

RICHTLIJNEN

Richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van inflammatoire darmziekten bij volwassenen'. I. Diagnostiek en behandeling

Ad A. van Bodegraven, Jannes J.E. van Everdingen, Gerard Dijkstra, Dirk J. de Jong, Bas Oldenburg en Daan W. Hommes*

Gerelateerd artikel: Ned Tijdschr Geneeskd. 2010;154:A1898, A1900

- De richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van inflammatoire darmziekten (IBD) bij volwassenen' beschrijft de aanbevolen, multidisciplinaire aanpak van volwassen patiënten met IBD na analyse van de literatuur, volgens principes van evidence-based richtlijnontwikkeling.
- De symptomen bij eerste presentatie van een patiënt met IBD hangen vooral samen met de ziekte lokalisatie en ernst van de ziekte en niet zo zeer van de uiteindelijke diagnose 'ziekte van Crohn' of 'colitis ulcerosa'. Er is geen test waarmee de ziekten met zekerheid van elkaar zijn te onderscheiden.
- Klinische verschijnselen met compatibele ileocoloscopie en histopathologisch onderzoek van bipten vormen de gouden standaard voor het stellen van de diagnose 'IBD'.
- Het sluitstuk van het diagnostisch traject is het vastleggen van een classificerende diagnose (volgens de Montréal-classificatie) teneinde eenduidige communicatie over de patiënt mogelijk te maken.
- Het eerste streven bij de behandeling is actieve ziekte tot rust te brengen (inductietherapie); gelijktijdig wordt onderhoudsbehandeling ingesteld. Beide therapeutische doelen tracht men te bereiken door een zogeheten 'step-up'-strategie, waarbij de krachtiger therapieën pas ingezet worden na falen van simpelere therapievormen
- Chirurgische interventie is aangewezen als de medicamenteuze behandeling niet aanslaat, bij onbehandelbare bloeding uit de darm, als er een vernauwing van de darm is ontstaan door littekenweefsel, of als er complicaties van de ontsteking zijn opgetreden zoals een abces, buikvliesontsteking of gecompliceerde fistelvorming.
- Voeding en dieet spelen geen primaire therapeutische rol bij behandeling van volwassenen met IBD, wel een ondersteunende rol in algemeen therapeutische zin met speciale aandacht voor puntdeficiënties.
- Probiotica hebben een aangetoond effect bij voorkómen van pouchitis, maar niet bij de behandeling van IBD. Alternatieve geneeswijzen hebben geen enkele therapeutische rol bij de behandeling van IBD.
- Het risico op het krijgen van een colorectaal carcinoom is licht verhoogd voor IBD-patiënten. Bij de surveillance is detectie van dysplasie belangrijk. Derhalve is adequate endoscopische controle aangewezen in een schema dat steeds intensiever wordt naarmate de tijd sinds de diagnose verstrijkt.

De verzamelnaam 'idiopathische chronisch-inflammatoire darmziekten' (IBD; genoemd naar 'inflammatory bowel disease') betreft een groep chronische darmontstekingen door onbekende oorzaak, waartoe colitis ulcerosa (CU) en de ziekte van Crohn (ZvC) gerekend worden. Deze ziektes vertonen deels kenmerkende verschillen die afzonderlijke classificerende diagnoses mogelijk maken, en deels juist overeenkomstige verschijnselen waardoor bij ongeveer 10% van de patiënten met IBD het onderscheid tussen CU en ZvC niet te maken is, de zogeheten niet-classificeerbare colitis.

De incidentie is de laatste decennia toegenomen, in het bijzonder van ZvC. Het is niet goed bekend waardoor dat komt. Op basis van huisartsenregistraties wordt geschat dat in Nederland in 2003 de prevalentie van inflammatoire

*Namens de CBO-werkgroep 'IBD bij volwassenen, waarvan de volledige samenstelling aan het einde van het artikel staat.

darmziekten (IBD) onder mannen 43.100 bedraagt en onder vrouwen 46.600 (5,37 per 1000 mannen; 5,69 per 1000 vrouwen). Daarnaast wordt het aantal nieuwe gevallen van inflammatoire darmziekten in Nederland in 2003 geschat op 2.210 mannen en 3.500 vrouwen (0,28 per 1000 mannen; 0,43 per 1000 vrouwen) (bron: Nationaal Kompas Volksgezondheid: www.nationaalkompas.nl; doorklikken op: 'Gezondheid en ziekte', 'Ziekten en aandoeningen', 'Spijverteringsstelsel' en 'Inflammatoire darmziekten': <http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/spijverteringsstelsel/inflammatoire-darmziekten/omvang/>).

In dit artikel bespreken wij de therapie na adequate diagnostiek, zoals die zijn vastgelegd in de richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van inflammatoire darmziekten bij volwassenen' (http://www.cbo.nl/Downloads/721/rl_ibd_volw_09.pdf). In een tweede artikel wordt ingegaan op de problematiek met betrekking tot verschijnselen buiten de darm, zwangerschap, en inrichting van de zorg.¹

DIAGNOSTIEK

SYMPTOMEN

De symptomen bij eerste presentatie van een patiënt met IBD hangen vooral samen met de ziekte lokalisatie en ernst van de ziekte en niet zo zeer van de uiteindelijke diagnose 'ZvC' of 'CU'. Er is geen test waarmee de ziekten met zekerheid van elkaar zijn te onderscheiden. Daarom berust de diagnose op een specifieke combinatie van kli-

nische bevindingen en uitkomsten van biochemisch, radiologisch, endoscopisch en histopathologisch onderzoek. Verdenking op IBD wordt versterkt door aanwezigheid van bloedverlies, perianale afwijkingen, een positieve familieanamnese en klinische ontstekingsverschijnselen. Bij patiënten in de eerstelijnszorg die op basis van anamnese en onderzoek tekenen hebben die passen bij een chronisch inflammatoire darmziekte, is doorverwijzing naar een specialist voor aanvullend onderzoek aangewezen.

ILEOCOLOSCOPIE MET BIOPTONDERZOEK

Voor het aantonen van IBD heeft een coloninloopfoto minder waarde dan het endoscopisch onderzoek, omdat bij ruim 30% van de patiënten de ontstekingsverschijnselen van IBD op de foto worden gemist. Ileocoloscopie met histopathologisch onderzoek van bipten is de gouden standaard om de diagnose 'IBD' te stellen. Dit levert informatie op wat betreft type IBD, inclusief ernst en uitgebreidheid. Daarnaast kan zo gezocht worden naar slijmvliesveranderingen die verdacht zijn voor of kunnen ontaarden in darmkanker.

Histopathologische criteria zoals continuïteit van ontsteking, cryptabcessen, granuloomvorming, betrokkenheid van verschillende darmsegmenten en tekenen van chroniciteit van ontsteking ondersteunen de diagnose 'IBD' in belangrijke mate. Microbieel onderzoek speelt een belangrijke rol bij de differentiaaldiagnostiek, voornamelijk ter uitsluiting van microbiële enteritis.

Bij patiënten met ZvC bij wie het terminale ileum niet endoscopisch is onderzocht, is aanvullend dunnedarm-onderzoek aangewezen om de uitbreiding van de ziekte vast te stellen. Hiervoor zijn verschillende technieken beschikbaar en de keuze hangt af van lokale beschikbaarheid, de mate van ongerief voor de patiënt en de expertise van de onderzoeker. Ook de stralenbelasting moet hierbij worden meegewogen. Alles in overweging nemend gaat de voorkeur veelal uit naar MRI en eventueel echografie. Videocapsuleonderzoek is sensitief, maar zeker niet specifiek en heeft geen plaats in de primaire diagnostiek van IBD. De meerwaarde ten opzichte van andere onderzoeken bij beoordeling van dunnedarmlokalisaties en ziekteactiviteit bij al bekende IBD is nog niet afgebakend. Onderzoek van fistels en abcessen wordt verricht op indicatie, waarbij MRI de volledigste informatie verschaft. Voor de beoordeling van perirectale fistels is endo-echografie een goed alternatief.

Bij circa 5% van de patiënten met ZvC komen klinisch relevante slokdarm-, maag- en duodenumafwijkingen voor en daarnaast worden frequent subtiele afwijkingen in vorm van focale gastritis gezien. Volgens de werkgroep is een gastroscopie bij ZvC niet routinematig geïndiceerd, maar alleen bij richtinggevende bovenbuikkachten.

*Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam,
afd. Maag-Darm-Leverziekten: dr. A.A. van
Bodegraven, MDL-arts.*

*Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg
CBO, Utrecht: dr. J.J.E. van Everdingen,
dermatoloog en secretaris Richtlijncommissie.*

*Universitair Medisch Centrum Groningen, afd.
Maag-Darm-Leverziekten: dr. G. Dijkstra, MDL-
arts.*

*Universitair Medisch Centrum Sint Radboud
Nijmegen, afd. Maag-Darm-Leverziekten: dr. D.J.
de Jong, MDL-arts.*

*Universitair Medisch Centrum Utrecht, afd.
Maag-Darm-Leverziekten: dr. B. Oldenburg,
MDL-arts.*

*Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Maag-
Darm-Leverziekten: prof.dr. D.W. Hommes, MDL-
arts.*

*Contactpersoon: dr. A.A. van Bodegraven (v.
bodegraven@vumc.nl).*

Laboratoriumonderzoek is ondersteunend. Biomarkers als perinucleaire antineutrofielencytoplasmatische anti-stoffen (pANCA's) en anti-*Saccharomyces cerevisiae*-mannan-antistoffen (ASCA's) spelen geen rol in routine-diagnostiek. C-reactieve proteïne (CRP) in bloed en calprotectine in feces kunnen dienen als ontstekings-parameter, zij het in specifieke zin. Voor de dagelijkse praktijk heeft het testen van genetische polymorfismen, onder andere van het *NOD2*-gen, geen meerwaarde.

CLASSIFICERENDE DIAGNOSE

Het sluitstuk van het diagnostisch traject is het vastleggen van een classificerende diagnose (volgens de Montréal-classificatie) teneinde eenduidige communicatie over de patiënt mogelijk te maken.

Bij verdenking op een opvlamming van IBD is gericht onderzoek (laboratoriumbepalingen, microbiel onderzoek en endoscopisch onderzoek) vaak aangewezen voordat de juiste therapie kan worden gekozen.

TABEL Montréal-classificatie voor (IBD) volgens Satsangi et al.²

classificerende factoren bij ziekte van Crohn

leeftijd bij diagnose

A1	< 16 jaar
A2	17-39 jaar
A3	≥ 40 jaar

ziektelocalisatie

L1	alleen ileum
L2	alleen colon
L3	ileum en colon

'L4' toevoegen

'p' toevoegen

lokalisaties proximaal van het ileum
bij aanwezigheid al dan niet fistelende, perianale ziekte

gedrag van de ziekte

B1	niet-stenoserend en niet-penetrerend
B2	stenoserend
B3	penetrerend (bij fistels, abscessen, perforaties, tenzij alleen perianaal; dan 'p' bij ziektelocalisatie toevoegen)

classificerende gegevens bij colitis ulcerosa

uitbreiding van de colitis

E1	bepikt tot het rectum
E2	bepikt tot colon distaal van de flexura lienalis
E3	uitbreidend tot proximaal van de flexura lienalis

ernst van de colitis

S0 (remissie)	geen klachten
S1 (mild)	defecatie < 5x/dag met of zonder bloed; BSE/CRP niet-afwijkend
S2 (matig)	defecatie > 4x/dag, geringe ziekteverschijnselen
S3 (ernstig)	defecatie > 6x/dag en: puls > 90/min; temp > 37,5°C; Hb < 6,5 mmol/l; BSE > 30 mm/1e uur

THERAPIE

De therapeutische benadering van een patiënt met IBD start met een inventarisatie van type, lokalisatie en activiteit van ziekte. In eerste instantie richt de behandeling zich op het in remissie brengen van de darmontsteking, dat wil zeggen op het herstel van buikklasten en een ongestoord ontlastingspatroon en het verdwijnen van eventueel rectaal bloedverlies.

INDUCTIETHERAPIE EN ONDERHOUDSTHERAPIE

Na vaststellen van type en lokalisatie van de IBD wordt eerst actieve ziekte tot rust gebracht (inductietherapie), en gelijktijdig wordt een juiste onderhoudsbehandeling vastgesteld. Bij voorkeur worden de inductie- en onderhoudstherapie gelijktijdig gestart. Gebruikelijk is de getrapte strategie (zogenoeten 'step-up'-strategie) te kiezen, waarbij initieel middelen met een betrekkelijk mild bijwerkingprofiel worden ingezet. Deels afhankelijk van de complete klinische inschatting wordt na 1 tot 2 weken beoordeeld of de gekozen therapeutische strategie voldoende effectief is, of dat een ander, veelal sterker werkend, inductiemiddel moet worden gestart. Het onlangs geïntroduceerde concept van de 'top-down'-benadering bij ZvC, waarbij de krachtigste middelen zo snel mogelijk na het debuut van de ziekte worden ingezet, gevolgd door immuunsuppressieve onderhoudsbehandeling, is voornamelijk onvoldoende onderbouwd om als standaardtherapie te gebruiken.

De step-upstrategie wordt gehanteerd voor inductie- en onderhoudsbehandeling van zowel CU als ZvC. Niet-classificeerbare colitis wordt hierbij benaderd als een CU. Bij falen van medicamenteuze inductie- of onderhoudsbehandeling is chirurgische interventie aangewezen (zie verder).

De strategieën voor de verscheidene fases en lokalisatie van ziekte kunnen worden samengevat in stroomdiagrammen die als aanvullende informatie beschikbaar zijn (zie de webversie van dit artikel op www.ntvg.nl, zoeken op A1899).

CHIRURGIE

Chirurgische interventie is aangewezen als de medicamenteuze behandeling niet aanslaat, bij onbehandelbare darmbloeding, als er een klinisch belangrijke vernauwing van de darm is ontstaan door littekenweefsel, of als er complicaties van de ontsteking zijn opgetreden zoals een abces, buikvliesontsteking of gecompliceerde fistelvorming.

Chirurgische interventie bij colitis ulcerosa Indicaties voor operatie bij patiënten met CU zijn, in de acute situatie: therapieresistente toxische colitis of toxisch megacolon, perforatie of een bloeding die niet op niet-chirurg-

gische wijze te stelpen is. In de selectieve situatie zijn indicaties voor chirurgie: opvlammingen bij incomplete reactie op therapie, onacceptabele complicaties van medicatie, en dysplasie of maligniteit.

Het verwijderen van dikke darm en rectum, met nadien een J-plastiek van het terminale ileum en hechten daarvan aan de anus om een neorectum te vormen (proctocolectomie met ileoanale pouchreconstructie) wordt als de standaardbehandeling beschouwd voor CU-patiënten met therapieresistentie, met dysplasie (immers een premaligne verandering), of met maligniteiten in het colon. Het aanleggen van een tijdelijk ontlastend stoma proximaal van een aangelegde pouch met anale reconstructie, wordt veelal toegepast om de kans op complicatielose wondgenezing te vergroten. Dit kan eventueel laparoscopisch of laparoscopisch-geassisteerd worden uitgevoerd met gebruikmaking van nietapparaten (staplers).

Bij CU-patiënten met therapieresistente toxische colitis of megacolon wordt een acute of semiacute colectomie met eindstandig ileostoma de standaardbehandeling geacht. Na lichamelijk en psychisch herstel van de acute of semiacute colectomie kan na 3-6 maanden een restproctocolectomie plaatsvinden met aanleggen van een ileoanale pouch, indien de patiënt dat wenst.

Chirurgische interventie bij ziekte van Crohn Indicaties voor operatie bij patiënten met ZvC zijn, in de acute situatie: persisterende ileus, en bloeding die niet op een niet-chirurgische wijze te stelpen is, en verder abscesdrainage niet toegankelijk voor percutane drainage of perianale abscessen. In de electieve situatie zijn indicaties voor chirurgie: therapieresistente darmassageklachten, maligniteit en perianale fistels, en eventueel bij onvoldoende op medicamenteuze therapie verminderende ziekteactiviteit.

Bij ZvC-patiënten heeft bij aanwezigheid van chirurgische expertise een laparoscopische ileocecale resectie de voorkeur boven open ileocecale resectie. In geval van laparotomie wordt de mediane benadering aanbevolen. Resecties bij ZvC worden zo sparend mogelijk verricht ter voorkoming van intestinaal falen; dat is het klinisch beeld dat ontstaat als de darm onvoldoende vertering- en opnamecapaciteit heeft overgehouden. Dit geldt zowel bij operaties voor ZvC van de dunne als de dikke darm.

Verder is percutane drainage bij ZvC-patiënten met intra-abdominale abscessen te verkiezen boven chirurgische drainage. Bij stenoses over een beperkte lengte kunnen plastieken (tot 10 cm) of endoscopische ballondilataties (tot 5 cm lengte) worden overwogen na uitsluiting van lokale ziekteactiviteit of maligne processen. Perioperatief gebruik van corticosteroiden > 20 mg dd is geassocieerd met postoperatieve, infectieuze complicaties in tegenstelling tot immunosuppressiva of anti-tumorne-crisisfactor-therapie.

Enkelvoudige, lage (submuceuze, intersfincterische) perianale fistels bij patiënten met ZvC kunnen met behulp van een fistulotomie behandeld worden, hetgeen resulteert in een succespercentage van rond de 80%. Hoge perianale fistels bij patiënten met ZvC kunnen met behulp van setondrainage of 'advancement'-plastieken behandeld worden in geval van recidiverende, hinderlijke, lokale abscesvorming, dit met duidelijk minder hoge succespercentages. Vanwege de complexe oorzaak en het moeizame beloop van fistelziekte bij ZvC-patiënten wordt behandeling in een multidisciplinair team sterk aanbevolen.

Chirurgie bij patiënten met IBD wordt bij voorkeur uitgevoerd in een expertisecentrum door ervaren gastroïntestinale chirurgen. De expertise van chirurg en centrum is namelijk geassocieerd met betere functie van en minder complicaties met de pouch, een gunstiger prognose na proctocolectomie bij CU-patiënten en minder naadproblematiek bij ZvC-patiënten.

VOEDING EN PROBIOTICA EN ALTERNATIEVE GENEESWIJZEN

Voeding en dieet spelen geen primaire therapeutische rol bij behandeling van volwassenen met IBD. Een adequate voedingstoestand bevordert een gunstig beloop van chronische ontstekingsziekten in het algemeen, dus ook bij IBD. Bij IBD bestaat een verhoogde kans op ondervoeding en specifieke deficiënties, en daarom wordt een adequate voedingstoestand nagestreefd, zowel in actieve als rustige fase van IBD.

Probiotica hebben een aangetoond effect bij voorkómen van pouchitis, maar niet bij de behandeling van IBD, een veld waarin overigens veel onderzoek gaande is. Alternatieve geneeswijzen hebben geen enkele therapeutische rol bij de behandeling van IBD.

SURVEILLANCE-STRATEGIEËN

Het risico op het krijgen van een colorectaal carcinoom is licht verhoogd voor patiënten met CU of ZvC van het colon. In geval van CU (en vermoedelijk ook ZvC) is het risico onafhankelijk geassocieerd met de duur, de ernst en de anatomische uitbreiding van de ziekte. Een begeleidende primair-scleroserende cholangitis (chronische ontsteking van de galwegen waardoor vernauwingen ontstaan), familiair voorkomen van coloncarcinoom, het debuut van CU op jeugdige leeftijd en de aanwezigheid van pseudopoliepen worden alle in wisselende mate in verband gebracht met een cumulatief verhoogd risico. ZvC, indien chronisch actief, is eveneens geassocieerd met een hoger incidentie van darmmaligniteit.

Detectie van dysplasie is belangrijk bij de surveillance van IBD-patiënten. Derhalve is endoscopische controle aangewezen in een schema dat steeds intensiever wordt

naarmate de tijd sinds de diagnose verstrijkt. Door 2 pathologen bevestigde, laaggradige dysplasie in de vlakke mucosa is een goede reden een proctocolectomie te overwegen. Hooggradige dysplasie in de vlakke mucosa is een onweerlegbare indicatie voor proctocolectomie.

De volledige tekst van de richtlijn en de evidence-tabellen zijn te vinden op http://www.cbo.nl/Downloads/721/rl_ibd_volw_09.pdf en op www.initiativeoncrohncolitis.nl.

De CBO-werkgroep 'IBD bij volwassenen' bestond, afgezien van de auteurs van dit artikel, uit (alfabetisch gerangschikt): dr. F.A. Albersnagel, klinisch psycholoog-psychotherapeut, Universitair Medisch Centrum Groningen; prof. dr. W.A. Bemelman, chirurg, Academisch Medisch Centrum Amsterdam; dr. L.J.J. Derijks, ziekenhuisapotheker - klinisch farmacoloog, Máxima Medisch Centrum Veldhoven-Eindhoven; drs. G.J. Houwert, bedrijfsarts, Medisch Consult Arbodienst Amsterdam; I. Kappé, IBD-verpleegkundige, Jeroen Bosch Ziekenhuis locatie: Groot Ziekengasthuis 's-Hertogenbosch; M.L. Markus-de

Kwaadsteniet, directeur, Crohn en Colitis Ulcerosa Vereniging Nederland, Breukelen; prof.dr. J.W.M. Muris, huisarts, Vakgroep Huisartsgeneeskunde Universiteit Maastricht; dr. M.E.I. Schipper, patholoog, Universitair Medisch Centrum Utrecht; prof.dr. J. Stoker, radioloog, Academisch Medisch Centrum Amsterdam; ir. N.J. Wierdsma, diëtist, VU Medisch Centrum Amsterdam; dr. W.N.P. Willemsen, gynaecoloog, Universitair Medisch Centrum Sint Radboud, Nijmegen; dr. H. Wolf, gynaecoloog, Academisch Medisch Centrum Amsterdam.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: zie de richtlijn: http://www.cbo.nl/Downloads/721/rl_ibd_volw_09.pdf.

Aanvaard op 7 april 2010

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2010;154:A1899

 [Meer op www.ntvg.nl/klinischepraktijk](http://www.ntvg.nl/klinischepraktijk)

LITERATUUR

- 1 Dijkstra G, Derijks LJJ, Houwert GJ, Wolf H, Bodegraven AA van. Richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van inflammatoire darmziekten bij volwassenen'. II. Speciale omstandigheden en organisatie van de zorg. Ned Tijdschr Geneeskd. 2010;154:A1900.
- 2 Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. Gut. 2006;55:749-53.