Janssen) -Deelname aan en advisory board member register studie CAPE (sponsor is Abbvie) -Deelname aan TISKIDS studie (ZONMW, co-sponsor is Pfizer)	Geen actie

			-Biomarkers studie (co-sponsor is MSD)	
Aardoom	Arts-onderzoeker in Erasmus MC Sophia op gebied van IBD bij kinderen	Bestuurslid (secretaris) van Young-ICC (onbetaald)	-	Geen actie
Van den Brink	Arts-onderzoeker in Erasmus MC-Sophia op het onderzoek HAPPY-IBD (angst/depressieklachten bij jongeren met IBD)		-	Geen actie
Diederen	Onderzoeker	Onderzoeker in het Academisch Medisch Centrum-Emma op gebied van IBD bij kinderen	-	Geen actie
Van Gaalen	Verpleegkundig specialist kinder-MDL	-	-	Geen actie
Haisma	Arts-onderzoeker	Arts-onderzoeker in UMC Groningen op gebied van IBD bij kinderen	-	Geen actie
Kindermann	kinderarts maagdarmleverziekten	-Lid commissie voeding NVK (onbetaald) -Lid commissie ondervoeding NVK (onbetaald) -Penningmeester kinder-IBD werkgroep (KICC; sectie kinder-MDL, NVK)(onbetaald)	-Deelname DEVELOP register studie (sponsor is Janssen) -Deelname CAPE register studie (sponsor is Abbvie)	Geen actie
Oldenziel	Klinisch Psycholoog Hoofd vakgroep psychologie kind & jeugd Opleider	-Docent aan de opleiding tot Gezondheidszorgpsycholoog, betaald -Docent/trainer, agressietraining, betaald -Deelnemer werkgroep NOLK, onbetaald	-	Geen actie
Van Rheenen	kinderarts maagdarmleverziekten	-Associate Professor International Child Health (onbetaald) -Coordinator Tropical Medicine Master Education (onbetaald) -Secretaris kinder-IBD werkgroep (KICC; sectie kinder-MDL, NVK) (onbetaald) -Voorzitter P-ECCO (Paediatricians of European Crohn's and Colitis Organisation) (onbetaald)	-SELFIE-studie, gefinancierd door Buhlmann Laboratories AG -GRINCH-studie, gefinancierd door CisBo BioAssays -CACATU-studie, gefinancierd door CisBo BioAssays	Geen actie
De Ridder	kinderarts maagdarmleverziekten	Lid kinder-IBD werkgroep (KICC; sectie kinder-MDL, NVK) (onbetaald) Secretaris ESPGHAN IBD Porto werkgroep (onbetaald) Penningmeester PIBDnet (onbetaald) Bestuurslid P-ECCO (Paediatricians of European	-Deelname DEVELOP register studie (sponsor is Janssen) -Deelname CAPE register studie (sponsor is Abbvie)	Geen actie

		Crohn's and Colitis Organisation) (onbetaald)	-PI van TISKIDS studie (ZONMW, co-sponsor is Pfizer) -PI van REDUCE RISK (Horizon 2020) studie voor Nederland	
Van Der Woude	Maag-darm-leverarts	-Lid educatie commissie UEG (onbetaald) -Lid scientific commissie ECCO (onbetaald) -Secretaris NVGE (onbetaald)	- ZonMw - Pfizer - Danone - Tramedico	Geen actie

Inbreng patiëntenperspectief

Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door een enquête onder leden van de CCUVN, welke door de CCUVN is geïnitieerd, en waaraan een aantal werkgroepleden inhoudelijk heeft meegewerkt. Het verslag hiervan is besproken in de werkgroep en de belangrijkste overwegingen zijn verwerkt in de richtlijn. De conceptrichtlijn is tevens voor commentaar voorgelegd aan de CCUVN, Stichting Kind en Ziekenhuis en de Patiëntenfederatie Nederland.

Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn (module) en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. Het implementatieplan is te vinden bij de aanverwante producten.

Werkwijze

AGREE

Deze richtlijn is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is. Voor een stap-voor-stap beschrijving hoe een evidence-based richtlijn tot stand komt wordt verwezen naar het stappenplan Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Knelpuntenanalyse

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerden de voorzitter van de werkgroep en de adviseur de knelpunten. De werkgroep beoordeelde de aanbevelingen uit de eerdere richtlijn (Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, 2008) op noodzaak tot revisie. Tevens zijn er knelpunten aangedragen door belanghebbende partijen tijdens de Invitational conference. Een verslag hiervan is opgenomen onder aanverwante producten. De werkgroep stelde vervolgens een long list met knelpunten op en prioriteerde de knelpunten op basis van: 1) klinische relevantie; 2) de beschikbaarheid van

(nieuwe) evidence van hoge kwaliteit; 3) en de te verwachten impact op de kwaliteit van zorg, patiëntveiligheid en (macro)kosten.

Uitgangsvragen en uitkomstmaten
Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de voorzitter en de adviseur concept-uitgangsvragen opgesteld. Deze zijn met de werkgroep besproken waarna de werkgroep de definitieve uitgangsvragen heeft vastgesteld. Vervolgens inventariseerde de werkgroep per uitgangsvraag welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen, als kritiek, belangrijk (maar niet kritiek) en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep tenminste voor de kritieke uitkomstmaten welke verschillen zij klinisch (patiënt) relevant vonden.

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur
Er werd voor de afzonderlijke uitgangsvragen aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in (verschillende) elektronische databases. Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De werkgroepleden selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen op basis van vooraf opgestelde selectiecriteria. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De databases waarin is gezocht, de zoekstrategie en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in de module met desbetreffende uitgangsvraag. De zoekstrategie voor de oriënterende zoekactie en patiëntenperspectief zijn opgenomen onder aanverwante producten.

Kwaliteitsbeoordeling individuele studies
Individuele studies werden systematisch beoordeeld, op basis van op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria, om zo het risico op vertekende studieresultaten (risk of bias) te kunnen inschatten. Deze beoordelingen kunt u vinden in de Risk of Bias (RoB) tabellen. De gebruikte RoB instrumenten zijn gevalideerde instrumenten die worden aanbevolen door de Cochrane Collaboration: AMSTAR – voor systematische reviews; Cochrane – voor gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek; ACROBAT-NRS – voor observationeel onderzoek; QUADAS II – voor diagnostisch onderzoek.

Samenvatten van de literatuur
De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen werden overzichtelijk weergegeven in evidence-tabellen. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden beschreven in de samenvatting van de literatuur. Bij een voldoende aantal studies en overeenkomstigheid (homogeniteit) tussen de studies werden de gegevens ook kwantitatief samengevat (meta-analyse) met behulp van Review Manager 5.

<u>Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs</u>
<u>A) Voor interventievragen (vragen over therapie of screening)</u>
De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation (zie http://www.gradeworkinggroup.org/).

GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie (Schünemann, 2013).

GRADE	Definitie
Hoog	• er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; • het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Redelijk	• er is redelijke zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; • het is mogelijk dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Laag	• er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; • er is een reële kans dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Zeer laag	• er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; • de literatuurconclusie is zeer onzeker.

B) Voor vragen over diagnostische tests, schade of bijwerkingen, etiologie en prognose

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd eveneens bepaald volgens de GRADE-methode: GRADE-diagnostiek voor diagnostische vragen (Schünemann, 2008), en een generieke GRADE-methode voor vragen over schade of bijwerkingen, etiologie en prognose. In de gehanteerde generieke GRADE-methode werden de basisprincipes van de GRADE-methodiek toegepast: het benoemen en prioriteren van de klinisch (patiënt) relevante uitkomstmaten, een systematische review per uitkomstmaat, en een beoordeling van bewijskracht op basis van de vijf GRADE criteria (startpunt hoog; downgraden voor risk of bias, inconsistentie, indirectheid, imprecisie, en publicatiebias).

Formuleren van de conclusies

Voor elke relevante uitkomstmaat werd het wetenschappelijk bewijs samengevat in een of meerdere literatuurconclusies waarbij het niveau van bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methodiek. De werkgroepleden maakten de balans op van elke interventie (overall conclusie). Bij het opmaken van de balans werden de gunstige en ongunstige effecten voor de patiënt afgewogen. De overall bewijskracht wordt bepaald door de laagste bewijskracht gevonden bij een van de kritieke uitkomstmaten. Bij complexe besluitvorming waarin naast de conclusies uit de systematische literatuuranalyse vele aanvullende argumenten (overwegingen) een rol spelen, werd afgezien van een overall conclusie. In dat geval werden de gunstige en ongunstige effecten van de interventies samen met alle aanvullende argumenten gewogen onder het kopje Overwegingen.

Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en worden meegewogen, zoals de expertise van de werkgroepleden, de waarden en voorkeuren van de patiënt (patient values and preferences), kosten, beschikbaarheid van voorzieningen en organisatorische zaken. Deze aspecten worden, voor zover geen onderdeel van de literatuursamenvatting, vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje Overwegingen.

Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen, en een weging van de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk. De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen.

Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijn is expliciet rekening gehouden met de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, menskracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van een specifieke uitgangsvraag maken onderdeel uit van de overwegingen bij de bewuste uitgangsvraag. Meer algemene, overkoepelende, of bijkomende aspecten van de organisatie van zorg worden behandeld in de module Organisatie van Zorg.

Kennislacunes

Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvragen. Bij elke uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden. Een overzicht van de onderwerpen waarvoor (aanvullend) wetenschappelijk van belang wordt geacht, is als aanbeveling in de bijlage Kennislacunes beschreven (onder aanverwante producten).

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijn werd aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd.

Literatuur

Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. CMAJ. 2010;182(18):E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449. Epub 2010 Jul 5. Review. PubMed PMID: 20603348.

Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0. Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwalitieit. http://richtlijnendatabase.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html. 2012.

Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html.

Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. BMJ. 2008;336(7653):1106-10. doi: 10.1136/bmj.39500.677199.AE. Erratum in: BMJ. 2008;336(7654). doi: 10.1136/bmj.a139. PubMed PMID: 18483053.

Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen: stappenplan. Kennisinstituut van Medisch Specialisten.

Module 1 Fecaal calprotectine

Uitgangsvragen

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

1.2.1 Wat is de waarde van het fecaal calprotectine bij het monitoren van patiënten met IBD in remissie?

1.2.2 Wat is de waarde van het fecaal calprotectine bij het monitoren van het effect van de behandeling bij patiënten met actieve IBD?

1.1 Rol van fecaal calprotectine bij diagnose van de ziekte

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

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

Inleiding

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

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

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

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

P: kinderen van 5 tot en met 18 jaar met een klinische verdenking op IBD (onder andere chronische buikpijn, rectaal bloedverlies, chronische diarree);

Zoektermen: Child; Pediatric; chronic diarrhea, abdominal (or gastrointestinal) complaints, rectal bleeding.

I: fecaal Calprotectine;
Zoektermen: Leukocyte L1 Antigen Complex, Calprotectin.

C: Endoscopie, al dan niet met histologie (= referentie test); CRP, BSE (alternatieve tests);
Zoektermen: Endoscopy, coloscopy, ileocolonoscopy, sygmoidoscopy, gastroscopy, histopathology.

O: Sensitiviteit, specificiteit, positieve en negatieve voorspellende waarde, missed cases (fout-negatieven), fout-positieven.
Zoektermen: Sensitivity, Specificity, PPV, NPV, diagnostic accuracy.

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

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

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

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

Gegevens analyse (Methode)
Wij berekenden de sensitiviteit en specificiteit van elke geincludeerde studie en voerden op basis van deze originele gegevens een diagnostische meta-analyse uit. De gepoolde gegevens zijn vervolgens gepresenteerd in een Fagan Nomogram (Figuur 1.1) en Forest plot (Figuur 1.2). De Forest plot toont de diagnostische waarde, de 95% betrouwbaarheidsintervallen, en rechthoekjes met een oppervlak dat proportioneel is aan het gewicht in de meta-analyse.

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

Study reference	Study characteristics	Type of study	No of patients included in meta-analysis	Proportion female gender	Target condition	Age group (range in years)	Prevalence IBD (%) (CD/UC/IBD-U))	FCP assay type	FCP Cut-off value (µg/g)	Reference standard
Fagerberg, 2005	Setting: Department of Gastroenterology, Astrid Lindgren Children's Hospital, Stockholm, and the Department of Paediatrics, Central Hospital, Vasteras. Country: Sweden	prospective cohort study	36	53%	IBD	Children and adolescents (6.5-17.8)	56% (not specified)	PhiCal (Calprest, Eurospital Trieste, Italy)	50	Ileocolonoscopie and histology.
Canani, 2006	Setting: Paediatric Gastroenterology Unit, University Federico II of Naples Country: Italy	Prospective cohort study	45	47%	IBD	Children and adolescents (unknown)	60% (17/10/-)	PhiCal (Calprest, Eurospital Trieste, Italy)	95.3	Colonoscopy and histology
Sidler, 2008	Setting: Gastroenterology outpatient clinic at Syndey Children's Hospital, Randwick Country: Australia	Prospective cohort study	61	IBD: 39% non-IBD: 43%	Organic intestinal disease	Children and adolescents (2.2 -16.0)	IBD: 51% (CD:UC 97:3)	PhiCal (Nycomed, Oslo, Norway)	50	Upper GI endoscopy, colonoscopy and histology
Ashorn, 2009	Setting: Hospital for Children and Adolescents Helsinki Country: Finland	Prospective cohort study	55	43%	IBD	Children and adolescents (5.8-19.9)	80% (15/25/4)	PhiCal (Company unknown)	100	Upper GI endoscopy, colonoscopy and histology

Vd Vijver, 2012	Setting: six outpatient clinics for general paediatrics and one tertiary care hospital (UMCG) Country: the Netherlands	Prospective cohort study	117	57 M / 60 F	IBD	Children and teenagers (6-18)	36% (24/17/2)	PhiCal (Calpro AS, Lysaker, Norway)	50	Ileocolonoscopy, upper GI endoscopy and histology (n=68). Patients with a low pre-test probability of IBD had 6 months follow-up to confirm resolution of symptoms.
Holtman 2016	Setting: primary care practices and 4 general hospitals and 3 academic centers Country: the Netherlands	Prospective cohort study	204 (114 primary care cohort en 90 referred cohort)	37% (75/204)	IBD	Children and adolescents Primary care chort: 9 (6-12) yrs Referred cohort: 11 (7-15) yrs.	8% (17/204)	PhiCal (Calpro AS, Lysaker, Norway)	50	Endoscopic assessment (esophagogastroduodenoscopy, ileocolonoscopy, and histopathologic examination) or 1-year follow-up

Samenvatting literatuur

Resultaten

Populatie en studie karakteristieken

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

Methodologische kwaliteit van de geïncludeerde onderzoeken

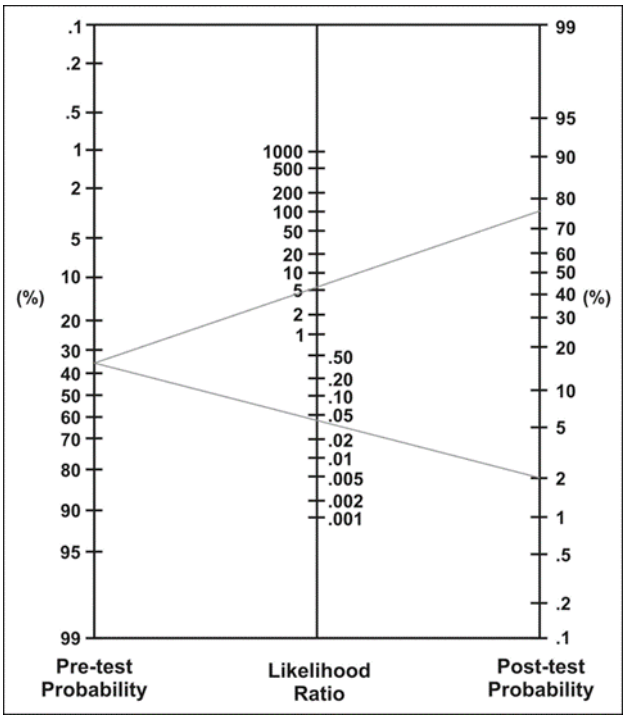
De methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies is getoetst met behulp van de QUADAS-II checklist (QUality Assessment of studies of Diagnostic Accuracy included in Systematic reviews). De resultaten hiervan staan weergegeven in de Risk of Bias tabel (zie bijlage). In alle studies werd gebruik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

Diagnostische waarde

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

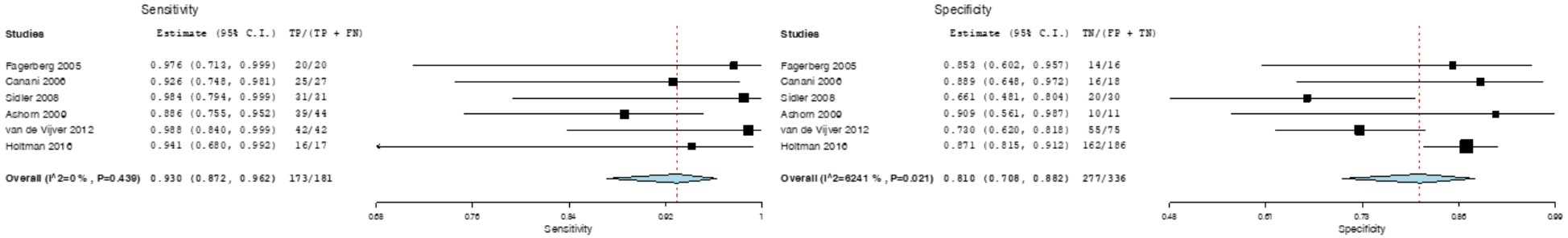
De gepoolde vooraf kans (pre-test probability) op IBD in de geïncludeerde studies was 35% (95% BI: 31 tot 39%), en is vergelijkbaar met die in een tweedelijns Nederlands ziekenhuis. De gepoolde achteraf kans op IBD (post-test probability) bij een afwijkende FCP-testuitslag is 75% (95% betrouwbaarheidsinterval (BI): 71 tot 79%). Een normale FCP testuitslag verkleint de kans op IBD tot 2% (95% BI: 1 tot 4%), zoals kan worden afgelezen in het Fagan nomogram (Figuur 1.1)

Figuur 1.1 Fagan nomogram



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

Figuur 1.2 Forest plots



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

Implicaties

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

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

Om te bepalen of het gebruik van de FCP-test als triagemiddel geschikt is hebben we in Tabel 2 het percentage fout negatieven (gemiste gevallen) en fout positieven (onterecht aan endoscopie blootgestelde patiënten) afgeleid uit de gepoolde sensitiviteit en specificiteit, zoals gerapporteerd in Figuur 1.2. Bij een diagnostische work-up waarin alleen kinderen en tieners met een afwijkende FCP-testuitslag endoscopisch onderzoek zullen ondergaan wordt 2% van de patiënten met IBD gemist, en zal 12% ten onrechte zijn blootgesteld aan endoscopisch onderzoek (Zie Tabel 1). Screening met de FCP-test leidt dus tot een afname van het percentage onterecht gescopieerde patiënten van 65 naar 12, oftewel een absolute reductie van 53%.

Bewijskracht van de literatuur
De geïncludeerde onderzoeken betroffen allemaal prospectieve cohortstudies en mogen vanwege de diagnostische uitgangsvraag worden ingedeeld in de categorie 'hoge kwaliteit'. De bewijskracht voor de uitkomstmaat diagnostische waarde is met 2 niveaus verlaagd naar Laag gezien het geringe aantal patiënten per studie (imprecisie) en vanwege de vooraf geselecteerde groep van patiënten (indirect effect).

Conclusies

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

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

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

Overwegingen

Diagnostische waarde

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

FCP afkapwaarden

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

Gebruik van FCP in verschillende settingen

De gepoolde IBD prevalentie in de geïncludeerde studies was 35%. De meerwaarde van het gebruik van de FCP-test bij verdenking op IBD in de huisartsenpraktijk, waar de prevalentie lager is dan 1%, is beperkt. Er is een grote kans op een fout-positieve uitslag.

Het inzetten van de FCP-test zonder klinische verdenking op IBD zal er mogelijk toe leiden dat een grote groep kinderen ten onrechte wordt verwezen naar een hoger echelon (Holtman, 2017).

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

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

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

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

Verschillende FCP tests in omloop
FCP-testkits worden geleverd door diverse fabrikanten, waarbij gebruik wordt gemaakt van verschillende meetmethoden. De meest gebruikte methode in het (ziekenhuis) laboratorium is de quantitative enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Daarnaast zijn er snel-testen die gebaseerd zijn op de lateral flow-based methode. Tot op heden zijn deze methoden onvoldoende head-to-head met elkaar vergeleken. De werkgroep acht het van belang dat men zich er bewust van is dat er verschillen in testuitslagen tussen de verschillende fabrikanten kunnen bestaan.

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

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

Wanneer er sprake is van een verhoogde FCP-concentratie, maar er bij endoscopisch onderzoek van de bovenste en onderste tractus digestivus geen afwijkingen worden

gezien, dan raadt de werkgroep aan om MR-enterografie of video-capsuleonderzoek te laten verrichten (Maaser, 2018)

Aanbevelingen

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

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

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

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

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

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

Literatuur

Ashorn S, Honkanen T, Kolho KL, et al. Fecal calprotectin levels and serological responss to microbial antigens among children and adolescents with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2009;15:199-205.

Bar-Gil Shitrit A, Koslowsky B, Livovksy DM, et al. A prospective study of fecal calprotectin and lactoferrin as predictors of small bowel Crohn's disease in patients undergoing capsule endoscopy. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 52;3:328-333.

Canani RB, de Horatio LT, Terrin G, et al. Combined use of noninvasive tests is useful in the initial diagnostic approach to a child with suspected inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006;42:9-15.

Fagerberg UL, Loof L, Myrdal U, et al. Colorectal inflammation is well predicted by fecal calprotectin in children with gastrointestinal symptoms. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;40:450-5.

Heida A, Holtman GA, Lisman-van Leeuwen Y, et al. Avoid Endoscopy in Children With Suspected Inflammatory Bowel Disease Who Have Normal Calprotectin Levels. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016;62: 47–49.

Heida A, Van de Vijver E, van Ravenzwaaij D, et al. Predicting inflammatory bowel disease in children with abdominal pain and diarrhoea: calgranulin-C versus calprotectin stool tests. Arch Dis Child. 2018;0:1–7.

Holtman GA, Lisman-van Leeuwen Y, Kollen BJ, et al. Diagnostic Accuracy of Fecal Calprotectin for Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Primary Care: A Prospective Cohort Study. Ann Fam Med. 2016;14:437-445.

Holtman GA, Lisman-van Leeuwen Y, Kollen BJ, et al. Diagnostic test strategies in children at increased risk of inflammatory bowel disease in primary care. PLoSOne. 2017;12(12):e0189111.

Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, et al.; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]; European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology [ESGAR]. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis. 2018 Aug 23. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy113. [Epub ahead of print]

Olafsdottir E, Aksnes L, Fluge G, et al. FCP levels in infants with infantile colic, healthy infants, children with inflammatory bowel disease, children with recurrent abdominal pain and healthy children. Acta Paediatr. 2002;91:45-50.

Rugtveit J, Fagerhol MK. Age-dependent variations in fecal calprotectin concentrations in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2002;34(3):323-4.

Sidler MA, Leach ST, Day AS. Fecal S100A12 and fecal calprotectin as noninvasive markers for inflammatory bowel disease in children. Inflamm Bowel Dis. 2008;14:359-66.

van de Vijver E, Schreuder AB, Cnossen WR, et al. Safely ruling out inflammatory bowel disease in children and teenagers without referral for endoscopy. Arch Dis Child. 2012;97:1014–1018.

Bijlagen bij module 1.1

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1 tot 3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie[1]	Te ondernemen acties voor implementatie[2]	Verantwoordelijken voor acties[3]	Overige opmerkingen
Gebruik FCP in tweede en derdelijns ziekenhuizen als triagetest bij patiënten met een klinische verdenking op IBD om hoog risico van laag risico te onderscheiden en het aantal onterecht uitgevoerde endoscopische procedures te verminderen.	<1 jaar	Mogelijke kosten besparing door voorkomen onnodige endoscopieën	Verspreiding van de richtlijn	Geen kennis van de richtlijn	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen	NVK en andere verenigingen die de richtlijn autoriseren. Kinder-Maag-darm-leverartsen, Algemeen kinderartsen, Maag-darm-leverartsen	
Verricht geen endoscopisch onderzoek ter evaluatie van IBD wanneer het FCP lager is dan 100 µg/g.	<1 jaar	Mogelijke kosten besparing door voorkomen onnodige endoscopieën	Verspreiding van de richtlijn	Geen kennis van de richtlijn	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen	NVK en andere verenigingen die de richtlijn autoriseren. Kinder-Maag-darm-leverartsen, Algemeen kinderartsen, Maag-darm-leverartsen	
Verricht endoscopisch onderzoek wanneer het FCP hoger is dan 250 µg/g en colonpathogenen zijn uitgesloten.	<1 jaar	Mogelijke kosten besparing door voorkomen onnodige endoscopieën	Verspreiding van de richtlijn	Geen kennis van de richtlijn	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen	NVK en andere verenigingen die de richtlijn autoriseren. Kinder-Maag-darm-leverartsen, Algemeen kinderartsen, Maag-darm-leverartsen	
Verricht endoscopisch onderzoek, ongeacht de hoogte van het FCP,	<1 jaar	Geen	Verspreiding van de richtlijn	Geen kennis van de richtlijn	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen	NVK en andere verenigingen die de richtlijn autoriseren.	

wanneer er sprake is van persisterend rectaal bloedverlies.						Kinder-Maag-darm-leverartsen, Algemeen kinderartsen, Maag-darm-leverartsen	
Verricht MR-enterografie of video-capsuleonderzoek, wanneer er sprake is van een verhoogd FCP, maar er bij endoscopisch onderzoek van de bovenste en onderste tractus digestivus geen afwijkingen gevonden worden, en de verdenking op ZvC blijvend hoog is.	<1 jaar	Geen	Verspreiding van de richtlijn	Geen kennis van de richtlijn	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen	NVK en andere verenigingen die de richtlijn autoriseren. Kinder-Maag-darm-leverartsen, Algemeen kinderartsen, Maag-darm-leverartsen	

Evidence-tabellen

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

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Ashorn, 2009	Type of study: Prospective cohort Setting: Hospital for Children and Adolescents Helsinki	Inclusion criteria: children and adolescents examined for suspicion of IBD Exclusion criteria: not reported N= 73	Describe index test: FCP measured by enzyme immunoassay (PhiCal) in fecal samples. Cut-off point(s): FCP level higher than 100 μg/g was considered elevated.	Describe reference test[2]: Upper GI endoscopy, colonoscopy and histology Cut-off point(s): The presence and degree of inflammation were determined in the upper gastrointestinal	Time between the index test en reference test: FCP levels were assessed at the time of diagnosis For how many participants were no complete outcome data available? N=18 (25%), there were only 55 patients samples available for FCP analysis.	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available)[4]: FCP levels were elevated more frequently in IBD patients (89%, 39/44) compared to non-IBD cases (9%, 1/11, P < 0.001)	

[2] De referentiestandaard is de test waarmee definitief wordt aangetoond of iemand al dan niet ziek is. Idealiter is de referentiestandaard de Gouden standaard (100% sensitief en 100% specifiek). Let op! dit is niet de "comparison test/index 2".

[4] Beschrijf de statistische parameters voor de vergelijking van de indextest(en) met de referentietest, en voor de vergelijking tussen de indextesten onderling (als er twee of meer indextesten worden vergeleken).

	Country: Finland Conflicts of interest: not reported	Prevalence IBD (CD/UC/IBD-U)): 80% (18/36/6) Mean age ± SD: IBD: 13.8 yrs (2.7-19.9), Non-IBD: 8.1 yrs (5.8 – 14.9) Sex: 45% F Other important characteristics:	Comparator test[1]: Serological tests; anti-I2 and anti-OmpW, IgA, ASCA for both IgG and IgA isotypes Cut-off point(s): Equivocal/borderline results were interpreted as negative. Results exceeding 25 U for IgG and/or IgA ASCA were regarded as positive.	biopsies using the modified Sydney system.	Reasons for incomplete outcome data described? Nine patients diagnosed 5.3yrs (2.0-12.8yrs) before first available serum or feces sample.		
Canani, 2006	Type of study: Prospective cohort study Setting: Pediatric Gastroenterology Unit, University Federico II of Naples Country: Italy	Inclusion criteria: All children referred to the paediatric gastroenterology unit for initial assessment of suspected IBD. Exclusion criteria: Patients with symptoms or signs (right-lower quadrant mass or perianal disease or hematochezia) mandating a complete work-up for IBD were excluded. N= 49	Describe index test: FCP values were analysed by a commercial enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) (Calprest, Eurospital Trieste, Italy) Cut-off point(s): 95.3 µg/g Comparator test: Cellobiose and mannitol were measured; The IgA and IgG ASCA were	Describe reference test: Endoscopy with biopsies. Cut-off point(s): final diagnosis of IBD or non-IBD according to the presence or absence of previously reported clinical, radiographic, endoscopic and histopathologic criteria.	Time between the index test en reference test: FCP test was performed in all patients at the time of initial assessment. For how many participants were no complete outcome data available? N=4 Reasons for incomplete outcome data described? Withdrawn consent.	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Median FCP concentration in the IBD group was significantly higher compared with that of the non-IBD group ($p < 0.001$) without differences between CD and UC patients or between patients with and without small intestine involvement.	

[1] Comparator test is vergelijkbaar met de C uit de PICO van een interventievraag. Er kunnen ook meerdere tests worden vergeleken. Voeg die toe als comparator test 2 etc. Let op: de comparator test kan nooit de referentiestandaard zijn.

	Conflicts of interest: Not reported	Prevalence: 60% (27/45) IBD (CD:UC = 63:37) Mean age ± SD: Non-IBD 11,0 yrs (2.2), CD 14.5yrs (5.1), UC 11.0yrs (5.0) Sex: 53% M / 47% F Other important characteristics:	determined by a commercially available ELISA assay according to the instruction manuals (Medizym ASCA, ALIFAX, MEDIPAN Diagnostic, Selchow, Germany); To detect pANCA, an indirect immunofluorescence method was performed on commercially available slides (Bios GmbH, Munchen, Germany).				
Fagerberg, 2005	Type of study: prospective cohort study Setting: Department of Gastroenterology, Astrid Lindgren Children's Hospital, Stockholm, and the Department of Pediatrics,	Inclusion criteria: children (age between 6 and 17 years old) with gastrointestinal symptoms who were scheduled for colonoscopy to rule out IBD. Exclusion criteria: bacterial gastroenteritis detectable by fecal culture or serology and having any other chronic inflammatory disease. N=36 Prevalence IBD: 56%	Describe index test: FCP measured by Calprest, Europsital, Trieste, Italy Cut-off point(s): 50 µg/g Comparator test: Cut-off point(s):	Describe reference test: Complete ileocolonoscopy with histopathologic evaluations of mutlitple tissue samples. Cut-off point(s): Accepted conventional criteria for diagnosis of IBD	Time between the index test en reference test: median 3 days (range 0-37) For how many participants were no complete outcome data available? N=4 Reasons for incomplete outcome data described? Two delivered fecal sample after colonoscopy and in two children, assessment of colonic inflammation was not possible because of	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):Median FCP concentration was 349 µg/g (95% CI 213-440 µg/g) in the group with colonic inflammation compared with 16.5 µg/g (95%CI 6.9-28.2 µg/g) in the group without inflammation. The difference in median FCP concentrations was highly significant (p<0.00001). All children with IBD and the child with juvenile colon polyposis had FCP	Pre-selected group

	Central Hospital, Vasteras. Country: Sweden Conflicts of interest: not reported	Age range: 6.5-17.8yrs Sex: 17 M / 19 F (53% F) Other important characteristics:			incomplete colonoscopy with normal findings.	concentrations > 50 µg/g.	
Sidler, 2008	Type of study: prospective cohort study Setting: gastroenterology outpatient clinic at Syndey Children's Hospital, Randwick Country: Australia Conflicts of interest: not reported	Inclusion criteria: Children and adolescents presenting with GI symptoms suggestive of an organic gut disease and required further investigation based on clinical assessment. Exclusion criteria: previously established diagnosis of an organic gastrointestinal disease, infectious gastroenteritis, having used NSAID agents, antibiotics or corticosteroids in the preceding 2 weeks. N=61 Prevalence IBD: 51% (CD:UC 97:3) Age range: 2.2 -16.0	Describe index test: FCP level using PhiCal test (Nycomed, Oslo, Norway) Cut-off point(s): 50 ug/g Comparator test: Fecal S100A12 measured by an in-house ELISA using a previously published protocol. Cut-off point(s):	Describe reference test: All children underwent upper gastrointestinal endoscopy and complete ileocolonoscopy including multiple biopsies for histopathological verification. In addition to ileocolonoscopy, the small bowel was assessed by a small bowel follow-through. Cut-off point(s):	Time between the index test en reference test: stool sample collection prior to admission for GI endoscopy and colonoscopy, before the bowel preparation. For how many participants were no complete outcome data available? N 0 (%) Reasons for incomplete outcome data described? Not applicable.	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Children diagnosed with IBD (n=31) had elevated fecal s100A12 (median 55.2mg/kg) and calprotectin (median 1265 mg/kg) levels compared with the children without IBD (n=30; s100A12: median 1.1mg/kg, P<0.0001; calprotectin:median 30.5mg/kg;P<0.0001)	

		Sex IBD: 61% M / 39% F Sex non-IBD: 57% M / 43 F Other important characteristics:					
Vd Vijver, 2012	Type of study: prospectiv e cohort study Setting: outpatient clinics for general paediatrics and one tertiary care hospital (UMCG) Country: the Netherland s Conflicts of interest: not reported	Inclusion criteria: children and teenagers between 6 and 18 years of age with abdominal complaints were eligible for participation. Exclusion criteria: children < 6 years of age N=117 Prevalence confirmed IBD: 42 (36%) (24 CD, 17 UC, 2 IBDU) 32 functional abdominal pain. Mean age: 14yrs (range 6-18) Sex: 57 M / 60 F Other important characteristics:	Describe index test: FCP measurement by CALPRO ELISA test (ALP); Calpro AS, Lysaker, Norway. Cut-off point(s): positive FCP test when >50ug/g. Comparator test: Cut-off point(s):	Describe reference test: Confirmation of IBD was obtained after endoscopic and histologic evaluation (n=68) according to the Porto criteria. Diagnosis of non-IBD was made when other test results gave a convincing explanation of symptoms, or when symptoms had completely resolved at 6-month follow-up. Cut-off point(s):	Time between the index test en reference test: median time between FCP sampling and endoscopy was 22 days (range 0-79) in the confirmed IBD group and 42 days (0-164) in the non-IBD group (p=0.105) For how many participants were no complete outcome data available? N 49 Reasons for incomplete outcome data described? Choice of physician to not do an endoscopy.	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Pretest probability of IBD in the study population was 36%. Calpro (cutoff 50ug/g) was elevated in all children and teenagers with IBD (sens 100%, 95% CI 92-100%), and in 20 out of 75 patients without IBD (spec 73%, 95% CI 62-83%) Basing referral on a positive FCP test result in the absence of GI infection would have resulted in 22% negative ileocolonoscopies and no missed IBD cases. The reduction of negative endoscopies is significant (p=0.001)	
Holtman, 2016	Type of study: prospectiv	Inclusion criteria: Children aged 4 to 18 years who sought care for chronic diarrhea,	Describe index test: FCP measurement by	Describe reference test: Endoscopic assessment (esophagogastroduode	Time between the index test en reference test: 4 days and 8 days for children with IBD and	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): The speci city	

	e cohort study Setting: primary care practices and 4 general hospitals and 3 academic centers Country: the Netherlands Conflicts of interest: not reported	recurrent abdominal pain, or both were eligible. Exclusion criteria: Previous diagnosis of chronic organic gastroin- testinal disease; evaluation with endoscopy or FCP for gastrointestinal symptoms in 6 months before this study; difficulty in understanding questionnaires; children with long-term use (>3 months) of antibiotics, nonsteroidal anti- inflammatory drugs, or oral corticosteroids in the past 6 months, as well as those aged younger than 4 years. N=204 (114 primary care cohort en 90 referred cohort) Prevalence confirmed IBD: 8% (17/204) Mean age (range): Primary care chort: 9 (6-12) yrs. Referred cohort: 11 (7-15) yrs.	PhiCal (Calpro AS, Lysaker, Norway) Cut-off point(s): 50ug/g. Comparator test: Cut-off point(s):	noscopy, ileocolonoscopy, and histopathologic examination) or 1-year follow-up Cut-off point(s): according to the Porto criteria. A negative endoscopy was defined as the absence of endoscopic and histo- pathologic findings of IBD. Children were considered not to have IBD if, after 12 months, the attending phy- sician found no red flags or the pediatric gastroenter- ologist decided that red flags were not related to IBD.	without IBD, respectively. For how many participants were no complete outcome data available? In total, values were missing for 11 children (9.6%) in the primary care cohort and 5 (5.5%) in the referred cohort. Reasons for incomplete outcome data described? Choice of physician to not do an endoscopy.	of FCP in the primary care cohort was 0.87 (95% CI, 0.80-0.92). Among the 90 children in the referred cohort, 17 (19%) ultimately received a diagnosis of IBD. The sensitivity of FCP in the referred cohort was 0.99 (95% CI, 0.81-1.00).	

		Sex: 37% F (75/204) Other important characteristics:					

Data voor 2x2 tabel

Study reference	FCP Cut-off value (μg/g)	TP	FP	TN	FN	Sensitiviteit (95% BI)	Specificiteit (95% BI)	PPV	NPV
Fagerberg, 2005	50	20	2	14	0	97,6% (71,3 – 99,9)	85,3% (60,2 – 95,7)	90,1%	100%
Canani, 2006	95.3	25	2	16	2	92.6% (74,8 – 98,1)	88.9% (64,8 – 97,2)	92,6%	88,9%
Sidler, 2008	50	31	10	20	0	98,4% (79,4 – 99,9)	66,1% (48,1 – 80,4)	75,6%	100%
Ashorn, 2009	100	39	1	10	5	88,6% (75,5 – 95,2)	90,9% (56,1 – 98,7)	97,5%	66,7%
van de Vijver, 2012	50	42	20	55	0	98,8% (84 – 99,9)	73% (62 – 81,8)	67,7%	100%
Holtman, 2016	50	16	24	162	1	94,1% (68 – 99,2)	87,1% (81,5 – 91,2)	40%	99,4%

Risk of bias tabel

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
Ashorn, 2009	Was a consecutive or random sample of patients enrolled? Unclear Was a case-control design avoided? Unclear Did the study avoid inappropriate exclusions? Yes	Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard? /Unclear If a threshold was used, was it pre-specified? Yes	Is the reference standard likely to correctly classify the target condition? Yes Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test? Unclear	Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard? Unclear Did all patients receive a reference standard? Yes Did patients receive the same reference standard? Yes Were all patients included in the analysis?	Are there concerns that the included patients do not match the review question? Yes/No/Unclear Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question? Yes/No/Unclear Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?

				No	Yes/No/Unclear
	CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? **RISK: UNCLEAR**	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? **RISK: UNCLEAR**	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? **RISK: UNCLEAR**	CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias? **RISK: HIGH**	
Canani, 2006	Was a consecutive or random sample of patients enrolled? Yes Was a case-control design avoided? Yes Did the study avoid inappropriate exclusions? Yes	Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard? Yes If a threshold was used, was it pre-specified? Yes	Is the reference standard likely to correctly classify the target condition? Unclear Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test? Yes	Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard? Unclear Did all patients receive a reference standard? Yes Did patients receive the same reference standard? Unclear Were all patients included in the analysis? Yes	Are there concerns that the included patients do not match the review question? Yes/No/Unclear Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question? Yes/No/Unclear Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question? Yes/No/Unclear
	CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? **RISK: LOW**	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? **RISK: LOW**	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? **RISK: UNCLEAR**	CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias? **RISK: UNCLEAR**	
Fagerberg, 2005	Was a consecutive or random sample of patients enrolled? No Was a case-control design avoided? Yes	Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard? Yes	Is the reference standard likely to correctly classify the target condition? Yes Were the reference standard results interpreted without	Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard? Yes Did all patients receive a reference standard?	Are there concerns that the included patients do not match the review question? Yes/No/Unclear Are there concerns that the index test, its conduct, or

	Did the study avoid inappropriate exclusions? Unclear	If a threshold was used, was it pre-specified? Yes	knowledge of the results of the index test? Yes	Yes Did patients receive the same reference standard? No Were all patients included in the analysis? Yes	interpretation differ from the review question? Yes/No/Unclear Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question? Yes/No/Unclear
	CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? **RISK: /HIGH**	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? **RISK: LOW**	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? **RISK: LOW**	CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias? **RISK: HIGH**	
Sidler, 2008	Was a consecutive or random sample of patients enrolled? Yes Was a case-control design avoided? Yes Did the study avoid inappropriate exclusions? Unclear	Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard? Unclear If a threshold was used, was it pre-specified? No	Is the reference standard likely to correctly classify the target condition? Yes Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test? Unclear	Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard? Unclear Did all patients receive a reference standard? Yes Did patients receive the same reference standard? Yes Were all patients included in the analysis? Unclear	Are there concerns that the included patients do not match the review question? Yes/No/Unclear Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question? Yes/No/Unclear Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question? Yes/No/Unclear
	CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? **RISK: UNCLEAR**	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? **RISK: HIGH**	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? **RISK: UNCLEAR**	CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias? **RISK: UNCLEAR**	

Vd vijver, 2012	Was a consecutive or random sample of patients enrolled? Yes Was a case-control design avoided? Yes Did the study avoid inappropriate exclusions? Yes	Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard? Yes If a threshold was used, was it pre-specified? Yes	Is the reference standard likely to correctly classify the target condition? Unclear Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test? Yes	Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard? Yes Did all patients receive a reference standard? Yes Did patients receive the same reference standard? No Were all patients included in the analysis? Yes	Are there concerns that the included patients do not match the review question? Yes/No/Unclear Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question? Yes/No/Unclear Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question? Yes/No/Unclear
	CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? **RISK: LOW**	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? **RISK: LOW**	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? **RISK: UNCLEAR**	CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias? **RISK: HIGH**	
Holtman, 2016	Was a consecutive or random sample of patients enrolled? No Was a case-control design avoided? Yes Did the study avoid inappropriate exclusions? Yes	Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard? Yes If a threshold was used, was it pre-specified? Yes	Is the reference standard likely to correctly classify the target condition? Yes Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test? Yes	Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard? Yes Did all patients receive a reference standard? Yes Did patients receive the same reference standard? No Were all patients included in the analysis?	Are there concerns that the included patients do not match the review question? Yes/No/Unclear Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question? Yes/No/Unclear Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?

				Yes	Yes/No/Unclear
	CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? **RISK: HIGH**	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? **RISK: LOW**	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? **RISK: LOW**	CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias? **RISK: HIGH**	

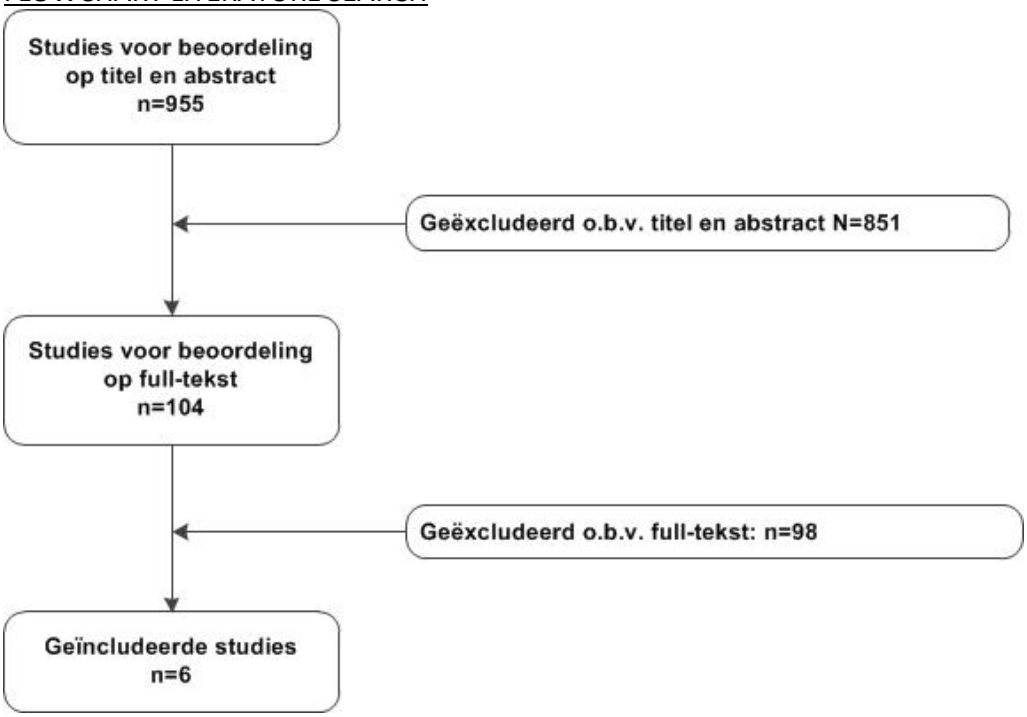
Zoekverantwoording

SEARCHSTRINGS

PUBMED: ("Inflammatory Bowel Diseases"(Mesh) OR inflammatory bowel disease*(tiab) OR IBD (tiab) OR ibd-u (tiab) OR Crohn*(tiab) OR Colitis (tiab)) AND ("Leukocyte L1 Antigen Complex"(Mesh) OR calprotectin (tiab) OR calgranulin(tiab)) AND ("Endoscopy, Gastrointestinal"(Mesh) OR colonoscop* (tiab) OR ileocolonoscop*(tiab) OR sigmoidoscop*(tiab) OR capsule endoscop* (tiab))

EMBASE: ('inflammatory bowel disease'/exp OR 'inflammatory bowel disease*':ab,ti OR ibd:ab,ti OR 'ibd-u':ab,ti OR crohn*:ab,ti OR colitis:ab,ti) AND ('calgranulin'/exp OR calgranulin:ab,ti OR calprotectin:ab,ti) AND ('gastrointestinal endoscopy'/exp OR colonoscop*:ab,ti OR ileocolonoscop*:ab,ti OR sigmoidoscop*:ab,ti OR 'capsule endoscop*':ab,ti)

FLOWCHART LITERATURE SEARCH



Exclusietabel

Tabel Exclusiena het lezen van het volledige artikel (n=98)

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Alrubaiy 2012	Congress abstract
Astle 2014	Congress abstract
Aujla 2013	Poster presentation
Auth 2015	Letter to the editor
Banerjee 2015	Only adult patients
Bar-Gil Shitrit 2017	Not suitable for meta-analysis
Ben-Horin 2016	Poster presentation
Bjarnason 2012	Congress abstract
BonnínTomàs 2007	No consistency in reference standard

Boyd 2016	Poster presentation
BožnarAlič 2014	Poster presentation
Bunn 2001	Wrong patient spectrum
Burri 2014	Only adult patients
Burri 2014	Congress abstract
Caviglia 2014	Only adult patients
Clark 2010	Congress abstract
Damms 2008	Only adult patients
David 2015	Wrong patient spectrum
Dhaliwal 2015	Poster presentation
Dhaliwal 2014	Congress abstract
Digby 2014	Congress abstract
D'Incà 2007	Only adult patients
Dranga 2015	Congress abstract
El-Badry 2010	No consistency in reference standard
Elias 2016	Only adult patients
Fraga 2012	Narrative review
García 2017	Wrong patient spectrum
GarcíaSánchezMdel 2006	Not published in English
Gudsoorkar 2016	Editorial
Hale 2015	Congress abstract
Hale 2015	Congress abstract
Hale 2016	Only adult patients
Hassan 2014	Congress abstract
Heida 2016	Not suitable for meta-analysis
Hradsky 2014	Not suitable for meta-analysis
Högberg 2017	Only adult patients
Iwańczak 2015	Not published in English
Jeffery 2009	Wrong patient spectrum
Jensen 2011	Only adult patients
Kakotrichi 2016	Congress abstract
Kalantari 2015	Only adult patients
Kennedy 2015	Wrong type of study (retrospective)
Kok 2012	Only adult patients
Kolho 2006	Wrong patient spectrum
Koulaouzidis 2010	Congress abstract
Krishnamoorthy 2011	Poster presentation
Kwapisz 2015	Only adult patients
Kwok 2016	Congress abstract
Lees 2010	Congress abstract
Lehto 2016	Poster presentation
Licata 2012	Only adult patients
Limburg 2000	Only adult patients
Logan 2010	Editorial
Lozoya 2017	Not suitable for meta-analysis
Maconi 2015	Wrong patient spectrum
Maheshwari 2014	Congress abstract
Maheshwari 2015	Congress abstract
Malik 2013	Congress abstract
McFarlane 2016	Only adult patients
Mishreki 2014	Congress abstract
Moroni 2012	Poster presentation
Mukhtar 2016	Congress abstract
Olafsdottir 2016	Wrong patient spectrum
Osipenko 2015	Not published in English
Otten 2008	Only adult patients
Pavlidis 2013	Only adult patients
Pavlidis 2015	Congress abstract
Perminow 2009	Wrong patient spectrum
Ricanek 2011	Congress abstract

Ricanek 2011	Only adult patients
Rodrigo 2007	Editorial
RomeroMascarell 2014	Poster presentation
Rosenfeld 2014	Congress abstract
Røseth 2003	Letter to the editor
Rouke 2015	Congress abstract
R. Shahein 2016	Congress abstract
SánchezBermúdez 2015	Congress abstract
Shitrit 2007	No consistency in reference standard
Silberer 2005	Wrong patient spectrum
Sipponen 2012	Wrong patient spectrum
Soubieres 2015	Congress abstract
Tavabie 2014	Narrative review
Taylor 2013	Congress abstract
Tomkins 2012	Congress abstract
Turvill 2012	No consistency in reference standard
Turvill 2016	Only adult patients
VanAssche 2011	Narrative review
VanDeVijver 2010	Congress abstract
VanDeVijver 2011	Congress abstract
VanRheenen 2014	Editorial
Walkden 2010	Congress abstract
Wang 2016	Poster presentation
Whitehead 2010	Congress abstract
Yang 2014	Not suitable for meta-analysis
Yun 2014	Congress abstract
Zaman 2013	Congress abstract

1.2.1 Rol van fecaal calprotectine bij monitoren van patiënten in remissie

Wat is de waarde van het fecaal calprotectine bij het monitoren van patiënten met IBD in remissie?

Doel: vroegherkenning van opvlamming van IBD.

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

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

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

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

P: kinderen tot 18 jaar met IBD;
Zoektermen: IBD, Crohn's disease, ulcereative colitis, IBD-unclassified, Child, pediatric.
I: fecaal Calprotectine;
Zoektermen: Leukocyte L1 Antigen Complex, Calprotectin.
C: endoscopie (ideale situatie), maar waarschijnlijker is PUCAI/PCDAI, CRP, Physician's Global Assessment, of 'need to start remission induction therapy';
Zoektermen: Endoscopy, Clinical index, CRP, PGA.
O: opvlamming, mucosal healing, noodzaak tot inductiebehandeling;
Zoektermen: Opvlamming risk, mucosal healing, need for therapy adjustment.

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

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

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

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

Samenvatting literatuur
Vroegherkenning van opvlamming
Beschrijving studies
De belangrijkste kenmerken en resultaten van de 11 geïncludeerde studies worden beschreven in een evidence-tabel.

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

Het totaalaantal patiënten per studie varieerde van 30 tot 181. In 1 studie werden zowel kinderen als volwassenen gevolgd (Dabritz, 2013), in de andere 10 studies uitsluitend volwassenen. Het vermoeden op een opvlamming werd bij 6 studies bevestigd met endoscopisch onderzoek, (Jauregui-Amezaga, 2014; Molander, 2015; Yamamoto, 2015;

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

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

Study	N of patients in follow-up	Age group	Study aim (Prospective if not otherwise specified)	Type of IBD	Proportion of patients with relapse	Median duration of follow-up	Frequency of diagnostic testing (scoring method)			
							Fecal calprotectin	Endoscopy	Clinical Activity score	CRP
Dabritz 2013 Germany	181	AC	Monitoring disease activity	UC (120); CD (61)	34%	10	Every 3 months or when suspicion of relapse		Every 3 months or when suspicion of relapse (P)CDAI, (P)UCAI	Every 3 months or when suspicion of relapse
De Vos 2013 Belgium, Norway	87	A	Monitoring disease activity	UC (87)	33%	12 or relapse	Every month	Baseline, week 52 (Sigmoidoscopy, Mayo endoscopic subscore)	Every 2 months or when suspicion of relapse (Partial Mayo score)	Every 2 months or when suspicion of relapse
Jauregui-Amezaga 2014 Spain	64	A	Evaluating accuracy of HR-rectosigmoidoscopy	UC (64)	27%	12 or relapse	Every 3 months	Baseline, 12 months or relapse (HR-rectosigmoidoscopy)	Every 3 months (Mayo score)	Every 3 months
Lasson 2015 Sweden	91	A	RCT comparing FC-based pharmacological intervention and usual care	UC (91), control group (40), intervention group (51)	Intervention group 35%; usual care 50%; overall 42%	18	Every month	Baseline (Sigmoidoscopy)	Baseline (Mayo score)	
Molander 2015 Finland	49	A	Monitoring and predicting disease activity after stopping anti-TNF therapy	UC (28); CD (16); IBD-U (5)	31%	12	0,1,2,3,4,5,6,8,10,12 months or when suspicion of relapse	0,4,12 months or when suspicion of relapse (Ileocolonoscopy SES-CD or Mayo endoscopic subscore (UC))	0,1,2,3,4,5,6,8,10,12 months or when suspicion of relapse (HBI (CD) or partial Mayo (UC))	0,1,2,3,4,5,6,8,10,12 months or when suspicion of relapse
Yamamoto 2015 Japan	80	A	Monitoring disease activity	UC-proctitis: (80)	30%	10	Every 2 months	Baseline and when suspicion of relapse (Endoscopy, UC-DAI score)	Every 2 months (UC-DAI score, PGA)	Every 2 months
Yamamoto 2015 Japan	60	A	Monitoring disease activity after restorative proctocolectomy	UC (60)	17%	12	Every 2 months	When suspicion of relapse and at study end when remained asymptomatic	Every 2 months (PDAI)	Every 2 months

								(12months)		
Yamamoto 2016 Japan	30	A	Monitoring disease activity after ileocolonic resection in CD	CD (30)	20%	24	Every 2 months	Baseline, when suspicion of relapse (FC > 140) or at end of follow-up (when remained asymptomatic)	Every 2 months (CDAI)	Every 2 months
Zhulina 2016 Sweden	104	A	Monitoring disease activity	CD (49): UC (55)	36%	24	Every 3 months until the first relapse or 24-month follow-up		Every 3 months (PGA)	
Langhorst 2016 Germany	91	A	Monitoring disease activity in UC	UC (91)	46%	12 or relapse	Baseline, after 1, 3, 6, 9 and 12 months or in the event of an acute flare	baseline, in the event of an acute flare when possible, or at the end of the 12-month period	Baseline, after 1, 3, 6, 9 and 12 months or in the event of an acute flare (CAI, UC-DAI score)	
Ferreiro Inglesias 2016 Spain	95	A	Monitoring and predicting disease activity under anti-TNF maintenance therapy	CD (71); UC (24)	31.6%	16	Baseline and at 4 month intervals for 1 year or until relapse		Baseline and at 2 month intervals (HBI, partial Mayo score)	Baseline and at 4 month intervals for 1 year or until relapse

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

Resultaten

Methodologische kwaliteit van de geïncludeerde onderzoeken

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

Diagnostische/voorspellende waarde

De meeste studies toonden aan dat asymptomatisch patiënten met FCP-concentraties buiten het streefgebied een grote kans hadden op een opvlamming in de daaropvolgende 2 tot 3 maanden. Wanneer het FCP steeg tot boven 250 µg/g bij patiënten zonder symptomen, bleek de kans op een opvlamming bij de volgende controle tussen de 45 en 83% te liggen. Wanneer twee achtereenvolgende FCP-metingen in het streefgebied (<250 µg/g) waren, was de kans op remissie bij de volgende controle 67 tot 100%. De studies

waren onderling moeilijk vergelijkbaar omdat verschillende FCP-afkapwaardes werden gehanteerd, het onderzoeksdesign varieerde en verschillende FCP ELISA's werden gebruikt.

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

Conclusie

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

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

Het meten van FCP is niet invasief, makkelijk uitvoerbaar en de uitslag is makkelijk interpreteerbaar (Mant, 2008), wat maakt dat deze test voor het monitoren van patiënten te prefereren is boven endoscopisch onderzoek (Peyrin-Biroulet, 2015; Papay, 2013).

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

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

FCP-afkapwaarde

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

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

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

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

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

Aanbevelingen

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

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

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

Literatuur

Berrill JW, Green JT, Hood K, et al. Symptoms of irritable bowel syndrome in patients with inflammatory bowel disease: examining the role of sub-clinical inflammation and the impact on clinical assessment of disease activity. Aliment Pharmacol Ther. 2013;38:44–51.

Best W, Becktel J, Singleton J, et al. Development of a Crohn's disease activity index. National cooperative Crohn's disease study. Gastroenterology. 1976;70:439–444.

Däbritz J, Langhorst J, Lügering A, et al. Improving opvlamming prediction in inflammatory bowel disease by neutrophil-derived S100A12. Inflamm Bowel Dis. 2013;19:1130–1138.

Darr U, Khan N. Treat to target in inflammatory bowel disease: an updated review of literature. Curr Treat Options Gastroenterol. 2017;15:116-125.

D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, et al. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2012;18:2218–2224.

Ferreiro-Iglesias R, Barreiro-de Acosta M, Lorenzo-Gonzalez A, et al. Accuracy of consecutive fecal calprotectin measurements to predict relpase in inflammatory bowel disease patients under maintenance with anti-TNF therapy. J Clin Gastroenterol. 2016;00:000–000.

Glasziou P, Irwig L, Mant D. Monitoring in chronic disease: a rational approach. BMJ. 2005;330:644-8.

Haisma SM, van Rheenen PF, Wagenmakers L, et al. Pre-analytical stool calprotectin stability is impaired at room temperature: implications for sample transport and storage.2018; In press.

Halpin SJ, Ford AC. Prevalence of symptoms meeting criteria for irritable bowel syndrome in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2012;107:1474–1482.

Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. Lancet. 1980;1:514.

Heida A, Dijkstra A, Dantuma SK, et al. A cross-sectional study on the perceptions and practices of teenagers with inflammatory bowel disease about repeated stool sampling. J Adolesc Heal. 2016;59:479-481.

Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1991;12:439–447.

Jauregui-Amezaga A, López-Cerón M, Aceituno M, et al. Accuracy of advanced endoscopy and fecal calprotectin for prediction of opvlamming in ulcerative colitis: a prospective study. Inflamm Bowel Dis. 2014;20: 1187–1193.

Langhorst J, Boone J, Lauche R, et al. Faecal Lactoferrin, Calprotectin, PMN-elastase, CRP, and White Blood Cell Count as Indicators for Mucosal Healing and Clinical Course of Disease in Patients with Mild to Moderate Ulcerative Colitis: Post Hoc Analysis of a Prospective Clinical Trial. Journal of Crohn's and Colitis, 2016,786–794.

Lasson A, Öhlman L, Stotzer PO, et al. Pharmacological intervention based on fecal calprotectin levels in patients with ulcerative colitis at high risk of a opvlamming: A prospective, randomized, controlled study. United Eur Gastroenterol J. 2015;3:72-79.

Lin JF, Chen JM, Zuo JH, et al. Meta-analysis: fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity. Inflamm Bowel Dis. 2014;20:1407–1415.

Mant D. A framework for developing and evaluating a monitoring strat- egy. In: Glasziou PP, Irwig L, Aronson JK (editors). Evidence-Based Medical Monitoring: From Principles to Practice. Oxford: Blackwell Publishing; 2008. pp 15–30.

Molander P, Färkkilä M, Ristimäki A, et al. Does fecal calprotectin predict short-term opvlamming after stopping TNFa-blocking agents in inflammatory bowel disease patients in deep remission? J Crohns Colitis. 2015;9:33–40.

Mosli MH, Zou G, Garg SK, et al. C-reactive protein, fecal calprotectin, and stool lactoferrin for detection of endoscopic activity in symptomatic inflammatory bowel disease patients: a systematic review and meta-anal- ysis. Am J Gastroenterol. 2015;110:802–819.

Osterman MT, Aberra FN, Cross R, et al. Mesalamine dose escalation reduces fecal calprotectin in patients with quiescent ulcerative colitis. Clin Gastroentol Hepatol. 2014;12:1887-1839.

Padoan A, D'Incà R, Scapellato ML, et al. Improving IBD diagnosis and monitoring by understanding preanalytical, analytical and biological fecal calprotectin variability. Clin Chem Lab Med. 2018;56:1926-1935.

Papay P, Ignjatovic A, Karmiris K, et al. Optimising monitoring in the management of Crohn's disease: a physician's perspective. J Crohns Colitis. 2013;7:653–669.
Pedersen N, Thielsen P, Martinsen L, et al. eHealth: individualization of mesalazine treatment through a self-managed web-based solution in mild-to-moderate ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis. 2014;20:2276-2285.
Pedersen N, Elkjaer M, Duricova D, et al. eHealth: individualisation of infliximab treatment and disease course via a self-managed web-based solution in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2012;36:840-849.
Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target. Am J Gastroenterol. 2015;110:1324–1338.
Pirinen T, Kolho KL, Simola P, et al. Parent-adolescent agreement on psychosocial symptoms and somatic complaints among adolescents with inflammatory bowel disease. Acta Paediatr. 2012;101:433–437.
Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. J Crohn's Colitis. 2014;8:1179-1207.
Sipponen T, Kolho KL. Fecal calprotecin in diagnosis and clinical assessment of inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol. 2015;50:74-80.
Turner D, Otley AR, Mack D, et al. Development, validation, and eval- uation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multi- center study. Gastroenterology. 2007;133:423–432.
de Vos M, Dewit O, D'Haens G, et al. Fast and sharp decrease in calprotectin predicts remission by infliximab in anti-TNF naïve patients with ulcerative colitis. J Crhons Colitis. 2012;6:557-562.
de Vos M, Louis EJ, Jahnsen J, et al. Consecutive fecal calprotectin measurements to predict opvlamming in patients with ulcerative colitis receiv- ing infliximab maintenance therapy. Inflamm Bowel Dis. 2013;19: 2111–2117.
Walmsley R, Ayres R, Pounder R, et al. A simple clinical colitis activity index. Gut. 1998;43:29–32.
Yamamoto T, Shimoyama T, Matsumoto K. Consecutive monitoring of FCP during mesalazine suppository therapy for active rectal inflammation in ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2015;42:549–558.
Yamamoto T, Shimoyama T, Bamba T, et al. Consecutive Monitoring of Fecal Calprotectin and Lactoferrin for the Early Diagnosis and Prediction of Pouchitis after Restorative Proctocolectomy for Ulcerative Colitis. Am J Gastroenterol 2015; 110:881–887.
Yamamoto T, Shimoyama T, Umegae S, et al. Serial monitoring of FCP for the assessment of endoscopic recurrence in asymptomatic patients after ileocolonic resection for Crohn's disease: a long-term prospective study. Ther Adv Gastroenterol 2016, Vol. 9(5) 664–670.
Zubin G, Peter L. Predicting endoscopic Crohn's disease activity before and after induction therapy in children: a comprehensive assessment of PCDAI, CRP, and fecal calprotectin. Inflamm Bowel Dis. 2015;21:1386–1391.
Zhulina Y, Cao Y, Amcoff K, et al. The prognostic significance of FCPin patients with inactive inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2016;44:495-504.

1.2.2 Rol van fecaal calprotectine bij monitoren van patienten met actieve IBD

Wat is de waarde van het fecaal calprotectine bij het monitoren van het effect van de behandeling bij patiënten met actieve IBD?

Doel: treat-to-target, oftewel doelgerichte behandeling.

Samenvatting literatuur

Deelvraag 1.2.2: Treat-to-target, oftewel doelgerichte behandeling

Beschrijving studies

Voor het beantwoorden van deze deelvraag werd dezelfde PICO gebruikt als voor de uitgangsvraag 1.2.1 (in de Richtlijnendatabase wordt hier een link naar de betreffende PICO toegevoegd). In tegenstelling tot de uitgangsvraag, waarbij studies werden uitgekozen met patiënten die op baseline in remissie waren, werd bij de selectie van literatuur nu juist gekozen voor studies waarbij de patiënten op baseline actieve ziekte hadden en gevolgd werden door middel van herhaaldelijke FCP-metingen.

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

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

In 7 studies werd de respons op behandeling geverifieerd aan de hand van endoscopisch onderzoek (Sipponen, 2008; Sipponen, 2010; Lykowska, 2011; Paul, 2013; Kolho, 2014; Pavlidis, 2016; Battat, 2017). In een van deze studies werd er zelfs 3x gescopieerd: voor de start van de inductiebehandeling, 3 maanden later, nadat de inductiebehandeling was beëindigd, en aan het einde van de follow-up periode (12 maand) (Lykowska, 2011). In 4 studies werd endoscopisch onderzoek verricht voor de start van de inductiebehandeling en aan het einde van de observatieperiode (Sipponen, 2008; Sipponen, 2010; Burri, 2015; Battat, 2017). In 2 studies werd enkel endoscopisch onderzoek verricht wanneer non-respons of loss of respons werd vermoed (Kolho, 2014; Pavlidis, 2016). In 4 studies werd een respons op behandeling geëvalueerd op basis van klinische activiteitsscores, al dan niet in combinatie met het meten van een CRP (Kolho, 2006; Laharie, 2011; Theede, 2014; Burri, 2015). Het tijdsinterval tussen de opeenvolgende FCP-metingen in de verschillende studies varieerde van 2 dagen tot 14 weken.

Resultaten

Methodologische kwaliteit van de geïncludeerde onderzoeken

De methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies is getoetst met behulp van de QUADAS-II checklist (QUality Assessment of studies of Diagnostic Accuracy included in

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

Diagnostische/voorspellende waarde

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

Bewijskracht van de literatuur

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

Conclusie

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

Overwegingen

Het evalueren van de effectiviteit van een behandeling wordt meestal gebaseerd op klinische activiteitsscores of serologische ontstekingsparameters (Sostegni, 2003; Vilela 2012. Deze markers zijn echter weinig specifiek en sensitief (Biroulet, 2014; Peyrin-Biroulet, 2014; Colombel, 2017). Gouden standaard voor het vaststellen van een goede respons is endoscopisch onderzoek, maar het is onwenselijk om patiënten daar te vaak aan bloot te stellen. Waar een oplopende trend van FCP een voorspeller is voor een op handen zijnde opvlamming, kan een dalende trend van FCP gebruikt worden om een

gunstige respons op behandeling vast te stellen (Røseth, 2004; Sipponen, 2008; Wagner, 2008; Gerasimidis, 2011; de Vos, 2012). FCP is daarmee wellicht een goede marker om de effectiviteit van een ingestelde therapie te monitoren.

Aanbeveling

Beschouw een behandeling als succesvol wanneer het FCP aanvankelijk hoog was en uiteindelijk gedaald is tot in het streefgebied (<250 µg/g).

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

Literatuur

Battat R, Kopylov U, Bessissow T, et al. Association Between Ustekinumab Trough Concentrations and Clinical, Biomarker, and Endoscopic Outcomes in Patients With Crohn's Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017;15(9):1427-1434.

Biroulet LP, Reinisch W, Colombel JF, et al. Clinical disease activity, C-reactive protein normalisation and mucosal healing in Crohn's disease in the SONIC trial. Gut. 2014;63:88–95.

Burri E, Beglinger C, von Felten S, et al. Fecal Calprotectin and the Clinical Activity Index Are Both Useful to Monitor Medical Treatment in Patients with Ulcerative Colitis. Dig Dis Sci. 2015;60:485–491.

Colombel JF, Keir ME, Scherl A, et al. Discrepancies between patient-reported outcomes, and endoscopic and histological appearance in UC. Gut. 2017;66(12):2063-2068.

Gerasimidis K, Nikolaou CK, Edwards CA, et al. Serial fecal calprotectin changes in children with Crohn's disease on treatment with exclusive enteral nutrition: associations with disease activity, treatment respons, and prediction of a clinical opvlamming. J Clin Gastroenterol. 2011;45:234–239.

Kolho KL, Raivio T, Lindahl H, et al. Fecal calpro- tectin remains high during glucocorticoid therapy in children with inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol. 2006;41:720–5.

Kolho KL, Taina Sipponen T. The long-term outcome of anti-tumor necrosis factor-α therapy related to fecal calprotectin values during induction therapy in pediatric inflammatory bowel disease, Scandinavian Journal of Gastroenterology, 49:4, 434-441.

Laharie D, Mesli S, El Hajbi F, et al. Prediction of Crohn's disease opvlamming with FCP in infliximab responders: a prospective study. Aliment Pharmacol Ther 2011;34:462–9.

Lykowska-Szuber L, Klimczak K, Eder P, et al. Diagnostic importance of faecal markers in long-term monitoring of anti-TNF-a therapy in primary responders with Crohn's disease. Gastroenterology Rev. 2016;11 (4): 232–238.

Paul S, Del Tedesco E, Marotte H, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Infliximab and Mucosal Healing in Inflammatory Bowel Disease: A Prospective Study. Inflamm Bowel Dis. 2013;19:2568–2576.

Pavlidis P, Gulati S, Dubois P, et al. Early change in FCP predicts primary non-respons to anti-TNFα therapy in Crohn's disease, Scandinavian Journal of Gastroenterology. 51:12, 1447-1452.

Peyrin-Biroulet L, Reinisch W, Colombel JF, et al. Clinical disease activity, C-reactive protein normalisation and mucosal healing in Crohn's disease in the SONIC trial. Gut 2014;63:88–95.

Røseth AG, Aadland E, Grzyb K. Normalization of faecal cal- protectin: a predictor of mucosal healing in patients with inflam- matory bowel disease. Scand J Gastroenterol. 2004;39:1017–20.

Sipponen T, Kolho KL. FCP in children with clinically quiescent inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol. 2010;45:872–7.

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;14:1392–1398.

Sostegni R, Daperno M, Scaglione N, et al. Review article: Crohn's disease: monitoring disease activity. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17:11–17.

Theede K, Kiszka-Kanowitz M, Mertz Nielsen A, et al. The correlation between fecal calprotectin, simple clinical colitis activity index and biochemical markers in ulcerative colitis during high-dose steroid treatment, Scandinavian Journal of Gastroenterology. 49:4, 418-423.

Vilela EG, Torres HO, Martins FP. Evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease and ulcerative colitis. World J Gas- troenterol. 2012;18:872–881.

de Vos M, Dewit O, D'Haens G, et al. Fast and sharp decrease in calprotectin predicts remission by infliximab in anti-TNF naive patients with ulcerative colitis. J Crohns Colitis. 2012;6:557–562.

Wagner M, Peterson CGB, Ridefelt P, et al. Fecal markers of inflammation used as surrogate markers for treatment outcome in relapsing inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 2008;14:5584–5589; discussion 5588.

Bijlagen bij module 1.2

Implementatieplan

Aanbeveling	**Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1 tot 3 jaar of >3 jaar**	**Verwacht effect op kosten**	**Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)**	**Mogelijke barrières voor implementatie[1]**	**Te ondernemen acties voor implementatie[2]**	**Verantwoordelijken voor acties[3]**	**Overige opmerkingen**
Gebruik FCP om het verloop van de ziekte in de tijd te monitoren bij alle patiënten met IBD. • FCP-concentraties in het streefgebied onder de 250 µg/g correleren met ziekte remissie. • Bij FCP-concentraties boven het streefgebied kan overwogen worden de darmmucosa endoscopisch te evalueren en de behandeling te intensiveren.	<1 jaar	Mogelijke kosten besparing door voorkomen van onnodige enodscopieen	Verspreiding van de richtlijn	Geen kennis van de richtlijn	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen	NVK en andere verenigingen die de richtlijn autoriseren. Kinder-Maag-darm-leverartsen, Algemeen kinderartsen, Maag-darm-leverartsen	
Gebruik voor het monitoren van de FCP-concentratie bij een patiënt steeds dezelfde testkit.	<1 jaar	Mogelijke kosten besparing door voorkomen van onnodige enodscopieen	Verspreiding van de richtlijn	Geen kennis van de richtlijn Beperkte mogelijkheden tot verrichten diagnostische testen	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen	NVK en andere verenigingen die de richtlijn autoriseren. Kinder-Maag-darm-leverartsen, Algemeen kinderartsen, Maag-darm-leverartsen	
Beschouw een behandeling als succesvol wanneer het FCP aanvankelijk hoog was en uiteindelijk gedaald is tot in het streefgebied (<250 µg/g).	<1 jaar	Geen	Verspreiding van de richtlijn	Tijdsgebrek tijdens consult	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen	NVK en andere verenigingen die de richtlijn autoriseren. Kinder-Maag-darm-leverartsen, Algemeen	

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

Evidence-tabellen

Wat is de waarde van het fecaal calprotectine bij het monitoren van kinderen met IBD in remissie?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Yamamoto, 2015 AP&T	Type of study: prospective single-center study Setting: Yokkaichi Hazu Medical Centre. Country: Japan Conflicts of interest: not reported	Inclusion criteria: Age 18-75yr, endoscopic en histologic diagnosis of UC, the severity of the current exacerbation was mildly or moderately active UC, obvious blood in the stool at entry, active endoscopic inflammation limited to the rectum at entry. Exclusion criteria: (i) patients who had received sal-azosulfapyridine suppository, mesalazine enema (oral, intravenous, intramuscular or rectal) corticosteroids, im-munosuppressants (including tacrolimus,	Describe index test: FCP measurement performed at clinical visits, every 8 weeks during the treatment with mesalazine suppositories. FCP was measured by a quantitative enzyme immunoassay (Human Calpro-tectin Enzyme-linked immunosorbent assay Kit; Cell Sci-ences Inc., Canton, MA, USA). Cut-off point(s): 55 ug/g	Describe reference test: Endoscopic disease activity assessed to the UC-DAI score. Cut-off point(s): In this study, mildly active disease was defined as 3 ≤ UC-DAI ≤ 5, and moderately active disease as 6 ≤ UC-DAI ≤ 9.	Time between the index test en reference test: not reported. For how many participants were no complete outcome data available? N 20 (11%) Reasons for incomplete outcome data described? They ceased the suppository treatment during induction therapy, and dropped out of the study.	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): The median FCP level significantly decreased at entry versus at week 8, p=0.0003. The endoscopic scores both at entry and at week 8 significantly correlated with the levels of FCP.	

		azathioprine, mercaptopurine) or tumour necrosis factor (TNF)-a blocking agents for the current exacerbation; (ii) had received nonsteroidal anti-inflammatory drugs, anti-diar- rhoeal (loperamide or codeine) or anti-spasmodic medi-cations prior to entry; and (iii) active endoscopic inflammation in the colon above the rectum at entry. N=180 (Eighty (68%) of the 118 patients with remission continued the treatment (30 with decreased frequency of suppository administration). Median age, range: 35 (18-74)yrs Sex: 94 M / 66 F Other important characteristics:	Comparator test: Clinical activity score every 2 months (UC-DAI or PGA); CRP every 2 months. Cut-off point(s):				
Lasson, 2014	Type of study: prospectiv e RCT	Inclusion criteria: adult patients with UC in clinical remission, but with at least one flare-up	Describe index test: Stool sampling within 2 weeks of inclusion and	Describe reference test: flexible sigmoidoscopy performed within 2	Time between the index test en reference test: not reported	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): There were	

	Setting: 5 gastroenterology units Country: Sweden Conflicts of interest:	during the previous year. The patients were followed for 18 months. Exclusion criteria: patients on anti-TNF therapy, corticosteroids or NSAIDs, prior colon resection, pregnant patients, comorbid disease. N=91 (51 interventie, 40 controls) Prevalence: Median age (range): 41 (18-69) Sex: 38 M / 53 F Other important characteristics:	thereafter monthly, for 18 months. Determined the FCP concentrations using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (Calprotectin ELISA; Bühlmann Laboratories AG, Basel, Switzerland) Cut-off point(s): normal when < 50 µg/g , dose escalation when > 300 µg/g twice (when intervention group) Comparator test: Clinical activity score by Mayo score at baseline. Cut-off point(s):	weeks from the inclusion date. The validated Short Health Scale was assessed. Relapses were verified by endoscopy in 25 patients (15 in de interventiegroep en 10 in de control groep) Cut-off point(s):	For how many participants were no complete outcome data available? N 18 Reasons for incomplete outcome data described? Eighteen patients were excluded (Figure 1). Another patient terminated his participation after the first opvlamming.	relapses in 18 (35.3%) and 20 (50.0%) patients in the intervention and the control groups, respectively (p1⁄40.23); and 28 (54.9%) patients in the intervention group and 28 (70.0%) patients in the control group had a FCP> 300 µg/g, of which 8 (28.6%) and 16 (57.1%) relapsed, respectively (p < 0.05)	
De Vos, 2013	Type of study: 1-year prospective multicentre open-label longitudinal study	Inclusion criteria: adult patients with UC in clinical remission under infliximab maintenance therapy (or responding to ifx induction therapy) Exclusion criteria: cyclosporine treatment in the last months before	Describe index test: patients provided a single stool sample every 4 weeks. FCP levels were measured using PhiCal enzyme-linked immunoassay kit (Scimedx, Denville, NJ)	Describe reference test: Sigmoidoscopie performed at inclusion and at study end (week 52, except those who required a change in treatment due to relapses.	Time between the index test en reference test: not reported For how many participants were no complete outcome data available? N 26 (%), but	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Main objective: determine whether FCP levels can potentially be used in clinical practice to monitor and/or predict disease activity in	

	Setting: 17 centers in Belgium and 7 in Norway Country: Conflicts of interest:	inclusion, change in immunomodulator dose in the last 4 weeks, evidence of active infection, active tuberculosis, heart failure NYHA class 3-4, colon cancer or dysplasia, and severe or unstable hepatic, gastrointestinal, cardiovascular, respiratory, neurological, psychiatric, haematological, or renal disease. N= 87 in analyse (total 113) Prevalence: Mean age ± SD: 48 ± 15yrs Sex: 51 M / 62 F Other important characteristics:	Cut-off point(s): 300 ug/g Comparator test: Clinical activity score using Partial Mayo score and CRP every 2 months or when suspicion of relapses Cut-off point(s):	Cut-off point(s): Mayo endoscopic subcscore (0, normal, 1 mild, 2 moderate, 3 severe).	these patients were all excluded Reasons for incomplete outcome data described? Insufficient stool samples or missing sigmoidoscopy result at week 52, remaining 87 patients for final analysis.	patients with UC under infliximab maintenance therapy	
Yamamoto, 2015 AM J Gastroent	Type of study: prospective, single-center study	Inclusion criteria: (i) patients who were between 20 and 70 years of age; (ii) patients who were diagnosed with histologi- cally con rmed UC; and (iii) patients who had ileostomy closure following total	Describe index test: Patients provided a stool sample for the measurement of calpro- tectin and lactoferrin at the clinic visits, every 2 months a er the ileostomy closure.	Describe reference test: When patients had clinical symptoms suggestive of pouchitis at the clinic visits, endoscopic examination was immediately undertaken. In	Time between the index test en reference test: Not reported For how many participants were no complete outcome data available?	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): A cutoff value of 56 μg/g for FCP had a sensitivity of 100% and a specificity of 84% to predict pouchitis, whereas a cutoff value	

	Setting: The Yokkaichi Hazu Medical Center Country: Japan Conflicts of interest:	proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis for medically refractory UC. Exclusion criteria: i) patients who developed pouch-related complications (anastomotic leak, pelvic abscess, pouch stula, anastomotic stricture); and (ii) patients who were taking antibiotics, nonsteroidal anti-in amma- tory agents, 5-aminosalicylic acids, corticosteroids, or immunosup- pressive medications within 1 month of the entry to the study. N=60 Prevalence: Median age (range): 34 (21–64) years Sex: 37 M / 23 F Other important characteristics:	FCP was measured by a quantita- tive enzyme immunoassay (Human Calprotectin enzyme-linked immunosorbent assay Kit, Cell Sciences, Canton, MA). Cut-off point(s): 56 ug/g Comparator test: Pouchitis Disease Activity Index (PDAI) assessed every 2 months up to 12 months follow-up after the ileostomy closure. Cut-off point(s):	contrast, all asymptomatic patients underwent endoscopy at the end of this study (12 months a er the ileostomy closure). During the endoscopy, the biopsies were obtained from the ileal pouch in each patient. Cut-off point(s): Pouchitis was de ned as a PDAI score (maximum score: 18) of ≥7.	N (%) Reasons for incomplete outcome data described?	of 50 µg/g for lactoferrin had a sensitivity of 90% and a specificity of 86%.	
Yamamoto, 2016	Type of study: prospectiv	Inclusion criteria: (1) patients who were between 20 and 70 years	Describe index test: FC measurement was performed at	Describe reference test: Endoscopy Baseline, when	Time between the index test en reference test: When the FCP level was	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if	

	e, single-center study Setting: The Yokkaichi Hazu Medical Center Country: Japan Conflicts of interest:	of age; (2) patients who had undergone ileocolonic resection and primary anastomosis for active CD; (3) patients in clinical remission (CD activity index (CDAI) score (Best *et al.* 1976) < 150), who had no endoscopic recur- rence at ileocolonoscopy 6–12 months after sur- gery; and (4) patients who agreed to undergo endoscopic examination during the study period. Exclusion criteria: (1) patients in whom a defunctioning stoma was created for the protection of ileocolonic anastomosis; (2) patients who had gastroduodenal, jejunal, or proximal ileal disease at the time of surgery; and (3) patients with active colonic or anorectal disease at ileocolonoscopy. N=30 Prevalence: Median age (range): 32 (21–48) years	clinical visits, every 2 months during the study period. FCP was measured using a commercially available NS-Prime automatic analyser (Alfresa Pharma Corporation, Osaka, Japan) Cut-off point(s): 140 ug/g Comparator test: Cut-off point(s):	suspicion of relapses (FCP > 140) or at end of follow-up (when remained asymptomatic) The endoscopic severity of inflammation in the neoterminal ileum was graded according to Rutgeerts and colleagues (Rutgeerts *et al.* 1990). Cut-off point(s): Endoscopic recurrence was defined as a Rutgeerts score ⩾ i2.	elevated (⩾140 µg/g), a second ileocolonoscopy was immediately (within 1 week) undertaken. For how many participants were no complete outcome data available? N (%) Reasons for incomplete outcome data described?	available): The incidence of endoscopic recurrence was significantly higher in patients with elevation of FCP levels *versus* those with maintained low FCP levels (75% *versus* 9%). A cut-off value of 140 µg/g for FCP had a sensitivity of 75%, a specificity of 91%, a positive predictive value of 75%, a negative predictive value of 91% and a diagnostic accuracy of 87% to detect endoscopic recurrence.	

		Sex: 17 M / 13 F Other important characteristics:					
Zhulina, 2016	Type of study: 24 month prospectiv e study Setting: outpatient gastroente rology clinic Country: Sweden Conflicts of interest:	Inclusion criteria: patients aged 18 years or older, with a confirmed diagnosis of CD or UC and in clinical remission based on the PGA. Exclusion criteria: previous substantial surgical resections or any other systemic disease. N=104 (49CD, 55 UC) Prevalence: Median age (IQR): CD opvlamming 50 (42–61), CD remission 58 (41–64) UC opvlamming 56 (38–65) UC remission 59 (49–65) Sex: 50 M / 54 F Other important characteristics:	Describe index test: faecal sample at baseline and every third month until the first relapse or 24-month follow-up. Cut-off point(s): <250, 250-500, >500 ug/g Comparator test: Cut-off point(s):	Describe reference test: Questionnaire which included questions on patient-reported outcome measure (nr of stools/day, abdominal pain, blood and mucus in stool), QOL, …etc. Cut-off point(s): relapse defined as Increasing symptoms necessitating intensified medical therapy or surgery.	Time between the index test en reference test: not reported For how many participants were no complete outcome data available? N 43 Reasons for incomplete outcome data described? 43 patients did not provide a faecal sample on one or more occasions	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): A doubling of FCP level between two consecutively collected samples was associated with a 101% increased risk of relapse (HR: 2.01; 95% CI: 1.53–2.65; P < 0.001).	
Molande r, 2015	Type of study: prospectiv	Inclusion criteria: patients over 18 yrs of age, had established IBD	Describe index test: FCP was assayed by immunoassay	Describe reference test: All patients underwent an	Time between the index test en reference test:	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if	

	e multicentre study Setting: Country: Finland Conflicts of interest:	diagnoses, had received anti-TNFa maintenance therapy for at least 11 months and had been in corticosteroid-free remission over the previous 6 months before the inclusion. Maintenance therapy was unaltered during the prospective follow-up after discontinuation of anti-TNFa. Exclusion criteria: escalation of anti-TNFa during the last 6 months, history of relapse after stopping anti-TNFa, perianal disease with no other effective medication available, severe arthritis as a concomitant indication for TNFa blocking therapy and pregnancy. N=49 (52 at the start) Prevalence:16 CD, 33 UC/IBDU Mean age ± SD: not reported, only age at diagnosis Sex: 26 M / 23 F	(CALPRO Calprotectin ELISA Test (ALP); CALPRO AS, Lysaker, Norway) Cut-off point(s): prior to inclusion all patients had FC < 100ug/g, valued as normal levels. Comparator test: Clinical activity assessment based on HBI or partial Mayo score Cut-off point(s):Control visits with clinical activity assessment and stool sampling were performed every 4 weeks up to six months and thereafter every 2 months up to the end of the study. In case of clinical relapse, the patients provided a stool sample for FC measurement.	ileocolonoscopy routinely at 4 (n=41/) and 12 months (n=31/34) after the drug withdrawal with biopsies. Endoscopy was not repeated in patients who had undergone the routine follow-up scopy within 2 months prior relapse and the endoscopic disease acitivty had been at least moderate. Cut-off point(s): endoscopic activity was assessed by the SES-CD or the Mayo-score in UC.	For how many participants were no complete outcome data available? N 3 Reasons for incomplete outcome data described? due to lack of follow-up FCP samples.	available): 15/49 relapsed (31%). The other 69% remained in remission. Patients relapsing showed constantly elevated FCP levels for a median of 94 (13-317) days before the relapse. Significant increase in median FCP levels was seen 2 (p=0.0013) and 6 (p=0.0029) months before endoscopic relapse. Constantly normal FCP concentrations were highly predictive for clinical and endoscopic remission.	

		Other important characteristics:					
Langhorst, 2016	Type of study: single centre trial Setting: department for internal and Integrative Medicine, Essen-Mitte Country: Germany Conflicts of interest:	Inclusion criteria: previous diagnosis of UC, verified by the defining symptoms (rectal bleeding, diarrhoea), endoscopy and histopathology, age > 18yrs and </= 75yrs, inactive UC defined by CAI score </=4 Exclusion criteria: clinically active disease at baseline using CAI, treatment within the previous 3 months with biological therapies or immunosuppressive drugs (azathioprine, methotrexate), infectious or chronic active colitis, relevant somatic comorbidities, pregnancy. N=91 Prevalence: Mean age ± SD: 48.1 ± 13.4yrs Sex: 46 M / 45 F	Describe index test: Blood (WBC and CRP) and faecal samples (FCP, FLA and PMN-e) collected at baseline and at each of the scheduled time points or in the event of an acute flare. Cut-off point(s): FCP >50ug/g Comparator test: Cut-off point(s): Follow-up for 12 months or until opvlamming.	Describe reference test: CAI was calculated at six predefined time points (baseline, after 1, 3, 6, 9 and 12 months) and in addition when the patient reported symptoms of an acute flare. Sigmoidoscopy with histology was performed at baseline, in the event of an acute flare when possible, or at the end of the 12-month period, to determine the presence of mucosal inflammation. Cut-off point(s):	Time between the index test en reference test: not reported For how many participants were no complete outcome data available? N (%) Reasons for incomplete outcome data described?	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Faecal biomarkers FLA, CAL, and PMN-e were able to distinguish between UC patients with mucosal healing from clinical remission and mild disease, showed significant correlations with endoscopy, and were predictive of a flare.	

		Other important characteristics:					
Jaergui-Amezaga, 2014	Type of study: prospective study Setting: outpatient clinic of gastroenteroly department at the Hospital Clinic of Barcelona Country: Spain Conflicts of interest:	Inclusion criteria: clinically inactive patients with UC assessed by a partial Mayo score </= 1 defined as normal stool frequency or 1 to 2 more stools than normal, no rectal bleeding, and normal PGA during at least 3 consecutive months. Exclusion criteria: patients who received induction treatment or dose adjustment including oral or topical steroids (any dose) oral mesalamine at doses of 3g/day or higher, rectal 5-ASA acid at doses higher than 3g/week, or anti-TNF within the previous 3 months, patients with severe concomitant diseases, pregnant women. N=64 Prevalence: Mean age ± SD: 46 ± 13.6/15.9	Describe index test: FC determined at inclusion and every 3 months until the end of the study by a commercial kit (Cerba Internacional, Sabadell, Spain) Cut-off point(s): 250 µg/g Comparator test: Clinical activity using Mayo score and classical serum biomarkers (CRP, ESR, leukocytes, platelets, albumin and haemoglobin) Cut-off point(s):	Describe reference test: High-resolution rectosigmoidoscopy was performed at baseline and at the end of follow-up (52 weeks or relapse). Cut-off point(s):	Time between the index test en reference test: Not reported For how many participants were no complete outcome data available? N 6 Reasons for incomplete outcome data described? 6 patients were lost to follow-up.	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): The proportion of patients who relapsed was significantly higher in the group of patients with FCP ≥ 250 µg/g (7/14 (50%)) compared with patients with FCP < 250 µg/g (10/49 (20%)), odd ratio=3.9 (95%CI 1.1-13.7)	

		Sex: 30 M / 34 F Other important characteristics:					
Ferreiro Inglesias, 2016	Type of study: prospective longitudinal cohort study Setting: IBD unit of the Department of Gastroenterology of the University Hospital Santiago de Compostela Country: Spain Conflicts of interest:	Inclusion criteria: patients aged 18 or older with a previous diagnosis of IBD based on clinical, endoscopic, radiologic, and histologic criteria were considered for inclusion in the study. Patients had to be in clinical remission for at least 6 months on maintenance adalimumab or infliximab therapy. Exclusion criteria: patients receiving different regimens, any antibiotic or NSAID therapy within the 6 months before inclusion, as well as pregnant, pouchitis, and the presence of any relevant cardiorespiratory, liver, haematological, neurological, renal, or serious psychiatric disorders. N=95 for final anaylsis (total inclusion of 106) Prevalence: 71 CD, 24 UC	Describe index test: FCP measurement at inclusion and every 4 months using Bühlmann Quantum Blue reader. Cut-off point(s): the lower range was 30 to 300 µg/g, the higher rangse covers 30 to 1800 µg/g. Comparator test: ESR and CRP measurement at inclusion and at 4 month intervals for 1 year or until relapse. Cut-off point(s):	Describe reference test: Harvey-Bradshaw index or Mayo partial index, assessed at inclusion and at 2 month intervals on the day of ADA or IFX administration up to the end of the study. Cut-off point(s): relapse in CD was defined as a Harvey-Bradshaw index >4, and in UC as a Mayo partial index >2. End of the study was defined by the diagnosis of relapse or by the end of the 16-month fol- low-up period.	Time between the index test en reference test: not reported For how many participants were no complete outcome data available? N 11 Reasons for incomplete outcome data described? Eleven of them were lost over follow-up	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Median FCP concentration at inclusion was significantly higher in IBD patients in whom the disease relapsed at any time over the follow-up (311 µg/g, range 30-1800) than in IBD patients in whom the disease maintained in remission (53 µg/g, range 30-483, p<0.005).	

		Mean age, range: 44y (18-78) Sex: % M / 50.5% F Other important characteristics:					
Däbritz, 2013	Type of study: propspecti ve multicentre study Setting: 4 independe nt German outpatient clinics specialized in IBD Country: Germany Conflicts of interest:	Inclusion criteria: pediatric and adult patients with CD and UC in remission Exclusion criteria: patients with coexisting cardiopulmonary, hepatic, renal, neurologic, psychiatric and rheumatologic disease, a history of HIV and/or viral hepatitis N=181 (61 CD, 120 UC), (34 <16yr) Prevalence: Median age, range: 37.4yrs (3.5-74.6) Sex: 82 M / 99 F Other important characteristics:	Describe index test: Stool concentrations of S100A12 (Calgranulin C) determined by a double-sandwich ELISA. Cut-off point(s): Interval between measurements: assessments at three month intervals or when relapse occurred Comparator test: Fecal calprotectin concentrations determined by ELISA (Immundiagnostik AG, Bensheim, Germany)	Describe reference test: Disease activity determined by disease activity assessment based on the (P)CDAI and the (P)UCAI. Cut-off point(s): Remission was defined as CDAI < 150, PCDAI < 11, UCAI < 5 and PUCAI <10.	Time between the index test en reference test: not reported For how many participants were no complete outcome data available? N not reported Reasons for incomplete outcome data described? No.	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Fecal S100A12 was significantly higher in patients with active CD (1.5 mg/kg; 0.1–175 mg/kg; n 1⁄4 57) compared with patients with CD in remission (0.7 mg/kg; 0.1–97 mg/kg; n 1⁄4 122; P , 0.01)	

			Cut-off point(s): 15 µg/g µg/g (= upper limiti normal range) AND CRP (<4.5mg/L = normal)				

Monitoring asymptomatic patients with IBD (n=11)

Wat is de waarde van het fecaal calprotectine bij het meten van 'respons to treatment' van kinderen met een IBD?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Kolho, 2006	Type of study: prospective cohort study Setting: pediatric gastroenterology centers at the Helsinki University Central Hospital Country: Finland Conflicts of interest:	Study aim: The aim of this study was to assess whether the changes in fecal calprotectin levels reflect therapeutic responss. In- and exclusion criteria: Fecal specimens were assayed for calprotectin in 57 children undergoing colonoscopy. Among these children, 31 had IBD (UC n /16, Crohn's disease n /9, indeterminate disease n /6), 13 children had a non-IBD disease, and 13 children had no abnorm- alities as confirmed by macroscopic and histological investigation of the intestine. Fecal calprotectin was prospectively assessed in 15 patients who were prescribed peroral glucocorticoid therapy on clinical grounds.	Describe index test: Fecal calprotectin was assessed with an enzyme immunoassay (Phical Test; Calpro AS, Oslo) at the start of treatment, at 2 and 4 weeks and thereafter at 4-week intervals until 4 weeks after discontinuation of the steroid. Cut-off point(s): 100 µg/g for active IBD or 50 µg/g Comparator test: Cut-off point(s):	Describe reference test: Endoscopies were performed routinely and biospies were taken. Blood sampling Questionnaire concerning clinical symptoms Cut-off point(s): Histologic findings related to chronic inflammatory bowel disease were graded as mild (chronic inflammatory infiltration, no acute inflammatory infiltration, no or mild architectural disorder), moderate (acute in-flammatory infiltration, mild crypt injury, some crypt abscesses), or severe colitis (excessive crypt injury with crypt abscesses and ulcerations)	Time between the index test en reference test: Fecal specimens were taken at the time of colonoscopy (n /26), within one month (n / 17), or within 3 months (n /14). For how many participants were no complete outcome data available? N (%) Reasons for incomplete outcome data described?	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): FCP was ≤ 100 µg/g in 70% of the children with normal findings on colonoscopy or a non-IBD disease. FCP was ≥ 100 µg/g in all but one child with active IBD and in 13/15 of those children who were introduced to glucocorticoids by the clinicians. FCP values decreased within 4 weeks in line with clinical improvement in 7 children and normalized in 4/15 children during the follow-up. Fecal calprotectin increased in 5/8 of the non-steroid-dependent children after discontinuation of glucocorticoids.	

		N=57 of which only 13 were followed up Prevalence: 31 IBD (16 UC, 9 CD, 6 IBDU) Mean age, range: 13yrs (4.6-18yrs) Sex: 8 M / 7 F Other important characteristics:					
Kolho, 2014	Type of study: prospectiv e cohort study Setting: children's Hospital, Helsinki Country: Finland Conflicts of interest:	Study aim: long-term prognosis related to the FC value respons to infliximab induction therapy Inclusion criteria: pediatric patients with IBD entering IFX maintenance therapy Exclusion criteria: primary nonresponders and patients not providing the requested stool samples. N=76 Prevalence: Median age (range): 14.6 (range 6.5–18) Sex: 44 M	Describe index test: Stool samples for FCP measurement by a quantitative immunoassay (PhiCal Test, Calpro AS, Oslo) scheduled to the timing of the infusion's administration Cut-off point(s): values were normal when < 100ug/g Comparator test: Serum markers of inflammation (ESR and CRP) Cut-off point(s):	Describe reference test: Clinical disease activity scored with PGA, PUCAI and PCDAI Cut-off point(s): Clinical disease activity was scored with physician global assessment, PGA (8,24), and with the PUCAI or PCDAI, when appropriate	Time between the index test en reference test: not reported For how many participants were no complete outcome data available? N 7 Reasons for incomplete outcome data described? Patients provided fecal samples only during the baseline and induction period	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): The median pretreatment FCP level of 817 µg/g stool (range <5–24,000) declined to 372 µg/g (range 5–2430) by week 6, with a low level (<100 µg/g) in 35%. Clinical activity indices showed remission in 59%	

		Other important characteristics:					
Battat, 2017	Type of study: prospective cohort study (cross-sectional and longitudinal) Setting: the McGill University Health Centre and the Jewish 199 General Hospital, Montreal Country: Canada Conflicts of interest:	Inclusion criteria: consecutive adult moderate-to-severe CD patients who were anti-TNF refractory or intolerant Exclusion criteria: N=62 (27 longitudinal, 35 cross-sectional) Prevalence: Median age (SD): 29.1 (13.6) Sex: % M / 61.3% F Other important characteristics:	Describe index test: Baseline, week 2, 10 and week 26 FCP tests were assessed. Cut-off point(s): 200 ug/g Interval between measurements: Baseline, week 10 and week 26 clinical outcomes (onder andere FCP) were assessed Comparator test: Cut-off point(s):	Describe reference test: Routine endoscopic assessment prior to treatment and after week 26. Cut-off point(s): using the SED-CD, respons SES-CD score reduction > 50%.	Time between the index test en reference test: Mean time of endoscopy was 18.4 (±18.4) weeks prior to UST initiation and 30.9 (±9.4) weeks after UST initiation. For how many participants were no complete outcome data available? N 6 Reasons for incomplete outcome data described? 5 patients dropped out prior to completion. One patient was lost to follow-up.	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): The proportion of patients with normal FCP increased from 4.8% (n=21) at baseline to 23.1% at week 26 (n=26; p=0.22)	
Burri, 2015	Type of study: Observationalpropespective study	Inclusion criteria: patients with UC referred for medical treatment to the gastroenterology department	Describe index test: FC measurement at study entry and consecutively every 2 months using a commercially available enzyme-	Describe reference test: Endoscopic assessment by using the Mayo ulcerative endoscopic score, in 26 patients (63.4%) for clinical reason, during	Time between the index test en reference test: not reported For how many participants were no	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Values of the CAI and FCP correlated with therapy escalation (OR 3.94 and 3.22,	

	Setting: Department of gastroenterology, university hospital basel Country: Switzerland Conflicts of interest:	Exclusion criteria: incomplete diagnostic work-up, age younger than 18 years, medical history of primary immunodeficiency, underlying chronic or active malignant disease and current infection, abdominal surgery within 1 month prior to study entry. N= 41 Prevalence: Age range: 22-83yrs Sex: 15 M / 26 F Other important characteristics:	linked immunosorbent assay (Bühlmann Laboratories, Schönebuch, Switzerland) Cut-off point(s): FCP ≥ 50 µg/g were considered positive test results. Interval between measurements: 2 months Comparator test: Clinical Activity Index (CAI) assessed at study entry and consecutively every 2 months until end of follow-up. Cut-off point(s):	the study period, either at inclusion (n=20) or within 3 months thereafter (n=6). Cut-off point(s):	complete outcome data available? N 1 Reasons for incomplete outcome data described? Only one single fecal sample was provided.	respectively). Only for FCP, changes between two measurements were related to intensified medical treatment (OR 1.39).	
Lykowska, 2011	Type of study: prospective cohort study Setting: Department of gastroenterology, Poznan	Inclusion criteria: patients with CD who were treated with anti-TNFa were qualified. Good respons to treatment was Exclusion criteria: pregnancy, fistulas, present stoma, intestinal resections, administration of NSAIDs at least 3 months before	Describe index test: Stool samples were obtained before colonoscopy to measure calprotectin using PhiCal Calprotectin ELISA test (Immunodiagnostik Germany)	Describe reference test: Every patient underwent a colonoscopy with terminal ileum intubation performed by an experienced endoscopic specialist. Cut-off point(s): using SES-CD.	Time between the index test en reference test: The three parameters (FCP, CDAI and SES-CD) were performed three times: before admission to the study, after the end of induction treatment (after 3 months – at week 12) and after 12 months of therapy (at week 56)	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): The median FCP before the administration of biological treatment was 178.9 (IQR: 112.3-271.8) mg/ml. After three months the median concentration of FCP was 49.9 (IQR: 11.6-	

	Country: Poland Conflicts of interest:	qualification for the study. Patients who did not respond to induction treatment were not qualified for the continuation of biological treatment and were therefore excluded. Disease remission was free from corticosteroids. N=35 (50 inclusions at baseline, but 15 patients were not in remission/no clinical respons after 3 months induction therapy, they were excluded from analysis) Prevalence: Median age, range: 34.5yrs (18-53) Sex: 42.8% (15) M / 57.1% (20) F Other important characteristics:	Cut-off point(s): unkown Comparator test: Clinical activity evaluated using CDAI. Cut-off point(s):		For how many participants were no complete outcome data available? Not reported. N (%) Reasons for incomplete outcome data described?	169.6) mg/ml. After a year median FCP was 44.3 (IQR: 11.4-200) mg/ml. The differences were statistically significant P<0.05 when comparing FCP before administration with 12 weeks and with one year treatment, but not between 12 weeks and one year.	
Paul, 2013	Type of study: prospective observational study	Inclusion criteria: All adult patients with an established diagnosis of CD or UC for at least 3 months were eligible for inclusion in the study	Describe index test: FCP was measured in stools using the Quantum Blue Calprotectin assay (Buhlmann Laboratories,	Describe reference test: Cut-off point(s): SCCAI >3 associated with an endoscopic Mayo score above 1 for UC and indeterminate colitis patients. A clinical	Time between the index test en reference test: not reported For how many participants were no	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): After IFX dose intensification, half of CD and UC patients achieved MH. Increase in IFX trough levels	

	Setting: Saint-Etienne University Hospital Country: France Conflicts of interest:	Exclusion criteria: patients' refusal to enter the study, exclusive active perianal CD, IFX maintenance regimen at a dose above 5 mg/kg, and primary nonresponders to IFX therapy. Clostridium difficile toxin results were negative in all included patients, and all patients with UC were also negative for cytomegalovirus by PCR on inflamed tissues at the time of inclusion as routinely done in our center. N= 103 Prevalence: Mean age ± SD: Sex: % M / % F Other important characteristics:	Schonenbuch, Switzerland). Cut-off point(s): Active disease was defined by a CDAI score > 220 asso-ciated with a C-reactive protein concentration > 10 mg/L and fecal calprotectin level > 450 mg/g stools for patients with CD Comparator test: Cut-off point(s):	remission was defined by a CDAI <150 for patients with CD and by a SCCAI <3 for both UC and indeterminate colitis patients.	complete outcome data available? N (%) Reasons for incomplete outcome data described?	(called "delta IFX" in micrograms per milliliter) was associated with MH in both CD and UC (P 1⁄4 0.001).	
Sippone n, 2010	Type of study: prospectiv e cohort study Setting: Helsinki	Inclusion criteria: CD patients referred for ileocolonoscopy Exclusion criteria: not reported N=19	Describe index test: stool samples for FCP measurement three times during the study: at baseline, at a scheduled appointment 2-	Describe reference test: Baseline endoscopy (n=17) and 4-6 months after the start of individualized therapy.	Time between the index test en reference test: not reported For how many participants were no	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): During therapy, both faecal-biomarker concentrations decreased significantly	

	University Central Hospital Clinic of Gastroent. Country: Finland Conflicts of interest:	Prevalence: Median age, range: 31.2yrs (19-51) Sex:10 M / 9 F Other important characteristics:	3months from baseline, and at respons endoscopy (4-6months after baseline endoscopy) by ELISA (PhiCal Test; Calpro AS, Oslo Norway) Cut-off point(s): < 100 µg/g µg/g is normal. Comparator test: Clinical acitivity assessed according to the CDAI; Cut-off point(s): <150 is inactive disease, >150 is active disease. Also CRP measurement at baseline, 2-3 months and 4-6 months.	Cut-off point(s): Scoring of findings according to SES-CD	complete outcome data available? N 2 Reasons for incomplete outcome data described? One edoscopy remained incomplete due to technical problems and another due to an impassable strictured valvula.	in responders: median FCP from 1282 µg/g (range 156–2277 µg/g) to 73 µg/g (range 7–2222; P = 0.005) and lactoferrin from 233 µg/g (range 2.8–802 mg/g) to 0.0 µg/g (range 0.0–420 µg/g; P = 0.005), and these changes correlated significantly with changes in the SES-CD.	
Sippone n, 2008	Type of study: prospectiv e cross-sectional study Setting: Country: Finland	Inclusion criteria: adult patients with established CD and scheduled for ileocolonoscopy, who needed anti-TNFa treatment based on global clinical assessment. After beginning of anit-TNF treatment, corticosteroids were tapered off.	Describe index test: Fecal calprotectin was measured at first colonoscopy, and 2, 8 and 12 weeks after the first anti-TNFa treatment. Using PhiCal Test; Calpros, Oslo Norway.	Describe reference test: ileocolonoscopy scored according to the CDEIS, was performed at beginning of the study and at week 12 (week 10 for adalimumab patients) and during all endoscopies, 4 biospy specimens were taken from the ileum, right,	Time between the index test en reference test: not reported For how many participants were no complete outcome data available? N (%)	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): The median FCP concentration fell from 1173 µg/g to 130 µg/g (*P* 0.001) Correlation of CDEIS was strong with FCP (r=0.831, p<0.001). In the 5 patients that reached remission with	

	Conflicts of interest:	Exclusion criteria: contra-indication to anti-TNFa treatment, pregnancy, history of extensive bowel resection (ileosigmoidesostomy, ileorectostomy), ostomy, long-term use of NSAIDs, or perianal fistulating disease without luminal inflammation. N=15 Prevalence: Median age, range: 25 (19-44) Sex: 60% M / 40% F Other important characteristics:	Cut-off point(s): normal values were <100 µg/g in the lab and in the study < 200ug/g, 200-1000 mildly active disease and >1000 severely active disease. Comparator test: CRP and the CDAI were measured at the same time points as calprotectin Cut-off point(s): CDAI < 150 indicated clinical inactivity, 150-219 mild, 220-450 moderate, >450 severely active disease.	transverse, and left colon, and rectum. Cut-off point(s):	Reasons for incomplete outcome data described?	anti-TNFa according to the endoscopy, the fecal calpro concentration declined from 1891 µg/g to 27 µg/g.	
Pavlidis, 2016	Type of study: Retrospective cohort study Setting: Kings College Hospital, Londen Country: UK	Inclusion criteria: Anti-TNF-naïve patients with non-penetrating disease who received standard induction with IFX or ADA for active disease based on endoscopic and/or radiologic criteria. Only patients with complete clinical data, including prospectively calculated activity scores, were included (minimum follow-up was 6 months).	Describe index test: FCP measurement by BÜhlmann ELISA) pre- and post induction treatment (within one month prior to treatment then 6-8 weeks post first ADA dose, 8-10 weeks post first IFX dose.	Describe reference test: Patients that did not respond had re-evaluation of their disease with either endoscopy or imaging as per attending clinician. Cut-off point(s):	Time between the index test en reference test: not reported. For how many participants were no complete outcome data available? N (%) Reasons for incomplete outcome data described?	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): The FCP varied between the three groups with those in remission having the largest drop (remission: -92% (-85, -95), respons: -80% (-77, -84), non-respons: -38 (-250, -2), p<0.0001), while the DCRP did not (-41% (-82, 0), -57% (-	

	Conflicts of interest:	N=32 Prevalence: Median age, range: 33 (18-59) Sex: f:m 2:1 Other important characteristics:	Cut-off point(s): 50ug/g Comparator test: Clinical activity score by HBI and the use of corticosteroids. CRP results were also collected and analysed at the time point defined for FCP Cut-off point(s):			91, -9), -43 (-68, -5), p = 0.70.	
Laharie, 2011	Type of study: prospectiv e two-center study Setting: Gastroente rology departmen ts of Hau-Lévêque and Saint-André Hospitals from Bordaux Country: France	Inclusion criteria: CD patients with luminal CD diagnosed at least for 3 months on usual criteria including mucosal ulcers on ileo-colonoscopy and insufficient respons to steroids requiring an IFX induction regimen assoiated with maintenance by an immunosuppressant alone. Exclusion criteria: Patients with UC, IBDU, contra-indication for IFX or immunosuppressant, surgical resection needed, pure ano-perineal fistulising disease or pregnancy.	Describe index test: Calprotectin assay (Calprotectin ELISA; Bühlmann Laboratories AG, Basel, Switzerland), measured at inclusion and at week 14 in patients with remission off steroids. Cut-off point(s): normal value <50ug/g, furthermore two different cutoff values were studies; 130 µg/g and 250 µg/g, to predict opvlamming.	Describe reference test: CDAI Cut-off point(s): clinical remission was defined as a CDAI < 150. Patients with clinical remission off steroids at week 14 were followed for an additional 38 weeks until week 52, with planned visits every three months including physicial examination and routine lab analyses.	Time between the index test en reference test: not reported. For how many participants were no complete outcome data available? N 15 (?%) Reasons for incomplete outcome data described? No remission at week 14	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Median FCP level at w14 was similar in patients with and without CD clinical relapse (200 and 150 µg⁄g respectively). When considering two suggested FCP cut-offs to predict CD relapse, sensi tivities and specificities were 61% and 48% for 130 µg⁄g, respectively, and 43% and 57% for 250 µg⁄g. Neither FCP nor CRP at baseline and at w14 could predict relapse even when CD location subgroup analysis was considered.	

	Conflicts of interest:	N=65 Prevalence: Median age, range: 30.4 (15-69yrs) Sex: 66% F Other important characteristics:	Comparator test: Laboratory tests including CRP (normal value < 5mg/L) Cut-off point(s): Data collection at baseline and at week 14				
Theede, 2014	Type of study: prospectiv e cohort study Setting: the Gastrounit, Med- ical Division, Copenhage n University Hospital Hvid- ovre Country: Denmark Conflicts of interest:	Inclusion criteria: Patients were identified during admission to the department ward or in the outpatient clinic and included if they were about to begin a high-dose steroid treatment for active UC. The decision to initiate steroid therapy was unrelated to the study protocol and was made by the department's gastroenterologists. N= 17 Prevalence: Median age, range: 35 years (22–66) Sex: 9 M / 7 F	Describe index test: Stool samples (FC) were collected at days 0, 2, 4, 6, 13, and 27. The stool sample to be analyzed for the concentration of calpro- tectin was collected on the day of treatment initiation but before the first steroid administration. FC was analyzed using a PhiCal ELISA test from CalPro AS. Cut-off point(s): The assay kit has an upper limit at 3600 mg/kg, so the stool samples were diluted to obtain absolute values of	Describe reference test: Evaluation of the treatment respons was made at day 4–5 (after 3 complete days of steroid treatment) and was based on global physician assessment and retrospectively on decreasing SCCAI score. Cut-off point(s): Sustained clinical remission was defined as clinical remission from day 27 and during one year and was based on the absence of symptoms and no need for changing treatment modality or dose escalation. Relapse was defined as recurrence of	Time between the index test en reference test: not reported For how many participants were no complete outcome data available? N 1 Reasons for incomplete outcome data described? biopsies from the colon were compatible with Crohn's disease.	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): All patients had significant decreasing levels of FCP (–1014 mg/kg, p = 0.0061), CRP (–10 mmol/l, p = 0.0313), and SCCAI (–3, p = 0.0002) during the first 4 days. After 27 days, the FCP had decreased to 216 mg/kg (p = 0.002).	

		Other important characteristics:	calprotectin above this limit. Comparator test: Cut-off point(s):	symptoms requiring change of treatment modality or dose esca-lation from day 27 and during one year.			

Measuring response to treatment (n=11)

Risk of bias tabellen

Risk of bias tabel

Monitoring respons to treatment in patients with active IBD

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
Kolho 2006	Was a consecutive or random sample of patients enrolled? Yes Was a case-control design avoided? Yes Did the study avoid inappropriate exclusions? Unclear	Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard? Unclear If a threshold was used, was it pre-specified? Yes	Is the reference standard likely to correctly classify the target condition? Unclear Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test? Yes	Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard? Unclear Did all patients receive a reference standard? Unclear Did patients receive the same reference standard? Unclear Were all patients included in the analysis? No	Are there concerns that the included patients do not match the review question? No Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question? No Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question? Yes
	CONCLUSION:	CONCLUSION:	CONCLUSION:	CONCLUSION	

	Could the selection of patients have introduced bias? **RISK: UNCLEAR**	Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? **RISK: UNCLEAR**	Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? **RISK: UNCLEAR**	Could the patient flow have introduced bias? **RISK: HIGH**	
Sipponen 2008	Was a consecutive or random sample of patients enrolled? Unclear Was a case-control design avoided? Yes Did the study avoid inappropriate exclusions? Yes/	Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard? No If a threshold was used, was it pre-specified? Yes	Is the reference standard likely to correctly classify the target condition? Yes Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test? No	Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard? Yes Did all patients receive a reference standard? Yes Did patients receive the same reference standard? Yes Were all patients included in the analysis? Yes	Are there concerns that the included patients do not match the review question? No Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question? No Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question? No
	CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? **RISK: LOW**	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? **RISK: HIGH**	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? **RISK: HIGH**	CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias? **RISK: LOW**	
Sipponen 2010	Was a consecutive or random sample of patients enrolled? Yes Was a case-control design avoided? Yes	Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard? No If a threshold was used, was it pre-specified? Yes	Is the reference standard likely to correctly classify the target condition? Yes Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?	Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard? Unclear Did all patients receive a reference standard? Yes	Are there concerns that the included patients do not match the review question? No Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?

	Did the study avoid inappropriate exclusions? Yes		No	Did patients receive the same reference standard? Yes Were all patients included in the analysis? Yes	No Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question? No
	CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? **RISK: LOW**	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? **RISK: HIGH**	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? **RISK: HIGH**	CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias? **RISK: LOW**	
Laharie 2011	Was a consecutive or random sample of patients enrolled? Yes Was a case-control design avoided? Yes Did the study avoid inappropriate exclusions? Yes	Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard? No If a threshold was used, was it pre-specified? Yes	Is the reference standard likely to correctly classify the target condition? No Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test? No	Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard? Yes Did all patients receive a reference standard? Yes Did patients receive the same reference standard? Yes Were all patients included in the analysis? Yes	Are there concerns that the included patients do not match the review question? No Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question? No Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question? Yes
	CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? **RISK: LOW**	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? **RISK: HIGH**	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? **RISK: HIGH**	CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias? **RISK: LOW**	

Lykowska 2011	Was a consecutive or random sample of patients enrolled? Unclear Was a case-control design avoided? Yes Did the study avoid inappropriate exclusions? No	Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard? No If a threshold was used, was it pre-specified? No	Is the reference standard likely to correctly classify the target condition? Yes Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test? No	Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard? Yes Did all patients receive a reference standard? Yes Did patients receive the same reference standard? Yes Were all patients included in the analysis? Yes	Are there concerns that the included patients do not match the review question? No Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question? No Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question? No
	CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? **RISK: LOW**	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? **RISK: HIGH**	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? **RISK: HIGH**	CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias? **RISK: LOW**	
Paul 2013	Was a consecutive or random sample of patients enrolled? Yes Was a case-control design avoided? Yes Did the study avoid inappropriate exclusions? Yes	Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard? No If a threshold was used, was it pre-specified? Yes	Is the reference standard likely to correctly classify the target condition? Yes Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test? Yes	Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard? Yes Did all patients receive a reference standard? Yes Did patients receive the same reference standard? No Were all patients included in the analysis?	Are there concerns that the included patients do not match the review question? No Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question? No Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?

				Yes	No
	CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? **RISK: LOW**	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? **RISK: HIGH**	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? **RISK: LOW**	CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias? **RISK: HIGH**	
Kolho 2014	Was a consecutive or random sample of patients enrolled? No Was a case-control design avoided? Yes Did the study avoid inappropriate exclusions? Yes	Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard? No If a threshold was used, was it pre-specified? Yes	Is the reference standard likely to correctly classify the target condition? Yes Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test? No	Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard? Yes Did all patients receive a reference standard? Yes Did patients receive the same reference standard? Yes Were all patients included in the analysis? Yes	Are there concerns that the included patients do not match the review question? No Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question? No Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question? No
	CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? **RISK: HIGH**	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? **RISK: HIGH**	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? **RISK: HIGH**	CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias? **RISK: LOW**	
Theede 2014	Was a consecutive or random sample of patients enrolled? Unclear Was a case-control design avoided? Yes	Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard? Unclear If a threshold was used, was it pre-specified?	Is the reference standard likely to correctly classify the target condition? No Were the reference standard results interpreted without	Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard? Yes Did all patients receive a reference standard? Yes	Are there concerns that the included patients do not match the review question? No Are there concerns that the index test, its conduct, or

	Did the study avoid inappropriate exclusions? Yes	No	knowledge of the results of the index test? Unclear	Did patients receive the same reference standard? Yes Were all patients included in the analysis? Yes/No/Unclear	interpretation differ from the review question? No Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question? Yes
	CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? **RISK: LOW**	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? **RISK: HIGH**	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? **RISK: HIGH**	CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias? **RISK: LOW**	
Burri 2015	Was a consecutive or random sample of patients enrolled? Unclear Was a case-control design avoided? Yes Did the study avoid inappropriate exclusions? Yes	Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard? Yes If a threshold was used, was it pre-specified? Yes	Is the reference standard likely to correctly classify the target condition? Unclear Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test? Yes	Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard? Yes Did all patients receive a reference standard? Yes Did patients receive the same reference standard? Yes Were all patients included in the analysis? Yes	Are there concerns that the included patients do not match the review question? No Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question? No Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question? No
	CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? **RISK: LOW**	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? **RISK: LOW**	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? **RISK: LOW**	CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias? **RISK: LOW**	

Plavidis 2016	Was a consecutive or random sample of patients enrolled? No Was a case-control design avoided? Yes Did the study avoid inappropriate exclusions? Yes	Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard? Unclear If a threshold was used, was it pre-specified? Yes	Is the reference standard likely to correctly classify the target condition? No Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test? Unclear	Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard? Unclear Did all patients receive a reference standard? Yes Did patients receive the same reference standard? No Were all patients included in the analysis? Yes	Are there concerns that the included patients do not match the review question? No Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question? No Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question? Yes
	CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? **RISK: HIGH**	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? **RISK: LOW**	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? **RISK: HIGH**	CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias? **RISK: HIGH**	
Battat 2017	Was a consecutive or random sample of patients enrolled? Unclear Was a case-control design avoided? Yes Did the study avoid inappropriate exclusions? Yes	Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard? Unclear If a threshold was used, was it pre-specified? Yes	Is the reference standard likely to correctly classify the target condition? Yes Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test? Unclear	Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard? Unclear Did all patients receive a reference standard? Yes Did patients receive the same reference standard? Yes Were all patients included in the analysis?	Are there concerns that the included patients do not match the review question? No Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question? Yes Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?

				Yes	Yes
	CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? **RISK: LOW**	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? **RISK: LOW**	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? **RISK: LOW**	CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias? **RISK: LOW**	

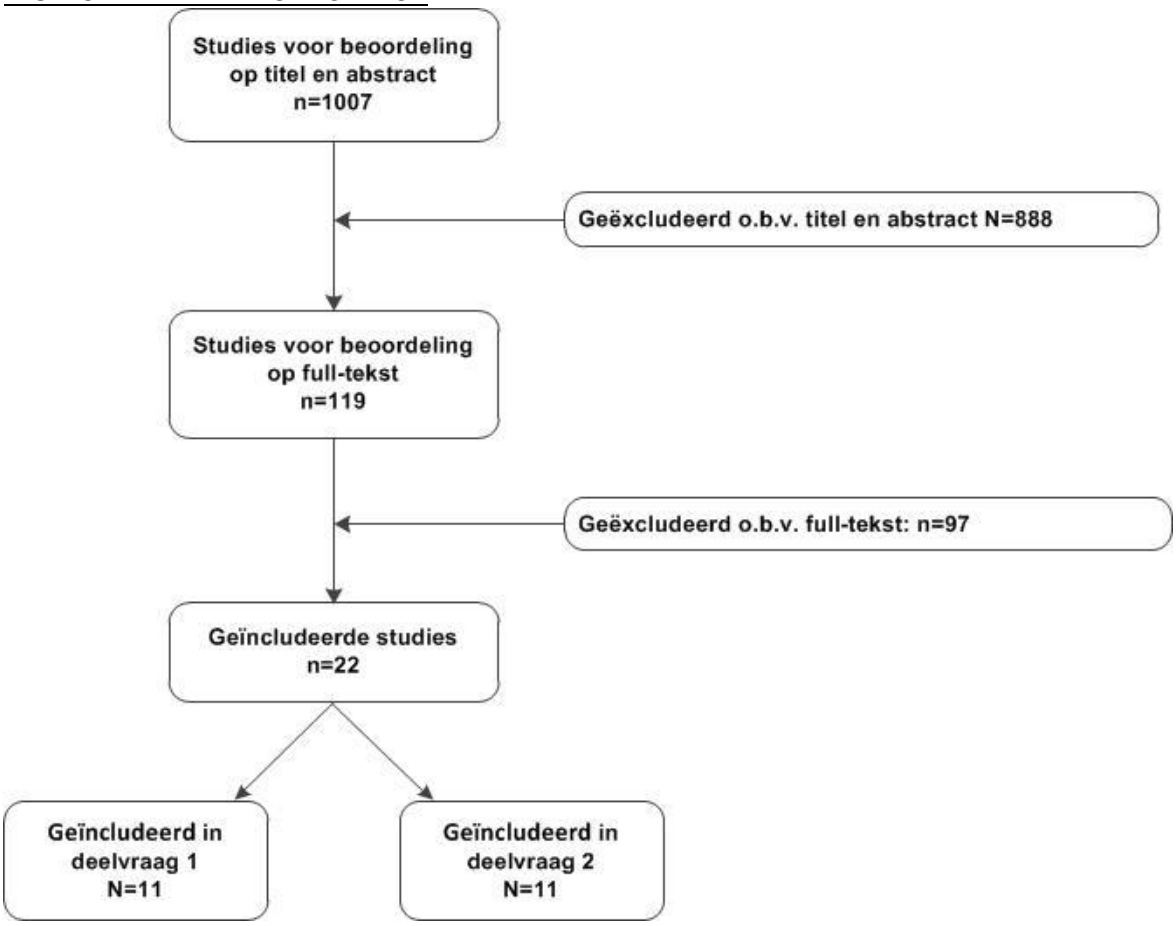
Zoekverantwoording

SEARCHSTRINGS

PUBMED: ("Inflammatory Bowel Diseases"(Mesh) OR inflammatory bowel disease*(tiab) OR IBD (tiab) OR ibd-u (tiab) OR Crohn*(tiab) OR Colitis (tiab)) AND ("Leukocyte L1 Antigen Complex"(Mesh) OR calprotectin (tiab) OR calgranulin (tiab)) AND (monitor*(tiab) OR repeat*(tiab) OR follow-up (tiab) OR follow up (tiab) OR period*(tiab))

EMBASE: ('inflammatory bowel disease'/exp OR 'inflammatory bowel disease*':ab,ti OR ibd:ab,ti OR 'ibd-u':ab,ti OR crohn*:ab,ti OR colitis:ab,ti) AND ('calgranulin'/exp OR calgranulin:ab,ti OR calprotectin:ab,ti) AND (monitor*:ab,ti OR repeat*:ab,ti OR 'follow-up':ab,ti OR 'follow up':ab,ti OR period*:ab,ti)

FLOWCHART LITERATURE SEARCH



Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel (n=97)

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Aggarwal 2012	Full text missing
Aggarwal 2014	Congress or poster abstract
Aggarwal 2012	Congress or poster abstract
Amcoff 2014	Congress or poster abstract
Amcoff 2017	Monitoring ability not reported or investigated
Astle 2014	Congress or poster abstract
Aydemir 2014	Congress or poster abstract
Barreiro-DeAcosta 2013	Congress or poster abstract
Belei 2014	Congress or poster abstract
Bello 2017	Correlation study
Ben-Horin 2016	Congress or poster abstract
Bertha 2014	Congress or poster abstract
Beyer 2015	Congress or poster abstract
Bodelier 2011	Congress or poster abstract
Bodelier 2015	Wrong patient spectrum
Bodelier 2015	Congress or poster abstract
Bodelier 2013	Congress or poster abstract
Bodelier 2011	Congress or poster abstract
Bracci 2012	Congress or poster abstract
Brandse 2014	Congress or poster abstract
Brandse 2014	Congress or poster abstract
Brooks 2015	FC interval out of desired range
Bundhoo 2014	Congress or poster abstract
Carlsen 2016	Congress or poster abstract
Carlsen 2014	Congress or poster abstract
Carlsen 2014	Congress or poster abstract
Carlsen 2014	Congress or poster abstract
Carlsen 2017	FC cut-off point not reported
Carlsen 2017	Correlation study
Casellas 2007	Correlation study
Christensen 2015	Congress or poster abstract
Ciria 2014	Congress or poster abstract
Costa 2005	Serial measurment of FC not reported
Däbritz 2013	Congress or poster abstract
Däbritz 2012	Congress or poster abstract
De Meij 2015	Congress or poster abstract
De Suray 2012	Congress or poster abstract
De Vos 2011	Congress or poster abstract
De Vos 2011	Congress or poster abstract
Diamanti 2008	Serial measurement of FC not reported
D'Inca 2008	Serial measurement of FC not reported
Dobrzanski 2013	Congress or poster abstract
Domenech 2014	Congress or poster abstract
Duricova 2011	Congress or poster abstract
Fernandez-Blanco 2009	Congress or poster abstract
Ferreiro-Iglesias 2016	Serial measurement of FC not reported
Ferreiro-Iglesias 2016	Serial measurement of FC not reported
Ferreiro 2014	Old version, pre-analysis
Ferreiro 2014	Old version, pre-analysis
Ferreiro 2013	Old version, pre-analysis
Foster 2014	Congress or poster abstract
Fratila 2013	Congress or poster abstract
Frin 2014	Congress or poster abstract
Garcia-Planella 2014	Congress or poster abstract
Gerasimidis 2009	Congress or poster abstract
Guidi 2013	Congress or poster abstract
Guidi 2013	Congress or poster abstract

Guidi 2010	Congress or poster abstract
Hayee 2014	Congress or poster abstract
Hellström 2015	Congress or poster abstract
Hoekman 2015	Correlation study
Hoekman 2014	Congress or poster abstract
Hosseini 2015	Congress or poster abstract
Hosseini 2015	Congress or poster abstract
Hosseini 2015	Monitoring ability not reported or investigated
Iborra 2016	Congress or poster abstract
Jacobsen 2016	Congress or poster abstract
Jauregui-Amezaga 2013	Congress or poster abstract
Kallel 2010	Serial measurement of FC not reported
Keil 2016	Congress or poster abstract
Kennedy 2013	Congress or poster abstract
Kumar 2016	Congress or poster abstract
Langhorst 2014	Congress or poster abstract
Lasson 2013	Serial measurement of FC not reported
Lasson 2013	Congress or poster abstract
Lee 2015	Congress or poster abstract
Loktionov 2017	Serial measurement of FC not reported
Lönnkvist 2011	Congress or poster abstract
Mantzaris 2014	Congress or poster abstract
Marzo 2010	Congress or poster abstract
Marzo 2009	Congress or poster abstract
Molander 2014	Congress or poster abstract
Naismith 2014	Serial measurement of FC not reported
Nikolaus 2014	Congress or poster abstract
Paul 2013	Congress or poster abstract
Paul 2013	Congress or poster abstract
Pavlidis 2016	Congress or poster abstract
Saleem 2014	Congress or poster abstract
Salvatore 2016	Congress or poster abstract
Sauk 2015	Congress or poster abstract
Smith 2012	Serial measurement of FC not reported
Toyonaga 2016	Congress or poster abstract
Van Rheenen 2012	Congress or poster abstract
Van Rheenen 2012	Wrong reference standard
Yamamoto 2016	Congress or poster abstract
Yamamoto 2013	Serial measurement of FC not reported
Yamamoto 2014	Congress or poster abstract

Module 2 Biologicals

2.1 Gebruik van biologicals bij de ziekte van Crohn

Uitgangsvraag

Wanneer dienen biologicals te worden overwogen bij kinderen met de ziekte van Crohn?
Deze uitgangsvraag bevat de volgende deelvragen:

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

Inleiding

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

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

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvragen te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht. In verband met mogelijk grote overlap in studies betreffende kinderen met de

ziekte van Crohn (ZvC) en colitis ulcerosa (CU) werden beiden ziektebeelden meegenomen in één search. De systematische literatuur analyse werd verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

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

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

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

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

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

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

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

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

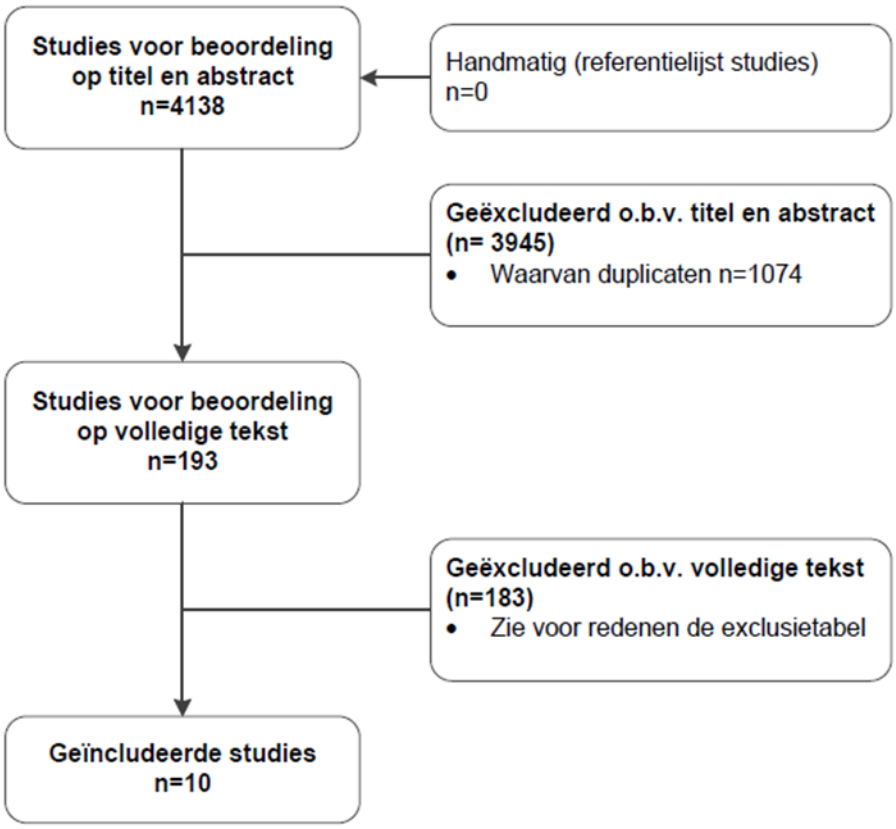
De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

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

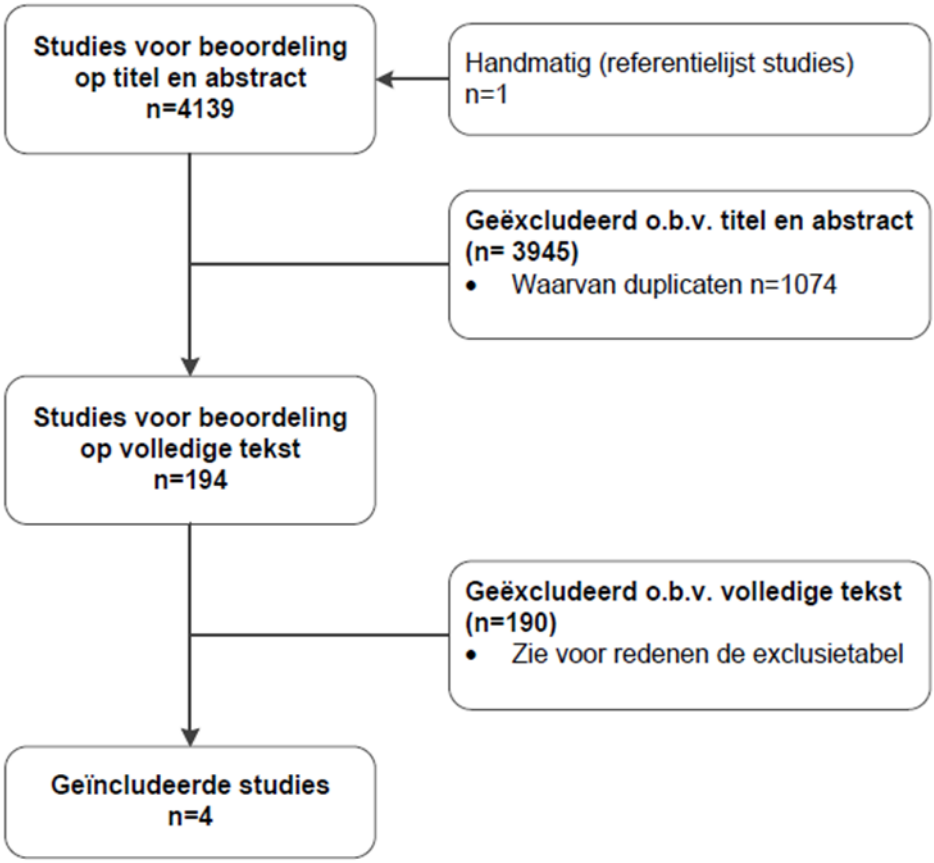
De literatuurzoekactie leverde 4138 treffers op voor wat betreft uitgangsvraag 1 en 2 en de vergelijkbare deelvragen over colitis ulcerosa. Na verwijderen van de duplicaten bedroeg het aantal resterende studies 3064. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: het volledige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

2.1 Flowchart uitgangsvraag 1



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

2.2 Flowchart uitgangsvraag 2



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

Samenvatting literatuur

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

Beschrijving studies

Er zijn in totaal 10 studies gevonden die een vergelijking maken tussen behandeling met een biological (anti-TNFα, zijnde infliximab of adalimumab) en conservatieve therapie. Het merendeel betrof observationele cohortstudies (n=8) waarvan 6 studies prospectief data verzamelden (Kang, 2016; Kugathasan, 2017; Lee D, 2015; Yoo Min Lee, 2015; Hyams, 2017; Walters, 2014) en 4 retrospectief (Diamanti, 2009; Kim, 2011; Lee, 2010; Lee, 2012). Het observationele karakter van de studies is een beperking van de validiteit van de resultaten. In alle studies wordt een vergelijking gemaakt tussen twee verschillende manieren van behandeling; enerzijds conventionele therapie met corticosteroïden of voedingstherapie als inductietherapie en een thiopurine of methotrexaat als onderhoudstherapie waarbij overgestapt wordt naar anti-TNFα bij onvoldoende effect (step-up), anderzijds het primair starten van anti-TNFα (top-down) zonder eerdere blootstelling aan andere therapieën. Het observationele karakter is hierin een beperking van deze studies, daar de patiëntengroepen veelal verschillen in uitgangswaarden. Twee

studies, welke het grootste aantal patiënten omvatten (Kugathasan, 2017; Walters, 2014), maakten gebruik van ''propensity''-scores waarbij middels een statistisch proces de groepen op basis van relevante confounders worden afgestemd om zo een gebalanceerde verdeling van de confounders tussen de groepen te creëren waardoor de vergelijkbaarheid tussen de groepen vergroot wordt.

Resultaten

Effect op remissie van ziekte

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

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

Drie verschillende studies (Lee, 2012; Lee, 2010; Lee D, 2015) publiceerden resultaten van verschillende kleine groepen kinderen met ZvC waarbij eveneens step-up met top-down anti-TNFα therapie vergeleken werd (n= 28, n=36 en n= 51 en=49 respectievelijk) na 1 jaar follow-up. In de eerstgenoemde studie werden na 1 jaar opvlammingen (PCDAI >10) vastgesteld bij 3 van de 18 patiënten (17%) in de top-down groep en bij 5 van de 10 patiënten (50%) in de step-up-groep (p-waarde=0.091).

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

Diepe remissie op basis van endoscopie werd bereikt in, respectievelijk, 81% (25/31) en 40% (8/20, p-waarde=0.0006). Tevens was de duur van remissie langer in de top-down groep (p-waarde=0.005).

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

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

<u>Effecten op groei</u>

Een aantal van de hierboven beschreven studies onderzochten verschillende variabelen van groei als uitkomstmaat. De grootste cohortstudie van Walters (2014) vergeleek het verschil in lengte tussen twee groepen kinderen met ZvC met vergelijkbare lengte op baseline op basis van propensity score matching (n=68 per groep). Zij toonden aan dat de gemiddelde lengte Z-score na één jaar met 0.14 toenam in de anti-TNFα groep, terwijl deze nagenoeg gelijk bleef in de groep met een immunomodulator of zonder therapie (-0.02 en -0.06 respectievelijk, p=0.039). De gewichtstoename in de anti-TNFα groep was eveneens hoger (0.85 versus 0.60 en 0.62 respectievelijk; p=0.044). Er werd geen significant verschil gevonden in de toename van Body Mass Index (BMI).

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

lengte voor leeftijd (0.11 ± 0.23 versus 0.10 ± 0.37; p=0.653) en BMI voor leeftijd (0.96 ± 0.74 versus 0.89 ± 0.88; p=0.381) waren niet significant verschillend.

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

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

Complicaties

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

Bewijskracht van de literatuur

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

Conclusies

Zeer laag GRADE	Het aantal kinderen in remissie één jaar na de start van inductietherapie met anti-TNFα is hoger bij kinderen die behandeld worden met top-down-

	therapie in vergelijking met kinderen die behandeld worden met step-up-therapie. *Bronnen (Lee, 2010; Lee, 2012; Lee YL, 2015)*

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

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

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

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

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

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

Zeer laag GRADE	Het behandelen met step-up- of top-down (anti-TNFα)-therapie maakt geen verschil voor het effect op BMI. Geen van de studies vindt significante resultaten.

	Bronnen (Diamanti, 2009; Kang, 2016; Walters, 2014)

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

Overwegingen

Indicatie & Effectiviteit

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Naast infliximab en adalimumab wordt in enkele academische centra (off-label) ook vedolizumab (een α4β7 integrine antagonist) toegediend aan kinderen die niet reageren op anti-TNF therapie. Vergelijkende studies (tussen infliximab of adalimumab en vedolizumab) vedolizumab zijn tot nu toe niet verricht bij kinderen met IBD. Singh (2016) beschreef in een retrospectieve multicenter studie een groep van 52 kinderen met IBD (58% ZvC), waarvan 90% geen effect had ondervonden van ≥1 anti-TNFα middel. In de groep kinderen met ZvC (n=26) waren bij week 0, 6 en 14 respectievelijk 2, 9 en 10 patiënten in remissie (gedefinieerd als een wPCDAI <12.5) (Singh, 2016). Een multicenter studie verricht door de PIBD Porto Group includeerd e retrospectief 64 kinderen met IBD (mediane follow-up 24 weken (IQR 14 tot 38)), waaronder 23 met ZvC, allen eerder behandeld met anti-TNFα. Na 14 weken had 14% van de kinderen met ZvC corticosteroïdvrije remissie bereikt en bij het laatste moment van follow-up was dit 24%. Er traden drie milde aan medicatie gerelateerde adverse events op (Ledder, 2017). De auteurs concluderen dat vedolizumab veilig en effectief was in dit cohort kinderen met

refractaire IBD, hetgeen overeenkomt met aanbevelingen uit studies over vedolizumab bij volwassenen met IBD (Dulai, 2016).

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

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

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

De huidige internationale richtlijn adviseert adalimumab als inductie therapie te doseren op 2.4 mg/kg (maximaal 160 mg) bij het starten en 1.2 mg/kg (maximaal 80 mg) bij week 2. Hierna wordt 0.6 mg/kg (maximaal 40 mg) om de week geadviseerd als onderhoudsbehandeling. Wanneer de adalimumab dalspiegel te laag (<5 µg/mg) is kunnen wekelijkse injecties worden overwogen (Ruemmele, 2014). In de IMAgINE 1 trial (Hyams, 2012) werden kinderen met matige tot ernstige ZvC na de remissie inductie gerandomiseerd naar een hoge (40 mg of 20 mg voor een gewicht van ≥40 kg or <40 kg; n=93) of lage subcutane onderhoudsdosering adalimumab (20 mg of 10 mg voor een gewicht van ≥40 kg or <40 kg; n=95). Dit onderzoek toonde aan dat een hoger aantal kinderen na één jaar in remissie was in de groep met de hoge dosering (31/93 (33.3%) versus 22/95 (23.2%), p=0.100). In een subcohort van de IMAgINE 1 trial werd de veiligheid en effectiviteit van wekelijkse doseringen adalimumab veilig en effectief bevonden in kinderen die niet reageerden op een dosering om de week op basis van de PCDAI-score. Geen respons op therapie op basis van spiegels of antistoffen werd hier buiten beschouwing gelaten (Dubinsky, 2016).

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

Biosimilars

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

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

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

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

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

Veiligheid en bijwerkingen

Een bijwerking die kan optreden bij gebruik van anti-TNFα is het vormen van antilichamen tegen het medicijn. Naast een lage serumdalspiegel of het verliezen van respons, kan dit ook leiden tot een acute infusiereactie of vertraagde overgevoeligheidsreactie. De meest voorkomende symptomen van een acute infusiereactie zijn kortademigheid, plotseling roodheid van het gezicht en de hals, misselijkheid, hoofdpijn, hypoxemie en tachycardie. In een gepoolde analyse van 18 studies trad een acute infusiereactie op bij 168 van de

1100 patiënten (16%). Vertraagde overgevoeligheidsreacties presenteren zich met gewrichtspijn en –zwelling mogelijk in combinatie met koorts en/of uitslag (Ruemmele, 2014).

Biologicals zijn evenals corticosteroïden, thiopurines, methotrexaat en calcineurine inhibitoren geassocieerd met een verhoogd risico op infecties. Het risico op opportunistische infecties is verhoogd bij het gebruik van combinatietherapie en ondervoeding. De ECCO consensus richtlijn uit 2014 (Rahier, 2014) stelt dat in verband met het risico op opportunistische infecties bij gebruik van anti-TNFα het van belang is de patiënt te testen op latente tuberculose middels een X-thorax, Mantoux-test en/of Quantiferon-test (Rahier, 2014; Ruemmele, 2014). Tevens is het van belang de patiënt bij diagnose te testen op Hepatitis B middels bepaling van HBsAg, anti-HBAbs en anti-HBcAb en op Hepatitis C middels bepaling van anti-HCV. Indien er onduidelijkheid is over het wel of niet hebben doorgemaakt van de waterpokken moet het bloed onderzocht worden op het varicella zoster virus (VZV IgG). Het screenen op EBV en CMV-infectie moet eveneens overwogen worden voor het starten van therapie met een immunomodulator en/of anti-TNFα (Rahier, 2014). De ECCO/ESPGHAN richtlijn beschrijft op basis van gepoolde analyse dat 3% (49/1483) van de kinderen behandeld met IFX ernstige infecties ontwikkelt (onder andere sepsis, meningitis, longontsteking, infecties met herpes zoster of varicella, EBV-geassocieerde hemofagocytaire lymfohistiocytose en opportunistische schimmelinfecties) (Ruemmele, 2014). Dulai (2014) beschrijft na een systematische literatuursearch dat het risico op een ernstige infectie bij kinderen met IBD die anti-TNFα therapie gebruiken significant lager is dan in kinderen die steroïden gebruiken (SIR 0.48; 95% CI: 0.40 tot 0.58). Ernstige infecties werden zo gedefinieerd als ze door de onderzoekers als zodanig werden geclassificeerd of wanneer zij resulteerden in opname in het ziekenhuis, het onderbreken van therapie of overlijden (Dulai, 2014).

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

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

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

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

Aanbevelingen

Geef anti-TNFα therapie alleen in een centrum waar kinderartsen MDL werkzaam zijn die ervaring hebben met IBD op kinderleeftijd.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Doseer subcutane adalimumab injecties volgens het volgende schema:

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

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

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

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

Hanteer de volgende voorwaarden bij het (vanuit kostenaspect) overstappen naar een biosimilar:
-geinformeerde toestemming van patiënt en ouders
-klinische remissie
-therapeutische (dal)spiegel zonder antistofvorming tegen anti-TNFα.

Overweeg behandeling met off-label vedolizumab indien er sprake is van falen van anti-TNFα therapie.
Overleg met en verwijs bij voorkeur naar een academisch centrum met expertise op gebied van kinderen met IBD, indien vedolizumab behandeling wordt overwogen.
Meld de patient die gaat starten met vedolizumab aan bij de kinder-IBD werkgroep (KICC; sectie kinder-MDL, NVK), zodat er een prospectief register kan worden bijgehouden van dit off-label medicament.

Samenvatting literatuur

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

Beschrijving studies

Er zijn in totaal 4 studies gevonden die een vergelijking maken tussen behandeling met monotherapie met een biological versus combinatietherapie (een biological en een immunomodulator) bij kinderen met de ziekte van Crohn (ZvC). Eén studie betreft een

gerandomiseerde open-label trial (Kierkus, 2015), de twee andere studies zijn prospectieve observationele cohortstudies (Nuti, 2016; Grossi, 2015; Kansen, 2017).

Resultaten

Remissie van ziekte

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

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

Grossi (2015) analyseerde de prospectief verzamelde gegevens van 502 kinderen gediagnosticeerd met ZvC <16 jaar. Hierbij werd onderscheid gemaakt tussen drie groepen kinderen; een groep gebruikte langer dan 6 maanden een immunomodulator (azathioprine of methotrexaat) naast infliximab (n=194), één groep gebruikte korter dan 6 maanden een immunomodulator naast infliximab (n=144) en de laatste groep gebruikte geen immunomodulator gedurende infliximab therapie (n=135). Middels cox regressie analyse toonden zij aan dat kinderen die langer dan 6 maanden een immunomodulator gebruikten naast infliximab een significant hogere kans hadden om de infliximabtherapie te continueren (HR 0.45; 95% CI, 0.30 tot 0.69; P<0.001). Ook wanneer specifiek naar thiopurines werd gekeken werd een significant verschil gevonden in het voordeel van de patiënten die >6 maanden thiopurine gebruikten gedurende de eerste 3 jaar (p<0.01) maar dit verschil werd hierna kleiner. Er werd geen significant verschil gevonden tussen de groepen wat betreft noodzaak tot verhoging van dosis of frequentie van de therapie. In de groep kinderen die een verhoging van dosis of frequentie nodig hadden was echter wel een significant verschil aanwezig tussen de groepen wanneer gekeken werd naar het aantal jaren tot de benodigde escalatie van therapie (geen immunomodulator (IM) 1.00 ±

1.17 jaar; IM ≤6 maanden 0.99 ± 0.92 jaar; en IM >6 maanden 1.41 ± 1.41 jaar (p<0.05). (Grossi, 2015).

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

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

Conclusies

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

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

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

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

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

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

Overwegingen

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

Effectiviteit

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

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

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

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

Bijwerkingen en complicaties
Het gebruik van meerdere immunosuppressiva lijkt het risico op ernstige infecties te verhogen, met name wanneer gelijktijdig corticosteroïden gebruikt worden (Day, 2017). Toruner (2008) toonde in een studie met volwassen IBD-patiënten aan dat het individueel gebruik van anti-TNFα, thiopurine of een corticosteroïd verhoogd risico gaf (OR 2.9; 95% CI 1.5 tot 5.3) maar wanneer 2 of 3 van deze medicijnen in combinatie werden gebruikt werd dit risico 5 keer zo hoog (OR 14.5; 95% CI 4.9 tot 43). Studies over het infectierisico van combinatietherapie bij kinderen zijn echter schaars (Toruner, 2008).

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

Aanbevelingen

Start anti-TNFα bij voorkeur in combinatie met een immuunmodulator.

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

Literatuur

Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease.Gastroenterology. 2015;148(7):1320-9.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2015.02.031. Epub 2015 Feb 24. PubMed PMID: 25724455.

Church PC, Guan J, Walters TD, et al. Infliximab maintains durable respons and facilitates catch-up growth in luminal pediatric Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2014;20(7):1177-86. doi: 10.1097/MIB.0000000000000083. PubMed PMID: 24865777.

Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2010;362(15):1383-95. PMID: 20393175.

Cozijnsen M, Duif V, Kokke F, et al. Adalimumab therapy in children with Crohn disease previously treated with infliximab. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015;60(2):205-10. doi: 10.1097/MPG.0000000000000589. PubMed PMID: 25286063.

Cozijnsen MA, Escher JC, Griffiths A, et al. Benefits and risks of combining anti-tumor necrosis factor with immunomodulator therapy in pediatric inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2015;21(4):951-61. doi: 10.1097/MIB.0000000000000245. Review. PubMed PMID: 25723615.

Day AS, Gulati AS, Patel N, et al. The Role of Combination Therapy in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Clinical Report from the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018;66(2):361-368. doi: 10.1097/MPG.0000000000001850. PubMed PMID: 29210919.

Diamanti A, Basso MS, Gambarara M, et al. Positive impact of blocking tumor necrosis factor alpha on the nutritional status in pediatric Crohn's disease patients. Int J Colorectal Dis. 2009;24(1):19-25. doi: 10.1007/s00384-008-0578-x. Epub 2008 Sep 17. PubMed PMID: 18797887.

Dubinsky MC, Rosh J, Faubion WA Jr, et al. Efficacy and Safety of Escalation of Adalimumab Therapy to Weekly Dosing in Pediatric Patients with Crohn's Disease. Inflamm Bowel Dis. 2016;22(4):886-93. doi: 10.1097/MIB.0000000000000715. PubMed PMID: 26950307; PubMed Central PMCID: PMC4794130.

Dulai PS, Singh S, Jiang X, et al. The Real-World Effectiveness and Safety of Vedolizumab for Moderate-Severe Crohn's Disease: Results From the US VICTORY Consortium. Am J Gastroenterol. 2016;111(8):1147-55. doi: 10.1038/ajg.2016.236. Epub 2016 Jun 14. PubMed PMID: 27296941.

Dulai PS, Thompson KD, Blunt HB, et al. Risks of serious infection or lymphoma with anti-tumor necrosis factor therapy for pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12(9):1443-51; quiz e88-9. doi: 10.1016/j.cgh.2014.01.021. Epub 2014 Jan 22. Review. PubMed PMID: 24462626.

Dupont-Lucas C, Sternszus R, Ezri J, et al. Identifying Patients at High Risk of Loss of Respons to Infliximab Maintenance Therapy in Paediatric Crohn's Disease. J Crohns Colitis. 2016;10(7):795-804. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw038. Epub 2016 Jan 28. PubMed PMID: 26822611.

Grossi V, Lerer T, Griffiths A, et al. Concomitant Use of Immunomodulators Affects the Durability of Infliximab Therapy in Children With Crohn's Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13(10):1748-56. doi: 10.1016/j.cgh.2015.04.010. Epub 2015 Apr 21. PubMed PMID: 25911120.

Grover Z, Biron R, Carman N, et al. Predictors of respons to Infliximab in children with luminal Crohn's disease. J Crohns Colitis. 2014;8(8):739-46. doi: 10.1016/j.crohns.2013.12.017. Epub 2014 Jan 18. PubMed PMID: 24445015.

Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. Gastroenterology. 2007;132(3):863-73; quiz 1165-6. Epub 2006 Dec 3. PubMed PMID: 17324398.

Hyams JS, Dubinsky MC, Baldassano RN, et al. Infliximab Is Not Associated With Increased Risk of Malignancy or Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology. 2017;152(8):1901-1914.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2017.02.004. Epub 2017 Feb 11. PubMed PMID: 28193515.

Hyams JS, Griffiths A, Markowitz J, et al. Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. Gastroenterology. 2012;143(2):365-74.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2012.04.046. Epub 2012 May 2. PubMed PMID: 22562021.

Kang B, Choi SY, Kim HS, et al. Mucosal Healing in Paediatric Patients with Moderate-to-Severe Luminal Crohn's Disease Under Combined Immunosuppression: Escalation versus Early Treatment. J Crohns Colitis. 2016;10(11):1279-1286. Epub 2016 Apr 19. PubMed PMID: 27095752.

Kansen HM, van Rheenen PF, Houwen RHJ, et al. Kids with Crohn's, Colitis (KiCC) Working Group for Collaborative Paediatric IBD Research in the Netherlands. Less Anti-infliximab Antibody Formation in Paediatric Crohn Patients on Concomitant Immunomodulators. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017;65(4):425-429. doi: 10.1097/MPG.0000000000001551. PubMed PMID: 28945207.

Kelsen JR, Grossman AB, Pauly-Hubbard H, et al. Infliximab therapy in pediatric patients 7 years of age and younger. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014;59(6):758-62. doi: 10.1097/MPG.0000000000000533. PubMed PMID: 25419596.

Kestens C, van Oijen MG, Mulder CL, et al. Dutch Initiative on Crohn and Colitis (ICC). Adalimumab and infliximab are equally effective forvCrohn's disease in patients not previously treated with anti-tumor necrosis factor-α agents. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11(7):826-31. doi: 10.1016/j.cgh.2013.01.012. Epub 2013 Jan 29. PubMed PMID: 23376000.

Kierkuś J, Iwańczak B, Wegner A, et al. Monotherapy with infliximab versus combination therapy in the maintenance of clinical remission in children with moderate to severe Crohn disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015;60(5):580-5. doi: 10.1097/MPG.0000000000000684. PubMed PMID: 25564804.

Kim MJ, Lee JS, Lee JH, et al. Infliximab therapy in children with Crohn's disease: a one-year evaluation of efficacy comparing 'top-down' and 'step-up' strategies. Acta Paediatr. 2011;100(3):451-5. doi: 10.1111/j.1651-2227.2010.01938.x. PubMed PMID: 20626362.

Kugathasan S, Denson LA, Walters TD, et al. Prediction of complicated disease course for children newly diagnosed with Crohn's disease: a multicentre inception cohort study.

Lancet. 2017;389(10080):1710-1718. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30317-3. Epub 2017 Mar 2. PubMed PMID: 28259484; PubMed Central PMCID: PMC5719489.

Ledder O, Assa A, Levine A, et al. Vedolizumab in Paediatric Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Multi-Centre Experience From the Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. J Crohns Colitis. 2017;11(10):1230-1237. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx082. PubMed PMID: 28605483.

Lee D, Baldassano RN, Otley AR, et al. Comparative Effectiveness of Nutritional and Biological Therapy in North American Children with Active Crohn's Disease. Inflamm Bowel Dis. 2015;21(8):1786-93. doi: 10.1097/MIB.0000000000000426. PubMed PMID: 25970545.

Lee JS, Lee JH, Lee JH, et al. Efficacy of early treatment with infliximab in pediatric Crohn's disease. World J Gastroenterol. 2010;16(14):1776-81. PubMed PMID: 20380012; PubMed Central PMCID: PMC2852828.

Lee YM, Kang B, Lee Y, et al. Infliximab "Top-Down" Strategy is Superior to "Step-Up" in Maintaining Long-Term Remission in the Treatment of Pediatric Crohn Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015;60(6):737-43. doi: 10.1097/MPG.0000000000000711. PubMed PMID: 25564801.

Lee YS, Baek SH, Kim MJ, et al. Efficacy of Early Infliximab Treatment for Pediatric Crohn's Disease: A Three-year Follow-up. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2012;15(4):243-9. doi: 10.5223/pghn.2012.15.4.243. Epub 2012 Dec 31. PubMed PMID: 24010094; PubMed Central PMCID: PMC3746055.

Nobile S, Gionchetti P, Rizzello F, et al. Mucosal healing in pediatric Crohn's disease after anti-TNF therapy: a long-term experience at a single center. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2014;26(4):458-65. doi: 10.1097/MEG.0000000000000045. PubMed PMID: 24445727.

Nuti F, Civitelli F, Bloise S, et al. Prospective Evaluation of the Achievement of Mucosal Healing with Anti-TNF-α Therapy in a Paediatric Crohn's Disease Cohort. J Crohns Colitis. 2016;10(1):5-12. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv126. Epub 2015 Jul 17. PubMed PMID: 26188350.

Peneau A, Savoye G, Turck D, et al. Mortality and cancer in pediatric-onset inflammatory bowel disease: a population-based study. Am J Gastroenterol. 2013;108(10):1647-53. doi: 10.1038/ajg.2013.242. Epub 2013 Aug 13. PubMed PMID: 23939626.

Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. 2014;8(6):443-68. doi: 10.1016/j.crohns.2013.12.013. Epub 2014 Mar 6. PubMed PMID: 24613021.

Richmond L, Curtis L, Garrick V, et al. Biosimilar infliximab use in paediatric IBD. Arch Dis Child. 2018;103(1):89-91. doi: 10.1136/archdischild-2017-313404. Epub 2017 Oct 7. PubMed PMID: 28988215; PubMed Central PMCID: PMC5754881.

Ruemmele FM, Lachaux A, Cézard JP, et al. Efficacy of infliximab in pediatric Crohn's disease: a randomized multicenter open-label trial comparing scheduled to on demand maintenance therapy. Inflamm Bowel Dis. 2009;15(3):388-94. doi: 10.1002/ibd.20788. PubMed PMID: 19023899.

Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, et al. European Crohn's and Colitis Organisation; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. J Crohns Colitis. 2014;8(10):1179-207. doi: 10.1016/j.crohns.2014.04.005. Epub 2014 Jun 6. PubMed PMID: 24909831.

Russell RK, Wilson ML, Loganathan S, et al. A British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition survey of the effectiveness and safety of adalimumab in children with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2011;33(8):946-53. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04603.x. Epub 2011 Feb 22. PubMed PMID: 21342211.

Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. Gut. 2007;56(9):1232-9. Epub 2007 Feb 13. PubMed PMID: 17299059; PubMed Central PMCID: PMC2701613.

Sieczkowska J, Jarzębicka D, Banaszkiewicz A, et al. Switching Between Infliximab Originator and Biosimilar in Paediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease. Preliminary Observations. J Crohns Colitis. 2016;10(2):127-32. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv233. Epub 2015 Dec 30. PubMed PMID: 26721942.

Siegel CA, Finlayson SR, Sands BE, et al. Adverse events do not outweigh benefits of combination therapy for Crohn's disease in a decision analytic model. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012;10(1):46-51. doi: 10.1016/j.cgh.2011.09.017. Epub 2011 Oct 1. PubMed PMID: 21963958; PubMed Central PMCID: PMC3495170.

Singh N, Rabizadeh S, Jossen J, et al. Multi-Center Experience of Vedolizumab Effectiveness in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis. 2016;22(9):2121-6. doi: 10.1097/MIB.0000000000000865. PubMed PMID: 27542130.

Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, et al. A short-term study of chimeric monoclonal

antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. N Engl J Med. 1997;337(15):1029-35. PubMed PMID: 9321530.

Toruner M, Loftus EV Jr, Harmsen WS, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2008;134(4):929-36. doi: 10.1053/j.gastro.2008.01.012. Epub 2008 Jan 11. PubMed PMID: 18294633.

Vahabnezhad E, Rabizadeh S, Dubinsky MC. A 10-year, single tertiary care center experience on the durability of infliximab in pediatric inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2014;20(4):606-13. doi: 10.1097/MIB.0000000000000003. PubMed PMID: 24552827; PubMed Central PMCID: PMC5330671.

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

Geldigheid en Onderhoud

Module[3]	Regiehouder(s)[4]	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn[5]	Frequentie van beoordeling op actualiteit[6]	Wie houdt er toezicht op actualiteit[7]	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling[8]
Biologicals bij ZvC	**NVK**	**2019**	5 jaar	Iedere 5 jaar	**NVK**	**Nieuwe publicaties over effectiviteit van biologicals bij ZvC bij kinderen**

Kennislacunes

Deelvraag 1: Wat is de plaats van biologicals (anti-TNFα, vedolizumab) in de behandeling van kinderen met de ziekte van Crohn?

Het is onvoldoende onderzocht of top-down anti-TNFα therapie (infliximab, adalimumab) en niet onderzocht of anti-integrine therapie (vedolizumab) bij kinderen met ZvC leidt tot betere genezing van de mucosa (mucosal healing, MH), betere of eerdere endoscopische en klinische remissie, langere duur van remissie of minder opvlammingen in vergelijking met de conventionele step-up strategie.

Er is behoefte aan resultaten op basis van randomized controlled trials om bovenstaande kennislacunes in te vullen.

Het is onvoldoende onderzocht of behandeling met vedolizumab bij kinderen met de ziekte van Crohn effectief is in het bereiken en behouden van klinische en endoscopische remissie.

Het is nog onvoldoende onderzocht of er op lange termijn verschillen bestaan in veiligheid van behandeling met anti-TNFα therapie en vedolizumab vergeleken met de conventionele therapie.

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

[3] Naam van de module

[4] Regiehouder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regiehouders)

[5] Maximaal na vijf jaar

[6] (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

[7] regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

[8] Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

Het is nog onvoldoende onderzocht of anti-TNFα in combinatie met een immuunmodulator bij kinderen met de ziekte van Crohn vaker leidt tot het optreden van endoscopische en klinische verbetering, een langere duur van remissie en een lager aantal opvlammingen leidt in vergelijking met monotherapie met anti-TNFα. Er is behoefte aan resultaten op basis van randomized controlled trials om bovenstaande kennislacunes in te vullen.

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1 tot 3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie[1]	Te ondernemen acties voor implementatie[2]	Verantwoordelijken voor acties[3]	Overige opmerkingen
Geef anti-TNFα therapie alleen in een centrum waar kinderartsen MDL werkzaam zijn die ervaring hebben met IBD op kinderleeftijd.	<1 jaar	Mogelijke kosten besparing	Verspreiding van de richtlijn	Geen kennis van de richtlijn	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen	NVK en andere verenigingen die de richtlijn autoriseren. Kinder-Maag-darm-leverartsen, Algemeen kinderartsen, Maag-darm-leverartsen	
Intensiveer de behandeling door anti-TNFα toe te voegen bij kinderen met actieve ziekte van Crohn wanneer onvoldoende effect wordt bereikt met azathioprine of methotrexaat onderhoudstherapie of wanneer er sprake is van intolerantie voor deze immuunmodulatoren.	<1 jaar	Mogelijke kosten besparing	Verspreiding van de richtlijn	Geen kennis van de richtlijn	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen	NVK en andere verenigingen die de richtlijn autoriseren. Kinder-Maag-darm-leverartsen, Algemeen kinderartsen, Maag-darm-leverartsen	
Start geen anti-TNFα therapie bij een strictuur of stenose zonder actieve ziekte van Crohn.	<1 jaar	Mogelijke kosten besparing	Verspreiding van de richtlijn	Geen kennis van de richtlijn	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen	NVK en andere verenigingen die de richtlijn autoriseren. Kinder-Maag-darm-leverartsen, Algemeen kinderartsen, Maag-darm-leverartsen	
Start geen anti-TNFα indien er sprake is van een abces.	<1 jaar	Mogelijke kosten besparing	Verspreiding van de richtlijn	Geen kennis van de richtlijn	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen	NVK en andere verenigingen die de richtlijn autoriseren.	

						Kinder-Maag-darm-leverartsen, Algemeen kinderartsen, Maag-darm-leverartsen	
Overweeg primaire behandeling met anti-TNFα in combinatie met een immunomodulator indien er sprake is van een risicopatiënt op basis van één van onderstaande voorspellende factoren voor een gecompliceerd ziektebeloop • diepe ulceraties in het colon bij endoscopie; • uitgebreide (pan-enterische) ziekte; • opvallende groei retardatie (lengte Z-score van -2.5 of lager); • ernstige osteoporose; • stenoserende of penetrerende ziekte bij diagnose.	<1 jaar	Mogelijke kosten besparing /Geen/ mogelijke toename van kosten	Verspreiding van de richtlijn	Geen kennis van de richtlijn	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen	NVK en andere verenigingen die de richtlijn autoriseren. Kinder-Maag-darm-leverartsen, Algemeen kinderartsen, Maag-darm-leverartsen	
Evalueer voor het starten met anti-TNFα of de patiënt doorgemaakte of latente infecties heeft (TBC, Hepatitis B en Hepatitis C).	<1 jaar	Mogelijke kosten besparing door voorkomen complicaties/ mogelijke toename door meer testen	Verspreiding van de richtlijn	Geen kennis van de richtlijn Beperkte mogelijkheden tot verrichten diagnostische testen	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen	NVK en andere verenigingen die de richtlijn autoriseren. Kinder-Maag-darm-leverartsen, Algemeen kinderartsen, Maag-darm-leverartsen	
Laat de keuze voor het type anti-TNFα afhangen van de voorkeuren van de patiënt na goede voorlichting over de	<1 jaar	Geen	Verspreiding van de richtlijn	Tijdsgebrek tijdens consult	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen	NVK en andere verenigingen die de richtlijn autoriseren. Kinder-Maag-darm-	

voor- en nadelen van ieder type medicatie.						leverartsen, Algemeen kinderartsen, Maag-darm-leverartsen	
Doseer infliximab volgens het volgende schema; 5 mg/kg per infusie in week 0, 2 en 6. Continueer onderhoudstherapie middels een infusie elke 8 weken en intensiveer frequentie en/of dosering bij onvoldoende respons, bij voorkeur op geleide van dalspiegelbepaling (en wanneer deze sterk verlaagd is, een antistofbepaling).	<1 jaar	Mogelijke kosten besparing/ Geen/ mogelijke toename van kosten	Verspreiding van de richtlijn	Geen kennis van de richtlijn Compliance patiënt	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen	NVK en andere verenigingen die de richtlijn autoriseren. Kinder-Maag-darm-leverartsen, Algemeen kinderartsen, Maag-darm-leverartsen	
Doseer subcutane adalimumab injecties volgens het volgende schema; Kinderen <40 kg: 80 mg bij de eerste s.c. toediening, 40 mg na 2 weken en vervolgens 20 mg elke 2 weken. Kinderen >40 kg: 160 mg bij de eerste s.c. toediening, 80 mg na 2 weken en vervolgens 40 mg elke 2 weken. Overweeg wekelijkse injecties bij onvoldoende respons of te lage dalspiegel na het uitsluiten van de aanwezigheid van antistoffen.	<1 jaar	Mogelijke kosten besparing/ Geen/ mogelijke toename van kosten	Verspreiding van de richtlijn	Geen kennis van de richtlijn Compliance patiënt	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen	NVK en andere verenigingen die de richtlijn autoriseren. Kinder-Maag-darm-leverartsen, Algemeen kinderartsen, Maag-darm-leverartsen	
Maak gebruik van Therapeutic Drug Monitoring (TDM) en optimalisatie van toedieningsschema's om langdurige effectiviteit van anti-TNFα behandeling te waarborgen in het kader van onderhoudstherapie.	<1 jaar	Geen/ verhoogd door kosten testen spiegel/ verlaagd door adequate dosering en hier mee mogelijk ook het falen van therapie en/of	Verspreiding van de richtlijn	Geen kennis van de richtlijn Beperkte mogelijkheden tot verrichten betreffende testen.	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen	NVK en andere verenigingen die de richtlijn autoriseren. Kinder-Maag-darm-leverartsen, Algemeen kinderartsen, Maag-darm-leverartsen	

		gecompliceerd ziekteverloop.					
Overweeg bij aanvang van anti-TNFα therapie vanuit kostenaspect het voorschrijven van een biosimilar.	<1 jaar	Mogelijke kosten besparing	Verspreiding van de richtlijn	Geen kennis van de richtlijn Beperkingen op basis van contracten met farmaceuten Onbegrip bij ouders/patiënt	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen	NVK en andere verenigingen die de richtlijn autoriseren. Kinder-Maag-darm-leverartsen, Algemeen kinderartsen, Maag-darm-leverartsen	
Hanteer de volgende voorwaarden bij het (vanuit kostenaspect) overstappen naar een biosimilar: -geinformeerde toestemming van patiënt en ouders -klinische remissie -adequate (dal)spiegel zonder antistofvorming tegen anti-TNFα.	<1 jaar	Mogelijke kosten besparing	Verspreiding van de richtlijn	Geen kennis van de richtlijn Beperkingen op basis van contracten met farmaceuten Onbegrip bij ouders/patiënt	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen	NVK en andere verenigingen die de richtlijn autoriseren. Kinder-Maag-darm-leverartsen, Algemeen kinderartsen, Maag-darm-leverartsen	
Overweeg behandeling met off-label vedolizumab indien er sprake is van falen van anti-TNFα therapie. Overleg met en verwijs naar een academisch centrum met expertise op gebied van kinderen met IBD, indien vedolizumab behandeling wordt overwogen. Meld de patient die gaat starten met vedolizumab aan bij de kinder-IBD werkgroep (KICC; sectie kinder-MDL, NVK), zodat er een	<1 jaar	Niet duidelijk, momenteel nog geen vergoeding als add-on medicatie; indien een colectomie voorkomen kan worden scheelt dit ook kosten	Multicenter Phase 2 trial is gaande; in afwachting van kinder-label wordt verzoek ingediend om vedolizumab als add-on middel te vergoeden	Nu (2018) nog geen kinder-label	Overleg en registratie binnen de Nederlandse kinder-IBD werkgroep (KICC)	Kinder-, maag-, darm-, leverartsen	

prospectief register kan worden bijgehouden van dit off-label medicament.							
Start anti-TNFα bij voorkeur in combinatie met een immuunmodulator.	<1 jaar	Mogelijke kosten besparing/ Geen/ mogelijke toename van kosten	Verspreiding van de richtlijn	Geen kennis van de richtlijn	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen	NVK en andere verenigingen die de richtlijn autoriseren. Kinder-Maag-darm-leverartsen, Algemeen kinderartsen, Maag-darm-leverartsen	
Continueer de bestaande behandeling met een immuunmodulator wanneer anti-TNFα therapie wordt gestart. Streef vanaf 6 maanden na het starten met combinatietherapie naar het staken van de immuunmodulator, indien er sprake is van klinische remissie.	<1 jaar	Mogelijke kosten besparing/ Geen/ mogelijke toename van kosten	Verspreiding van de richtlijn	Geen kennis van de richtlijn Compliance patient	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen	NVK en andere verenigingen die de richtlijn autoriseren. Kinder-Maag-darm-leverartsen, Algemeen kinderartsen, Maag-darm-leverartsen	

[1] Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, et cetera.

[2] Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisitatie, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

[3] Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Evidence-tabellen

Evidence-tabel deelvraag 1

Wat is de plaats van biologicals (anti-TNFα, vedolizumab) in de behandeling van kinderen met de ziekte van Crohn?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics [2]	Intervention (I)	Comparison / control (C) [3]	Follow-up	Outcome measures and effect size [4]	Comments
Diamanti 2009	*Type of study:* Retrospective observational study, study period: 1999-2005 *Setting:* Tertiary center for IBD treatment *Country:* Italy *Source of funding:* Unknown	Inclusion criteria: < 18 years, with CD Exclusion criteria: (1) those who did not take 5-aminosalicylic-acid compounds and immunomodulators simultaneously; (2) those who had had steroid therapy during 3 months preceding the beginning of the study; (3) those who had only a single infliximab infusion; (4) those who tried new therapies during the study period; and (5) those with fever, abscess, or draining fistula during the last week preceding the study start-up. N total at baseline: Intervention: 14 Control: 14 (matched for gender and age)	Describe intervention (treatment/procedure/test): Patients treated with infliximab, group A: patients received mesalazine (30 mg/kg/day) and azathioprine (2 mg/kg/day) and 5 mg/kg infliximab. I.V. infliximab was given at week 0, week 4 and then every 8 weeks. Indications for adding infliximab to conventional therapy were refractoriness to steroids in eight patients and dependency on steroids in the remaining six.	Describe control (treatment/procedure/test): Patients treated with traditional therapy, group B: received mesalazine (30 mg/kg/day) and azathioprine (2 mg/kg/day).	Length of follow-up: Median treatment duration was 10 months (5.5-28) in group A. No further information available on duration of follow up. Loss-to-follow-up: Two patients from group A were lost to follow-up because they were moved to an adult IBD care centre. Incomplete outcome data: Not described	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Primary outcomes: changes in linear growth and nutritional status (weight, BMI): *Weight (kg):* 39.7 ± 13.1 at baseline versus 42.6 ± 13.2 final in group A (p <0.03). 42.1 ± 11.8 at baseline vs 44.1 ± 12.0 at final in group B (NS). *BMI (kg/m2):* 17.9 ± 3.3 at baseline vs 18.9 ± 3.1 at final in group A (p<0.05). 18.7 ± 2.6 at baseline vs 19.5 ± 2.4 at final (NS). Differences in height were non-significant in both treatment groups. Secondary outcomes: *Median PCDAI* (IQR): 23.5 (10-56) at baseline vs 10 (5-17.5) at final in group A. 17.5 (12.5-26.25) at baseline vs 20 (13.75-22.5) at final in group B.	Aim of this study: to assess the effects of IFX as compared with those of standard therapy on growth and nutritional status. Comments: No p-values are described for the comparison of group A and B. So no statistical testing on the treatment effect in group A vs group B.

		Groups comparable at baseline: No significant differences were found between the two groups as regards clinical features or previously administered therapies. But comparison regarding PCDAI at baseline in the two groups is not shown.				No significant differences for Resting energy expenditure, basal metabolic rate, caloric intake and protein intake.	
Hyams 2017	*Type of study:* Prospective observational study *Setting:* Multicenter 2007- june 2016 *Country:* 56 sites in North America and 26 sites in the EU (UK, Belgium, The Netherlands, France, Germany, Denmark, and Italy).	Inclusion criteria: < 17 years of age in North America, and 6 years to less than 17 years of age in the EU. Exclusion criteria: Patients were ineligible to participate in the study if they had a history of other IBD-like conditions associated with genetic diseases (ie, glycogen storage disease 1b) N total at baseline: total 5766 Intervention: IFX group: 2396 Biologics group: 2824 Control: 2942 (=non-biologic)	Describe intervention (treatment/procedure/test): IFX group (exposure to IFX as the only biologic in the presence or absence of exposure to non-biologics) Biologic group (exposure to any biologic, including IFX)	Describe control (treatment/procedure/test): Non-biologic (exposure to 5-aminosalicylates, corticosteroids, thiopurines, methotrexate, antibiotics or other non-biologic IBD therapies, in the absence of exposure to any biologics).	Length of follow-up: Median follow up: 4.7 years Loss-to-follow-up: Attrition rate of 20.1% for the total study population Incomplete outcome data: Not described	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Primary outcomes: 8/15 malignancies was leukemia or lymphoma. 5 HLH events were observed. Unadjusted incidence rates: no increased risk of malignancy (0.46/1000 patientyears) or HLH (0.0/1000 patient-years) in patients exposed to IFX as the only biologic vs those unexposed to biologics (malignancy: 1.12/1000 patient-years; HLH: 0.56/1000 patient-years). SIRs : no increased risk of malignancy among patients exposed to IFX (SIR, 1.69; 95% CI, 0.46–4.32) vs patients not exposed to a biologic agent (SIR, 2.17; 95% CI, 0.59–5.56), even when patients were stratified by thiopurine exposure.	Aimed to compare unadjusted incidence rates of malignancy and HLH in pediatric patients with IBD exposed to infliximab (IFX) with patients not exposed to biologics and calculated standardized incidence ratios (SIRs).

	Source of funding: Janssen Biotech, Inc. (manufacturer of IFX)	<u>Groups comparable at baseline:</u> Significant differences for age, median duration of disease, modified PCDAI an partial Mayo score.				<u>Secondary outcomes:</u>	
Kang 2016	*Type of study:* Prospective observational study *Setting:* Medical center, jan 2011 –dec 201. *Country:* Korea *Source of funding:* Unknown	<u>Inclusion criteria</u>: Paediatric patients with moderate-to-severe luminal CD of non-penetrating, non-stricturing behaviour. Moderate-to-severe CD at diagnosis was defined as a score of 30 points or greater according to the Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) <u>Exclusion criteria</u>: Patients of indeterminate-type IBD, mild disease activity at diagnosis, penetrating or stricturing disease behaviour, previous history of bowel surgery, IFX indicated for the treatment of refractory perianal fistulas, and age at IFX baseline of 18 years or over were excluded. <u>N total at baseline</u>: 76	<u>Describe intervention (treatment/procedure/test):</u> *Early combined immunosuppression group (group B);* Treatment was initiated within 1 month from diagnosis with intravenous IFX together with oral AZA and mesalazine. Mesalazine was given concomitantly with AZA to improve treatment respons and reduce thiopurine-related toxicity by increasing the levels of 6-thioguanine nucleotides (6-TGN). Partial exclusive nutrition (PEN) was given both during CS induction in those who were allocated to the step-up group, and also during induction with IFX in groups A and B.	<u>Describe control (treatment/procedure/test):</u> *Escalated combined immunosuppression group (group A);* Started with oral CS at a dose of 1 mg/kg/day (maximum 60 mg/kg/day) and was tapered over 8 weeks. Oral AZA and mesalazine was also started with oral CS. When treatment respons was refractory to or dependent on CS, IFX was started with no changes in the treatment with AZA and mesalazine. Partial exclusive nutrition (PEN) was given both during CS induction in those who were allocated to the step-up group, and also	<u>Length of follow-up</u>: Unclear <u>Loss-to-follow-up</u>: *Intervention (group B):* N =3 due to primary non-respons (10.7%) at week 14. Plus N=1 before week 54 due to secondary loss of respons. *Control (group A):* N =1 due to primary non respons (0.02%) <u>Incomplete outcome data</u>: See above, no further description.	<u>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</u> * Mucosal healing was defined as a SES-CD score of zero. <u>Primary outcome:</u> Mucosal healing at week 14 from baseline IFX: MH rates were higher in group B than in group A, but NS (32% versus 51%, p=0.121). Logistic regression analysis: treatment group B was positively associated with MH at week 14 from baseline IFX (OR = 4.271, 95% CI = 1.249–14.605, p = 0.02), and 'upper gastrointestinal tract involvement' was negatively associated with MH at week 14 from baseline IFX (OR = 0.156, 95% CI = 0.041–0.589, p = 0.006). Mucosal healing at week 54 from baseline IFX: MH rates were significantly higher in group B than in group A (42% vs 74%; p=0.007). Logistic regression analysis: 'group B' and a 'healed mucosa status at week 14 from baseline IFX'	<u>Aimed</u> to compare the efficacy of combined immunosuppression: escalated combined immunosuppression vs early combined immunosuppression.

		Intervention: 48 Control: 28 <u>Important prognostic factors[2]</u>: See logistic regression in outcome measures. <u>Groups comparable at baseline</u> There were no significant differences between the two groups except for the duration from initial diagnosis to IFX infusion (median 8.1 months vs 0.7 months; p < 0.001).	IFX was administered according to the scheduled induction regimen of 5 mg/kg at weeks 0, 2, and 6, and no dose adjustments were allowed during this period. Scheduled IFX was repeated every 8 weeks starting from week 14.	during induction with IFX in groups A and B. IFX was administered according to the scheduled induction regimen of 5 mg/kg at weeks 0, 2, and 6, and no dose adjustments were allowed during this period. Scheduled IFX was repeated every 8 weeks starting from week 14.		were positively associated with MH at week 54, and 'upper gastrointestinal tract involvement' and 'presence of perianal fistulas' were negatively associated with MH at week 54. <u>Secondary outcome:</u> No significant differences between groups in clinical remission rates and laboratory remission rates. <u>Tertiary outcome:</u> Delta Z-scores of weight, height and BMI for age between baseline and week 54: **Weight:** 0.75 ± 0.89 for group A and 0.82 ± 0.64 for group B (p=0.248). **Height:** 0.10 ± 0.37 for group A and 0.11 ± 0.23 for group B (p = 0.653) **BMI:** 0.89 ± 0.88 for group A and 0.96 ± 0.74 for group B (p = 0.381)	
Kim 2011	*Type of study:* Retrospective study *Setting:* Two centers in Korea, period: march 2001-august 2008 *Country:* Korea *Source of funding:* Unknown	<u>Inclusion criteria</u>: Pediatric patients with CD (based on Porto criteria). <u>Exclusion criteria</u>: Infectious disease such as tuberculosis. <u>N total at baseline</u>: 29 Intervention: 18 Control: 11 <u>Important prognostic factors[2]</u>: *I: includes patients with moderate or severe CD.*	<u>Describe intervention (treatment/procedure/test):</u> Top-down group: Patients had not been treated previously with other medications such as corticosteroids or other immunomodulators.	<u>Describe control (treatment/procedure/test):</u> Step-up group: oral corticosteroids (prednisolone, 1–2 mg/kg/day), were used for induction therapy. Mesalamine (Pentasa, 50–80 mg/kg/day) or azathioprine (Imuran, 2–3 mg/kg/day) was provided for maintenance therapy as	<u>Length of follow-up</u>: At least 12 months <u>Loss-to-follow-up</u>: Intervention: N (%) Reasons (describe) Control: N (%) Reasons (describe)	<u>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</u> Disease remission = PCDAI less than 10 points. Moderate to severe disease is > 30 points. Remission rate at week 8: 3/11 in step-up group versus 16/18 in top-down group (p=0.001). Remission rate at 1 year: 5/11 in step-up group versus 15/18 in top-down group (p=0.048).	<u>Aim:</u> to evaluate the efficacy of top-down versus step-up strategies. <u>Comments:</u>

		C: includes eight patients with steroid-resistant CD and 3 with steroid dependent CD. *Number of patient with incurable fistulas:* *I: n=12 (66.6%)* *C: n=11 (54.5%)* <u>Groups comparable at baseline</u> No significant differences, except for the duration from initial diagnosis to IFX infusion (0.8 ± 0.6 versus 11.5 ± 7.4 months; p= <0.001).		the conventional treatment. Infliximab (5 mg⁄ kg) was administered by intravenous infusion at weeks zero, two and six, in combination with daily azathioprine, and this course was repeated every 8 weeks for 10 months thereafter.	<u>Incomplete outcome data</u>: Intervention: N (%) Reasons (describe) Control: N (%) Reasons (describe)	ESR significantly higher in Step-up group at 8 weeks: 51.5 ± 38.4 versus 17.1 ± 15.0; p=0.002, and also at 1 year: 44.9 ± 38.1 versus 21.3 ± 17.8; p=0.031 Albumin significantly lower in step-up group at 8 weeks 3.8 ± 0.4 versus 4.2 ± 0.3; p=0.019, and also at 1 year: 3.9 ± 0.4 4.3 ± 0.3 0.013. Weight gain: Step up group 9.4 ± 7.1 vs 11.7 ± 6.0 in the top-down group; no significant difference. Fistula closure assessment: 12/12 (100%) fistulas completely closed in top-down group compared to 3/6 (50%) in step-up group after one year. At 8 weeks this was 58.3% and 16.7% respectively. Severe adverse events; Patients treated with mesalamine had three adverse events (two patients with anorexia and one with pancreatitis). Of patients treated with azathioprine, seven were found to have adverse events (one with anorexia, one with pancreatitis and five with leukopenia). For patients treated with infliximab, one patient in the 'step-up' group had an adverse event: dyspnea and tachycardia following the third infusion.	
Kugathasan 2017	*Type of study:*	<u>Inclusion criteria</u>: Newly diagnosed CD patients < 18 years.	<u>Describe intervention (treatment/procedure/test):</u>	<u>Describe control (treatment/procedure/test):</u>	<u>Length of follow-up</u>:	<u>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</u>	<u>Aim:</u> To derive a risk-stratification model based on

	Prospective inception cohort study *Setting:* Multicenter, 28 sites. Nov 2008 – June 2012. *Country:* USA, Canada *Source of funding:* Crohn's and Colitis Foundation of America, Cincinnati Children's Hospital Research Foundation Digestive Health Center.	<u>Exclusion criteria</u>: IBD other than CD. Patient with incomplete information on disease location, patients who experienced complications either at or within 90 days at diagnosis, an those who did not attend at least one follow up visit. <u>N total at baseline</u>: Intervention: 191 (180 IFX, 11 adalimumab) Control: 191 (from the same cohort, matched by propensity-score matching). <u>Important prognostic factors</u>[2]:	Patients with early anti-TNFa exposure. Early anti-TNFa exposure was defined as complication free initiation of therapy within 90 days of diagnosis and successful completion of both induction doses (three doses of infliximab and two doses of adalimumab) and at least one maintenance dose	Patient who did not receive early anti-TNF treatment, matched Propensity of early anti-TNFα exposure was modeled by regressing the effects of baseline factors affecting anti-TNFα use (age, race, sex, disease location, perianal disease, height, Z-score, weight Z-score, PCDAI score at diagnosis, any deep ulcer on colonoscopy, and interaction between age and PCDAI) on early anti-TNFα use. Scores representing the propensity of early anti-TNFα exposure were computed and used to match each of the patients who received early anti-TNFα with a patient who did not.	Not specifically mentioned for the total cohort or for the propensity matched groups. But median (IQR) for the following groups: B1 (n=835); 47 (36-55) B2 (n=54); 41 (36-50) B3 (n=24); 40 (34-49) <u>Loss-to-follow-up</u>: Not described <u>Incomplete outcome data</u>: Not described	Progression to stricturing behaviour (B2): 14 / 191 in the early anti-TNFa group versus 12 /191 in the controls (p > 0.75) Progression to penetrating behaviour (B3): 4 / 191 versus 11 / 191 (p=0.07) Following competing risk model: Patients who received early anti-TNFα therapy were less likely to have penetrating complications (hazard ratio (HR) 0.30, 95% CI 0.10–0.89; p=0.0296) but not stricturing complication (1.13, 0.51–2.51; 0.76) than were those who did not receive early anti-TNFα therapy.	clinical, host biology and microbial factors defined at diagnosis, and treatments including anti-TNF therapy.
Lee 2010	*Type of study:* Retrospective chart analysis *Setting:* Single center (Samsung Medical	<u>Inclusion criteria</u>: Newly diagnosed CD patients based on Porto criteria. Patients had not been treated with agents such as corticosteroids, mesalamine or IFX.	<u>Describe intervention (treatment/procedure/test):</u> Patients received infliximab and azathioprine for induction and	<u>Describe control (treatment/procedure/test):</u> Patients were treated with mesalamine after induction therapy with prednisolon (group A,	<u>Length of follow-up</u>: Mean: 51.9 months (range 24-101) <u>Loss-to-follow-up</u>:	<u>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</u> Opvlamming rate (opvlamming = PCDAI >10): The opvlamming rate at 1 year was 23.1% (95% confidence	Aim: to evaluate the efficacy of the early use of IFX, compared to conventional treatments, at 1 and 2 years of follow-up.

	Center), march 2001 – feb 2007 *Country:* Korea *Source of funding:* Unknown	Patients were followed for at least 24 months. <u>Exclusion criteria</u>: Infectious diseases such as tuberculosis. <u>N total at baseline</u>: 36 Intervention: 13 Control: 23 (subdivided in 2 groups of n=10 and n=13) <u>Groups comparable at baseline</u> Only median age, duration of follow up and mean PCDAI were compared between the 3 groups, no significant differences.	maintenance therapy for the first year, and were treated with azathioprine after 1 year (group C, n=13). IFX was administered by intravenous infusion at weeks 0, 2 and 6, in combination with daily azathioprine and subsequently every 8 wk for 10 mo. This group was not previously treated with other medications.	n=10) or were treated with azathioprine after induction therapy with prednisolon (group B, n=13).	Four lost to follow up, not specified in which group. <u>Incomplete outcome data</u>: Three patients did not respond to induction regimen, 2 did not stop corticosteroid and one patient did not respond to three infusions of infliximab for induction.	interval (CI): 0.2%-46.0%) in group C (3 /13 patients), 61.5% (95% CI: 35.1%-88.0%) in group B (8 /13 patients) and 80.0% (95% CI: 55.2%-100.0%) in group A (8 / 10 patients). At 1 year, the absolute difference between groups C and B was 38.5% (95% CI: 3.5%-73.4%) and 56.9% (95% CI: 23.2%-90.7%) between groups C and A. Significant difference between each of the groups (P = 0.047 for B vs C, P = 0.012 for A vs C). This remained significant at 2 years of follow up. Adverse events: Patients treated with mesalamine had three adverse events. Five patients treated with azathioprine were found to have adverse events. Only one patient had dyspnea and tachycardia after the third infusion of infliximab	Periods in which patients were treated differed (group A mainly 2001-2003 and group C mainly 2005-2007) Partly the same data as in Kim 2011 (adverse events are exactly the same)
YS Lee 2012	*Type of study:* Retrospective chart analysis *Setting:* Single centre (Samsung Medical Centre), 1998-2009. *Country:* Korea	<u>Inclusion criteria</u>: Patients diagnosed with CD according to Porto criteria. <u>Exclusion criteria</u>: Patients with infectious disease, such as tuberculosis. <u>N total at baseline</u>: 28 Intervention: 10 Control: 18	<u>Describe intervention (treatment/procedure/test):</u> Step-up group: 10 patients refractory to conventional therapy, including eight with steroid-resistant CD and two with steroid dependent CD who received infliximab.	<u>Describe control (treatment/procedure/test):</u> Top-down group: Eighteen patients with moderate-to-severe CD were assigned to the 'top-down' group. They had not been previously treated with other medication. Infliximab (5 mg/kg) was administered by	<u>Length of follow-up</u>: At least 36 months <u>Loss-to-follow-up</u>: Not described <u>Incomplete outcome data</u>: Not described	<u>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</u> Opvlamming rate at 1 year: 16.7% in 'top-down' group (3 /18 patients), 50% in 'step-up' group (5/10 patients). At 1-year, the absolute difference between two groups was 33.3%. There was not a significant difference between the groups (p=0.091).	<u>Aim:</u> To evaluate the efficacy of the top-down strategy compared to the step-up strategy at 1,2 and 3 years of follow-up. <u>Comments:</u> Again the same adverse events, so probably same cohort. This time also the same

	Source of funding: Unknown	Important prognostic factors[2]: *Median age* *I: mean 10.2 ± 5.4* *C: mean 14.4 ± 1.3* *p-value: 0.010* *PCDAI at prior 1st IFX infusion:* *I: mean 40.4 ± 10.2* *C: mean 30.5 ± 14.9* *p-value: 0.069* Groups comparable at baseline? No, as mentioned above. Also, duration from the initial diagnosis to infliximab infusion is significantly different (*p 0.001)*	They received infliximab and azathioprine for induction and maintenance therapy for the first year, and were treated with azathioprine after 2 years.	intravenous infusion at weeks 0, 2, and 6 in combination with daily azathioprine, and this course was repeated every 8 weeks for 10-12 months thereafter.		Opvlamming rate at 2-year follow-up: in 'top-down' group 50% (9 /18 patients) and 90% in the 'step-up' group (9/ 10 patients). At 2 years, the absolute difference between two groups was 40%. There was a significant difference between the groups (p=0.048). Opvlamming rate at 3-year follow-up: 61.1% and 90% respectively. There was no significant difference (p=0.194) Adverse events: Two patients treated with mesalamine had anorexia. Eleven patients treated with azathioprine experienced adverse events (leukopenia in nine and pancreatitis in two). For patients treated with infliximab, only one patient in the 'step-up' group had an adverse event, consisting of dyspnea and tachycardia that occurred after the third infusion.	outcome measure.
Lee D 2015	*Type of study:* Prospective observational cohort study *Setting:* multicenter *Country:* Canada, USA *Source of funding:*	Inclusion criteria: Children and young adults < 22 years of age. Needing treatment of active CD (PCDAI >10) Exclusion criteria: Presence of an ostomy, treatment with probiotics within 2 weeks of initiating EN, treatment with anti-TNF therapy within 8 weeks of starting EN, or treatment with EN	Describe intervention (treatment/procedure/test): Patients receiving anti-TNFa (all infliximab, one adalimumab)	Describe control (treatment/procedure/test): Patients receiving PEN or EEN.	Length of follow-up: 8 weeks Loss-to-follow-up: Intervention: N=0 (0%) Control: N =4 (10%); one in PEN group, 3 in EEN group.	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Fecal calprotectine at week 8 after start of therapy: The percentage of patients with FCP ≤50 mg/g was significantly higher in the anti-TNF group compared to the EEN group (30 versus 5%; p = 0.03). The proportion of subjects achieving FCP ≤50 mg/g, FCP ≤250 mg/g, and >50% reduction in FCP again displayed a trend toward increasing rates of success from PEN to	Aim: CD. As part of a larger study on the impact of EEN, PEN, and anti-TNF therapy on the composition of the gut microbiota, clinical outcomes, mucosal healing, and QOL were assessed for

		within 1 week of initiating anti-TNF therapy <u>N total at baseline</u>: 90 Intervention: n=52 Control: n= 16 PEN, 22 EEN <u>Important prognostic factors</u>[2]: All baseline variables with a p-value <0.25 were included in a disease risk score using a backward selection procedure. Adjustments for the disease risk score were made in the analysis. <u>Groups comparable at baseline?</u> Median disease duration was shorter in the EN groups (P = 0.001; PEN 0.11 yr, EEN 0.03 yr, and anti-TNF 0.72 yr), and percentage male was also greater in the EN therapy groups. Baseline PCDAI was lowest in the anti-TNF group but similar in the PEN and EEN groups (30.2 ± 12.0, 37.6 ± 19.3, and 38.8 ± 11.0, respectively; P = 0.01).			Three due to poor tolerance of therapy and 2 either because of loss of interest or the decision to stop EEN as therapy. <u>Incomplete outcome data</u>: Not described	EEN to anti-TNF (P = 0.01, P = 0.001, and P = 0.03, respectively) Over 8 weeks, all 3 treatment groups had a significant decrease in PCDAI and FCP (P , 0.05 for all comparisons). After adjusting for the disease risk score, a trend of increasing proportion of subjects achieving clinical respons was seen from PEN to EEN to anti-TNF (adjusted P = 0.08). Weight Z-scores were significantly higher in the PEN group (0.76 ± 0.66 versus 0.38 ± 0.40 in anti-TNF group; p=0.04) and in the EEN group (0.70 ± 0.75 versus 0.38 ± 0.40 in anti-TNF group; p=0.03). BMI Z-scores were significantly higher in the PEN group (1.24 ± 1.36 versus 0.48 ± 0.56 in anti-TNF group; p=0.07) and in the EEN group (1.13 ± 0.96 versus 0.48 ± 0.56 in anti-TNF group; p=0.002) With additional adjustment for clinical remission status at week 8, systemic symptoms improved more with EEN than with anti-TNF (P = 0.01);	the different treatment groups. <u>Comments:</u> EEN was used at the 2 Canadian sites, and PEN with an unrestricted diet was used in Philadelphia Outcomes are adjusted for disease risk score.

Yoo Min Lee 2015,	*Type of study:* Retrospective review of a prospective cohort *Setting:* Single center, sept 2008- may 2012 (Samsung Medical Center) *Country:* Korea *Source of funding:* Unknown	Inclusion criteria: Paediatric patients diagnosesd as having moderate to severe CD (based on Porto criteria, PCDAI > 30), who received infliximab. Exclusion criteria: N total at baseline: Intervention: 31 Control: 20 Groups comparable at baseline? No significant difference between the 2 groups other than the duration from the initial diagnosis to infliximab infusion (10.8 ± 9.0 months vs 1.0 ±0.5 months; P<0.0001)	Describe intervention (treatment/procedure/test): Top-down (group A): early infliximab therapy. Patients received treatment with infliximab, azathioprine, and mesalazine for induction and maintenance therapy for the first year. Oral corticosteroids, azathioprine, and mesalazine were started after diagnosis, and oral corticosteroids were stopped after a tapering period of 8 weeks.	Describe control (treatment/procedure/test): Step-up (group B): patients receiving infliximab after proved to be refractory to conventional treatment. No changes in treatment with azathioprine and mesalazine were made.	Length of follow-up: 3 years Loss-to-follow-up: Not described Incomplete outcome data: Not described	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): After 1 year of treatment of infliximab: 26 patients in group A (84%) and 9 patients in group B (45%) were in clinical remission. 25 patients in group A (81%) and 8 patients in group B (40%) had achieved deep remission (P=.0.0006) based on colonoscopy. The opvlamming-free rates at 1, 2, and 3 years were 83.9% (95% CI 0.655–0.930), 58.1% (95% CI 0.390–0.731), and 35.5% (95% CI 0.194–0.519), respectively, in group A and 45.0% (95% CI 0.231–0.647), 20.0% (95% CI 0.062–0.393), and 15.0% (95% CI 0.037–0.335), respectively, in group B (P.0.0094). The overall remission period in group A (33.2 ± 2.6 months) was longer than in group B (28.2 ± 6.0 months) (P=0.005). Z-scores of weight-, height-, and body mass index for-age, and weight-for-height at the start of infliximab treatment and 3 years after infliximab initiation did not show statistical significance between the 2 groups. Delta z scores of weight-for height between the 2 periods, however, were significantly higher in group A	Aim: to compare the efficacy of remission maintenance between infliximab ''top-down'' and ''step-up'' strategies in moderate to severe pediatric Crohn disease during 3 years. Comments: At one year colonoscopy was performed and patients were allocated to treatment again based on the findings. Not described how they took this into account in the analysis.

						compared with those in group B (1.190 ± 0.956 vs 0.424 ± 1.422; P=0.0424) Among the adverse events, leukopenia was most frequently observed with 6 patients in group A and 3 patients in group B. Nausea and vomiting was observed in 4 patients in group A and 1 patient in group B. Pancreatitis was observed in 3 patients: 1 in group A and 2 in group B. Rash was observed in 1 patient in group A. There was no significant difference in adverse events between the 2 groups (P=0.9718).	
Walters 2014	*Type of study:* Retrospective analysis of Prospective, observational cohort study *Setting:* Data from RISK trial (Kugathasan 2017), 28 centers, nov 2008-jan 2012 *Country:* USA, Canada *Source of funding:* See above	Inclusion criteria: Children < 17 year of age, newly diagnosed with inflammatory CD. Exclusion criteria: Stricturing or penetrating disease. Patients receiving both anti-TNFa and IM in the first 3 months (combination therapy; n = 12) were not included in this analysis. N total at baseline: *Intervention:* 68 (early anti TNFa) *Control:* 248 (early IM mono), 236 (late therapy) In propensity matched	Describe intervention (treatment/procedure/test): Three groups: *First group:* Early anti-TNFa monotherapy; defined as the treatment administered within 3 months of the initial diagnosis without the other, respectively. Patients could receive various other treatments (CS, mesalamine, exclusive enteral nutrition) at the discretion of their physician.	Describe control (treatment/procedure/test): *Second group:* Early IM monotherapy; defined as the treatment administered within 3 months of the initial diagnosis without the other, respectively. *Third group:* Late therapy (no early immunotherapy) was defined as therapy started between 3 and 12 months. Patients could receive various other treatments (CS,	Length of follow-up: Minimum of 1 year Loss-to-follow-up: Not described Incomplete outcome data: Not described	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Primary outcome: *Looking at the whole cohort:* CS-free clinical remission (PCDAI ≤10) at 1 year after diagnosis: 58 of 68 (85%) patients treated with early anti-TNFa only, 152 of 248 (61%) patients treated with early IM only, and 129 of 236 (55%) patients not treated with either anti-TNFa or IM within the first 3 months (P < .0001). *When looking at the propensity matched groups:* The remission rate with early anti-TNFa therapy (85%) was significantly greater than with either early IM (60%) or no early immunotherapy (54%) (P = 0.0003).	Aims: to compare the effectiveness of early (≤ 3 mo after diagnosis) treatment with an anti–tumor necrosis factor TNFa with that of an immunomodulator in attaining clinical remission and facilitating growth of pediatric patients. Comments:

		groups: n=68 in each group (total n=204) <u>Important prognostic factors[2]</u>: Patients receiving early anti-TNFa therapy tended to have a greater likelihood of PCDAI greater than 30 at presentation (p=0.0047) and a greater likelihood of deep ulcers at endoscopy (p=0.0018). They were less likely to receive CS in the first 3 months (p=0.001). Patients < 10 years of age were less likely to receive early anti-TNFa therapy compared with other approaches (0.017). Propensity matched controls were used (for every patient with early anti-TNF) to increase comparability.		mesalamine, exclusive enteral nutrition) at the discretion of their physician.		Remission at 1 year did not differ when comparing patients receiving early IM or no early immunotherapy (P = .49). Relative risk for 3 treatment groups to achieve CS-free remission: Anti-TNF only versus IM only: RR 1.41 (1.14-1.76), p-value 0.0017. Anti-TNF vs no early immunotherapy: RR 1.157 (1.23-1.99) p-value 0.0002. *Including late additional therapy as a covariate and accounting for its effect did not change the results. <u>Secondary outcome in propensity matched group by one year:</u> **Height**: Within the early anti-TNFa–exposed group, the mean height z-score increased by 0.14, whereas for the other 2 groups the height z-score remained unchanged (-0.02 in IM group and -0.06 in the late therapy group; P =0.039). **Weight:** Within the early anti-TNFa–exposed group, the mean weight z-score increased by 0.85, which was a higher increase than in the other two groups (0.60 in IM group and 0.62 in the late therapy group; P =0.044). **BMI:** Within the early anti-TNFa–exposed group, the mean BMI z-score increased by 1.11, which was a higher increase than in the other two groups (0.87 in IM group and 0.91 in the late therapy group; P =0.3).	

Notes:

1. **Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures.**
2. **Provide data per treatment group on the most important prognostic factors ((potential) confounders).**
3. **For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls.**
4. **For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders.**

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics [2]	Intervention (I)	Comparison / control (C) [3]	Follow-up	Outcome measures and effect size [4]	Comments
Lee, 2016	*Type of study:* Retrospective cohort study *Setting:* Data obtained from Truven Health MarketScan Commercial Claims and Encounters (CCAE) databases containing health care claims for about 180 million people, 2009-2013 *Country:* US *Source of funding:* Unknown	Inclusion criteria: Children and young adults < 24 years of age, newly diagnosed with IBD. At least 6 months of enrolment after the date of diagnosis in the registry and patients had have received at least one IBD medication during the follow-up period. Exclusion criteria: Patients with a history of tuberculosis and/or medications for tuberculosis. N total at baseline: Intervention: 1298 Control: 2002 Important prognostic factors[2]: *Not assessed*	Describe intervention (treatment/procedure/test): "top-down": was defined as TNFa inhibitor initiation within 30 days of the first medication prescription for IBD (i.e., 5-aminosalicylates, systemic corticosteroids, thiopurines, and/or immunosuppressants)	Describe control (treatment/procedure/test): The conventional "step-up" approach was defined as TNFa inhibitor initiation more than 30 days after the first IBD medication prescription.	Length of follow-up: Not clearly described Loss-to-follow-up: Not described Incomplete outcome data: Not described	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Patients who received top-down treatment were less likely to use corticosteroids (32.5% versus 94.2%, P= 0.0001), 5-aminosalicylates (17.3% versus 75.1%, P = 0.0001), methotrexate (7.2% versus 14.6%, P = 0.0001), or thiopurines (13.5% versus 54.8%, P = 0.0001) compared with step-up patients. No difference in switching between different types of TNFa (5,7% vs. 7.4%, P = 0.0581).	Aims: Comments: Not real clinically relevant outcomes for our research question

		Groups comparable at baseline? Not assessble					

Notes:

1. **Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures.**
2. **Provide data per treatment group on the most important prognostic factors ((potential) confounders).**
3. **For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls.**
4. **For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders.**

Evidence-tabel deelvraag 2

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

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics [2]	Intervention (I)	Comparison / control (C) [3]	Follow-up	Outcome measures and effect size [4]	Comments
Grossi 2015	*Type of study:* Prospective observational cohort study *Setting:* Multi center *Country:* Not specified (the pediatric IBD registry by the IBD Collaborative Research Group) *Source of funding:* Unknown	Inclusion criteria: Newly diagnosed Crohn's disease < 16 years of age. Exclusion criteria: Patients who received treatment with another biologic agent or resectional surgery before initiating infliximab, as well as episodic infliximab therapy, were excluded. Patients for whom infliximab was used primarily for perirectal disease only were excluded. N total at baseline: 502	Describe intervention (treatment/procedure/test): Combination therapy: infliximab plus azathioprine or methotrexate, subdivided in : - concomitant IM for ≤6 mo - concomitant IM for > 6 mo A total of 231 subjects received only thiopurines (126 male, 105 female), and 81 received only methotrexate (60 male, 21 female). Twenty-six patients	Describe control (treatment/procedure/test): Monotherapy: infliximab only.	Length of follow-up: The median follow-up period from diagnosis was 4.5 years, and was 2.75 years from infliximab initiation. Loss-to-follow-up: Not described Incomplete outcome data: Not described	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Kaplan–Meier analysis comparing the concomitant IM use groups for all patients showed that patients in the >6 m group were more likely to remain on infliximab compared with those in the >6 m or no-IM groups (P < .001 overall for males, and P < .01 for females). The **probability of remaining on infliximab at 5 years after infliximab start in patients**	Aims: To investigate how immunomodulatory treatment affects the durability of infliximab therapy.

		Intervention: 338 (144 stopped IM within 6 months, 194 continued IM for > 6 months) Control: 135 <u>Groups comparable at baseline?</u> There were no significant clinical differences between patients who did not receive concomitant IM, patients with concomitant IM for 6 months or less, or patients with concomitant IM for more than 6 months with the exception that non-B1 behavior at infliximab initiation was 13%, 20%, and 8% in the 3 groups, respectively (P < .01).	were excluded from the IM-specific analysis because they used both methotrexate and a thiopurine at different times during their infliximab therapy.			**with more than 6 months of concomitant IM use was 0.70 ± 0.04** (0.73 ±0.05 for males, 0.65 ± 0.07 for females) **compared with 0.48 ± 0.08** (0.41± 0.11 for males, 0.59± 0.08 for females) in **patients with no IM and 0.55± 0.06** (0.59± 0.07 for males, 0.49± 0.09 for females) **for those in the <6 month group (p <0.01).** IM use before infliximab therapy had no effect on subsequent durability independent of IM use during infliximab therapy. No change in results was noted when non-B1 patients were excluded from this analysis. Cox proportional hazards analysis : longer-term use (>6 mo) of any IM was associated significantly with increased durability of infliximab when compared with patients who did not receive concomitant IM therapy **(hazard ratio, 0.45; 95% CI, 0.30–0.69; P <0.001).** The hazard ratio for thiopurines was 0.62 (95% CI, 0.40–0.97; P <0 .05), and for methotrexate was 0.09 (95% CI, 0.02–0.37; P < 0.001). There was no significant difference between the 3 treatment groups in the probability of requiring escalation of therapy by either dose or	

						frequency by 1 or 3 years. However, among those patients with dose or frequency escalation there was a significant difference between treatment groups in the time (years) to the first escalation: **no IM, 1.00 ± 1.17 years; IM <6 months, 0.99± 0.92 years; and IM >6 months, 1.41 ± 1.41 years (P <0 .05).** Safety: There was 1 malignancy and 2 deaths (1x following HLH & sesis, 1x cardiac arrhythmia considered unrelated to therapy in a patient with a history of prolonged QT interval) in the study population during the follow-up period. The frequency of infusion reactions was similar in all 3 IM groups.	
Kansen 2017	*Type of study:* Retrospective observational study *Setting:* Multicenter (five tertiary paediatric university hospitals and one general hospital) *Country:* The Netherlands	Inclusion criteria: Patients diagnosed with CD based on clinical, endoscopic, radiologic and histologic standards and had started infliximab (IFX; Remicade®) before the age of 18 years. Exclusion criteria: Patients were ineligible if they were diagnosed as IBD-unclassified or if follow-up was less than 3 months after initiation of infliximab treatment.	Describe intervention (treatment/procedure/test): Patients in the CCI group continued IM during IFX treatment throughout the observation period. In the ECI group IFX had been combined with IM for a median of 6.2 months (IQR 4-15). 118 patients received thiopurines (115 azathioprine, 3	Describe control (treatment/procedure/test): IFX monotherapy	Length of follow-up: Median: 32 months (IQR 18.3 – 53.9) Loss-to-follow-up: Not described. Incomplete outcome data:	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Primary endpoint: Six out of 62 patients in the CCI group developed ATIs (10%), 11 of 81 in the ECI group (14%), and 8 of 19 in the IFX group (42%). Kaplan-Meier analysis comparing the **incidence of ATI formation showed significantly higher probability of developing ATIs in patients in the IFX monotherapy group compared**	Aim: The primary study end point was defined as the formation of positive antibodies (>12 AE/mL). Loss of respons was a secondary outcome parameter.

	Source of funding: Unknown	N total at baseline: 229 Intervention: 201 (115 on early combined immunosuppression (ECI), 86 on continuous combined immunosuppression (CCI)) Control: 28 ATI measurement in 162 (81 ECI, 62 CCI, 19 IFX mono) Groups comparable at baseline? * There were 21 patients treated with alternating combination and monotherapy and those patients were included in the analysis of group ECI. *Comparison of baseline characteristics performed but results of statistical testing not described.	mercatpopurine), 25 received methotrexate.			**with those in the CCI (P=0.003) and the ECI group (P=0.008)**, log-rank overall 0.002. In the ECI group, all 11 positive ATI patients developed ATIs in the IFX monotherapy period as immunomodulatory therapy had been stopped at least 4 months before positive titres were measured. Kaplan-Meier estimates of the probability of remaining ATI free at 12, 24, and 36 months after introduction of IFX in the CCI group were 93.4% (confidence interval (CI) 87.1–99.7), 91% (CI 83.4–98.6), and 91% (CI 83.4–98.6), respectively. In the ECI group respectively 97.5% (CI 94–101), 93% (CI 87.1–98.9), and 85.6% (CI 76.8–94.4) and in the IFX group respectively 72.6% (CI 52–93.2), 57.7% (CI 33–82.4), and 48.1% (CI 21.3–75). The need for treatment escalation was not different between the groups, with respectively 40 out of 86 patients (46.5%) in CCI, 65 out of 115 (56.5%) in ECI, and 18 out of 28 (64.3%) in the IFX group.	Additional secondary end points included need for treatment escalation, time to both antibody formation and loss of respons and adverse events.

Kierkus 2015	*Type of study:* Randomized open-label trial *Setting:* Multicenter (15 tertiary academic institutions) *Country:* Poland *Source of funding:* Unknown	Inclusion criteria: 7 to 17 year old patients. Patients with moderate to severely active CD (defined by PCDAI > 30), and lacked or lost respons to previously given paharmacotherapy other than biological therapy. Exclusion criteria: Patients who had received any biological agent within 8 weeks before or during the trial. N total at baseline: 99 Intervention: 45 Control: 39 Groups comparable at baseline? No significant differences at baseline between groups. Also no significant difference at moment of randomization.	Describe intervention (treatment/procedure/test): Group I: Patients in which IFX and immunomodulatory agent were continued up to week 54 *Induction: all patients (in both groups) received IFX (5 mg/kg) along with an immunomodulatory agent (azathioprine 1.5-3 mg/kg, methotrexate 10-25 mg/week).	Describe control (treatment/procedure/test): Group 2: Patients in which immunomodulatory agent was discontinued after 26 weeks.	Length of follow-up: 54 weeks Loss-to-follow-up: Intervention: N = 0 Control: N = 0 Incomplete outcome data: Intervention: N=2 (4%) due to loss of clinical respons. Control: N=2 (5%) due to loss of clinical respons.	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Primary endpoint: Clinical remission defined as PCDAI ≤ 10 points after one year of maintenance therapy. Mean PCDAI in group I at 54 weeks was 8.48 (median 5, IQR 0-15) compared with 8.31 (median 5, IQR 0-15) in group II; non-significant. Mean SES-CD at 54 weeks was 5.56 (median 1, IQR 0-9) in group I compared with 3.82 (median 3, IQR 0-6) in group 2; non-significant. No significant differences were documented between mean PCDAI and SES-CD scores determined at the end of induction (10th week) and maintenance (54th week) phases in both groups. SAE's: 5 SAE's in group 2)3x activation of EBV infection, 1x psoriatic lesions, 1x diarrhea. Secondary endpoints: Necessity of intensifying/modifying maintenance therapy, such as surgical treatment: surgery (4/45 in group I vs 1/39 in group II); NS	Aim: to compare the efficacy and safety of maintenance therapy with IFX and continuation of the immunomodulator versus withdrawal of the immunomodulator. Comments: Four SAE's in group I occurred during induction phase, those were withdrawn from the study.

						Increased dose of the immunomodulatory agent or IFX: 13 of 45 (29%) and 11 of 39 (28%) patients of groups I and II, respectively; NS Steroid reimplementation: 3 of 45 (6.7%) and 3 of 39 (7.7%) patients of groups I and II, respectively	
Nuti 2016	*Type of study:* Prospective observational cohort study *Setting:* Single center *Country:* Italy *Source of funding:* Unknown	Inclusion criteria: Diagnosed with CD at 6-18 years of age, who started therapy with an anti-TNF agent between Jan 2009 and Oct 2012. Exclusion criteria: The need for immediate surgery, symptomatic stenosis or ileal or colonic strictures with prestenotic dilatation, and the presence of bacterial or viral infection. N total at baseline: 37 Intervention: 23 Control: 14 Groups comparable at baseline? Unclear; this was a subanalysis, no characteristics per group described.	Describe intervention (treatment/procedure/test): Combination therapy: anti-TNFa plus azathioprine or methotrexate The duration of such combinations was 8 ± 3.8 months (range 1–17 months).	Describe control (treatment/procedure/test): Monotherapy: anti-TNFa only.	Length of follow-up: 9-12 months Loss-to-follow-up: Not described Incomplete outcome data: Not described	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): In both groups SES-CD values decreased significantly at follow-up, but reduction was more significant in the combination therapy group ($p = 0.0002$ vs $p = 0.033$). No difference in the achievement of complete MH ($p = 0.835$). For complete plus partial MH as the outcome, the combination therapy group had significantly better results ($p = 0.035$) The rates of complete MH were similar in the two groups, combination therapy vs monotherapy, (37.5 vs 33%) but the rate of no MH was considerably higher in the monotherapy one (18.75 vs 46.6%). *complete MH = SES-CD of 0 or 1	Aims: To assess the efficacy of biologics in obtaining mucosal healing in paediatric CD. The secondary aims were: (1) to assess respons based on early or late treatment introduction and on combination therapy with IMM versus biologics alone; and (2) to evaluate clinical outcome 2 years after

						The rates of clinical remission according to PCDAI values at follow-up did not differ statistically (combination, 74%; monotherapy, 64%). *clinical remission was defined as the absence of symptoms related to CD and PCDAI ≤10. The rate of non-respons at follow up was 13% in the combination group and 21% in the monotherapy one (not significant).	the second endoscopy. <u>Comments:</u> Limited data because of subgroupan alysis.

Study reference	**Study characteristics**	**Patient characteristics [2]**	**Intervention (I)**	**Comparison / control (C) [3]**	**Follow-up**	**Outcome measures and effect size [4]**	**Comments**
Falaiye, 2014	Type of study: Retrospective cohort Setting: hostilatized patients Country: U.S. Source of funding: none	<u>Inclusion criteria</u>: anti-TNF naïve patients 2–20 years with refractory colitis-predominant IBD (UC, CD, or IBD-U), initiated on infliximab <u>Exclusion criteria</u>: <u>N total at baseline</u>: Intervention: 9	Describe intervention (treatment/procedure/test): immunomodulator + IFX	Describe control (treatment/procedure/test): IFX	<u>Length of follow-up</u>: 923 days (range 133-1952) <u>Loss-to-follow-up</u>: *Not specified* <u>Incomplete outcome data</u>: *Not specified*	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Dose escalation of IFX (*increase IFX dose or reduction in the infusion interval from the standard (5 mg/kg at 0, 2, and 6 weeks induction; maintanace 8-week*): associated with monotherapy (combi 2/9 (22%) vs mono 16/20 (80%)) (OR 0.71 [95% CI 0.01,0.49], p=0.01)	Geen onderscheid tussen CD 15 (52%), UC 12 (41%) en IBD-U 2 (7%): all patients had inflammation of the colon

		Control:20 <u>Important prognostic factors[2]</u>: *Not specified* Groups comparable at baseline? unknown				IFX failure (*cessation of infliximab for inefficacy or adverse reaction, or total colectomy*): not associated with monotherapy (combi 2/9 (22%) vs mono 16/20 (80%)) (combi 78% vs. mono 55%; OR 2.86 [95% CI 0.47,17.35], P = 0.41)	
McGinnis, 2008	Type of study: Retrospective cohort Setting: outpatient clinic Country: U.S. Source of funding: none	<u>Inclusion criteria</u>: children with steroid-resistant and dependent UC who received IFX in a 36-month interval <u>Exclusion criteria</u>: <u>N total at baseline</u>: Intervention: 20 Control:19 <u>Important prognostic factors[2]</u>: *Not specified*	Describe intervention (treatment/procedure/test): IFX + Azathioprine or mercaptopurine	Describe control (treatment/procedure/test): IFX	<u>Length of follow-up</u>: Mean 18.5 months (range 1-36) <u>Loss-to-follow-up</u>: Four patients (10%) were lost to follow-up. Not specific intervention versus control. <u>Incomplete outcome data</u>: See loss to follow-up	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Respons (*posttreatment recategorization into Truelove and Witts ''mild'' category or better):* No difference in respons combi (15/20) vs. mono (12/19), p=0.50	

		Groups comparable at baseline? unknown					
Hyams, 2010	Type of study: prospective, multicenter, inception cohort study Setting: hospitalized and outpatient Country: U.S. Source of funding: none	Inclusion criteria: Children < 16 years with UC started on IFX Exclusion criteria: N total at baseline: Intervention: 32 Control: 20 Important prognostic factors[2]: *Not specified* Groups comparable at baseline? *unknown*	Describe intervention (treatment/procedure/test): Azathioprine or mercaptopurine +IFX (at start IFX, at 3, 6, 12 ,24 months)	Describe control (treatment/procedure/test): IFX	Length of follow-up: Median 30 months Loss-to-follow-up: *Not specified* Incomplete outcome data: *Not specified*	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Lower colectomy rate in combi therapy at: - combi vs mono 3 months 13% vs 38% - combi vs mono 6 months 25% vs 36% - combi vs mono 12 months 26% vs 50% - combi vs mono 24 months , 47% vs 78%	Geen p-waarde gegeven voor mono vs combi op 3, 6, 12, 24 maanden
Hyams, 2012	Type of study: prospective, multicenter, inception cohort study Setting: hospitalized and outpatient	Inclusion criteria: Patients (6–17 years old) with active UC (Mayo scores of 6–12; endoscopic subscores 2) not responded to or tolerated	Describe intervention (treatment/procedure/test): IFX + AZA, 6-MP, MTX at baseline	Describe control (treatment/procedure/test): IFX	Length of follow-up: 8 weeks for nonreponders, 52 week for responders Loss-to-follow-up: *7 (30.4%) discontinued*	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): clinical respons: decrease in the Mayo score by 30% and 3 points, with a decrease in the	Geen p-waarde gegeven voor mono vs combi

	Country: U.S. Source of funding: Janssen Research & Development	conventional treatment start on IFX <u>Exclusion criteria</u>: <u>N total at baseline</u>: Intervention: 28 Control: 32 <u>Important prognostic factors</u>[2]: *Not specified* Groups comparable at baseline? *unknown*			*treatment because of an adverse event, 3 (13.0%) for unsatisfactory therapeutic effect,and 1 (4.3%) for other reasons. Groups not specified.* <u>Incomplete outcome data</u>: *Not specified*	rectal bleeding subscore of 1 or a rectal bleeding subscore of 0 or 1. <u>clinical remission</u>: as defined by a mayo score ≤2 with no individualsubscore >1 <u>mucosal healing</u>: Mayo endoscopy subscore of 0 or 1 Week 8 combi (n=32) vs mono (n=28): no differences - clinical respons 23 (71.9%) vs 21 (75.0%) - Clinical remission 13 (40.6%) vs 11 (39.3%) - mucosal healing 21 (65.6%) vs 20 (71.4%) Week 52 combi (n=11) vs mono (n=10): no differences 5 (45.5%) vs 3 (30.0%)	
Dan-Nielsen, 2014	Type of study: Retrospective cohort study Setting: outpatient	<u>Inclusion criteria</u>: Children with UC < 15 years at diagnosis started on IFX	Describe intervention (treatment/procedure/test): IFX + AZA/6MP initiated before first infusion	Describe control (treatment/procedure/test): IFX + AZA/6MP initiated directly after first infusion	<u>Length of follow-up</u>: <u>Loss-to-follow-up</u>: 8 of 45 (18%) patients did not	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):	AZA/6-MP voor of direct na 1e infusie, geen exacte definitie van clinical respons, geen exacte

	Country: denmark Source of funding: none	Exclusion criteria: N total at baseline: Intervention: 29 Control: 15 Important prognostic factors[2]: *Not specified* Groups comparable at baseline? *unknown*			complete the induction treatment. In 6 of 8 cases owing to lack of respons: 5 of those were colectomized, and 1 was bridged to AZA/6MP by leukocyte apheresis Incomplete outcome data: Intervention: N (%) Reasons (describe) Control: N (%) Reasons (describe)	Clinical respons (not defined): AZA/6MP initiated before versus after initiation of IFX treatment) was associated with clinical remission (P = 0.49	cijfers/percentages van monovs combi

Notes:

1. **Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures.**
2. **Provide data per treatment group on the most important prognostic factors ((potential) confounders).**
3. **For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls.**
4. **For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders.**

Risk of bias tabellen

Risk of bias deelvraag 1

Wat is de plaats van biologicals (anti-TNFα, Vedolizumab) in de behandeling van kinderen met de ziekte van Crohn?

Study reference (first author, year of publication)	**Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients?**[1] (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups?**[2] (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome ?**[3] (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors?**[4] (unlikely/likely/unclear)
Diamanti, 2009	Likely (patients were treated with IFX for a reason, so likely to be a different type of patient)	Likely (information on duration of follow up is scarce, only 10 months treatment duration mentioned in group A, which might be too short for assessment of growth parameters (especially height)	Unlikely	Likely (PCDAI at baseline not compared between the two groups).
Hyams, 2017	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely
Kang, 2016	Unlikely	Unclear	Unlikely	Unlikely
Kim, 2011	Likely (patients in the step-up therapy group had a longer disease duration and were resistant to other therapies already)	Unlikely	Unlikely	Likely (no p-values for differences in groups at baseline mentioned, no MVA performed).
Kugathasan, 2017	Unlike, derived from the same cohort in the same period.	Unlikely	Unlikely	Unlikely, patients were matched pairwise using propensity scores.
Lee, 2010	Likely (patients in the step-up therapy group had a longer disease duration and were resistant to other therapies already)	Unlikely	Unlikely	Likely (only a few baseline characteristics were checked, not disease location, perianal disease or not etc.)
Lee, 2012	Likely (patients in the step-up therapy group had a longer disease duration and were resistant to other therapies already)	Unlikely	Unlikely	Likely (significant differences at baseline, so confounders)
Dave Lee, 2015	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely (adjustment for confounders was performed)

Yoo Min Lee, 2015	Likely (patients in the step-up therapy group had a longer disease duration and were resistant to other therapies already)	Unlikely	Unlikely	Likely (no differences at baseline, but not described how reallocation of treatment was taken into account.
Walters, 2014	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely, possible confounders were taken into account. Also propensity matched groups were created.

1. **Failure to develop and apply appropriate eligibility criteria: a) case-control study: under- or over-matching in case-control studies; b) cohort study: selection of exposed and unexposed from different populations.**
2. **2 Bias is likely if: the percentage of patients lost to follow-up is large; or differs between treatment groups; or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups; or length of follow-up differs between treatment groups or is too short. The risk of bias is unclear if: the number of patients lost to follow-up; or the reasons why, are not reported.**
3. **Flawed measurement, or differences in measurement of outcome in treatment and control group; bias may also result from a lack of blinding of those assessing outcomes (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.**
4. **Failure to adequately measure all known prognostic factors and/or failure to adequately adjust for these factors in multivariate statistical analysis.**

Study reference (first author, year of publication)	**Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients?**[1] (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups?**[2] (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome ?**[3] (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors?**[4] (unlikely/likely/unclear)
Lee, 2016	Unlikely	unclear	unlikely	likely

1. **Failure to develop and apply appropriate eligibility criteria: a) case-control study: under- or over-matching in case-control studies; b) cohort study: selection of exposed and unexposed from different populations.**
2. **2 Bias is likely if: the percentage of patients lost to follow-up is large; or differs between treatment groups; or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups; or length of follow-up differs between treatment groups or is too short. The risk of bias is unclear if: the number of patients lost to follow-up; or the reasons why, are not reported.**
3. **Flawed measurement, or differences in measurement of outcome in treatment and control group; bias may also result from a lack of blinding of those assessing outcomes (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.**
4. **Failure to adequately measure all known prognostic factors and/or failure to adequately adjust for these factors in multivariate statistical analysis.**

Risk of bias deelvraag 2

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

Study reference (first author, year of publication)	**Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients?**[1] (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups?**[2] (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome ?**[3] (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors?**[4] (unlikely/likely/unclear)
Nuti, 2016	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Likely (no test for comparison of baseline characteristics used)
Grossi, 2015	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely
Kansen, 2017	Unclear	Unlikely	Unlikely	Unlikely

1. **Failure to develop and apply appropriate eligibility criteria: a) case-control study: under- or over-matching in case-control studies; b) cohort study: selection of exposed and unexposed from different populations.**
2. **2 Bias is likely if: the percentage of patients lost to follow-up is large; or differs between treatment groups; or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups; or length of follow-up differs between treatment groups or is too short. The risk of bias is unclear if: the number of patients lost to follow-up; or the reasons why, are not reported.**
3. **Flawed measurement, or differences in measurement of outcome in treatment and control group; bias may also result from a lack of blinding of those assessing outcomes (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.**
4. **Failure to adequately measure all known prognostic factors and/or failure to adequately adjust for these factors in multivariate statistical analysis.**

Study reference (first author, year of publication)	**Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients?**[1] (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups?**[2] (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome ?**[3] (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors?**[4] (unlikely/likely/unclear)
Hyams, 2010	likely	unclear	unlikely	likely

1. **Failure to develop and apply appropriate eligibility criteria: a) case-control study: under- or over-matching in case-control studies; b) cohort study: selection of exposed and unexposed from different populations.**
2. **2 Bias is likely if: the percentage of patients lost to follow-up is large; or differs between treatment groups; or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups; or length of follow-up differs between treatment groups or is too short. The risk of bias is unclear if: the number of patients lost to follow-up; or the reasons why, are not reported.**
3. **Flawed measurement, or differences in measurement of outcome in treatment and control group; bias may also result from a lack of blinding of those assessing outcomes (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.**
4. **Failure to adequately measure all known prognostic factors and/or failure to adequately adjust for these factors in multivariate statistical analysis.**

Study reference (first author, publication year)	Describe method of randomisation[1]	Bias due to inadequate concealment of allocation?[2] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation?[3] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation?[3] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation?[3] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results?[4] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to loss to follow-up?[5] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to violation of intention to treat analysis?[6] (unlikely/likely/unclear)
Kierkus, 2015	Open label randomization. Patients with the clinical respons on week 10 were centrally randomized into 2 different maintenance protocols.	Likely (open-label)	Likely (for clinical respons outcome measures like PCDAI because open-label, SES-CD not influenced)	Likely (open-label)	Likely (open-label)	Unlikely	Unlikely (Reported n=0 lost to follow up in both groups)	Unlikely (ITT analysis was performed)

1. **Randomisation: generation of allocation sequences have to be unpredictable, for example computer generated random-numbers or drawing lots or envelopes. Examples of inadequate procedures are generation of allocation sequences by alternation, according to case record number, date of birth or date of admission.**
2. **Allocation concealment: refers to the protection (blinding) of the randomisation process. Concealment of allocation sequences is adequate if patients and enrolling investigators cannot foresee assignment, for example central randomisation (performed at a site remote from trial location) or sequentially numbered, sealed, opaque envelopes. Inadequate procedures are all procedures based on inadequate randomisation procedures or open allocation schedules.**
3. **Blinding: neither the patient nor the care provider (attending physician) knows which patient is getting the special treatment. Blinding is sometimes impossible, for example when comparing surgical with non-surgical treatments. The outcome assessor records the study results. Blinding of those assessing outcomes prevents that the knowledge of patient assignement influences the proces of outcome assessment (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.**
4. **Results of all predefined outcome measures should be reported; if the protocol is available, then outcomes in the protocol and published report can be compared; if not, then outcomes listed in the methods section of an article can be compared with those whose results are reported.**
5. **If the percentage of patients lost to follow-up is large, or differs between treatment groups, or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups, bias is likely. If the number of patients lost to follow-up, or the reasons why, are not reported, the risk of bias is unclear.**
6. **Participants included in the analysis are exactly those who were randomized into the trial. If the numbers randomized into each intervention group are not clearly reported, the risk of bias is unclear; an ITT analysis implies that (a) participants are kept in the intervention groups to which they were randomized, regardless of the intervention they actually received, (b) outcome data are measured on all participants, and (c) all randomized participants are included in the analysis.**

Zoekverantwoording
Zoekvraag 2.1 en 2.2
Prisma Statement: http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/CitingAndUsingPRISMA.aspx

Please send Includes to us for evaluating and improving our searches: info.mb@erasmusmc.nl

Acknowledgements or Co-authorship for support in literature searching and writing process:
Biomedical Information Specialist(s) Medical Library Erasmus MC
Gerdien B. de Jonge / Wichor M. Bramer

What are the indications and effectivity of biologicals in the treatment of children with inflammatory bowel disease?

Results

Database	*Number of refs*	*Refs after deduplication*
Embase.com	2546	2505
Medline Epub (Ovid)	933	275
Cochrane Central	26	16
Web of Science	433	116
Google Scholar	200	152
Total	***4138***	***3064***

Deduplicated: 1074

Embase.com (Embase incl. Medline): 2546
('inflammatory bowel disease'/exp OR ((inflammator* NEAR/3 bowel) OR crohn* OR (ulcer* NEAR/3 colit*) OR IBD OR PIBD):ab,ti**) AND (**child/exp OR adolescent/exp OR adolescence/exp OR pediatrics/exp OR childhood/exp OR 'child development'/de OR 'child growth'/de OR 'child health'/de OR 'child health care'/exp OR 'child care'/exp OR 'childhood disease'/exp OR 'pediatric ward'/de OR 'pediatric hospital'/de OR (adolescen* OR infan* OR newborn* OR (new NEXT/1 born*) OR baby OR babies OR neonat* OR child* OR kid OR kids OR toddler* OR teen* OR boy* OR girl* OR minors OR underag* OR (under NEXT/1 (age* OR aging)) OR juvenil* OR youth* OR kindergar* OR puber* OR pubescen* OR prepubescen* OR prepubert* OR pediatric* OR paediatric* OR school* OR preschool* OR highschool*):ab,ti**) AND (**'biological product'/de OR 'monotherapy'/de OR 'biosimilar agent'/de OR 'infliximab'/de OR 'infliximab dyyb'/de OR 'adalimumab'/de OR 'adalimumab atto'/de OR 'golimumab'/de OR 'vedolizumab'/de OR 'ustekinumab'/de OR 'tumor necrosis factor inhibitor'/de OR 'monoclonal antibody'/de OR 'ct-p13'/de OR (biological* OR monotherapy OR (mono NEXT/1 therap*) OR biosimilar* OR infliximab* OR flixabi* OR avakine* OR remicade* OR revellex* OR inflectra* OR remsima* OR adalimumab* OR humira* OR trudexa* OR vedolizumab* OR entyvio* OR ustekinumab* OR stelara* OR golimumab* OR simponi* OR 'ct-p13' OR ((TNF OR 'tumor necrosis factor') NEAR/3 (anti OR inhibit*)) OR ((monoclonal*) NEAR/3 (antibod*))):ab,ti**) AND (**'combination drug therapy'/de OR 'prednisone'/de OR 'mercaptopurine'/de OR 'azathioprine'/de OR 'tioguanine'/de OR 'immunomodulating agent'/exp OR 'methotrexate'/de OR 'exclusive enteral nutrition'/de OR 'enteric feeding'/de OR

'aminosalicylic acid'/de OR 'mesalazine'/de OR (prednison* OR mercaptopurin* OR thiopurin* OR purinethol* OR azathioprin* OR Imuran* OR azasan* OR tioguanin* OR thioguanin* OR immunomodulat* OR immunosuppressor* OR immunosuppressive* OR purinethiol* OR lanvis OR methotrexate* OR amethopterin* OR Folex* OR ((enteral OR enteric) NEXT/1 (nutrition OR feeding)) OR ((aminosalicyl*) NEXT/1 (acid* OR sodium)) OR mesalamin* OR '5-ASA' OR mesalazin* OR Pentasa* OR Lialda* OR Asacol* OR Apriso* OR combination* OR polytherap*):ab,ti**) NOT (**'Conference Abstract'/it OR 'Editorial'/it**)**

Medline EPub (Ovid): 933

(exp "Inflammatory Bowel Diseases"/ OR ((inflammator* ADJ3 bowel) OR crohn* OR (ulcer* ADJ3 colit*) OR IBD OR PIBD).ab,ti.**) AND (**exp Child/ OR exp Infant/ OR exp Adolescent/ OR exp "Pediatrics"/ OR "Child Development"/ OR exp "Child Health Services"/ OR exp "Child Care"/ OR "Child Rearing"/ OR exp "Child development Disorders, Pervasive"/ OR "Hospitals, Pediatric"/ OR exp "Intensive Care Units, Pediatric"/ OR (adolescen* OR infan* OR newborn* OR (new ADJ1 born*) OR baby OR babies OR neonat* OR child* OR kid OR kids OR toddler* OR teen* OR boy* OR girl* OR minors OR underag* OR (under ADJ1 (age* OR aging)) OR juvenil* OR youth* OR kindergar* OR puber* OR pubescen* OR prepubescen* OR prepubert* OR pediatric* OR paediatric* OR school* OR preschool* OR highschool*).ab,ti.**) AND (**"Biological Products"/ OR "Biosimilar Pharmaceuticals"/ OR "Infliximab"/ OR "Adalimumab"/ OR "golimumab".nm. OR "vedolizumab".nm. OR "Ustekinumab"/ OR "Antibodies, Monoclonal"/ OR "ct-p13".nm. OR (biological* OR monotherapy OR (mono ADJ1 therap*) OR biosimilar* OR infliximab* OR flixabi* OR avakine* OR remicade* OR revellex* OR inflectra* OR remsima* OR adalimumab* OR humira* OR trudexa* OR vedolizumab* OR entyvio* OR ustekinumab* OR stelara* OR golimumab* OR simponi* OR "ct-p13" OR ((TNF OR "tumor necrosis factor") ADJ3 (anti OR inhibit*)) OR ((monoclonal*) ADJ3 (antibod*))).ab,ti.**) AND (**"Drug Therapy, Combination"/ OR "Prednisone"/ OR exp "6-Mercaptopurine"/ OR "Tioguanine"/ OR exp "Immunosuppressive Agents"/ OR "Methotrexate"/ OR "Enteral Nutrition"/ OR "Aminosalicylic Acid"/ OR "Mesalamine"/ OR (prednison* OR mercaptopurin* OR thiopurin* OR purinethol* OR azathioprin* OR Imuran* OR azasan* OR tioguanin* OR thioguanin* OR immunomodulat* OR immunosuppressor* OR immunosuppressive* OR purinethiol* OR lanvis OR methotrexate* OR amethopterin* OR Folex* OR ((enteral OR enteric) ADJ1 (nutrition OR feeding)) OR ((aminosalicyl*) ADJ1 (acid* OR sodium)) OR mesalamin* OR "5-ASA" OR mesalazin* OR Pentasa* OR Lialda* OR Asacol* OR Apriso* OR combination* OR polytherap*).ab,ti.**) NOT (**congresses.pt. OR editorial.pt.**)**

Cochrane Central (trials): 26

(((inflammator* NEAR/3 bowel) OR crohn* OR (ulcer* NEAR/3 colit*) OR IBD OR PIBD):ab,ti**) AND (**(adolescen* OR infan* OR newborn* OR (new NEXT/1 born*) OR baby OR babies OR neonat* OR child* OR kid OR kids OR toddler* OR teen* OR boy* OR girl* OR minors OR underag* OR (under NEXT/1 (age* OR aging)) OR juvenil* OR youth* OR kindergar* OR puber* OR pubescen* OR prepubescen* OR prepubert* OR pediatric* OR paediatric* OR school* OR preschool* OR highschool*):ab,ti**) AND (**(biological* OR monotherapy OR (mono NEXT/1 therap*) OR biosimilar* OR infliximab* OR flixabi* OR avakine* OR remicade* OR revellex* OR inflectra* OR remsima* OR adalimumab* OR humira* OR trudexa* OR vedolizumab* OR entyvio* OR ustekinumab* OR stelara* OR golimumab* OR simponi* OR 'ct-p13' OR ((TNF OR 'tumor necrosis factor') NEAR/3 (anti

OR inhibit*)) OR ((monoclonal*) NEAR/3 (antibod*))):ab,ti**) AND (**(prednison* OR mercaptopurin* OR thiopurin* OR purinethol* OR azathioprin* OR Imuran* OR azasan* OR tioguanin* OR thioguanin* OR immunomodulat* OR immunosuppressor* OR immunosuppressive* OR purinethiol* OR lanvis OR methotrexate* OR amethopterin* OR Folex* OR ((enteral) NEXT/1 (nutrition)) OR ((aminosalicyl*) NEXT/1 (acid* OR sodium)) OR mesalamin* OR '5-ASA' OR mesalazin* OR Pentasa* OR Lialda* OR Asacol* OR Apriso* OR combination* OR polytherap*):ab,ti**)**

Web of Science, only Articles: 433
TS=((((inflammator* NEAR/2 bowel) OR crohn* OR (ulcer* NEAR/2 colit*) OR IBD OR PIBD)**) AND (**(adolescen* OR infan* OR newborn* OR (new NEAR/1 born*) OR baby OR babies OR neonat* OR child* OR kid OR kids OR toddler* OR teen* OR boy* OR girl* OR minors OR underag* OR (under NEAR/1 (age* OR aging)) OR juvenil* OR youth* OR kindergar* OR puber* OR pubescen* OR prepubescen* OR prepubert* OR pediatric* OR paediatric* OR school* OR preschool* OR highschool*)**) AND (**(biological* OR monotherapy OR (mono NEAR/1 therap*) OR biosimilar* OR infliximab* OR flixabi* OR avakine* OR remicade* OR revellex* OR inflectra* OR remsima* OR adalimumab* OR humira* OR trudexa* OR vedolizumab* OR entyvio* OR ustekinumab* OR stelara* OR golimumab* OR simponi* OR "ct-p13" OR ((TNF OR "tumor necrosis factor") NEAR/2 (anti OR inhibit*)) OR ((monoclonal*) NEAR/2 (antibod*)))**) AND (**(prednison* OR mercaptopurin* OR thiopurin* OR purinethol* OR azathioprin* OR Imuran* OR azasan* OR tioguanin* OR thioguanin* OR immunomodulat* OR immunosuppressor* OR immunosuppressive* OR purinethiol* OR lanvis OR methotrexate* OR amethopterin* OR Folex* OR ((enteral) NEAR/1 (nutrition)) OR ((aminosalicyl*) NEAR/1 (acid* OR sodium)) OR mesalamin* OR "5-ASA" OR mesalazin* OR Pentasa* OR Lialda* OR Asacol* OR Apriso* OR combination* OR polytherap*)**))** **AND DT=**Article

Google Scholar: 200 (top relevant refs)
"inflammatory bowel"|crohn|"ulcerative colitis**"**
adolescent|infant|newborn|child|children|pediatric|
biological|biosimilar|infliximab|adalimumab|"anti TNF"|"TNF inhibitor"
prednisone|immunomodulating|"enteral nutrition"|combination

Zoekvraag 2.3
Prisma Statement: http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/CitingAndUsingPRISMA.aspx

Please send Includes to us for evaluating and improving our searches: info.mb@erasmusmc.nl

Acknowledgements or Co-authorship for support in literature searching and writing process:
Biomedical Information Specialist(s) Medical Library Erasmus MC
Gerdien B. de Jonge / Wichor M. Bramer

What is the effect of monitoring of biologicals in the treatment outcome of children with inflammatory bowel disease?

Results

Database	*Number of refs*	*Refs after deduplication*

Embase.com	980	944
Medline Epub (Ovid)	557	241
Cochrane Central	30	4
Web of Science	377	158
Google Scholar	200	154
Total	***2144***	***1501***

Deduplicated: 643
Upgrade and update 26 June-7 July 2017: 154

Embase.com (Embase incl. Medline): 980
('inflammatory bowel disease'/exp OR enteritis/de OR ((inflammator* NEAR/3 bowel NEAR/3 diseas*) OR crohn* OR (ulcer* NEAR/3 colit*) OR IBD OR PIBD):ab,ti**) AND (**child/exp OR adolescent/exp OR adolescence/exp OR pediatrics/exp OR childhood/exp OR 'child development'/de OR 'child growth'/de OR 'child health'/de OR 'child health care'/exp OR 'child care'/exp OR 'childhood disease'/exp OR 'pediatric ward'/de OR 'pediatric hospital'/de OR (adolescen* OR infan* OR newborn* OR (new NEXT/1 born*) OR baby OR babies OR neonat* OR child* OR kid OR kids OR toddler* OR teen* OR boy* OR girl* OR minors OR underag* OR (under NEXT/1 (age* OR aging)) OR juvenil* OR youth* OR kindergar* OR puber* OR pubescen* OR prepubescen* OR prepubert* OR pediatric* OR paediatric* OR school* OR preschool* OR highschool*):ab,ti**) AND (**'biological product'/de OR 'biosimilar agent'/de OR 'infliximab'/de OR 'infliximab dyyb'/de OR 'adalimumab'/de OR 'adalimumab atto'/de OR 'golimumab'/de OR 'vedolizumab'/de OR 'ustekinumab'/de OR 'tumor necrosis factor inhibitor'/de OR 'ct-p13'/de OR (biological* OR biosimilar* OR infliximab* OR flixabi* OR avakine* OR remicade* OR revellex* OR inflectra* OR remsima* OR adalimumab* OR humira* OR trudexa* OR vedolizumab* OR entyvio* OR ustekinumab* OR stelara* OR golimumab* OR simponi* OR 'ct-p13' OR ((TNF OR 'tumor necrosis factor') NEAR/3 (anti)) OR ((TNF OR 'tumor necrosis factor') NEAR/3 (inhibit*))):ab,ti**) AND (**'biological monitoring'/de OR 'drug monitoring'/de OR 'immunological monitoring'/de OR 'drug concentration'/exp OR 'antibody blood level'/de OR (monitor* OR biomonitor* OR TDM OR level* OR concentration* OR trough OR 'antibody to infliximab' OR 'antibodies to infliximab'):ab,ti**)**

Medline Epub (Ovid): 557
(exp "Inflammatory Bowel Diseases"/ OR ((inflammator* ADJ3 bowel) OR crohn* OR (ulcer* ADJ3 colit*) OR IBD OR PIBD).ab,ti.**) AND (**exp Child/ OR exp Infant/ OR exp Adolescent/ OR exp "Pediatrics"/ OR "Child Development"/ OR exp "Child Health Services"/ OR exp "Child Care"/ OR "Child Rearing"/ OR exp "Child development Disorders, Pervasive"/ OR "Hospitals, Pediatric"/ OR exp "Intensive Care Units, Pediatric"/ OR (adolescen* OR infan* OR newborn* OR (new ADJ1 born*) OR baby OR babies OR neonat* OR child* OR kid OR kids OR toddler* OR teen* OR boy* OR girl* OR minors OR underag* OR (under ADJ1 (age* OR aging)) OR juvenil* OR youth* OR kindergar* OR puber* OR pubescen* OR prepubescen* OR prepubert* OR pediatric* OR paediatric* OR school* OR preschool* OR highschool*).ab,ti.**) AND (**"Biological Products"/ OR "Biosimilar Pharmaceuticals"/ OR "Infliximab"/ OR "Adalimumab"/ OR "golimumab".nm. OR "vedolizumab".nm. OR "Ustekinumab"/ OR "Antibodies,

Monoclonal"/ OR "ct-p13".nm. OR (biological* OR monotherapy OR (mono ADJ1 therap*) OR biosimilar* OR infliximab* OR flixabi* OR avakine* OR remicade* OR revellex* OR inflectra* OR remsima* OR adalimumab* OR humira* OR trudexa* OR vedolizumab* OR entyvio* OR ustekinumab* OR stelara* OR golimumab* OR simponi* OR "ct-p13" OR ((TNF OR "tumor necrosis factor") ADJ3 (anti OR inhibit*)) OR ((monoclonal*) ADJ3 (antibod*))).ab,ti.**)AND (**"Drug Monitoring"/ OR "Monitoring, Immunologic"/ OR (monitor* OR biomonitor* OR TDM OR level* OR concentration* OR trough OR "antibody to infliximab" OR "antibodies to infliximab").ab,ti.**)**

Cochrane Central: 30
(((inflammator* NEAR/3 bowel NEAR/3 diseas*) OR crohn* OR (ulcer* NEAR/3 colit*) OR IBD OR PIBD):ab,ti**) AND (**(adolescen* OR infan* OR newborn* OR (new NEXT/1 born*) OR baby OR babies OR neonat* OR child* OR kid OR kids OR toddler* OR teen* OR boy* OR girl* OR minors OR underag* OR (under NEXT/1 (age* OR aging)) OR juvenil* OR youth* OR kindergar* OR puber* OR pubescen* OR prepubescen* OR prepubert* OR pediatric* OR paediatric* OR school* OR preschool* OR highschool*):ab,ti**) AND (**(biological* OR biosimilar* OR infliximab* OR flixabi* OR avakine* OR remicade* OR revellex* OR inflectra* OR remsima* OR adalimumab* OR humira* OR trudexa* OR vedolizumab* OR entyvio* OR ustekinumab* OR stelara* OR golimumab* OR simponi* OR 'ct-p13' OR ((TNF OR 'tumor necrosis factor') NEAR/3 (anti)) OR ((TNF OR 'tumor necrosis factor') NEAR/3 (inhibit*))):ab,ti**) AND (**(monitor* OR biomonitor* OR TDM OR level* OR concentration* OR trough OR 'antibody to infliximab' OR 'antibodies to infliximab'):ab,ti**)**

Web of Science: 377
TS=(((inflammator* NEAR/2 bowel NEAR/2 diseas*) OR crohn* OR (ulcer* NEAR/2 colit*) OR IBD OR PIBD) **AND** (adolescen* OR infan* OR newborn* OR (new NEAR/1 born*) OR baby OR babies OR neonat* OR child* OR kid OR kids OR toddler* OR teen* OR boy* OR girl* OR minors OR underag* OR (under NEAR/1 (age* OR aging)) OR juvenil* OR youth* OR kindergar* OR puber* OR pubescen* OR prepubescen* OR prepubert* OR pediatric* OR paediatric* OR school* OR preschool* OR highschool*) **AND** (biological* OR biosimilar* OR infliximab* OR flixabi* OR avakine* OR remicade* OR revellex* OR inflectra* OR remsima* OR adalimumab* OR humira* OR trudexa* OR vedolizumab* OR entyvio* OR ustekinumab* OR stelara* OR golimumab* OR simponi* OR "ct-p13" OR ((TNF OR "tumor necrosis factor") NEAR/2 (anti)) OR ((TNF OR "tumor necrosis factor") NEAR/2 (inhibit*))) **AND** (monitor* OR biomonitor* OR TDM OR level* OR concentration* OR trough OR ((antibody OR antibodies) NEAR/1 infliximab))**)**

Google Scholar: 200 *(top relevant refs)*
"inflammatory bowel"|crohn|"ulcerative colitis"
adolescent|infant|newborn|child|children|puberty|pediatric
biological|biosimilar|infliximab|adalimumab|"anti TNF"|"TNF inhibitor"
monitoring|monitor|biomonitoring

Zoekvraag 2.4
Prisma Statement: http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/CitingAndUsingPRISMA.aspx

Please send Includes to us for evaluating and improving our searches: info.mb@erasmusmc.nl

Acknowledgements or Co-authorship for support in literature searching and writing process:

Question 4:
Comparison of generic biologicals and biosimilars in the treatment of children with inflammatory bowel disease

Results

Database	*Number of refs*	*Refs after deduplication*
Embase.com	58	57
Medline Epub (Ovid)	27	11
Cochrane Central	1	0
Web of Science	30	8
Google Scholar	60	50
Total	***176***	***126***

Deduplicated: 50

Embase.com (Embase incl. Medline) : 58
('inflammatory bowel disease'/exp OR enteritis/de OR ((inflammator* NEAR/3 bowel NEAR/3 diseas*) OR crohn* OR (ulcer* NEAR/3 colit*) OR IBD OR PIBD):ab,ti**) AND (**child/exp OR adolescent/exp OR adolescence/exp OR pediatrics/exp OR childhood/exp OR 'child development'/de OR 'child growth'/de OR 'child health'/de OR 'child health care'/exp OR 'child care'/exp OR 'childhood disease'/exp OR 'pediatric ward'/de OR 'pediatric hospital'/de OR (adolescen* OR infan* OR newborn* OR (new NEXT/1 born*) OR baby OR babies OR neonat* OR child* OR kid OR kids OR toddler* OR teen* OR boy* OR girl* OR minors OR underag* OR (under NEXT/1 (age* OR aging)) OR juvenil* OR youth* OR kindergar* OR puber* OR pubescen* OR prepubescen* OR prepubert* OR pediatric* OR paediatric* OR school* OR preschool* OR highschool*):ab,ti**) AND (**'biological product'/de OR 'infliximab'/de OR 'infliximab dyyb'/de OR 'tumor necrosis factor inhibitor'/de OR (biological* OR infliximab* *OR remicade** OR ((TNF OR 'tumor necrosis factor') NEAR/3 (anti)) OR ((TNF OR 'tumor necrosis factor') NEAR/3 (inhibit*))):ab,ti**) AND (**'biosimilar agent'/de OR 'ct-p13'/de OR (biosimilar* OR flixabi* OR inflectra* OR inflextra* OR remsima* OR 'ct-p13'):ab,ti**)**

Medline Epub (Ovid): 27
(exp "Inflammatory Bowel Diseases"/ OR ((inflammator* ADJ3 bowel) OR crohn* OR (ulcer* ADJ3 colit*) OR IBD OR PIBD).ab,ti.**) AND (**exp Child/ OR exp Infant/ OR exp Adolescent/ OR exp "Pediatrics"/ OR "Child Development"/ OR exp "Child Health Services"/ OR exp "Child Care"/ OR "Child Rearing"/ OR exp "Child development Disorders, Pervasive"/ OR "Hospitals, Pediatric"/ OR exp "Intensive Care Units, Pediatric"/ OR (adolescen* OR infan* OR newborn* OR (new ADJ1 born*) OR baby OR babies OR neonat* OR child* OR kid OR kids OR toddler* OR teen* OR boy* OR girl* OR minors OR underag* OR (under ADJ1 (age* OR aging)) OR juvenil* OR youth* OR kindergar* OR puber* OR pubescen* OR prepubescen* OR prepubert* OR pediatric* OR

paediatric* OR school* OR preschool* OR highschool*).ab,ti.**) AND (**"Biological Products"/ OR "Biosimilar Pharmaceuticals"/ OR "Infliximab"/ OR "Adalimumab"/ OR "golimumab".nm. OR "vedolizumab".nm. OR "Ustekinumab"/ OR "Antibodies, Monoclonal"/ OR "ct-p13".nm. OR (biological* OR monotherapy OR (mono ADJ1 therap*) OR biosimilar* OR infliximab* OR flixabi* OR avakine* OR remicade* OR revellex* OR inflectra* OR remsima* OR adalimumab* OR humira* OR trudexa* OR vedolizumab* OR entyvio* OR ustekinumab* OR stelara* OR golimumab* OR simponi* OR "ct-p13" OR ((TNF OR "tumor necrosis factor") ADJ3 (anti OR inhibit*)) OR ((monoclonal*) ADJ3 (antibod*))).ab,ti.**) AND (**"Biosimilar Pharmaceuticals"/ OR "ct-p13".mp. OR (biosimilar* OR flixabi* OR inflectra* OR inflextra* OR remsima* OR "ct-p13").ab,ti.**)**

Cochrane Central (trials): 1
(((inflammator* NEAR/3 bowel NEAR/3 diseas*) OR crohn* OR (ulcer* NEAR/3 colit*) OR IBD OR PIBD):ab,ti**) AND (**(adolescen* OR infan* OR newborn* OR (new NEXT/1 born*) OR baby OR babies OR neonat* OR child* OR kid OR kids OR toddler* OR teen* OR boy* OR girl* OR minors OR underag* OR (under NEXT/1 (age* OR aging)) OR juvenil* OR youth* OR kindergar* OR puber* OR pubescen* OR prepubescen* OR prepubert* OR pediatric* OR paediatric* OR school* OR preschool* OR highschool*):ab,ti**) AND (**(biological* OR infliximab* *OR remicade** OR ((TNF OR 'tumor necrosis factor') NEAR/3 (anti)) OR ((TNF OR 'tumor necrosis factor') NEAR/3 (inhibit*))):ab,ti**) AND (**(biosimilar* OR flixabi* OR inflectra* OR inflextra* OR remsima* OR 'ct-p13'):ab,ti**)**

Web of Science: 30
TS=(((inflammator* NEAR/2 bowel NEAR/2 diseas*) OR crohn* OR (ulcer* NEAR/2 colit*) OR IBD OR PIBD) **AND** (adolescen* OR infan* OR newborn* OR (new NEAR/1 born*) OR baby OR babies OR neonat* OR child* OR kid OR kids OR toddler* OR teen* OR boy* OR girl* OR minors OR underag* OR (under NEAR/1 (age* OR aging)) OR juvenil* OR youth* OR kindergar* OR puber* OR pubescen* OR prepubescen* OR prepubert* OR pediatric* OR paediatric* OR school* OR preschool* OR highschool*) **AND** (biological* OR infliximab* *OR remicade** OR ((TNF OR "tumor necrosis factor") NEAR/2 (anti)) OR ((TNF OR "tumor necrosis factor") NEAR/2 (inhibit*))) **AND** (biosimilar* OR flixabi* OR inflectra* OR inflextra* OR remsima* OR "ct-p13")**)**

Google Scholar: 60 *(top relevant refs)*
"inflammatory bowel"|crohn|"ulcerative colitis**"**
adolescent|infant|newborn|child|children|pediatric
biologicals|infliximab|adalimumab|"anti TNF"|"TNF inhibitor"
biosimilar|biosimilars|"ct p13"|inflectra|remsima

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur	Jaartal	Redenen van exclusie
Abbas	2016	Geen antwoord op onderzoeksvraag
Adler	2013	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie / combinatie- versus monotherapie)

Afzal	2007	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Aloi	2016	Niet specifiek over de ziekte van Crohn
Alvisi	2013	Geen antwoord op onderzoeksvraag
Assa	2017	Geen antwoord op onderzoeksvraag
Assa	2013	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Azzopardi	2013	Geen specifieke analyse voor kinderen in deze studie
Baert	2007	Geen volledige tekst beschikbaar
Bamberger	2016	Geen antwoord op onderzoeksvraag
Bellizzi	2011	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Billioud	2011	Systematic review
Bishop	2016	Geen antwoord op onderzoeksvraag
Bujanover	2008	Geen volledige tekst beschikbaar
Calzada-Hernandez	2015	Geen antwoord op onderzoeksvraag
Cameron	2015	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Cameron	2017	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Cameron	2015	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Cardile	2017	Geen antwoord op onderzoeksvraag
Choi	2017	Geen antwoord op onderzoeksvraag
Chouliaras	2010	Geen volledige tekst beschikbaar
Church	2014	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Civitelli	2016	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Comar	2013	Niet specifiek over de ziekte van Crohn
Conrad	2016	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Corica	2017	Systematic review, relevante aparte studies hierin geincludeerd
Cozijnsen	2015	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Crandall	2009	Geen antwoord op onderzoeksvraag
Crombé	2011	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Czaja-Bulsa	2012	Geen volledige tekst beschikbaar
Czaja-Bulsa	2012	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
De Bie	2011	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
De Boer	2016	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
De Boer	2012	Geen antwoord op onderzoeksvraag
De Greef	2012	Geen volledige tekst beschikbaar
De Ridder	2008	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Diak	2010	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Dillman	2017	Geen antwoord op onderzoeksvraag
Dillman	2016	Geen antwoord op onderzoeksvraag
Dubinsky	2016	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Dubinsky	2010	Geen antwoord op onderzoeksvraag
Dubinsky	2017	Geen antwoord op onderzoeksvraag
Dulai	2014	Systematic review
Dupont-Lucas	2014	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)

Dupont-Lucas	2016	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Duricova	2009	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Dziechciarz	2016	Systematic review
Eickstaedt	2017	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Falaiye	2014	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Fasanmade	2011	Geen antwoord op onderzoeksvraag
Faubion	2017	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Forrest	2014	Te weinig informatie over één van beide groepen
Frymoyer	2016	Geen antwoord op onderzoeksvraag
Fumery	2015	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Gensthaler	2007	Geen volledige tekst beschikbaar
Glover	2017	Letter to the editor
Gouldthorpe	2013	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Greuter	2016	Geen volledige tekst beschikbaar
Griffin	2015	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Grover	2014	Geen antwoord op onderzoeksvraag
Hamalainen	2011	Geen antwoord op onderzoeksvraag
Hamalainen	2013	Geen antwoord op onderzoeksvraag
Heier	2016	Geen antwoord op onderzoeksvraag
Hiremath	2011	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Ho	2009	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Hoekman	2015	Geen antwoord op onderzoeksvraag
Hofmekler	2017	Geen antwoord op onderzoeksvraag
Hosoi	2017	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Hradsky	2014	Geen antwoord op onderzoeksvraag
Hukkinen	2014	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Hyams	2009	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Hyams	2007	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Hyams	2007	Geen antwoord op onderzoeksvraag
Hyams	2011	Geen antwoord op onderzoeksvraag
Hyams	2012	Geen antwoord op onderzoeksvraag
Iwancza	2017	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Iwancza	2016	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Iwanczak	2014	Geen volledige tekst beschikbaar
Kang	2017	Geen antwoord op onderzoeksvraag
Keljo	2009	Geen antwoord op onderzoeksvraag
Kelsen	2014	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Kierkus	2012	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie / combinatie- versus monotherapie)
Kierkus	2012	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Kim MJ	2015	Geen antwoord op onderzoeksvraag
Kim MJ	2012	Geen antwoord op onderzoeksvraag

Kolho	2007	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Kolho	2014	Geen antwoord op onderzoeksvraag
Krodel	2007	Geen volledige tekst beschikbaar
Lahdenne	2010	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Lamireau	2008	Geen volledige tekst beschikbaar
Larsen	2016	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Larsen	2016	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Lee WJ	2016	Data betreffende PIBD, niet specifiek voor de ziekte van Crohn
Mackey	2007	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Malik	2012	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Malik	2011	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Malkonen	2014	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Martin-deCarpi	2014	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie / combinatie- versus monotherapie)
Merras-Salmio	2016	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Merras-Salmio	2017	Geen antwoord op onderzoeksvraag
Minar	2016	Geen antwoord op onderzoeksvraag
Moses	2012	Geen antwoord op onderzoeksvraag
Mostamand	2016	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Navas-Lopez	2017	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Navas-Lopez	2013	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Nobile	2014	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Noe	2008	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Noe	2008	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Northcutt	2014	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Nuti	2014	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Olbjorn	2014	Geen antwoord op onderzoeksvraag
Olbjorn	2017	Geen antwoord op onderzoeksvraag
Oussalah	2010	Geen volledige tekst beschikbaar
Park	2014	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Pichler	2015	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Pichler	2014	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Popalis	2016	Geen volledige tekst beschikbaar
Punekar	2010	Geen antwoord op onderzoeksvraag
Ricciardelli	2008	Geen antwoord op onderzoeksvraag
Rinawi	2016	Case report
Rolandsdotter	2017	Geen antwoord op onderzoeksvraag
Romiti	2016	Systematic review, Geen antwoord op onderzoeksvraag
Rosh	2009	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Rosh	2008	Review

Rosh	2009	Review
Ruemmele	2009	Geen antwoord op onderzoeksvraag
Russel	2011	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Russell	2011	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Ryzko	2007	Review
Schlenger	2008	Geen volledige tekst beschikbaar
Shapiro	2016	Geen antwoord op onderzoeksvraag
Sharma	2015	Geen antwoord op onderzoeksvraag
Sherlock	2013	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Sherlock	2012	Review
Shteyer	2008	Geen volledige tekst beschikbaar
Sieczkowska	2016	Geen antwoord op onderzoeksvraag
Sieczkowska	2016	Geen antwoord op onderzoeksvraag
Singh	2016	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Singh	2016	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Singh	2015	Geen antwoord op onderzoeksvraag
Singh	2014	Geen antwoord op onderzoeksvraag
Sinitsky, D	2010	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Skrabl-Baumgarner	2008	Geen volledige tekst beschikbaar
Snydman	2013	Systematic review
Stein	2016	Geen antwoord op onderzoeksvraag
Steiner	2007	Geen antwoord op onderzoeksvraag
Steiner	2008	Geen antwoord op onderzoeksvraag
Steiner	2008	Geen antwoord op onderzoeksvraag
Suehiro	2010	Geen volledige tekst beschikbaar
Szabo	2015	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Szabo	2014	Geen antwoord op onderzoeksvraag
Szymanska	2017	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Szymanska	2015	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Szymanska	2016	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Teng	2015	Geen volledige tekst beschikbaar
Thayu	2010	Geen antwoord op onderzoeksvraag
Thayu	2008	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Tiemi	2010	Geen antwoord op onderzoeksvraag
Tragiannidis	2017	Systematic review
Urlep	2013	Review
Vahabnezhad	2014	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Veereman-Wouters	2012	Review
Veres	2007	Review
Vilar	2007	Review
Viola	2009	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Walters	2007	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Wilhelmi	2012	Geen volledige tekst beschikbaar
Wilson	2010	Systematic review, geen antwoord op onderzoeksvraag
Woerner	2011	Geen antwoord op onderzoeksvraag

Wu	2013	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Wynands	2008	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Wyneski	2008	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Yanai	2015	Geen controle groep (Geen vergelijking tussen biological en conventionele therapie/ combinatie- versus monotherapie)
Yang	2012	Review
Yeckes	2009	Geen antwoord op onderzoeksvraag
Zamvar	2010	Letter to the editor
Zamvar	2009	Case report
Zimmerman	2016	Geen antwoord op onderzoeksvraag
Zimmerman	2014	Geen antwoord op onderzoeksvraag
Zitomersky	2015	Geen antwoord op onderzoeksvraag

2.2 Gebruik van biologicals bij colitis ulcerosa

Uitgangsvraag
Wanneer dienen biologicals te worden overwogen bij kinderen met CU?
Deze uitgangsvraag bevat de volgende deelvragen:
1. Wat is de plaats van biologicals (anti-TNFα, anti-α4ß7 integrine) in de behandeling van kinderen met colitis ulcerosa?
2. Wat is het beleid ten opzichte van monotherapie versus combinatietherapie bij kinderen met colitis ulcerosa?

Deelvraag over het gebruik van biologicals in alle typen IBD
3. Wat is de rol van het monitoren van biological plasma dalspiegels en antistoffen tegen biologicals bij kinderen met IBD?

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

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

Zoeken en selecteren
Om de uitgangsvragen te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht. In verband met mogelijk grote overlap in studies betreffende kinderen met de ziekte van Crohn (ZvC) en colitis ulcerosa (CU) werden beiden ziektebeelden meegenomen

in één search. De systematische literatuur analyse werd verricht naar de volgende zoekvraag (deelvragen):

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

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

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

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

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

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

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

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

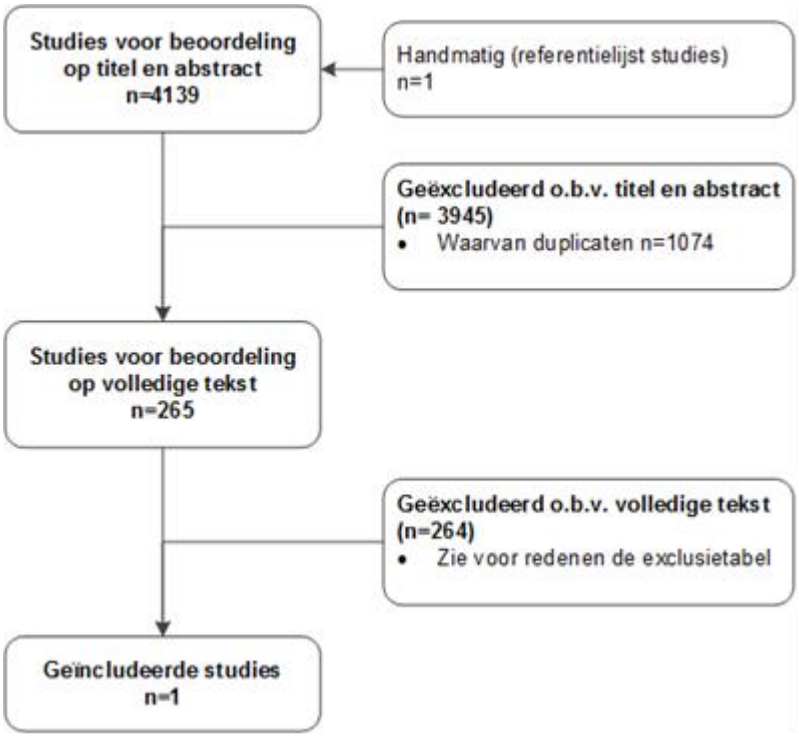
De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)
Er werden twee verschillende zoekacties verricht; de eerste ter beantwoording van deelvraag 1 en 2 (PICO 1 en 2) en de tweede ter beantwoording van deelvraag 3. Alle zoekacties werden verricht in de volgende databases; Medline (via OVID), Embase (via

Embase.com), Cochrane Central, Web of Science and Google Scholar. De 1e en 2e zoekactie werden verricht op respectievelijk op 29 mei 2017 en 7 juli 2017. De zoekverantwoording van beide zoekacties is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

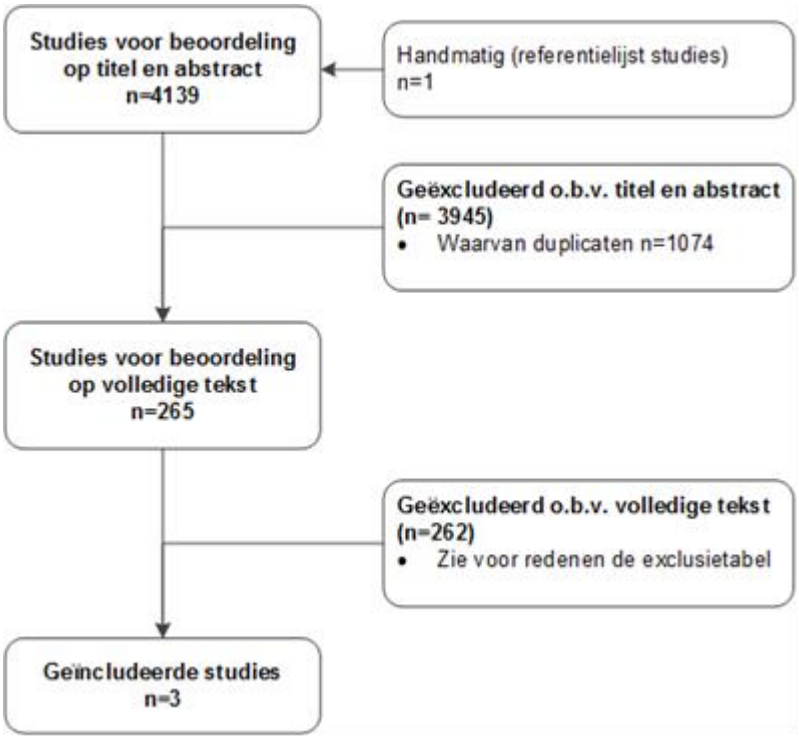
Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: het volledige artikel was beschikbaar, Engelstalig en geïncludeerde patiënten in de studie waren kinderen en/of adolescenten. De literatuurzoekactie voor deelvraag 1 en 2 leverde 4138 treffers op, waarbij er 3064 overbleven na verwijderen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

2.3 Flowchart uitgangsvraag 1



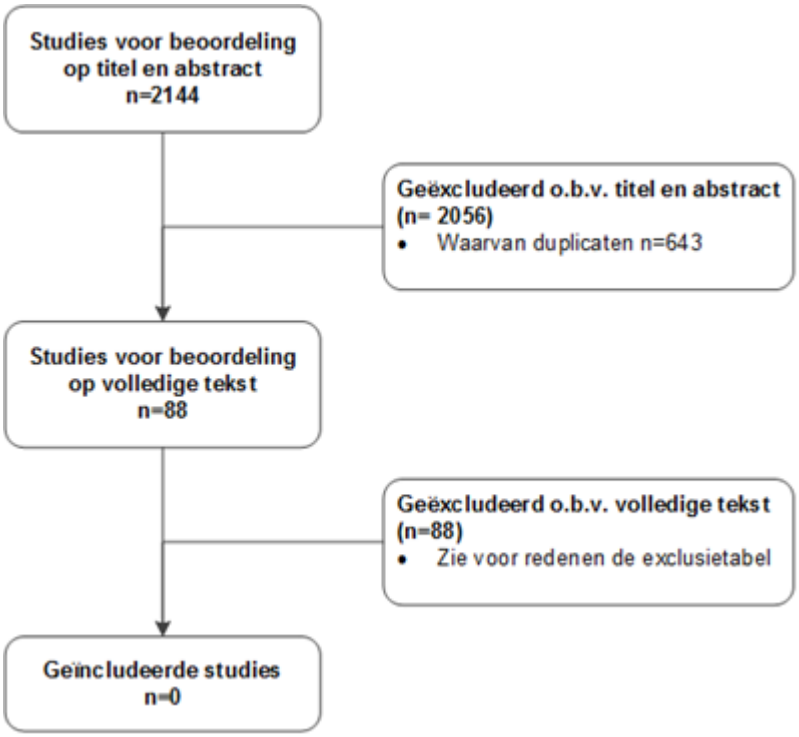
Betreffende uitgangsvraag 2 werden op basis van titel en abstract in eerste instantie 265 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 262 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en 3 studies definitief geselecteerd.

2.4 Flowchart uitgangsvraag 2



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

2.5 Flowchart uitgangsvraag 3



Samenvatting literatuur

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

Beschrijving studies

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

Resultaten

Effect op medicatiegebruik

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

Bewijskracht van de literatuur

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

Conclusie

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

Overwegingen

Indicatie, effectiviteit & dosering

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

- Infliximab moet worden overwogen in chronisch actieve of steroïd-afhankelijke CU, die onvoldoende onder controle is met mesalazine en thiopurines, voor zowel inductie als behoud van remissie.

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

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

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

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

De werkzaamheid van adalimumab in kinderen met CU is onderzocht in een kleine retrospectieve cohortstudie (n=11) (Volonaki, 2015). Alle patiënten waren eerder reeds behandeld met infliximab. Zes (55%) bereikten klinische remissie, met een mediane duur van de behandeling van 25 maanden. Er zijn geen gepubliceerde gegevens over adalimumab in kinderen met CU naïef voor anti-TNF. De effectiviteit van adalimumab subcutane behandeling als inductie en onderhoudstherapie is aangetoond in volwassenen met matige-ernstige CU. In de ULTRA-1 studie kregen volwassen patiënten adalimumab als remissie inductie therapie (160 mg in week 0, 80 mg in week 2, 40 mg in week 4 en 6) of (80 mg in week 0, 40 mg in week 2, 4 en 6), waarin na 8 weken respectievelijk 18.5% en 10.0% van de patiënten in klinische remissie waren versus 9.2% in de placebo groep (Reinisch, 2011; Sandborn, 2012). Dit correspondeert met ULTRA-2 trial waarin patiënten na 8 en 52 weken respectievelijk 17.3% en 17.5% in klinisch remissie waren (160 mg in week 0, 80 mg in week 2, 40 mg in week 4 en 6) (Sandborn, 2012). De conclusie uit een meta-analyse van RCT's bij volwassen met matige tot ernstige CU, is dat adalimumab

effectiever is dan placebo in het induceren van musocal healing op korte (8 weken) en lange termijn (52 weken) (Cholapranee, 2017). Adalimumab is een off-label behandeling bij kinderen met CU, maar is wel als add-on geneesmiddel voor deze indicatie geregistreerd, en wordt dus vergoed. In de recente Europese richtlijn (Turner 2018) wordt adalimumab geadviseerd als tweede anti-TNF middel, bij verlies van effect van infliximab (bij lage infliximab spiegels met antistofvorming tegen infliximab). Aangezien adalimumab minder snel werkt dan infliximab, verdient infliximab ook bij ernstige ziekte activiteit (en onvoldoende response op prednison intraveneus) de voorkeur.

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

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

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

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

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

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

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

Naast het risico op infecties is er ook literatuur over een potentieel risico op maligniteiten. De DEVELOP-studie is een veiligheidsregister waarin zowel kinderen die anti-TNF ontvingen als anti-TNF naïeve kinderen werden geïncludeerd (n=5691; 23.637 patiëntenjaren aan follow-up; mediaan 4,5 jaar follow-up per patiënt). Anti-TNF (of biological gebruik in het algemeen) was niet gerelateerd aan een verhoogde incidentie van hemofagocytische lymfohistiocytose of maligniteiten in het algemeen

(maligniteiten/1000 patiënten jaren (95%CI): antiTNF: 0,46 (0,15 tot 1,08) versus biologicals 0,64 (0,31 tot 1,18) versus geen-biologicals 0,56 (0,18 tot 1,31)) (Hyams, 2017).

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

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

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

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

Aanbevelingen

Geef anti-TNFα therapie alleen in een centrum waar kinderartsen MDL werkzaam zijn die ervaring hebben met IBD op kinderleeftijd.

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

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

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

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

Doseer subcutane adalimumab injecties volgens het volgende schema:

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

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

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

Hanteer de volgende voorwaarden bij het (vanuit kostenaspect) overstappen naar een biosimilar:
-geinformeerde toestemming van patiënt en ouders
-klinische remissie
-therapeutische (dal)spiegel zonder antistofvorming tegen anti-TNFα.

Overweeg behandeling met off-label vedolizumab indien er sprake is van falen van anti-TNFα therapie.
Overleg met en verwijs naar een academisch centrum met expertise op gebied van kinderen met IBD, indien vedolizumab behandeling wordt overwogen.
Meld de patient die gaat starten met vedolizumab aan bij de kinder-IBD werkgroep (KICC; sectie kinder-MDL, NVK), zodat er een prospectief register kan worden bijgehouden van dit off-label medicament.

Samenvatting literatuur

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

Beschrijving studies

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

respons/remissie (op basis van Truelove and Witts index (McGinnis en Murray, 2008) of Mayo-index (Hyams, 2012) en mucosal healing (Hyams, 2012).

Resultaten

Klinische respons en remissie

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

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

Mucosal healing (MH)

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

Colectomie

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

Bewijskracht van de literatuur

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

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

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

Conclusies

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

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

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

Overwegingen

Indicatie, effectiviteit & dosering

Combinatietherapie van infliximab en azathioprine bleek superieur in de SUCCESS-trial in volwassen UC vergeleken met infliximab monotherapie (Panaccione, 2014). Corticosteroïd-vrije remissie in week 16 werd bereikt bij 39.7% in de combinatietherapie groep en bij 22.1% in de monotherapie groep (p=0.017). Mucosal healing (Mayo-score 0 of 1) verschilde niet tussen beide groepen (combi 62.8% versus 54.6%, p=0.295), maar meer patiënten in de combinatietherapie groep hadden een Mayo score van 0 (combi 29.5% versus 11.7%, p=0.006). The COMMIT-trial randomiseerde patiënten naar infliximab met methotrexaat of infliximab monotherapie, waarbij er geen verschil werd gezien corticosteroïd-vrije remissie na 14 weken (Feagan, 2014). Het gebrek aan verschil in effectiviteit werd mogelijk veroorzaakt door de lage ziekte activiteit van vele patiënten bij inclusie.

Er wordt gedacht dat het mogelijk verschil in effectiviteit van mono versus combinatie therapie ten grondslag ligt aan het voorkomen van antistofvorming tegen anti-TNFα. Studies in kinderen met IBD geven echter geen eenduidige resultaten met betrekking tot antistofvorming en combinatie therapie (Miele, 2004; Merras-Salmio en Kolho, 2017; Zitomersky, 2015). In de SUCCES-trial bleken patiënten op infliximab en azathioprine combinatie therapie minder vaak antistofvorming te hebben vergeleken met infliximab

monotherapie (3% versus 19) (Panaccione, 2014). Gelijksoortige resultaten werden geobserveerd in de grote cohortstudie in volwassenen met IBD (Baert, 2003; Vermeire, 2007). Daarnaast liet de COMMIT-trial zien dat patiënten behandeld met infliximab combinatietherapie met methotrexaat minder vaak antistofvorming hebben vergeleken met monotherapie (4% versus 20%, p= 0.01) (Feagan, 2014).

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

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

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

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

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

<u>Samenvattend</u>
Het beperkte vergelijkende onderzoek tussen combinatietherapie van een biological met immunomodulator versus biological monotherapie bij kinderen met UC en de klinische

trials bij volwassenen beperkt zich vooral tot infliximab gebruik in combinatie met thiopurines. Hierbij lijkt de combinatie van infliximab en thiopurines effectiever in het induceren van klinische respons, remissie en MH op korte termijn en behoud van klinische remissie en voorkomen van colectomie op lange termijn. Daarnaast verkleint combinatie therapie met een thiopurine of methotrexaat de kans op antistofvorming tegen zowel infliximab als adalimumab.

Aanbevelingen

Start anti-TNFα bij voorkeur in combinatie met een immuunmodulator.

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

Samenvatting literatuur

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

Beschrijving studies

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

Overwegingen

Onlangs werden de eerste prospectieve trials die TDM van anti-TNF onderzochten afgerond. Deze studies vergeleken de effectiviteit van op dalspiegel concentratie doseren vergeleken met dosering op geleide van symptomen. De TAXIT-trial includeerde volwassenen met de ZvC of CU met een stabiele respons op infliximab, waarbij als eerste door middel van een algoritme de dosis werd aangepast om een dalspiegel tussen de 3 en 7 µg/ml te bereiken (vande Casteele, 2015). Dit resulteerde in een hoger percentage patiënten met de ZvC in remissie dan vóór dosisescalatie (88% versus 65%; p=0.020), terwijl er niet meer opvlamming was in de patiënten waarbij de dosis werd verlaagd. Vervolgens werden patiënten gerandomiseerd naar een groep die infliximab-dosering ontving op basis van dalspiegel en symptomen of alleen op basis van symptomen. Na een jaar was er echter geen verschil in het aantal patiënten in klinische remissie of biochemische remissie (CRP <5mg/L) tussen beide groepen. In tegenstelling tot de TAXIT-trial includeerde Paul (2013) juist patiënten die een verlies van respons op infliximab lieten zien (symptomen en biochemische of endoscopische activiteit) waarbij de dosis werd verhoogd naar 10 mg/kg in plaats van 5mg/kg (Paul, 2013). Het verhogen van de infliximab dosis leidde tot hogere dalspiegels, wat geassocieerd was met MH. De TAILORIX-studie randomiseerde anti-TNF naïeve volwassenen met de ZvC na inductie therapie met infliximab, naar dosis escalatie op basis van symptomen,

ontstekingswaarden en dalspiegels of dosering op slechts symptomen (D'Haens, 2016). Er was geen verschil was in het percentage endoscopische remissie tussen de groepen.

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

Relatie tussen dalspiegels of antistoffen en effectiviteit

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

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

Endoscopie
Een infliximab dalspiegel van >4 µg/ml was de best voorspellende afkapwaarde voor MH healing in 45 patiënten met de ZvC (Imaeda, 2014). Een infliximab dal spiegel van ≥2.1 µg/mL op week 14 was een onafhankelijke voorspeller voor MH (Papamichael, 2016). De afkapwaarden van adalimumab dalspiegels zijn naar verluid hoger. Studies in volwassenen met zowel de ZvC als CU tonen aan dat adalimumab dalspiegels ≥7.5 tot 8.14 µg/ml voorspellend zijn voor MH (Zittan, 2016; Papamichael, 2017).

Factoren geassocieerd met lagere anti-TNFα dalspiegels
Factoren die lagere anti-TNFα dalspiegels voorspellen (en dus mogelijk hogere doseringen dicteren) zijn onder meer een hogere lichaamsmassa-index (Sharma, 2015; Klaasen, 2011) of een laag lichaamsgewicht <30 kg (Dotan, 2014). Lagere infliximab dalspiegels zijn geassocieerd met het mannelijk geslacht in het kader van de aanmaak van antistoffen (Ternant, 2008; Fasanmade, 2009). Daarnaast is een hoge ontstekingsbelasting,

uitgedrukt als hoge ontstekingswaarden of meer aangedane darm gerelateerd aan lagere anti-TNFα dal spiegels (Hämäläinen; Sipponen; Kolho, 2013; Sharma, 2015; Ordás, 2012). Lage infliximab dalspiegels zijn ook geassocieerd met hypoalbuminemie (Sharma, 2015; Fasanmade, 2010) en de afwezigheid van een gelijktijdige immunomodulator (Ungar, 2016; Gecse; Végh; Lakatos, 2016; Panaccione, 2014). Een infliximab dalspiegel <5 µg/ml is voorspellend voor het verlies van respons na stoppen van combinatietherapie met een immunomodulator, in volwassenen met de ZvC (Mazor, 2014).

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

Aanbevelingen

Meet anti-TNFα dalspiegels en antistoffen na remissie inductie (dat wil zeggen 14 weken na het starten van infliximab en 8 tot 10 weken na het starten van adalimumab) voor het optimaliseren van de behandeling.

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

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

Literatuur

Adedokun OJ, Omoniyi J, William J, et al. Association Between Serum Concentration of Infliximab and Efficacy in Adult Patients With Ulcerative Colitis. Gastroenterology. 2014;147(6):1296–1307.e5. doi:10.1053/j.gastro.2014.08.035.

Adedokun OJ, Omoniyi J, Xu Z, et al. Pharmacokinetics of Infliximab in Children with Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. Inflammatory Bowel Diseases. 2013;19(13):2753–62. doi:10.1097/01.MIB.0000435438.84365.f7.

Andersen V, Nyboe N, Jess T. Risk of Infections Associated with Biological Treatment in Inflammatory Bowel Disease. World Journal of Gastroenterology. 2014;20(43):16014. doi:10.3748/wjg.v20.i43.16014.

Assche, van G., Magdelaine–Beuzelin C., D'Haens, et al. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. Gastroenterology, 2008;134(7), 1861-1868.

Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of Immunogenicity on the Long-Term Efficacy of Infliximab in Crohn's Disease. New England Journal of Medicine. 2003;348(7):601–8. doi:10.1056/NEJMoa020888.

Bonovas S, Fiorino G, Allocca M, et al. Biologic Therapies and Risk of Infection and Malignancy in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2016;14(10):1385–1397.e10. doi:10.1016/j.cgh.2016.04.039.

Brandse JF, van den Brink GR, Wildenberg ME, et al. 2015. Loss of Infliximab Into Feces Is Associated With Lack of Respons to Therapy in Patients With Severe Ulcerative Colitis. Gastroenterology. 2015;149(2):350–355.e2. doi:10.1053/j.gastro.2015.04.016.

vande Casteele, N, Ferrante M, van Assche G, et al. Trough Concentrations of Infliximab Guide Dosing for Patients With Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology. 2015;148(7):1320–1329.e3. doi:10.1053/j.gastro.2015.02.031.

Cholapranee A, Hazlewood GS, Kaplan GG, et al. Systematic Review with Meta-Analysis: Comparative Efficacy of Biologics for Induction and Maintenance of Mucosal Healing in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis Controlled Trials. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2017;45(10):1291–1302. doi:10.1111/apt.14030.

Conrad MA, Stein RE, Maxwell EC, et al 2016. Vedolizumab Therapy in Severe Pediatric Inflammatory Bowel Disease. Inflammatory Bowel Diseases. 2016;22(10):2425–31. doi:10.1097/MIB.0000000000000918.

Cornillie F, Hanauer SB, Diamond RH, et al. Postinduction Serum Infliximab Trough Level and Decrease of C-Reactive Protein Level Are Associated with Durable Sustained Respons to Infliximab: A Retrospective Analysis of the ACCENT I Trial. Gut. 2014;63(11):1721–27. doi:10.1136/gutjnl-2012-304094.

D'Haens GR, Vermeire S, Lambrecht G, et al. 692 Drug-Level Based Dosing Versus Symptom-Based Dose Adaptation in Patients With Crohn's Disease: A Prospective, Randomized Multicenter Study (TAILORIX). Gastroenterology. 2016;150(4). Elsevier: S143. doi:10.1016/S0016-5085(16)30583-2.

Danese S, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, et al. Biological Agents for Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. Annals of Internal Medicine. 2014;160(10):704. doi:10.7326/M13-2403.

Dotan I, Ron Y, Yanai H, et al. 2014. Patient Factors That Increase Infliximab Clearance and Shorten Half-Life in Inflammatory Bowel Disease. Inflammatory Bowel Diseases. 2014;20(12):2247–59. doi:10.1097/MIB.0000000000000212.

Dulai PS, Thompson KD, Blunt HB, et al. 2014. Risks of Serious Infection or Lymphoma with Anti-Tumor Necrosisfactor Therapy for Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2014;12(9):1443–51. doi:10.1016/j.cgh.2014.01.021.

Fasanmade AA, Adedokun OJ, Olson A, et al. Serum Albumin Concentration: A Predictive Factor of Infliximab Pharmacokinetics and Clinical Respons in Patients with Ulcerative Colitis. International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2010;48 (5):297–308.

Fasanmade AA, Adedokun OJ, Ford J, et al. Population Pharmacokinetic Analysis of Infliximab in Patients with Ulcerative Colitis. European Journal of Clinical Pharmacology. 2009;65(12):1211–28. doi:10.1007/s00228-009-0718-4.

Feagan BG, McDonald JWD, Panaccione R, et al. Methotrexate in Combination With Infliximab Is No More Effective Than Infliximab Alone in Patients With Crohn's Disease. Gastroenterology. 2014;146(3):681–688.e1. doi:10.1053/j.gastro.2013.11.024.

Feagan BG., Rubin DT, Danese S, et al. Efficacy of Vedolizumab Induction and Maintenance Therapy in Patients With Ulcerative Colitis, Regardless of Prior Exposure to Tumor Necrosis Factor Antagonists. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2017;15(2):229–239.e5. doi:10.1016/j.cgh.2016.08.044.

Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. 2013. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. New England Journal of Medicine. 2013;369(8):699–710. doi:10.1056/NEJMoa1215734.

Gecse KB, Végh Z, László Lakatos P. Optimizing Biological Therapy in Crohn's Disease. Expert Review of Gastroenterology & Hepatology. 2016;10(1):37–45. doi:10.1586/17474124.2016.1096198.

Hämäläinen A, Sipponen T, Kolho KL. Serum Infliximab Concentrations in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2013;48(1):35–41. doi:10.3109/00365521.2012.741619.

Hyams J, Damaraju L, Blank M, et al. Induction and Maintenance Therapy With Infliximab for Children With Moderate to Severe Ulcerative Colitis. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2012;10(4):391–399.e1. doi:10.1016/j.cgh.2011.11.026.

Hyams JS, Dubinsky MC, Baldassano RN, et al. Infliximab Is Not Associated With Increased Risk of Malignancy or Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology. 2017;152(8). W.B. Saunders: 1901–1914.e3. doi:10.1053/j.gastro.2017.02.004.

Hyams JS, Lerer T, Griffiths A, et al. 2010. Outcome Following Infliximab Therapy in Children With Ulcerative Colitis. The American Journal of Gastroenterology. 2010;105(6):1430–36. doi:10.1038/ajg.2009.759.

Hyams JS, Chan D, Adedokun OJ, et al. Subcutaneous Golimumab in Pediatric Ulcerative Colitis: Pharmacokinetics and Clinical Benefit. Inflamm Bowel Dis. 2017 Dec;23(12):2227-2237.

Imaeda H, Bamba S, Takahashi K, et al. Relationship between Serum Infliximab Trough Levels and Endoscopic Activities in Patients with Crohn's Disease under Scheduled Maintenance Treatment. Journal of Gastroenterology. 2014;49(4):674–82. doi:10.1007/s00535-013-0829-7.

Jacobstein DA, Markowitz JE, Kirschner BS, et al. Premedication and Infusion Reactions with Infliximab: Results from a Pediatric Inflammatory Bowel Disease Consortium. Inflammatory Bowel Diseases. 2005;11(5):442–46.

Jones JL, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, et al. Effects of Concomitant Immunomodulator Therapy on Efficacy and Safety of Anti–Tumor Necrosis Factor Therapy for Crohn's Disease: A Meta-Analysis of Placebo-Controlled Trials. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2015;13(13):2233–2240.e2. doi:10.1016/j.cgh.2015.06.034.

Klaasen R, Wijbrandts CA, Gerlag DM, et al. Body Mass Index and Clinical Respons to Infliximab in Rheumatoid Arthritis. Arthritis & Rheumatism. 2011;63(2):359–64. doi:10.1002/art.30136.

Kopylov U, Al-Taweel T, Yaghoobi M, et al. Adalimumab Monotherapy versus Combination Therapy with Immunomodulators in Patients with Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Crohn's and Colitis. 2014;8(12):1632–41. doi:10.1016/j.crohns.2014.07.003.

Larsen MD, Qvist N, Nielsen N, et al. Use of Anti-TNFα Agents and Time to First-Time Surgery in Paediatric Patients with Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. Journal of Crohn's & Colitis. 2016;10(6):650–56. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw017.

Lawson MM, Thomas AG, Akobeng AK. Tumour Necrosis Factor Alpha Blocking Agents for Induction of Remission in Ulcerative Colitis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006;no. 3(July): CD005112. doi:10.1002/14651858.CD005112.pub2.

Ledder O, Assa A, Levine A, et al. Vedolizumab in Paediatric Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Multi-Centre Experience From the Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. Journal of Crohn's and Colitis. 2017;11(10):1230–37. doi:10.1093/ecco-jcc/jjx082.

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 TREATTM Registry. The American Journal of Gastroenterology. 2012;107(9):1409–22. doi:10.1038/ajg.2012.218.

Maser EA, Villela R, Silverberg MS, et al. Association of Trough Serum Infliximab to Clinical Outcome After Scheduled Maintenance Treatment for Crohn's Disease. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2006;4(10):1248–54. doi:10.1016/j.cgh.2006.06.025.

Mazor Y, Almog R, Kopylov U, et al. Adalimumab Drug and Antibody Levels as Predictors of Clinical and Laboratory Respons in Patients with Crohn's Disease. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2014;40(6):620–28. doi:10.1111/apt.12869.

McGinnis JK, Murray KF. Infliximab for Ulcerative Colitis in Children and Adolescents. Journal of Clinical Gastroenterology. 2008;42(8):875–79. doi:10.1097/MCG.0b013e3181354417.

Merras-Salmio L, Kolho KL. Clinical Use of Infliximab Trough Levels and Antibodies to Infliximab in Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2017;64(2):272–78. doi:10.1097/MPG.0000000000001258.

Miele E, Markowitz JE, Mamula P, et al. Human Antichimeric Antibody in Children and Young Adults with Inflammatory Bowel Disease Receiving Infliximab. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2004;38 (5):502–8.

Ordás I, Mould DR, Feagan BG, et al. Anti-TNF Monoclonal Antibodies in Inflammatory Bowel Disease: Pharmacokinetics-Based Dosing Paradigms. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2012;91(4):635–46. doi:10.1038/clpt.2011.328.

Osterman MT, Haynes K, Delzell E, et al. Effectiveness and Safety of Immunomodulators With Anti–Tumor Necrosis Factor Therapy in Crohn's Disease. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2015;13(7):1293–1301.e5. doi:10.1016/j.cgh.2015.02.017.

Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Combination Therapy With Infliximab and Azathioprine Is Superior to Monotherapy With Either Agent in Ulcerative Colitis. Gastroenterology. 2014;146(2):392–400.e3. doi:10.1053/j.gastro.2013.10.052.

Papamichael K, Baert F, Tops S, et al. Post-Induction Adalimumab Concentration Is Associated with Short-Term Mucosal Healing in Patients with Ulcerative Colitis. Journal of Crohn's and Colitis. 2017;11(1):53–59. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw122.

Papamichael K, van Stappen T, vande Casteele T, et al. Infliximab Concentration Thresholds During Induction Therapy Are Associated With Short-Term Mucosal Healing in Patients With Ulcerative Colitis. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2016;14(4).W.B. Saunders: 543–49. doi:10.1016/J.CGH.2015.11.014.

Paul S, Moreau AC, Del Tedesco E, et al. Pharmacokinetics of Adalimumab in Inflammatory Bowel Diseases. Inflammatory Bowel Diseases. 2014;20(7):1288–95. doi:10.1097/MIB.0000000000000037.

Paul S, Del Tedesco E, Marotte H, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Infliximab and Mucosal Healing in Inflammatory Bowel Disease. Inflammatory Bowel Diseases. 2013;19(12):2568–76. doi:10.1097/MIB.0b013e3182a77b41.

Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, et al. Adalimumab for Induction of Clinical Remission in Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: Results of a Randomised Controlled Trial. Gut. 2011;60(6):780–87. doi:10.1136/gut.2010.221127.

Roblin X, Marotte H, Rinaudo M, et al. Association Between Pharmacokinetics of Adalimumab and Mucosal Healing in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2014;12 (1):80–84.e2. doi:10.1016/j.cgh.2013.07.010.

Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, et al. 2014. Consensus Guidelines of ECCO/ESPGHAN on the Medical Management of Pediatric Crohn's Disease. Journal of Crohn's and Colitis. 2014;8(10). The Oxford University Press: 1179–1207. doi:10.1016/j.crohns.2014.04.005.

Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. New England Journal of Medicine. 2005;353(23): 2462–76. doi:10.1056/NEJMoa050516.

Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab Induces and Maintains Clinical Remission in Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. Gastroenterology. 2012;142(2):257–265.e3. doi:10.1053/j.gastro.2011.10.032.

Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous Golimumab Induces Clinical Respons and Remission in Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. Gastroenterology. 2014;146(1):85–95. doi:10.1053/j.gastro.2013.05.048.

Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous Golimumab Maintains Clinical Respons in Patients with Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. Gastroenterology. 2014;146(1):96–109.e1. doi:10.1053/j.gastro.2013.06.010.

Schaufler C, Lerer T, Campbell B, et al. Preoperative Immunosuppression Is Not Associated With Increased Postoperative Complications Following Colectomy in Children With Colitis. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2012;55(4):421–24. doi:10.1097/MPG.0b013e318252c831.

Sharma S, Eckert D, Hyams JS, et al. Pharmacokinetics and Exposure–Efficacy Relationship of Adalimumab in Pediatric Patients with Moderate to Severe Crohn's Disease. Inflammatory Bowel Diseases. 2015;21(4):783–92. doi:10.1097/MIB.0000000000000327.

Shelton E, Allegretti JR, Stevens B, et al. Efficacy of Vedolizumab as Induction Therapy in Refractory IBD Patients. Inflammatory Bowel Diseases. 2015;21(12):2879–85. doi:10.1097/MIB.0000000000000561.

Singh N, Rabizadeh S, Jossen J, et al. Multi-Center Experience of Vedolizumab Effectiveness in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. Inflammatory Bowel Diseases. 2016;22(9):2121–26. doi:10.1097/MIB.0000000000000865.

Ternant D, Aubourg A, Magdelaine-Beuzelin C, et al. Infliximab Pharmacokinetics in Inflammatory Bowel Disease Patients. Therapeutic Drug Monitoring 2008;(4):523–29. doi:10.1097/FTD.0b013e318180e300.

Thorlund K, Druyts E, Mills EJ, et al. Adalimumab versus Infliximab for the Treatment of Moderate to Severe Ulcerative Colitis in Adult Patients Naïve to Anti-TNF Therapy: An Indirect Treatment Comparison Meta-Analysis. Journal of Crohn's and Colitis. 2014;8 (7):571–81. doi:10.1016/j.crohns.2014.01.010.

Turner D, Griffiths AM. Acute Severe Ulcerative Colitis in Children: A Systematic Review. Inflammatory Bowel Diseases. 2011;17 (1):440–49. doi:10.1002/ibd.21383.

Turner D, Veereman G, Hyams J, et al. P522 A Multicentre Open-Label Study Assessing Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Subcutaneous Golimumab in Paediatric Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. J Crohns Colitis. 2016;10:(suppl 1):S364-S65.

Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 Aug;67(2):257-291.

Ungar B, Mazor Y, Weisshof R, et al. Induction Infliximab Levels among Patients with Acute Severe Ulcerative Colitis Compared with Patients with Moderately Severe Ulcerative Colitis. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2016;43(12):1293–99. doi:10.1111/apt.13631.

Vermeire S, Noman M, van Assche G, et al. Effectiveness of Concomitant Immunosuppressive Therapy in Suppressing the Formation of Antibodies to Infliximab in Crohn's Disease. Gut. 2007;56(9):1226–31. doi:10.1136/gut.2006.099978.

Volonaki E, Mutalib M, Kiparissi F, et al. Adalimumab as a Second-Line Biological Therapy in Children with Refractory Ulcerative Colitis. European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2015;27(12):1425–28. doi:10.1097/MEG.0000000000000470.

Yanai H, Lichtenstein L, Assa A, et al. Levels of Drug and Antidrug Antibodies Are Associated With Outcome of Interventions After Loss of Respons to Infliximab or Adalimumab. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2015;13(3):522–530.e2. doi:10.1016/j.cgh.2014.07.029.

Zitomersky NL, Atkinson BJ, Fournier K, et al. Antibodies to Infliximab Are Associated with Lower Infliximab Levels and Increased Likelihood of Surgery in Pediatric IBD. Inflammatory Bowel Diseases. 2015;21(2):307–14. doi:10.1097/MIB.0000000000000284.

Zittan E, Kabakchiev B, Milgrom R, Higher Adalimumab Drug Levels Are Associated with Mucosal Healing in Patients with Crohn's Disease. Journal of Crohn's and Colitis. 2016;10(5):510–15. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw014.

Bijlagen bij module 2.2

Kennislacunes

Deelvraag 1 Wat is de plaats van biologicals in de behandeling van kinderen met colitis ulcerosa?

Het is onvoldoende onderzocht of top-down anti-TNFα therapie (infliximab, adalimumab) en niet onderzocht of anti-integrine therapie (vedolizumab) bij kinderen met CU leidt tot betere genezing van de mucosa (mucosal healing, MH), betere of eerdere endoscopische en klinische remissie, langere duur van remissie of minder opvlammingen in vergelijking met de conventionele step-up strategie. Ook is ook onvoldoende onderzocht of er een verschil in veiligheid bestaat tussen behandeling met biologicals en conventionele therapieën.

Deelvraag 2 Wat is het beleid ten opzichte van monotherapie versus combinatietherapie bij kinderen met colitis ulcerosa?

Het is onvoldoende onderzocht of combinatie therapie van anti-TNFα en een immuunmodulator bij kinderen met CU leidt tot betere MH, betere of eerdere endoscopische en klinische remissie, langere duur van remissie of minder opvlammingen in vergelijking met anti-TNFα monotherapie.

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

Het is onvoldoende onderzocht of het meten van dalspiegels en antistofspiegels en vervolgens op basis hiervan aanpassen van behandeling met biologicals bij kinderen met CU leidt tot betere MH, betere of eerdere endoscopische en klinische remissie, langere duur van remissie of minder opvlammingen in vergelijking met anti-TNFα monotherapie.

Indicatoren

Geen

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1 tot 3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie[1]	Te ondernemen acties voor implementatie[2]	Verantwoordelijken voor acties[3]	Overige opmerkingen
Deelvraag 1: *Wat is de plaats van biologicals in de behandeling van kinderen met colitis ulcerosa?*							
Geef anti-TNFα therapie alleen in een centrum waar kinderartsen MDL werkzaam zijn die ervaring hebben met IBD op kinderleeftijd.	<1 jaar	Verlaging van kosten omdat behandeling alleen gestart wordt indien geïndiceerd.	Kennis van deze aanbeveling bij algemeen kinderartsen en Maag-, darm-, leverartsen	Logistiek, afstand, gemiste inkomsten in niet ervaren centra	Bekendheid met richtlijn	Algemeen kinderartsen, maag-, darm-, leverartsen, Kinder-, maag-, darm-, leverartsen	
Evalueer voor het starten met anti-TNFα of de patiënt doorgemaakte of latente infecties heeft (TBC, Hepatitis B en Hepatitis C).	<1 jaar	Verlaging van kosten omdat complicaties worden voorkomen	Aanwezigheid van diagnostische testen	Niet aanwezig zijn diagnostische testen.	Aanschaf diagnostische testen	Kinder-, maag-, darm-, leverartsen	
Intensiveer de behandeling door anti TNFα te starten bij kinderen met actieve colitis ulcerosa wanneer onvoldoende effect wordt bereikt met immunomodulatoren onderhoudstherapie.	<1 jaar	Geen / verhoging bij laagdrempeligere start biologicals	Geen	Geen	Geen	Kinder-, maag-, darm-, leverartsen	
Start met infliximab als anti-TNF middel van keuze bij	<1 jaar	Geen	geen	geen	geen	Kinder-, maag-, darm-, leverartsen	

zowel chronisch actieve ziekte als bij ernstige actieve ziekte.							
Doseer infliximab volgens het volgende schema; 5 mg/kg per infusie in week 0, 2 en 6. Continueer onderhoudstherapie middels een infusie elke 8 weken en intensiveer frequentie en/of dosering bij onvoldoende respons, bij voorkeur op geleide van spiegelbepaling en antistofbepaling (zie deelvraag 3).	<1 jaar	Geen/ verhoogd door testen spiegel/ verlaagd door adequate dosering spiegels	Laagdrempelige toegang tot spiegel- en antistofspiegel bepalingen	Ontbrekende technieken antistofbepaling	Informatie verschaffing met betrekking tot antistofbepaling. Evaluatie of benodigde techniek aanwezig is in desbetreffend centrum	Kinder-, maag-, darm-, leverartsen	
Doseer subcutane adalimumab injecties volgens het volgende schema: - Kinderen <40 kg: 80 mg bij de eerste subcutane toediening, 40 mg na 2 weken en vervolgens 20 mg elke 2 weken -Kinderen > 40 kg: 160 mg bij de eerste subcutane toediening, 80 mg na 2 weken en vervolgens 40 mg elke 2 weken. Overweeg wekelijkse injecties bij onvoldoende respons, bij voorkeur op geleide van spiegelbepaling	<1 jaar	Geen/ verhoogd door testen spiegel/ verlaagd door adequate dosering spiegels	Laagdrempelige toegang tot spiegel- en antistofspiegel bepalingen	Ontbrekende technieken antistofbepaling	Informatie verschaffing met betrekking tot antistofbepaling. Evaluatie of benodigde techniek aanwezig is in desbetreffend centrum	Kinder-, maag-, darm-, leverartsen	

en antistofbepaling (zie deelvraag 3).							
Overweeg bij aanvang van anti-TNFα therapie vanuit kostenaspect het voorschrijven van een biosimilar.	<1 jaar	Verlaging bij lagere prijs anti-TNFα	Contracten met farmaceuten, onbegrip bij ouders/ patiënten.	Zie randvoorwaarden	Onderhandeling contracten biosimilars, goede informatie verstrekking aan ouders en patiënten.	Kinder-, maag-, darm-, leverartsen	
Hanteer de volgende voorwaarden bij het (vanuit kostenaspect) overstappen naar een biosimilar: -geinformeerde toestemming van patiënt en ouders -klinische remissie -adequate (dal)spiegel zonder antistofvorming tegen anti-TNFα.	<1 jaar	Verlaging bij lagere prijs anti-TNFα	Contracten met farmaceuten, onbegrip bij ouders/ patiënten.	Zie randvoorwaarden	Onderhandeling contracten biosimilars, goede informatie verstrekking aan ouders en patiënten.	Kinder-, maag-, darm-, leverartsen	
Overweeg behandeling met off-label vedolizumab indien er sprake is van falen van anti-TNFα therapie. Overleg met en verwijs naar een academisch centrum met expertise op gebied van kinderen met IBD, indien vedolizumab behandeling wordt overwogen. Meld de patient die gaat starten met vedolizumab aan bij de kinder-IBD werkgroep (KICC; sectie kinder-MDL, NVK), zodat er	<1 jaar	Niet duidelijk, momenteel nog geen vergoeding als add-on medicatie; indien een colectomie voorkomen kan worden scheelt dit ook kosten	Multicenter Phase 2 trial is gaande; in afwachting van kinder-label wordt verzoek ingediend om vedolizumab als add-on middel te vergoeden	Nu (2018) nog geen kinder-label	Overleg en registratie binnen de Nederlandse kinder-IBD werkgroep (KICC)	Kinder-, maag-, darm-, leverartsen	

een prospectief register kan worden bijgehouden van dit off-label medicament.							
Deelvraag 2: *Wat is het beleid ten opzichte van monotherapie versus combinatietherapie bij kinderen met colitis ulcerosa?*							
Start anti-TNFα bij voorkeur in combinatie met een immuunmodulator.	<1 jaar	Verlaging aangezien antistofvorming wordt voorkomen en hier mee mogelijk ook het falen van therapie en/of gecompliceerd ziekteverloop.	Monitoren van respons en immuunmodulator spiegel	Angst voor maligniteiten, gebrek aan middelen om respons en immuunmodulator spiegels te meten	Kennis richtlijn	Kinder-, maag-, darm-, leverartsen	
Continueer de bestaande behandeling met een immuunmodulator wanneer anti-TNFα therapie wordt gestart. Streef vanaf 6 maanden na het starten van combinatietherapie naar het staken van de immuunmodulator, wanneer er sprake is van klinische remissie.	<1 jaar	Verlaging aangezien antistofvorming wordt voorkomen en hier mee mogelijk ook het falen van therapie en/of gecompliceerd ziekteverloop.	Monitoren van respons en immuunmodulator spiegel	Onbegrip bij ouders en patiënt vanwege stoppen immuunmodulator, gebrek aan goede folllow-up tijdens behandeling tijdens combinatie therapie.	Kennis richtlijn	Kinder-, maag-, darm-, leverartsen	
Deelvraag 3: *Wat is de rol van het monitoren van biological plasma dalspiegels en antistoffen tegen biologicals bij kinderen met IBD?*							
Meet anti-TNFα dalspiegels en antistoffen na remissie inductie (dat wil zeggen 14 weken na het starten van infliximab en 8 tot 10 weken na het starten van adalimumab) voor het optimaliseren van de behandeling.	<1 jaar	Geen/ verhoogd door kosten testen spiegel/ verlaagd door adequate dosering en hier mee mogelijk ook het falen van therapie en/of gecompliceerd ziekteverloop.	Laagdrempelige toegang tot spiegel- en antistofspiegel bepalingen	Ontbrekende technieken antistofbepaling	Informatie verschaffing met betrekking tot antistofbepaling. Evaluatie of benodigde techniek aanwezig is in desbetreffend centrum	Kinder-, maag-, darm-, leverartsen	

Meet anti-TNFα dal spiegels en antistoffen ook bij onvoldoende of verlies van respons om dosisescalatie en/of infusie intervalverkorting of de overstap naar een andere anti-TNF te begeleiden.	<1 jaar	Geen/ verhoogd door kosten testen spiegel/ verlaagd door adequate dosering en hier mee mogelijk ook het falen van therapie en/of gecompliceerd ziekteverloop.	Laagdrempelige toegang tot spiegel- en antistofspiegel bepalingen	Ontbrekende technieken antistofbepaling	Informatie verschaffing met betrekking tot antistofbepaling. Evaluatie of benodigde techniek aanwezig is in desbetreffend centrum	Kinder-, maag-, darm-, leverartsen	
Meet anti-TNFα dal spiegels en antistoffen ook voor het besluiten tot stoppen van combinatie therapie met immunomodulatoren, aangezien dal spiegels <5 µg/ml geassocieerd zijn met verlies van respons.	<1 jaar	Geen/ verhoogd door kosten testen spiegel/ verlaagd door adequate dosering en hier mee mogelijk ook het falen van therapie en/of gecompliceerd ziekteverloop.	Laagdrempelige toegang tot spiegel- en antistofspiegel bepalingen	Ontbrekende technieken antistofbepaling	Informatie verschaffing met betrekking tot antistofbepaling. Evaluatie of benodigde techniek aanwezig is in desbetreffend centrum	Kinder-, maag-, darm-, leverartsen	

[1] Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, et cetera.

[2] Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisitatie, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

[3] Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Evidence-tabellen

Evidence-tabel deelvraag 1

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics [2]	Intervention (I)	Comparison / control (C) [3]	Follow-up	Outcome measures and effect size [4]	Comments
Lee, 2016	*Type of study:* Retrospective cohort study *Setting:* Data obtained from Truven Health MarketScan Commercial Claims and Encounters (CCAE) databases containing health care claims for about 180 million people, 2009-2013 *Country:* US *Source of funding:* Unknown	Inclusion criteria: Children and young adults < 24 years of age, newly diagnosed with IBD. At least 6 months of enrolment after the date of diagnosis in the registry and patients had have received at least one IBD medication during the follow-up period. Exclusion criteria: Patients with a history of tuberculosis and/or medications for tuberculosis. N total at baseline: Intervention: 1298 Control: 2002 Important prognostic factors[2]: *Not assessed* Groups comparable at baseline? Not assessble	Describe intervention (treatment/procedure/test): "top-down": was defined as TNFa inhibitor initiation within 30 days of the first medication prescription for IBD (i.e., 5-aminosalicylates, systemic corticosteroids, thiopurines, and/or immunosuppressants)	Describe control (treatment/procedure/test): The conventional "step-up" approach was defined as TNFα inhibitor initiation more than 30 days after the first IBD medication prescription.	Length of follow-up: Not clearly described Loss-to-follow-up: Not described Incomplete outcome data: Not described	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Patients who received top-down treatment were less likely to use corticosteroids (32.5% versus 94.2%, P= 0.0001), 5-aminosalicylates (17.3% versus 75.1%, P = 0.0001), methotrexate (7.2% versus 14.6%, P = 0.0001), or thiopurines (13.5% versus 54.8%, P = 0.0001) compared with step-up patients. No difference in switching between different types of TNFα (5,7% versus 7.4%, P = 0.0581).	Aims: Comments: Not real clinically relevant outcomes for our research question

Notes:

1. **Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures.**
2. **Provide data per treatment group on the most important prognostic factors ((potential) confounders).**
3. **For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls.**
4. **For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders.**

Evidence-tabel deelvraag 2

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics [2]	Intervention (I)	Comparison / control (C) [3]	Follow-up	Outcome measures and effect size [4]	Comments
McGinnis, 2008	Type of study: Retrospective cohort Setting: outpatient clinic Country: U.S. Source of funding: none	Inclusion criteria: children with steroid-resistant and dependent UC who received IFX in a 36-month interval Exclusion criteria: N total at baseline: Intervention: 20 Control:19 Important prognostic factors[2]: *Not specified* Groups comparable at baseline? unknown	Describe intervention (treatment/procedure/test): IFX + Azathioprine or mercaptopurine	Describe control (treatment/procedure/test): IFX	Length of follow-up: Mean 18.5 months (range 1-36) Loss-to-follow-up: Four patients (10%) were lost to follow-up. Not specific intervention versus control. Incomplete outcome data: See loss to follow-up	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Respons (*posttreatment recategorization into Truelove and Witts ''mild'' category or better):* No difference in respons combi (15/20) versus mono (12/19), p=0.50	
Hyams, 2010	Type of study: prospective,	Inclusion criteria:	Describe intervention (treatment/procedure/test):	Describe control (treatment/procedure/test):	Length of follow-up: Median 30 months	Outcome measures and effect size (include	Geen p-waarde

	multicenter, inception cohort study Setting: hospitalized and outpatient Country: U.S. Source of funding: none	Children < 16 years with UC started on IFX Exclusion criteria: N total at baseline: Intervention: 32 Control: 20 Important prognostic factors[2]: *Not specified* Groups comparable at baseline? *unknown*	Azathioprine or mercaptopurine +IFX (at start IFX, at 3, 6, 12 ,24 months)	IFX	Loss-to-follow-up: *Not specified* Incomplete outcome data: *Not specified*	95%CI and p-value if available): Lower colectomy rate in combi therapy at: - combi vs mono 3 months 13% vs 38% - combi vs mono 6 months 25% vs 36% - combi vs mono 12 months 26% vs 50% - combi vs mono 24 months , 47% vs 78%	gegeven voor mono vs combi op 3, 6, 12, 24 maanden
Hyams, 2012	Type of study: prospective, multicenter, inception cohort study Setting: hospitalized and outpatient Country: U.S. Source of funding: Janssen Research & Development	Inclusion criteria: Patients (6–17 years old) with active UC (Mayo scores of 6–12; endoscopic subscores 2) not responded to or tolerated conventional treatment start on IFX Exclusion criteria: N total at baseline: Intervention: 28 Control: 32	Describe intervention (treatment/procedure/test): IFX + AZA, 6-MP, MTX at baseline	Describe control (treatment/procedure/test): IFX	Length of follow-up: 8 weeks for nonreponders, 52 week for responders Loss-to-follow-up: *7 (30.4%) discontinued treatment because of an adverse event, 3 (13.0%) for unsatisfactory therapeutic effect,and 1 (4.3%) for other reasons. Groups not specified.*	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): clinical respons: decrease in the Mayo score by 30% and 3 points, with a decrease in the rectal bleeding subscore of 1 or a rectal bleeding subscore of 0 or 1. clinical remission: as defined by a mayo score ≤2 with no individualsubscore >1	Geen p-waarde gegeven voor mono vs combi

		Important prognostic factors[2]: *Not specified* Groups comparable at baseline? *unknown*			Incomplete outcome data: *Not specified*	mucosal healing: Mayo endoscopy subscore of 0 or 1 Week 8 combi (n=32) vs mono (n=28): no differences - clinical respons 23 (71.9%) vs 21 (75.0%) - Clinical remission 13 (40.6%) vs 11 (39.3%) - mucosal healing 21 (65.6%) vs 20 (71.4%) Week 52 combi (n=11) vs mono (n=10): no differences 5 (45.5%) vs 3 (30.0%)	

Notes:

1. **Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures.**
2. **Provide data per treatment group on the most important prognostic factors ((potential) confounders)**
3. **For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls.**
4. **For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders.**

Evidence-tabel deelvraag 3

Niet van toepassing aangezien er geen geïncludeerde studies zijn.

Risk of bias tabellen

Risk of bias deelvraag 1

Study reference (first author, year of publication)	**Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients?**[1] (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups?**[2] (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome ?**[3] (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors?**[4] (unlikely/likely/unclear)
Lee, 2016	unlikely	unclear	unlikely	likely

1. **Failure to develop and apply appropriate eligibility criteria: a) case-control study: under- or over-matching in case-control studies; b) cohort study: selection of exposed and unexposed from different populations.**
2. **2 Bias is likely if: the percentage of patients lost to follow-up is large; or differs between treatment groups; or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups; or length of follow-up differs between treatment groups or is too short. The risk of bias is unclear if: the number of patients lost to follow-up; or the reasons why, are not reported.**
3. **Flawed measurement, or differences in measurement of outcome in treatment and control group; bias may also result from a lack of blinding of those assessing outcomes (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.**
4. **Failure to adequately measure all known prognostic factors and/or failure to adequately adjust for these factors in multivariate statistical analysis.**

Risk of bias deelvraag 2

Study reference (first author, year of publication)	Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients?[1] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups?[2] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome ?[3] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors?[4] (unlikely/likely/unclear)
McGinnis, 2008	likely	unclear	unlikely	likely
Hyams, 2010	likely	unclear	unlikely	likely
Hyams, 2012	likely	unclear	unlikely	likely

Risk of bias deelvraag 3

Niet van toepassing aangezien er geen geïncludeerde studies zijn.

Zoekverantwoording

What are the indications and effectivity of biologicals in the treatment of children with inflammatory bowel disease?

Results

Database	*Number of refs*	*Refs after deduplication*
Embase.com	2546	2505
Medline Epub (Ovid)	933	275
Cochrane Central	26	16
Web of Science	433	116
Google Scholar	200	152
Total	***4138***	***3064***

Deduplicated: 1074

Embase.com (Embase incl. Medline): 2546
('inflammatory bowel disease'/exp OR ((inflammator* NEAR/3 bowel) OR crohn* OR (ulcer* NEAR/3 colit*) OR IBD OR PIBD):ab,ti**) AND (**child/exp OR adolescent/exp OR adolescence/exp OR pediatrics/exp OR childhood/exp OR 'child development'/de OR 'child growth'/de OR 'child health'/de OR 'child health care'/exp OR 'child care'/exp OR 'childhood disease'/exp OR 'pediatric ward'/de OR 'pediatric hospital'/de OR (adolescen* OR infan* OR newborn* OR (new NEXT/1 born*) OR baby OR babies OR neonat* OR child* OR kid OR kids OR toddler* OR teen* OR boy* OR girl* OR minors OR underag* OR (under NEXT/1 (age* OR aging)) OR juvenil* OR youth* OR kindergar* OR puber* OR pubescen* OR prepubescen* OR prepubert* OR pediatric* OR paediatric* OR school* OR preschool* OR highschool*):ab,ti**) AND (**'biological product'/de OR 'monotherapy'/de OR 'biosimilar agent'/de OR 'infliximab'/de OR 'infliximab dyyb'/de OR 'adalimumab'/de OR 'adalimumab atto'/de OR 'golimumab'/de OR 'vedolizumab'/de OR 'ustekinumab'/de OR 'tumor necrosis factor inhibitor'/de OR 'monoclonal antibody'/de OR 'ct-p13'/de OR (biological* OR monotherapy OR (mono NEXT/1 therap*) OR biosimilar* OR infliximab* OR flixabi* OR avakine* OR remicade* OR revellex* OR inflectra* OR remsima* OR adalimumab* OR humira* OR trudexa* OR vedolizumab* OR entyvio* OR ustekinumab* OR stelara* OR golimumab* OR simponi* OR 'ct-p13' OR ((TNF OR 'tumor necrosis factor') NEAR/3 (anti OR inhibit*)) OR ((monoclonal*) NEAR/3 (antibod*))):ab,ti**) AND (**'combination drug therapy'/de OR 'prednisone'/de OR 'mercaptopurine'/de OR 'azathioprine'/de OR 'tioguanine'/de OR 'immunomodulating agent'/exp OR 'methotrexate'/de OR 'exclusive enteral nutrition'/de OR 'enteric feeding'/de OR 'aminosalicylic acid'/de OR 'mesalazine'/de OR (prednison* OR mercaptopurin* OR thiopurin* OR purinethol* OR azathioprin* OR Imuran* OR azasan* OR tioguanin* OR thioguanin* OR immunomodulat* OR immunosuppressor* OR immunosuppressive* OR purinethiol* OR lanvis OR methotrexate* OR amethopterin* OR Folex* OR ((enteral OR enteric) NEXT/1 (nutrition OR feeding)) OR ((aminosalicyl*) NEXT/1 (acid* OR sodium)) OR mesalamin* OR '5-ASA' OR mesalazin* OR Pentasa* OR Lialda* OR Asacol* OR

Apriso* OR combination* OR polytherap*):ab,ti**) NOT (**'Conference Abstract'/it OR 'Editorial'/it**)**

Medline EPub (Ovid): 933

(exp "Inflammatory Bowel Diseases"/ OR ((inflammator* ADJ3 bowel) OR crohn* OR (ulcer* ADJ3 colit*) OR IBD OR PIBD).ab,ti.**) AND (**exp Child/ OR exp Infant/ OR exp Adolescent/ OR exp "Pediatrics"/ OR "Child Development"/ OR exp "Child Health Services"/ OR exp "Child Care"/ OR "Child Rearing"/ OR exp "Child development Disorders, Pervasive"/ OR "Hospitals, Pediatric"/ OR exp "Intensive Care Units, Pediatric"/ OR (adolescen* OR infan* OR newborn* OR (new ADJ1 born*) OR baby OR babies OR neonat* OR child* OR kid OR kids OR toddler* OR teen* OR boy* OR girl* OR minors OR underag* OR (under ADJ1 (age* OR aging)) OR juvenil* OR youth* OR kindergar* OR puber* OR pubescen* OR prepubescen* OR prepubert* OR pediatric* OR paediatric* OR school* OR preschool* OR highschool*).ab,ti.**) AND (**"Biological Products"/ OR "Biosimilar Pharmaceuticals"/ OR "Infliximab"/ OR "Adalimumab"/ OR "golimumab".nm. OR "vedolizumab".nm. OR "Ustekinumab"/ OR "Antibodies, Monoclonal"/ OR "ct-p13".nm. OR (biological* OR monotherapy OR (mono ADJ1 therap*) OR biosimilar* OR infliximab* OR flixabi* OR avakine* OR remicade* OR revellex* OR inflectra* OR remsima* OR adalimumab* OR humira* OR trudexa* OR vedolizumab* OR entyvio* OR ustekinumab* OR stelara* OR golimumab* OR simponi* OR "ct-p13" OR ((TNF OR "tumor necrosis factor") ADJ3 (anti OR inhibit*)) OR ((monoclonal*) ADJ3 (antibod*))).ab,ti.**) AND (**"Drug Therapy, Combination"/ OR "Prednisone"/ OR exp "6-Mercaptopurine"/ OR "Tioguanine"/ OR exp "Immunosuppressive Agents"/ OR "Methotrexate"/ OR "Enteral Nutrition"/ OR "Aminosalicylic Acid"/ OR "Mesalamine"/ OR (prednison* OR mercaptopurin* OR thiopurin* OR purinethol* OR azathioprin* OR Imuran* OR azasan* OR tioguanin* OR thioguanin* OR immunomodulat* OR immunosuppressor* OR immunosuppressive* OR purinethiol* OR lanvis OR methotrexate* OR amethopterin* OR Folex* OR ((enteral OR enteric) ADJ1 (nutrition OR feeding)) OR ((aminosalicyl*) ADJ1 (acid* OR sodium)) OR mesalamin* OR "5-ASA" OR mesalazin* OR Pentasa* OR Lialda* OR Asacol* OR Apriso* OR combination* OR polytherap*).ab,ti.**) NOT (**congresses.pt. OR editorial.pt.**)**

Cochrane Central (trials): 26

(((inflammator* NEAR/3 bowel) OR crohn* OR (ulcer* NEAR/3 colit*) OR IBD OR PIBD):ab,ti**) AND (**(adolescen* OR infan* OR newborn* OR (new NEXT/1 born*) OR baby OR babies OR neonat* OR child* OR kid OR kids OR toddler* OR teen* OR boy* OR girl* OR minors OR underag* OR (under NEXT/1 (age* OR aging)) OR juvenil* OR youth* OR kindergar* OR puber* OR pubescen* OR prepubescen* OR prepubert* OR pediatric* OR paediatric* OR school* OR preschool* OR highschool*):ab,ti**) AND (**(biological* OR monotherapy OR (mono NEXT/1 therap*) OR biosimilar* OR infliximab* OR flixabi* OR avakine* OR remicade* OR revellex* OR inflectra* OR remsima* OR adalimumab* OR humira* OR trudexa* OR vedolizumab* OR entyvio* OR ustekinumab* OR stelara* OR golimumab* OR simponi* OR 'ct-p13' OR ((TNF OR 'tumor necrosis factor') NEAR/3 (anti OR inhibit*)) OR ((monoclonal*) NEAR/3 (antibod*))):ab,ti**) AND (**(prednison* OR mercaptopurin* OR thiopurin* OR purinethol* OR azathioprin* OR Imuran* OR azasan* OR tioguanin* OR thioguanin* OR immunomodulat* OR immunosuppressor* OR immunosuppressive* OR purinethiol* OR lanvis OR methotrexate* OR amethopterin* OR Folex* OR ((enteral) NEXT/1 (nutrition)) OR ((aminosalicyl*) NEXT/1 (acid* OR

sodium)) OR mesalamin* OR '5-ASA' OR mesalazin* OR Pentasa* OR Lialda* OR Asacol* OR Apriso* OR combination* OR polytherap*):ab,ti**)**

Web of Science, only Articles: 433
TS=((((inflammator* NEAR/2 bowel) OR crohn* OR (ulcer* NEAR/2 colit*) OR IBD OR PIBD)**) AND (**(adolescen* OR infan* OR newborn* OR (new NEAR/1 born*) OR baby OR babies OR neonat* OR child* OR kid OR kids OR toddler* OR teen* OR boy* OR girl* OR minors OR underag* OR (under NEAR/1 (age* OR aging)) OR juvenil* OR youth* OR kindergar* OR puber* OR pubescen* OR prepubescen* OR prepubert* OR pediatric* OR paediatric* OR school* OR preschool* OR highschool*)**) AND (**(biological* OR monotherapy OR (mono NEAR/1 therap*) OR biosimilar* OR infliximab* OR flixabi* OR avakine* OR remicade* OR revellex* OR inflectra* OR remsima* OR adalimumab* OR humira* OR trudexa* OR vedolizumab* OR entyvio* OR ustekinumab* OR stelara* OR golimumab* OR simponi* OR "ct-p13" OR ((TNF OR "tumor necrosis factor") NEAR/2 (anti OR inhibit*)) OR ((monoclonal*) NEAR/2 (antibod*)))**) AND (**((prednison* OR mercaptopurin* OR thiopurin* OR purinethol* OR azathioprin* OR Imuran* OR azasan* OR tioguanin* OR thioguanin* OR immunomodulat* OR immunosuppressor* OR immunosuppressive* OR purinethiol* OR lanvis OR methotrexate* OR amethopterin* OR Folex* OR ((enteral) NEAR/1 (nutrition)) OR ((aminosalicyl*) NEAR/1 (acid* OR sodium)) OR mesalamin* OR "5-ASA" OR mesalazin* OR Pentasa* OR Lialda* OR Asacol* OR Apriso* OR combination* OR polytherap*)**))** **AND DT=**Article

Google Scholar: 200 (top relevant refs)
"inflammatory bowel"|crohn|"ulcerative colitis**"**
adolescent|infant|newborn|child|children|pediatric|
biological|biosimilar|infliximab|adalimumab|"anti TNF"|"TNF inhibitor"
prednisone|immunomodulating|"enteral nutrition"|combination

What is the effect of monitoring of biologicals in the treatment outcome of children with inflammatory bowel disease?

Results

Database	*Number of refs*	*Refs after deduplication*
Embase.com	980	944
Medline Epub (Ovid)	557	241
Cochrane Central	30	4
Web of Science	377	158
Google Scholar	200	154
Total	***2144***	***1501***

Deduplicated: 643
Upgrade and update 26 June-7 July 2017: 154

Embase.com (Embase incl. Medline): 980
('inflammatory bowel disease'/exp OR enteritis/de OR ((inflammator* NEAR/3 bowel NEAR/3 diseas*) OR crohn* OR (ulcer* NEAR/3 colit*) OR IBD OR PIBD):ab,ti**) AND (**child/exp OR adolescent/exp OR adolescence/exp OR pediatrics/exp OR childhood/exp OR 'child development'/de OR 'child growth'/de OR 'child health'/de OR 'child health care'/exp OR 'child care'/exp OR 'childhood disease'/exp OR 'pediatric ward'/de OR 'pediatric hospital'/de OR (adolescen* OR infan* OR newborn* OR (new NEXT/1 born*) OR baby OR babies OR neonat* OR child* OR kid OR kids OR toddler* OR teen* OR boy* OR girl* OR minors OR underag* OR (under NEXT/1 (age* OR aging)) OR juvenil* OR youth* OR kindergar* OR puber* OR pubescen* OR prepubescen* OR prepubert* OR pediatric* OR paediatric* OR school* OR preschool* OR highschool*):ab,ti**) AND (**'biological product'/de OR 'biosimilar agent'/de OR 'infliximab'/de OR 'infliximab dyyb'/de OR 'adalimumab'/de OR 'adalimumab atto'/de OR 'golimumab'/de OR 'vedolizumab'/de OR 'ustekinumab'/de OR 'tumor necrosis factor inhibitor'/de OR 'ct-p13'/de OR (biological* OR biosimilar* OR infliximab* OR flixabi* OR avakine* OR remicade* OR revellex* OR inflectra* OR remsima* OR adalimumab* OR humira* OR trudexa* OR vedolizumab* OR entyvio* OR ustekinumab* OR stelara* OR golimumab* OR simponi* OR 'ct-p13' OR ((TNF OR 'tumor necrosis factor') NEAR/3 (anti)) OR ((TNF OR 'tumor necrosis factor') NEAR/3 (inhibit*))):ab,ti**) AND (**'biological monitoring'/de OR 'drug monitoring'/de OR 'immunological monitoring'/de OR 'drug concentration'/exp OR 'antibody blood level'/de OR (monitor* OR biomonitor* OR TDM OR level* OR concentration* OR trough OR 'antibody to infliximab' OR 'antibodies to infliximab'):ab,ti**)**

Medline Epub (Ovid): 557
(exp "Inflammatory Bowel Diseases"/ OR ((inflammator* ADJ3 bowel) OR crohn* OR (ulcer* ADJ3 colit*) OR IBD OR PIBD).ab,ti.**) AND (**exp Child/ OR exp Infant/ OR exp Adolescent/ OR exp "Pediatrics"/ OR "Child Development"/ OR exp "Child Health Services"/ OR exp "Child Care"/ OR "Child Rearing"/ OR exp "Child development Disorders, Pervasive"/ OR "Hospitals, Pediatric"/ OR exp "Intensive Care Units, Pediatric"/ OR (adolescen* OR infan* OR newborn* OR (new ADJ1 born*) OR baby OR babies OR neonat* OR child* OR kid OR kids OR toddler* OR teen* OR boy* OR girl* OR minors OR underag* OR (under ADJ1 (age* OR aging)) OR juvenil* OR youth* OR kindergar* OR puber* OR pubescen* OR prepubescen* OR prepubert* OR pediatric* OR paediatric* OR school* OR preschool* OR highschool*).ab,ti.**) AND (**"Biological Products"/ OR "Biosimilar Pharmaceuticals"/ OR "Infliximab"/ OR "Adalimumab"/ OR "golimumab".nm. OR "vedolizumab".nm. OR "Ustekinumab"/ OR "Antibodies, Monoclonal"/ OR "ct-p13".nm. OR (biological* OR monotherapy OR (mono ADJ1 therap*) OR biosimilar* OR infliximab* OR flixabi* OR avakine* OR remicade* OR revellex* OR inflectra* OR remsima* OR adalimumab* OR humira* OR trudexa* OR vedolizumab* OR entyvio* OR ustekinumab* OR stelara* OR golimumab* OR simponi* OR "ct-p13" OR ((TNF OR "tumor necrosis factor") ADJ3 (anti OR inhibit*)) OR ((monoclonal*) ADJ3 (antibod*))).ab,ti.**)AND (**"Drug Monitoring"/ OR "Monitoring, Immunologic"/ OR (monitor* OR biomonitor* OR TDM OR level* OR concentration* OR trough OR "antibody to infliximab" OR "antibodies to infliximab").ab,ti.**)**

Cochrane Central: 30
(((inflammator* NEAR/3 bowel NEAR/3 diseas*) OR crohn* OR (ulcer* NEAR/3 colit*) OR IBD OR PIBD):ab,ti**) AND (**(adolescen* OR infan* OR newborn* OR (new NEXT/1 born*)

OR baby OR babies OR neonat* OR child* OR kid OR kids OR toddler* OR teen* OR boy* OR girl* OR minors OR underag* OR (under NEXT/1 (age* OR aging)) OR juvenil* OR youth* OR kindergar* OR puber* OR pubescen* OR prepubescen* OR prepubert* OR pediatric* OR paediatric* OR school* OR preschool* OR highschool*):ab,ti**) AND (**(biological* OR biosimilar* OR infliximab* OR flixabi* OR avakine* OR remicade* OR revellex* OR inflectra* OR remsima* OR adalimumab* OR humira* OR trudexa* OR vedolizumab* OR entyvio* OR ustekinumab* OR stelara* OR golimumab* OR simponi* OR 'ct-p13' OR ((TNF OR 'tumor necrosis factor') NEAR/3 (anti)) OR ((TNF OR 'tumor necrosis factor') NEAR/3 (inhibit*))):ab,ti**) AND (**(monitor* OR biomonitor* OR TDM OR level* OR concentration* OR trough OR 'antibody to infliximab' OR 'antibodies to infliximab'):ab,ti**)**

Web of Science: 377
TS=(((inflammator* NEAR/2 bowel NEAR/2 diseas*) OR crohn* OR (ulcer* NEAR/2 colit*) OR IBD OR PIBD) **AND** (adolescen* OR infan* OR newborn* OR (new NEAR/1 born*) OR baby OR babies OR neonat* OR child* OR kid OR kids OR toddler* OR teen* OR boy* OR girl* OR minors OR underag* OR (under NEAR/1 (age* OR aging)) OR juvenil* OR youth* OR kindergar* OR puber* OR pubescen* OR prepubescen* OR prepubert* OR pediatric* OR paediatric* OR school* OR preschool* OR highschool*) **AND** (biological* OR biosimilar* OR infliximab* OR flixabi* OR avakine* OR remicade* OR revellex* OR inflectra* OR remsima* OR adalimumab* OR humira* OR trudexa* OR vedolizumab* OR entyvio* OR ustekinumab* OR stelara* OR golimumab* OR simponi* OR "ct-p13" OR ((TNF OR "tumor necrosis factor") NEAR/2 (anti)) OR ((TNF OR "tumor necrosis factor") NEAR/2 (inhibit*))) **AND** (monitor* OR biomonitor* OR TDM OR level* OR concentration* OR trough OR ((antibody OR antibodies) NEAR/1 infliximab))**)**

Google Scholar: 200 *(top relevant refs)*
"inflammatory bowel"|crohn|"ulcerative colitis"
adolescent|infant|newborn|child|children|puberty|pediatric
biological|biosimilar|infliximab|adalimumab|"anti TNF"|"TNF inhibitor"
monitoring|monitor|biomonitoring

Comparison of generic biologicals and biosimilars in the treatment of children with inflammatory bowel disease

Results

Database	*Number of refs*	*Refs after deduplication*
Embase.com	58	57
Medline Epub (Ovid)	27	11
Cochrane Central	1	0
Web of Science	30	8
Google Scholar	60	50
Total	***176***	***126***

Deduplicated: 50

Embase.com (Embase incl. Medline) : 58
('inflammatory bowel disease'/exp OR enteritis/de OR ((inflammator* NEAR/3 bowel NEAR/3 diseas*) OR crohn* OR (ulcer* NEAR/3 colit*) OR IBD OR PIBD):ab,ti**) AND (**child/exp OR adolescent/exp OR adolescence/exp OR pediatrics/exp OR childhood/exp OR 'child development'/de OR 'child growth'/de OR 'child health'/de OR 'child health care'/exp OR 'child care'/exp OR 'childhood disease'/exp OR 'pediatric ward'/de OR 'pediatric hospital'/de OR (adolescen* OR infan* OR newborn* OR (new NEXT/1 born*) OR baby OR babies OR neonat* OR child* OR kid OR kids OR toddler* OR teen* OR boy* OR girl* OR minors OR underag* OR (under NEXT/1 (age* OR aging)) OR juvenil* OR youth* OR kindergar* OR puber* OR pubescen* OR prepubescen* OR prepubert* OR pediatric* OR paediatric* OR school* OR preschool* OR highschool*):ab,ti**) AND (**'biological product'/de OR 'infliximab'/de OR 'infliximab dyyb'/de OR 'tumor necrosis factor inhibitor'/de OR (biological* OR infliximab* *OR remicade** OR ((TNF OR 'tumor necrosis factor') NEAR/3 (anti)) OR ((TNF OR 'tumor necrosis factor') NEAR/3 (inhibit*))):ab,ti**) AND (**'biosimilar agent'/de OR 'ct-p13'/de OR (biosimilar* OR flixabi* OR inflectra* OR inflextra* OR remsima* OR 'ct-p13'):ab,ti**)**

Medline Epub (Ovid): 27
(exp "Inflammatory Bowel Diseases"/ OR ((inflammator* ADJ3 bowel) OR crohn* OR (ulcer* ADJ3 colit*) OR IBD OR PIBD).ab,ti.**) AND (**exp Child/ OR exp Infant/ OR exp Adolescent/ OR exp "Pediatrics"/ OR "Child Development"/ OR exp "Child Health Services"/ OR exp "Child Care"/ OR "Child Rearing"/ OR exp "Child development Disorders, Pervasive"/ OR "Hospitals, Pediatric"/ OR exp "Intensive Care Units, Pediatric"/ OR (adolescen* OR infan* OR newborn* OR (new ADJ1 born*) OR baby OR babies OR neonat* OR child* OR kid OR kids OR toddler* OR teen* OR boy* OR girl* OR minors OR underag* OR (under ADJ1 (age* OR aging)) OR juvenil* OR youth* OR kindergar* OR puber* OR pubescen* OR prepubescen* OR prepubert* OR pediatric* OR paediatric* OR school* OR preschool* OR highschool*).ab,ti.**) AND (**"Biological Products"/ OR "Biosimilar Pharmaceuticals"/ OR "Infliximab"/ OR "Adalimumab"/ OR "golimumab".nm. OR "vedolizumab".nm. OR "Ustekinumab"/ OR "Antibodies, Monoclonal"/ OR "ct-p13".nm. OR (biological* OR monotherapy OR (mono ADJ1 therap*) OR biosimilar* OR infliximab* OR flixabi* OR avakine* OR remicade* OR revellex* OR inflectra* OR remsima* OR adalimumab* OR humira* OR trudexa* OR vedolizumab* OR entyvio* OR ustekinumab* OR stelara* OR golimumab* OR simponi* OR "ct-p13" OR ((TNF OR "tumor necrosis factor") ADJ3 (anti OR inhibit*)) OR ((monoclonal*) ADJ3 (antibod*))).ab,ti.**) AND (**"Biosimilar Pharmaceuticals"/ OR "ct-p13".mp. OR (biosimilar* OR flixabi* OR inflectra* OR inflextra* OR remsima* OR "ct-p13").ab,ti.**)**

Cochrane Central (trials): 1
(((inflammator* NEAR/3 bowel NEAR/3 diseas*) OR crohn* OR (ulcer* NEAR/3 colit*) OR IBD OR PIBD):ab,ti**) AND (**(adolescen* OR infan* OR newborn* OR (new NEXT/1 born*) OR baby OR babies OR neonat* OR child* OR kid OR kids OR toddler* OR teen* OR boy* OR girl* OR minors OR underag* OR (under NEXT/1 (age* OR aging)) OR juvenil* OR youth* OR kindergar* OR puber* OR pubescen* OR prepubescen* OR prepubert* OR pediatric* OR paediatric* OR school* OR preschool* OR highschool*):ab,ti**) AND (**(biological* OR infliximab* *OR remicade** OR ((TNF OR 'tumor necrosis factor') NEAR/3

(anti)) OR ((TNF OR 'tumor necrosis factor') NEAR/3 (inhibit*))):ab,ti**) AND (**(biosimilar* OR flixabi* OR inflectra* OR inflextra* OR remsima* OR 'ct-p13'):ab,ti**)**

Web of Science: 30
TS=(((inflammator* NEAR/2 bowel NEAR/2 diseas*) OR crohn* OR (ulcer* NEAR/2 colit*) OR IBD OR PIBD) **AND** (adolescen* OR infan* OR newborn* OR (new NEAR/1 born*) OR baby OR babies OR neonat* OR child* OR kid OR kids OR toddler* OR teen* OR boy* OR girl* OR minors OR underag* OR (under NEAR/1 (age* OR aging)) OR juvenil* OR youth* OR kindergar* OR puber* OR pubescen* OR prepubescen* OR prepubert* OR pediatric* OR paediatric* OR school* OR preschool* OR highschool*) **AND** (biological* OR infliximab* *OR remicade** OR ((TNF OR "tumor necrosis factor") NEAR/2 (anti)) OR ((TNF OR "tumor necrosis factor") NEAR/2 (inhibit*))) **AND** (biosimilar* OR flixabi* OR inflectra* OR inflextra* OR remsima* OR "ct-p13")**)**

Google Scholar: 60 *(top relevant refs)*
"inflammatory bowel"|crohn|"ulcerative colitis**"**
adolescent|infant|newborn|child|children|pediatric
biologicals|infliximab|adalimumab|"anti TNF"|"TNF inhibitor"
biosimilar|biosimilars|"ct p13"|inflectra|remsima

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Deelvraag 1 en 2

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Abitbol Y, 2016	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Adedokun OJ, 2012	congress abstract
Adedokun OJ, 2013	geen controle groep (geen vergelijking tussen biological en conventional therapy/ cominatie- vs monotherapie)
Adler, 2013	geen controle groep (geen vergelijking tussen biological en conventional therapy/ cominatie- vs monotherapie)
Agarwal A, 2013	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Alawneh KM, 2014	betreft geen kinderen / specificeeerd geen kinderen data
Aloi M, 2015	geen controle groep (geen vergelijking tussen biological en conventional therapy/ cominatie- vs monotherapie)
Aloi, 2016	specificeerd IBD niet
Alsaleh A, 2016	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Ampuero J, 2016	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Andersen NN, 2014	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Andrade P, 2015	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Andrisani G, 2013	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Armuzzi A, 2014	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Axelrad J, 2016	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
B\'e1lint A, 2016	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Baert F, 2014	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Baert, 2007	niet engelstalig
Baki E, 2015	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Balzola F, 2010	Letter to the editor
Banaszkiewicz A, 2015	narrative review
Bank S, 2014	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Baudet A, 2010	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Beigel F, 2011	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data

Beigel F, 2014	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Beigel F, 2014	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Ben-Horin S, 2013	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Biancone L, 2016	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Bortlik M, 2016	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Bradley GM, 2012	narrative review
Bressler B, 2008	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Bujanover, 2008	narrative review
Byun JM, 2014	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Calzada-Hernandez, 2015	specificeerd IBD niet
Cameron, 2015	geen controle groep (geen vergelijking tussen biological en conventional therapy/ cominatie- vs monotherapie)
Cameron, 2017	geen controle groep (geen vergelijking tussen biological en conventional therapy/ cominatie- vs monotherapie)
Cardile, 2017	specificeerd IBD niet
Caspersen S, 2008	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Castro-Laria L, 2016	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Cavallaro F, 2017	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Chaparro M, 2012	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Choi, 2017	geen data betreffende effectiveit
Chouliaras, 2010	niet engelstalig
Chuang MH, 2010	case report / <10 cases
Clare DF, 2009	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Colman RJ, 2015	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Colombel JF, 2011	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Comar, 2013	specificeerd IBD niet
Conrad, 2016	geen controle groep (geen vergelijking tussen biological en conventional therapy/ cominatie- vs monotherapie)
Corica, 2017	specificeerd IBD niet
Cozijnsen MA, 2015	narrative review
Cucchiara S, 2008	geen controle groep (geen vergelijking tussen biological en conventional therapy/ cominatie- vs monotherapie)
Dai C, 2014	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Dan-Nielsen S, 2014	geen controle groep (geen vergelijking tussen biological en conventional therapy/ cominatie- vs monotherapie)
De Boer, 2012	geen controle groep (geen vergelijking tussen biological en conventional therapy/ cominatie- vs monotherapie)
De Silva PSA, 2012	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Dean KE, 2012	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
deBruyn J, 2016	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Dele Davies H, 2016	narrative review
Delobeau M, 2016	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Desmond AN, 2012	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Dezfoli S, 2015	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Diak, 2010	geen controle groep (geen vergelijking tussen biological en conventional therapy/ cominatie- vs monotherapie)
Domenech E, 2010	betreft geen kinderen / specificeeerd geen kinderen data
Dotson JL, 2011	geen controle groep (geen vergelijking tussen biological en conventional therapy/ cominatie- vs monotherapie)
Dubinsky, 2010	geen data betreffende effectiveit
Dubinsky, 2017	geen data betreffende effectiveit
Ducharme J, 2010	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Dulai, 2014	geen controle groep (geen vergelijking tussen biological en conventional therapy/ cominatie- vs monotherapie)
Dupont-Lucas C, 2016	geen controle groep (geen vergelijking tussen biological en conventional therapy/ cominatie- vs monotherapie)
Eickstaedt, 2017	geen controle groep (geen vergelijking tussen biological en conventional therapy/ cominatie- vs monotherapie)
Eidelwein, 2005	geen controle groep (geen vergelijking tussen biological en conventional therapy/ cominatie- vs monotherapie)

Endo K, 2016	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Esmailzadeh A, 2009	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Falaiye, 2014	geen controle groep (geen vergelijking tussen biological en conventional therapy/ cominatie- vs monotherapie)
Fanjiang G, 2007	geen controle groep (geen vergelijking tussen biological en conventional therapy/ cominatie- vs monotherapie)
Farkas K, 2016	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Fasanmade AA, 2009	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Fasanmade AA, 2010	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Ferrante M, 2007	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Fessler B, 2012	niet engelstalig
Fessler B, 2012	niet engelstalig
Fidder H, 2009	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Filippi J, 2011	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Fiorino G, 2017	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Ford AC, 2011	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Frederiksen MT, 2014	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Frin AC, 2017	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Fu YT, 2014	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Garcia-Vidal C, 2009	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
George LA, 2015	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Gies N, 2010	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Gisbert JP, 2012	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Glover, 2017	Letter to the editor
Gonzalez-Lama Y, 2008	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Greuter, 2016	geen controle groep (geen vergelijking tussen biological en conventional therapy/ cominatie- vs monotherapie)
Guerra I, 2016	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Halpin SJ, 2013	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Hamalainen, 2011	geen data betreffende effectiveit
Hamalainen, 2013	geen data betreffende effectiveit
Heier, 2016	geen data betreffende effectiveit
Herrinton LJ, 2011	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Herrinton LJ, 2011	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Herrinton LJ, 2012	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Hiremath, 2011	geen controle groep (geen vergelijking tussen biological en conventional therapy/ cominatie- vs monotherapie)
Hoekman, 2015	geen data betreffende effectiveit
Hofmekler, 2017	geen data betreffende effectiveit
Holdam ASK, 2016	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Hong SN, 2017	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Horst S, 2015	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Hradsky, 2014	geen data betreffende effectiveit
Hyams J, 2011	congress abstract
Hyams, 2017	geen data betreffende effectiveit
Iwa\uc0\u324 czak BM, 2017	geen controle groep (geen vergelijking tussen biological en conventional therapy/ cominatie- vs monotherapie)
Iwanczak, 2014	niet engelstalig
Jahnsen J, 2015	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Jahnsen J, 2015	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Joyau C, 2012	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Juliao F, 2013	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Kelsen, 2014	geen controle groep (geen vergelijking tussen biological en conventional therapy/ cominatie- vs monotherapie)
Kennedy R, 2012	geen data betreffende effectiveit
Kolar M, 2017	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Kolho, 2007	geen controle groep (geen vergelijking tussen biological en conventional therapy/ cominatie- vs monotherapie)
Kolho, 2014	geen data betreffende effectiveit

Kotlyar DS, 2011	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Kunitake H, 2008	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Kurti Z, 2015	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Lahdenne, 2010	geen controle groep (geen vergelijking tussen biological en conventional therapy/ cominatie- vs monotherapie)
Lamireau, 2008	narrative review
Larsen, 2016	geen controle groep (geen vergelijking tussen biological en conventional therapy/ cominatie- vs monotherapie)
Lawrance IC, 2010	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Leblanc S, 2011	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Lee LY, 2012	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Lees CW, 2009	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Lehtola E, 2016	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Lichtenstein GR, 2009	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Lu Y, 2009	geen data betreffende effectiveit
Mackey, 2007	case report / <10 cases
MalÃ_ÄçkovÃ¡ K, 2010	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Malkonen, 2014	geen controle groep (geen vergelijking tussen biological en conventional therapy/ cominatie- vs monotherapie)
Mamula P, 2007	geen controle groep (geen vergelijking tussen biological en conventional therapy/ cominatie- vs monotherapie)
Maneiro JR, 2013	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Maser EA, 2008	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
McConnell J, 2012	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
McKenna MR, 2014	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Meijs S, 2014	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Merras-Salmio, 2017	geen data betreffende effectiveit
Meyboom RH, 2008	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Mir SAV, 2014	geen controle groep (geen vergelijking tussen biological en conventional therapy/ cominatie- vs monotherapie)
Molander P, 2013	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Molander P, 2014	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
MolnÃ¡r T, 2010	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Molnar T, 2011	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Monterubbianesi R, 2014	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Mortensen C, 2011	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Moses, 2012	geen controle groep (geen vergelijking tussen biological en conventional therapy/ cominatie- vs monotherapie)
Mostamand S, 2016	case report / <10 cases
Mostamand, 2016	case report / <10 cases
Naganuma M, 2013	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Nanda KS, 2013	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Nasuno M, 2017	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Nattiv R, 2012	geen data betreffende effectiveit
Nelson R, 2014	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Noe, 2008	geen controle groep (geen vergelijking tussen biological en conventional therapy/ cominatie- vs monotherapie)
Nørgård BM1, 2012	betreft geen kinderen / specificeeerd geen kinderen data
Northcutt, 2014	geen controle groep (geen vergelijking tussen biological en conventional therapy/ cominatie- vs monotherapie)
Nuij V, 2015	betreft geen kinderen / specificeeerd geen kinderen data
Olbjorn, 2017	geen controle groep (geen vergelijking tussen biological en conventional therapy/ cominatie- vs monotherapie)
Olsen T, 2009	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Olsen T, 2016	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Oussalah, 2010	SR, alles studies reeds in search
Parakkal D, 2011	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Parisi I, 2016	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Park SH, 2013	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data

Park, 2014	geen data betreffende effectiveit
Passarini B, 2007	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Pastore S, 2010	case report / <10 cases
Pearce CB, 2007	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Perman MJ, 2012	geen controle groep (geen vergelijking tussen biological en conventional therapy/ cominatie- vs monotherapie)
Phatak U, 2016	betreft geen kinderen / specificeeerd geen kinderen data
Pichler, 2014	geen controle groep (geen vergelijking tussen biological en conventional therapy/ cominatie- vs monotherapie)
Puthoor PR, 2013	narrative review
Rahimi R, 2007	SR, alles studies reeds in search
Reinisch W, 2011	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Rizzo G, 2011	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Rolandsdotter, 2017	geen data betreffende effectiveit
Romano C, 2016	SR, alles studies reeds in search
Romiti, 2016	geen controle groep (geen vergelijking tussen biological en conventional therapy/ cominatie- vs monotherapie)
Rosh, 2008	Narrative review
Rosh, 2009	Narrative review
Russell GH, 2004	geen controle groep (geen vergelijking tussen biological en conventional therapy/ cominatie- vs monotherapie)
Russell, 2011	geen data betreffende effectiveit
Ryzko, 2007	Narrative review
Saito E, 2014	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Sandborn WJ, 2009	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Sandborn WJ, 2012	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Schaufler C, 2012	geen data betreffende effectiveit
Schluender SJ, 2007	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Schneeweiss S, 2009	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Segarra CantÃ_n O, 2007	geen controle groep (geen vergelijking tussen biological en conventional therapy/ cominatie- vs monotherapie)
Selvasekar CR, 2007	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Seow CH, 2010	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Shapiro, 2016	geen controle groep (geen vergelijking tussen biological en conventional therapy/ cominatie- vs monotherapie)
Sherlock, 2012	Narrative review
Shteyer, 2008	geen data betreffende effectiveit
Sieczkowska, 2016	geen data betreffende effectiveit
Sieczkowska, 2016	geen data betreffende effectiveit
Sim DW, 2016	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Singh, 2014	geen data betreffende effectiveit
Singh, 2015	geen data betreffende effectiveit
Singh, 2016	geen controle groep (geen vergelijking tussen biological en conventional therapy/ cominatie- vs monotherapie)
Singh, 2016	geen controle groep (geen vergelijking tussen biological en conventional therapy/ cominatie- vs monotherapie)
Sj\'f6berg M, 2012	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Skrabl-Baumgarner, 2008	geen data betreffende effectiveit
Snydman, 2013	geen controle groep (geen vergelijking tussen biological en conventional therapy/ cominatie- vs monotherapie)
Soh JS, 2015	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Sokol H, 2010	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Sood A, 2014	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Steenholdt C, 2011	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Suehiro, 2010	geen data betreffende effectiveit
Szerszen M, 2014	narrative review
Szychta M, 2012	niet engelstalig
Tiemi, 2010	geen controle groep (geen vergelijking tussen biological en conventional therapy/ cominatie- vs monotherapie)
Toruner M, 2008	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data

Tragiannidis, 2017	narrative review
Trinder MW, 2009	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Tsukamoto H, 2013	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Turner D, 2009	narrative review
Turner D, 2010	geen controle groep (geen vergelijking tussen biological en conventional therapy/ cominatie- vs monotherapie)
Turner D, 2011	geen controle groep (geen vergelijking tussen biological en conventional therapy/ cominatie- vs monotherapie)
Turner D, 2011	SR, alles studies reeds in search
Turner D, 2013	geen controle groep (geen vergelijking tussen biological en conventional therapy/ cominatie- vs monotherapie)
Tursi A, 2010	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Uchino M, 2013	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Uchino M, 2015	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Urlep, 2013	Narrative review
Vahabnezhad, 2014	geen controle groep (geen vergelijking tussen biological en conventional therapy/ cominatie- vs monotherapie)
Van Assche G, 2010	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Veerappan SG, 2016	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Veereman-Wouters, 2012	Narrative review
Veres, 2007	Narrative review
Vilar, 2007	Narrative review
Volonaki E, 2015	geen controle groep (geen vergelijking tussen biological en conventional therapy/ cominatie- vs monotherapie)
Wiernicka A, 2015	geen controle groep (geen vergelijking tussen biological en conventional therapy/ cominatie- vs monotherapie)
Wilhelmi, 2012	geen data betreffende effectiveit
Willert RP, 2008	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Wilson, 2010	geen data betreffende effectiveit
Woerner, 2011	geen data betreffende effectiveit
Wollina U, 2008	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Wu, 2013	geen data betreffende effectiveit
Yamada S, 2014	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Yamamoto S, 2010	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Yamamoto T, 2013	Letter to the editor
Yanai, 2015	geen data betreffende effectiveit
Yang Z, 2010	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Yang, 2012	Narrative review
Yeckes, 2009	geen data betreffende effectiveit
Yoo IK, 2014	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Zabana Y, 2010	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Zamvar, 2009	case report / <10 cases
Zamvar, 2010	Letter to the editor
Zator ZA, 2014	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Zelinkova Z, 2012	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Zhou YL, 2014	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Zitomersky, 2015	geen data betreffende effectiveit

Deelvraag 3

Auteur en jaartal	**Redenen van exclusie**
Ternant D, 2008	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Ben-Horin S, 2010	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Ben-Horin S, 2012	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Imaeda H, 2012	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Pariente B, 2012	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Steenholdt C, 2012	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Paul S, 2013	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Baert F, 2014	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Beigel F, 2014	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data

Cornillie F, 2014	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Dotan I, 2014	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Frederiksen MT, 2014	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Loddo I, 2014	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Marits P, 2014	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Pallagi-Kunstar E, 2014	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Ungar B, 2014	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Vaughn BP, 2014	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Yanai H, 2015	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Yarur AJ, 2015	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Pavlov IY, 2016	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Frederiksen MT, 2014	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Warman A, 2015	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Wojciechowski J, 2017	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Baert F, 2003	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Maser EA, 2006	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Vermeire S, 2007	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Karmiris K, 2009	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Yamada A, 2010	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Steenholdt C, 2011	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Hibi T, 2012	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Bortlik M, 2013	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Chiu YL, 2013	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Imaeda H, 2014	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Levesque BG, 2014	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Hendler SA, 2015	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Steenholdt C, 2015	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Frymoyer A, 2016	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Zittan E, 2016	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Oh EH, 2017	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Garcia-Planella E, 2003	betreft geen kinderen/ specificeeerd geen kinderen data
Cardile S, 2013	congress abstract
ElberdÃn L, 2017	congress abstract
Wilson C, 2013	congress abstract
Rivera EDR, 2014	congress abstract
ZÃ¶hrer E, 2015	congress abstract
Rolandsdotter H, 2016	congress abstract
Crowley E, 2017	congress abstract
Dhanapal S, 2017	congress abstract
Dilillo A, 2017	congress abstract
Naviglio S, 2017	congress abstract
Chavannes M, 2017	congress abstract
Martinez-Vinson C, 2017	congress abstract
Petitcollin A, 2017	congress abstract
Sherlock M, 2008	congress abstract
Cozijnsen M, 2014	congress abstract
JarzÈ©bicka D, 2016	congress abstract
Xu Y, 2016	congress abstract
Sharma S, 2015	geen controle groep, associatie level/ antibody met klinische reponse
Miele E, 2004	geen controle groep, associatie level/ antibody met infusie reactie
Merras-Salmio L, 2017	geen controle groep, associatie level/ antibody met klinische reponse
Rolandsdotter H, 2017	geen controle groep, associatie level/ antibody met klinische reponse
Hofmekler T, 2017	geen controle groep, associatie level/ antibody met klinische reponse
Vahabnezhad E, 2014	geen controle groep, associatie level/ antibody met klinische reponse
Schatz SB, 2011	geen controle groep, associatie level/ antibody met klinische reponse
HÃ¤mÃ¤lÃ¤inen A, 2013	geen controle groep, associatie level/ antibody met onstekingswaarden
Hoekman DR, 2015	geen controle groep, associatie level/ antibody met onstekingswaarden
Stein R, 2016	geen controle groep, associatie level/ antibody met klinische reponse
Choi SY, 2017	geen controle groep, associatie level/ antibody met klinische reponse
Singh N, 2014	geen controle groep, associatie level/ antibody met klinische reponse

Candon S, 2006	geen controle groep, associatie level/ antibody met klinische reponse
Zitomersky NL, 2015	geen controle groep, associatie level/ antibody met klinische reponse
Adedokun OJ, 2013	geen controle groep, associatie level/ antibody met klinische reponse
Minar P, 2016	geen controle groep, associatie level/ antibody met klinische reponse
Fasanmade AA, 2011	Geen gegevens betreffende TDM
Singh N, 2015	narrative review
Mayberry JF, 2013	Geen gegevens betreffende TDM
Ternant D, 2006	beschrijving ontwikkeling TMD methode
Turner D, 2012	Richtlijn
Paul S, 2014	SR, studies geincludeerd in search
Wilson DC, 2010	SR, geen data betreft TDM
Meara SO, 2014	SR, studies geincludeerd in search
Nanda KS, 2013	SR, studies geincludeerd in search
Maneiro JR, 2013	SR, studies geincludeerd in search
Lee LY, 2012	SR, studies geincludeerd in search
Joosse ME, 2015	SR, studies geincludeerd in search
Freeman K, 2016	SR, studies geincludeerd in search
Dubinsky MC, 2017	beschrijving ontwikkeling TMD methode
Frymoyer A, 2017	beschrijving ontwikkeling TMD methode

Module 3 Psychosociale problemen bij kinderen en adolescenten met IBD

Uitgangsvraag
Welke psychosociale interventies worden er ingezet om psychosociale problemen bij kinderen en adolescenten met IBD te verminderen? En wat is de effectiviteit?

Inleiding
Psychosociale problemen komen frequent voor bij kinderen en adolescenten met IBD. Patiënten kunnen een lager gevoel van eigenwaarde en sociaal functioneren hebben, en er kunnen problemen ontstaan in het gezinsfunctioneren (Mackner, 2013). Daarnaast ervaren jongeren moeite op school doordat ze veel afwezig zijn ten gevolge van bijvoorbeeld een actieve darmontsteking, moeheidsklachten en frequent ziekenhuisbezoek (Assa, 2015). In de gespecialiseerde kinder-IBD centra wordt dan ook vaak de onderwijsconsulent voor kinderen met een chronische ziekte ingeschakeld om school te adviseren en tussen de patiënt en school te bemiddelen. De problemen die het meest voorkomen en het meest onderzocht zijn, zijn angst en depressieklachten, met een gemiddelde prevalentie van 20 tot 30%. Voor een uitgebreid overzicht over de soorten psychosociale problemen, hun voorkomen, bekende risicofactoren en de onderzochte psychologisch behandelingen, verwijzen we u naar bijlage 3. Al deze problemen kunnen (in)direct ook invloed hebben op de ernst van de darmontsteking: patiënten zijn vaak minder therapietrouw, maar er zijn ook aanwijzingen dat er een direct effect is van psychologische problemen op het beloop van de darmontsteking (en vice versa) (via de brain gut axis, zie bijlage 3).

In de huidige klinische praktijk is er weinig bekend over welk soort problemen er kunnen spelen en worden deze problemen vanwege de complexiteit en de beperkte tijd per patiënt vaak niet herkend. De beschikbare literatuur rapporteert uiteenlopende prevalenties over het voorkomen van psychosociale problemen. Er zijn duidelijke aanwijzingen dat de prevalentie van angst en/of depressie onder adolescenten met IBD hoger is dan bij gezonde adolescenten of adolescenten met andere chronische ziekten. In de internationale richtlijnen voor jongeren met IBD wordt geen antwoord gegeven op de vraag of alle jongeren met IBD gescreend zouden moeten worden op psychosociale problemen. Ook zijn er nauwelijks studies die onderzoeken of standaard screenen van IBD-patiënten op angst en depressie nodig, helpend of effectief is. Een eenduidig antwoord op deze vraag is ook lastig gezien het feit dat onderzoek naar psychosociale problemen bij jongeren met IBD nog jong is en er relatief weinig kwalitatief goed onderzoek beschikbaar is. Ook is de setting en methode van de verschillende onderzoeken in ieder land en centrum verschillend, dit zorgt ervoor dat studies lastig met elkaar te vergelijken zijn en compliceert het formuleren van eenduidige conclusies. Daarnaast is de beschikbaarheid, organisatie en vergoeding van psychologische zorg in ieder land en ieder ziekenhuis anders en is niet in elk ziekenhuis of IBD-centrum een psycholoog laagdrempelig beschikbaar in het IBD-behandelteam. Sommige centra laten elke nieuwe jongere met IBD kennismaken met de psycholoog, anderen doen dit alleen als er een indicatie is. Als psychologische begeleiding nodig is worden patiënten soms verwezen naar een kinderpsycholoog vanuit de medische psychologie in het eigen ziekenhuis, maar ook

naar de Geestelijke Gezondheidzorg (GGZ), of naar de huisarts met het verzoek de verwijzing te regelen.

Als er daadwerkelijke psychologische problemen geconstateerd worden, is onbekend welke psychologische behandeling het beste is voor deze patiëntengroep en door wie die gegeven zou moeten worden (eerstelijns psycholoog of een medisch psycholoog?). Het type behandeling is onderwerp van de huidige uitgangsvraag. De literatuur toont dat voor depressieklachten enkel kwalitatief goed onderzoek is verricht naar cognitieve gedragstherapie (CGT) en ondersteunende non-directieve therapie bij jongeren met IBD. Studies over CGT zullen in de literatuurbespreking aan bod komen.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht:

> Welke psychosociale interventies worden er ingezet om psychosociale problemen bij kinderen en adolescenten met IBD te verminderen? En wat is de effectiviteit?

P: kind/adolescent met IBD met een psychosociaal probleem;
I: (Cognitieve) gedragstherapie, psychotherapie, counseling, gezinstherapie, psychoeducatie;
C: geen psychologische behandeling of een andere psychologische behandeling;
O: verbetering psychologische klachten, kwaliteit van leven, schoolprestaties, gezinsfunctioneren.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte verbetering van psychologische klachten (een) voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaat; Kwaliteit van leven, schoolprestaties, gezinsfunctioneren werden beschouwd als voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com), web of science, psychinfo ovid, Cochrane Library en google scholar is op 1 juni 2017 met relevante zoektermen gezocht. Alle studietypen werden vanwege de achtergrondvraag meegenomen. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 3041 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: onderzoek van na 2007 (gezien de huidige richtlijnupdate een vervolg is op de richtlijn van 2007) bij kinderen en adolescenten met IBD waarin psychosociale problemen beschreven of onderzocht waren. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 127 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 89 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad verantwoording), en 38 studies opgenomen in de literatuuranalyse. Hiervan konden 35 studies gebruikt worden voor het overzicht van de psychosociale problemen bij jongeren met IBD (Bijlage 3), en werden 3 studies, betreffende 2 unieke gerandomiseerde studies geselecteerd voor uitgangsvraag 1. Zie bijlage voor een flowchart met overzicht van het selectieproces. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Er werden drie gerandomiseerde studies geïncludeerd (Szigethy, 2007; Szigethy, 2014; Thompson, 2012), waarbij Szigethy (2007) en Thompson (2012) respectievelijk de korte (3 maanden) en lange (15 maanden) termijn resultaten zijn van dezelfde studie. Szigethy (2007) en Thompson (2012) vergelijken het effect van een IBD-specifieke cognitieve gedragstherapie met een controlegroep zonder psychologische interventie (treatment as usual) bij 41 voorgescreende adolescenten met IBD en een subklinische depressieve stoornis (gediagnosticeerd met een psychiatrisch interview). De primaire uitkomstmaat was 'depressieve symptomen', gemeten als de somscore van de ouder en kind gerapporteerde depressieve symptomen op de Child Depression Inventory (CDI)-vragenlijst. Secundaire uitkomstmaten betroffen een zelfrapportage vragenlijst over cognitieve verwerking (waargenomen controle) en een score over globaal functioneren door de clinicus ingevuld.

Szigethy (2014) vergelijkt dezelfde IBD-specifieke cognitieve gedragstherapie met een ondersteunende non-directieve therapie (supportive non-directive therapy (SNDT)) bij 217 adolescenten met IBD en een depressieve stoornis (klinisch (major) en subklinisch (minor), gediagnosticeerd met een psychiatrisch interview). Het artikel beschrijft de korte termijn resultaten op 3 maanden. Primaire uitkomstmaat betrof de ernst van de depressie gemeten met de Children's Depression Rating Scale – Revised (CDRS-R) score, een veelgebruikte score waarmee de ernst van een depressie gescoord kan worden. Secundaire uitkomstmaten betroffen psychosociaal functioneren, ziekte specifieke kwaliteit van leven en ziekteactiviteit.

Resultaten

De belangrijkste kenmerken en resultaten van de geïncludeerde studies worden beschreven in de Evidencetabellen (zie bijlage).

<u>Depressieve symptomen (ouder en kind vragenlijst en aantal symptomen op het psychiatrisch interview)</u>

Szigethy (2007) toont dat na 3 maanden de gecombineerde ouder en kind CDI-score in de CGT-groep significant lager is dan in de controlegroep, met een grote effect grootte (1.01, t=3.18, p=0.003). Daarnaast is gekeken naar het aantal depressieve symptomen, gescoord tijdens het psychiatrisch interview door een geblindeerde beoordelaar. In de twee artikelen wordt deze uitkomst verschillend gerapporteerd. In Szigethy (2007) worden deze gerapporteerd als niet significant verschillend tussen de CGT en de controlegroep (effect grootte 0.63, t=1.98, p=0.55). In de studie van Thompson (2012) zijn deze alleen na 3 maanden significant lager in de CGT-groep dan in de controlegroep (effect size 0.99 (0.02 tot 1.76), p=0.013). Op 9 en 15 maanden is er geen significant verschil. Wel had de CGT-groep een grotere afname in depressieve symptomen op de vragenlijst van baseline naar 15 maanden dan de controlegroep (p=0.002).

<u>Cognitive processing (ervaren controle over levensgebeurtenissen)</u>

Szigethy (2007) toont dat er op 3 maanden meer waargenomen controle is over levensgebeurtenissen in de CGT-groep dan in de controlegroep (effect grootte 0.71, t=2.13, p=0.042). Deze uitkomstmaat wordt niet meer beschreven op de andere tijdsmomenten.

Ernst depressie

In de trial van Szigethy (2014) wordt beschreven dat er verbetering is van de ernst van depressie in zowel de CGT als de SNDT-groep (β=2.55 (0.96-6.06), z=1.42, p=0.16) met een grote voor-na effect grootte voor beide therapieën (voor CGT=1.31; voor SNDT: 1.30). De behandelrespons (gedefinieerd als het verlagen van de CDRS-score naar ≤28) is niet significant verschillend tussen de 2 groepen (CGT: 53.5 versus 47.1 % SNDT (OR 1.29 (0.71 tot 2.36), p>0.05). Eveneens was er geen significant verschil in het aantal patiënten dat complete remissie had van de depressie (CGT: 67.7 versus 63.2 % SNDT (OR 1.29 (0.66 tot 2.28), p>0.05))

Globaal/psychosociaal functioneren (Children's Global Assessment Scale (CGAS))

Szigethy (2007) en Thomson (2012) tonen dat er na 3 maanden (Szigethy, 2007; effect grootte 0.86, t=2.72, p=0.01/ Thomson, 2012; p=0.012 of effect grootte -1.37 (-2.43 tot -0.32), p=0.012) en na 9 maanden (effect grootte, -1.12 (-2.06- -0.17), p=0.022) een verbetering is in het globaal functioneren in de CGT-groep vergeleken met de controlegroep.

Szigethy (2014) toont verbetering van het globaal functioneren in zowel de CGT als de SNDT-groep (β -1.46 (-2.96 tot 0.04), z=1.90, p=0.06). Deze verbetering was niet significant verschillend tussen de twee behandelingen.

Health related quality of Life

Szigethy (2014) toont verbetering in ziekte specifieke kwaliteit van leven in zowel de CGT als de SNDT-groep (β -6.42 (-13.28 tot 0.45), z=1.83, p=0.07).

Ziekteactiviteit

Szigethy (2014) toont verbetering van de ziekteactiviteit score in zowel de CGT als de SNDT-groep, met een grotere verbetering in de CGT-groep (β 0.31 (0.008 tot 0.62), z=2.01, p=0.04). Als gekeken wordt naar de verbetering in ruwe ziekteactiviteit score dan daalt de PCDAI-score voor Crohn patiënten in de CGT-groep van 21 (SD 16.2) naar 9.49 (SD 2.48) en van 25.9 (SD 3.8) naar 15.3 (SD 12.11) in de SDNT-groep. Voor colitis ulcerosa patiënten daalt de PUCAI-score in de CGT-groep van 23.3 (SD 24.9) naar 11.39 (SD 12.7) en in de SDNT-groep 22.4 (SD 16.9) naar 11.47 (SD 16.5).

Bewijskracht van de literatuur

Depressieve symptomen

De bewijskracht voor de uitkomstmaat depressieve symptomen is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias; -1) en het geringe aantal patiënten (imprecisie; -1).

Ernst depressie, Health related quality of Life, ziekteactiviteit

De bewijskracht voor de uitkomstmaat ernst depressie, Health related quality of Life, en ziekteactiviteit is met 1 niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: -1).

Globaal/psychosociaal functioneren

De bewijskracht voor de uitkomstmaat globaal functioneren is met 1 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias; -1).

Conclusies

Laag GRADE	Cognitieve gedragstherapie kan op korte en lange termijn depressieve symptomen verminderen bij adolescenten met IBD vergeleken met een controlegroep zonder psychologische behandeling. *Bronnen (Szigethy, 2007; Thompson 2012)*

Redelijk GRADE	Cognitieve gedragstherapie en ondersteunende non-directieve therapie zijn op korte termijn even effectief in het verminderen van de ernst van depressieklachten, IBD-ziekteactiviteit en het verbeteren van ziekte specifieke kwaliteit van leven. *Bronnen (Szigethy, 2014)*

Redelijk GRADE	Cognitieve gedragstherapie en ondersteunende non-directieve therapie kunnen op korte en middellange termijn het globaal (psychosociaal) functioneren verbeteren. *Bronnen (Szigethy, 2007; Thompson, 2012; Szigethy, 2014)*

Overwegingen

De literatuur besproken in bijlage 3 toont evident dat IBD impact kan hebben op zowel de psychologische gezondheid van de adolescent, de psychosociale ontwikkeling, en het school- en gezinsfunctioneren. Naar angst en depressieklachten is veruit het meeste onderzoek gedaan, waarbij de meerderheid van de studies toont dat dit voorkomt bij ongeveer 25% van de adolescenten met IBD. Een systematische review met meta-analyse over de prevalentie van angst en depressie bij adolescenten met IBD is helaas (nog) niet beschikbaar. De studies naar angst bij jongeren met IBD zijn van de laatste jaren (Reigada,2015; Reigada,2016) en er zijn nog geen kwalitatief goede studies beschikbaar die interventies bij angstklachten bij adolescenten met IBD onderzoeken. Daarnaast zijn er weinig studies beschikbaar over de andere psychosociale problemen, de studies die zijn gepubliceerd, zijn klein en van lage kwaliteit.

In de internationale richtlijnen voor jongeren met IBD wordt geen antwoord gegeven op de vraag of alle jongeren met IBD gescreend zouden moeten worden op psychosociale problemen, of specifiek angst en depressie, en op welke manier dit het beste kan gebeuren. Ook is onduidelijk hoe screening het best geïmplementeerd kan worden in de Nederlandse situatie, welke kosten aan screening verbonden zijn, en waar patiënten die positief uit de screening komen het best naar verwezen kunnen worden voor psychologische diagnostiek en behandeling.

Er zijn grofweg twee manieren van screening denkbaar. De één is screenen door middel van (digitale) vragenlijsten op de polikliniek (in de wachtkamer of thuis), de ander is screening door de arts in de spreekkamer.

Een recente studie van Iturralde (2017) is één van de eerste studies die de eerste vorm heeft onderzocht. Op 3 subspecialistische kinderpoliklinieken in Amerika (IBD, Cystic

Fibrosis, en diabetes) werden patiënten in de wachtkamer op de polikliniek gescreend op depressie en globale gezondheid met twee digitale vragenlijsten. De studie toont dat standaard screening haalbaar en effectief is, geaccepteerd wordt door zowel patiënt als behandelteam, de doorstroom op de polikliniek niet verstoort en ervoor zorgt dat patiënten die het nodig hebben psychologische hulp krijgen (Iturralde, 2017). De keuze voor een screeningsinstrument hangt af van het doel: wil men breed screenen op de sociaal emotionele gezondheid of specifieker, bijvoorbeeld alleen gericht op bijvoorbeeld angst/depressieve klachten. Een geschikt instrument om breed te screenen is bijvoorbeeld de SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire, welke in 25 vragen de sociaal emotionele gezondheid van kinderen en jongeren het afgelopen half jaar in kaart brengt (Muris, 2003). De vragen zijn gericht op vijf subschalen: emotionele problemen (angst/depressie), gedragsproblemen, hyperactiviteit/aandachtstekort, problemen met leeftijdsgenoten, prosociaal gedrag. Bij een verhoogde score op een van de subschalen wordt geadviseerd te verwijzen naar een psycholoog voor verdere diagnostiek en/of behandeling. Voordeel van de SDQ is dat het breder kijkt dan alleen emotionele problemen en dat het een relatief korte vragenlijst is die weinig tijd vergt.

Er zijn verschillende gevalideerde vragenlijsten in het Nederlands beschikbaar voor specifieke screening op angst en depressie bij adolescenten, zoals bijvoorbeeld de CDI, SCARED, MASC, RCMAS (www.nederlandsjeugdinstituut.nl/instrumenten). Nadeel van deze vragenlijsten is dat ze allemaal lang zijn en veel tijd vergen. De kortere vragenlijsten zoals de Patient Health Questionnaire (PHQ-9 voor depressie) en de Generalized Anxiety Disorder (GAD-7) zijn vooral gevalideerd in volwassen patiënten in de eerste lijn en nog onvoldoende in adolescenten in de tweede of derde lijn.

Optie twee, screenen door de arts in de spreekkamer, is een goed alternatief, en biedt gelegenheid om in de spreekkamer het gesprek over emotionele problemen te starten. Het moet uiteraard gebeuren met een aantal zeer korte vragen zodat het niet te veel tijd in beslag neemt. Als gekeken wordt welke instrumenten beschikbaar zouden zijn, zijn er helaas maar een beperkt aantal korte screeningsinstrumenten in het Nederlands beschikbaar. Voor depressie bestaat er een verkorte versie van de Patient Health Questionnaire (PHQ-9), de PHQ-2 (Kroenke, 2003), waar de 2 belangrijkste depressieve symptomen worden uitgevraagd. Voor angst is er een verkorte versie van de SCARED (de SCARED-5) en de Generalized Anxiety Disorder (GAD-7), de GAD-2. Voor deze verkorte instrumenten is weinig onderzoek beschikbaar die de betrouwbaarheid in adolescenten in de tweede of derdelijns zorg beschrijft (Holly, 2012; Richardson, 2010; Sudhanthar, 2015).

Wanneer gekeken wordt naar internationale richtlijnen over psychologische screening bij adolescenten met andere chronische ziekten zoals diabetes en cystische fibrosis, wordt geadviseerd jaarlijks te screenen op ten minste angst en depressieve klachten (Monaghan, 2010; Silverstein, 2005; Quittner, 2016). Vanwege het feit dat iedere adolescent een periode nodig heeft om zich aan te passen aan het hebben van een chronische ziekte, wordt geadviseerd na diagnose 6 maanden te wachten alvorens te screenen.

De werkgroep is van mening dat er voldoende studies zijn die tonen dat er een hoge prevalentie bestaat van angst en depressieklachten bij adolescenten met IBD, en dat dit ertoe zou moeten leiden dat er meer aandacht komt voor psychologische gezondheid in de zorg voor deze patiëntengroep. Dit wordt onderschreven door de patiëntengroep zelf.

De werkgroep is van mening dat, ondanks het feit dat er weinig studies zijn waarmee dit wetenschappelijk onderbouwd kan worden, het belangrijk is om jongeren met IBD jaarlijks te screenen op ten minste angst en depressieve klachten en indien daar aanwijzingen voor zijn te verwijzen voor aanvullende diagnostiek en psychologische behandeling. Daarnaast constateert de werkgroep dat het wenselijk zou zijn als er een betrouwbaar en kort screeninginstrument beschikbaar zou zijn waarmee de arts in de spreekkamer kan screenen. Op basis van de beschikbare literatuur is het echter niet mogelijk daarvoor een specifiek instrument aan te bevelen. Er zijn wel betrouwbare vragenlijsten beschikbaar om breed dan wel gericht te screenen met langere (digitale) vragenlijsten op de polikliniek.

Voor het beantwoorden de uitgangsvraag bleven alleen studies over die een interventie bestudeerden bij adolescenten met IBD en depressieklachten. Twee van de drie geïncludeerde studies betrof een kleine RCT (n=41), waarbij de korte termijn (3 maanden; Szigethy, 2007) en lange termijn (tot 15 maanden; Thompson, 2012) resultaten werden gerapporteerd. De grotere derde RCT (Szigethy, 2014), eveneens van dezelfde onderzoeksgroep, beschreef dat twee onderzochte psychotherapieën (CGT versus SNDT) beide verbetering gaven van de ernst van de depressie, kwaliteit van leven en ziekteactiviteit op korte termijn. Of deze verbeteringen ook allemaal klinisch relevant waren was niet uit de gerapporteerde resultaten op te maken, en kon niet achteraf berekend worden met de beschikbare data (Wise, 2004). Over de verbetering in ziekteactiviteitscore valt te vermelden dat dit lager is dan de criteria geadviseerd voor farmacologische interventiestudies (Turner, 2007; Hyams, 2005). Uitkomstmaten met betrekking tot het gezin- of schoolfunctioneren waren in deze studies niet meegenomen.

Bij volwassen patiënten met IBD is meer onderzoek gedaan, en zijn er meerdere systematische reviews gepubliceerd over het effect van psychologische interventies.

Een Cochrane review in 2011 includeerde 21 studies ((quasi) gerandomiseerd, en niet gerandomiseerd) waarbij verschillende psychotherapieën werden onderzocht in zowel gescreende als ongescreende patiënten. Samenvattend werd geen effect van psychotherapie gevonden op kwaliteit van leven en depressieklachten bij volwassenen. Eveneens was het deel van patiënten waarvan de ziekte niet in remissie was niet verschillend na psychotherapie. De 2 studies bij adolescenten die waren geïncludeerd (waaronder Szigethy, 2007) toonden een effect op depressieve symptomen, ziekte specifieke kwaliteit van leven en coping (Timmer, 2011).

McCombie (2013) publiceerde in 2013 een review en een update van het Cochrane review, waarbij 18 studies met een psychologische interventie en een controlegroep werden geïncludeerd, er werd geen meta-analyse verricht. Vier studies waren verricht bij kinderen en drie studies hadden patiënten geïncludeerd met psychologische klachten bij baseline. Dit review ondersteunt de conclusie van het Cochrane review dat er onvoldoende bewijs is dat psychotherapie angst, depressie, kwaliteit van leven en het ziektebeloop verbetert. Maar ziet wel aanwijzingen voor een mogelijk effect op pijn, moeheid en therapietrouw (McCombie, 2013).

Dit jaar verscheen een systematic review met meta-analyse in The Lancet Gastroenterology Hepatology. Hierin waren 14 RCT's geïncludeerd die verschillende

psychologische interventies onderzochten in een ongeselecteerde (ongescreende) populatie. De meta-analyse toont dat psychologische therapie bij volwassen patiënten mogelijk verbetering geeft op korte termijn van depressieve symptomen en kwaliteit van leven in IBD-patiënten in remissie. Er waren helaas maar 2 studies beschikbaar bij patiënten met actieve ziekte. Daarnaast werd er geen effect gevonden op angstsymptomen, ziekteactiviteit en waargenomen stress. Een subanalyse van 5 RCT's (511 patiënten) met cognitieve gedragstherapie als interventie, toonde een significante verbetering in kwaliteit van leven aan het einde van de psychologische interventie (8 tot 12 weken) (Gracie, 2017). De verschillende soorten therapieën onderzocht in de reviews, met een verschillend aantal sessies, en verschillende therapie vormen (telefonisch, face to face, digitaal) compliceren het doen van specifieke aanbevelingen.

Vanuit de CCUVN is in 2017 een enquête verstuurd naar alle jongeren met IBD tussen 16 tot 23 jaar waarin onder andere naar hun behoefte aan en ervaringen met psychologische hulp werd gevraagd. 71 jongeren hadden de vragenlijst ingevuld, de helft had ooit psychologische hulp vanwege IBD gehad, de meeste waren tussen de 14 tot 18 jaar toen ze hulp kregen. De hulp was in de meeste gevallen geadviseerd door de kinderarts of op verzoek van ouders. Hoewel niet alle ervaringen positief waren, vinden alle jongeren dat psychologische zorg aangeboden moet worden.

De jongeren geven aan dat het starten van de hulp op verzoek van de jongere moet gebeuren, en in samenspraak met de arts (en ouders). Ook komt uit de enquête dat psychologische hulp vooral niet opgedrongen moet worden (https://www.crohn-colitis.nl/onderzoek/cc-panel/resultaten-onderzoek-cc-panel/).

De werkgroep is van mening dat het onderzoek naar de behandeling van psychosociale problemen bij jongeren beperkt en eenzijdig is: er zijn maar 2 kwalitatief goede studies beschikbaar die 2 soorten psychotherapieën onderzoeken als behandeling voor depressieve klachten bij jongeren met IBD. Bij voorkeur worden aanbevelingen uiteraard niet enkel gebaseerd op maar 2 studies, welke ook nog eens van dezelfde onderzoeksgroep zijn. Totaal zijn twee soorten psychotherapieën onderzocht (CGT en SNDT), er is geen overtuigend bewijs dat één het meest effectief is (Szigethy, 2014). Daarnaast is nog onvoldoende onderzocht welke intensiteit (duur en frequentie) de psychotherapie zou moeten hebben om effectief te zijn. Een studie door de onderzoeksgroep van Levy, 2016 toont dat 3 sessies cognitieve gedragstherapie bij jongeren met IBD (zonder psychologische problemen bij baseline) genoeg is om kwaliteit van leven te verbeteren en schoolverzuim te verminderen. Uitkomstmaten in de beschreven studies waren verbetering van depressieklachten, globaal functioneren, ziekte specifieke kwaliteit van leven en ziekteactiviteit, maar is niet gekeken naar andere mogelijk relevante uitkomstmaten zoals moeheid, schoolverzuim en zorgconsumptie. Wanneer onderzoeken verbetering van psychologische symptomen vermelden is het ook belangrijk en wenselijk dat gerapporteerd wordt of deze verbetering naast statistisch significant ook klinisch relevant is. Er zijn diverse methodes om dit te beschrijven, maar deze zijn helaas niet gebruikt in de beschreven studies.

Tot slot is het belangrijk om het beloop van (milde) psychische klachten zonder interventie te onderzoeken, om te beoordelen of ingrijpen überhaupt nodig is, of dat het natuurlijk beloop van de klachten gunstig is.

Concluderend bestaat er nog een groot aantal vragen over psychologische interventies bij jongeren met IBD en psychische klachten, waar op basis van de huidige literatuur geen antwoord op te formuleren is.

Aanbevelingen

Wees als behandelaar voor jongeren met IBD alert op signalen voor psychologische problemen (zoals somberheid, angst en schoolproblemen) en bevraag jongeren hier actief op.

Screen elke jongere op de IBD-polikliniek minstens één keer per jaar op angst en depressieklachten met een valide meetinstrument dat ten minste angst en depressie meet, zoals bijvoorbeeld de Strengths & Difficulties Questionnaire (SDQ, zie bijlage 4). Verwijs bij een verhoogde score voor aanvullende psychologische diagnostiek en behandeling. Screen de eerste keer minstens een half jaar na diagnose.

Zorg dat (vanuit het IBD-behandelteam) psychologische diagnostiek en behandeling laagdrempelig beschikbaar is. Verwijs in overleg met de jongere wanneer dat nodig blijkt naar psychologen die ervaringen hebben met het begeleiden van somatisch zieke jongeren voor cognitieve gedragstherapie of ondersteunende non-directive therapie.

Literatuur

Assa A, Ish-Tov A, Rinawi F, et al. School Attendance in Children With Functional Abdominal Pain and Inflammatory Bowel Diseases. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015;61(5):553-7. PMID: 25950089.

Birmaher B, Brent DA, Chiappetta Let al. Psychometric properties of the Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): a replication study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1999;38(10):1230-6. PubMed PMID: 10517055.

Gracie DJ, Irvine AJ, Sood R, et al. Effect of psychological therapy on disease activity, psychological comorbidity, and quality of life in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017;2(3):189-199. doi:10.1016/S2468-1253(16)30206-0. Epub 2017 Jan 18. PubMed PMID: 28404134.

Hyams J, Markowitz J, Otley A, et al. Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group. Evaluation of the pediatric crohn disease activity index: a prospective multicenter experience. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005;41(4):416-21. PubMed PMID: 16205508.

Iturralde E, Adams RN, Barley RC, et al. Implementation of Depression Screening and Global Health Assessment in Pediatric Subspecialty Clinics. J Adolesc Health. 2017;61(5):591-598. doi: 10.1016/j.jadohealth.2017.05.030. Epub 2017 Aug 19. PubMed PMID: 28830798.

Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The Patient Health Questionnaire-2: validity of a two-item depression screener. Med Care. 2003;41(11):1284-92. PubMed PMID: 14583691.

Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB, et al. Anxiety disorders in primary care: prevalence, impairment, comorbidity, and detection. Ann Intern Med.2007;146(5):317-25. PubMed PMID: 17339617.

Levy RL, Van Tilburg MA, Langer SL, et al. Effects of a cognitive behavioral therapy intervention trial to improve disease outcomes in children with inflammatory bowel disease. Inflammatory bowel diseases. 2016;*22*(9), 2134-2148.

Mackner LM, Greenley RN, Szigethy E, et al. Psychosocial issues in pediatric inflammatory bowel disease: report of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013;56(4):449-58. PubMed PMID: 23287808.

Monaghan M, Singh C, Streisand R, et al. Screening and identification of children and adolescents at risk for depression during a diabetes clinic visit. Diabetes spectrum 2010;23(1):25-31.

McCombie AM, Mulder RT, Gearry RB. How IBD patients cope with IBD: a systematic review. J Crohns Colitis. 2013;7(2):89-106. doi: 10.1016/j.crohns.2012.05.021. Epub 2012 Jun 18. Review. PubMed PMID: 22718016.

Mossman SA, Luft MJ, Schroeder HK, et al. The Generalized Anxiety Disorder 7-item scale in adolescents with generalized anxiety disorder: Signal detection and validation. Ann Clin Psychiatry. 2017;29(4):227-234A. PubMed PMID: 29069107.

Muris P, Meesters C, van den Berg F. The Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ)--further evidence for its reliability and validity in a community sample of Dutch children and adolescents. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2003;12(1):1-8. PubMed PMID: 12601558.

Quittner AL, Abbott J, Georgiopoulos AM, et al. Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus statements for screening and treating depression and anxiety. Thorax. 2016;71(1):26-34. PubMedPMID: 26452630;

Ramsawh HJ, Chavira DA, Kanegaye JT, et al. Screening for adolescent anxiety disorders in a pediatric emergency department. Pediatr Emerg Care. 2012;28(10):1041-7. PubMed PMID: 23023473.

Reigada LC, Hoogendoorn CJ, Walsh LC, et al. Anxiety symptoms and disease severity in children and adolescents with Crohn disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015;60(1):30-5. doi: 10.1097/MPG.0000000000000552. PubMed PMID: 25187105.

Reigada LC, Satpute A, Hoogendoorn CJ, et al. Patient-reported Anxiety: A Possible Predictor of Pediatric Inflammatory Bowel Disease Health Care Use. Inflamm Bowel Dis. 2016;22(9):2127-33. doi: 10.1097/MIB.0000000000000864. PubMed PMID: 27482980.

Richardson LP, Rockhill C, Russo JE, et al. Evaluation of the PHQ-2 as a brief screen for detecting major depression among adolescents. Pediatrics. 2010;125(5):e1097-103. PubMed PMID: 20368315.

Silverstein J, Klingensmith G, Copeland Ket al. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2005;28(1):186-212. PubMed PMID: 15616254.

Sudhanthar S, Thakur K, Sigal Y, et al. Improving validated depression screen among adolescent population in primary care practice using electronic health records (EHR). BMJ Qual Improv Rep. 2015;4(1). pii: u209517.w3913. PubMed PMID: 26734415.

Szigethy E, Kenney E, Carpenter J, et al. Cognitive-behavioral therapy for adolescents with inflammatory bowel disease and subsyndromal depression. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2007;46(10):1290-8. PMID: 17885570.

Timmer A, Preiss JC, Motschall E, et al. Psychological interventions for treatment of inflammatory bowel disease. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(2):CD006913. doi: 10.1002/14651858.CD006913.pub2. Review. PubMed PMID: 21328288.

Turner D, Otley AR, Mack D, et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. Gastroenterology. 2007;133(2):423-32. PMID: 17681163.

Wise EA. Methods for analyzing psychotherapy outcomes: a review of clinical significance, reliable change, and recommendations for future directions. J Pers Assess. 2004;82(1):50-9. PMID: 14979834.

Bijlagen bij module 3

Kennislacunes

Voorkomen psychosociale problemen anders dan angst/depressie

Er is weinig kwalitatief goed onderzoek verricht naar het sociaal, - school en familie functioneren van jongeren met IBD. Het is onbekend of jongeren met IBD hier ook problemen ervaren.

Screening op psychosociale problemen / angst/depressieklachten

Het is onbekend hoe er het best gescreend kan worden bij jongeren met IBD:

A) door de arts in de spreekkamer of met een vragenlijst in wachtkamer of thuis;
B) breed op psychosociale problemen of specifiek op angst/depressieklachten.

Afhankelijk van het antwoord op b), is het onduidelijk welke screenende vragenlijst het best is om te gebruiken en of de zeer verkorte screeningsvragenlijsten zoals GAD-2 en PHQ-2 (in de spreekkamer) valide zijn in jongeren met IBD. Daarnaast is het niet duidelijk of in elk centrum waar jongeren met IBD behandeld worden, de zorg op de polikliniek dusdanig ingericht is dat patiënten die positief uit de screening komen, vervolgonderzoek en psychologische behandeling kunnen krijgen.

Beloop psychische klachten bij jongeren met IBD

Er is geen onderzoek verricht naar het natuurlijk beloop van (milde) psychische klachten, om te beoordelen of een psychologische interventie überhaupt nodig is, of dat het natuurlijk beloop van de klachten gunstig is.

Psychologische behandeling van angst of depressieve klachten bij jongeren met IBD

Er is geen kwalitatief goed onderzoek gedaan naar psychologische interventies bij jongeren met IBD en angstklachten. Het onderzoek naar de effectiviteit van de verschillende soorten psychologische behandelingen bij jongeren met IBD en depressieve klachten is erg beperkt. Naast CGT en SDNT is onduidelijk of andere psychologische behandeling ook effectief zijn. Daarnaast is onbekend welke duur en intensiteit de behandeling moet hebben om effectief te zijn. Ook wordt in bestaande onderzoeken onvoldoende gerapporteerd of de gevonden statistisch significante effecten ook klinisch relevant zijn. In aanvulling daarop is onbekend door wie de psychologische zorg het best geleverd kan worden, kinderpsychologen met ervaring in de medische psychologie of algemene kinderpsychologen.

Uitkomstmaten van onderzoeken naar de effectiviteit van psychologische interventies

Het is niet onderzocht of CGT dan wel SNDT (of andere psychologische behandelingen), naast effect op depressieve klachten ook een effect hebben op andere relevante uitkomstmaten zoals moeheid, schoolverzuim en zorgconsumptie.

Zoekverantwoording

Embase.com	2005	1971
Medline Ovid	1292	380
Web of science	957	381
Cochrane central	40	0

psycinfo ovid	361	213
Google scholar	200	105
Total	**4855**	**3050**

Embase.com

('inflammatory bowel disease'/exp OR ((inflamma* NEAR/3 bowel* NEAR/3 disease*) OR ibd OR crohn* OR (ulcer* NEAR/3 (colit* OR colorectit*)) OR Ileocolit* OR (Terminal* NEAR/3 Ileitis)):ab,ti) AND ('anxiety'/de OR 'anxiety disorder'/exp OR 'fear'/de OR 'depression'/exp OR 'antidepressant agent'/de OR 'cognitive therapy'/de OR 'emotion'/de OR 'school stress'/de OR 'academic achievement'/exp OR 'school reentry'/de OR 'absenteeism'/de OR 'self esteem'/de OR 'self concept'/de OR 'body image'/de OR 'social interaction'/exp OR 'family life'/de OR 'family relation'/exp OR 'family coping'/de OR 'family functioning'/de OR 'family interaction'/de OR 'psychiatric treatment'/de OR psychotherapy/exp OR 'counseling'/de OR 'family counseling'/de OR 'parent counseling'/de OR 'patient counseling'/de OR 'e-counseling'/de OR 'psychoeducation'/de OR 'psychosocial disorder'/de OR 'psychological wellbeing assessment'/exp OR 'psychological well being'/de OR 'mental health'/de OR 'conduct disorder'/de OR stress/exp OR 'stress management'/de OR (anxi* OR fear* OR depressi* OR panic* OR ((cogniti* OR psychiatr* OR psycho* OR behav* OR family) NEAR/3 (therap* OR treat* OR intervent* OR screen* OR prevent* OR monitor*)) OR psychotherap* OR psychoeducation* OR emotion* OR antidepress* OR stress* OR distress* OR (school NEAR/3 (problem* OR attend* OR reentry OR absen*)) OR (academic NEAR/3 achieve*) OR (self NEXT/1 (esteem OR image)) OR body-imag* OR (social* NEAR/3 (interact* OR function* OR relation*)) OR (famil* NEAR/3 (coping OR life OR function* OR interact*)) OR counseling OR counselling OR psychosocial* OR conduct-disorder* OR Mind-Body OR relaxation OR mental* OR ((family OR mother* OR father* OR sibling* OR parent*) NEAR/3 (relation*))):ab,ti) AND (child/exp OR adolescent/exp OR 'young adult'/de OR adolescence/exp OR 'child behavior'/de OR 'child parent relation'/de OR pediatrics/exp OR childhood/exp OR 'child development'/de OR 'child growth'/de OR 'child health'/de OR 'child health care'/exp OR 'child care'/exp OR 'childhood disease'/exp OR 'child psychiatry'/de OR 'child psychology'/de OR 'pediatric ward'/de OR 'pediatric hospital'/de OR (adolescen* OR infan* OR child* OR kid OR kids OR teen* OR boy* OR girl* OR minors OR underag* OR (under NEXT/1 (age* OR aging)) OR juvenil* OR youth* OR kindergar* OR puber* OR pubescen* OR prepubescen* OR prepubert* OR pediatric* OR paediatric* OR school* OR preschool* OR highschool* OR ((young OR early*) NEAR/3 (adult* OR women OR men OR woman OR man))):ab,ti)

Medline Ovid

(exp "Inflammatory Bowel Diseases"/ OR ((inflamma* ADJ3 bowel* ADJ3 disease*) OR ibd OR crohn* OR (ulcer* ADJ3 (colit* OR colorectit*)) OR Ileocolit* OR (Terminal* ADJ3 Ileitis)).ab,ti.) AND (exp "anxiety"/ OR exp "Anxiety Disorders"/ OR "fear"/ OR "depression"/ OR "Depressive Disorder"/ OR "Depressive Disorder, Major"/ OR "Antidepressive Agents"/ OR "Cognitive Therapy"/ OR "emotions"/ OR "Absenteeism"/ OR "Self Concept"/ OR "body image"/ OR "Interpersonal Relations"/ OR exp "Family Relations"/ OR Psychotherapy/ OR "counseling"/ OR "mental health"/ OR "Mind-Body Therapies"/ OR "Conduct Disorder"/ OR "Stress, Psychological"/ OR (anxi* OR fear* OR depressi* OR panic* OR ((cogniti* OR psychiatr* OR psycho* OR behav* OR family) ADJ3

(therap* OR treat* OR intervent* OR screen* OR prevent* OR monitor*)) OR psychotherap* OR psychoeducation* OR emotion* OR antidepress* OR stress* OR distress* OR (school ADJ3 (problem* OR attend* OR reentry OR absen*)) OR (academic ADJ3 achieve*) OR (self ADJ (esteem OR image)) OR body-imag* OR (social* ADJ3 (interact* OR function* OR relation*)) OR (famil* ADJ3 (coping OR life OR function* OR interact*)) OR counseling OR counselling OR psychosocial* OR conduct-disorder* OR Mind-Body OR relaxation OR mental* OR ((family OR mother* OR father* OR sibling* OR parent*) ADJ3 (relation*))).ab,ti.) AND (exp Child/ OR exp Infant/ OR exp Adolescent/ OR exp "Child Behavior"/ OR exp "Parent Child Relations"/ OR exp "Pediatrics"/ OR exp "Child Welfare"/ OR "Child Development"/ OR exp "Child Health Services"/ OR exp "Child Care"/ OR "Child Psychiatry"/ OR "Psychology, Child"/ OR "Hospitals, Pediatric"/ OR (adolescen* OR infan* OR child* OR kid OR kids OR teen* OR boy* OR girl* OR minors OR underag* OR (under ADJ age*) OR juvenil* OR youth* OR kindergar* OR puber* OR pubescen* OR prepubescen* OR prepubert* OR pediatric* OR paediatric* OR school* OR preschool* OR highschool* OR ((young OR early*) ADJ3 (adult* OR women OR men OR woman OR man))).ab,ti.)

psycinfo ovid

(((inflamma* ADJ3 bowel* ADJ3 disease*) OR ibd OR crohn* OR (ulcer* ADJ3 (colit* OR colorectit*)) OR Ileocolit* OR (Terminal* ADJ3 Ileitis)).ab,ti.) AND (100.ag. OR (adolescen* OR infan* OR child* OR kid OR kids OR teen* OR boy* OR girl* OR minors OR underag* OR (under ADJ age*) OR juvenil* OR youth* OR kindergar* OR puber* OR pubescen* OR prepubescen* OR prepubert* OR pediatric* OR paediatric* OR school* OR preschool* OR highschool* OR ((young OR early*) ADJ3 (adult* OR women OR men OR woman OR man))).ab,ti.)

Cochrane central

(((inflamma* NEAR/3 bowel* NEAR/3 disease*) OR ibd OR crohn* OR (ulcer* NEAR/3 (colit* OR colorectit*)) OR Ileocolit* OR (Terminal* NEAR/3 Ileitis)):ab,ti) AND ((anxi* OR fear* OR depressi* OR panic* OR ((cogniti* OR psychiatr* OR psycho* OR behav* OR family) NEAR/3 (therap* OR treat* OR intervent* OR screen* OR prevent* OR monitor*)) OR psychotherap* OR psychoeducation* OR emotion* OR antidepress* OR stress* OR distress* OR (school NEAR/3 (problem* OR attend* OR reentry OR absen*)) OR (academic NEAR/3 achieve*) OR (self NEXT/1 (esteem OR image)) OR body-imag* OR (social* NEAR/3 (interact* OR function* OR relation*)) OR (famil* NEAR/3 (coping OR life OR function* OR interact*)) OR counseling OR counselling OR psychosocial* OR conduct-disorder* OR Mind-Body OR relaxation OR mental* OR ((family OR mother* OR father* OR sibling* OR parent*) NEAR/3 (relation*))):ab,ti) AND ((adolescen* OR infan* OR child* OR kid OR kids OR teen* OR boy* OR girl* OR minors OR underag* OR (under NEXT/1 (age* OR aging)) OR juvenil* OR youth* OR kindergar* OR puber* OR pubescen* OR prepubescen* OR prepubert* OR pediatric* OR paediatric* OR school* OR preschool* OR highschool* OR ((young OR early*) NEAR/3 (adult* OR women OR men OR woman OR man))):ab,ti)

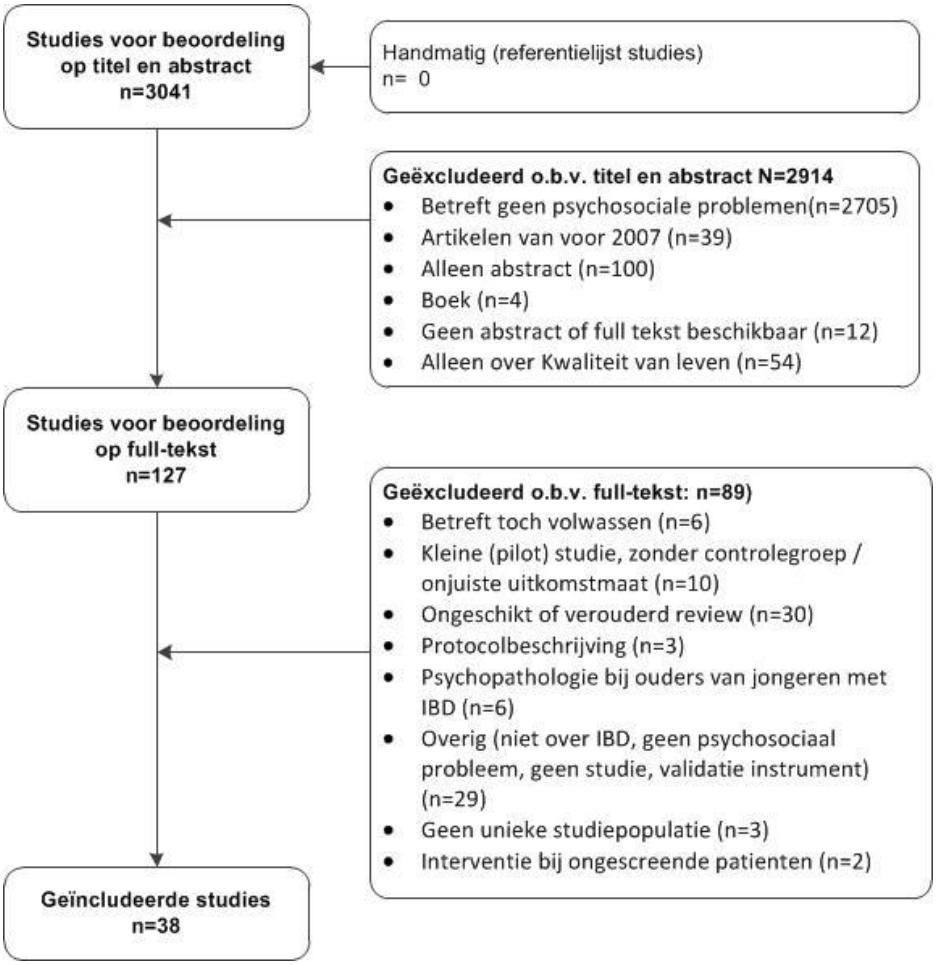
Web of science

TS=((((inflamma* NEAR/2 bowel* NEAR/2 disease*) OR ibd OR crohn* OR (ulcer* NEAR/2 (colit* OR colorectit*)) OR Ileocolit* OR (Terminal* NEAR/2 Ileitis))) AND ((anxi* OR fear* OR depressi* OR panic* OR ((cogniti* OR psychiatr* OR psycho* OR behav* OR family) NEAR/2 (therap* OR treat* OR intervent* OR screen* OR prevent* OR monitor*)) OR psychotherap* OR psychoeducation* OR emotion* OR antidepress* OR

stress* OR distress* OR (school NEAR/2 (problem* OR attend* OR reentry OR absen*)) OR (academic NEAR/2 achieve*) OR (self NEAR/1 (esteem OR image)) OR body-imag* OR (social* NEAR/2 (interact* OR function* OR relation*)) OR (famil* NEAR/2 (coping OR life OR function* OR interact*)) OR counseling OR counselling OR psychosocial* OR conduct-disorder* OR Mind-Body OR relaxation OR mental* OR ((family OR mother* OR father* OR sibling* OR parent*) NEAR/2 (relation*)))) AND ((adolescen* OR infan* OR child* OR kid OR kids OR teen* OR boy* OR girl* OR minors OR underag* OR (under NEAR/1 (age* OR aging)) OR juvenil* OR youth* OR kindergar* OR puber* OR pubescen* OR prepubescen* OR prepubert* OR pediatric* OR paediatric* OR school* OR preschool* OR highschool* OR ((young OR early*) NEAR/2 (adult* OR women OR men OR woman OR man)))))

Google scholar
"inflammatory bowel disease"|crohn|"ulcerative colitis" anxiety|fear|depression|depressive|emotion|"cognitive|behavior therapy"|psychotherapy|stress|"school problems"|"self esteem"| "social|family life|interaction" adolescents|adolescence|infants|children

Selectie artikelen
Flowchart selectie literatuur



Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1 tot 3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie[1]	Te ondernemen acties voor implementatie[2]	Verantwoordelijken voor acties[3]	Overige opmerkingen
Wees als behandelaar voor jongeren met IBD alert op signalen voor psychologische problemen (zoals somberheid, angst en schoolproblemen) en bevraag jongeren hier actief op.	>3 jaar	Geen	Bereidheid vanuit behandelteam om hier aandacht aan te geven	Niet het belang inzien van aandacht voor psychologische problemen	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen	Artsen	
Screen elke jongere op de IBD-polikliniek minstens één keer per jaar op angst en depressieklachten met een valide meetinstrument dat ten minste angst en depressie meet, zoals bijvoorbeeld de Strengths & Difficulties Questionnaire (SDQ). Verwijs bij een verhoogde score voor aanvullende psychologische diagnostiek en behandeling. Screen de eerste keer minstens een half jaar na diagnose.	>3 jaar	Eenmalig aanschaf vragenlijst En tijd voor beoordeling vragenlijst	Bereidheid vanuit behandelteam om screening te implementeren en indien nodig behandelteam uit te breiden met psycholoog.	Geen psychologische ondersteuning beschikbaar	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen	Artsen	
Zorg dat (vanuit het IBD-behandelteam) psychologische diagnostiek en behandeling laagdrempelig beschikbaar is. Verwijs patiënten wanneer dat nodig blijkt naar psychologen die ervaringen hebben met het begeleiden van somatisch zieke jongeren voor cognitieve gedragstherapie of ondersteunende non-directive therapie.	>3 jaar	Kosten van psychologische behandeling. Cave: netto mogelijk kostenbesparend vanwege mogelijk gunstige effecten op therapietrouw, schoolfunctioneren en ziektebeloop.	Psycholoog laagdrempelig beschikbaar (in behandelteam)	Geen psychologische ondersteuning beschikbaar	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen	Artsen	

[1] Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, et cetera.

[2] Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisitatie, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

[3] Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Evidence-tabellen

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics [2]	Intervention (I)	Comparison / control (C) [3]	Follow-up	Outcome measures and effect size [4]	Comments
Szigethy, 2007	Type of study: randomised controlled trial Setting: outpatients from two tertiary hospitals Country: United States of America Source of funding: none	Inclusion criteria screening for depression: - Age 11-17 years - Biopsy confirmed IBD - English speaking Inclusion criteria randomisation: - CDI score ≥ 9 (parent or patient reported) AND DSM-IV diagnosis of minor Exclusion criteria: - Major depression - Dysthymic/Bipolar/Psychotic disorder - Suicide attempt preceding month	Describe intervention (treatment/procedure/test): Cognitive behavioural therapy (CBT) - 9-11 x 60-minute sessions by trained therapists - 3 sessions by telephone - 3 sessions with parent(s) *PASCET-PI CBT protocol* - teaching new ways of behaving and thinking by recognizing and challenging automatic negative thoughts, particularly related to IBD symptoms	Describe control (treatment/procedure/test): Treatment as usual (TAU) - treatment as usual - written sheet for parents with warnings signs of major depression and treatment options	Length of follow-up:3-3.5 months Loss-to-follow-up: Intervention:3 (13.6%) Reasons: loss interest , feeling better, relocation) Control: 0 Incomplete outcome data:	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Depressive symptoms • reduction combined **patient** and **parent** CDI-score in CBT group from 25.7 to 10.7 (effect size 1.01, t=3.18, p=0.003)	- Depressive severity reduced by 40%. - Global functioning improved from moderate to mild impairment - Long term follow up in Thompson 2012 paper.

		- Depression requiring hospitalisation - Antidepressant use preceding 2 weeks - Substance abuse preceding month - Failure of previous manual-based CBT <u>N total at baseline</u>: Intervention: 22 Control: 19 <u>Important prognostic factors</u>[2]: *Crohn's disease:* *I: 68.2%* *C:73.7%* *Sex:* *I: 54.5% female* *C: 47.5 % female* *Depression severity:* *I: 45.1 (SD 12.1)* *C: 48.9 (SD 12.8)* *Moderate/severe disease* I: 28.6% C: 29.4%	- parent sessions: educate about IBD&depression, and teach them to become CBT coach		see loss to follow up	• no difference number of depressive symptoms K-SADS between groups **(blinded clinician rated)** <u>Cognitive processing (belief of control over life events-self report)</u> More perceived control over life events in CBT group (effect size 0.71, t=2.13, p=0.042) <u>Global functioning (CGAS -clinician rated)</u> Improvement of global functioning in CBT group (effect size 0.86, t=2.72, p=0.01)	
Thompson 2012	Same as Szigethy 2007	Same as Szigethy 2007	Same as Szigethy 2007	Same as Szigethy 2007	<u>Length of follow-up</u>: 15 months (FU measures: baseline, and 3 (T2), 9 (T3) and	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):	Some participants received additional therapy and psychotropic

					15(T4) months) <u>Loss-to-follow-up over whole follow up period</u>: Intervention: 6 (27.2% Control: 5 (26.3%) <u>Incomplete outcome data</u>: see loss to follow up	<u>Depressive symptoms</u> • reduction combined **patient and parent** CDI-score in CBT group o only at T2 (effect size 0.87 (0.03-1.72), p=0.04). o No difference at T3 (effect size 0.82 (-0.08-1.71, p=0.07) and T4 effect size 0.85 (-0.11-1.81), p=0.08) • Difference from baseline to T4: greater reduction in CBT group (p=0.002) • Only at T2: Lower number of depressive symptoms K-SADS in CBT group (effect size 0.99 (0.02-	medications within FU period. (14% CBT group and 68% TAU)

						1.76), p=0.013) **(clinician rated)** ○ No difference at T3 (effect size 0.42 (-0.46-1.30, p=0.34) and T4 (effect size 0.15 (-0.67-0.98), p=0.71) Global functioning (**CGAS: clinician rated**) Improvement of global functioning in CBT group at T2 (effect size -1.37 (-2.43—0.32), p=0.012) and T3 (effect size, -1.12 (-2.06—0.17), p=0.022).	

Notes:

1. **Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures.**
2. **Provide data per treatment group on the most important prognostic factors ((potential) confounders).**
3. **For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls.**
4. **For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders.**

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics [2]	Intervention (I)	Comparison / control (C) [3]	Follow-up	Outcome measures and effect size [4]	Comments
Szigethy, 2014	Type of study: randomised parallel group trial Setting: outpatients from two tertiary hospitals Country: United States of America Source of funding: National institute of Mental Health	Inclusion criteria screening for depression: - Age 9-17 years - IBD according to Porto criteria Inclusion criteria randomisation: - CDI score ≥ 10 (parent or patient reported) AND DSM-IV diagnosis of minor/major depression Exclusion criteria: - Bipolar/Psychotic disorder - Eating disorder requiring hospitalisation - Suicide attempt preceding month - Depression requiring hospitalisation preceding 3 months - Antidepressant use - Substance abuse - Current psychotherapy	Describe intervention (treatment/procedure/test): Cognitive behavioural therapy (CBT) - 12 x 45-minute sessions by trained therapists - 60-70% session by telephone - 3 sessions with parent(s) - First session: Illness narrative: exploring illness representation and experience. *PASCET-PI CBT protocol* - teaching new ways of behaving and thinking by recognizing and challenging automatic negative thoughts, particularly related to IBD symptoms - parent sessions: parent coaching and encouraging their children to use the CBT skills	Describe control (treatment/procedure/test): Cognitive behavioural therapy (CBT) (n=110) - 12 x 45-minute sessions by trained therapists - 60-70% session by telephone - 3 sessions with parent(s) - First session: Illness narrative: exploring illness representation and experience. *Supportive non-directive therapy (SNDT) protocol: (n=107)* - establishing/maintaining rapport, providing social /emotional support via reflective listening, providing empathy, and encouraging youth to seek out resources for help. - parent sessions: listening to parental concerns.	Length of follow-up: 3 months Loss-to-follow-up: Intervention:28 (25%) Reasons not reported Control:36 (33.6%) N (%) Reasons not reported *N=1 unspecified Incomplete outcome data: see loss to follow up	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Depression severity CDRS-R score (clinician rated) Improvement CBT and SDNT group (no group difference, β 2.55 (0.96-6.06), z=1.42, p=0.16) Raw means CDRS-R score: CBT baseline 45.1 (SD 12.1)→ 3 months 29.11 SDNT 48.9 (SD 12.8)→ 3 months 29.11 Prepost effect size (cohens D) - CBT=1.31 - SNDT: 1.30	- Mild to moderate depression (not severe) - Short follow up - 66% of sample remission of depression

		N total at baseline: Intervention: 110 Control: 107 Important prognostic factors[2]: *Crohn's disease:* *I: 79%* *C:74%* *Sex:* *I: 49.1% Male* *C: 44.9% Male* *Depression severity:* *I: 45.1 (SD 12.1)* *C: 48.9 (SD 12.8)* *Disease duration (months)* I: 22.8 (SD 30.4) C: 23.7 (SD 28.5) Group differences at baseline: - white race (CBT 94.6%, SNDT 84.1%), - surgical resection rate (CBT 5.6%, SNDT 14.2%) - baseline depressive severity: CDRS-R score CBT 45.1 vs SNDT 48.9/,				Treatment respons (CDRS ≤28): CBT: 53.5 vs 47.1 % SNDT (OR 1.29 (0.71-2.36), p>0.05) Remission depression: CBT: 67.7 vs 63.2 % SNDT (OR 1.22 (0.66-2.28), p>0.05) Psychosocial functioning (CGAS) Improvement CBT and SDNT group (no group difference, β -1.46 (-2.96-0.04), z=1.90, p=0.06) Health Related Quality of Life. Improvement CBT and SDNT group (no group difference, β -6.42 (-13.28-0.45), z=1.83, p=0.07) Disease activity	

						Improvement in CBT and SDNT group (group difference favouring CBT, β 0.31 (-0.009-0.62), z=2.01, p=0.04) Raw means: Baseline PCDAI CBT: 21 (SD 16.2), → 3 months 9.49 (SD 2.48) Baseline PCDAI SNDT: 25.9 (3.8) → 15.30 (12.11) Baseline PUCAI CBT: 23.3 (SD 24.9) → 3 months SNDT 11.39 (SD 12.7) Baseline PUCAI SNDT 22.4 (16.9) → 3 months 11.47 (SD 16.56)	

Notes:

1. **Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures.**
2. **Provide data per treatment group on the most important prognostic factors ((potential) confounders).**
3. **For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls.**
4. **For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders.**

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Embase	**Embase.com** ('inflammatory bowel disease'/exp OR ((inflamma* NEAR/3 bowel* NEAR/3 disease*) OR ibd OR crohn* OR (ulcer* NEAR/3 (colit* OR colorectit*)) OR Ileocolit* OR (Terminal* NEAR/3 Ileitis)):ab,ti) AND ('anxiety'/de OR 'anxiety disorder'/exp OR 'fear'/de OR 'depression'/exp OR 'antidepressant agent'/de OR 'cognitive therapy'/de OR 'emotion'/de OR 'school stress'/de OR 'academic achievement'/exp OR 'school reentry'/de OR 'absenteeism'/de OR 'self esteem'/de OR 'self concept'/de OR 'body image'/de OR 'social interaction'/exp OR 'family life'/de OR 'family relation'/exp OR 'family coping'/de OR 'family functioning'/de OR 'family interaction'/de OR 'psychiatric treatment'/de OR psychotherapy/exp OR 'counseling'/de OR 'family counseling'/de OR 'parent counseling'/de OR 'patient counseling'/de OR 'e-counseling'/de OR 'psychoeducation'/de OR 'psychosocial disorder'/de OR 'psychological wellbeing assessment'/exp OR 'psychological well being'/de OR 'mental health'/de OR 'conduct disorder'/de OR stress/exp OR 'stress management'/de OR (anxi* OR fear* OR depressi* OR panic* OR ((cogniti* OR psychiatr* OR psycho* OR behav* OR family) NEAR/3 (therap* OR treat* OR intervent* OR screen* OR prevent* OR monitor*)) OR psychotherap* OR psychoeducation* OR emotion* OR antidepress* OR stress* OR distress* OR (school NEAR/3 (problem* OR attend* OR reentry OR absen*)) OR (academic NEAR/3 achieve*) OR (self NEXT/1 (esteem OR image)) OR body-imag* OR (social* NEAR/3 (interact* OR function* OR relation*)) OR (famil* NEAR/3 (coping OR life OR function* OR interact*)) OR counseling OR counselling OR psychosocial* OR conduct-disorder* OR Mind-Body OR relaxation OR mental* OR ((family OR mother* OR father* OR sibling* OR parent*) NEAR/3 (relation*))):ab,ti) AND (child/exp OR adolescent/exp OR 'young adult'/de OR adolescence/exp OR 'child behavior'/de OR 'child parent relation'/de OR pediatrics/exp OR childhood/exp OR 'child development'/de OR 'child growth'/de OR 'child health'/de OR 'child health care'/exp OR 'child care'/exp OR 'childhood disease'/exp OR 'child psychiatry'/de OR 'child psychology'/de OR 'pediatric ward'/de OR 'pediatric hospital'/de OR (adolescen* OR infan* OR child* OR kid OR kids OR teen* OR boy* OR girl* OR minors OR underag* OR (under NEXT/1 (age* OR aging)) OR juvenil* OR youth* OR kindergar* OR puber* OR pubescen* OR prepubescen* OR prepubert* OR pediatric* OR paediatric* OR school* OR preschool* OR highschool* OR ((young OR early*) NEAR/3 (adult* OR women OR men OR woman OR man))):ab,ti)	**1971**
Medline Ovid	(exp "Inflammatory Bowel Diseases"/ OR ((inflamma* ADJ3 bowel* ADJ3 disease*) OR ibd OR crohn* OR (ulcer* ADJ3 (colit* OR colorectit*)) OR Ileocolit* OR (Terminal* ADJ3 Ileitis)).ab,ti.) AND (exp "anxiety"/ OR exp "Anxiety Disorders"/ OR "fear"/ OR "depression"/ OR "Depressive Disorder"/ OR "Depressive Disorder, Major"/ OR "Antidepressive Agents"/ OR "Cognitive Therapy"/ OR "emotions"/ OR "Absenteeism"/ OR "Self Concept"/ OR "body image"/ OR "Interpersonal Relations"/ OR exp "Family Relations"/ OR Psychotherapy/ OR "counseling"/ OR "mental health"/ OR "Mind-Body Therapies"/ OR "Conduct Disorder"/ OR "Stress, Psychological"/ OR (anxi* OR fear* OR depressi* OR panic* OR ((cogniti* OR psychiatr* OR psycho* OR behav* OR family) ADJ3 (therap* OR treat* OR intervent* OR screen* OR prevent* OR monitor*)) OR psychotherap* OR psychoeducation* OR emotion* OR antidepress* OR stress* OR distress* OR (school ADJ3 (problem* OR attend* OR reentry OR absen*)) OR (academic ADJ3 achieve*) OR (self ADJ (esteem OR image)) OR body-imag* OR (social* ADJ3 (interact* OR function* OR relation*)) OR (famil* ADJ3 (coping OR life OR function* OR interact*)) OR counseling OR counselling OR psychosocial* OR conduct-disorder* OR Mind-Body OR relaxation OR mental* OR ((family OR mother* OR father* OR sibling* OR parent*) ADJ3 (relation*))).ab,ti.) AND (exp Child/ OR exp Infant/ OR exp Adolescent/ OR exp "Child Behavior"/ OR exp "Parent Child Relations"/ OR exp "Pediatrics"/ OR exp "Child Welfare"/ OR "Child Development"/ OR exp "Child Health Services"/ OR exp "Child Care"/ OR "Child Psychiatry"/ OR "Psychology, Child"/ OR "Hospitals, Pediatric"/ OR (adolescen* OR infan* OR child* OR kid OR kids OR teen* OR boy* OR girl* OR minors OR underag* OR (under ADJ age*) OR juvenil* OR youth* OR kindergar* OR puber* OR pubescen* OR prepubescen* OR prepubert* OR pediatric* OR paediatric* OR school* OR preschool* OR highschool* OR ((young OR early*) ADJ3 (adult* OR 381women OR men OR woman OR man))).ab,ti.)	**380**
Psychinfo Ovid	(((inflamma* ADJ3 bowel* ADJ3 disease*) OR ibd OR crohn* OR (ulcer* ADJ3 (colit* OR colorectit*)) OR Ileocolit* OR (Terminal* ADJ3 Ileitis)).ab,ti.) AND (100.ag. OR	**213**

	(adolescen* OR infan* OR child* OR kid OR kids OR teen* OR boy* OR girl* OR minors OR underag* OR (under ADJ age*) OR juvenil* OR youth* OR kindergar* OR puber* OR pubescen* OR prepubescen* OR prepubert* OR pediatric* OR paediatric* OR school* OR preschool* OR highschool* OR ((young OR early*) ADJ3 (adult* OR women OR men OR woman OR man))).ab,ti.)	
Cochrane	(((inflamma* NEAR/3 bowel* NEAR/3 disease*) OR ibd OR crohn* OR (ulcer* NEAR/3 (colit* OR colorectit*)) OR Ileocolit* OR (Terminal* NEAR/3 Ileitis)):ab,ti) AND ((anxi* OR fear* OR depressi* OR panic* OR ((cogniti* OR psychiatr* OR psycho* OR behav* OR family) NEAR/3 (therap* OR treat* OR intervent* OR screen* OR prevent* OR monitor*)) OR psychotherap* OR psychoeducation* OR emotion* OR antidepress* OR stress* OR distress* OR (school NEAR/3 (problem* OR attend* OR reentry OR absen*)) OR (academic NEAR/3 achieve*) OR (self NEXT/1 (esteem OR image)) OR body-imag* OR (social* NEAR/3 (interact* OR function* OR relation*)) OR (famil* NEAR/3 (coping OR life OR function* OR interact*)) OR counseling OR counselling OR psychosocial* OR conduct-disorder* OR Mind-Body OR relaxation OR mental* OR ((family OR mother* OR father* OR sibling* OR parent*) NEAR/3 (relation*))):ab,ti) AND ((adolescen* OR infan* OR child* OR kid OR kids OR teen* OR boy* OR girl* OR minors OR underag* OR (under NEXT/1 (age* OR aging)) OR juvenil* OR youth* OR kindergar* OR puber* OR pubescen* OR prepubescen* OR prepubert* OR pediatric* OR paediatric* OR school* OR preschool* OR highschool* OR ((young OR early*) NEAR/3 (adult* OR women OR men OR woman OR man))):ab,ti)	**0**
Web of Science	TS=((((inflamma* NEAR/2 bowel* NEAR/2 disease*) OR ibd OR crohn* OR (ulcer* NEAR/2 (colit* OR colorectit*)) OR Ileocolit* OR (Terminal* NEAR/2 Ileitis))) AND ((anxi* OR fear* OR depressi* OR panic* OR ((cogniti* OR psychiatr* OR psycho* OR behav* OR family) NEAR/2 (therap* OR treat* OR intervent* OR screen* OR prevent* OR monitor*)) OR psychotherap* OR psychoeducation* OR emotion* OR antidepress* OR stress* OR distress* OR (school NEAR/2 (problem* OR attend* OR reentry OR absen*)) OR (academic NEAR/2 achieve*) OR (self NEAR/1 (esteem OR image)) OR body-imag* OR (social* NEAR/2 (interact* OR function* OR relation*)) OR (famil* NEAR/2 (coping OR life OR function* OR interact*)) OR counseling OR counselling OR psychosocial* OR conduct-disorder* OR Mind-Body OR relaxation OR mental* OR ((family OR mother* OR father* OR sibling* OR parent*) NEAR/2 (relation*)))) AND ((adolescen* OR infan* OR child* OR kid OR kids OR teen* OR boy* OR girl* OR minors OR underag* OR (under NEAR/1 (age* OR aging)) OR juvenil* OR youth* OR kindergar* OR puber* OR pubescen* OR prepubescen* OR prepubert* OR pediatric* OR paediatric* OR school* OR preschool* OR highschool* OR ((young OR early*) NEAR/2 (adult* OR women OR men OR woman OR man)	**381**
Google Scholar	"inflammatory bowel disease"|crohn|"ulcerative colitis" anxiety|fear|depression|depressive|emotion|"cognitive|behavior therapy"|psychotherapy|stress|"school problems"|"self esteem"| "social|family life|interaction" adolescents|adolescence|infants|children	**105**
		3050*

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Endnote nr	Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
4	Jelenova 2016	Voldoet niet aan selectiecriteria (observationele pilot studie zonder controlegroep)
7	Grootenhuis 2009	Voldoet niet aan selectiecriteria (interventie in ongescreende populatie RCT)
8	Ross 2011	Meer recente gerichtere en volledigere review beschikbaar
11	Karwowski 2009	Voldoet niet aan selectiecriteria (Review over QoL)
19	Leone 2014	Meer recente gerichtere en volledigere review beschikbaar (Review maar bevat reeds geincludeerde studies)
20	Pirinen 2012	Voldoet niet aan selectiecriteria (ouder kind overeenstemming over te algemene psychologische problemen)
21	Mackner 2007	Meer recente gerichtere en volledigere review beschikbaar

22	Szigethy 2014	Geen unieke studiepopulatie, secundaire analyse (originele artikel geincludeerd)
36	Reigada 2014	Voldoet niet aan selectiecriteria (protocol RCT met relevante interventie)f
38	Szigethy 2015	Geen unieke studiepopulatie, secundaire analyse van alleen Crohn patiënten met geen aanvullende uitkomstmaten (originele artikel geincludeerd (Szigethy 2014)
53	Cotton 2010	Voldoet niet aan selectiecriteria (Review Alternatieve geneeswijzen)
60	Jelenova 2016	Voldoet niet aan selectiecriteria (QoL en opvoedstijl)
61	Dossett 2016	volwassenen
65	Deshmukh 2010	Meer recente gerichtere en volledigere review beschikbaar (Review maar bevat reeds geincludeerde studies)
69	Schlarb 2008	In het Duits!
90	Virta 2014	Voldoet niet aan selectiecriteria (geen psych interventie, controle groep geen ibd)
99	Zmeskalova 2016	Meer recente gerichtere en volledigere review beschikbaar (Review bevat reeds geincludeerde studies)
108	Graff 2009	volwassenen
114	Guilfoyle 2012	Voldoet niet aan selectiecriteria (Parenting stress)
116	Felnhofer 2016	Voldoet niet aan selectiecriteria (Niet specifiek over IBD)
119	Mc Cormick 2010	Voldoet niet aan selectiecriteria (kleine observationele studie, niet geschikte uitkomstmaat pijn en somatische klachten)
120	Lynch 2008	Voldoet niet aan selectiecriteria (Kleine kwalitatieve studie)
124	Szigethy 2009	Voldoet niet aan selectiecriteria (Subprofielen depressie)
132	Gray 2011	Voldoet niet aan selectiecriteria (Relaties tussen psychologische factoren)
134	Cotton 2009	Voldoet niet aan selectiecriteria (Spiritual well being)
136	Pai 2014	Voldoet niet aan selectiecriteria (Validatie van een meetinstrument)
149	Keerthy 2016	Voldoet niet aan selectiecriteria (secundaire analyse reeds geincludeerd RCT (Szigethy 2014), geen onderscheid behandelgroepen meer mogelijk)
150	Goodhand 2012	Volwassenen
178	Prasko 2020	Meer recente gerichtere en volledigere review beschikbaar (Review met studies < 2008)
188	Reed Knight 2012	Voldoet niet aan selectiecriteria (kleine observationele studie, niet geschikte uitkomstmaat participtatie en uitval)
189	Bennett 2015	Voldoet niet aan selectiecriteria (Systematische review, Niet alleen over IBD, geen nieuwe studies)
201	Plevinsky 2014	Voldoet niet aan selectiecriteria (kleine studie met camp als interventie, geen controlegroep)
213	Keethy 2014	Voldoet niet aan selectiecriteria (review behandeling depressie, relevante studies reeds geincludeerd)
218	Thorkelson 2016	Voldoet niet aan selectiecriteria (review psychiatrische medicatie in IBD)
227	Lindfred 2010	Voldoet niet aan selectiecriteria (visie ouders op gezondheid kind)
233	Pirinen 2014	Voldoet niet aan selectiecriteria (relatie slaap en psychologische problemen)
242	Eccleston 2015	Voldoet niet aan selectiecriteria (systematisch review psychotherapie voor ouders van chronisch zieken. Bevat geen IBD)
249	Mrakotsky 2013	Voldoet niet aan selectiecriteria (effect steroiden op gedrag)
255	Clark 2014	Voldoet niet aan selectiecriteria (predictoren voor depressie)
258	Arvanitis 2016	Voldoet niet aan selectiecriteria (validatie van een score)
270	Marcus 2009	Voldoet niet aan selectiecriteria (moeheid en QoL)
282	Levy 2016	Voldoet niet aan selectiecriteria (RCT op ongescreende adolescenten met IBD)
308	Van Tilburg 2015	Voldoet niet aan selectiecriteria (Coping)
334	Reed Knight 2016	Voldoet niet aan selectiecriteria (relaties tussen verschillende factoren besproken)
382	Reigada 2014	Voldoet niet aan selectiecriteria (observationele pilot studie zonder controlegroep)
402	Hummel 2013	Voldoet niet aan selectiecriteria (ontwikkeling bij BD)
405	Bishop 2014	Voldoet niet aan selectiecriteria (review medische behandeling IBD)
429	Szajnberg 2011	Voldoet niet aan selectiecriteria (psychopathologie bij ouders)

440	Loreaux 2015	Voldoet niet aan selectiecriteria (relaties tussen ouder en kind depressie en QoL besproken)
455	Hayutin 2009	Voldoet niet aan selectiecriteria (kleine observationele studie, geen controlegroep)
462	Gumidyala 2014	Voldoet niet aan selectiecriteria (correlates van QoL)
479	Mackner 2012	Voldoet niet aan selectiecriteria (social functioning)
503	Salazar 2014	Voldoet niet aan selectiecriteria (kleine studie met camp als interventie, geen controlegroep)
560	Mc Combie 2013	Voldoet niet aan selectiecriteria (coping)
561	Reed Knight 2014	Voldoet niet aan selectiecriteria (geen interventie, maar observatie, geen controlegroep)
568	Dubinsky 2008	Voldoet niet aan selectiecriteria (review IBD in adolescentie)
655	Mackner 2014	Voldoet niet aan selectiecriteria (mentoring interventie)
664	Shapiro 2016	Voldoet niet aan selectiecriteria (review algemeen IBD)
690	Szigethy 2015	Voldoet niet aan selectiecriteria (review hypnotherapie bij adult IBD voornamelijk)
718	Lu 2011	Voldoet niet aan selectiecriteria (review algemene problemen IBD in adolescentie)
807	Yi 2009	Voldoet niet aan selectiecriteria (Health values adolescenten met IBD en zonder IBD)
888	Szigethy 2009	Voldoet niet aan selectiecriteria (kleine observationele pilot studie, geen controlegroep)
997	Donegan 2016	Voldoet niet aan selectiecriteria (proposal parent mentoring program)
1010	Hommel 2088	Voldoet niet aan selectiecriteria (therapietrouw)
1011	Lamm 2012	Voldoet niet aan selectiecriteria (commentaar op ander artikel)
1022	Shaoul 2009	Voldoet niet aan selectiecriteria (letter to editor pilot studie zonder interventie)
1030	Wolfe 2008	volwassenen
1052	Kitto 2010	Voldoet niet aan selectiecriteria (review school nurse)
1117	Ahmed 2016	Voldoet niet aan selectiecriteria (review behandeling adolescent met UC)
1550	Locher 2015	Voldoet niet aan selectiecriteria (case report)
1554	Savard 2009	Voldoet niet aan selectiecriteria (ervaring adolescenten met stoma)
1661	Lindstrom 2010	Voldoet niet aan selectiecriteria (burnout parents met IBD)
2019	Yeh 2017	Voldoet niet aan selectiecriteria (review met reeds geincludeerde studies)
2040	Van den Brink, 2016	Voldoet niet aan selectiecriteria (protocol RCT met relevante interventie)
2080	Hommel 2013	Voldoet niet aan selectiecriteria (Interview met Questions and answers)
2093	Smith 2016	Voldoet niet aan selectiecriteria (review holistic care adolescent met Crohn)
2117	Neilson 2016	Volwassenen
2252	Filipovic 2014	Voldoet niet aan selectiecriteria (review psychiatric comorbidity adults with IBD)
2524	Timmer 2011	Voldoet niet aan selectiecriteria (syst review voor psychologische interventies voor IBD, 2 studies over kinderen, reeds geincludeerd)
2729	Oxelmark 2007	volwassenen
3339	Cunningham 2016	Voldoet niet aan selectiecriteria (gastrointestinale symptomen als predictor voor QoL)
3423	Alarhayem 2015	Meer recente gerichtere en volledigere review beschikbaar (Review bevat reeds geincludeerde studies)
3750	Sargeant 2011	Voldoet niet aan selectiecriteria (kwalitatieve pilot studie)
4470	Knez 2014	Voldoet niet aan selectiecriteria (psychiatrische problemen ouders van IBD)
4493	Maddux 2013	Voldoet niet aan selectiecriteria (beschrijving praktijkvoorbeeld polikliniek)
4789	Graff 2009	Voldoet niet aan selectiecriteria (review depressie angst volwassenen met IBD)
4840	Sajadinejad 2012	Voldoet niet aan selectiecriteria (review depressie angst volwassenen met IBD)
4921	Mc Combie 2013	Voldoet niet aan selectiecriteria (review psychotherapie volwassenen met IBD)
4947	Triantafillidis 2013	Meer recente gerichtere en volledigere review beschikbaar (Review bevat reeds geincludeerde studies)

Module 4 Transitie van zorg

Uitgangsvraag
Welke zaken zijn er (minimaal) nodig om een goede transitie naar de zorg voor volwassenen te bewerkstellingen?

Inleiding
In Nederland worden jongeren met IBD rond de leeftijd van 18 jaar overgedragen aan de MDL-arts voor volwassenen. Een IBD-transitieprogramma kan helpen om de verschillen in zorg te overbruggen en tegelijkertijd de jongeren voor te bereiden op een volwassen en zelfstandig leven met een chronische ziekte. In de in 2017 verschenen Topical Review van de European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) staat beschreven dat patiënten die niet deelnemen aan een transitieprogramma een minder gunstig ziektebeloop hebben (van Rheenen, 2017). Deze stelling is gebaseerd op 2 retrospectieve studies (Bollegala, 2013; Cole, 2015). In de Canadese studie werd gekeken naar 95 patiënten met IBD die werden overgedragen naar de volwassenenzorg zonder een transitieprogramma (Bollegala, 2013). Hier werd het jaar voor de transfer vergeleken met het jaar na de transfer. Het bleek dat de jongeren na transfer veel minder afspraken hadden op de polikliniek en veel minder therapietrouw waren. De Engelse onderzoeksgroep vergeleek een groep die een transitieprogramma had doorlopen met een groep uit het verleden (voordat het transitieprogramma bestond). In de groep zonder transitieprogramma kwamen therapie-ontrouw, ziekenhuisopnames, groeivertraging, gebruik van opiaten en chirurgische ingrepen meer voor (Cole, 2015).

Behalve het streven naar continuïteit van zorg heeft een transitieprogramma als doel om zelfmanagement van de jongere te bevorderen middels aanleren van ziekte-specifieke vaardigheden en kennis in de periode die voorafgaat aan de transfer. Met de transfer is het leerproces nog niet ten einde. Na de transfer kan het transitieproces voortgezet worden door het team betrokken bij de volwassen IBD-zorg. Bij andere chronische ziektes is al beschreven dat succesvolle transitie tot betere therapietrouw, betere controle van de ziekte en een lager zorggebruik leidt. Binnen de Indicatorenset Inflammatory Bowel Disease is het hebben van een IBD transitie-poli een indicator waar ziekenhuizen jaarlijks over bevraagd worden (Zorginstituut Nederland, 2017). Hoewel behandelaars, patiënten en ouders het eens zijn over het belang van transitiezorg, is minder goed bekend wat de beste manier is om transitie te organiseren.

Zoeken en selecteren
Er is geen systematische search verricht voor deze module, omdat recent een zeer bruikbare richtlijn is gepubliceerd, waarin (voor het Verenigd Koninkrijk, VK) aanbevelingen zijn geformuleerd op basis van alle beschikbare publicaties over transitie bij chronische ziektes van het maagdarmkanaal (Brooks, 2017). Daarnaast is er zeer recent een Topical Review vanuit de ECCO betreffende dit onderwerp verschenen (van Rheenen, 2017). Waar evidence ontbreekt wordt in deze module ook gebruik gemaakt van publicaties betreffende andere chronische ziektebeelden, zoals onder andere diabetes en juveniele idiopathische artritis (JIA).

Samenvatting literatuur
Niet van toepassing. Er is geen systematische literatuursearch verricht.

Conclusies
Niet van toepassing. Er is geen systematische literatuursearch verricht.

Overwegingen
Aangezien een transitieprogramma zeer waarschijnlijk bijdraagt aan het succesvol verlopen van de transfer is het ethisch niet verantwoord om een studie te doen waarbij gerandomiseerd wordt voor wel of niet meedoen aan een transitieprogramma. Deze studies zijn er dan ook niet. Wel bestaan enkele studies waarbij patiënten die transitie hebben doorlopen worden vergeleken met een historisch cohort zonder transitie. De meeste publicaties betreffen beschrijvingen van transitieprogramma's en/of meningen van experts.

Het bereiken van de eindlengte en het volledig doorlopen van de puberteitsontwikkeling zijn duidelijke bewijzen dat lichamelijke volwassenheid is bereikt. Psychosociale volwassenheid is echter moeilijker te definiëren. Hoewel patiënten met IBD rond de leeftijd van 18 jaar worden overgedragen aan de volwassenenzorg, ervaren veel van deze jongeren nog innerlijke conflicten met betrekking tot autonomie en eigenwaarde die kunnen leiden tot vertoon van "onvolwassen" gedrag (van Rheenen, 2017; Cole, 2015, da Silva, 2014). Transitie stopt daarom niet op het moment van transfer, maar loopt nog door bij de zorg voor volwassenen. De transfer naar de volwassenenzorg vindt bij voorkeur plaats binnen hetzelfde ziekenhuis, waar de kinderarts-MDL en de MDL-arts met aandachtsgebied IBD samenwerken. De MDL-arts of internist en IBD verpleegkundige van de volwassenenzorg dienen daarom aandacht te hebben voor de ziektekennis en zelfredzaamheid van de jongvolwassen patiënt die wordt overgedragen vanuit de kindergeneeskunde, maar ook voor de ouders die soms uit bezorgdheid moeite hebben om hun kind los te laten.

Er zijn verschillende transitieprotocollen gepubliceerd en geëvalueerd (While, 2004). Geen van deze modellen is geassocieerd met het beste resultaat. Daarom worden in deze richtlijn aanbevelingen gedaan vanuit verschillende modellen. Veel is afhankelijk van de lokale situatie. Blijft de jongere in hetzelfde ziekenhuis, en krijgt hij alleen een MDL-arts in plaats van een kinderarts-MDL? Of gaat de jongere naar een ander ziekenhuis in de buurt of ergens anders in het land? Het heeft allemaal consequenties voor hoe de transitie geregeld moet worden. Blijft een jongere in hetzelfde ziekenhuis, dan is het aan te bevelen om een gezamenlijk IBD-transitiespreekuur te hebben waarin de jongere alvast een of meerdere malen met de "nieuwe" MDL-arts kan spreken. Gaat een jongere naar een ander regionaal ziekenhuis, dan blijft kennismaking vooraf wenselijk, maar vaak niet mogelijk. Het is dan belangrijk om te zorgen voor een complete schriftelijke overdracht met daarin zowel de ziektegeschiedenis als een overzicht van de vaardigheden op gebied van kennis, zelfstandigheid en zelfmanagement (van Rheenen, 2017). Het ledenpanel van de Crohn en Colitis Ulcerosa Vereniging Nederland (CCUVN) beveelt aan om de eigen regie van de jongere te bevorderen door samen met de kinderarts-MDL een overdracht te schrijven. Hierin kan aandacht besteed worden aan zaken die de jongere zelf belangrijk

vindt, waaronder zorgen over de transfer of de nieuwe persoonlijke situatie waarin de jongere terechtkomt (CCUVN, 2017).

Bij het ontwikkelen van een transitieprogramma dat past bij de lokale situatie moet rekening worden gehouden met de volgende aandachtsgebieden:

1. Samenwerking; in vrijwel alle transitieprogramma's is samenwerking tussen kindergeneeskunde en volwassenenzorg een essentieel onderdeel. Hoe aan deze samenwerking vorm wordt gegeven is per lokale situatie anders. Er kan gekozen worden voor een (combinatie van) gezamenlijke poliklinische spreekuren, multidisciplinair overleg of zelfs virtuele poliklinische afspraken. Uit een Franse studie blijkt dat de meerderheid van de jongeren de gezamenlijke consulten ziet als voordeel met betrekking tot de overdracht van medische informatie en het opbouwen van vertrouwen in de nieuwe arts (Dabadie, 2008). Een single-center studie uit het VK laat zien dat een transitieprogramma met poliklinische afspraken bij zowel de kindergeneeskunde als volwassenenzorg, waarbij gebruik gemaakt wordt van een vragenlijst die transfergereedheid meet, de therapietrouw, groei en ontwikkeling verbetert, terwijl het aantal chirurgische ingrepen vermindert (Dellon, 2013).
2. Personeel; een cruciale rol is weggelegd voor een transitie coördinator. Dit is vaak een gespecialiseerde verpleegkundige (vaak vanuit de kinderzorg) die het transitieproces coördineert en organiseert (Pywell, 2010; Rapley, 2010; Annunziato, 2010).
3. Organisatie van zorg; goede telefonische beschikbaarheid van de behandelaars en duidelijke afspraken over het vervolgen van de ziekte tijdens en na transfer zijn belangrijk (Crowley, 2011).
4. Patiënten; vragenlijstonderzoek laat zien dat 65% van de MDL-artsen en 59% van de kinderartsen-MDL suboptimale kennis over de ziekte (bij de jongere met IBD) beschouwt als een belemmering voor succesvolle transitie (Sebastian, 2012). Wat de jongeren hier zelf van vinden is overigens niet onderzocht.
   Een instrument om de ziekte-kennis van de jongeren te vergroten, is het IBD-paspoort (Benchimol, 2011). Door te zoeken naar de kennishiaten (bv over pathogenese, locatie van de ziekte, vroege herkenning van een opvlamming en medicatie) kan de kennis waar nodig worden vergroot. Het is hierin belangrijk om aan te sluiten bij de vraag en behoefte van de jongeren zelf. Uit onderzoek bij jongeren na orgaantransplantatie blijkt dat deze graag behandeld willen worden als volwassenen en dat ze informatie missen betreffende seksualiteit en drugs, maar dat ze zelf hier niet naar durven te vragen (Tuchman, 2008; McCurdy, 2006; Stabile, 2005).
   Bij diabetes wordt een verbetering gezien van de HbA1c-waarde, acute complicaties, zelfmanagement vaardigheden en ziekte-specifieke kennis na het volgen van een ziekte-specifieke en vaardigheidstraining bij patiënten in transitie (Brooks, 2017). Na de transitie werd bij diabetes geen, maar bij JIA-patiënten wel een verbetering gezien in ziekte-gerelateerde kwaliteit van leven en kennis van jongeren en zijn ouders (McDonagh, 2007).

Begin minimaal een jaar voor transfer met het transitieproces. Het is nuttig om in dit jaar voorafgaand aan de overgang naar de volwassenzorg te meten of de jongere klaar is voor de transfer. Wanneer er hiaten worden bemerkt in de transfergereedheid, kan het nodig

zijn de bezoeken aan de IBD-poli frequenter te laten plaatsvinden of de transfer uit te stellen. Het is belangrijk hier extra aandacht voor te hebben bij patiënten die gediagnosticeerd zijn op de leeftijd van 17 jaar. Er zijn verschillende meetinstrumenten die de transfergereedheid kunnen meten. De Transition Readiness Assessment Questionnaire (TRAQ) is een instrument dat voor alle chronische ziektes gebruikt kan worden, met een hoge interne consistentie en validatie (Wood, 2014; Sawicki, 2011). Een ander instrument, de TR(x)ANSITION Scale, kijkt naar de effectiviteit van het transitieproces (Ferris, 2012). Beide instrumenten focussen zich op de ziekte-kennis en vaardigheden van de patiënt. Psychometrische gegevens worden niet verzameld. Tevens is niet onderzocht of de transfergereedheid een succesvolle transitie kan voorspellen (Schwartz, 2014).

Bij het bepalen van het moment van transfer is het belangrijk om flexibel te zijn en niet vast te houden aan een bepaalde leeftijd. Heeft de jongere net voor de leeftijd van 18 jaar de diagnose gekregen, is de ziekte onrustig of heeft de jongere moeite met leren dan is het belangrijk om het transitieplan individueel aan te passen en mogelijk de transfer uit te stellen (van Rheenen, 2017). Uit een onderzoek onder 71 jongeren door de CCUVN blijkt dat degene die voorbereiding op de transfer gemist hebben vooral emotioneel nog niet toe waren aan de overstap naar volwassenenzorg. Ze moeten wennen aan de verandering na de transfer, en geven aan dat dit voornamelijk ligt in het moeten aannemen van grotere eigen verantwoordelijkheid. De jongeren geven als aanbeveling mee dat het behandelteam voor volwassen IBD-zorg zich moet realiseren dat jongeren een andere doelgroep zijn dan volwassen patiënten en dat ze meer of extra aandacht nodig hebben (CCUVN, 2017). Uit een andere studie onder 28 jongeren met een chronische ziekte blijkt dat jongeren het gevoel “toe te zijn aan de transfer” belangrijker vinden dan het goed zijn in zelfmanagement (Beresford, 2014). Jongeren met IBD kunnen zich eenzaam en onzeker voelen tijdens het transitieproces (de Silva, 2014), terwijl ouders zich angstig kunnen voelen over het nieuwe behandelteam dat mogelijk niet goed genoeg geïnformeerd is (Schwartz, 2014, Brumfield, 2004; McCurdy, 2006). Ouders of verzorgers doorlopen, net als de jongeren, ook een transitieproces waarin ze moeten leren omgaan met hun kleiner wordende rol in het zorgproces (Tierney, 2013; Schultz, 2013). Bezorgdheid van de ouders en zelfredzaamheid van de jongere kunnen met elkaar samenhangen. Het is een uitdaging voor zorgverleners om deze bezorgdheid op een respectvolle manier bespreekbaar te maken, zeker wanneer dit het transitieproces van de jongere beïnvloedt (Shaw, 2004; While, 2004).

De belangrijkste verschillen tussen kindzorg en volwassenenzorg zijn weergegeven in Tabel 4.1.

Tabel 4.1 verschillen tussen kindzorg en volwassenenzorg bij IBD

	Kindzorg	**Volwassenenzorg**
Diagnostiek:	Endoscopie standaard onder diepe sedatie of narcose	Endoscopie zonder sedatie of met midazolam
	Standaard gastroscopie bij eerste diagnostische work-up	Gastroscopie bij klachten van bovenste tractus
	MRE bij eerste diagnostische work-up, behalve bij een	MRE bij verdenking stenose bij de ziekte van Crohn

	zekere diagnose colitis ulcerosa	
	Gebruik van lengtegroei en puberteitsontwikkeling als indicator voor adequate therapie (meten van lengte en gewicht en interpretatie van groeicurve bij elk polikliniek bezoek; beoordelen van Tanner puberteitsstadium)	Eindlengte bereikt
Behandeling:	Exclusieve voedingstherapie als inductiebehandeling bij de ziekte van Crohn	Voedingstherapie wordt vrijwel niet gebruikt
	Aandacht voor voedingssupplementen (drinkvoeding) bij onvoldoende lengtegroei	
Begeleiding	Aandacht voor het gehele kind (dus niet alleen MDL-zorg) door de kinderarts	De MDL arts of internist (met ervaring met het IBD-ziektebeeld bij jongeren) is alleen voor MDL zorg, maar werkt meestal samen met multidisciplinaire team
	Tot 16 jaar telefonische contacten met ouders, daarna zoveel mogelijk met patiënt zelf	Ouders worden in principe niet meer in de communicatie betrokken
	Laagdrempeli g telefoon of mailcontact mogelijk met kinderarts, verpleegkundig specialist of poli	Behandelaars vaak moeilijker te bereiken
	Betrokkenheid van ouders en rest van het gezin; bij adolescenten aandacht voor afstand nemen van de ouders en steeds zelfstandiger worden van de patiënt	Patiënt is zelf verantwoordelijk
	Focus op school en schoolverzuim	Focus op werkverzuim of arbeidsongeschiktheid
	Aandacht voor hobbies, sport, school	Aandacht voor fertiliteit, zwangerschap
		Aandacht voor kanker risico en surveillance
	Beperkte medicatie keuzes	Toegang tot nieuwere medicatie, grotere keuze

Samenvattend

Transitie in zorg bestaat uit het bevorderen van zelfmanagement middels vergroten van kennis en vaardigheden tot de daadwerkelijke overstap (transfer), en gaat nog door in de eerste jaren van de volwassenenzorg. Hoe de transitie er voor IBD-patiënten uit ziet is afhankelijk van de lokale situatie in het ziekenhuis, en het aantal jongeren met IBD dat onder behandeling is. Het beginpunt is altijd een goede samenwerking tussen de kindergeneeskunde en volwassenenzorg. In welke vorm deze essentiële samenwerking plaatsvindt kan per instelling zelf bekeken worden. De minimale eisen die gesteld worden aan een gestructureerd transitieproces is dat iemand de coördinatie heeft over het transitie-programma. Vaak is dit een verpleegkundige vanuit de kindergeneeskunde, maar bij een kleine populatie kan deze taak ook door een arts worden uitgevoerd. Kennis en zelfstandigheid zijn belangrijke items tijdens het transitieproces. Zorg voor een duidelijk plan, eventueel gestuurd door een transfergereedheids meetinstrument, om kennis en zelfstandigheid te vergroten tijdens het transitieproces. Wees flexibel betreffende de timing van de transfer. Houd hierbij rekening met life-events zoals eindexamen, kijk of de darmziekte in remissie is, op welke leeftijd de diagnose gesteld is en bepaal of de jongere er zelf klaar voor is.

Voor het ontvangende MDL-team geldt dat men er rekening mee moet houden dat een 18-jarige met IBD in mentaal opzicht vaak nog niet “volwassen” is, en daarom mogelijk meer begeleiding nodig heeft dan de meeste patiënten die IBD op volwassen leeftijd hebben gekregen.

Aanbevelingen

Zorg voor een goede samenwerking, beiderzijdse betrokkenheid en open communicatie, tussen de kindergeneeskunde en het team van de volwassenenzorg (MDL) om een transitieprogramma te bereiken.

Richt een transitieproces in volgens een protocol of zorgpad dat passend is bij de lokale situatie, waarin minimaal de volgende zaken geregeld zijn:

- wijs een transitie-coördinator aan;
- werk samen met de patiënt aan het vergroten van ziekte-specifieke kennis (denk hierbij ook aan seksualiteit en alcohol/ roken en drugs, maar ook aan kankerrisico en surveillance);
- werk samen met de patiënt aan het vergroten van ziekte-specifieke zelfmanagement/ verantwoordelijkheid;
- begin tijdig met het voorbereiden op de transfer, minimaal 1 jaar van tevoren;
- houd rekening met een individuele, flexibele timing van transfer;
- zorg voor een goede overdracht met een brief (met kopie aan de patiënt) waarin (tenminste) de samenvatting van de ziektegeschiedenis en behandeling, (denk hierbij ook aan TPMT, screening opportunistische infecties en eventuele bijwerkingen), niveau van kennis van ziekte en zelfstandigheid (zie bijlage 8 voor een voorbeeldbrief). In bepaalde situaties (bijvoorbeeld bij psychosociale problematiek) is het wenselijk om naast de brief ook een “warme overdracht” te organiseren door telefonisch/via e-mail/ mondeling de patiënt over te dragen aan de MDL-arts voor volwassenen.

Literatuur

Annunziato RA, Hogan B, Barton C, et al. A translational and systemic approach to transferring liver transplant recipients from pediatric to adult-oriented care settings. Pediatr Transplant. 2010;14(7):823-9. doi: 10.1111/j.1399-3046.2010.01348.x. PubMed PMID: 20609174.

Benchimol EI, Walters TD, Kaufman M, et al. Assessment of knowledge in adolescents with inflammatory bowel disease using a novel transition tool. Inflamm Bowel Dis. 2011;17(5):1131-7. doi: 10.1002/ibd.21464. Epub 2010 Nov 5. PubMed PMID: 21484961

Beresford B, Stuttard L. Young adults as users of adult healthcare: experiences of young adults with complex or life-limiting conditions. Clin Med (Lond). 2014;14(4):404-8. doi: 10.7861/clinmedicine.14-4-404. PubMed PMID:25099843.

Bollegala N, Brill H, Marshall JK. Resource utilization during pediatric to adult transfer of care in IBD. J Crohns Colitis. 2013;7(2):e55-60. doi: 10.1016/j.crohns.2012.05.010. Epub 2012 Jun 5. PubMed PMID: 22677118.

Brooks AJ, Smith PJ, Cohen R, et al. UK guideline on transition of adolescent and young persons with chronic digestive diseases from paediatric to adult care. Gut. 2017;66(6):988-1000. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313000. Epub 2017 Feb 21. Review. PubMed PMID: 28228488; PubMed Central PMCID: PMC5532456.

Brumfield K, Lansbury G. Experiences of adolescents with cystic fibrosis during their transition from paediatric to adult health care: a qualitative study of young Australian adults. Disabil Rehabil. 2004;26(4):223-34. PubMed PMID: 15164956.

Cole R, Ashok D, Razack A, et al. Evaluation of Outcomes in Adolescent Inflammatory Bowel Disease Patients Following Transfer From Pediatric to Adult Health Care Services: Case for Transition. J Adolesc Health. 2015;57(2):212-7. doi: 10.1016/j.jadohealth.2015.04.012. PubMed PMID: 26206442.

Crohn en colitis ulcerosa verenging Nederland. Aanbevelingen onderzoek naar knelpunten transitie IBD- patiënten van kinder- naar volwassenzorg. Geraadpleegd op 23 maart 2018 via https://www.crohn-colitis.nl/wp-content/uploads/2016/09/2017-04-10-poster-transitie-def.pdf . 2017.

Crowley R, Wolfe I, Lock K, et al. Improving the transition between paediatric and adult healthcare: a systematic review. Arch Dis Child. 2011;96(6):548-53. doi: 10.1136/adc.2010.202473. Epub 2011 Mar 8. Review. PubMed PMID: 21388969.

Dabadie A, Troadec F, Heresbach D, et al. Transition of patients with inflammatory bowel disease from pediatric to adult care. Gastroenterol Clin Biol. 2008;32(5 Pt 1):451-9. doi: 10.1016/j.gcb.2008.01.044. Epub 2008 May 8. PubMed PMID: 18472377.

Dellon ES, Jones PD, Martin NB, et al. Health-care transition from pediatric to adult-focused gastroenterology in patients with eosinophilic esophagitis. Dis Esophagus. 2013;26(1):7-13. doi: 10.1111/j.1442-2050.2011.01315.x. Epub 2012 Feb 6. PubMed PMID: 22309247; PubMed Central PMCID: PMC3349775.

Ferris ME, Harward DH, Bickford K, et al. A clinical tool to measure the components of health-care transition from pediatric care to adult care: the UNC TR(x)ANSITION scale. Ren

Fail. 2012;34(6):744-53. doi: 10.3109/0886022X.2012.678171. Epub 2012 May 14. PubMed PMID: 22583152.

McCurdy C, DiCenso A, Boblin S, et al. There to here: young adult patients' perceptions of the process of transition from pediatric to adult transplant care. Prog Transplant. 2006;16(4):309-16. PubMed PMID: 17183937.

McDonagh JE, Southwood TR, Shaw KL, et al. The impact of a coordinated transitional care programme on adolescents with juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology (Oxford). 2007;46(1):161-8. Epub 2006 Jun 20. PubMed PMID: 16790451.

Pywell A. 'Transition: moving on well'--from paediatric to adult health care. Br J Nurs. 2010;19(10):652-6. PubMed PMID: 20622762.

Rapley P, Davidson PM. Enough of the problem: a review of time for health care transition solutions for young adults with a chronic illness. J Clin Nurs. 2010;19(3-4):313-23. doi: 10.1111/j.1365-2702.2009.03027.x. Review. PubMed PMID: 20500270.

van Rheenen PF, Aloi M, Biron IA, et al. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Transitional Care in Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis. 2017;11(9):1032-1038. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx010. PubMed PMID: 28158494.

Sawicki GS, Lukens-Bull K, Yin X, et al. Measuring the transition readiness of youth with special healthcare needs: validation of the TRAQ--Transition Readiness Assessment Questionnaire. J Pediatr Psychol. 2011;36(2):160-71. doi: 10.1093/jpepsy/jsp128. Epub 2009 Dec 29. PubMed PMID: 20040605; PubMed Central PMCID: PMC3415980.

Schultz RJ. Parental experiences transitioning their adolescent with epilepsy and cognitive impairments to adult health care. J Pediatr Health Care. 2013;27(5):359-66. doi: 10.1016/j.pedhc.2012.03.004. Epub 2012 May 4. PubMed PMID: 22560804.

Schwartz LA, Daniel LC, Brumley LD, et al. Measures of readiness to transition to adult health care for youth with chronic physical health conditions: a systematic review and recommendations for measurement testing and development. J Pediatr Psychol. 2014;39(6):588-601. doi: 10.1093/jpepsy/jsu028. Epub 2014 Jun 1. Review. PubMed PMID: 24891440; PubMed Central PMCID: PMC4061604.

Sebastian S, Jenkins H, McCartney S, et al. The requirements and barriers to successful transition of adolescents with inflammatory bowel disease: differing perceptions from a survey of adult and paediatric

gastroenterologists. J Crohns Colitis. 2012;6(8):830-44. doi: 10.1016/j.crohns.2012.01.010. Epub 2012 Feb 24. PubMed PMID: 22398082.

Shaw KL, Southwood TR, McDonagh JEet al. User perspectives of transitional care for adolescents with juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology (Oxford). 2004;43(6):770-8. Epub 2004 Mar 23. PubMed PMID: 15039498.

de Silva PS, Fishman LN. Transition of the patient with IBD from pediatric to adult care-an assessment of current evidence. Inflamm Bowel Dis. 2014;20(8):1458-64. doi: 10.1097/MIB.0000000000000045. Review. PubMed PMID:24846721.

Stabile L, Rosser L, Porterfield KM, et al. Transfer versus transition: success in pediatric transplantation brings the welcome challenge of transition. Prog Transplant. 2005;15(4):363-70. PubMed PMID: 16477819.

Tierney S, Deaton C, Jones A, et al. Liminality and transfer to adult services: a qualitative investigation involving young people with cystic fibrosis. Int J Nurs Stud. 2013;50(6):738-46. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2012.04.014. Epub 2012 May 22. PubMed PMID: 22624956.

Tuchman LK, Slap GB, Britto MT. Transition to adult care: experiences and expectations of adolescents with a chronic illness. Child Care Health Dev. 2008;34(5):557-63. doi: 10.1111/j.1365-2214.2008.00844.x. PubMed PMID: 18796047.

While A, Forbes A, Ullman Ret al. Good practices that address continuity during transition from child to adult care: synthesis of the evidence. Child Care Health Dev. 2004;30(5):439-52. PubMed PMID: 15320921.

Wood DL, Sawicki GS, Miller MD, et al. The Transition Readiness Assessment Questionnaire (TRAQ): its factor structure, reliability, and validity. Acad Pediatr. 2014;14(4):415-22. doi: 10.1016/j.acap.2014.03.008. PubMed PMID: 24976354.

Zorginstituut Nederland. Transparantiekalender indicatorset inflammatory bowel disease (IBD). Geraadpleegd op 23 maart 2018, via https://www.zorginzicht.nl/bibliotheek/Paginas/Transparantiekalender.aspx . 2017.

Geldigheid en Onderhoud

Module[9]	Regiehouder(s)[10]	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn[11]	Frequentie van beoordeling op actualiteit[12]	Wie houdt er toezicht op actualiteit[13]	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling[14]
	NVK	**2018**	**5 jaar**	**5 jaar**	**NVK**	**1. een prospectieve studie naar het nut van transitieprogramma.** **2. Ontwikkeling van een score model om succes van transitie te meten.**

Kennislacunes

1. Het is niet (onvoldoende) onderzocht wat de indicatoren zijn voor een succesvolle transitie bij jongeren met IBD.
2. Het is niet (onvoldoende) onderzocht welke model van transitie bij jongeren met IBD tot een succesvolle transitie leidt.
3. Het is niet/onvoldoende onderzocht of transfergereedheid bij jongeren met IBD tot een succesvolle transitie leidt.

[9] Naam van de module
[10] Regiehouder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regiehouders)
[11] Maximaal na vijf jaar
[12] (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar
[13] regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft
[14] Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1 tot 3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie[1]	Te ondernemen acties voor implementatie[2]	Verantwoordelijken voor acties[3]	Overige opmerkingen
Zorg voor een goede samenwerking, bestaande uit beiderzijdse betrokkenheid en open communicatie, tussen kindergeneeskunde en het team van de volwassenenzorg (MDL) om een transitieprogramma te bereiken.	1-3 jaar	Mogelijke toename van kosten gezien meer overleggen door beide partijen. Maar door complicaties en de daarbij, vaak dure, behandelingen te voorkomen kan het mogelijk weer kostenbesparend werken	Inzicht in de problematiek en nut van een transitieprogramma van zowel de kinderzorg als de zorg voor volwassenen	Onvoldoende motivatie/ middelen/ tijd.	Dit is het beginpunt; kom in gesprek met elkaar.	Kinder- & volwassen MDL-artsen	
Richt een transitieproces in volgens een protocol of zorgpad dat passend is bij de lokale situatie, waarin de volgende zaken geregeld zijn: • een transitie-coördinator, • zorgdragen van het vergroten van ziekte-specifieke kennis;	> 3 jaar	Mogelijke toename van kosten gezien mogelijk meer tijdsinvestering. Maar door complicaties en de daarbij, vaak dure, behandelingen te voorkomen kan het mogelijk weer kostenbesparend werken	Inzicht en kennis van zowel de kinder- als de zorg voor volwassenen. Tijdsinvestering Eventueel training van de transitiecoordninatie en andere betrokkene zorgprofessionals in het vergrote van kennis en zelfstandigheid.	Onvoldoende motivatie/ middelen /tijd.	Ontwikkelen van transitieprotocol/ zorgpad passende bij lokale situatie waarin de benoemde aanbevelingen zijn beschreven	Kinder- & volwassen MDL-artsen	

• zorgdragen voor het vergroten van ziekte-specifieke zelfmanagement/ verantwoordelijkheid; • flexibele timing van transfer, zorg voor een "warme" overdracht bestaande uit een brief met naast een samenvatting van de ziektegeschiedenis ook specifieke onderdelen van transitie, zoals niveau van kennis van ziekte en zelfstandigheid (zie bijlage voor een voorbeeldbrief). In bepaalde situatie (bijvoorbeeld bij lastige thuissituatie) is het wenselijk om naast de brief ook telefonisch/ via e-mail de patiënt over							

te dragen aan de nieuwe MDL-arts.							

[1] Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, et cetera.

[2] Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisitatie, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

[3] Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Evidence-tabellen

Niet van toepassing. Er zijn geen relevante studies gevonden die voldeden aan de PICO.

Zoekverantwoording

Niet van toepassing. Er zijn geen systematische literatuursearch verricht.

Module 5 Organisatie van zorg

Kinderen met een sterke verdenking op IBD dienen voor endoscopisch onderzoek verwezen te worden naar een kinderarts maag-, darm- en leverziekten (MDL) met ruime endoscopische ervaring. De endoscopist moet in staat zijn het macroscopisch beeld te beoordelen en in >90% van de culdoscopieën het einddoel te halen (intubatie van het terminale ileum). (1) Na de diagnose wordt de behandeling ingesteld door de kinderarts MDL. Als klinische remissie is bereikt met conventionele therapie, dan kan een kind afwisselend door de algemeen kinderarts en de kinderarts MDL worden gevolgd ("shared care"), mits de algemeen kinderarts op de hoogte is van de diagnostiek en behandeling van IBD, en er goed overleg plaatsvindt met de kinderarts MDL. Geadviseerd wordt dat ieder kind met IBD na het bereiken van klinische remissie tenminste éénmaal per jaar door de kinderarts MDL wordt gezien om te evalueren of de behandeling optimaal verloopt. Een alternatief voor shared care is telemonitoring, waarbij het kind aan de hand van online in te vullen symptoomscores en fecaal calprotectine metingen in de gaten gehouden wordt. (2) Op deze manier kunnen patient en ouders thuisblijven wanneer het kan, en naar het ziekenhuis komen wanneer het moet (zoals bijvoorbeeld bij een ernstige opvlamming).

Op dit moment is er nog geen genezing mogelijk voor patiënten met IBD, en kan de ziekte ook niet voorkómen worden. Het doel van de behandeling is daarom gericht op het bereiken van een zo lang mogelijk durende remissie en het verbeteren van de kwaliteit van leven. Regelmatige metingen van de ziekteactiviteit, tijdige medicamenteuze interventies, het monitoren van het effect van de behandeling en aandacht voor de psychosociale aspecten van IBD zijn noodzakelijk om de behandeldoelen te kunnen halen. Een holistische aanpak door een multidisciplinair team (bestaande uit medisch specialisten, verpleegkundigen (IBD-verpleegkundige, stomaverpleegkundige), diëtisten, maatschappelijk werkers en psychologen) wordt gezien als de optimale zorgvorm voor kinderen met IBD.

In 2017 verscheen een consensusrichtlijn van kinderartsen verenigd in European Crohn's and Colitis Organisation (P-ECCO), waarin 60 kwaliteitskenmerken worden genoemd voor gespecialiseerde kinder-IBD centra, onderverdeeld in zes domeinen (Turner, 2017).

Tabel 5.1 geeft een opsomming van deze kwaliteitskenmerken, die kunnen worden gebruikt om standaardisatie van de zorg te stimuleren. Ieder kinder-IBD centrum kan aan de hand van deze lijst beoordelen waar nog verbeteringen mogelijk zijn, en een plan maken om de zorg voor kinderen met IBD te optimaliseren.

Tabel 5.1 Kwaliteitskenmerken voor een kinder-IBD centrum (zoals genoemd in de p-ECCO consensusrichtlijn (Turner 2017)

Domein 1: Diagnostiek en behandelopties	
1	Jaarlijks worden tenminste 10 nieuwe kinderen met IBD gediagnosticeerd, of op een willekeurig moment worden tenminste 50 kinderen met IBD behandeld
2	Er wordt regelmatig gebruik gemaakt van een fecale biomarker voor het monitoren van ziekteactiviteit
3	Er is een wekelijkse polikliniek voor kinderen met IBD
4	Bij elk polikliniekbezoek wordt een symptoomscore (PUCAI of PCDAI) bepaald
5	Er is een database om op elk willekeurig moment de patiënten met actieve ziekte te kunnen identificeren
6	Er wordt regelmatig gebruik gemaakt van infliximab-dalspiegel metingen

7	Er wordt regelmatig gebruik gemaakt van thiopurine metabolieten bepalingen
8	Er is een database met een overzicht van alle kinderen die biologische therapie krijgen
9	Er wordt regelmatig gebruik gemaakt van TPMT bepalingen (genotype en fenotype)
10	Er wordt regelmatig gebruik gemaakt van adalimumab-metingen
Domein 2: Personele ondersteuning	
11	Er is tenminste één kinderarts die zich heeft gespecialiseerd in de IBD-zorg
12	Er zijn kinderchirurgen (of chirurgen voor volwassenzorg met ervaring in het opereren van kinderen)
13	Er is een (kinder)-MDL arts die geavanceerde endoscopische ingrepen kan uitvoeren, zoals ballondilatatie, enteroscopie en ERCP
14	Er is een patholoog met ervaring op het gebied van IBD
15	Er is een diëtist met ervaring op het gebied van IBD, waaronder voedingstherapie
16	Er is een IBD kinderverpleegkundige
17	Er is een kinderradioloog, er zijn voor kindzorg bekwame röntgen laboranten en er zijn uptodate protocollen voor echografie en MR-enterografie
18	Er is een kinderhepatoloog
19	Er is een psycholoog voor individuele psychologische begeleiding
20	Er is een kinderimmunoloog om “very early onset-IBD” te kunnen onderzoeken
21	Er is een kinderendocrinoloog, kinderinfectioloog, kindergynaecoloog, dermatoloog en kinderreumatoloog
22	Er is een kinderpsychiater
23	Er is een maatschappelijk werk(st)er
24	Er is een kinderhematoloog
Domein 3: Zorgstandaarden	
25	Diagnostiek en behandeling worden uitgevoerd volgens de geldende richtlijnen
26	Er is een protocol voor het toedienen van voedingstherapie
27	Er is een protocol voor het starten van biologische therapie (waaronder TB screening en standaard instructies voor verpleegkundigen met betrekking tot de infusies)
28	Gewicht, lengte, Tanner stadium en voedingstoestand worden bij ieder poliklinisch consult geregistreerd
29	Er is een protocol voor het monitoren van kinderen die een immuunmodulator gebruiken
30	Er is een protocol om steroid-afhankelijkheid te voorkomen
31	Er is een protocol voor het toedienen van intraveneus ijzer
32	Er is een protocol voor het toedienen van vaccinaties
33	Rondom de diagnostische endoscopie wordt een varicella titer bepaald
34	Er is een gekalibreerde stadiometer
35	Rondom de diagnostische endoscopie wordt een hepatitis B titer bepaald
Domein 4: Ondersteunende diensten	
36	Er kunnen kinderen worden opgenomen met dagelijkse visite door een kinderarts MDL gespecialiseerd in IBD
37	Er worden voldoende endoscopische procedures bij kinderen uitgevoerd
38	Endoscopieën worden ondersteund door een anesthesist
39	Er is een dagbehandelingsafdeling voor parenterale toediening van medicatie
40	Er kan een MR enterografie gemaakt worden, die beoordeeld wordt door een radioloog met ervaring in IBD bij kinderen
41	Er kan echo-onderzoek gedaan worden door een radioloog met ervaring in IBD bij kinderen
42	Er kan videocapsule onderzoek verricht worden
43	Er kan een MRCP gemaakt worden, die beoordeeld wordt door een radioloog met ervaring in kinderleverziekten
44	De botleeftijd kan gemeten worden bij kinderen met een groeiachterstand
45	Er kan een leverbiopsie gedaan worden
46	De botdichtheid kan gemeten worden met DEXA of QCT
47	Er kunnen dalspiegels van tacrolimus en cyclosporine bepaald worden
Domein 5: Toegankelijkheid voor patiënten	
48	In geval van een acute opvlamming kunnen patiënten binnen 24 tot 72 uur gezien worden
49	Er is een arts of IBD-verpleegkundige 24 uur per dag bereikbaar via een spoedlijn
50	Het gezin heeft de contactgegevens van het kinder-IBD team gekregen, waaronder een kinderarts, psycholoog, diëtist en verpleegkundige
51	Er zijn regelmatige bijeenkomsten van steungroepen
52	Er is foldermateriaal over kinder-IBD onderwerpen
53	Er zijn voorlichtingsbijeenkomsten
54	Er wordt patienttevredenheidsonderzoek verricht

Domein 6: Onderzoek en communicatie	
55	Er zijn regelmatig multidisciplinaire bijeenkomsten om complexe ziektegevallen en literatuur te bespreken
56	Er is een gestructureerd transitieprogramma
57	Alle leden van het kinder-IBD team volgens tenminste één IBD bijscholing per jaar
58	Er wordt wetenschappelijk onderzoek op het gebied van kinder-IBD verricht
59	Er worden nieuwe behandelingen gegeven in trial verband
60	De huisarts en verwijzend kinderarts worden middels regelmatige correspondentie op de hoogte gehouden van het ziektebeloop

Vanwege de ingrijpende aard van de aandoening is tijdige herkenning van medische en psychologische complicaties (zoals ondervoeding, groeiachterstand, vertraagde puberteitsontwikkeling, osteoporose, stemmings- en angststoornissen) nodig, om op gepaste wijze in te grijpen. Het is van belang dat de behandelend arts niet alleen zicht heeft op het beloop van de ziekteactiviteit, maar ook op de complicaties die de kwaliteit van leven nadelig kunnen beïnvloeden.

Samenwerking tussen centra kan worden bevorderd door landelijke registratie in een pediatrisch IBD-netwerk, in navolging van het Improve Care Now-netwerk in Noord-Amerika (4). Dit kan de basis vormen voor standaard integratie van patiëntinformatie, de ontwikkeling van richtlijnen en het opzetten van een kwaliteitsmanagementsysteem, hetgeen vervolgens wetenschappelijk en klinisch onderzoek kan bevorderen.

Literatuur

Fox VL. Clinical competency in pediatric endoscopy. J Ped Gastroenterol Nutr 1998;26(2):200-4. (1)

Heida A, Dijkstra A, Muller Kobold A, et al. Efficacy of home telemonitoring versus conventional follow-up: a randomized controlled trial among teenagers with Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis. 2018;28;12(4): 432-441. (2)

Turner D, Carle A, Steiner SJ, et al. Quality items required for running a paediatric Inflammatory Bowel Disease centre: an ECCO paper. Journal of Crohn's and Colitis. 2017;981–987. (3)

Siegel CA, Allen JI, Melmed GY. Translating improved quality of care into an improved quality of life for patients with inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11(8):908-12. (4)

Bijlage 1 Verslag Invitational conference

Notulen invitational conference richtlijn Inflammatoire Darmziekten bij Kinderen en Adolescenten

Datum : 12 januari 2017
Tijd : 14:00 – 17:00
Locatie **:** Bar Beton, Utrecht Centraal
Aanwezig : Hankje Escher (NVK, voorzitter richtlijn werkgroep), Jan Meeuse (NIV), Joyce Curvers (NVKC), Lisette 't Hart (NVvPsychiatrie), Fons Casius (VIG), Gijs Teeuwise (VIG), Irina Mostovaya (Kennisinstituut), Anouk Rozeboom (Kennisinstituut)

Genodigd maar niet aanwezig: Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen, Nederlands Huisartsen Genootschap, Nederlands Instituut van Psychologen, Landelijke Vereniging Medisch Psychologen, Nederlandse Vereniging van Diëtisten, Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, Nederlandse Vereniging voor Heelkunde, Nederlandse Vereniging voor Kinderchirurgie, Nederlandse Vereniging voor Pathologie, Nederlandse Vereniging voor Radiologie, Nederlandse Vereniging van Kinderverpleegkundigen, V&VN, Crohn en Colitis Ulcerosa Vereniging Nederland, Patiëntenfederatie Nederland, Stichting Kind & Ziekenhuis, Inspectie voor de Gezondheidszorg, Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra, Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen, Zorginstituut Nederland, Zorgverzekeraars Nederland, ZonMw

1. Opening
Hankje opent de vergadering en heet iedereen welkom. Er zijn geen mededelingen.

2. Voorstelronde (naam, organisatie en functie)
Iedereen stelt zichzelf kort voor.

3. Toelichting doel van de avond en proces richtlijnontwikkeling:
Doel van de avond is het verzamelen van input van verschillende partijen om uiteindelijk een complete richtlijn op te stellen. Hierbij wordt rekening gehouden met wat de stakeholders belangrijk vinden en wat er leeft. Hier zal bepaald worden welke punten wel en welke niet worden meegenomen in de richtlijn. Het zal een

multidisciplinaire richtlijn worden met een plan de implementatie te verbeteren, welke aansluit op de praktijk en de bestaande zorgprocessen.

De doelstelling is het ontwikkelen van een multidisciplinaire, helder afgebakende richtlijn waarin de patiënt centraal staat.

4. Bespreken raamwerk & prioriteiten (afbakening en inhoudelijke hoofdlijnen van de richtlijn)

De beoogde raamwerk wordt besproken.

- De rol van fecaal calprotectine bij diagnose en beloop van de ziekte (*nieuw*).
- Gebruik van biologicals bij de Ziekte van Crohn (*update van uitgangsvraag 20 en gedeelte van uitgangsvraag 21 van de richtlijn 2008*).
- Gebruik van biologicals bij colitis ulcerosa (*update van uitgangsvraag 26 en gedeelte van uitgangsvraag 27 van de richtlijn 2008*).
- Welke psychosociale zorg dient geboden worden bij kinderen/adolescenten met IBD? (*update van uitgangsvraag 42 van de richtlijn 2008*).
- Hoe kan transitie/transfer naar volwassenenzorg optimaal verlopen?
    - (*update van uitgangsvraag 48 van de richtlijn 2008*).

De aanwezigen zijn akkoord met het voorgestelde raamwerk.

5. Vervolgprocedure

De notulen van deze avond worden verspreid, en er is gelegenheid tot commentaar of aanvullingen hierop. De werkgroep zal alle besproken knelpunten bespreken, en een prioritering moeten maken (voor de richtlijn is maar beperkt budget en tijd beschikbaar, dus er zal een keuze gemaakt moeten worden). Met deze prioritering wordt het raamwerk voor de richtlijn opgesteld. Alle aanwezigen ontvangen de overwegingen voor prioritering en het raamwerk.

Als de conceptrichtlijn gereed is zal deze ter commentaar aan alle genodigden worden verstuurd, er is dan gelegenheid commentaar/suggesties te leveren. Dit commentaar wordt verwerkt in een voor autorisatie geschikte richtlijn. Autorisatie van de wetenschappelijke verenigingen in de kerngroep is nodig. Andere partijen krijgen de richtlijn ook ter informatie of autorisatie vastgesteld (procedures hiervoor verschillen per partij/vereniging).

6. Sluiting

Iedereen bedankt voor de komst en actieve participatie.

Bijlage 2 Implementatie bij de richtlijn update Inflammatoire darmziekten bij kinderen

Inleiding
In de richtlijn update van 2018 is voor 5 uitgangsvragen uit de eerdere richtlijn (van 2008) opnieuw een literatuursearch gedaan en zijn nieuwe aanbevelingen geformuleerd.

De aanbevelingen betreffen zowel diagnostiek als behandeling van de Ziekte van Crohn (ZvC) en colitis ulcerosa (CU) bij kinderen en jongeren tot 18 jaar, en zijn allen van belang voor de huidige praktijk van kinderartsen, en kinderartsen-MDL. Het hoofdstuk transitie zorg is essentieel voor de MDL-artsen, en zal overgenomen worden in de herziening richtlijn IBD bij volwassen patiënten. Voor de implementatie van de eerste richtlijn in 2008 werd een NVK-symposium georganiseerd, een aantal kleinere workshops rondom de academische centra gehouden en is een samenvatting in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde gepubliceerd. De richtlijn van 2008, vindbaar op de richtlijnen database (https://richtlijnendatabase.nl/) is in deze update modulair aangepast, en zal niet meer in boekvorm verschijnen. De periode van implementatie van de huidige richtlijn zal ook minder uitgebreid zijn, maar het is wel van belang dat behandelaars in Nederland goed op de hoogte zijn van de aanpassingen. Bij de implementatie voorziet men onderstaande punten, waarvoor suggesties worden gedaan.

Werkwijze
De werkgroep heeft per aanbeveling het volgende geïnventariseerd:
- belemmerende en bevorderende factoren;
- het tijdspad voor implementatie;
- verwachte impact op zorgkosten;
- randvoorwaarden voor implementatie;
- mogelijke oplossingen en verantwoordelijken.

Implementatie tijdlijn
Kennisnemen van richtlijn: 0 tot 1 jaar.

Impact op zorgkosten
- Gezien de bewijsvoering dat een normale uitslag van het calprotectine in de ontlasting de kans op het bestaan van IBD-minimaal tot nul reduceert, zal het aantal verrichtte endoscopieën mogelijk doen afnemen. Dit zou kunnen leiden tot kostenbesparing.
- Het effect van vroegere introductie in het ziektebeloop van biologicals zoals infliximab en adalimumab, is moeilijk te voorspellen. Enerzijds zal dit leiden tot betere ziektecontrole, en minder complicaties van de ziekte; anderzijds is bekend dat deze dure biologicals, en ook de iets minder dure biosimilars, de grootste kostenpost zijn in de volwassen IBD zorg in Nederland.
- In de module over psychosociale zorg wordt gepleit voor screening op veelvoorkomende problemen zoals angst en depressie en voor psychologische ondersteuning waar nodig. Dit heeft ongetwijfeld op korte termijn een

kostenverhogend effect, dat mogelijk op de lange termijn weer wordt gecompenseerd door minder zorggebruik en een beter ziektebeloop bij patiënten die minder last ervaren van hun chronische ziekte.
- Formele bekostiging van transitie van zorg is momenteel niet in het DBC-stelsel voorzien, aangezien het niet mogelijk is om met twee behandelaars (kinderarts-MDL en MDL-arts) beiden een DBC te openen voor dezelfde ziekte. Dit is een landelijk probleem dat speelt voor alle chronische ziektes. De module bepleit deze zorg goed te organiseren, afhankelijk van de lokale situatie. Totdat een transitie-DBC met tijdelijke dubbelbehandeling mogelijk wordt gemaakt, zal dit probleem in de lokale situatie moeten worden opgepakt.

Te ondernemen acties door verschillende stakeholders
Hieronder wordt per partij toegelicht welke acties zij kunnen ondernemen om de implementatie van de richtlijn te bevorderen.

Alle direct betrokken wetenschappelijk verenigingen/beroepsorganisaties: Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)
- Bekend maken van de richtlijn onder de leden. In eerste instantie zal een digitale versie beschikbaar komen op de website van de NVK.
- Publiciteit voor de richtlijn maken door over de richtlijn te publiceren in tijdschriften en te vertellen op congressen. Nationale publicatie in Praktische Pediatrie en het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde.
- Ontwikkelen van gerichte bijscholing/trainingen, bv actieve inzet om dit onderwerp in te brengen op refereeravonden.
- Ontwikkelen van PowerPointpresentatie, die gebruikt kan worden in het assistentenonderwijs.
- Ontwikkelen en aanpassen van patiënteninformatie. Er zal een versie van de richtlijn voor patiënten worden ontwikkeld in voor hen begrijpelijke taal en geplaatst op www.thuisarts.nl.
- Gezamenlijk afspraken maken over en opstarten van continu modulair onderhoud van de richtlijn.

De lokale vakgroepen/individuele medisch professionals
- Verspreiden van de richtlijn onder de leden. Het bespreken van de aanbevelingen in de vakgroepsvergadering en lokale werkgroepen.
- Aanpassen lokale patiënteninformatie op grond van de materialen die door de verenigingen beschikbaar gesteld zullen worden.
- Afstemmen en afspraken maken met andere betrokken disciplines om de toepassing van de aanbevelingen in de praktijk te borgen.

Het Kennisinstituut van Medisch Specialisten
- Toevoegen van richtlijn aan richtlijnendatabase (https://richtlijnendatabase.nl/)
- Opnemen van dit implementatieplan in de richtlijnendatabase op een voor alle partijen goed te vinden plaats.

Afstemming met MDL-artsen
Voor goede continuïteit van zorg is het van belang dat er geen grote verschillen bestaan in de behandeling van de ZvC en CU bij kinderen, jongeren en volwassenen. Afstemming

met de NVMDL heeft plaatsgevonden, waarbij is gekeken naar de Handleiding behandeling IBD volwassenen 2014 tot 2015. Ook zal de NVMDL bij de revisie van haar richtlijn afstemmen met de huidige herziene tekst van de richtlijn kinder-IBD. Het spreekt vanzelf dat de modules transitie van zorg in beide richtlijnen in grote lijnen overeenkomen.

Bijlage 3 Overzicht psychosociale problemen bij jongeren met IBD

Adolescenten met IBD lopen tegen verschillende psychosociale problemen aan, welke hieronder worden besproken; deze kunnen de kwaliteit van leven verlagen. Hieronder worden de verschillende problemen, de bekende risicofactoren en de verschillende behandelingen besproken.

Angst & Depressie

Angst- en depressieklachten komen vaker voor bij kinderen en adolescenten met IBD, vergeleken bij jongeren met andere chronische ziekten (Burke, 1989; Engstrom, 1992; Castaneda, 2013; Greenley, 2010) of gezonde leeftijdsgenoten (Loftus, 2011; Välsto, 2010).

Er wordt gedacht dat naast de verwerking van het hebben van een chronische ziekte, de 'brain-gut' axis of de inflammatie-depressie(/angst) hypothese een verklaring kan zijn voor het vaker voorkomen van angst/depressieve klachten (Bonaz, 2013). Inflammatie ligt aan de basis van IBD, maar verhoogde inflammatoire parameters worden ook gevonden bij angstige en depressieve patiënten (Vogelzangs, 2106). Daarnaast is het bekend dat er manieren zijn waarop inflammatoire cytokines de bloed-hersen barrière kunnen passeren en bepaalde hersenstructuren kunnen beïnvloeden. De inflammatie-depressie(/angst) hypothese stelt dat inflammatie bij IBD een patiënt kwetsbaar maakt voor angst en depressie, maar ook andersom: angst en depressie kunnen een opvlamming van de intestinale inflammatie induceren.

Er moet onderscheid worden gemaakt tussen angstige en depressieve symptomen en een daadwerkelijke angst- of depressieve stoornis. Het eerste wordt gemeten met een (zelfrapportage) vragenlijst, het tweede wordt vastgesteld met een diagnostisch psychiatrisch interview. Er zijn 2 studies beschikbaar die angst/ depressieve stoornissen hebben gemeten, de rest van de studies onderzocht angst/ depressieve symptomen. Zoals te zien in Tabel 1 varieert de prevalentie van angstsymptomen bij jongeren met IBD van 4.4 tot 39%, en van depressieve symptomen van 5.1 tot 41.6%. Er zijn twee studies die opvallen doordat ze een lage prevalentie rapporteren. In de studie van Walter (2016) valt op dat ze alleen adolescenten geïncludeerd hebben waarbij de ziekte in remissie was, die alleen orale medicatie gebruikten (mochten geen steroïden zijn), en langer dan 1 jaar IBD hadden. Deze selectie op de 'ongecompliceerde' IBD-patiënt kan hier de lage prevalentiecijfers verklaren. Als vergelijking, bij gezonde Nederlandse kinderen tussen 0 en 12 jaar rapporteren de ouders angst/depressieve problemen in 4 tot 8%. Daarnaast is de prevalentie van angst- en depressieve stoornissen bij gezonde Nederlandse jongeren tussen 13 en 18 jaar respectievelijk 10% en 3%. Over de prevalentie van angst- en depressieve symptomen is weinig bekend (www.nji.nl). De manier waarop adolescenten omgaan met moeilijke situaties (ook wel coping genoemd) zoals een chronische ziekte heeft invloed op hun welbevinden, het ontstaan van angst/depressieve klachten en de kwaliteit van leven. Meestal wordt onderscheid gemaakt tussen adaptieve coping welke effectief is op lange termijn (probleemoplossende houding, steun zoeken) en maladaptieve coping; vermijdende en passieve strategieën die op korte termijn verlichting geven maar niet effectief zijn op lange termijn. Er zijn aanwijzingen dat jongeren met IBD, net als volwassenen met IBD, vaker gebruik maken van vermijdende

maladaptieve coping strategieën welke geassocieerd zijn met angst/depressieve klachten (McCombie 2013).

Tabel 1 Prevalentie angst en depressie

Studie	Angstsymptomen	Depressieve symptomen
Castaneda, 2013 (13 tot 19 jaar, N=34)		33%
Giannakopoulos, 2016 (8 tot 18 jaar, n=85)		14%
Herzer, 2011 (13 tot 17 jaar, N=62)	15%	
Jayanath, 2014 (7 tot 17 jaar, N=26)		23.1%
Kilroy, 2011(9 tot 17 jaar, N=79)	39%	
Reigada, 2011 (12 tot 17 jaar, N=36)	22%	30%
Reigada, 2015 (9 tot 18 jaar, N=93)	30%	
Reigada, 2016 (9 tot 17 jaar, n=86)	27% mild verhoogd 15% klinische symptomen	
Schuman, 2013 (13 tot 17 jaar, N=122)	20%	
Szigethy, 2007 (11 tot 17 jaar, N=156)		41.6%
Van Tilburg, 2017 (8 tot 18 jaar, n=127)	7%	8%
Walter 2016 (11 tot 18 jaar, N=161)	4.4%	5.1%
	Angststoornis	**Depressieve stoornis**
Engelmann, 2015 (10 tot 18 jaar, n=47, diagnostisch interview)	6.4%	17.0%
Srinath, 2014 (9 tot 17 jaar, N=765)		28.4%

Gevoel van eigenwaarde /zelfvertrouwen

Er zijn enkele studies die zelfvertrouwen hebben onderzocht, met wisselende resultaten. Sommige studies rapporteren een verlaagd zelfvertrouwen bij adolescenten met IBD (Mackner, 2006; Engstrom, 1999), een andere studie toont dat het vergelijkbaar is met gezonde leeftijdsgenoten (Lindfred, 2008). Adolescenten met IBD zien zichzelf anders dan hun leeftijdsgenoten en willen graag 'normaal' gevonden worden (Nicholas, 2007).

Gezinsfunctioneren

IBD beïnvloedt niet alleen de adolescent zelf, maar kan ook impact hebben op het gezin. Het leven met een onvoorspelbare ziekte als IBD kan onzekerheid en spanning met zich meebrengen en de balans in een gezin verstoren. Daarnaast moet er in de gezinsroutine ruimte gemaakt worden voor ziekenhuisbezoek, het gebruik van medicatie en aandacht voor de mogelijke bijwerkingen van medicamenten (Gray, 2013). Ook moeten ouders alert zijn op tekenen van een opvlamming van de ziekte, moeten ze frequente medische beslissingen maken voor hun kind en maken ouders (en patiënten) zich vaak zorgen over impact van de ziekte op de toekomst. Dit geheel kan stress geven in het gezin, welke het gezinsfunctioneren negatief kan beïnvloeden en een risicofactor is voor angst en depressie bij het kind (Gray, 2013; Guilfoyle, 2014). Daarnaast wordt ook gezien dat ouders zelf moeite hebben om hiermee om te gaan en mentale problemen ontwikkelen (Knez, 2014; Werner, 2015). De resultaten van studies naar gezinsfunctioneren bij IBD zijn gemengd, enkele rapporteren verstoord gezinsfunctioneren, anderen tonen dat het vergelijkbaar is met gezinnen zonder zieke kinderen (Mackner, 2013; Herzer, 2010).

Sociaal functioneren

De symptomen van IBD kunnen jongeren beperken in hun sociaal functioneren, dat wil zeggen, hun sociaal gedrag (deelname aan sociale activiteiten), sociale vaardigheden en (sociaal) aanpassingsvermogen. Er is bekend dat vroege problemen in het sociaal functioneren een voorspeller zijn voor problemen op latere leeftijd (Mackner, 2013). Een meta-analyse van Greenley (2010) toont dat het sociaal functioneren van jongeren met IBD slechter is dan van gezonde jongeren, maar vergelijkbaar is met jongeren met andere chronische ziekten (Greenley, 2010). Daarnaast hebben jongens en jongeren die IBD krijgen in de adolescentie een hoger risico op slechter sociaal functioneren (Mackner, 2013)

Schoolfunctioneren

Het hebben van IBD beïnvloedt hoe jongeren functioneren op school, dit omvat schoolprestaties, hoeveel jongeren aan- of afwezig zijn, het sociaal functioneren in de schoolcontext en het behaalde opleidingsniveau. Er zijn weinig studies die dit onderzoeken en de studies die er zijn, zijn klein en hebben vaak een retrospectief cross-sectioneel design. Mackner et al. onderzocht 92 adolescenten (50 met IBD, 42 gezonde leeftijdsgenoten) en toont dat adolescenten met IBD significant vaker schooldagen missen, dat een (niet significant) groter deel een ondergemiddeld eindcijfer en speciale onderwijsvoorzieningen nodig had (Mackner, 2012). De case control studie van Assa et al. toont dat patiënten met IBD vier keer zoveel schooldagen missen dan gezonde leeftijdsgenoten en dat jongeren met IBD minder vaak meedoen met buitenschoolse activiteiten, slechts één derde van de gemiste dagen kwam door geplande ziekenhuisafspraken (Assa,2015). Als we kijken naar schoolprestaties toont een case control studie in 337 kinderen met IBD en 3093 kinderen zonder IBD, dat schoolprestaties niet significant verschillen (Singh, 2015), maar jongeren met IBD ervaren wel dat hun ziekte hun schoolprestaties negatief beïnvloeden (Mackner, 2013). Angst en/of depressieve klachten blijken risicofactoren voor zowel schoolverzuim (Mackner, 2012) als slechtere schoolprestaties (Singh, 2015). Ondanks de beperkte beschikbare literatuur laat de praktijk zien dat jongeren vaak moeite hebben op school. Ze zijn frequent afwezig, ofwel door aan de ziekte gerelateerde problemen (actieve darmontsteking, ziekenhuisbezoek en behandelingen), of door de psychosociale gevolgen die het hebben van IBD met zich meebrengt. Veel van de gespecialiseerde IBD-centra voor kinderen hebben dan ook een onderwijsconsulent in dienst, die scholen kan adviseren en waar nodig kan bemiddelen tussen de jongere/ ouders en school.

Risicofactoren voor en impact van psychologisch/ psychosociale problemen

Het identificeren van risicofactoren voor psychologische problemen kan behandelend artsen/verpleegkundigen helpen om patiënten met een verhoogd risico te identificeren. Een recente systematische review van Brooks (2016) toont dat mogelijke risicofactoren kunnen zijn: latere leeftijd bij diagnose, lage socio-economische status, corticosteroïd gebruik, stress bij ouders en een actieve darmziekte (Schuman, 2013; Castaneda, 2013; Reed Knight, 2014; Reigada, 2015; Giannopolous, 2016). In aanvulling daarop zijn er aanwijzingen dat maladaptieve coping geassocieerd is met angst/depressive klachten en lagere kwaliteit van leven (McCombie 2013). Het hebben van psychosociale problemen kan vergaande invloed hebben op zowel het omgaan met de ziekte, hoe de (last van de) ziekte beleefd wordt, als het beloop ervan (Brooks, 2016). Er wordt gezien dat jongeren

meer buikpijnklachten ervaren (Srinath, 2014), dat ze vaker therapieontrouw zijn (Gray, 2012; Reed Knight, 2013; Leleiko, 2013), met als mogelijk gevolg opvlammingen van de ziekte (Reigada, 2013; Reigada, 2016), ziekte gerelateerde complicaties, ziekenhuisopnames, of zelfs operaties. Daarnaast hebben patiënten vaker slaapproblemen (Benhayon, 2013), gebruiken ze vaker psychofarmaca (Loftus, 2011; Virta, 2014), hebben een lagere kwaliteit van leven (Kilroy, 2011; Reigada, 2013; Mackner, 2013) en een hogere zorgconsumptie (Reigada, 2013; Reigada, 2016).

Behandeling van psychosociale problemen bij jongeren met IBD

Verschillende psychologische interventies zijn onderzocht bij jongeren met IBD, zoals psycho-educatie (Grootenhuis, 2009; Jelenova, 2016), interventie gericht op vaardigheden (Hayutin, 2009) of coping skills (Reed Knight, 2012), steungroepen (Szigethy, 2009), hypnose (Shaoul, 2009), of een zomerkamp (Plevinsky, 2014; Salazar, 2014). Al deze interventies werden aangeboden aan ongescreende adolescenten met IBD, dat wil zeggen dat er geen psychologische screening aan vooraf ging. Enkele studies beperkten zich wel tot meisjes als doelgroep (Hayutin, 2009; Szigethy, 2009; Reed Knight, 2012). Al deze studies hebben een lage kwaliteit omdat het observationele studies zijn met een kleine steekproefgrootte zonder controlegroep.

Naast bovengenoemde interventies is er onderzoek naar cognitieve gedragstherapie (CGT) verricht. Cognitieve gedragstherapie is de enige overtuigend aangetoonde evidence based behandeling voor angst en depressieklachten, ook bij adolescenten (Nederlands Jeugdinstituut, angst/depressie: wat werkt). CGT richt zich op het opsporen en corrigeren van vertekeningen of fouten in het denken en heeft als doel situaties weer reëler en evenwichtiger te leren beoordelen, waardoor gevoelens en gedrag veranderen in positieve richting. Aanleren van adaptieve copingsstrategien is hier een essentieel onderdeel van. Om bestaande CGT protocollen beter te laten aansluiten bij jongeren met IBD, zijn er onderzoeksgroepen die aanpassingen hebben gedaan aan bestaande protocollen. Deze aanpassingen richten zich met name op de ’illness narrative’ (eigen ervaringen omtrent het hebben van IBD), (ouderlijke) psychoeducatie (hoe angst/depressie en IBD samenhangen en elkaar kunnen versterken) en het omvormen van maladaptieve ziekte-gerelateerde cognities.

Voor zowel angst (Reigada, 2014) als depressie (Szigethy, 2007) zijn deze protocollen gepubliceerd en zijn er met deze protocollen studies verricht. Voor angst zijn dit enkel nog pilotstudies (Reigada, 2013), voor depressie zijn er ook gerandomiseerde studies verricht die worden besproken onder uitgangsvraag 2. Daarnaast is er een studieprotocol gepubliceerd (Van den Brink, 2016) die een randomized controlled trial beschrijft waarin adolescenten en jongvolwassen IBD-patiënten met milde (subklinische) angst en/of depressieklachten gerandomiseerd worden aan een IBD-specifieke cognitieve gedragstherapie of een controlegroep. Gedurende een jaar worden zowel de angst/depressieklachten als het medisch ziektebeloop vervolgd. De resultaten van deze trial worden komend jaar verwacht.

Literatuur

Assa A, Ish-Tov A, Rinawi F, et al. School Attendance in Children With Functional Abdominal Pain and Inflammatory Bowel Diseases. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015;61(5):553-7. PMID: 25950089.

Benhayon D, Youk A, McCarthy FN, et al. Characterization of relations among sleep, inflammation, and psychiatric dysfunction in depressed youth with Crohn disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013;57(3):335-42. PMID: 23591911.

Bonaz B. Inflammatory bowel diseases: a dysfunction of brain-gut interactions? Minerva Gastroenterol Dietol. 2013;59(3):241-59. PMID: 23867945.

van den Brink G, Stapersma L, El Marroun H, et al. Effectiveness of disease-specific cognitive-behavioural therapy on depression, anxiety, quality of life and the clinical course of disease in adolescents with inflammatory bowel disease: study protocol of a multicenter randomised controlled trial (HAPPY-IBD). BMJ Open Gastroenterol. 2016;3(1):e000071. PMID:26966551.

Brooks AJ, Rowse G, Ryder A, et al. Systematic review: psychological morbidity in young people with inflammatory bowel disease – risk factors and impacts. Aliment Pharmacol Ther. 2016;44(1):3-15. PMID: 27145394.

Burke P, Meyer V, Kocoshis S, et al. Depression and anxiety in pediatric inflammatory bowel disease and cystic fibrosis. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1989;28(6):948-51. PMID: 2808268.

Castaneda AE, Tuulio-Henriksson A, Aronen ET, et al. Cognitive functioning and depressive symptoms in adolescents with inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 2013;19(10):1611-7. PMID: 23538788.

Engelmann G, Erhard D, Petersen M, et al. Health-related quality of life in adolescents with inflammatory bowel disease depends on disease activity and psychiatric comorbidity. Child Psychiatry Hum Dev. 2015;46(2):300-7. PMID: 24838299.

Engstrom I. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: mental health and family functioning. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1999;28(4):S28-33. PMID: 10204521.

Engström I. Mental health and psychological functioning in children and adolescents with inflammatory bowel disease: a comparison with children having other chronic illnesses and with healthy children. J Child Psychol Psychiatry. 1992;33(3):563-82. PMID: 1577899.

Giannakopoulos G, Chouliaras G, Margoni D, et al. Stressful life events and psychosocial correlates of pediatric inflammatory bowel disease activity. World J Psychiatry. 2016;6(3):322-8. PMID: 27679771.

Gray WN, Denson LA, Baldassano RN, et al. Treatment adherence in adolescents with inflammatory bowel disease: the collective impact of barriers to adherence and anxiety/depressive symptoms. J Pediatr Psychol. 2012;37(3):282-91. PMID:22080456.

Gray WN, Graef DM, Schuman SS, et al. Parenting stress in pediatric IBD: relations with child psychopathology, family functioning, and disease severity. J Dev Behav Pediatr. 2013;34(4):237-44. PMID: 23669870.

Greenley RN, Hommel KA, Nebel J, et al. A meta-analytic review of the psychosocial adjustment of youth with inflammatory bowel disease. J Pediatr Psychol. 2010;35(8):857-69. PMID: 20123705.

Grootenhuis MA, Maurice-Stam H, Derkx BH, et al. Evaluation of a psychoeducational intervention for adolescents with inflammatory bowel disease.Eur J Gastroenterol Hepatol. 2009;21(4):430-5. PMID: 19382342.

Guilfoyle SM, Gray WN, Herzer-Maddux M, et al. Parenting stress predicts depressive symptoms in adolescents with inflammatory bowel disease. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2014;26(9):964-71 PMID: 25003746.

Hayutin LG, Blount RL, Lewis JD, et al. Skills-based group intervention for adolescent girls with inflammatory bowel disease Clin Case Stud; 2009;8(5):355-365.

Herzer M, Denson LA, Baldassano RN, et al. Patient and parent psychosocial factors associated with health-related quality of life in pediatric inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011;52(3):295-9. PMID: 21297508.

Herzer M, Godiwala N, Hommel KA, et al. Family functioning in the context of pediatric chronic conditions. J Dev Behav Pediatr. 2010;31(1):26-34, PMID: 20081433.

Jayanath S, Lee WS, Chinna K, et al. Depressive symptoms in children with chronic gastrointestinal disorders. Pediatr Int. 2014;56(4):583-7. PMID: 24617982.

Jelenova D, Prasko J, Ociskova M, et al. Psychoeducation of adolescents with inflammatory bowel diseases and their families. Act Nerv Super Rediviva. 2016;58(1):33-39.

Kilroy S, Nolan E, Sarma KM. Quality of life and level of anxiety in youths with inflammatory bowel disease in Ireland. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011;53(3):275-9. PMID: 21865974.

Knez R, Vlasic-Cicvaric I, Samarin RM, et al. Parental psychopathology in children with inflammatory bowel disease-A pilot study results Socijalna Psihijatrija. 2014;42(2):80-85.

LeLeiko NS, Lobato D, Hagin S, et al. Rates and predictors of oral medication adherence in pediatric patients with IBD. Inflamm Bowel Dis. 2013;19(4):832-9. PMID: 23446336.

Loftus EV Jr, Guérin A, Yu AP, et al. Increased risks of developing anxiety and depression in young patients with Crohn's disease. Am J Gastroenterol. 2011;106(9):1670-7. PMID: 21537359.

Mackner LM, Crandall WV, Szigethy EM. Psychosocial functioning in pediatric inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2006;12(3):239-44. PMID: 16534426.

Mackner LM, Greenley RN, Szigethy E, et al. Psychosocial issues in pediatric inflammatory bowel disease: report of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013;56(4):449-58. PubMed PMID: 23287808.

Mackner LM, Vannatta K, Crandall WV. Gender differences in the social functioning of adolescents with inflammatory bowel disease. J Clin Psychol Med Settings. 2012;19(3):270-6. PMID: 22407222.

McCombie AM, Mulder RT, Gearry RB. How IBD patients cope with IBD: a systematic review. J Crohns Colitis. 2013 Mar;7(2):89-106. doi: 10.1016/j.crohns.2012.05.021. Epub 2012 Jun 18. Review. PubMed PMID: 22718016.

Nicholas DB, Otley A, Smith C, et al. Challenges and strategies of children and adolescents with inflammatory bowel disease: a qualitative examination. Health Qual Life Outcomes. 2007;5:28. PMID: 17531097.

Plevinsky JM, Greenley RN. Exploring health-related quality of life and social functioning in adolescents with inflammatory bowel diseases after attending camp oasis and participating in a Facebook group. Inflamm Bowel Dis. 2014;20(9):1611-7. PMID: 25025714.

Nederlands Jeugdinstituut: Cijfers over angst en stemmingsproblemen. In: https://www.nji.nl/nl/Depressie-Probleemschets-Cijfers-Cijfers-over-angst--en-stemmingsproblemen. Accessed March 6, 2018.

Nederlands Jeugdinstituut: Depressie en angst: wat werkt. In: https://www.nji.nl/Depressie-Praktijk-Wat-werkt / https://www.nji.nl/Angststoornissen-Praktijk-Wat-werkt. Accessed March 6, 2018.

Reed-Knight B, Lobato D, Hagin S, et al. Stability of emotional and behavioral functioning in youth with inflammatory bowel disease Child Health Care. 2014;43(2):151-168.

Reed-Knight B, Lobato D, Hagin S, et al. Depressive symptoms in youth with inflammatory bowel disease compared with a community sample. Inflamm Bowel Dis. 2014;20(4):614-21. PMID: 24518604.

Reed-Knight B, McCormick M, Lewis JD, Blount RL. Participation and attrition in a coping skills intervention for adolescent girls with inflammatory bowel disease. J Clin Psychol Med Settings. 2012;19(2):188-96. PMID: 22076655.

Reed-Knight B, Lewis JD, Blount RL. Behavioral functioning in youth with inflammatory bowel disease: perceived barriers as mediator of medication adherence. J Pediatr Psychol. 2013;38(3):309-20. doi: 10.1093/jpepsy/jss122. Epub 2012 Dec 17. PubMed PMID: 23248344.

Reigada LC, Benkov KJ, Bruzzese JM, et al. Integrating illness concerns into cognitive behavioral therapy for children and adolescents with inflammatory bowel disease and co-occurring anxiety. J Spec Pediatr Nurs. 2013;18(2):133-43. PMID: 23560585.

Reigada LC, Bruzzese JM, Benkov KJ, et al. Illness-specific anxiety: implications for functioning and utilization of medical services in adolescents with inflammatory bowel disease. J Spec Pediatr Nurs. 2011;16(3):207-15. PMID: 21702881.

Reigada LC, Hoogendoorn CJ, Walsh LC, et al. Anxiety symptoms and disease severity in children and adolescents with Crohn disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015;60(1):30-5. PMID: 25187105.

Reigada LC, McGovern A, Tudor ME, et al. Collaborating with pediatric gastroenterologists to treat co-occurring inflammatory bowel disease and anxiety in pediatric medical settings Cogn Behav Pract; 2014;21(4):372-385

Reigada LC, Satpute A, Hoogendoorn CJ, et al. Patient-reported Anxiety: A Possible Predictor of Pediatric Inflammatory Bowel Disease Health Care Use. Inflamm Bowel Dis. 2016;22(9):2127-33. PMID: 27482980.

Salazar G, Heyman MB. Benefits of attending a summer camp for children with inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014;59(1):33-8. PMID: 24590221.

Schuman SL, Graef DM, Janicke DM, et al. An exploration of family problem-solving and affective involvement as moderators between disease severity and depressive symptoms in adolescents with inflammatory bowel disease. J Clin Psychol Med Settings. 2013;20(4):488-96 PMID: 23793840.

Shaoul R, Sukhotnik I, Mogilner J. Hypnosis as an adjuvant treatment for children with inflammatory bowel disease. J Dev Behav Pediatr. 2009;30(3):268. PMID: 19525722.

Singh H, Nugent Z, Brownell M, et al. Academic Performance among Children with Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Study. J Pediatr. 2015;166(5):1128-33. PMID: 25598305.

Srinath AI, Goyal A, Zimmerman LA, et al. Predictors of abdominal pain in depressed pediatric inflammatory bowel disease patients. Inflamm Bowel Dis. 2014;20(8):1329-40. PMID: 24983975.

Szigethy E, Hardy D, Craig AE, et al. Girls connect: effects of a support group for teenage girls with inflammatory bowel disease and their mothers. Inflamm Bowel Dis. 2009;15(8):1127-8. PMID: 18972566.

Szigethy E, Kenney E, Carpenter J, et al. Cognitive-behavioral therapy for adolescents with inflammatory bowel disease and subsyndromal depression. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2007;46(10):1290-8. PMID: 17885570.

van Tilburg MAL, Claar RL, Romano JM, et al. Psychological Factors May Play an Important Role in Pediatric Crohn's Disease Symptoms and Disability. J Pediatr. 2017;184:94-100.e1. PMID: 28238483.

Väistö T, Aronen ET, Simola P, et al. Psychosocial symptoms and competence among adolescents with inflammatory bowel disease and their peers. Inflamm Bowel Dis. 2010;16(1):27-35. PMID: 19575356.

Virta LJ, Kolho KL. Antidepressant use among paediatric patients with recent-onset inflammatory bowel disease: a nationwide case control study in Finland. J Paediatr Child Health. 2014;50(7):562-5. PMID: 24612280.

Vogelzangs N, de Jonge P, Smit JH, et al. Cytokine production capacity in depression and anxiety. Transl Psychiatry. 2016;6(5):e825. doi: 10.1038/tp.2016.92. PubMed PMID: 27244234; PubMed Central PMCID: PMC5070051.

Walter JG, Kahn SA, Noe JD, et al. Feeling Fine: Anxiety and Depressive Symptoms in Youth with Established IBD. Inflamm Bowel Dis. 2016;22(2):402-8. PMID: 26756694.

Bijlage 4 Strength and difficulties questionnaire

SDQ: Strenghts and difficulties questionnaire
De SDQ is bedoeld om kinderen met een hoog risico op psychosociale problemen op te sporen. De SDQ meet de aanwezigheid van psychosociale problemen, de sterke kanten van het kind en de invloed van psychosociale problemen op het dagelijks functioneren.

De vragenlijst bevat in totaal 25 items, die betrekking hebben op de volgende vijf subschalen:
1. Hyperactiviteit / aandachtstekort
2. Emotionele problemen
3. Problemen met leeftijdsgenoten
4. Gedragsproblemen
5. Pro-sociaal gedrag

Met behulp van de SDQ kan een Totale Probleemscore en een score op elk van de vijf subschalen berekend worden, waarvan de schaal emotionele problemen en gedragsproblemen het betrouwbaarst zijn gebleken.
De SDQ is voor verschillende varianten (d.w.z. voor verschillende informanten) en in verschillende talen beschikbaar beschikbaar, zie de website http://www.sdqinfo.com/.
Voor de scoring wordt gebruik gemaakt van de gegevens uit de handleiding van het TNO.
Bij een verhoogde score wordt aanvullend onderzoek en beoordeling door een psycholoog geadviseerd.
Hieronder staan aanbevolen afkappunten voor de totale SDQ score en schaalscores voor emotionele en gedragsproblemen.

Tabel 1 Aanbevolen afkappunten **SDQ Totale Probleemscore** bij gebruik van de SDQ in het kader van een periodiek onderzoek

SDQ versie	Aanbevolen leeftijd voor afname*	Normaal	Grensgebied	Verhoogd
SDQ Ouderversie 2-4 jaar	3-4 jaar	0 - 8	9-11	12 of hoger
SDQ Ouderversie 4-17 jaar	4-7 jaar 7-11 jaar 13-14 jaar	0-10 0-10 0-8	11-14 11-13 9-11	15 of hoger 14 of hoger 12 of hoger
SDQ zelf-rapportage 11-17 jaar	13-14 jaar 15-17 jaar	0-10 0-12	11-13 13-15	14 of hoger 16 of hoger
SDQ leerkracht 4-17 jaar	4-7 jaar	0-6	7-9	10 of hoger

*Op deze leeftijden is de validiteit van de SDQ onderzocht en goed bevonden.

Tabel 2 Aanbevolen afkappunten **SDQ Emotionele Probleemscore** bij gebruik van de SDQ in het kader van een periodiek onderzoek

SDQ versie	Aanbevolen leeftijd voor afname*	Normaal	Verhoogd
SDQ Ouderversie 2-4 jaar	3-4 jaar**	0-2	3 of hoger
SDQ Ouderversie 4-17 jaar	4-7 jaar 7-11 jaar 13-14 jaar	0-3 0-4 0-3	4 of hoger 5 of hoger 4 of hoger
SDQ zelf-rapportage 11-17 jaar	13-14 jaar** 15-17 jaar	0-4 0-5	5 of hoger 6 of hoger
SDQ leerkracht 4-17 jaar	4-7 jaar	0-1	2 of hoger

*Op deze leeftijden is de validiteit van de SDQ onderzocht.
**Bij deze SDQ versie is de sensitiviteit van de SDQ Emotionele Probleemschaal laag (<0,50)

Tabel 3 Aanbevolen afkappunten **SDQ Gedrag Probleemscore** bij gebruik van de SDQ in het kader van een periodiek onderzoek

SDQ versie	Aanbevolen leeftijd voor afname*	Normaal	Verhoogd
SDQ Ouderversie 2-4 jaar	3-4 jaar	0-3	4 of hoger
SDQ Ouderversie 4-17 jaar	4-7 jaar 7-11 jaar 13-14 jaar	0-2 0-2 0-2	3 of hoger 3 of hoger 3 of hoger
SDQ zelf-rapportage 11-17 jaar	13-14 jaar 15-17 jaar**	0-2 0-3	3 of hoger 4 of hoger
SDQ leerkracht 4-17 jaar	4-7 jaar**	0-5	6 of hoger

*Op deze leeftijden is de validiteit van de SDQ onderzocht
**Bij deze SDQ versie is de sensitiviteit van de SDQ Gedrags Probleemschaal laag (<0,50)

Hieronder vindt u de SDQ vragenlijst voor jongeren 11-17 jaar

	Niet waar	Een beetje waar	Zeker waar
Ik probeer aardig te zijn tegen anderen. Ik houd rekening met hun gevoelens	☐	☐	☐
Ik ben rusteloos, ik kan niet lang stilzitten	☐	☐	☐
Ik heb vaak hoofdpijn, buikpijn, of ik ben misselijk	☐	☐	☐
Ik deel gemakkelijk met anderen (snoep, speelgoed, potloden, enz.)	☐	☐	☐
Ik word erg boos en ben vaak driftig	☐	☐	☐
Ik ben nogal op mijzelf. Ik speel meestal alleen of bemoei mij niet met anderen	☐	☐	☐
Ik doe meestal wat me wordt opgedragen	☐	☐	☐
Ik pieker veel	☐	☐	☐
Ik help iemand die zich heeft bezeerd, van streek is of zich ziek voelt	☐	☐	☐
Ik zit constant te wiebelen of te friemelen	☐	☐	☐
Ik heb minstens één goede vriend of vriendin	☐	☐	☐
Ik vecht vaak. Het lukt mij andere mensen te laten doen wat ik wil	☐	☐	☐
Ik ben vaak ongelukkig, in de put of in tranen	☐	☐	☐
Andere jongeren van mijn leeftijd vinden mij over het algemeen aardig	☐	☐	☐
Ik ben snel afgeleid, ik vind het moeilijk om me te concentreren	☐	☐	☐
Ik ben zenuwachtig in nieuwe situaties. Ik verlies makkelijk mijn zelfvertrouwen	☐	☐	☐
Ik ben aardig tegen jongere kinderen	☐	☐	☐
Ik word er vaak van beschuldigd dat ik lieg of bedrieg	☐	☐	☐
Andere kinderen of jongeren pesten of treiteren mij	☐	☐	☐
Ik bied vaak anderen aan hun te helpen (ouders, leerkrachten, kinderen)	☐	☐	☐
Ik denk na voor ik iets doe	☐	☐	☐
Ik neem dingen weg die niet van mij zijn thuis, op school of op andere plaatsen	☐	☐	☐
Ik kan beter met volwassenen opschieten dan met jongeren van mijn leeftijd	☐	☐	☐
Ik ben voor heel veel dingen bang, ik ben snel angstig	☐	☐	☐
Ik maak af waar ik mee bezig ben. Ik kan mijn aandacht er goed bij houden	☐	☐	☐

Zie ook: Theunissen, M.H.C.; Wolff de, M.; Grieken van, A.; Mieloo, C. (2016). *Handleiding voor het gebruik van de SDQ binnen de Jeugdgezondheidszorg. Vragenlijst voor het signalering van psychosociale problemen bij 3-17 jarigen.* TNO, Leiden. Te vinden op: https://www.ggdghorkennisnet.nl/?file=30694&m=1477563633&action=file.download

Bijlage 5 Afspraken herziening richtlijn IBD 2008

Bij deze herziening van de richtlijn Inflammatoire Darmziekten bij Kinderen en Adolescenten zijn er 5 nieuwe modules gemaakt, te weten:

1) Diagnostische waarde van fecaal calprotectine.
2) Biologicals als behandeling van colitis ulcerosa.
3) Biologicals als behandeling van de ziekte van Crohn.
4) Psychosociale problematiek bij kinderen met IBD.
5) Transitie van zorg.

Deels hoofdstukken vervangen, een deel bestaande hoofdstukken zijn aangepast om aan te sluiten bij nieuwe hoofdstukken.

In de nieuwe richtlijn herziening is de titel kinder-gastroenteroloog vervangen door kinderarts-MDL. Deze aanpassing is doorgevoerd in de gehele richtlijntekst, ook de modules uit 2008.

Bijlage 6 Hoofdstukken aangepast uit de richtlijn IBD 2008

Hoofdstuk 3 Diagnostiek

Uitgangsvraag 1 Symptomen

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

Inleiding

De incidentie van IBD bij kinderen in de algemene populatie is laag. Zo laag dat er huisartsen zijn die gedurende hun hele werkzame leven nooit één nieuw kind met IBD zullen diagnosticeren (gemiddeld één nieuw kind met de ziekte van Crohn (= ZvC) of Colitis ulcerosa (= CU) < 16 jaar per gemiddelde praktijk, per 65 jaar). Een algemene kinderarts zal gemiddeld één nieuw kind < 16 jaar per drie jaar zien. Met name voor de ZvC geldt dat de klachten waarmee kinderen met IBD zich presenteren (buikpijn, slechte eetlust of moeheid) veel voorkomen en vaak als functioneel worden beschouwd. Het herkennen van een kind met IBD kan dan ook als een uitdaging voor iedere huisarts, maar ook voor iedere kinderarts, worden gezien.
De literatuur is gezocht via Pubmed en Embase van januari 1993 tot oktober 2005, op onder meer de trefwoorden *'sensitivity and specificity'; AND diagnos* OR predict* OR accura* AND medical-history-taking OR signs and symptoms OR failure-to- thrive* in combinatie met de algemeen gebruikte trefwoorden voor IBD. Dit leverde 127 titels op. Na selectie van de studies uitgevoerd bij of gebaseerd op kinderen en adolescenten en na beoordeling van het abstract op informatie over een relatie tussen aanwezigheid van IBD en (familie)anamnese, bevindingen bij lichamelijk onderzoek, en laboratoriumonderzoek bleven 14 studies over (Binder 2004, Sawczenko 2003, Langholz 1997, Mamula 2002, IBD Working Group 2005, Khan 2002, Fagerberg 2005, Hyams 1994, Weinstein 2003, Probert 1993, Cipolla 1996, Gilat 1987 Cabrera-Abreu 2004, Olafsdottir 2002). Op basis van expertopinie werden nog vier bronnen toegevoegd (Van der Zaag-Loonen 2004, American Academy of Pediatrics 2005, Russell 2004, Peeters 2000).

Wetenschappelijke onderbouwing

Bij ongeveer 6-7% van de patiënten met IBD manifesteren de eerste symptomen zich vóór de leeftijd van 15 jaar (Binder 2004). De mediane leeftijd waarop symptomen begonnen, was 12 jaar (0-14jaar) (Binder 2004, van der Zaag-Loonen 2004, Sawczenko
2003). In een onderzoek bij kinderen onder de vijf jaar, werd slechts bij één van de 82 kinderen de diagnose gesteld voor het tweede levensjaar (Langholz 1997). Het patroon van een zeer lage incidentie van IBD voor het 10e levensjaar (< 2 per 105 per jaar bij 0-9 jaar) met een sterk toenemende incidentie rond de puberteit (7 per 105 per jaar bij 10-19 jaar) en een verder oplopende incidentie in adolescentie (12 per 105 per jaar bij 20-29 jaar) wordt in veel onderzoeken gezien (Binder 2004). De gemiddelde incidentie van IBD in Nederland bij kinderen onder de 18 was in de periode van 1999 tot 2001, 5,2 per 105 per jaar (van der Zaag-Loonen 2004).
De verdenking van IBD bij kinderen moet al ontstaan bij aanhoudende diarree (≥ 4 weken) of recidiverende klachten (≥ 2 episoden in zes maanden) zoals buikpijn en diarree. Bijkomend rectaal bloedverlies en onbedoeld gewichtsverlies maken de kans op IBD groter (IBD Working Group 2004). De combinatie van diarree, buikpijn en gewichtsverlies komt slechts voor bij een vierde van de kinderen met IBD (Sawczenko 2003). Jonge kinderen met de ZvC kunnen zich presenteren met vage klachten, malaise of milde buikklachten (Sawczenko 2003, IBD Working Group 2005).
Uit ongecontroleerd onderzoek bij verwezen kinderen met IBD komen de volgende cijfers: buikpijn kwam bij 54 tot 94% van de kinderen met IBD voor, diarree bij 56 tot 91% en rectaal bloedverlies bij 22 tot 94%. Rectaal bloedverlies werd meer gezien bij kinderen met CU (84 tot 94%) dan bij kinderen met de ZvC (22 tot 67%). Gewichtsverlies of groeivertraging kwam bij 31 tot 58% van de kinderen voor (Sawczenko 2003, Mamula 2002, Langholz 1997). De gepresenteerde symptomen verschilden nauwelijks in de verschillende leeftijdsgroepen. Perianale symptomen zoals fistels, fissura ani of perianale abcedering kwamen minder voor (7 tot 34%) en alleen bij kinderen met de ZvC (Sawczenko 2003, Mamula 2002, Langholz 1997).

Aanhoudende of recidiverende buikpijn wordt veel gepresenteerd aan de huisarts. Er bestaat geen onderzoek van ongeselecteerde patiënten waaruit blijkt dat pijnfrequentie, ernst van de pijn of lokalisatie van de pijn in staat zijn te differentiëren tussen functionele buikpijn en IBD. Alleen de aanwezigheid van alarmsymptomen, zoals rectaal bloedverlies en gewichtsverlies, groeivertraging en aanhoudende of recidiverende diarree, lijken enige onderscheidende waarde te hebben (American Academy of Pediatrics 2005). In vergelijkend onderzoek bij verwezen kinderen met een verdenking van IBD bleek dat ook de meeste kinderen zonder IBD veelal buikpijn (fout-positieven 75%) en diarree hadden (foutpositieven 30-70%) (Khan 2002, Fagerberg 2005). Rectaal bloedverlies en gewichtsverlies waren specifieker (percentage fout-positieven 8-50% en 8% respectievelijk) (Khan 2002, Fagerberg 2005). Binnen het spectrum van CU en de ZvC is een scala aan extra-intestinale verschijnselen beschreven. Extra-intestinale verschijnselen kunnen al optreden voordat sprake is van gastro-intestinale symptomen. Bij 25 tot 35% van de kinderen met IBD manifesteert zich ten minste één extra-intestinaal symptoom in het beloop van hun aandoening. De meest voorkomende bevindingen zijn trommelstokvingers (10 tot 30% van de kinderen met IBD) en stomatis aphthosa (20% van de kinderen met de ZvC en 5% bij CU).
Huidaandoeningen zoals erythema nodosum komen met name bij de ZvC voor (3%).
75% van de kinderen met erythema nodosum ontwikkelt ook een artritis. Het meest aangedaan zijn knie en enkel. Ongeveer de helft van de kinderen met huid- of gewrichtsklachten heeft ook oogklachten (conjunctivitis, uveitis, scleritis en (acute) episcleritis). Aandoeningen van lever, nier en pancreas, en cardiale en pulmonale aandoeningen zijn beschreven in relatie tot IBD, maar zijn zeer zeldzaam (Hyams 1994). De grootste (en enige overtuigend aangetoonde) risicofactor voor het krijgen van IBD is het hebben van een familielid met IBD (Russell 2004, Peeters 2000, Weinstein 2003, Probert 1993, Cipolla 1996, Gilat 198, Mamula 2002). De kans op IBD voor een kind met een eerstegraadsfamilielid met IBD is 10 tot 15 keer zo groot als bij een kind zonder een dergelijk familielid (Russell 2004, Peeters 2000). De aard van de aandoening (ZvC of CU) is vaak hetzelfde binnen families. De meeste nieuwgediagnosticeerde kinderen met IBD hebben echter géén positieve familieanamnese (*sporadic cases*). Bij chronische diarree wordt in eerste instantie een direct preparaat van de feces onderzocht om een parasitologische oorzaak uit te sluiten. Virus- en bacteriekweken zijn bij chronische diarree niet zinvol. Bij acute klachten van diarree, buikpijn en rectaal bloedverlies moet men ook alert zijn op een onderliggende IBD. In dit geval is het wel zinvol om met een feceskweek een bacteriële infectie uit te sluiten. Het aantonen van een bacteriële infectie sluit echter het bestaan van een inflammatoire darmziekte niet uit!
Slechts enkele onderzoeken evalueerden de diagnostische waarde van aanvullend laboratoriumonderzoek bij het identificeren van kinderen *at risk* voor IBD.
Beattie et al. onderzochten 91 kinderen (gemiddelde leeftijd 11 jaar) die waren verwezen met buikpijn, diarree, rectaal bloedverlies, gewichtsverlies of orale ulceraties. Alle kinderen kregen een uitgebreid bloedonderzoek (hemoglobine, leukocyten, trombocyten, BSE, albumine en CRP). Met behulp van onder meer ileocolonoscopie werd bij 26 kinderen de diagnose ZvC gesteld, bij 13 kinderen de diagnose CU, bij drie kinderen de diagnose *indeterminate* colitis (IC), 12 kinderen kregen andere diagnoses en bij 37 kinderen waren de bevindingen van ileocolonoscopie niet afwijkend. Het CRP differentieerde het best tussen de kinderen met IBD en de kinderen zonder afwijkingen: 100% van de kinderen met de ZvC en 60% van de kinderen met CU hadden een verhoogd CRP vergeleken met geen enkel van de kinderen zonder afwijkingen. Het BSE discrimineerde minder goed met een verhoogd BSE bij 85% van de kinderen met de ZvC en 23% van de kinderen met CU versus een normaal BSE bij de kinderen zonder endoscopische afwijkingen. Alle andere laboratoriumwaarden hadden veel minder discriminerend vermogen.
Aanvullend bloedonderzoek naar het Hb, trombocytenaantal en de bezinkingsnelheid (BSE) gaven bij symptomatische, verwezen kinderen de beste discriminatie tussen kinderen met en zonder IBD (voor de combinatie van de drie testen samen: sensitiviteit 91% (95% c.i 83-96%); specificiteit 80% (95% c.i 66-90%)). De toevoeging van het BSE gaf de minste aanvullende informatie (Khan 2002, Cabrera-Abreu 2004).
~~De laatste jaren wordt onderzoek gedaan naar de relatie tussen fecaal calprotectine (een eiwit aantoonbaar in feces) en inflammatoire darmziekten (Fagerberg 2005, Olafsdottir 2002). Fagerberg et al. onderzochten 36 kinderen die waren verwezen op verdenking van een colitis. Bij alle kinderen werd de feces onderzocht en een ileocolonoscopie verricht. Twintig kinderen kregen de diagnose IBD (22 kinderen hadden inflammatoire afwijkingen bij endoscopie). Bij alle 22 kinderen met endoscopische afwijkingen was het fecaal calprotectine veel hoger dan bij de kinderen zonder~~

~~endoscopische afwijkingen. Deze bepaling is in Nederland nog niet opgenomen in het pakket van de diagnostische centra of huisartsenlaboratoria.~~ Sinds de publicatie van de 2008 IBD-richtlijn is er veel wetenschappelijk onderzoek verschenen over de waarde van het fecaal calprotectine bij het selecteren van kinderen en adolescenten met een verdenking op IBD voor endoscopie (zie uitgangsvraag 1A van de 2018 IBD-richtlijn).

Conclusies

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

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

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

Overwegingen

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

Aanbevelingen

Bij kinderen en adolescenten met aanhoudende diarree (≥ 4 weken) of recidiverende (≥ 2 episoden in zes maanden) buikpijn en diarree moet de huisarts of kinderarts (ook) aan IBD denken. Aanvullende informatie over de kans op IBD krijgt de huisarts of kinderarts door: te vragen naar rectaal bloedverlies en ongewild g • ewichtsverlies;
• te vragen naar het familiair voorkomen van IBD;
• gewicht en lengte te meten en deze te relateren aan eerdere groeicurven;
• naast de buik ook het perineum te onderzoeken op fistels, abcessen, fissura ani of andere perianale afwijkingen.

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

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

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

Referenties

American Academy of Pediatrics. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Technical Report. Chronic Abdominal Pain in Children. Pediatrics 2005;115:e370-81.

Beattie RM, Walker-Smith JA, Murch SH. Indications for investigation of chronic gastrointestinal symptoms. Arch Dis Child 1995;73(4):354-5.

Binder V. Epidemiology of IBD during the twentieth century: an integrated view. Best Practice & Research Clinical Gastroenterol 2004;18:463-79.

Cabrera-Abreu JC, Davies P, Matek Z, Murphy MS. Performance of blood tests in diagnosis of inflammatory bowel disease in a specialist clinic. Arch Dis Child 2004;89(1):69-71.

Cipolla C, Magliocco A, Oliva L, Cottone M. Familial aggregation of inflammatory bowel disease in a mediterrenean area. Eur J Epidemiol 1996;12:205-10.

~~Fagerberg UL, Loof L, Myrdal U, Hansson LO, Finkel Y. Colorectal inflammation is well predicted by fecal calprotectin in children with gastrointestinal symptoms. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;40(4):450-5.~~

Gilat T, Hacohen D, Lilos P, Langman MJS. Childhood factors in ulcerative colitis and Crohn's disease. An international cooperative study. Scand J Gastroenterol 1987;22:1009-24.

Hyams JS. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in children. J Pediatric Gastroenterol & Nutr 1994;19:7-21.

IBD Working Group ESPGHAN. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis. Th Porto Criteria. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;41:1-7.

Khan K, Schwarzenberg SJ, Sharp H, Greenwood D, Weisdorf-Schindele S. Role of serology and routine laboratory tests in childhood inflammatory bowel disease.Inflamm Bowel Dis 2002;8(5):325-9.

Langholz E. Munkholm P, Krasilnikoff PA, Binder V. Inflammatory bowel disease with onset in childhood. Clinical features, morbidity, and mortality in a regional cohort. Scand J Gastroenterol 1997;32:139-47.

Mamula P, Telega GW, Markowitz JE, Brown KA, Russo PA, Piccoli DA, et al. Inflammatory bowel disease in children 5 years of age and younger. Am J Gastroenterol 2002;97:2005-10.

~~Olafsdottir E, Aksnes L, Fluge G, Berstad A. Faecal calprotectin levels in infants with infantile colic, healthy infants, children with inflammatory bowel disease, children with recurrent abdominal pain and healthy children. Acta Paediatr 2002;91(1):45-50.~~

Peeters M, Cortot A, Vermeire S, Colombel JF. Familial and Sporadic inflammatory Bowel Disease: Different Entities? Inflammatory Bowel Diseases 2000;6:314-20.

Probert CSJ, Jayanthi V, Hughes AO, Thompson JR, Wicks ACB, Mayberry JF. Prevalence and family risk of ulcerative colitis and Chrohn's disease: an epidemiological study among Europeans and South Asians in Leicestershire. Gut 1993;34:1547-51.

Russell RK, Satsangi J. IBD: a family affair. Best Practice & Research Clinical Gastroenterol 2 • 004;18:525-39.

Sawczenko A, Sandhu BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. Arc Dis Chil 2003;88:995-1000.

Van der Zaag-Loonen HJ, Casparie M, Taminiau JAJM, Escher JC, Rodrigues Pereira R, Derkx HHF. The incidence o pediatric inflammatory bowel disease in the Netherlands: 1999-2001. J Ped Gastroenterol & Nutr 2004;38:302-7.

Weinstein TA, Levine M, Pettei MJ, Gold DM, Kessler BH, Levine JJ . Age and family history at presentation of pediatric inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003;37:609-13.

Hoofdstuk 6 Onderhoudsbehandeling bij de ziekte van Crohn

Uitgangsvraag 21 Onderhoudsbehandeling

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

Inleiding

De ziekte van Crohn (ZvC) is een chronische ziekte met exacerbaties en rustige periodes.
Met onderhoudsbehandeling wordt geprobeerd de kinderen met de ZvC zo goed mogelijk in remissie te houden, complicaties van de ziekte te beperken en vooral een goede groei en ontwikkeling te waarborgen. In de twee *behandeldiagrammen ZvC bij kinderen Fig 1 en Fig 2*) wordt de volgorde van de verschillende behandelmogelijkheden aangeduid. De behandeldiagrammen zijn gebaseerd op de uitgangsvragen in de 2008 richtlijn die gaan over voedingstherapie en prednison (uitgangsvraag 30-32

en uitgangsvraag 17), gecombineerd met de evidence vanuit de 2018 update (uitgangsvraag 20) en de meest recente Europese ECCO-ESPGHAN richtlijn (Ruemmele, 2014), aangevuld met expert opinion van de werkgroep. Bij de wetenschappelijke onderbouwing wordt nader ingegaan op de beschikbare literatuur over de te gebruiken medicamenten. Voor het werkingsmechanisme, de bijwerkingen en het monitoren van de therapie wordt verwezen naar *bijlage 1 van de 2008 IBD-richtlijn*. Wanneer remissie is geïnduceerd met voedingstherapie is veelal reeds gestart met azathioprine ~~(tenzij sprake is van milde ziekte, niet gelokaliseerd in het colon) of gekozen voor een onderhoudsbehandeling met voedingstherapie (~~zie *uitgangsvraag 30 van de 2008 IBD-richtlijn*). Als azathioprine tijdens de remissie-inductie is gestart zal dit gecontinueerd worden als onderhoudsbehandeling.
~~Als dit niet het geval is, wordt geadviseerd azathioprine te starten als onderhoudsbehandeling zodra een recidief optreedt ondanks onderhoudsbehandeling met voedingstherapie of in gevallen waarbij is afgewacht (milde gevallen, waarbij colitis niet op de voorgrond staat).~~ Bij azathioprine-intolerantie of onvoldoende werkzaamheid is methotrexaat een goed alternatief. Indien noch met azathioprine, noch met methotrexaat steroïdvrije remissie kan worden bereikt, is er een indicatie voor behandeling met infliximab. Infliximab onderhoudsbehandeling wordt dan gecombineerd met een van de immuunmodulatoren (azathioprine of methotrexaat). Als ondanks infliximab geen blijvende remissie bestaat, dient chirurgie te worden overwogen of overleg plaats te vinden met een IBD-centrum waar mogelijk een klinische studie loopt met een van de nieuwe behandelingsmogelijkheden.
Selectie van literatuur via PubMed en Medline vond plaats met de sleutelwoorden *"Crohns disease", "inflammatory bowel disease", "mesalazine", "mesalamine", "5-ASA", "sulphasalazine", prednison, prednisolon, methotrexate, infliximab, azathioprine, "pediatric"*, in de leeftijdsgroepen (*limit to*) *child 0-18 years*, gepubliceerd in de afgelopen 10 jaar. De gevonden literatuur werd nogmaals handmatig geselecteerd op ziektebeeld, therapie en leeftijd. Jaargangen 2004 tot en met 2006 van het tijdschrift JPGN en IBD werden doorzocht op relevante artikelen.

Wetenschappelijke onderbouwing

Aminosalicylaten (5-ASA: mesalazine of sulfasalazine)
Barden (1989) liet zien dat ook na zes maanden er nog klinisch effect was van de ingestelde therapie met mesalazine. Helaas ontbreken cijfers over het voorkomen van exacerbaties en was deze studie opgezet om bijwerkingen te signaleren in vergelijking met eerder gebruikte sulfasalazine bij de ZvC. Deze studie liet zien dat indien er een overgevoeligheid was tijdens het gebruik van sulfasalazine, in de meeste gevallen mesalazine goed werd verdragen.

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

Prednison

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

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

Het belangrijkste onderzoek dat is verricht naar het effect van thiopurines bij kinderen met de ZvC is af komstig van Markowitz (2000). Hij verrichte een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek bij 55 kinderen kinderen met de ZvC bij wie de diagnose minder dan acht weken tevoren was gesteld. De kinderen kregen een behandeling met prednison 40 mg per dag en daarnaast 6-MP 1,5 mg/kg/dag of een placebo. Het recidiefpercentage dat binnen 18 maanden was opgetreden was lager (9%) in de groep met 6-MP dan in de placebogroep (47%). Hiernaast waren alle kinderen in de 6-MP groep

prednisonvrij na de studieperiode versus de helft van de placebogroep. Fuentes (2003) onderzocht in een groep van 30 kinderen met de ZvC de groei voor en na de start met azathioprine (3 mg/kg/dag). Er was een verbetering te zien in de groei na initiatie van azathioprine (p=0,08). Voor opmerkingen over *therapeutic drug monitoring*: zie *uitgangsvraag 18 van de 2008 IBD-richtlijn*; over langetermijneffecten, gecombineerde behandeling met infliximab en het moment van staken van azathioprine: zie *uitgangsvraag 19 van de 2008 IBD-richtlijn*.

Methotrexaat

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

Infliximab

~~In 2003 verscheen er een *case report* (Lionetti) over twee kinderen met een refractaire ZvC in remissie door de behandeling met elke acht weken intraveneuze toediening van 5 mg/kg infliximab. In 2003 presenteerde Lionetti een onderzoek naar het effect van vroege toediening van infliximab. In deze studie werden twee kinderen geïncludeerd met een refractaire ZvC die acht infusies ontvingen, bij deze twee patiënten was het mogelijk exacerbaties te voorkomen. Een retrospectief onderzoek naar de tolerantie en het effect van infliximab bij 88 kinderen met Crohn (Lamireau 2004) liet gunstige resultaten zien op korte termijn.~~

~~Slechts 7% van de patiënten kreeg meer dan 10 infusies met 5 mg/kg infliximab. Helaas worden de resultaten van deze patiënten niet apart benoemd in deze studie. Wel traden er niet significant meer bijwerkingen op in deze groep. In een retrospectieve studie van de Ridder et al. in 2004 behouden zes van de 30 kinderen met een refractaire ZvC (zonder fistels) een blijvende remissie tijdens infliximab. Recent is een gerandomiseerde, klinische multicenterstudie (REACH) verricht met als doel het bepalen van de effectiviteit en veiligheid van infliximab bij kinderen en adolescenten met matige tot ernstige ZvC. Honderdtwaalf patiënten (leeftijd 6-17 jaar) met matige tot ernstige ZvC ondanks behandeling met immuunmodulatie en/of corticosteroïden, werden behandeld met infliximab 5 mg/kg in week 0, 2 en 6. Honderddrie patiënten werden gerandomiseerd in week 10 en kregen elke acht (n=52) of elke 12 weken (n=51) infliximab tot aan week 46. Bij 54 weken was 56% van de patiënten (29/52) die elke acht weken een infliximabinfuus hadden gekregen, in klinische remissie (PCDAI ≤ 10), in tegenstelling tot 24% (12/51) in de 12-wekengroep ($p < 0,001$). (Hyams 2007)~~

Antibiotica

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

Conclusies

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

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

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

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

~~**Niveau 2**~~	~~Er zijn aanwijzingen dat onderhoudstherapie met infliximab bij kinderen met een refractaire ZvC exacerbaties voorkomt.~~ ~~*B Hyams 2007; C de Ridder 2004, Lionetti 2003*~~

Aanbevelingen

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

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

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

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

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

Literatuur

Akobeng AK, Gardener E. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced • remission in Crohn'sDisease. Cochrane Database Syst Rev 2005, Issue 1. Art. No.: CD003715.

Barden L, Lipson A, Pert P, Walker-Smith JA. Mesalazine in childhood inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 1989;6:597-603.

Cottone M, Camma C. Mesalamine and opvlamming prevention in Crohn's disease. Gastroenterology 2000;119:597.

~~Friesen CA, Calabro C, Christenson K, Carpenter E, Welchert E, Daniel JF, et al. Safety of infliximab treatment in pediatric patients with inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroentol Nutr 2004;39(3):265-9.~~

~~Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johanns J, et al; REACH Study Group. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. Gastroenterology 2007;132(3):863-73.~~

~~Lamireau T, Cezard JP, Dabadie A, Goulet O, Lachaux A, Turck D, et al. Efficacy and tolerance of infliximab in children and adolescents with Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 2004;10:745-50.~~

~~Lionetti P, Bronzini F, Salvestrini C, Bascietto C, Canani RB, De Angelis GL, et al. A Respons to infliximab is related to disease duration in paediatric Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2003;18:425-31.~~
Lochs H, Mayer M, Fleig WE, Mortensen PB, Bauer P, Genser D, et al. Prophylaxis of postoperative opvlamming in Crohn's disease with mesalamine: European Cooperative Crohn's Disease Study VI. Gastroenterology 2000;118:264-73.
Mack DR. Methotrexate in patients with CD after 6-MP. J Pediatr 1998;132:830-5.
Markowitz J, Rosa J, Grancher K, Aiges H, Daum F. Long term 6-mercaptopurine treatment in adolescents with Crohn's disease. Gastroenterology 1990;99:1347-51.
Markowitz J. Randomized, multicenter, placebo-controlled trial in newly diagnosed CD. Gastroenterology 2000;119 895-902.
Remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 2002;(4):CD000544.
~~Ridder L de, Escher JC, Bouquet J, et al. IFX therapy in 30 patients with refractory pediatric Crohn's disease with and without fistulas in the Netherlands. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004;39:46-52.~~
Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, et a. European Crohn's and Colitis Organisation; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. J Crohns Colitis. 2014 Oct;8(10):1179-207.
Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K, Peeters M, Penninckx F, Aerts R, Kerremans R. Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. Gastroenterology 1995;108(6):1617-21.
Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. Gut 2006;55 (Suppl 1):i16-35.
Uhlen S, Belbouab R, Narebski K, Goulet O, Schmitz J, Cezard JP, et al. Efficacy of methotrexate in pediatric Crohn's disease: a French multicenter study. Inflamm Bowel Dis 2006;12(11):1053-7.

Hoofdstuk 7 Medicamenteuze therapie voor colitis ulcerosa

Uitgangsvraag 22 Medicamenteuze therapie als remissie-inductie bij colitis ulcerosa

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

Inleiding

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

Wetenschappelijke onderbouwing

De wetenschappelijke onderbouwing voor medicamenteuze behandeling staat beschreven bij de verschillende uitgangsvragen over aminosalicylaten (*uitgangsvraag 23 van de 2008 IBD-richtlijn*), prednison afhankelijkheid (*uitgangsvraag 24 van de 2008 IBD-richtlijn*), azathioprine (*uitgangsvragen 25 en 28 van de 2008 IBD-richtlijn*), infliximab en ciclosporine (*uitgangsvraag 26 van de 2008 IBD-richtlijn)*.

Bij kinderen met CU is slechts één prospectieve gerandomiseerde studie gedaan, waarbij het effect van olsalazine versus sulfasalazine werd onderzocht. (Ferry 1993) De literatuur over de behandeling van CU bij kinderen bestaat voornamelijk uit reviews gebaseerd op resultaten van studies bij volwassenen, aangevuld met retrospectieve data van kleinere aantallen kinderen. Op basis van deze ervaring en de studies bij volwassenen wordt aangenomen dat de aminosalicylaten (5-ASA en sulfasalazine) werkzaam zijn als eerste behandeling.

~~In onderstaand stroomschema (*figuur 3*), gebaseerd op de wetenschappelijke onderbouwing bij *uitgangsvraag 23, 24, 25 en 26* aangevuld met *expert opinions*, worden afhankelijk van het wel of niet bereiken van klinische remissie destappen van de behandeling beschreven.~~ Het Behandeldiagram CU bij kinderen is gebaseerd op de uitgangsvragen in de 2008 richtlijn die gaan over mesalazine en prednison (uitgangsvraag 23 en 24), gecombineerd met de evidence vanuit de 2018 update (uitgangsvraag 26) en de meest recente Europese ECCO-ESPGHAN richtlijn (Turner 2018), aangevuld met expert opinion van de werkgroep.

~~Als eerste behandeling van CU worden orale aminosalicylaten (sulfasalazine of mesalazine (5-ASA)) aanbevolen, in combinatie met rectale toediening van aminosalicylaten. In *uitgangsvraag 23 van de 2008 IBD-richtlijn* wordt nader ingegaan op dosering en toedieningswijze van de aminosalicylaten. Bij onvoldoende effect van de aminosalicylaten wordt prednison gegeven. Bij ernstige ziekte die onvoldoende reageert op intraveneuze behandeling met steroïden, dreigt colectomie. In *uitgangsvraag*~~

~~*25 en 26 van de 2008 IBD-richtlijn* wordt ingegaan op de plaatsbepaling van ciclosporine en infliximab als remissie-inductietherapie bij ernstige CU, waarbij colectomie dreigt. Azathioprine wordt geïntroduceerd als steroïdafhankelijkheid dreigt (zie *uitgangsvraag 27 van de 2008 IBD-richtlijn*).~~
Bij alle medicamenteuze behandelingen is het van belang te onderkennen dat de ziekte CU (in tegenstelling tot de ZvC) te genezen is door colectomie. Juist bij kinderen met een chronisch persisterende ziekteactiviteit, die weliswaar weinig klachten hebben en 'alleen'onvoldoende groei, somberheid en/of chronische anemie, dient te worden overwogen of chirurgie niet verstandiger is dan blijvend behandelen met immuunmodulerende onderhoudsmedicatie.

Aanbevelingen (zie ook ~~stroomschema - figuur 3~~ *Behandeldiagram CU bij kinderen*)

De medicamenteuze behandeling van CU:
De eerste behandeling van CU bestaat uit orale en rectale • aminosalicylaten
(zie *uitgangsvraag 23 van de 2008 IBD-richtlijn*).
• Bij onvoldoende effect van aminosalicylaten wordt gestart met prednison oraal.
• Bij onvoldoende effect van prednison oraal wordt, naast intraveneuze voeding, prednison intraveneus gestart.
~~• Bij onvoldoende effect van prednison intraveneus is ciclosporine intraveneus een mogelijkheid (zie *uitgangsvraag 25*).~~
~~• Bij onvoldoende effect van ciclosporine is colectomie (zie *uitgangsvraag 38*) geïndiceerd.~~

~~Er zijn aanwijzingen dat infliximab een veelbelovende behandeling is bij refractaire CU. Op de korte termijn lijkt het veilig te zijn (mede op basis van studies bij kinderen met de ZvC), terwijl langetermijngegevens nog niet voorhanden zijn. Prospectieve studies met langetermijnfollow-up dienen de plaatsbepaling en de waarde bij het voorkómen van colectomie duidelijk te maken. Momenteel wordt afgeraden kinderen met refractaire CU met infliximab te behandelen buiten studieverband. Bovenstaande aanbevelingen zijn samengevat in het stroomschema op pagina 125.~~

Literatuur

Barabino A, Tegaldo L, et al. Severe attack of ulcerative colitis in children: Retrospective clinical • survey. Digest Liver Dis 2002;34(1):44-9.

Escher JC, Taminiau JAJM, et al. Treatment of inflammatory bowel disease in childhood: Best available evidence. Inflamm Bowel Dis 2003;9(1):34-58.

Gold DM, Levine JJ , et al. Prolonged medical therapy for severe pediatric ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 1995;90(5):732-5.

Gremse DA, Crissinger KD. Ulcerative colitis in children: medical management. Paediatr Drugs 2002;4(12):807-15.

Heyman MB, Kirschner BS, et al. Children with early-onset inflammatory bowel disease (IBD): analysis of a pediatric IBD consortium registry. J Pediatr 2005;146(1):35-40.

Hyams J, Davis P, et al. Clinical outcome of ulcerative proctitis in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1997;25(2):149-52.

Kim SC, Ferry GD. Inflammatory bowel diseases in pediatric and adolescent patients: Clinical, therapeutic, and psychosocial considerations. Gastroenterology 2004;126(6):1550-60.

Tomomasa T, Kobayashi A, et al. Working Group of the Japanese Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Guidelines for treatment of ulcerative colitis in children. Pediatr Int 2004;46(4):494-6.

Turner D, Ruemmele FM, et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care- an Evidence-Based Guideline from ECCO and ESPGHAN. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 May 30. doi: 10.1097/MPG.0000000000002035. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29851766.

Uitgangsvraag 14 Diagnostisch onderzoek tijdens het beloop van de ziekte

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

Inleiding

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

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

Overige overwegingen

Het zeker stellen van de diagnose

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

Aanbevelingen

Het verdient aanbeveling gedurende het ziektebeloop een niet-classificerende IBD-diagnose om te zetten in de ZvC of CU. Bij de classificatie zijn de volgende aspecten behulpzaam:
- presentatie van het ziektebeloop in de tijd;
- uitkomst van noodzakelijke beeldvorming en follow-upendoscopie met beoordeling van histologie van de biopten.

Het volgen van het effect en bijwerkingen van de ingestelde therapie

Het volgen van het effect van de ingestelde therapie zal tijdens de eerste fase na het vaststellen van de diagnose en het starten van de therapie intensief zijn. Ten eerste is de beoordeling van het effect van ingestelde medicatie mogelijk op basis van de beschrijving van de ernst van de ziekte. De patiënt laat immers geen effect zien, vertoont een klinische respons op medicatie of zal in klinische remissie komen. Hiervoor zijn klinische indices beschikbaar, zoals de *Pediatric Crohn's Disease Activity Index* (PCDAI) voor de ZvC en de *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index* (PUCAI) voor CU (zie *bijlage 3*). Met het toepassen van deze indices is het mogelijk géén effect, een klinische respons of een klinische remissie vast te stellen. Ten tweede kennen de meeste medicamenten die worden gebruikt bij de behandeling van IBD, een groot scala aan bijwerkingen, waarvan een aantal ernstig kan zijn. Wekelijkse controles zijn geïndiceerd bij het opstarten van corticosteroïden, thiopurines, methotrexaat en infliximab (zie *bijlage 1*). Bij succesvolle introductie kan worden volstaan met een regelmatige controle, die varieert qua tijdsinterval per medicament van enkele maanden tot een half jaar (zie *bijlage 1*). Een duidelijke uitleg over voor te schrijven medicamenten en hun bijwerkingen en afspraken over de follow-up aan kind en ouders zijn dan ook noodzakelijk. Sinds de publicatie van de 2008 IBD-richtlijn is er veel wetenschappelijk onderzoek verschenen over de rol van fecaal calprotectine bij het monitoren van het beloop van IBD. (zie uitgangsvraag 14A en 14B van de 2018 IBD-richtlijn).

Aanbevelingen

Gebruik FCP om het verloop van de ziekte in de tijd te monitoren bij alle patiënten met IBD. FCP concentraties in het streefgebied onder de 250 ug/g correleren met zieteremissie. Bij FCP

concentraties buiten het streefgebied kan overwogen worden de darmmucosa endoscopisch te evalueren en de behandeling te intensiveren. Daarnaast zijn er twee indices bruikbaar en gevalideerd bij kinderen: de PCDAI voor de ZvC en de PUCAI voor CU.
~~Het is vereist het effect en de bijwerkingen van de ingestelde therapie te volgen.~~
~~Voor het effect van de therapie zijn de volgende indices bruikbaar en gevalideerd bij kinderen: de PCDAI voor de ZvC en de PUCAI voor CU.~~
Voor de PCDAI zijn de volgende laboratoriumbepalingen nodig: hematocriet, BSE en albumine.

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

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

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

Het beschrijven van groei en lichamelijke ontwikkeling geeft inzicht in het effect van de ingestelde therapie. Antropometrische gegevens, waaronder in ieder geval lengteen gewicht, afgezet tegen de ***target height***, dienen te worden opgenomen tijdens ieder klinisch en/of poliklinisch bezoek. De psychische gesteldheid is vaker dan gemiddeld bij kinderen met een chronische ziekte gecompromitteerd (zie ***uitgangsvraag 42***). Hiervoor dient aandacht te zijn, ook in de rustige fase van de ziekte. Daarnaast is inzicht in het maatschappelijk functioneren thuis en op school of opleiding een onderdeel van de evaluatie.

Aanbevelingen

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

Het vaststellen van exacerbaties van de ziekte

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

Aanbevelingen

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

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

Uitgangsvraag 24 Prednison

Hoe is prednison afhankelijkheid bij kinderen met CU te voorkomen? Welk af bouwschema moet worden gebruikt voor prednison?

Inleiding

Prednison wordt gebruikt om bij ernstige vormen van CU remissie te induceren. Het is de bedoeling dat deze behandeling kort maar krachtig is, zodat de dosis na vier tot zes weken wordt afgebouwd en geleidelijk gestopt. De ziekte kan opvlammen tijdens de afbouwfase. Als de behandelaar door frequente en snelle exacerbaties telkens weer gedwongen wordt om de prednisondosering te verhogen of te herstarten is sprake van

Prednison afhankelijkheid. Het is onbekend bij hoeveel kinderen of adolescenten met CU tegenwoordig nog prednison afhankelijkheid bestaat. Wel zijn sommige gevolgen van langdurige prednisonbehandeling desastreus voor een kind of adolescent, zoals blijvende striae, botontkalking (met als gevolg pathologische fracturen, ingezakte wervels met blijvende invaliditeit) en groeivertraging.

Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn geen gerandomiseerde studies bij kinderen met CU die deze specifieke vraag kunnen beantwoorden. Wel bestaat onderzoek bij kinderen die al prednisonafhankelijk zijn, waarbij wordt bestudeerd welke behandeling tot afbouw van prednison leidt. In een prospectieve ongecontroleerde studie met negen prednisonafhankelijke of -resistente kinderen bleek, na het starten van onderhoudsbehandeling met mercaptopurine (6-MP), dat bij zes kinderen de dosis prednison voor meer dan 75% kon worden verminderd (bij blijvende remissie). (Verhave 1990) Retrospectief onderzoek bij patiënten met ernstige CU die vanwege prednisonafhankelijkheid werden behandeld met 6-MP (Kader 1999) of azathioprine (Barabino 2002) toont dat het merendeel (70-75%) prednison succesvol kan stoppen. Kinderen met chronisch actieve ziekte bij wie prednisonaf hankelijkheid bestaat ondanks behandeling met azathioprine of 6-MP. ~~werden geïncludeerd in enkele studies met infliximab. In deze refractaire groep blijkt de cumulatieve dosis prednison niet significant te dalen als gevolg van de infliximabbehandeling. (Russell 2004, Edelwein 2005)~~ Benodigde controles in verband met het monitoren van eventuele bijwerkingen worden in *bijlage 1 van de 2008 IBD-richtlijn* genoemd.

Conclusies

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

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

Overige overwegingen

Het voorkómen van prednison afhankelijkheid kan waarschijnlijk in de meeste gevallen worden bewerkstelligd door het tijdig starten (dat wil zeggen tegelijkertijd met de inductiebehandeling) met adequaat gedoseerde onderhoudsbehandeling. In veel gevallen zal een hoge dosering mesalazine (of

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

Aanbevelingen

Ter voorkoming van prednison afhankelijkheid dient in eerste instantie een adequate onderhoudsbehandeling met salicylaten (mesalazine of sulfasalazine) te worden gegeven (voor dosering zie *uitgangsvraag 23*). Als de ziekte (ondanks salicylaten) opvlamt tijdens de af bouwfase van prednison, dient te worden gestart met azathioprine.

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

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

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

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

Literatuur

Barabino A, Torrente F, Ventura A, Cucchiara S, Castro M, Barbera C. Azathioprine in paediatric • inflammatory bowel disease: an Italian multicentre survey. Aliment Pharmacol Ther 2002;16(6):1125-30.

~~Edelwein AP, Cuffari C, Abadom V, Oliva-Hemker M. Infliximab efficacy in pediatric ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2005;11(3):213-8.~~

Kader HA, Mascarenhas MR, Piccoli DA, Stouffer NO, Baldassano RN. Experiences with 6-mercaptopurine and azathioprine therapy in pediatric patients with severe ulcerative colitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999;28:54-8.

~~Russell GH, Katz AJ. Infliximab is effective in acute but not chronic childhood ulcerative colitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004;39(2):166-70.~~

Verhave M, Winter HS, Grand RJ. Azathioprine in the treatment of children with inflammatory bowel disease. J Pediatr 1990;117(5): 809-14.

Hoofdstuk 8 Onderhoudstherapie bij colitis ulcerosa

Uitgangsvraag 27 Onderhoudstherapie

Welke onderhoudstherapie heeft de voorkeur bij kinderen met colitis ulcerosa?

Inleiding

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

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

Wetenschappelijke onderbouwing

Aminosalicylaten

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

Ciclosporine

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

Azathioprine

Er zijn geen gecontroleerde studies gedaan met azathioprine bij kinderen met CU. In vroege niet-gecontroleerde of retrospectieve studies wordt orale azathioprine ingezet bij slecht behandelbare, dat wil zeggen prednison afhankelijke of prednisonresistente patiënten (met de ZvC of CU) en wordt een redelijk effect gemeten. (Verhave 1990, Kader1999) Dit effect wordt in de meeste studies uitgedrukt als blijvende klinische remissie met een belangrijke dosisreductie van de prednison. In de studie van Kader (1999) werden kinderen onderzocht die prednison afhankelijk waren: 75% kon in de eerste zes maanden de prednison geheel af bouwen. Bij behandeling met een relatief hoge orale dosering (3 mg/kg/dag) is het bij 80-90% van de patiënten met IBD mogelijk gebleken prednison te stoppen binnen

zes maanden (Barabino 2003, Fuentes 2003). Een duidelijker steroïdsparend effect werd gezien bij het starten van azathioprine binnen twee jaar na diagnose. (Fuentes 2003) Bij patiënten met CU wordt hiernaast gescoord hoeveel patiënten voor operatie (colectomie) in aanmerking komen; dit aantal is mogelijk in vergelijking met eerdere studies (waarbij niet met azathioprine werd behandeld). (Ramakrishna 1996, Fuentes 2003) Het therapeutisch effect van azathioprine en zijn actieve metaboliet 6-mercaptopurine in de acute fase van een inflammatoire darmziekte wordt beperkt doordat de werking van deze medicijnen pas intreedt na 6-12 weken. (Verhave 1990) Intraveneuze behandeling (in plaats van oraal) bij fulminante colitis bij drie patiënten (waarvan een met de ZvC) is veilig gebleken en gaat mogelijk gepaard met een snellere werking, zodat colectomie wordt voorkomen. (Casson 1999) Het vervroegd intreden van de werking is later overigens in een grotere studie bij volwassenen met de ZvC niet bevestigd. (Sandborn 1999). Door het ontbreken van prospectieve gecontroleerde studies bij kinderen is de precieze plaatsbepaling van azathioprine bij CU onduidelijk. Vergeleken met kinderen met de ZvC zal waarschijnlijk een kleiner aantal kinderen met CU in aanmerking komen voor behandeling met azathioprine. Therapietrouw is over het algemeen goed door de eenmaaldaagse dosering (bij voorkeur in de ochtend) en de kleine tabletvorm. Bij maagdarmbezwaren tijdens de eerste behandelweken is een tweemaaldaagse dosering aan te bevelen. Bijwerkingen en benodigde controles in verband met het monitoren van eventuele bijwerkingen worden in *bijlage 1 van de 2008 IBD-richtlijn* genoemd.

Methotrexaat

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

~~Infliximab~~

~~Er zijn tot op heden weinig studies verschenen, met in totaal een zeer gering aantal kinderen, naar het effect van infliximab als onderhoudstherapie bij kinderen met CU. Edelwein (2005) heeft in een *open-label*-studie 12 patiënten met CU behandeld met infliximab. Acht patiënten waren steroïdaf hankelijk en vier steroïdrefractair. Na gemiddeld zes behandelingen, waarbij een schema van om de acht weken werd aangehouden, waren acht patiënten nog in remissie. De vermindering van het gemiddelde steroïdgebruik was tegenvallend, zes maanden na start van infliximab bleek de gemiddelde dosis 1,7 gram versus 2,8 gram voor de start van infliximab. Russell (2004) onderzocht 14 kinderen met CU, verdeeld over 3 groepen: een groep met nieuwgediagnosticeerde CU die in het ziekenhuis werden opgenomen en geen effect van intraveneus prednison hadden (vijf kinderen), groep 2 met vier kinderen die al eerder CU hadden, maar nu waren opgenomen met een exacerbatie die niet reageerde op prednison intraveneus, en een derde groep met vijf kinderen die predniso nafhankelijk waren. Alle kinderen ontvingen infliximab na 0, 2 en 6 weken en vervolgens elke zes tot acht weken. De Lichtiger-score werd gebruikt als een maat voor de respons. De groepen 1 en 2 waren zeer succesvol in het af bouwen en hadden een goede respons na zes maanden. Groep 3 was minder succesvol: één patiënt onderging een colectomie, één patiënt werd geadviseerd een colectomie te ondergaan en is uit de controle verdwenen en de drie andere patiënten waren niet in de staat de prednison af te bouwen. Werkingsmechanisme, bijwerkingen en benodigde controles in verband met het monitoren van eventuele bijwerkingen van bovengenoemde medicatie worden in *bijlage 1 van de 2008 IBD-richtlijn* genoemd.~~

Conclusies

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

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

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

~~**Niveau 3**~~	~~Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van onderhoudsbehandeling met infliximab op korte termijn weinig bijwerkingen geeft bij kinderen met CU.~~ ~~*C Friesen 2004*~~

Aanbevelingen

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

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

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

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

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

Literatuur

Barabino A, Torrente F, Ventura A, Cucchiara S, Castro M, Barbera C. Azathioprine in paediatric • inflammatory bowel disease: an Italian multicentre survey. Aliment Pharmacol Ther 2002;16(6):1125-30. PMID: 12030954.

Barden L, Lipson A, Pert P, Walker-Smith JA. Mesalazine in childhood inflammatory bowel disease. AlimentPharmacol Ther 1989;6:597-603.

Casson DH, Davies SE, Thomson MA, Lewis A, Walker-Smith JA, Murch Sh. Low-dose intravenous azathioprine may be effective in the management of acute fulminant colitis complicating inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 1999;13:891-5.

Connell WR, Kamm MA, Ritchie JK. Bone marrow toxicity caused by azathioprine in inflammatory • bowel disease: 27 years of experience. Gut 1993;34:1081-5.

D'Agata ID, Vanounou T, Seidman E. Mesalamine in pediatric inflammatory bowel disease: a 10-year experience. Inflamm Bowel Dis 1996;2:229-35.

~~Eidelwein A P, Cuffari C, Abadom V, Oliva-Hemker M. Infliximab efficacy in pediatric ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2005;11:213-8.~~

Escher JC, Taminiau JAJM, Nieuwenhuis EES, Büller HA, Grand RJ. Treatment of inflammatory bowel disease in childhood: Best available evidence. Inflamm Bowel Dis 2003;9(1):34-58.

Friesen CA, Calabro C, Christenson K, Carpenter E, Welchert E, Daniel JF, et al. Safety of infliximab treatment in pediatric patients with inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004;39(3):265-9.

Fuentes D, Torrente F, Keady S, Thirrupathy K, Thomson MA, Walker-Smith JA, et al. High-dose azathioprine in children with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2003;17:913-21.

Genestier L, Paillot R, Quemeneur L, Izeradjene K, Revillard JP. Mechanisms of action of methotrexate. Immunopharmacology 2000;47(2-3):247-57.

Hamilton RA, Kremer JM. Why intramuscular dosing may be more efficacious than oral dosing in patients with rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol 1997;36:86-90.

Hawthorne AB, Logan RFA, Hawkey CJ, et al. Randomised controlled trial of azathioprine-withdrawal in ulcerative colitis. BMJ 1992;305:20-2.

Jewell DP, Truelove SC. Azathioprine in ulcerative colitis: final report on a controlled therapeutic trial. BMJ 1974;ii:627-30.

Kader HA, Mascarenhas MR, Piccoli DA, Stouffer NO, Baldassano RN. Experiences with 6-mercaptopurine and azathioprine therapy in pediatric patients with severe ulcerative colitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999;28:54-8.

Kirschner BS. Safety of azathioprine and 6-mercaptopurine in pediatric patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1998;115:813-21.

Kurnik D, Loebstein R, Fishbein E, Almog S, Halkin H, Bar-Meir S, Chowers Y. Bioavailability of oral versus Subcutaneous low-dose methotrexate in patients with Crohns disease. Aliment Pharmacol Ther 2003;18:57-63.

Loftus EV, et al. Systemic review on short term adverse effects of 5- aminosalicylic acids agents in the treatment. of ulcerative colitis.. Aliment Ther 2004;19:179-89.

Mamula P, Markowitz JE, Cohen LJ, Allmen AJ von, Baldassano RN. Infliximab in pediatric ulcerative colitis: two-year follow up. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004;38(3):298-301.

Ramakrishna J, Langhans N, Calenda K, Grand RJ, Verhave M. Combined use of cyclosporine and azathioprine or 6-mercaptopurine in pediatric inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1996;22(3):296-302.

~~Russell GH, Katz AJ. Infliximab Is effective in acute but not chronic childhood ulcerative colitis J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004;39(2):166-70.~~

Sandborn WJ, Tremaine WJ, Wolf DC, Targan SR, et al. Lack of effect of intravenous administration on time to respond to azathioprine for steroid-treated Crohn's disease. North American Azathioprine Study Group. Gastroenterology 1999;117(3):527-35.

Sutherland LR, Roth D, Beck P, et al. Oral 5-aminosalicylic acid for maintaining remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 202;(4):CD000544.

Te HS, Schiano TD, Kuan SF, et al. Hepatic effects of long-term methotrexate use in the treatment of inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2000;95:3150-6.

Turner D, Ruemmele FM, et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care- an Evidence-Based Guideline from ECCO and ESPGHAN. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 May 30. doi: 10.1097/MPG.0000000000002035. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29851766.

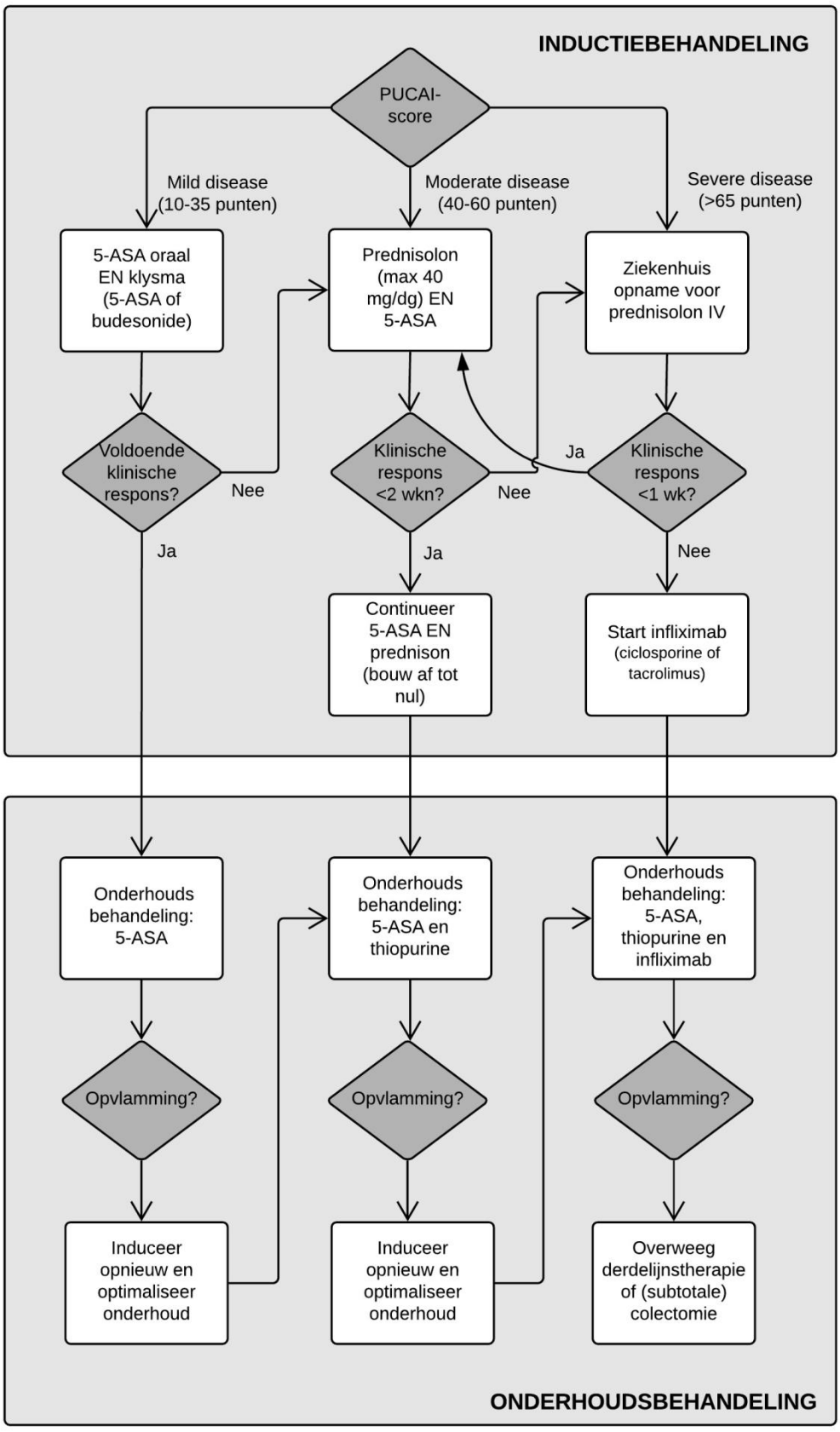
Van den Brande JM, Braat H, van den Brink GR, et al. Infliximab but not etanercept induces apoptosis in lamina propria T-lymphocytes from patients with Crohn's disease. Gastroenterology 2003;124:1774-85.

Van Staa TP, et al. 5-aminosalicylic acids and the risk of renal disease. Gastroenterology 2004;126:1733-9.

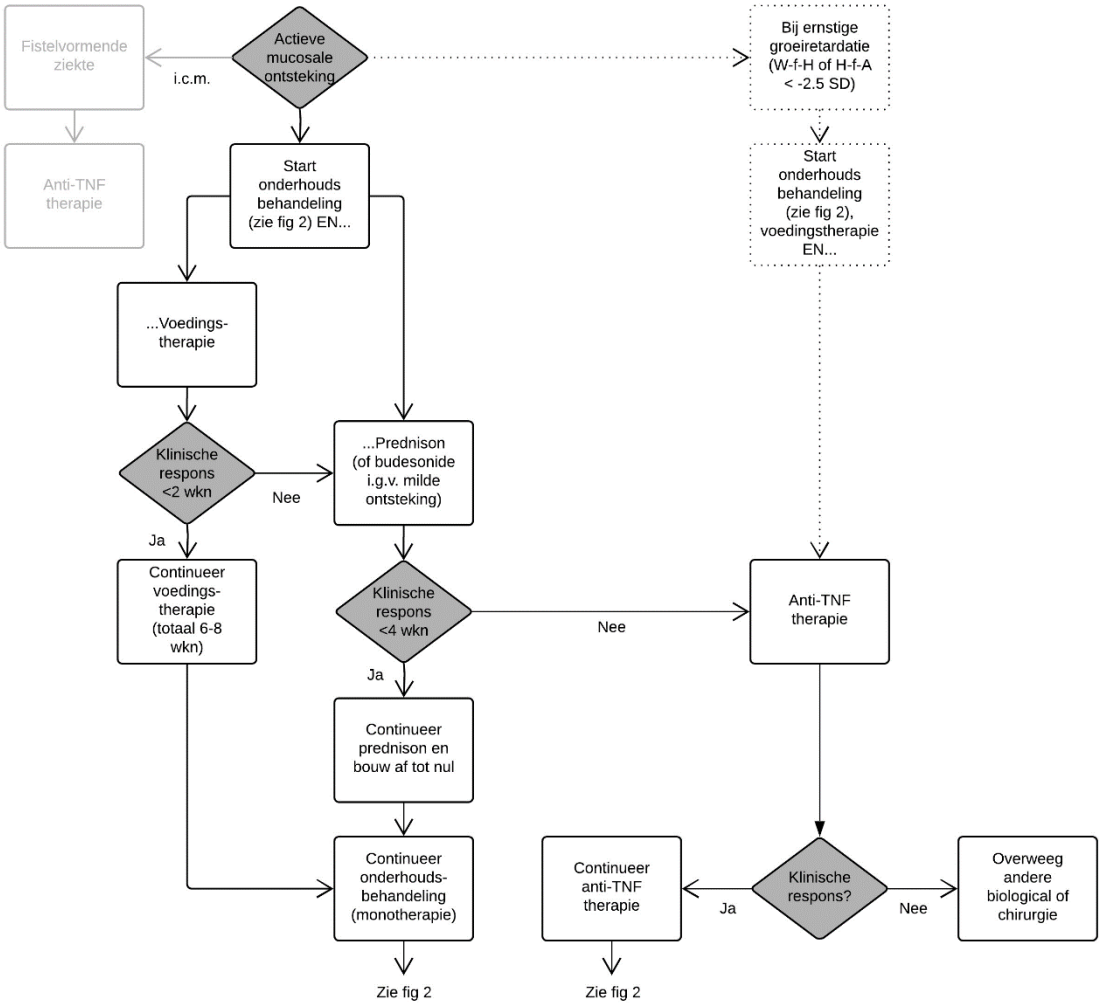
Verhave M, Winter HS, Grand RJ. Azathioprine in the treatment of children with inflammatory bowel disease. J Pediatr 1990;117(5):809-14.

Bijlage 7 Behandeldiagrammen

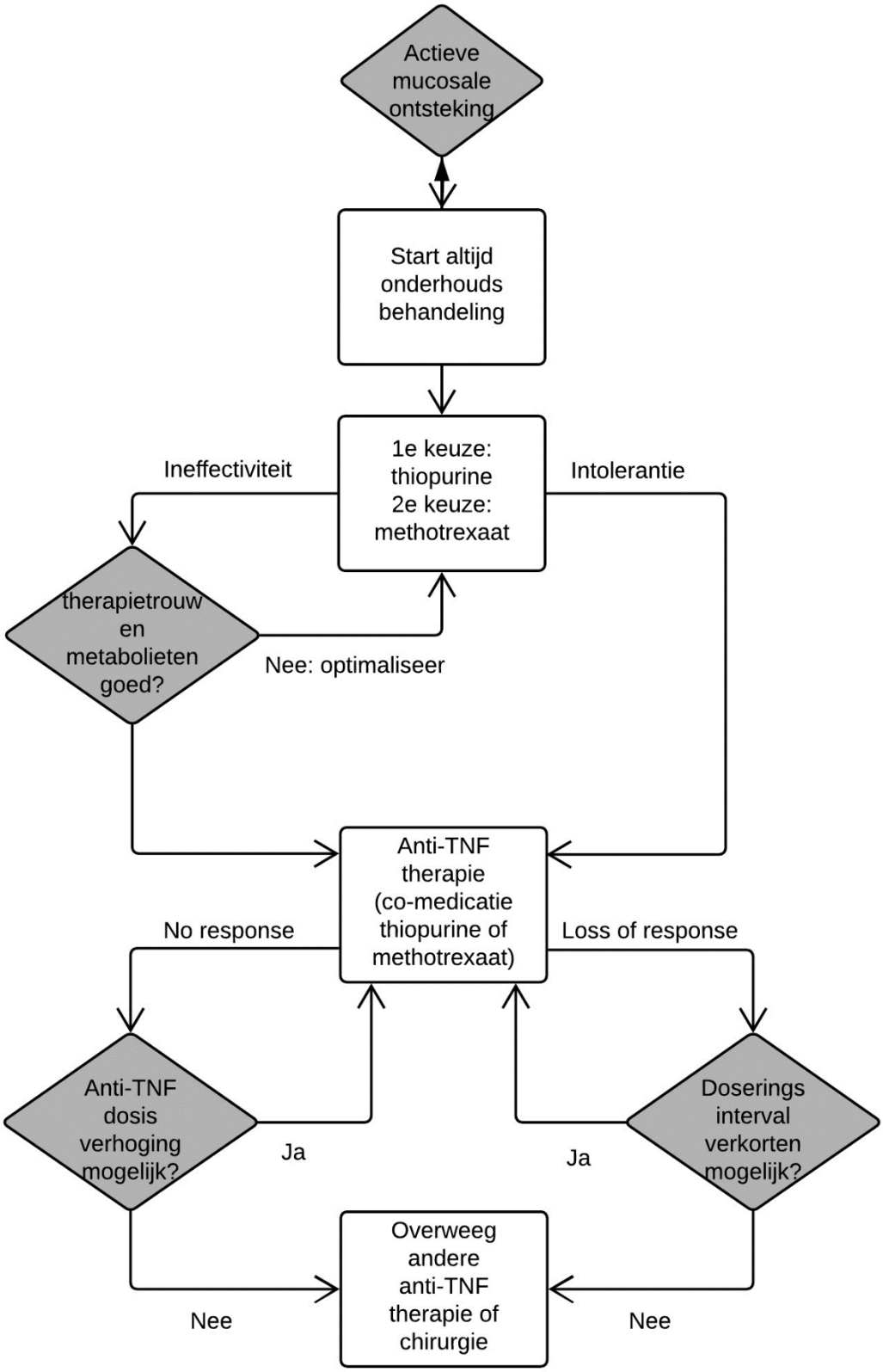
Behandeldiagram voor colitis ulcerosa



Behandeldiagram voor Ziekte van Crohn – Figuur 1



Behandeldiagram voor Ziekte van Crohn, vervolg – Figuur 2



Bijlage 8 Minimale onderdelen Transferbrief

Relevante voorgeschiedenis, waaronder:

- Diagnose
    - datum van 1e gastroscopie en ileocoloscopie, bevindingen/verslag
    - locatie en gedrag van de ziekte (Paris of Montreal classificatie)
    - ernst van de ziekte
    - histologie bevindingen/verslag
    - radiologie bevindingen/verslag
    - extra-intestinale manifestaties
- Familieanamnese

Overzicht eerdere behandeling

- Medicatie, met dosis, start (en indicatie voor starten) en stopdatum (en reden stoppen)
- TPMT en screening op opportunistische infecties
- Bijwerkingen medicatie
- Chirurgie

Monitoring

- Aantal controles op poli, ziekenhuisopnames
- Vervolg endoscopie en radiologie
- Beloop laboratoriumtesten inclusief fecaal calprotectine en medicatie (dal)spiegels

Anamnese/huidige situatie

- anamnese bij laatste poliklinisch contact;
- huidige medicatie inclusief dosis en toedieningsfrequentie
- voedingssupplementen/sondevoeding
- groeigegevens: beloop, lengte (met SD) en gewicht (met SD), BMI, en Target Height
- ziekte-activiteit (global physician assessment; of PUCAI/CDAI)
- school- of werk situatie, gezins-/sociale situatie, sportbeoefening
- mate van zelfstandigheid, kennis over eigen ziekte, gereedheid voor transfer, therapietrouw
- screening op immuun/vaccinatie status

Laboratorium inclusief meest recente spiegelbepalingen en feces calprotectine

Samenvatting

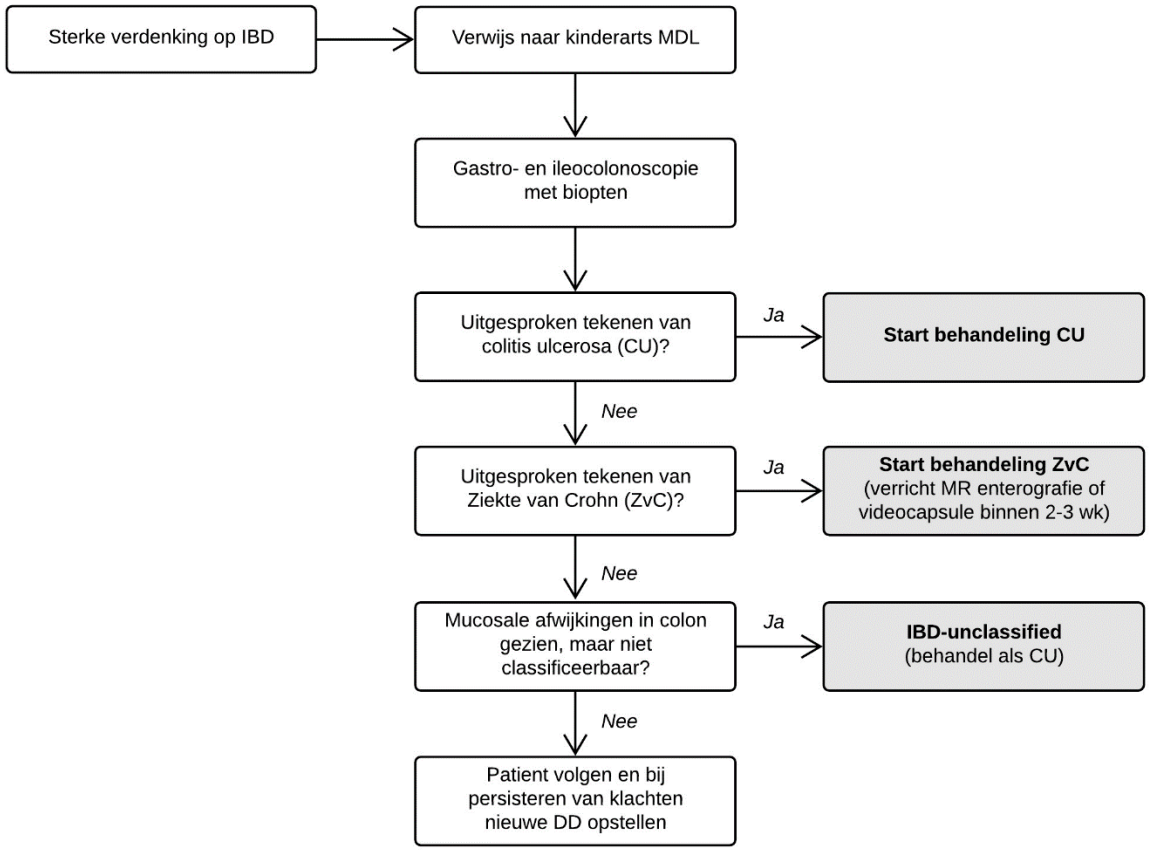
Beleid
Medicatie (wanneer volgende infuus afspraak), op welke termijn afspraak gewenst
Overige individuele aandachtspunten

NB tot deze afspraak blijft de kinderarts-MDL het aanspreekpunt voor problemen of vragen van patiënt.

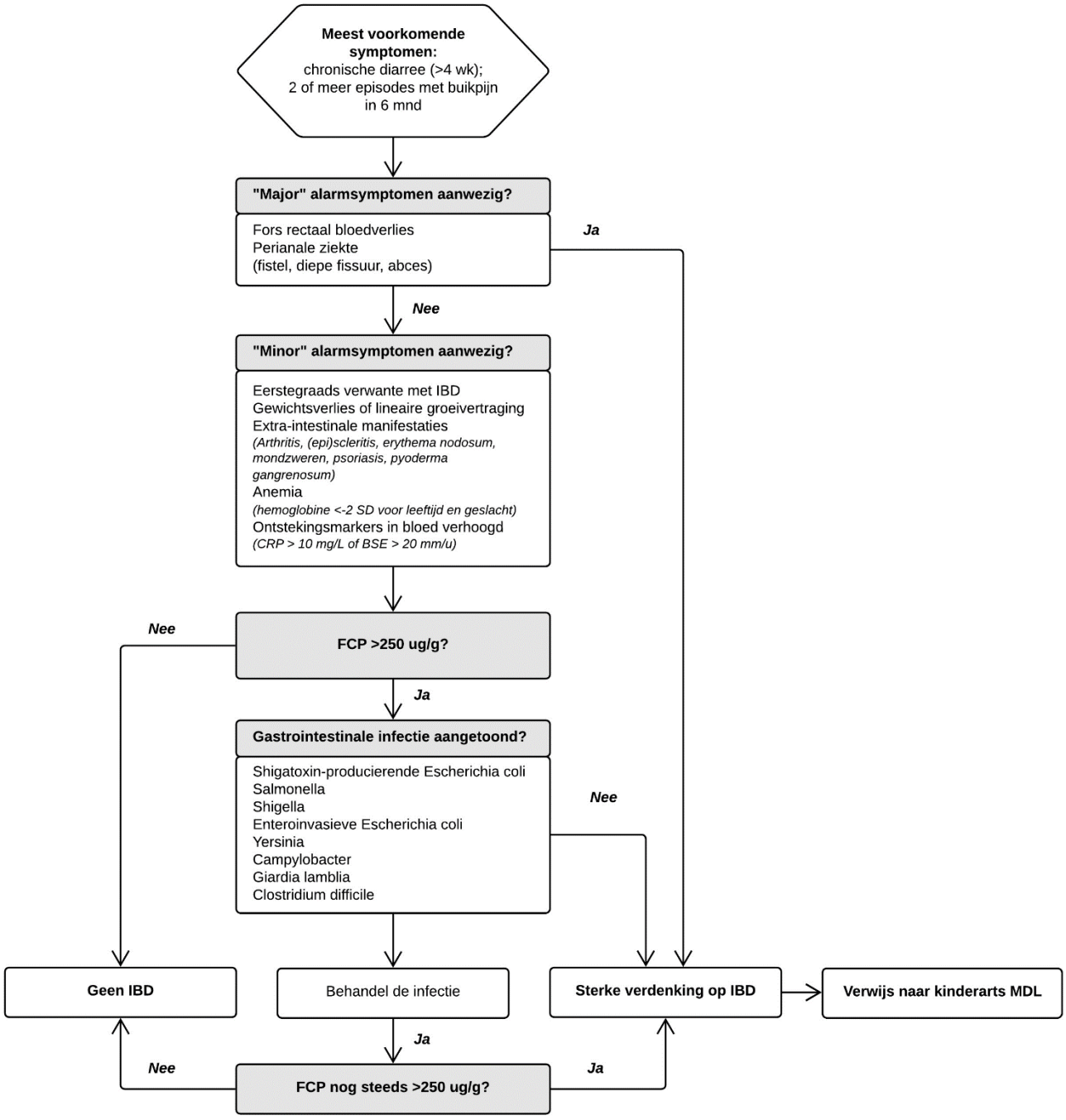
NB kopie van de brief aan patiënt sturen
NB geef contactgegevens verwijzende kinderarts/verpleegkundig specialist (mail en direct nummer)

Bijlage 9 Stroomschema's

Stroomschema invasieve diagnostiek bij sterke verdenking IBD



Eerste diagnostiek bij verdenking IBD



Bijlage 10 Afkortingen

ACTH test functietest voor de bijnier met injectie van adrenocorticotroophormoon
AGREE-criteria Appraisal of Guidelines Research and Evaluation
AIRE-instrument Appraisal of Indicators, Research and Evaluation
ALAT alanineaminotransferase
Anti-TNF antitumornecrosefactor; infliximab, Remicade®
5-ASA aminosalicylaten, mesalazine of sulfasalazine
ASAT aspartaataminotransferase
ASCA anti-saccharomyces cerevisiae antibody
ASGE American Society of Gastrointestinal Endoscopy
ATI's antibodies to infliximab (voorheen HACA's genoemd)
BMC bone mineral content
BMD bone mineral density, botmineraaldichtheid
BMI body mass index, ook wel queteletindex, wordt berekend door het lichaamsgewicht in kilo's te delen door het kwadraat van de lichaamslengte
BMR (vaccinatie tegen) bof, mazelen en rode hond
BOZ conventionele röntgenfoto's van de buik
BSE bezinkingsnelheid
CARD15 caspase recruitment domain family, member 15
CBCL Child Behavior Checklist
CBO Centraal Begeleidings Orgaan, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg
CCUVN Crohn en Colitis Ulcerosa Vereniging Nederland
CDAI Crohn's disease activity index
CDI Children's Depression Inventory
CDRS-R Children's Depression Rating Scale – Revised
CGAS Children's Global Assessment Scale
CGT Cognitieve gedragstherapie
CIR controlled ileal release
CMV cytomegalovirus
CRC colorectaalcarcinoom
CRP C-reactief proteïne
CT computertomografie
CU colitis ulcerosa
DBC Diagnosebehandelcombinatie
DDP dunnedarmpassageonderzoek waarbij het contrast wordt gedronken
DEXA dual energy X-ray absorptiometry
DXR digital X-ray radiogrammetry
EBV Epstein-Barr-virus
ESPGHAN European Society for Pediatric Gastroenterolgy Hepatology and Nutrition
GAD Generalized Anxiety Disorder
HACA human antibodies to chimaeric antibody; antistoffen tegen het muizengedeelte van infliximab
Hb hemoglobine
HB Harvey-Bradshaw-index
HLH hemofagocytaire lymfohistiocytose
Ht hematocriet
IBD inflammatory bowel diseases; chronische inflammatoire darmziekten
IFX infliximab

IgA immunoglobuline-A
IgG Immunoglobuline G
IGZ Inspectie voor de Gezondheidszorg
IMPACT vragenlijst over kwaliteit van leven bij kinderen en adolescenten met IBD
IPAA ileo-pouch-anale anastomose
JPGN Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition
KvL kwaliteit van leven
LCAI Lichtiger Colitis Activity Index
MDL-arts maag-, darm- en leverarts
6-MP 6-mercaptopurine
99mTc-HMPAOscintigrafie nucleair onderzoek met technetium-99m gelabeld hexamethylpropyleenamineoxide
MRI magnetische resonantie imaging
MTX methotrexaat
n-3 vetzuur een van de essentiële vetzuren: alfa-linoleenzuur (zit vooral in visolie)
NASPGHAN North American Society of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
NF-κβ: nucleaire factor kappa-beta
NIPO Nederlands Instituut voor de Publieke Opinie
NK-cel naturalkillercel
NNT number needed to treat
NOD2 nucleotide-binding oligomerization domain containing 2
NSAID non-steroidal anti-inflammatory drug (diclofenac, naproxen en ibuprofen)
NVK Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
OR oddsratio
PALGA landelijke pathologie databank
p-ANCA peri-nuclear antineutrophil cytoplasmic antibody
PCDAI Pediatric Crohn's Disease Activity Index
PCR histologisch en microbiologisch onderzoek van biopten af komstig uit het aangedane darmweefsel
PHQ-9 Patient Health Questionnaire
PICO Patient - Intervention - Controle - Outcome
PPD purified protein derivative, tuberculine dat voor de mantouxtest wordt gebruikt
Probioticum LGG de melkzuurbacterie *Lactobacillus rhamnosus GG*. (de twee G's in de naam LGG staan voor Gorbach en Goldin, de twee Amerikaanse wetenschappers die de bacterie ontdekten)
PUCAI Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index
QCT quantitative computed tomography
QUS quantative ultrasonography
RCT Randomized controlled trial
REACH-studie gerandomiseerde klinische multicenterstudie met als doel het bepalen van de effectiviteit en veiligheid van infliximab bij kinderen en adolescenten met matige tot ernstige Ziekte van Crohn
REE resting energy expenditure
RR relatief risico
SD standaarddeviatie
SDNT Supportive Non Directive Therapy
SDS standaarddeviatiescore
SES-CD Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease
TBC tuberculose
TDM Therapeutic Drug Monitoring

TGF-β groeifactor
6-TGN 6-thioguaninenucleotiden
TI terminale ileum
TNFα tumornecrosefactor-alfa
TPMT thiopurine s-methyltransferase, enzym betrokken bij het thioprinemetabolisme
Tr trombocyten
TYBC totaalijzerbindingscapaciteit
US ultrasound, echografie
VCE videocapsule-endoscopie
VZV varicella zoster virus
ZvC ziekte van Crohn

Bijlage 11 Informatie voor kinderen met IBD

Folders

Titel	Omschrijving	Overige opmerkingen
Medicatiefolders voor jongeren met IBD: - Mesalazine - Azathioprine - Infliximab - Humira - Humira prikinstructie - MTX - MTX prikinstructie - Vedolizumab - Prednison - Voedingstherapie - Zetpil en klysma	Folders speciaal ontworpen voor jongeren met IBD om met meer informatie over de meest gebruikte medicijnen.	Verkrijgbaar middels NIBD (netwerk voor IBD verpleegkundigen) of IBD.sophia@erasmusmc.nl
Crohniek Kids	Algemene informatiefolder in het lay-out van een tijdschrift voor kinderen tot 12 jaar	Te bestellen via patiëntenvereniging, CCUVN, www.crohn-colitis.nl
Crohniek Jongeren	Algemene informatiefolder in het lay-out van een tijdschrift voor jongeren vanaf 12 jaar	Te bestellen via patiëntenvereniging, CCUVN, www.crohn-colitis.nl
Verschillende folders met betrekking tot IBD met over allerlei onderwerpen als stoma, fistels, zwangerschap, roken , voeding en nog veel meer.	Bijna 50 folders beschikbaar gemaakt door de patiëntvereniging over allerlei onderwerpen met betrekking tot IBD	www.crohn-colitis.nl ; gratis te downloaden.

Websites

Titel	Omschrijving	Overige opmerkingen
www. crohn-colitis.nl	Website patiëntenvereniging	
www.ccuvnjong.nl	Website patiëntenvereniging speciaal voor jongeren (18-25 jaar)	
www.ccv-vzw.be	Website patiëntenvereniging België	
www.mlds.nl	Website van de Maag Lever Darm stichting	
www.crohnjuwelen.nl	Website met videodagboeken	
www.cyberpoli.nl/ibd	Interactieve website van stichting Artsen voor Kinderen	

www.gripopIBD.nl	Informatieve website met algemene informatie over IBD en leven met IBD.	
MijnIBDcoach	een online tool die patiënten met de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa helpt om grip te houden op hun ziekte en gezondheid	Via mijnIBDCoach kunnen patiënten, na uitnodiging door de behandelend arts inloggen op een beveiligde, persoonlijke pagina op internet. Daarop zijn vier tabbladen: kenniskuren, monitoringfunctie, behandelplan en berichtenfunctie. Daarmee krijgen IBD-patiënten zorg op maat aangeboden en kunnen ze direct in contact komen met behandelteam.
All of me (www.allofme.nl)	Website voor jongeren met een chronische ziekte om ondersteuning te bieden om meer grip te krijgen op het leven te krijgen (zoals werk, vrienden, relatie, seks, toekomst)	ALL OF ME is een initiatief van verschillende patiëntenorganisaties (waaronder CCUVN. Het platform bestaat uit deze website, een tool om zelf aan de slag te gaan (na inlog, volledig privé) en een geheime facebookgroep
www.stomaverening.nl	Website van de stomaverening	Hierop ook een folder verkrijgbaar voor kinderen met een stoma
www.emma-at-work.nl	Voor jongeren vanaf 15 jaar met een chronische aandoening ter ondersteuning bij het vinden van een (bij)baan	

Apps

Titel	Omschrijving	Overige opmerkingen
Buikbuddy App	Logboek ziekteactiviteit + toiletvinder	
HogeNood	Toiletvinder	
Toilet Finder	Toiletvinder voor over de hele wereld	
GI Monitor	Engelstalige app voor het bijhouden van voeding,	

	toiletbezoeken, medicatie en symptomen.	
myIBD	Engels of Franstallige app met een logboek ziekteactiviteit en stemming. Daarnaast ook nog algemene informatie.	
Bowelle – The IBS Tracker	Op een overzichtelijke manier een dagboek bijhouden waarin voeding, stress, water-inname, toiletbezoeken en pijnklachten genoteerd kunnen worden	
My IBS Diary	Engelstallige app met de functie voor het bijhouden van een pijn- en voedingsdagboek	€0,99
Colonoscopy Prep assistant	Engelstallige app die helpt bij de voorbereiding op een coloscopie. Hierin kan bijgehouden worden hoeveel er gedronken is en wanneer er weer gedronken moet worden	

Boeken

Titel	**Omschrijving**	**Overige opmerkingen**
Alles over chronische darmziekten	Redactie Geert D'Haens en Severine Vermeire	Ook hoofdstuk "jong versus oud"
Zorgboek IBD *E.H. Coene*	Algemene informatie boek over IBD	Speciaal hoofdstuk over kinderen
Obbe heeft een zere buik *Ingeborg Kuys*	Prentenboek voor jonge kinderen die starten met infuustherapie.	
Ziekte van Crohn & colitis ulcerosa Bijzondere ervaringsverhalen *Ingeborg Kuys*	Een boek met ervaringsverhalen van (volwassen) patiënten.	
Chris heeft een stoma	Boekje voor kinderen van 3 tot 8 jaar die te maken krijgen met een stoma. Met kleurplaten en korte verhaaltjes	Verkrijgbaar via de stoma vereniging
Julia en haar stoma	Uniek stripboek over Julia die een stoma krijgt. Voor jongeren die zelf een stoma hebben of krijgen, maar ook voor familie en vrienden.	Verkrijgbaar via de stoma vereniging

Stoma en Jong	Voor jongeren van 12-20 en van 20-40 jaar. Met veel foto's, indrukwekkende interviews en praktische informatie	Verkrijgbaar via de stoma vereniging

Overige

Titel	Omschrijving	Overige opmerkingen
Guts and Glory (Podcast)	Amerikaanse podcast met ervaringen verteld door 2 patiënten	
Shit! de film	Documentaire over leven met IBD, waarin ook een jongen van 4 jaar wordt gevolgd	

Bijlage 12 Voorbeeld van een Transitiefolder

Erasmus MC
Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Binnenkort heb jij je eerste afspraak op het IBD-transitiespreekuur. IBD is een Engelse afkor- ting en staat voor Inflammatory Bowel Disease: inflammatoire darmziekte. In deze folder vind je informatie over transitie en over dit spreekuur. Mocht je na het lezen van de folder nog vragen hebben, neem dan contact op met de verpleegkundig specialist. Naam en telefoonnum- mer staan achter op de folder.

Wat is transitie?

Op dit moment ben je onder behandeling bij een kinderarts-Maag-, Darm-, Leverziekten (kinderarts-MDL) in het Erasmus MC-Sophia. Je bent onder behandeling voor een ontsteking van de darm: de ziekte van Crohn of Colitis Ulcerosa. Met een chronische darmziekte moet je je hele leven lang rekening houden.

Het Erasmus MC-Sophia is speciaal gericht op de behandeling van kinderen van 0-18 jaar. Vanaf 18 jaar loopt de behandeling niet meer via het Erasmus MC-Sophia, maar word je verwezen naar een MDL-arts voor volwassenen. Dit kan een arts in het Erasmus MC zijn of een arts in een ander ziekenhuis dichter bij huis of toekomstige studie-/werkadres (als dit mogelijk is). Het proces rondom deze overgang noemen we transitie.

Voordat je de stap naar de zorg voor volwassen gaat maken, bezoek je eerst het IBD- transitiespreekuur. Dit is een spreekuur waar alleen jongeren van 16 tot 18 jaar met een chronische darmziekte worden behandeld. Tijdens dit spreekuur word je voorbereid om als zelfstandig jongvolwassene met jouw ziekte om te gaan.

Het IBD-transitiespreekuur

Waarom een IBD-transitiespreekuur?

De overgang naar de zorg voor volwassenen is een hele verandering. Je hebt met de kinder- arts-MDL in het Erasmus MC-Sophia een vertrouwensrelatie opgebouwd. Deze vertrouwens- relatie moet je met de nieuwe arts weer opbouwen. Dit kan gevoelens van onzekerheid ge- ven. Je gaat ook het verschil merken tussen de zorg in het Erasmus MC-Sophia en de zorg voor volwassenen. Nu is de zorg gericht op jou én je ouders/verzorgers. Naarmate je ouder wordt, is de zorg meer op jou alleen gericht.

Vanaf 16-jarige leeftijd bezoek je het IBD-transitiespreekuur en beginnen we stap voor stap samen met je ouders/verzorgers aan het transitieproces. Rond de volwassenleeftijd kun je dan goed voorbereid de overstap naar de zorg voor volwassenen gaan maken.

Tijdens het spreekuur willen wij samen met jou en je ouders/verzorgers gaan werken aan de volgende punten:

- kennismaken met het team voor volwassenen;
- meer leren over jouw ziekte;
- leren om zelf verantwoordelijkheden te nemen;
- het begeleiden van je ouders/verzorgers om de verantwoordelijkheden los te laten;
- zelfstandiger worden;
- bewust worden van de verschillen in de zorg voor kinderen en de zorg voor volwassenen;
- contact met jongeren die dezelfde ziekte hebben;
- deelnemen aan informatiemiddagen.

Deze punten worden bijgehouden op een formulier (checklist).

Waar vinden de onderzoeken plaats?

Het IBD- transitiespreekuur is in het Erasmus MC (centrumlocatie) op de Maag-, Darm- en Leverpoli. Maar niet alles vindt op deze polikliniek plaats. Voor bepaalde onderzoeken ga je nog naar het Erasmus MC-Sophia, zoals bijvoorbeeld voor het maken van een röntgenfoto en darmonderzoeken. Ook als je opgenomen of geopereerd moet worden, gebeurt dit in het Erasmus MC-Sophia. En als je bijvoorbeeld naar de Acute Hulp moet, omdat jouw klachten erg toenemen, ga je naar de Acute Hulp van het Erasmus MC-Sophia. Pas als jij helemaal over bent naar de zorg voor volwassenen, vinden de onderzoeken plaats in het Erasmus MC.

Waar en wanneer?

Het IBD-transitiespreekuur bestaat uit een gecombineerd spreekuur van de kinderarts-MDL en de verpleegkundig specialist. Dit spreekuur vindt plaats op woensdagochtend op de Maag

-, Darm- en Leverpoli in het Poliklinisch Centrum op de 3e verdieping in het Ba-gebouw van het Erasmus MC.

Behandelteam

Het team op het spreekuur bestaat uit:

- de kinderarts-MDL;
- de maag-, darm- en leverarts (MDL-arts);
- de verpleegkundig specialist - Kinder-MDL;
- de gezinstherapeut.

De kinderarts-MDL (dr. Escher of dr. De Ridder) blijft tijdens het transitieproces de hoofd- behandelaar.

De MDL-arts (dr. Van der Woude) is gespecialiseerd in de zorg voor volwassenen met de ziekte van Crohn of Colitis Ulcerosa. We zorgen ervoor dat jij en je ouders alvast met haar kunnen kennismaken voordat je (als je 18 jaar bent) overgaat naar de volwassenenzorg.

De verpleegkundig specialist, Martha van Gaalen, is er speciaal voor jou en je ouders/ verzorgers. Zij doet een deel van het IBD transitiespreekuur. Je kunt tussendoor ook bij haar terecht voor alle vragen op het gebied van IBD en de transitie, voor recepten en als je wilt overleggen omdat het niet goed met je gaat.

De gezinstherapeut (Francien Meertens) is er voor zowel jou als je ouders, aangezien een ziekte als Crohn of Colitis Ulcerosa niet alleen invloed heeft op jou, maar ook op je ouders en jouw eventuele broers/zussen. Jullie beïnvloeden elkaar. Een systeem-(gezins)therapeut probeert hier een goed beeld van te krijgen en gaat hier zo nodig mee aan de slag.

Moment van overgang naar de zorg voor volwassenen

Het behandelteam bepaalt samen met jou wat een goed moment is om over te gaan naar de zorg voor volwassenen. Zodra jij overgaat, worden je gegevens doorgegeven aan het team voor volwassenen. Dit noemen we de medische en verpleegkundige overdracht. Tijdens jouw laatste bezoek aan het IBD-transitiespreekuur is er tijd om herinneringen en gebeurte- nissen op te halen en ervaringen uit te wisselen. Hierna wordt de eerste afspraak op het spreekuur van de Maag-, Darm- en Leverpoli gemaakt.

Wat kun je verwachten na de overgang?

Na de overgang vindt er nog steeds terugkoppeling en evaluatie plaats tussen het volwasse- nenteam en het kinderteam. Tijdens het spreekuur besteden we, behalve aan je ziekte, ook aandacht aan het stimuleren van jouw zelfstandigheid, de invloed van jouw ziekte op werk en opleiding, de lange termijn gevolgen van een chronische darmziekte, erfelijkheid en de verschillen in de zorg voor kinderen en volwassenen.

Nog vragen?

Heb je na het lezen van deze folder nog vragen, stel ze dan gerust. Je kunt je vragen het beste opschrijven en stellen aan de verpleegkundig specialist. Als het nodig is kan de verpleeg- kundig specialist contact opnemen met de kinderartsen-MDL.

Namen en telefoonnummers

Heb je een vraag of wil je een afspraak maken, dan kun je contact opnemen met Martha van Gaalen (verpleegkundig specialist Kinder-MDL in opleiding) via: ibd.sophia@erasmusmc.nl of 06-45 63 60 63 (maandag t/m donderdag).

Internet

Wil je meer informatie over IBD, kijk dan eens op de jongerensite van de Crohn en Colitis Ulcerosa Vereniging Nederland, www.crohn-colitis.nl. Klik op de homepage en vervolgens op de link voor de jongerensite. Neem ook eens een kijkje op www.cyberpoli.nl. Dit is een digitale ontmoetingsplaats, voor zowel kinderen en jongeren met een chronische ziekte als voor hulpverleners. Op www.crocokids.nl vind je informatie over leuke acties, lotgenoten- contact en lees je hoe ze meer naamsbekendheid proberen te krijgen voor onderzoek en zorg rondom IBD bij kinderen.