

De moderne aanpak van IBD

De huisarts mee in het verhaal

Dr. Katrien Lecluyse

Gastro-enterologie AZ Oudenaarde

Consulent IBD UZ Gent

Wat is IBD?

- IBD:

Inflammatory bowel disease

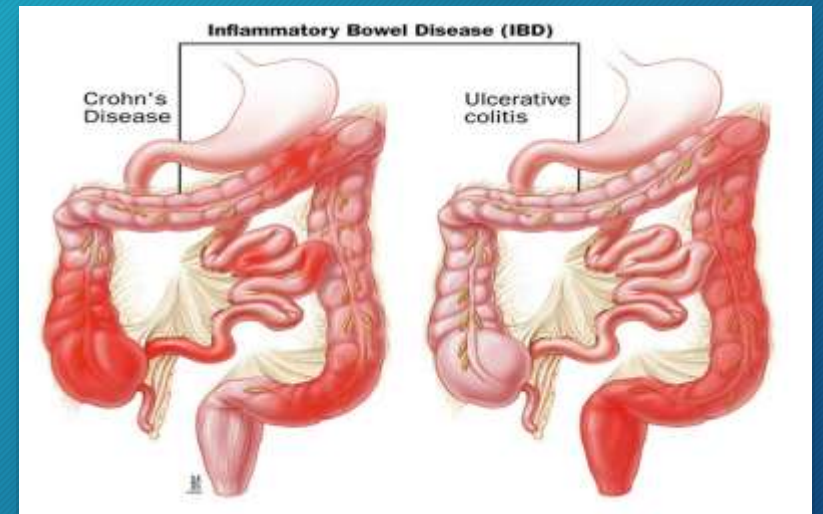
Chronisch inflammatoir darmlijden

Morbus Crohn en Colitis ulcerosa

- IBS:

Irritable bowel syndrome

Het prikkelbare darm syndroom (PDS)



IBD: Morbus Crohn en Colitis Ulcerosa

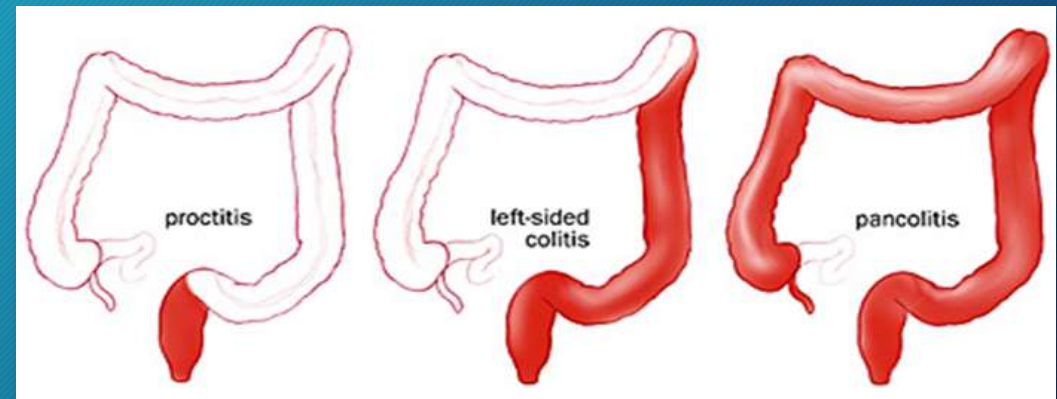
- **Morbus Crohn:**

- Aantasting dunne darm, colon, anale regio
- Ook extra-intestinale manifestatie
- Vaak fistuliserende ziekte



- **Colitis Ulcerosa:**

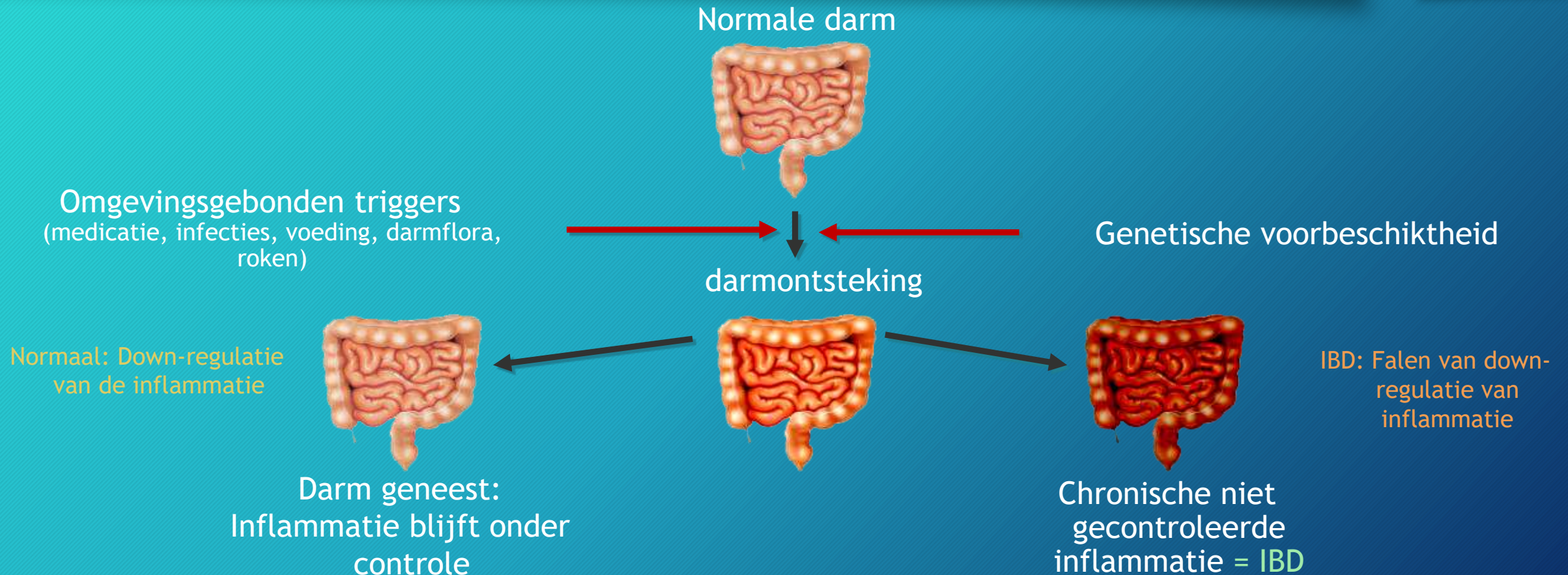
- Enkel colonaantasting
- Muv associatie met PSC



IBD: geen zeldzame ziekte



De pathogenese van IBD: Het falen van downregulatie van inflammatie



Waar kan de huisarts het verschil maken?

Snelle diagnose 'by onset':
IBD versus IBS

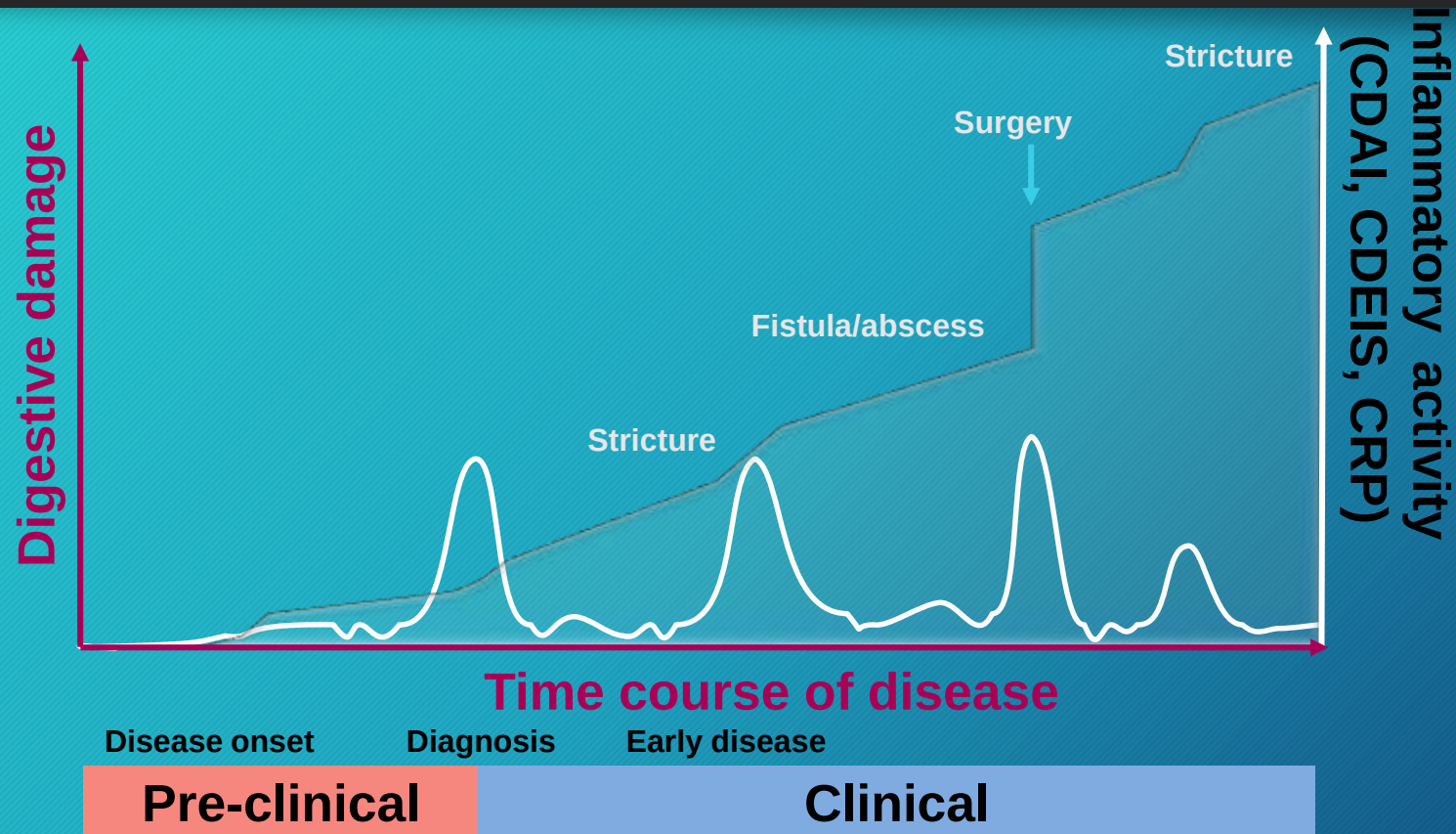
Instellen van een chronische
behandeling: De risico's van
immuuncompromiterende pathologie

Opvolging van de chronische IBD-patiënt:
Zwangerschap, operaties, reizen

Opvang bij reactivatie/flare ups:
Steroiden zijn uit de mode

Het belang van een vroege diagnose:

Snelle ziekteprogressie leidt tot progressieve darmaantasting



IBD versus IBS (irritable bowel syndrome)

- PDS: Prikkelbare darm syndroom
- Vaak voorkomende symptomen van PDS:
 - Buikpijn
 - Diffuze krampen en bloating
 - Overdreven flatulentie
 - Diarree, constipatie, of wisselend stoelgangspatroon
 - Slijmbijmenging in de stoelgang
- Hoe wordt PDS gediagnosticeerd?

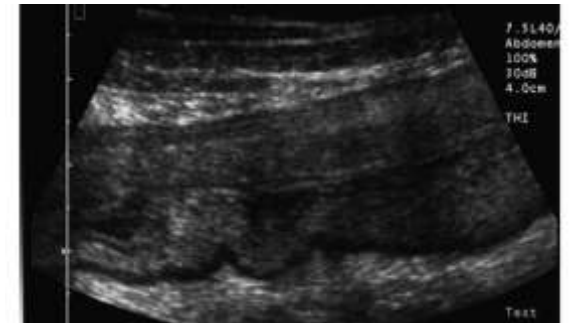
De diagnose van PDS wordt gesteld aan de hand van de anamnese (**Rome criteria**) en na uitsluiting van andere oorzaken van de klachten (zoals IBD, kanker, lactose-intolerantie, bacteriële overgroei ed).



Diagnostische tools voor de huisarts

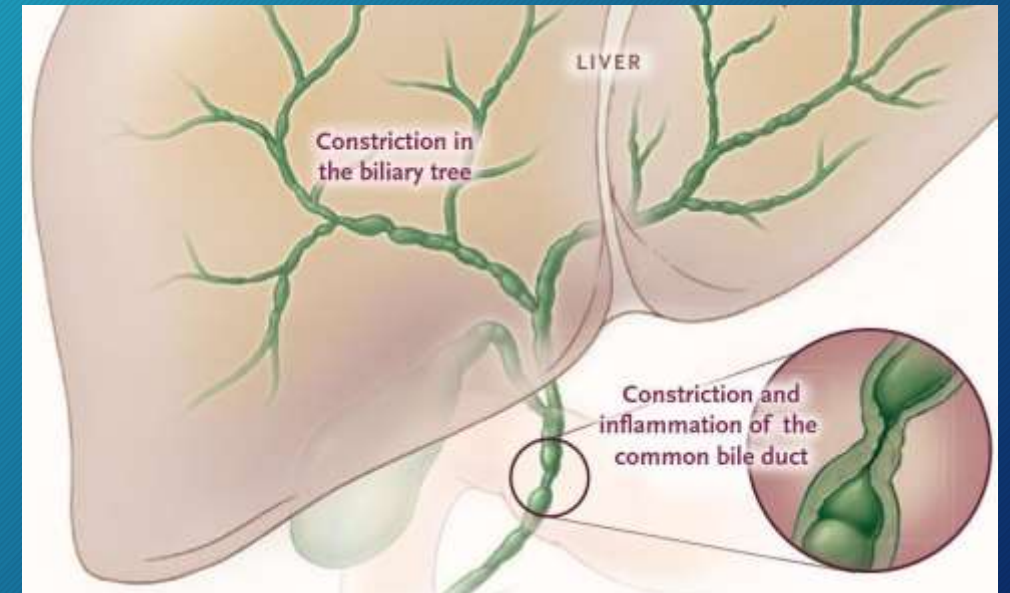
- **Uitgebreide anamnese**
 - Typische IBS-klachten
 - Familiale antecedenten
 - Extra-intestinale manifestaties
- **Oriënterende bloedname**
 - Ijzer, foliumzuur- of vitamine B12-deficiëntie
 - Inflammatoire parameters meestal niet verhoogd
- **Stoelgangsonderzoek**
- Een CT abdomen zegt meestal weinig en veroorzaakt veel stralingsbelasting

Een **echografie** kan wel zinvol zijn ter aanvulling van het klinisch onderzoek



Extra-intestinale symptomen

- **Gewrichtsaantasting**
 - Vooral bij CD maar ook bij CU
 - Inflammatoire pijn: startpijn, beter eenmaal in beweging
 - Pijn (5-53%), arthritis (5-20%)
- **Huidaantasting** (vooral CD)
- **Peri-anale fistulisatie** (vooral CD)
- **PSC:** primaire scleroserende cholangitis
 - Vooral bij CU
 - Zeldzaam (2-5%)
 - Hoger risico op het ontwikkelen van CRC



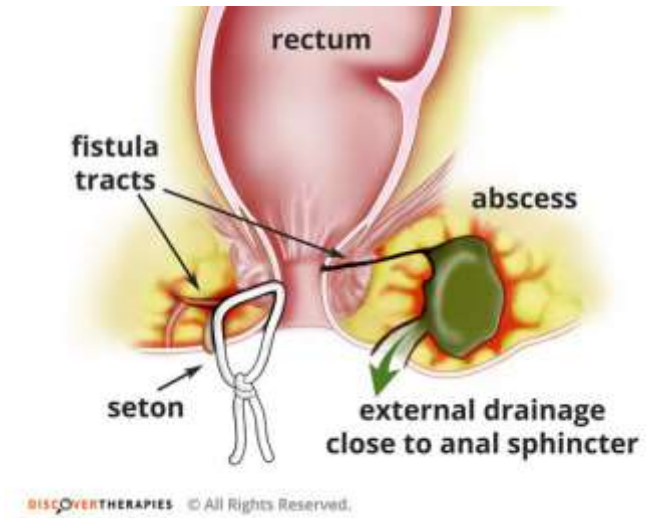
Dermatologische manifestaties

- C: Erythema nodosum
15 % bij CD, 10 % bij CU
- D: Pyoderma gangrenosum
Zeldzaam
- A: Aftoide letsels (vooral in de mond)

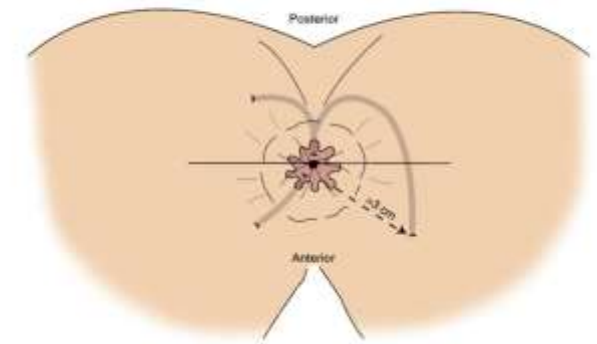


Peri-anale fistulisatie

- 30 % heeft anale fistels als **eerste manifestatie** (ook al is er nog geen intraluminele aantasting)
- Peri-anale ziekte kan soms intestinale ziekte jaren vooraf gaan
- Denk aan IBD als de fissuur/abces/fistel de regel van Goodsall-Salmon niet volgt
- Denk aan IBD bij fistels of ulceraties, gezwollen mariken en misvorming thv de anale regio

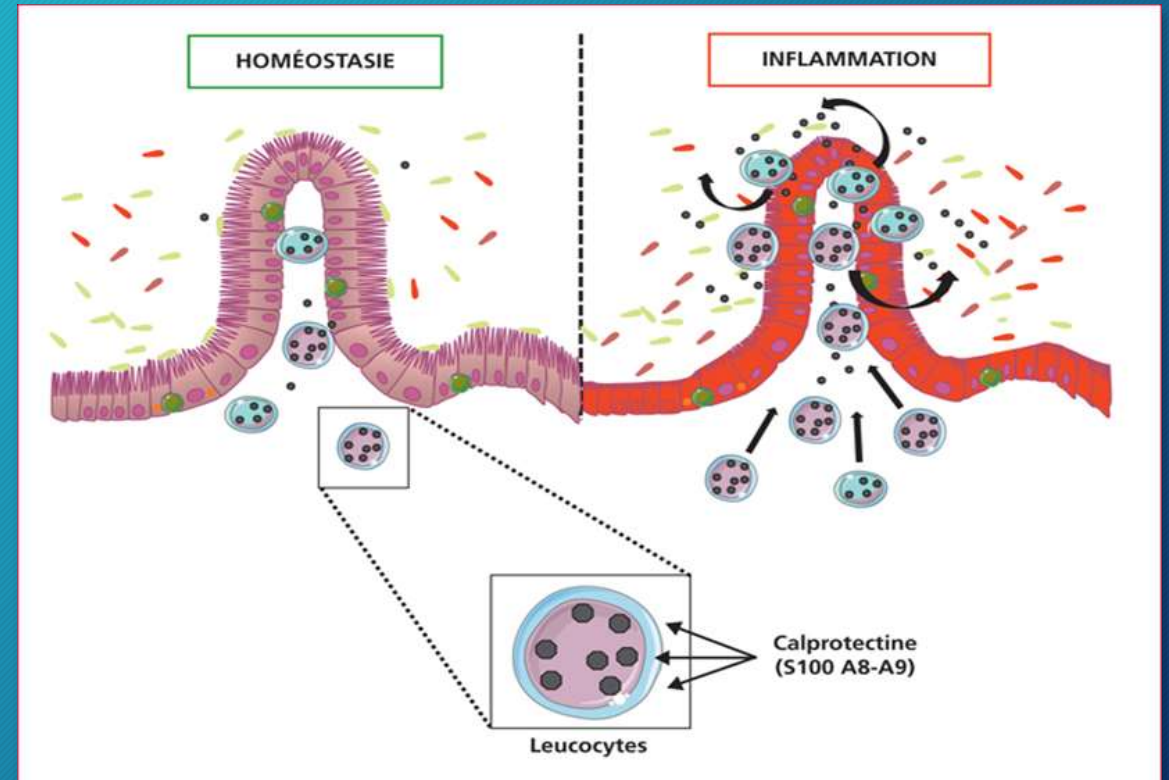


Goodsall's rule

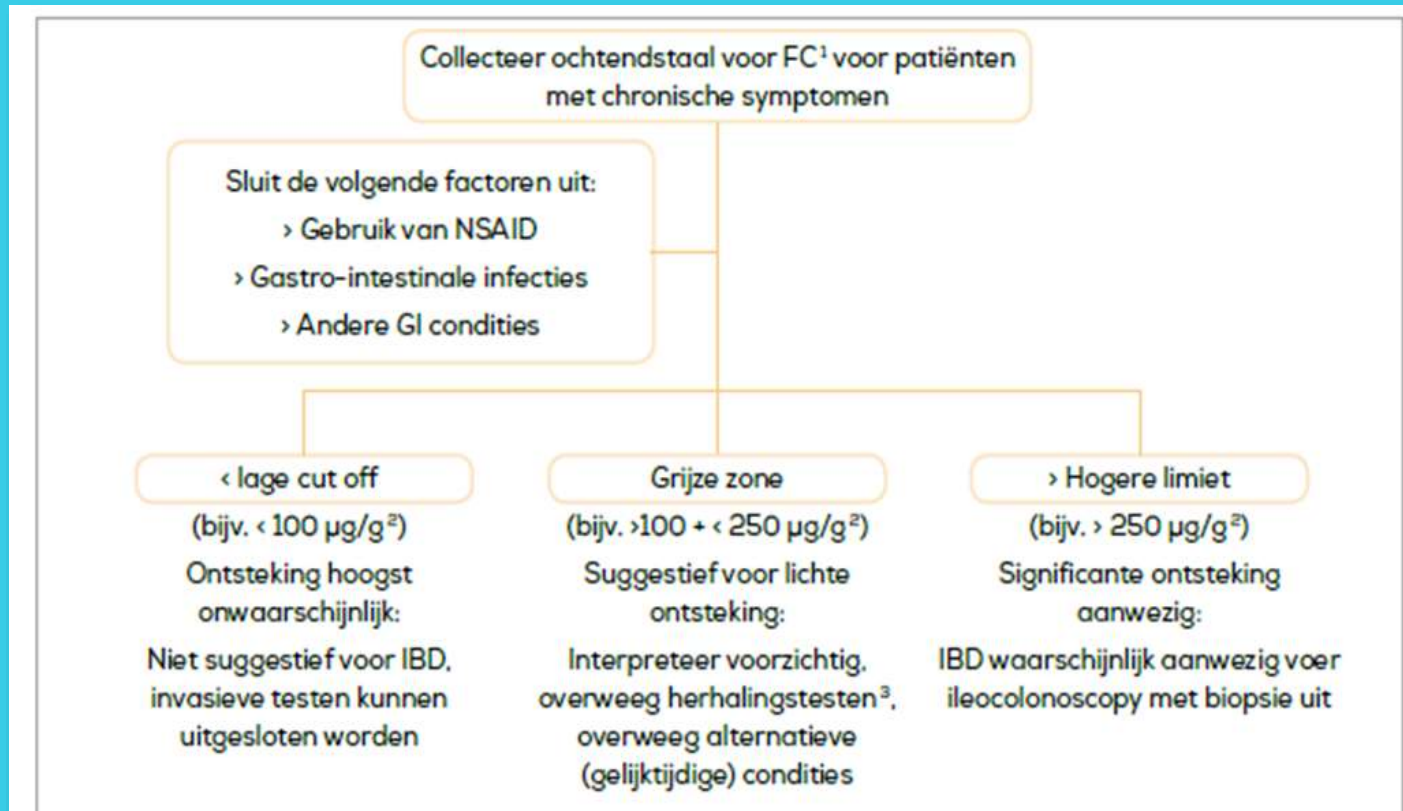


Stoelgangsonderzoek

- **iFOB-test:**
als positief : alarmsymptoom voor CRC: indicatie voor coloscopie
- **Coprocultuur:**
uitsluiten van clostridium (na AB), campylobacter, salmonella, giardiasis ed
- **Fecaal calprotectine:**
meet inflammatie in de darmen



De rol van de calprotectine-bepaling bij diagnose



Fecale staalname in de praktijk:

- › Gebruik het ochtendstaal of het eerste staal van de dag (aangezien dit het meeste geconcentreerd is).
- › Vermijd zeer vloeibare of te stevige ontlasting.
- › De stalen kunnen gedurende 72 uur bij kamertemperatuur worden bewaard en tot zeven dagen bij een temperatuur van 2°C-8°C.

- › Vanwege de variabiliteit van de testen wordt aanbevolen om dezelfde test te gebruiken bij de follow-up van eenzelfde patiënt.
- › Ongeveer 50 mg tot 100 mg is vereist.

Calprotectinebepaling: Praktische informatie

- Differentiatie IBD versus IBS (maar ook verhoogd bij infecties en bvb kanker)
- In de opvolging van IBD
 - Vaak niet verhoogd bij enkel ileale aantasting
 - Referentiewaarde by onset nodig (dus ook bepalen als er al een coloscopie wordt gepland of gebeurd is)
 - Steeds zelfde techniek/labo gebruiken
 - Enkel terugbetaald bij Crohn, max 2 x per jaar, aangevraagd door specialist (zo niet terug betaald ongeveer 30 euro)
 - Vers ochtendstaal

Waar kan de huisarts het verschil maken?

Snelle diagnose 'by onset':
IBD versus IBS

Instellen van een chronische
behandeling: De risico's van
immuuncompromiterende pathologie

Opvolging van de chronische IBD-patiënt:
Zwangerschap, operaties, reizen

Opvang bij reactivatie/flare ups:
Steroiden zijn uit de mode

Instellen van de therapie

- Inschatting van de ernst van de ziekte 'by onset'
- Voorspellen van het verloop
- De juiste keuze van de onderhoudsbehandeling
- Bepaling van **biomarkers** voor verdere opvolging
- Voorbereiding voorafgaand aan immuunsuppressiva
Ter bescherming van de nevenwerkingen
- Patiënt-educatie
- Patiënt informeren

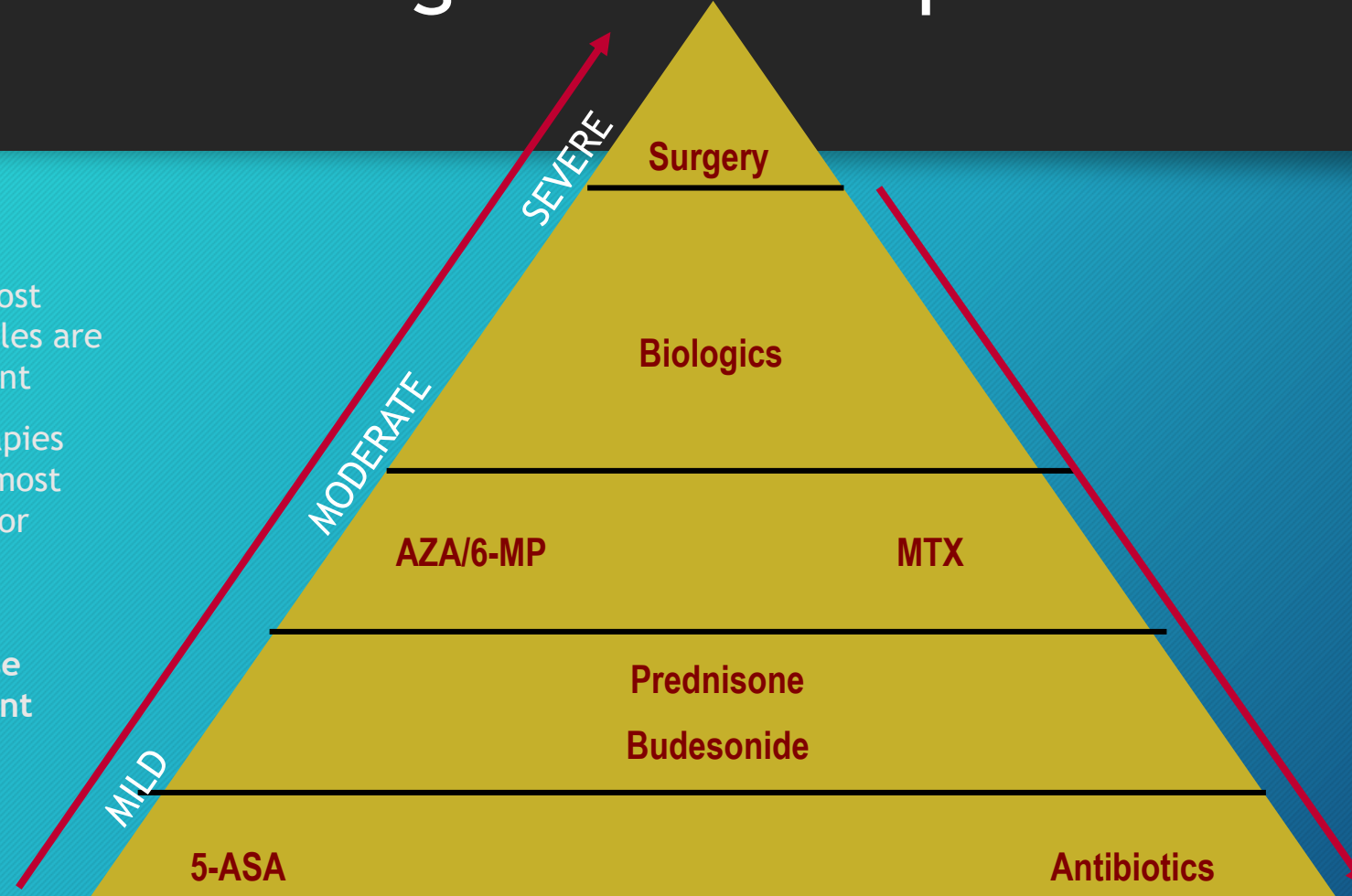
De ernst van de ziekte ‘by onset’

- Colitis Ulcerosa:
 - Uitgebreidheid van de colonaantasting: enkel distaal of pancolitis?
 - Mayo score: 0,1,2 of 3?
 - Associatie van PSC
- Morbus Crohn
 - Jonge leeftijd by onset
 - Complicaties (fistulisatie, perforatie, abcedatie)
 - Extra-intestinale manifestaties?
- Step up versus top down strategie

Evolutie in de strategie in de aanpak van IBD

Step-up Approach

- Therapies with the most favorable safety profiles are used early in treatment
- More aggressive therapies are reserved for the most severe disease forms or after failure of first-line therapies
- Does not alter disease progression or prevent long-term disease complications

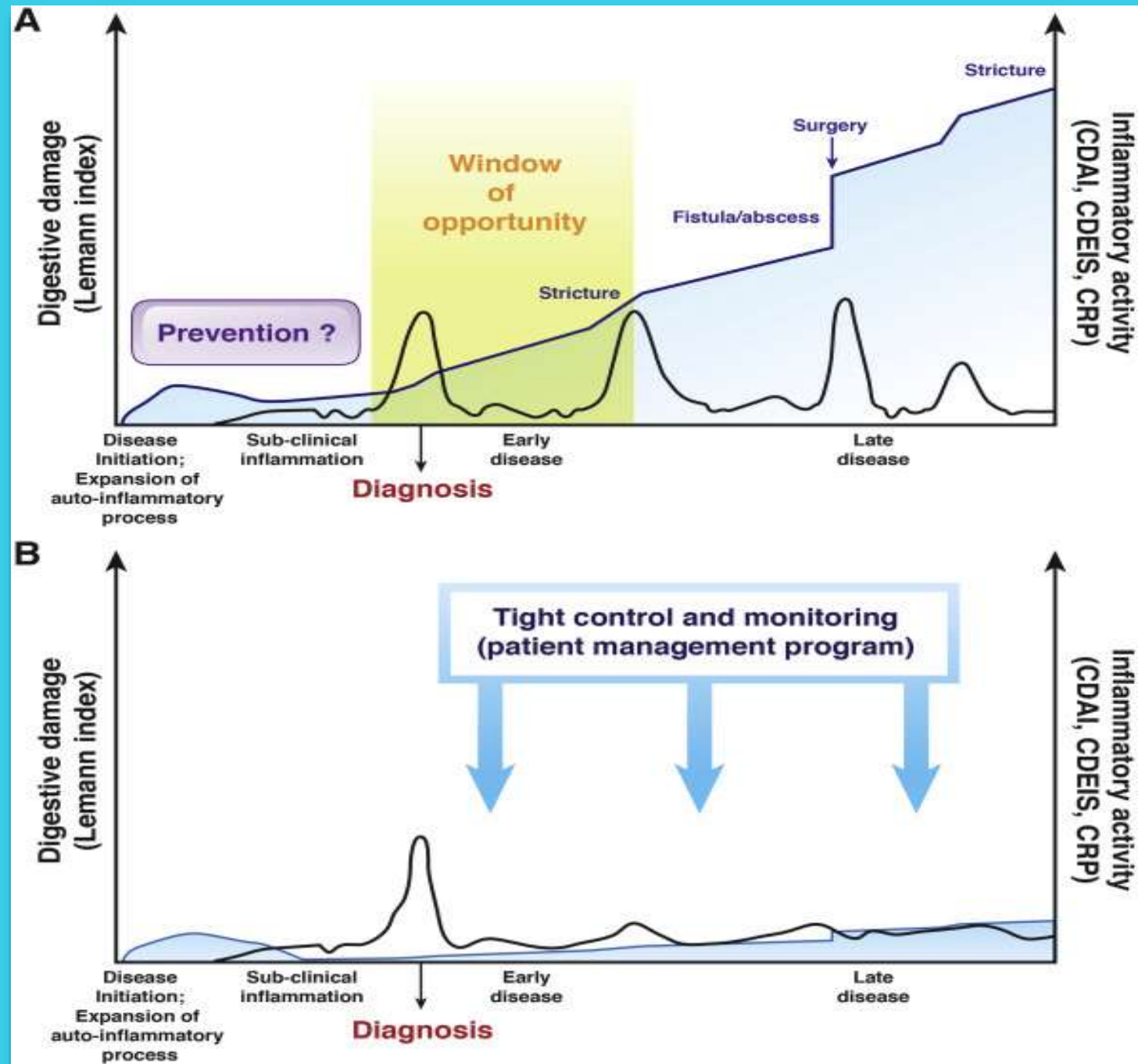


Top-down Approach

- Most effective therapies are used earlier in treatment
- Goals are to change natural course of disease, prevent irreversible damage, and preserve gut function

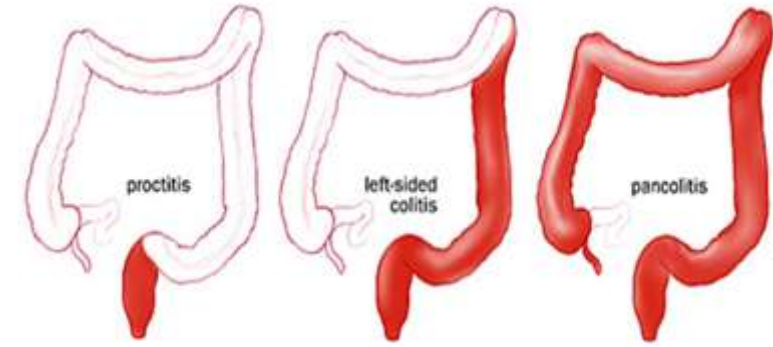
ASA, aminosalicic acid; AZA, azathioprine; MP, mercaptopurine; MTX, methotrexate
Panaccione R et al. Aliment Pharmacol Ther. 2008;28:674-688
Velayos FS, Sandborn WJ. Curr Gastroenterol Rep. 2007;9:521-527

Top down strategie
leidt tot betere
ziektecontrole en
minder complicaties
op lange termijn



Colitis Ulcerosa

- Uitgebreidheid van de aantasting
- Mayoscore 0 tot 3
- Complicaties
 - Colon perforatie en toxisch megacolon bij fulminante gevallen
 - Associatie van PSC
 - Verhoogd risico op ontwikkelen van CRC bij uitgebreide aantasting



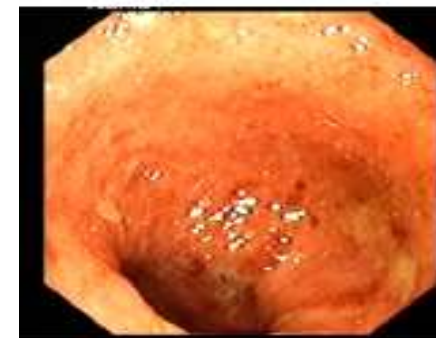
Normal mucosa



Mild inflammation



Moderate inflammation



Severe inflammation



Morbus Crohn

- Jonge leeftijd bij diagnose
- Uitgebreidheid van de aantasting: Colon, dunne darm, maag?
- Complicaties
 - Fistulisatie, perforatie, abcessen
 - Peri-anale aantasting
 - Stricturen
 - Extra-intestinale manifestaties
- Score-systemen:

Obv stoelgangsfrequentie, abdominale symptomen, algemeen welbevinden,...

En endoscopisch onderzoek (diepte van de ulceraties)



Doel van de behandeling bij IBD

Er is geen curatieve medicamenteuze behandeling voor IBD

De behandeling bestaat uit:

- Inductietherapie (vaak steroïden en/of antibiotica)
- Onderhoudsbehandeling

De doelen voor de behandeling zijn:

- **Mucosale/ endoscopische heling** bereiken
- **Corticosteroiden vermijden** en afhankelijkheid van steroïden vermijden
- Complicaties vermijden
- **Levenskwaliteit verbeteren**
- Ziekenhuisopnames en heerkunde vermijden
- Nutritionele toestand herstellen en verbeteren (vooral bij kinderen ikv ontwikkeling en groei)

Behandelingen bij IBD

De eerste lijns behandelingen

PAS NA STELLEN VAN DE DIAGNOSE (APD-bevestiging) MAG ER EEN BEHANDELING GESTART WORDEN

- **Antibiotica** bij acute ernstige opstoot
Metronidazole en ciprofloxacin zijn eerste keuze
- **Steroiden** bij eerste opstoot en eventueel bij heropflakking
 - Budesonide bij geïsoleerde dunne darmaantasting (CD)
 - Clipper (beclomethasone) bij CU
 - Medrol/prednisolone (cave nevenwerkingen, niet bij obstructie!)
- **Mesalazine**
 - Enkel als onderhoudsbehandeling voor CU en niet bij CD
 - Minimum 1,2 g /d ter preventie van CRC, 2 à 3 g/d ter preventie van opstoten
 - Rectitis ulcerosa: suppo's als onderhoud, betere werking in combo met PO 5ASA

Behandeling bij IBD

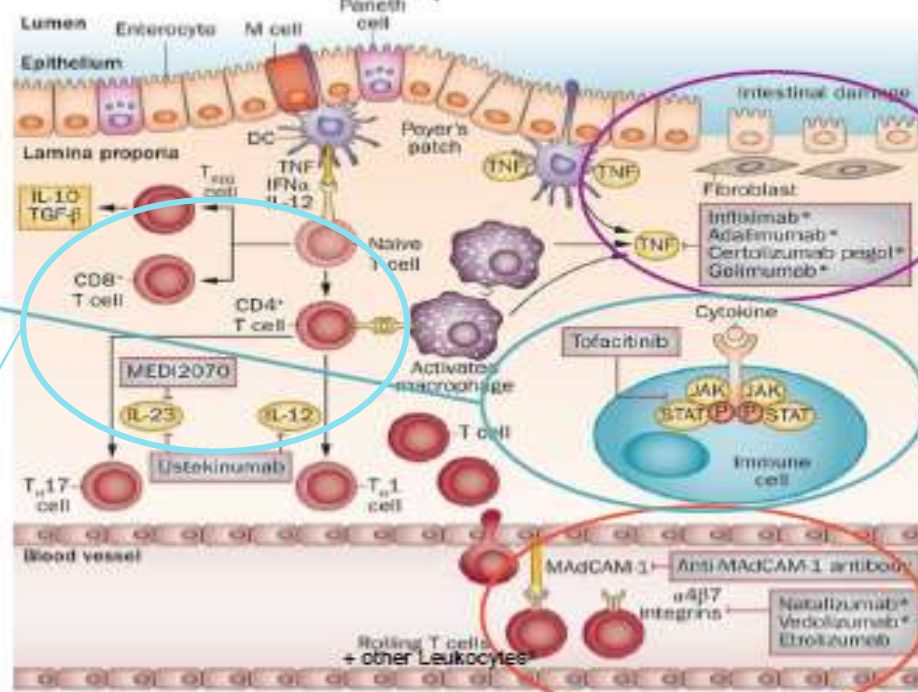
De tweede lijns behandelingen

- **Azathioprine (Imuran)**
 - Cave nevenwerkingen: pancreatitis, neutropenie, GI nevenwerkingen, leverfunctiestoornissen
 - Virale infecties, maligniteiten (lymfomen, non-melanoma skin cancer,...)
 - Te mijden bij patiënten boven de 65 jaar
 - 3-maandelijkse bloednames vereist
- **6-Mercaptopurine (Puri-Nethol)**
 - Minder GI nevenwerkingen dan AZA (maar kleine doosjes...)
- **Methotrexaat**
 - Efficiënter in de SC vorm (Metoject) dan PO (owv absorptie)
 - Cave: Leverfunctiestoornissen, schildklierlijden, longlijden
 - Teratogeen (daarom niet gebruikt bij jonge vrouwen)
 - Enkel bij CD, niet voor CU
- **Cyclosporine**
 - Enkel plaats bij 'acute severe colitis', maar wordt sinds de komst van de biologicals nog maar zelden gebruikt

De biologicals:

Als 3de lijns onderhoudsbehandeling maar ook bij ernstige ziekte 'by onset'

Intestinal immune response



Tofacitinib predominantly acts on JAK 1&3 and blocks the transmission of signals from the cytokine to the cell nucleus

Ustekinumab blocks inflammation produced through IL12/23

TNF α -inhibitors block systemic inflammation by a central cytokine leading to multiple downstream events^{1,2}

Vedolizumab blocks migration of leukocytes into the gut via $\alpha 4 \beta 7$ integrins¹

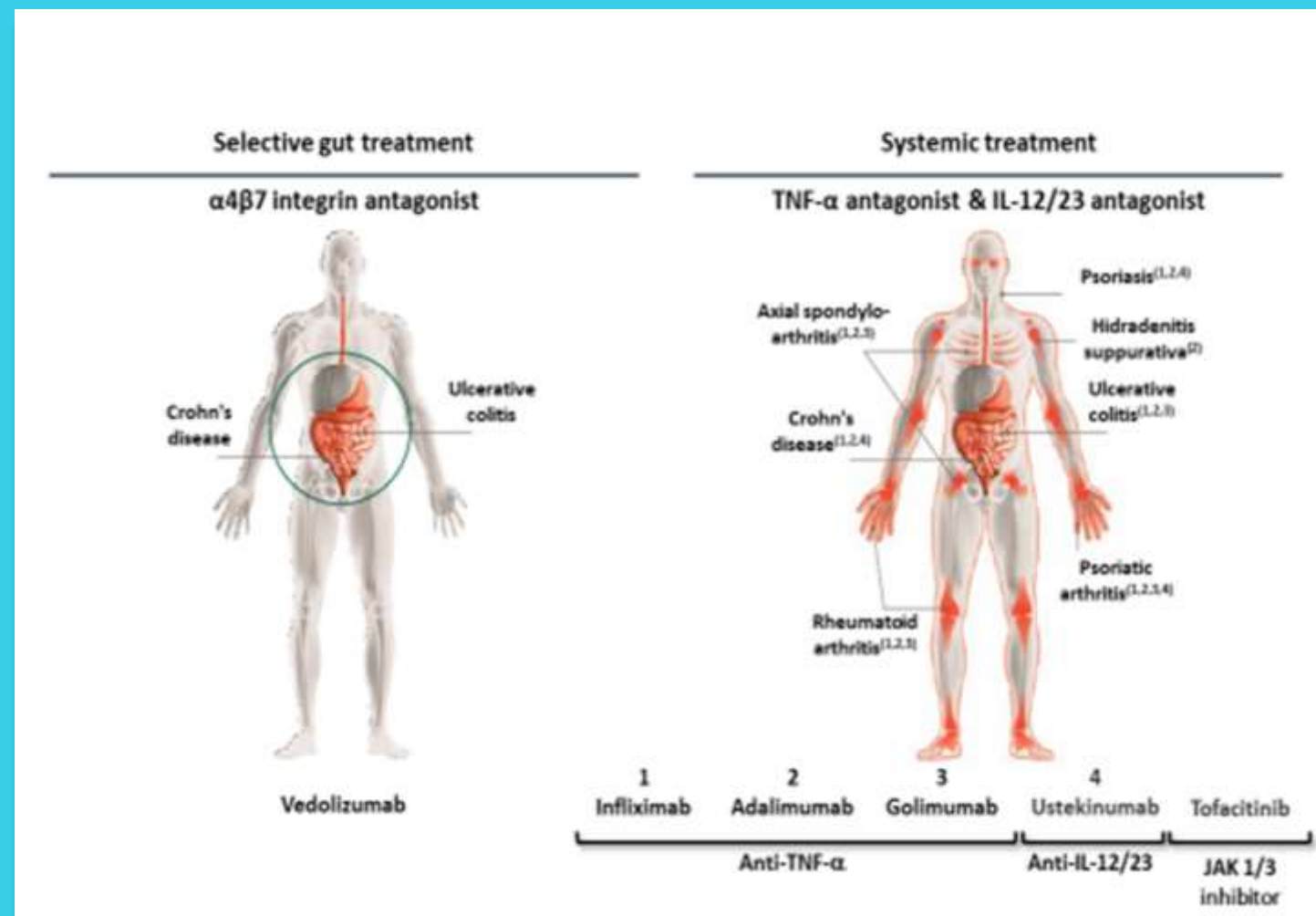
De keuze van biologicals anno 2020

- Anti-TNF
 - Infliximab: IV, om de 8 weken (Remicade, Remsima als biosimilar)
 - Adalimumab: SC, om de 2 weken (Humira, Hulio als biosimilar)
 - Golimumab: SC, om de 4 weken (Simponi)
- Anti-integrines (darmselectief)
 - Vedolizumab: IV, om de 8 weken (Entyvio)
- Anti-interleukines
 - Ustekinumab: SC, om de 8 weken (Stelara)
- YAK-inhibitoren
 - Tofacitinib: PO, 2 x per dag (Xeljanz)



De keuze biologicals Anno 2020

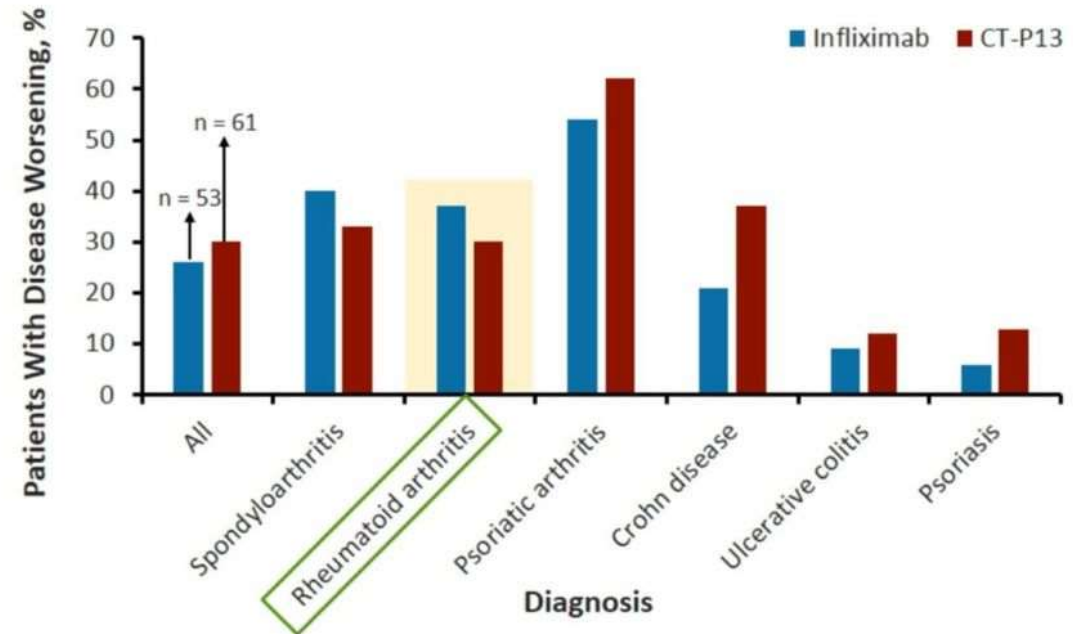
- **Anti TNF:** Snel, vaste waarde, IV of SC
 - 1ste keus bij gecompliceerde CD en acute severe colitis
 - Systemisch: voordelig bij EI manifestaties vs nadelen long term?
- **Anti-intergrine:** Traag en enkel IV
 - Het meest veilige biological
 - Niet bij EI manifestaties: verergeren zelfs
- **Anti-interleukine:** Snel, veilig, nieuw
 - Psoriasis, Psoratrische Arthritis
 - Niet bij SpA
- **JAK inhibitor:** PO, nieuw
 - Enkel voor CU maar ook voor geassocieerde gewrichtslijden
 - Cave TE stoornissen, zona



Biosimilars:

- Noodzakelijk om de maatschappelijke kosten van de biologicals te doen dalen
- Aanvankelijk vrees voor immunologische reacties eigen aan de biologicals
- In 2016 toonde de NOR-SWITCH studie geen verhoogde kans op immunologische reacties of verhoogde kans op As vorming aan
- Sindsdien geen reportage van verhoogde kans op loss of respons bij switch naar de biosimilar van infliximab of adalimumab

Results for NOR-SWITCH Study of Infliximab and CT-P13



- Incidence of ADA was 7.1% (n = 17) for CT-P13 and 7.9% (n = 19) for infliximab

Goll GL, et al. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(suppl 10):Abstract 19L.

Voorafgaand aan start onderhoudsbehandeling met immuunsuppressiva of biologicals

- Vaccinaties

Aanbevolen:

- Standaard vaccinaties (hepatitis A, B (of As, tetanus ed)
- Jaarlijks griepvaccinatie
- Pneumococcen: prevenar, na 8 weken gevolgd door pneumovax 23, daarna 5-jaarlijks
- Levende vaccins (mazelen, gele koorts): minstens 1 maand VOOR de start van de biologicals

- Uitsluiten TB: RX thorax en Mantouxtest (kans op reactivatie van TB bij biologicals)

- Uitsluiten CMV, EBV, clostridium

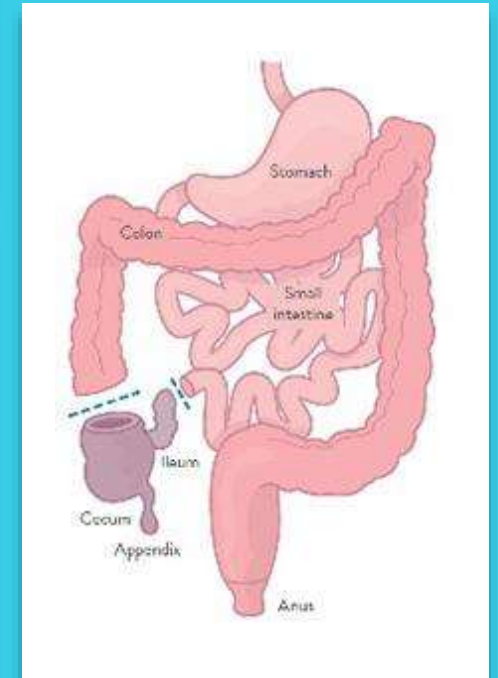
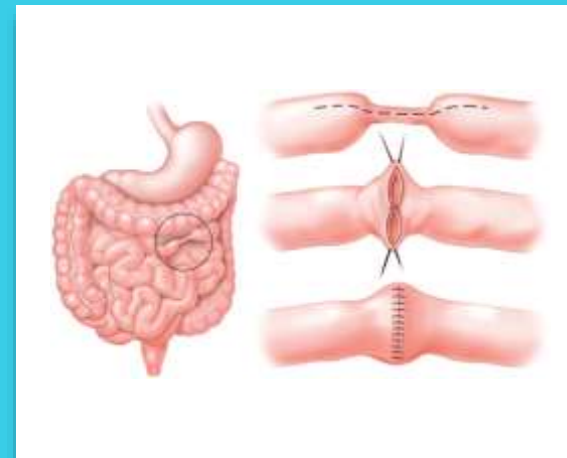
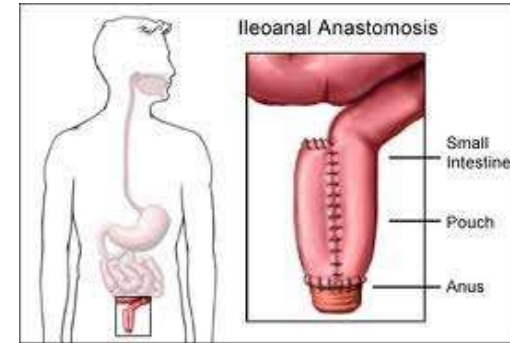
- HPV: Vaccinatie of uitstrijkjes

- Huidcontrole: (non-)melanoma skin cancer

frequentie afhankelijk van inspectie en huidtype

Heelkunde: Niet altijd de laatste stap

- Bij acute severe colitis, therapieresistent aan biologicals: totale colectomie met pouch
- Bij een complicatie (fistels of stenosen)
- Maar ook curatief bij beperkte aantasting om medicamenteuze behandeling te vermijden



Waar kan de huisarts het verschil maken?

Snelle diagnose 'by onset':
IBD versus IBS

Instellen van een chronische
behandeling: De risico's van
immuuncompromiterende pathologie

Opvolging van de chronische IBD-patiënt:
Zwangerschap, operaties, reizen

Opvang bij reactivatie/flare ups:
Steroiden zijn uit de mode

Opvolging van jonge patiënt met chronische ziekte

- Tijdig detecteren van eventuele **nevenwerkingen**
 - 3-maandelijkse bloedname
 - Doorverwijzing bij vermoeden complicaties
- Cave **opportunistische infecties**
 - Eventueel immuunsuppressiva tijdelijk onderbreken
 - Denk aan atypische infecties
- **Speciale gevallen**
 - Zwangerschap
 - Reizen
 - Operaties
 - Preventie van darmkanker



Specifieke gevallen

Zwangerschap

Reizen

Operaties

Preventie van darmkanker

Zwangerschap



- Zwangerschappen kunnen **perfect normaal** verlopen zeker wanneer deze buiten een fase van activiteit van de ziekte optreden.
- De meeste medicatie (behalve het teratogene Methotrexaat) mag volgens de ECCO-guidelines gebruikt worden in de zwangerschap en zijn **volstrekt veilig**.

De stelregel is dat het risico op complicaties van de medicatie veel lager is dan de kans op ziekte-reactivatie bij het onderbreken van de behandeling

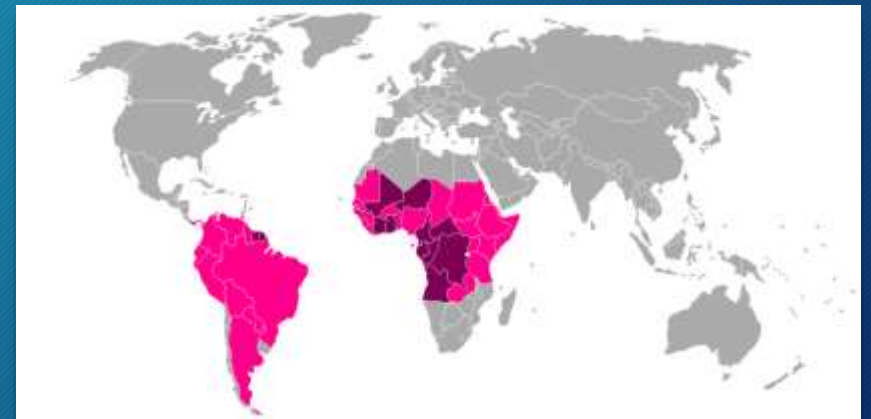
- **Biologicals** worden onderbroken in het **laatste trimester** van de zwangerschap opdat de baby niet immuungecompromiteerd zou geboren worden (cfr rotavaccin)
- Bij **anale aantasting** is soms een **keizersnede** aanbevolen boven een vaginale bevalling

Reizen

- De gebruikte behandelingen zijn hetzelfde als voor de algemene bevolking op basis van antidiarree en zelfs antibiotica
- Spuiten in handbagage, infuus juist voor de reis of juist er na
(het interval voor IV therapie kan veilig verlengd worden naar max 12 weken, langer: hogere kans op antistofvorming)

- **CAVE**

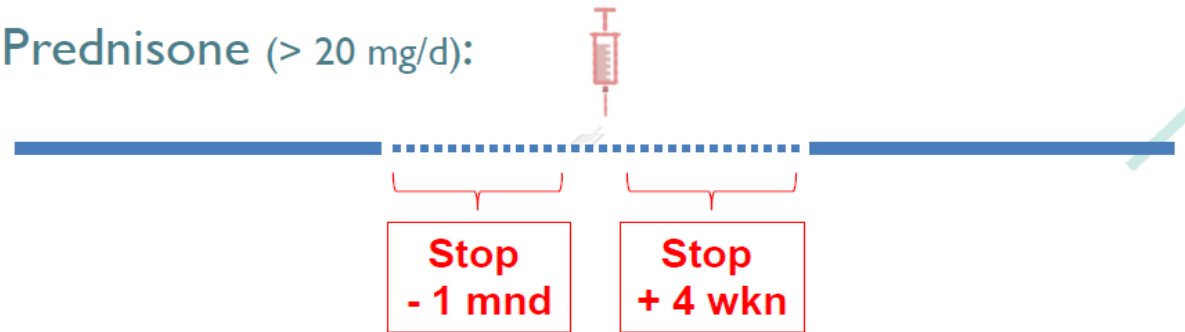
Sommige vaccinaties, met name **de LEVENDE vaccins** (vb gele koorts) zijn tegenaangewezen onder behandeling met IS



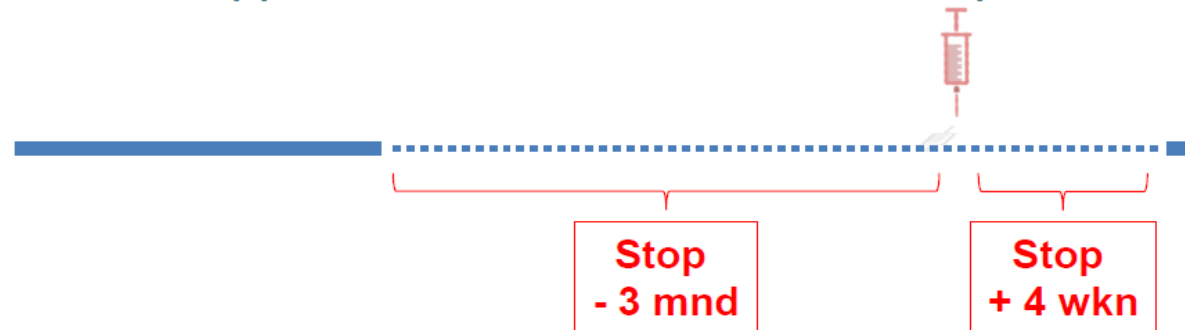
Richtlijnen voor het onderbreken van IS voorafgaand aan de toediening van levende vaccins

IS medicatie en levende vaccins

☼ Prednisone (> 20 mg/d):



☼ Immuunsuppressieve medicatie/chemotherapie:



Operaties: veilige heelkunde

- **Bemoeilijkte wondheling** onder behandeling met biologicals

In sommige gevallen kan het aangewezen zijn de onderhoudsbehandeling tijdelijk te onderbreken

- Cave: melden van bepaalde nevenwerking op de onderhoudsbehandeling (bijvoorbeeld huidkanker, HPV)
- **Patiënten vergeten de infuustherapie** vaak als medicatie te vermelden bij de preoperatieve vragenlijst
- Cave postoperatieve infecties en AB-gebruik
Deze kunnen een opstoot induceren



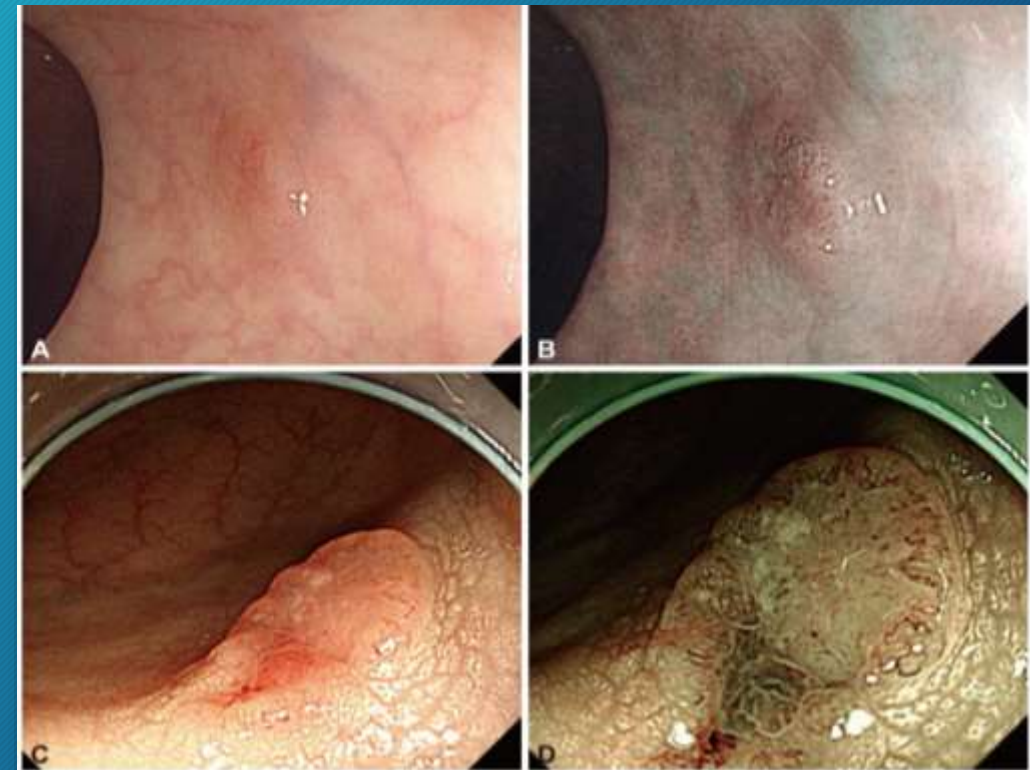
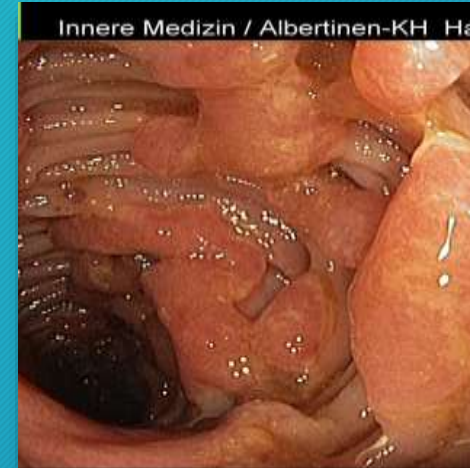
Preventie van darmkanker

- Risico bij IBD lager dan familiale belasting op CRC
- iFOB-test niet betrouwbaar
- Hoe uitgebreider de colonaantasting, hoe meer kans op CRC op termijn: **cave:** geen poliepen maar flat lesions!
- Surveillance coloscopie blijft aanbevolen ook als de patiënt al jaren in remissie is zonder onderhoudsbehandeling



Surveillance coloscopie: richtlijnen

- Afhankelijk van het risico op CRC
- Minstens om de 5 jaar (vanaf 15 jaar na diagnose of vanaf leeftijd van 50 jaar)
- Familiale belasting geeft een cumulatief risico
- Jaarlijks bij UC met PSC
- jaarlijks of minstens 2-jaarlijks bij mucosale heling met inflammatoire pseudopoliepen
- Flat lesions moeilijker te herkennen dan de klassieke poliepen
- Hiervoor gebruiken we chromo-endoscopie of NBI



Waar kan de huisarts het verschil maken?

Snelle diagnose 'by onset':
IBD versus IBS

Instellen van een chronische
behandeling: De risico's van
immuuncompromiterende pathologie

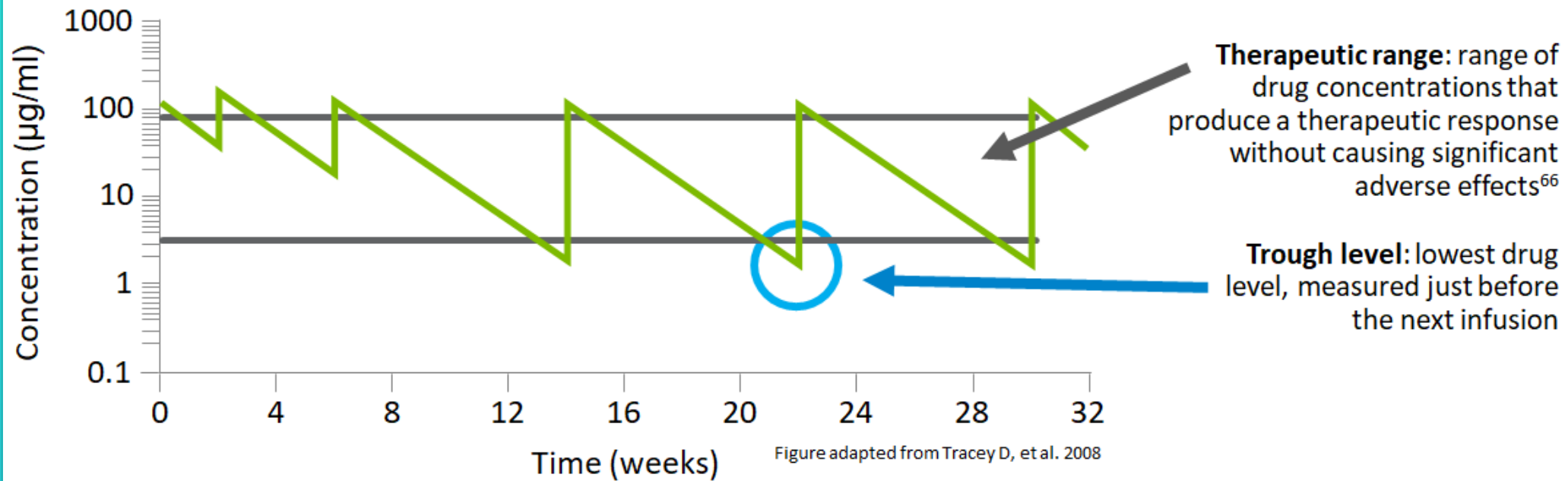
Opvolging van de chronische IBD-patiënt:
Zwangerschap, operaties, reizen

Opvang bij reactivatie/flare ups:
Steroiden zijn uit de mode

Hoe een reactivatie herkennen?

- **Differentiatie** met infecties: copro: clostridium, salmonella ed
- **Differentiatie** met functionele klachten
 - Calprotectine bepalen
 - Anamnese is belangrijk: Bij suggestief voor IBS: start spasmolytica, peppermuntolie, **gelsectan**, ...
 - Bij twijfel doorverwijzen: endoscopisch nazicht/beeldvorming (echo en MR voorkeur boven CT)
- **Niet blind steroïden starten**
 - Maskeert veel
 - Kans op steroïdafhankelijkheid, nevenwerkingen
 - Voorkeur voor **dosisoptimalisatie**





Optimalisering van de bestaande behandelingen

Aanpassen van de behandeling aan de hand van 'trough levels' (dalspiegel en antistofvorming)

Optimalisatie van de onderhoudsbehandeling

- Nevenwerkingen (huidaantasting ed) zijn zelden (< 2%) een reden om een biological te stoppen of over te schakelen naar een ander biological
- Bij klinisch loss of response: Bepaling van de trough levels
 - Zo As-vorming: switch (bij voorkeur binnen de klasse)
 - Zo subtherapeutische dalspiegel: dosisoptimalisatie:
 - Combotherapie met IS (AZA, 6MP, MTX)
 - Verhoging van het interval
- Huidige houding: Dosisoptimalisatie heeft de voorkeur: behandeling eerst 'uitbuiten'

Wanneer kan de therapie gestopt worden

- Eigenlijk nooit....
Het is een onderhoudbehandeling
- Te overwegen bij uitgesproken nevenwerkingen of op uitdrukkelijke vraag van de patiënt
- Indien diepe remissie: langdurige ziektevrije remissie, normale biomarkers (calpro, CRP), mucosale heling

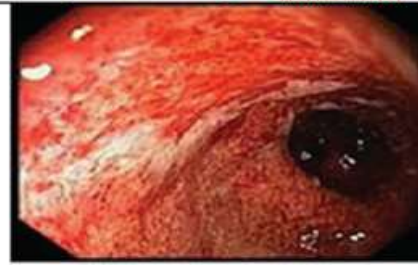
dan bij stop therapie: 50 % kans op herval binnen het jaar



Mayo endoscopic subscore 3



Mayo endoscopic subscore 0



Mayo endoscopic subscore 3



Mayo endoscopic subscore 0



Mayo endoscopic subscore 3



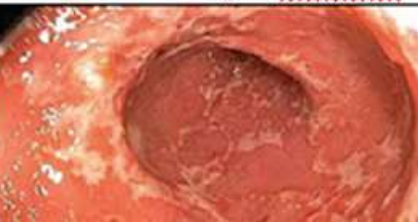
Mayo endoscopic subscore 1



Mayo endoscopic subscore 3



Mayo endoscopic subscore 1



Take Home Messages



Diagnose 'by onset'

Denk aan Crohn bij anale problemen

Hoe sneller de diagnose wordt gesteld, hoe beter de prognose op lange termijn

Instellen therapie: hoe omgaan met immuunsuppressie?

Vaccinaties, opportunistische infecties

Bepaling van het calprotectine

Biologicals zijn veilig

Opvolging van de jonge patiënt met een chronische ziekte

Zwangerschap kan veilig

Cave Reizen (Gele koorts)

Cave operaties en infecties

Snel opvangen bij reactivatie/flare ups

- Bepaling van het calprotectine
- Differentiatie met functionele klachten/infecties
- Steroiden zijn uit de mode
- Dosisoptimalisatie 1^{ste} keus



Nog vragen?