

Conceptrichtlijnmodules cluster Benigne Darmaandoeningen 1^e cyclus modulair onderhoud

INITIATIEF

Cluster Benigne Darmaandoeningen

IN SAMENWERKING MET

Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen
Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuisapothekers
Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie
Nederlandse Vereniging voor Radiologie
Nederlandse Vereniging voor Pathologie
Crohn & Colitis NL

MET ONDERSTEUNING VAN

Het Kennisinstituut van de Federatie voor Medisch Specialististen

FINANCIERING

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialististen (SKMS).

Colofon

Conceptrichtlijnmodules cluster Benigne Darmaandoeningen

© 2025

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 Richtlijnendatabase aanvragen.

Inhoudsopgave

Startpagina richtlijn Inflammatoire darmziekten volwassenen	4
<i>Module 1 – Verantwoording</i>	<i>6</i>
<i>Module 1 - Monitoring.....</i>	<i>9</i>
<i>Module 2 – Verantwoording</i>	<i>20</i>
<i>Module 2 – Surveillancebeleid</i>	<i>22</i>
<i>Module 3 en 4 – Verantwoording</i>	<i>33</i>
<i>Module 3 – Biologicals en JAK-remmers bij de ziekte van Crohn</i>	<i>35</i>
<i>Module 4 – Biologicals en JAK-remmers bij colitis ulcerosa</i>	<i>53</i>
<i>Module 5 – Verantwoording</i>	<i>67</i>
<i>Module 5 – Organisatie van zorg</i>	<i>70</i>
Startpagina richtlijn Inflammatoire darmziekten (IBD) bij kinderen	78
<i>Module 6 - Verantwoording</i>	<i>80</i>
<i>Module 6 – Immunomodulatoren in combinatie met anti-TNF therapie bij de ziekte van Crohn</i>	<i>83</i>
<i>Module 7 - Verantwoording</i>	<i>100</i>
<i>Module 7 – Behandeling volgens vooraf vastgestelde doelen</i>	<i>103</i>

Startpagina richtlijn Inflammatoire darmziekten volwassenen

Deze richtlijn valt onder het cluster Benigne Darmaandoeningen.

Waar gaat deze richtlijn over?

Inflammatoire darmziekten oftewel chronische darmontstekingsziekten komen veel voor. De meest voorkomende darmontstekingsziekten zijn de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa. Naar schatting hebben 90.000 patiënten in Nederland een van deze ziekten. Chronische darmontstekingsziekten hebben een grote impact op (de kwaliteit van) het leven van patiënten.

In 2009 is de richtlijn Inflammatoire darmziekten volwassenen ontwikkeld. In 2015 zijn onderdelen van deze richtlijn herzien en/of aangevuld. In de richtlijn werden de diagnostiek en behandeling van inflammatoire darmziekten beschreven. Deze richtlijn was toe aan een modulaire herziening. Een aantal modules was verouderd en daarnaast bestond er de wens om nieuwe richtlijnmodules te ontwikkelen. Momenteel wordt de richtlijn modulair onderhouden binnen het cluster Benigne Darmaandoeningen.

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

Deze richtlijn is geschreven voor zorgverleners in de tweede lijn die betrokken zijn bij de behandeling van volwassenen met inflammatoire darmziekten.

Voor patiënten

Inflammatoire darmziekten is een overkoepelende term voor chronische ziekten met ontstekingen in de darm. Twee veelvoorkomende darmontstekingsziekten zijn de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa. Bij colitis ulcerosa zitten de ontstekingen met name in de dikke darm. Het slijmvlies van de darm is dan ontstoken. Bij de ziekte van Crohn zitten de ontstekingen of zweren met name in (een gedeelte van) de dunne darm, de dikke darm of de endeldarm. Hierbij kunnen er ook gangetjes ontstaan naar andere organen. Dat noemen we fistels. Patiënten kunnen verschillende klachten ervaren door de ontsteking en fistelvorming, zoals pijnklachten, vermoeidheid.

Meer informatie over chronische darmontstekingsziekten is te vinden op Thuisarts:

Ziekte van Crohn: <https://www.thuisarts.nl/ziekte-van-crohn>

Colitis ulcerosa: <https://www.thuisarts.nl/colitis-ulcerosa>

Meer informatie over (leven met) de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa is te vinden op de website van de patiëntenvereniging: <https://www.crohn-colitis.nl/>

Toepassen

- Stroomschema bij module maligniteiten
- Stroomschema bij module perianale fistels
- Implementatieplan

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm- en Leverartsen (NVMDL). De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire commissie met vertegenwoordigers vanuit de maag-darm-leverartsen, chirurgen, internisten, radiologen,

gynaecologen, verpleegkundigen en diëtisten. Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door inbreng van Crohn & Colitis NL.

Modulair onderhoud

Vanaf 2023 wordt de richtlijn modulair herzien door het cluster Benigne Darmaandoeningen. Onder de tab 'verantwoording' staat beschreven welke organisaties uit het cluster betrokken waren bij herziening/ontwikkeling van de betreffende module.

Meer informatie over werken in clusters en modulair onderhoud vindt u [hier](#).

Module 1 – Verantwoording

Voor meer details over de gebruikte richtlijnmethodologie verwijzen wij u naar de [Werkwijze](#). Relevante informatie voor de ontwikkeling/herziening van deze richtlijnmodule is hieronder weergegeven.

Initiatief

Initiatief: cluster Benigne Darmaandoeningen

Samenstelling van de werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijnmodule is in 2023 een multidisciplinair cluster ingesteld. Het cluster Benigne Darmaandoeningen bestaat uit meerdere richtlijnen (zie [hier](#) de actuele clusterindeling). De stuurgroep bewaakt het proces van modulair onderhoud binnen het cluster. De expertisegroepsleden brengen hun expertise in, indien nodig. De volgende personen uit het cluster zijn betrokken geweest bij de herziening van deze module:

Clusterstuurgroepsleden

- Prof. dr. A.A.M. (Ad) Masclee, MDL-arts, MUMC+, NVMDL (voorzitter)
- Prof. dr. G. (Gerd) Bouma, MDL-arts, AUMC, NVMDL
- Dr. C.P. (Charlotte) Peters, MDL-arts, Diaconessenhuis, NVMDL
- Dr. W. (Willemien) de Vries, kinderarts, Rijnstate, NVK
- Dr. E.J.A. (Ernst) Steller, gastro-enteraal chirurg, Isala, NVvH
- Dr. C.EJ. (Pim) Sloots, kinderchirurg, Erasmus MC (Sophia Kinderziekenhuis), NVvK
- Drs. M.P (Menne) Scherpenzeel, patiëntvertegenwoordiger, Crohn & Colitis NL

Betrokken clusterexpertisegroepsleden

- Dr. E. (Evelyne) Verweij, MDL-arts, Maasstad Ziekenhuis, NVMDL
- Dr. J (Joyce) Curvers, klinisch chemicus, Catharinaziekenhuis, NVKC
- Drs. A.M. (Alice) Wagenvoort, radioloog (freelance), NVvR

Met ondersteuning van

- Drs. H. (Hanneke) Olthuis, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (*tot 1 februari 2025*)
- Drs. J.M.H. (Harm-Jan) van der Hart, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Drs. A. (Anne-Wil) Valk, junior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Drs. E. (Esther) van der Bijl, medisch informatiespecialist

Belangenverklaringen

Een overzicht van de belangen van de clusterleden 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 via secretariaat@kennisinstituut.nl.

Clusterstuurgroepleden

Tabel 1 Gemelde (neven)functies en belangen stuurgroep

Naam	Hoofdfunctie	Nevenwerkzaamheden	Persoonlijke financiële belangen	Extern gefinancierd onderzoek	Intellectuele belangen en reputatie, overige belangen	Restrictie
Prof. dr. A.A.M. (Ad) Masclee	Voorzitter Medisch Ethische Toetsingscommissie Maastricht UMC (betaald, 0,3 FTE) Gepensioneerd MDL arts sedert okt '21, voormalig hoofd MDL ziekten Maastricht UMC	Geen	Geen	Ja, Standardizing Training for endoscopic Resection of Large Non-Pedunculated Colorectal polyps, financier: KWF	Geen	Geen restricties
Prof. dr. G. (Gerd) Bouma	MDL-arts	Geen	Geen	Klinische trial naar effect van anti-IL15 in behandeling coeliakie, financier: Calypso, rol als projectleider. Klinische trial naar effect van anti-IL15 in behandeling coeliakie, financier: Provention, geen PI; klinisch onderzoek naar behandeling refractaire coeliakie, financier: Pfizer, geen PI; wetenschappelijk/fundamenteel onderzoek naar lymfomagenese coeliakie, financier MLDS, geen PI	Geen	Restricties t.a.v. besluitvorming voor modules over behandeling met anti-IL15 bij patiënten met coeliakie.
Dr. C.P. (Charlotte) Peters	MDL-arts	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen restricties
Dr. W. (Willemien) de Vries	Kinderarts	Bestuurslid sectie kinder-MDL van de NVK, onbetaald.	Geen	Geen	Geen	Geen restricties
Dr. E.J.A. (Ernst) Steller	Chirurg	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen restricties

Dr. C.E.J. (Pim) Sloots	Kinderchirurg	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen restricties
Drs. M.P (Menne) Scherpenzeel	Directeur Crohn & Colitis NL	Partner adviesbureau Blauwe Noordzee (0,1), bezoldigd Voorzitter adviescommissie Fonds Gehandicaptensport, onbezoldigd Lid RvT Q en C Support, bezoldigd (komt ten goede aan Crohn & Colitis NL) Lid van adviesraden Pfizer en Jassen, bezoldigd (komt ten goede aan Crohn & Colitis NL)	Geen	Divers onderzoek (ZonMW en MDL Fonds, geen rol als projectleider, focus op inbreng patientenperspectief)	Het werk van Crohn & Colitis NL wordt mede mogelijk gemaakt door pharma (multisponsoring; geen invloed op de invulling van activiteiten)..	Geen restricties

Betrokken clusterexpertisegroepleden

Tabel 2 Gemelde (neven)functies en belangen expertisegroep

Naam	Hoofdfunctie	Nevenwerkzaamheden	Persoonlijke financiële belangen	Extern gefinancierd onderzoek	Intellectuele belangen en reputatie, overige belangen	Restrictie
Dr. E. (Evelyn) Verweij,	MDL-arts	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen restricties
Dr. J (Joyce) Curvers	Klinisch chemicus	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen restricties
Drs. A.M. (Alice) Wagenvoort	Freelance radioloog	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen restricties

Kwalitatieve raming van mogelijke financiële gevolgen in het kader van de Wkkgz

Bij de richtlijnmodule voerden de clusterleden conform de Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg (Wkkgz) een kwalitatieve raming uit om te beoordelen of de aanbevelingen mogelijk leiden tot substantiële financiële gevolgen. Bij het uitvoeren van deze beoordeling is de richtlijnmodule op verschillende domeinen getoetst (zie het [stroomschema](#) bij [Werkwijze](#)).

Module	Uitkomst raming	Toelichting

De kwalitatieve raming volgt na de commentaarfase

Module 1- Monitoring

Uitgangsvraag

Hoe dient monitoring eruit te zien bij patiënten met IBD?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Hoe dient monitoring er rond de start of wisseling van de medicatie uit te zien?
2. Hoe dient de monitoring er uit te zien na het stoppen van de medicatie?
3. Hoe dient monitoring er in stabiele remissie uit te zien?

Waar relevant wordt er onderscheid gemaakt tussen patiënten met de ziekte van Crohn en patiënten met colitis ulcerosa.

Introduction (English)

Monitoring therapy response in patients with inflammatory bowel disease (IBD) is essential to ensure timely treatment adjustments, avoid ineffective treatments, optimize outcomes, and prevent complications. Currently monitoring varies between hospitals and doctors. Also availability of monitoring tools such as intestinal ultrasound and endoscopy can be limited, which should not delay the evaluation of disease activity. Improving monitoring availability can lead to better disease control, fewer hospitalizations, and enhanced quality of life for IBD patients.

Search and select

It was decided to adapt the relevant parts of the ECCO-guideline on Diagnostics and Monitoring of Patients with Inflammatory Bowel Disease: Part 1 (Kucharzik, 2025). At first, the 2018 guidelines were discussed in a face-to-face meeting, to identify topics on which additional recommendations were needed or new evidence was expected. Clinically relevant questions were formulated and if relevant, they defined PICO's and conducted systematic literature searches. Level of evidence was graded using the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine and voting rounds (including a face-to-face meeting) were performed to reach a consensus on the recommendations. Since search strategies nor PICO's were available, an additional systematic search needed to be performed.

A systematic review of the literature was performed to answer the following question(s): what is the added value of intestinal ultrasound or colonoscopy to symptoms (PROMs) and fecal calprotectin at follow-up moment after 3-6 months in patients with IBD initiating new medical therapy, compared to symptoms (PROMs) and fecal calprotectin alone?

Table 1. PICO

Patients	Patients initiating new medical therapy
Intervention	Symptoms (PROMs) + fecal calprotectin + intestinal ultrasound or colonoscopy at follow-up after 3-6 months
Control	Symptoms (PROMs) + fecal calprotectin at follow-up after 3-6 months
Outcomes	Endoscopic remission at 6-12 months of follow-up
Other selection criteria	Study design: systematic reviews and randomized controlled trials Minimal follow-up: 12 months

Relevant outcome measures

The guideline panel considered endoscopic remission at 6-12 months of follow-up as a **critical** outcome measure for decision making.

A priori, the guideline panel did not further define the outcome measure endoscopic remission, but used the definitions used in the studies.

The guideline panel defined the following thresholds for minimal clinically important differences:

- Dichotomous outcome measures: a relative risk of ≤ 0.80 or ≥ 1.25 .

Search and select (Methods)

A systematic literature search was performed by a medical information specialist using the following bibliographic databases: Embase.com and Ovid/Medline. Both databases were searched from 2010 to the 1st of December 2025 for systematic reviews and RCTs. Systematic searches were completed using a combination of controlled vocabulary/subject headings (e.g., Emtree-terms, MeSH) wherever they were available and natural language keywords. The overall search strategy was derived from the following primary search concepts: (1) inflammatory bowel disease; (2) calprotectin; (3) ultrasound; (4) colonoscopy. Duplicates were removed using EndNote software. After deduplication and removing of retracted articles a total of 504 records were imported for title/abstract screening. Titles and abstracts were screened using the ASReview software. The settings *ELAS u4 (TF-IDF and SVM)* were used. No articles were used as prior knowledge for inclusion or exclusions. The articles were screened by the guideline methodologist, using the following stopping rule: stop after 10% of the total set subsequent exclusions. Based on title and abstract, 9 articles were initially selected, and 188 studies were excluded. After screening the full-text articles, all studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods).

Summary of literature

Description of studies

No study fulfilled inclusion criteria. Therefore, no study was included in the literature analysis.

Results

n.a.

Summary of Findings

n.a.

Results in the ECCO-guideline (adapted from Kucharzik, 2025)

Monitoring in patients with ulcerative colitis requiring treatment initiation or optimization

There is no gold standard for determining therapeutic success in ulcerative colitis (UC). Symptoms significantly impact Quality of Life (QoL), making symptom management a priority for patients. Consequently, patient-reported outcomes (PRO) are increasingly becoming the standard measure of treatment success. PROs correlate closely with overall well-being and should be evaluated regularly throughout the disease course. In UC, PRO2, which includes stool frequency (SFS) and rectal bleeding (RBS), has emerged as the standard for symptom assessment. In contrast to Crohn's disease (CD), clinical symptoms in UC correlate strongly with endoscopic disease activity, and the absence of diarrhea and rectal bleeding independently predicts favourable long-term clinical outcomes (Narula, 2019). Recent

evidence indicates that fecal urgency is a relevant parameter for disease activity in UC (Dubinsky, 2022 and Kulyk, 2022). Achieving clinical remission more rapidly is associated with improved histo-endoscopic remission rates (Chen, 2024). However, the correlation between PROs and histological and endoscopic outcomes is poor (Verstockt, 2023).

Hence, (non)invasive biomarkers and monitoring strategies are increasingly used in the tight control strategy in UC. C-reactive protein (CRP) has low sensitivity for determining active mucosal disease in UC, with serum levels frequently within normal limits even in active disease (Mosli, 2015). The exception is in patients with elevated CRP levels during a disease flare, for whom monitoring of CRP might be suitable for follow-up.

In contrast, fecal calprotectin (FC) assessment 8 weeks after treatment initiation is a promising early marker of response to therapy (Bertani, 2020). Although FC has only modest cross-sectional accuracy in determining disease activity, an FC concentration ≤ 250 $\mu\text{g/g}$ is associated with a higher probability of achieving long-term clinical, endoscopic, and histologic remission and a lower probability of colectomy and UC-related hospitalization (Dulai, 2023). For UC patients in clinical remission (RBS 0 + SFS ≤ 1), 50% of patients with FC < 50 $\mu\text{g/g}$ may avoid endoscopy, with a false-negative rate for endoscopic improvement (Mayo endoscopic subscore ≤ 1) of $< 5\%$ (Dulai, 2020). Likewise, in highly symptomatic UC patients (RBS 2-3 and SFS 2-3), approximately 50% of patients with FC > 250 $\mu\text{g/g}$ can also avoid endoscopy, with a false-positive rate of $< 5\%$. In patients without rectal bleeding but persistent increased SFS (2–3), FC performance is uncertain and should be complemented by endoscopy (Dulai, 2020) or intestinal ultrasound (IUS).

Beyond FC, IUS with bowel wall thickness (BWT) as the single most important parameter is highly accurate in patients with moderate-to-severe UC for the detection of treatment response within 2–6 weeks after treatment initiation when evaluated against endoscopic outcomes (Maaser, 2020), with the submucosa being the most responsive wall layer (de Voogd, 2022). Furthermore, IUS improvement at week 12, assessed using BWT and color Doppler signal (Ilvemark, 2022), predicts long-term endoscopic response (Allocca, 2023). In the setting of acute severe UC, assessment 48 hours after rescue therapy may identify patients with an increased risk of short- or long-term colectomy (Ilvemark, 2022 and Ilvemark, 2024). In patients in clinical remission, IUS can help predict relapse (Maeda, 2023). IUS assessment of the rectum and perineal ultrasound is a noninvasive alternative for assessing the rectum and for predicting endoscopic and histological healing (Sagami, 2020). Magnetic resonance colonography and diffusion-weighted magnetic resonance can also assess colonic inflammation with relatively high accuracy (Oussala, 2010 and Ajaj, 2005) but are used less in clinical practice. The use of computed tomography (CT) in the monitoring of UC is strongly discouraged, unless in the context of acute complications.

Endoscopic disease control is still the most well-established treatment goal (Peyrin-Biroulet, 2015). In a recent meta-analysis, UC patients in clinical remission who achieved a Mayo Endoscopic Score (MES) 0 had a 52% lower risk of relapse compared with patients with MES 1 (Yoon, 2020). Nevertheless, there is no evidence-based consensus on when best to reassess disease activity after a change in therapy. In most induction studies, endoscopic remission is determined approximately 3 months after starting treatment (Cholapranee, 2017). Although endoscopic and histologic remission may require longer intervals for many therapies, endoscopic and histologic improvement could already be expected within 3 months and therefore appears to be an appropriate time point. The exact timing will depend upon clinical necessity and the therapy.

Finally, the clinical relevance and prognostic value of histology at the end of induction in comparison with clinical and endoscopic outcomes is unclear (Magro, 2021). However, in UC patients who achieve clinical and endoscopic remission, histological remission is independently associated with a lower risk of clinical relapse in some reports (Park, 2022; Seong, 2023 and Zeina, 2024).

Monitoring in patients with ulcerative colitis in stable remission

Pooled data analysis from clinical trials of infliximab, golimumab, vedolizumab, and tofacitinib for UC revealed rates of endoscopic remission peaking at 81% (range 78%–84%) in induction trials and 91% (range 87%–93%) in maintenance trials despite the complete absence of symptoms by PRO (RBS 0 + SFS 0), indicating that asymptomatic patients require objective disease monitoring. The authors determined that FC ≤ 50 $\mu\text{g/g}$ during maintenance would lead to a false-negative rate of 2.2%. An FC ≥ 250 $\mu\text{g/g}$ during maintenance with the presence of symptoms would accurately identify 68% with moderate-to-severe disease (Dulai, 2020). The latter is also associated with a higher risk of relapse at 1 year (Maeda, 2023). IUS is an emerging tool that can be used at the point of care to assess disease activity. A Milan Ultrasound Criteria Score (an IUS score that combines BWT measurement and Doppler signalling) of >6.2 was strongly predictive of relapse (Maeda, 2023). In another study, 10% of asymptomatic patients with UC had abnormal IUS, with substantial agreement between IUS and endoscopic findings ($\kappa = 0.61$; $P < .001$) (Bots, 2022). Patients who are in both endoscopic and histological remission are at a lower risk of relapse (5%) compared with patients in endoscopic remission without histological remission (14%) and patients with mild active inflammation with MES 1 (29%) (Yoon, 2020). However, repeated evaluation solely to detect histological remission may be impractical. Decisions about endoscopic reassessment outside of dysplasia surveillance for patients in stable remission should be made on a case-by-case basis.

Monitoring in patients with Crohn's disease requiring treatment initiation or optimization

The standard of care for the management of CD includes induction and maintenance of disease control to maintain QoL and to prevent disease progression to complications. The standard of care mainly consists of constant medication. Treatment interruption after surgery or by voluntary or involuntary means is associated with predictable rates of disease relapse. Monitoring for disease response and maintenance of control is a necessary part of the treat-to-target strategy for management. The individual monitoring strategy should be tailored to the individual patient.

The standard measures of CD activity are the composite endpoints of PROs of abdominal pain and stool frequency and endoscopic assessment, most frequently using the Simplified Endoscopic Score for CD (SES-CD). Most randomized trials of treatments in CD rely on endoscopy as the primary objective analysis. However, in secondary assessments in trials, clinical practice guidelines and consensus statements such as the STRIDE 2 Treat-to-target consensus (Turner, 2021), cross-sectional imaging, capsule endoscopy (CE), and biochemical assessments (most frequently CRP and FC) are suggested. More recently, the use of IUS as an alternative to magnetic resonance enterography (MRE) as a cross-sectional measure of disease activity and response has been established, with demonstrable threshold values for activity and response that in studies are usually benchmarked against endoscopy (Schulberg, 2022). IUS has demonstrated a good correlation with clinical response to therapy in CD and correlates well with CRP. In a prospective multicenter study, improvement in BWT and other parameters on IUS correlated with clinical response at 3 months and remission at 12 months and correlated significantly with reduced CRP levels after 3 months ($P \leq .001$) (Kucharzik, 2017).

In addition, a unique measure available for cross-sectional imaging in CD is transmural healing, which is now recognized as an achievable endpoint associated with better short- and longer-term outcomes. However, the timing of its achievement and ability to dose adjust or treat-to-target is under investigation. Transmural healing has been variously defined by combinations of endoscopic and MRE parameters and by IUS. Transmural healing at an early time point is associated with more sustained remission at longer-term (6 and 12 months) follow-up (Castiglione, 2019 and Vaughan, 2022). Reduction in BWT as early as 4–8 weeks of follow-up predicted endoscopic response and remission (AUC: 0.833; OR: 37.50; $P = .006$). Similarly, the absence of color Doppler signal (as measured by the modified Limberg score) improved the prediction model (de Voogd, 2022). In a separate prospective randomized trial, treatment with high-dose adalimumab in patients with CD and symptomatic strictures improved symptoms and transmural disease as measured by IUS of strictures at month 12 (Schulberg, 2022). Changes in predefined morphological MRE parameters were also significantly correlated with 12-month clinical outcomes. In a multicenter retrospective study, achievement of transmural remission (healing) measured using MRE was associated with lower risk of hospitalization (OR: 0.244; 95% CI, 0.111–0.538; $P < .001$), surgery (OR: 0.132; 95% CI, 0.030–0.585; $P = .008$), steroid use (OR: 0.283; 95% CI, 0.159–0.505; $P < .001$), and treatment escalation (OR: 0.088; 95% CI, 0.044–0.176; $P < .001$) compared with not achieving this level of healing. In this study, transmural healing was superior to endoscopic-only or MRE-only healing (Fernandes, 2023).

FC has a role in the assessment of therapy response and in monitoring patients with CD. FC has been employed as a secondary endpoint in many randomized trials. However, there are no data that “drive” therapy based on FC levels. Low FC levels during therapy are consistently associated with endoscopic response and remission. This has been seen in multiple therapeutic trials, but mostly in a post-hoc analysis of infliximab-treated patients with CD (Dreesen, 2020). Although assessment of FC may be more helpful in patients with CD of the colon than of the small bowel, rigorous assessment of the performance characteristics of FC and the differences between anatomical phenotypes has not been performed. In general, if FC levels are elevated at baseline with endoscopic, cross-sectional findings, or both, FC levels can be considered correlative in follow-up. However, precise threshold values have not been defined.

Unlike in UC, there are less data to support histological assessment as a treatment response or prediction for long-term benefit in CD. In the surgical setting, resection with histologically clear margins may predict a better outcome than if margins show disease involvement (Yzet, 2023).

Monitoring in patients with Crohn’s disease in stable remission

There appears to be a poor correlation between symptoms and actual endoscopic disease activity, emphasizing the need for monitoring asymptomatic inflammatory activity that may herald future disease flares or progression (Turner, 2021). The modality of choice and frequency of monitoring interval may be adapted to risks, disease localization, patient acceptance, and costs. In a post-hoc analysis of the CALM RCT, patients in endoscopic remission (Crohn’s disease endoscopic index of severity [CDEIS] <4 with no deep ulcerations) at week 48 had a significantly lower risk of major adverse CD events during a median of 3.1 years of follow-up (hazard ratio [HR]: 0.28; 95% CI, 0.10–0.80) (Ungaro, 2020). In several prospective observational studies, elevated FC in patients with CD in remission predicted adverse outcomes or flare, mostly within the next 3–4 months (Magro, 2023; Louis, 2012 and Ben-Horin, 2019), although the optimal cutoff levels differed between studies.

IUS assessment of transmural healing predicted disease progression or exacerbation within 12 months in prospective and retrospective observational cohort studies (Vaughan, 2022; Allocca, 2022 and Fukushima, 2024), but the scores and cutoff used for prediction were not consistent between studies. Transmural healing can also be assessed by MRE. A meta-analysis showed that both IUS and MRE accurately monitored ongoing subclinical inflammation (Lovett, 2024).

Although VCE can identify CD patients with asymptomatic ongoing inflammation and a higher risk of future flares (Ben-Horin, 2019; Nishikawa, 2021 and Aggarwal, 2017), the optimal Lewis score for this prediction is unknown. Histological assessment for monitoring disease activity in CD is more controversial and has yielded conflicting results regarding its value in predicting future course (Hu, 2021 and Christensen, 2020).

Although the results of studies are not consistent, they suggest that monitoring for asymptomatic disease activity is worthwhile where resources permit.

Monitoring in patients with ulcerative colitis or Crohn's diseases when considering elective treatment withdrawal

A systematic review identified elevated CRP and high leukocyte counts as predictors of relapse in patients stopping immunomodulators (Torres, 2015). For biologics, most data on predicting relapse after discontinuing treatment are restricted to anti-TNF agents. In the STORI prospective observational study, hemoglobin ≤ 145 g/L, hsCRP ≥ 5 mg/L, and FC ≥ 300 $\mu\text{g/g}$ were independent biomarkers predicting the risk of relapse after stopping infliximab (Louis, 2012). A subsequent meta-analysis on individual patient-level data of 1317 CD patients from 14 observational studies revealed that abnormal CRP and FC were associated with the risk of flare (Pauwels, 2022). Similarly, in the SPARE trial, elevated CRP or FCP ≥ 300 $\mu\text{g/g}$ and endoscopic inflammation were predictive of future flare (Louis, 2023). In contrast, the STOP-IT trial that enrolled patients in clinical, biomarker, and endoscopic remission treated with infliximab (with or without antimetabolites) showed that even in these patients, the rate of clinical relapse after stopping infliximab was 49% at 48 weeks, which was significantly higher than 0% in the infliximab continuation group (Buhl, 2022). In the EVODIS retrospective analysis of over 1000 UC and CD patients stopping anti-TNF agents in remission, having baseline deep remission (including biomarker and endoscopic remission) was not associated with a lower risk of relapse (Casanova, 2017). However, a prospective multicenter observational study of 83 CD and UC patients stopping anti-TNF agents in clinical corticosteroid-free remission revealed that relapse occurred in 70% of patients with partial endoscopic healing and 35% with complete endoscopic healing (adjusted hazard rate: 3.28; 95% CI, 1.43–7.50) (Mahmoud, 2023).

In a recent multicenter retrospective study of 95 CD and UC patients stopping vedolizumab in clinical remission, both elevated CRP and endoscopic mucosal healing were predictors of relapse after vedolizumab discontinuation. However, only CRP was retained as an independent predictor in multivariable analysis (Martin, 2020).

After withdrawal of any therapy, patients require regular follow-up as disease recurrence is common. Optimum surveillance regarding the timing of clinical, biochemical, and endoscopic follow-up has not been defined in prospective studies (Doherty, 2018). As a significant proportion of disease recurrences occur within the first year, close monitoring, with the first monitoring at 3 months after treatment withdrawal, is recommended. Symptom-based follow-up is not sufficient as recurrence of disease activity may occur in the

absence of clinical symptoms. For biomarkers, the best evidence of early predictive value for activity recurrence is currently for FC, followed by CRP (Pierre, 2024; Primas, 2021 and Furfaro, 2023). However, cutoff values have not been established. In various trials, cross-sectional imaging correlates with endoscopic activity and predicts response in the setting of monitoring therapeutic response, as outlined above. Therefore, the extrapolation of these findings to the setting of activity recurrence after therapy withdrawal is reasonable. Although optimal intervals have not been established, an initial first IUS 3 months after therapy withdrawal, especially in CD, seems feasible. Clinical, biochemical, and cross-sectional imaging findings at this time point can then direct further diagnostic procedures and intervals.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling (NL)

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

Er kon geen studie geïnccludeerd worden in de literatuuranalyse, omdat er geen studie beschikbaar was die voldeed aan de selectiecriteria. Dit betekent dat we geen uitspraak kunnen doen over de toegevoegde waarde van echografie of endoscopie naast uitvraag van symptomen (*patient reported outcome measures*, PROMs) en feces calprotectine tijdens het follow-up moment na drie tot vier maanden in patiënten met inflammatoire darmziekten (IBD) die gestart zijn met nieuwe medicamenteuze therapie, vergeleken met de uitvraag van symptomen (PROMs) en feces calprotectine alleen.

In de geadapteerde ECCO-richtlijn (Kucharzik, 2025) werd de bewijskracht bepaald met behulp van *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*. De bewijskracht varieert sterk per aanbeveling, namelijk van *evidence level* 1 tot 5. Voor de bewijskracht per aanbeveling verwijzen we naar de ECCO-richtlijn (Kucharzik, 2025).

Er zijn meerdere PROMs gevalideerd voor de monitoring van ziekteactiviteit. Voor de dagelijkse praktijk is het zinvol om PROMs te gebruiken naast objectieve meting zoals calprotectine of beeldvorming. Dit kan per ziekenhuis ingericht worden, afhankelijk van het EPD en de keuzes met betrekking tot telemonitoring (zie ook module over organisatie van zorg).

Vraag klachten uit op een gestandaardiseerde manier (PROM) waarbij in ieder geval:

- Colitis ulcerosa: navraag rectaal bloedverlies en ontlastingsfrequentie;
- M. Crohn: navraag buikpijn en ontlastingsfrequentie.

In tabel 2 is een lijst met gestandaardiseerde PROMs ten aanzien van klinische ziekteactiviteit opgenomen. Voor details ten aanzien van de scores, zie Uitkomstenset – IBD (Programma Uitkomstgericht Zorg, 2023).

Tabel 2: Overzicht gestandaardiseerde PROMs voor de monitoring van ziekteactiviteit bij patiënten met IBD. Gebaseerd op Uitkomstenset – IBD (Programma Uitkomstgericht Zorg, 2023).

Ziekte van Crohn
Patient Harvey-Bradshaw Index (HBI)
Monitor IBD at Home vragenlijst (MIAH)
Crohn's Disease Activity Index (CDAI)
Colitis ulcerosa
Simple clinical colitis activity index (SCCAI)
Mayo score
Monitor IBD at Home vragenlijst (MIAH)
IBD
Two-item Patient-Reported Outcome (PRO-2)

PRO/PROM: patient reported outcome (measures)

Daarnaast zijn in het Programma Uitkomstgerichte Zorg (2023) ook generieke PROMs vastgesteld. Naast PROMs voor ziekteactiviteit kunnen generieke PROMs ook relevant zijn (zie Tabel 3).

Tabel 3: Overzicht gestandaardiseerde generieke PROMs voor patiënten met IBD. Gebaseerd op Uitkomstenset – IBD (Programma Uitkomstgericht Zorg, 2023).

Uitkomstdomeinen	Meetinstrument en/of maat
Controle over symptomen	<i>IBD Control-8</i>
Sociaal functioneren	<i>PROMIS Short Form v2.0- Ability to Participate in Social Roles and Activities SF4a</i>
Pijn en ongemak	<i>Numerieke beoordelingsschaal – Pijn</i>
Vermoeidheid	<i>Numerieke beoordelingsschaal – Vermoeidheid</i>
	<i>PROMIS Short Form v1.0 – Fatigue 4a</i>
	<i>PROMIS Short Form v1.0 - Fatigue 8a</i>
	<i>SF-36 Vitality Scale</i>
	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-F)</i>
Angst	<i>General Anxiety Disorder - 7 (GAD-7)</i>
	<i>PROMIS Short Form v1.0 - Anxiety 4a</i>
	<i>PROMIS Short Form v1.0 - Anxiety 8a</i>
	<i>SF-36 / RAND-36 mental health</i>
	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) - Anxiety</i>
Somberheid	<i>Patient Health Questionnaire (PHQ-9)</i>
	<i>PROMIS Short Form v1.0 – Depression 4a</i>
	<i>PROMIS Short Form v1.0 - Depression 8a</i>
	<i>SF-36 / RAND Mental Health</i>
	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) – Depression scale</i>

Juiste en passende timing van de monitoringsmomenten zijn relevant, ook om te voorkomen dat patiënten onnodig vaak naar het ziekenhuis moeten. In de ECCO-richtlijn wordt bijvoorbeeld aanbevolen om bij patiënten in stabiele remissie iedere zes tot twaalf maanden een echografie te doen. Naast dat de clusterleden van mening zijn dat dat het in de Nederlandse context niet haalbaar is om echografie als standaard monitoring bij remissie in te zetten, is het ook de vraag of voor het follow-up moment een periode van zes maanden aan gehouden zou moeten worden. In het kader van *Less is More*, zijn extra ziekenhuisbezoeken voor echografie halfjaarlijks niet te onderbouwen door huidig wetenschappelijk onderzoek. Voor individuele gevallen kan feces calprotectine elke zes maanden al onnodige diagnostiek opleveren, en kan uitgeweken worden naar monitoring bij klachten.

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van bewijs kon niet worden bepaald omdat er geen studies zijn geïnccludeerd in de literatuuranalyse. Zoals aangegeven varieert de *evidence level* ook sterk tussen de aanbevelingen in de ECCO-richtlijn (Kucharzik, 2025). De redenen voor een lage(re) bewijskracht worden niet uitgewerkt in Kucharzik (2025).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)

Voor patiënten is de kwaliteit van leven een belangrijke uitkomst. Een endoscopie is een invasieve vorm van monitoring en wordt onder andere vanwege de voorbereiding door patiënten als belastend ervaren. Voor patiënten is het belangrijk dat er – indien mogelijk – wordt gekozen voor vormen van monitoring die het minst belastend zijn voor de patiënt, zoals PROMs, calprotectine of echografie. Juiste en passende timing van de

monitoringsmomenten zijn voor patiënten relevant, ook om te voorkomen dat zij onnodig vaak naar het ziekenhuis moeten.

Kostenaspecten

Het is belangrijk dat patiënten met IBD de juiste medicamenteuze behandeling krijgen en indien het relevant is, dat de medicamenteuze behandeling weloverwogen gestopt wordt. Monitoring speelt hierbij een belangrijke rol. Als patiënten goed en tijdig behandeld worden, kunnen klachten verminderen en mogelijk operaties voorkomen of uitgesteld worden. Ook met juiste en passende timing van het monitoringsmoment kunnen kosten worden bespaard. Een coloscopie is duurder dan echografie. Voor beide opties geldt dat deze vergoed worden.

Gelijkheid ((health) equity/equitable)

Momenteel is er grote praktijkvariatie met betrekking tot de invulling van de monitoring van patiënten met IBD. Dit zou kunnen leiden tot ongelijkheid.

Voor endoscopie geldt dat de wachttijd en daarmee de toegankelijkheid erg verschilt tussen de ziekenhuizen. Echografie is nog niet in elk ziekenhuis beschikbaar en daarmee dus ook nog niet voor alle patiënten toegankelijk. Beiden worden vergoed.

Aanvaardbaarheid:

Ethische aanvaardbaarheid

Een endoscopie is een meer invasieve vorm van monitoring dan echografie. Daarbij zijn er kleine, maar aanwezige risico's zoals aspiratie bij laxeren, perforatie en bloeding. Het is vanuit ethisch perspectief moeilijk te verdedigen om deze vorm van monitoring (endoscopie) onnodig in te zetten als er een gelijkwaardig alternatief is, die minder invasief is (echografie).

Duurzaamheid

De endoscopieafdeling is een van de meest vervuilende afdelingen van een ziekenhuis, onder andere vanwege de grote hoeveelheid afval. Ook het gebruik van (steriel) water en medicatie spelen een rol. Het is in dat kader van belang om goed na te gaan wanneer een endoscopie geïndiceerd is en of er mogelijkheden zijn om een duurzaam alternatief in te zetten, zoals echografie. In het kader van duurzaamheid is het ook relevant dat de timing van het monitoringsmoment juist en passend is, bijvoorbeeld om onnodige reisbewegingen te voorkomen.

Haalbaarheid

De clusterleden voorzien belemmeringen rondom diverse aspecten ten aanzien van haalbaarheid. Zo zijn er zorgen over de endoscopie capaciteit en kunnen er lange wachtlijsten zijn. De mogelijkheid om echografie aan te bieden is nog beperkt en op dit moment niet haalbaar in elk ziekenhuis. Zorgverleners moeten hiervoor worden opgeleid en niet elk ziekenhuis beschikt nog over de juiste apparatuur. Er is wel veel draagvlak om dit te realiseren en de verwachting is dat voor 2030 echografie in de meeste ziekenhuizen in Nederland mogelijk moet zijn. Er is een waarborgdocument vanuit de NVMDL beschikbaar waarin onder andere de eisen waaraan een echografist moet voldoen zijn uitgewerkt.

Aanbevelingen

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Klachten en ziekteactiviteit correleren matig bij zowel patiënten met de ziekte van Crohn als colitis ulcerosa. Omdat er steeds meer therapeutische mogelijkheden zijn, wordt monitoring van therapie belangrijker. Dankzij niet invasieve technieken zoals feces calprotectine en

darmechografie, is monitoren van respons op therapie beter mogelijk zonder dat er altijd een invasieve coloscopie gedaan moet worden. Per patiënt dient een individuele strategie gekozen te worden, met zo min mogelijk risico op overdiagnostiek. Daarnaast dient er rekening gehouden te worden met een verhoogd risico op exacerbatie in de eerste twee jaar na het stoppen van de medicatie.

Eindoordeel:

Sterke aanbeveling voor en zwakke aanbeveling voor

Voor start medicatie

Bepaal bij patiënten die met medicamenteuze therapie starten of van medicijn wisselen, naast symptomen (PROMs)* en feces calprotectine ook een passende objectieve beeldvorming strategie voor de follow-up. Houd bij het bepalen van de meest passende strategie rekening met de vraag welke modaliteit het meest representatief is voor het monitoren van de ziekteactiviteit van de individuele patiënt. Denk hierbij aan echografie, endoscopie, MRI of video capsule onderzoek.

Zorg voor een nulmeting voor start van de therapie, zodat respons op de therapie ook geobjectiveerd kan worden na 3-4 maanden.

Na start medicatie

Monitor vervolgens na drie tot vier maanden minimaal met symptomen (PROMs) en feces calprotectine.

Overweeg laagdrempelig bij discrepantie hierin om objectieve beeldvorming toe te voegen in de vorm van echografie, of als niet mogelijk, een endoscopie, MRI of video capsule onderzoek.

*Hiermee wordt bedoeld op gestandaardiseerde symptoomscores, zie tabel 2 voor een overzicht.

Aanbeveling- monitoring stoppen of afbouwen therapie

Eindoordeel:

Sterke aanbeveling voor

Bepaal bij patiënten waarbij wordt overwogen om de medicamenteuze therapie te stoppen dan wel af te bouwen, voorafgaand aan het stoppen tenminste symptomen (PROMs)*, feces calprotectine en beeldvorming voor remissie:

- ziekte van Crohn: endoscopie dan wel echografie, MRI of VCE;
- colitis ulcerosa: endoscopie en bij voorkeur ook histologie.

Monitor patiënten die gestopt zijn met de medicamenteuze therapie of deze hebben afgebouwd, na 3-4 maanden met behulp van feces calprotectine en eventueel CRP. Alleen symptomen (PROMs)* zijn onvoldoende.

Houd er bij klachten en/of stijging van het feces calprotectine rekening mee dat de eerste twee jaar na het stoppen van de medicatie het risico op een exacerbatie verhoogd is.

*Hiermee wordt bedoeld op gestandaardiseerde symptoomscores, zie tabel 2 voor een overzicht.

Eindoordeel:

Sterke aanbeveling voor

Monitor patiënten in remissie iedere 6-12 maanden minstens met symptomen (PROMs)* en feces calprotectine (indien dit eerder verhoogd was bij een exacerbatie). Bij discrepantie in de resultaten en daardoor mogelijkheid van een (beginnende) exacerbatie, voeg dan afhankelijk van de beschikbaarheid objectieve beeldvorming toe, zoals echografie, endoscopie, MRI of video capsule onderzoek.

*Hiermee wordt bedoeld op gestandaardiseerde symptoomscores, zie tabel 2 voor een overzicht.

Kennisvragen

Tijdens de ontwikkeling van deze module is gebleken dat er binnen deze module nog te weinig bewijs is voor de onderbouwing van de aanbeveling en dus kennisvragen bestaan. De werkgroep meent dat (vervolg)onderzoek wenselijk is om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op vragen uit de praktijk.

Kennisvraag:

Wat is de toegevoegde waarde van een darmecho of endoscopie naast het uitvragen van symptomen (door middel van PROMs) en feces calprotectine, tijdens het follow-up moment van 3-6 maanden na het initiëren van nieuwe medicamenteuze therapie door patiënten met IBD, ten opzichte van het uitvragen van symptomen (door middel van PROMs) en feces calprotectine alleen?

Module 2 – Verantwoording

Voor meer details over de gebruikte richtlijnmethodologie verwijzen wij u naar de [Werkwijze](#). Relevante informatie voor de ontwikkeling/herziening van deze richtlijnmodule is hieronder weergegeven.

Initiatief

Initiatief: cluster Benigne Darmaandoeningen

Samenstelling van de werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijnmodule is in 2023 een multidisciplinair cluster ingesteld. Het cluster Benigne Darmaandoeningen bestaat uit meerdere richtlijnen (zie [hier](#) de actuele clusterindeling). De stuurgroep bewaakt het proces van modulair onderhoud binnen het cluster. De expertisegroepsleden brengen hun expertise in, indien nodig. De volgende personen uit het cluster zijn betrokken geweest bij de herziening van deze module:

Clusterstuurgroepsleden

- Prof. dr. A.A.M. (Ad) Masclee, MDL-arts, MUMC+, NVMDL (voorzitter)
- Prof. dr. G. (Gerd) Bouma, MDL-arts, AUMC, NVMDL
- Dr. C.P. (Charlotte) Peters, MDL-arts, Diaconessenhuis, NVMDL
- Dr. W. (Willemien) de Vries, kinderarts, Rijnstate, NVK
- Dr. E.J.A. (Ernst) Steller, gastro-enteraal chirurg, Isala, NVvH
- Dr. C.EJ. (Pim) Sloots, kinderchirurg, Erasmus MC (Sophia Kinderziekenhuis), NVvK
- Drs. M.P (Menne) Scherpenzeel, patiëntvertegenwoordiger, Crohn & Colitis NL

Betrokken clusterexpertisegroepsleden

- Prof. Dr. B (Bas) Oldenburg, MDL-arts, UMCU, NVMDL
- Dr. A. (Ankie) Reumkens, MDL-arts, Elkerliek ziekenhuis, NVMDL
- Dr. A.S.L.P (Stijn) Crohnbach, patholoog, LUMC, NVVP (pathologie)

Met ondersteuning van

- Drs. H. (Hanneke) Olthuis, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (*tot 1 februari 2025*)
- Drs. J.M.H. (Harm-Jan) van der Hart, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Drs. A. (Anne-Wil) Valk, junior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Drs. E. (Esther) van der Bijl, medisch informatiespecialist

Belangenverklaringen

Een overzicht van de belangen van de clusterleden 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 via secretariaat@kennisinstituut.nl.

Clusterstuurgroepleden

Zie belangenverklaringen onder module [Monitoring](#)

Betrokken clusterexpertisegroepleden

Tabel 3 Gemelde (neven)functies en belangen expertisegroep

Naam	Hoofdfunctie	Nevenwerkzaamheden	Persoonlijke financiële belangen	Extern gefinancierd onderzoek	Intellectuele belangen en reputatie, overige belangen	Restrictie
Prof. Dr. B (Bas) Oldenburg	MDL-arts	Voorzitter IBD commissie van de NVMDL	Geen	1. Takeda - identificatie biomarkers voor vedolizumab (projectleider) 2. Alpha Sigma - identificatie biomarkers voor filgotinib (projectleider) 3. Abbvie - Pathogenese IBD (projectleider)	In de richtlijn zal een nieuw predictiemodel gebruikt worden dat in het UMC Utrecht ontwikkeld is.	Restrictie t.a.v. besluitvorming over 1) gebruik van predictiemodel(le n) voor 'advanced colorectal neoplasia' bij IBD en 2) voorspellen van non-response van monoklonale antilichamen en JAK-remmers.
Dr. A. (Ankie) Reumkens	MDL-arts	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen restricties
Dr. A.S.L.P (Stijn) Crohnbach	Freelance radioloog	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen restricties

Kwalitatieve raming van mogelijke financiële gevolgen in het kader van de Wkkgz

Bij de richtlijnmodule voerden de clusterleden conform de Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg (Wkkgz) een kwalitatieve raming uit om te beoordelen of de aanbevelingen mogelijk leiden tot substantiële financiële gevolgen. Bij het uitvoeren van deze beoordeling is de richtlijnmodule op verschillende domeinen getoetst (zie het [stroomschema](#) bij [Werkwijze](#)).

Module	Uitkomst raming	Toelichting

De kwalitatieve raming volgt na de commentaarfase

Module 2 – Surveillancebeleid

Uitgangsvraag

Welke endoscopische techniek dient gebruikt te worden bij surveillance van patiënten met inflammatory bowel disease?

Introduction (English)

Since inflammatory bowel disease (IBD) increases colorectal cancer (CRC) risk, effective endoscopic surveillance is required. Currently, CRC-screening is recommended to start eight years after symptom onset in patients with IBD (ulcerative colitis or Crohn's disease including earlier colonic inflammation). Depending on several factors annually (in high-risk patients), 3-yearly or 5-yearly colonoscopy surveillance is recommended including the use of pan-colonic dye spray, with targeted biopsy of abnormal areas. Besides, in patients with IBD and primary sclerosing cholangitis (PSC) annually surveillance starts immediately after PSC diagnosis. Issues on efficacy, safety, cost-effectiveness and environmental impact of surveillance colonoscopy necessitate refining colonoscopy surveillance guidelines. Especially, as the field of endoscopy has been improving and evolving with new techniques and technologies

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question(s): In adults diagnosed with IBD, what is the relative effectiveness of high-definition dye-based chromoendoscopy (HD-DCE) vs. virtual chromoendoscopy (HD-VCE) and HD-DCE vs. high definition white light endoscopes (HD-WLE)) for dysplasia detection and cost-effectiveness during surveillance colonoscopy?

Table 1. PICO

Patients	Adult patients diagnosed with IBD (ulcerative colitis or colonic Crohn's disease) with an indication for surveillance colonoscopies
Intervention	Dye-based chromoendoscopy (DCE)
Control	Virtual chromoendoscopy (VCE) or high-definition white light endoscopy (HD-WLE)
Outcomes	Neoplasia detection rate (%), cost-effectiveness, sustainability
Other selection criteria	Study design: systematic reviews and randomized controlled trials

Relevant outcome measures

The guideline panel considered neoplasia detection rate (%) as a **critical** outcome measure for decision making; and cost-effectiveness and sustainability as **important** outcome measures for decision making.

A priori, the guideline panel did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

Sinopoulou (2024) defined following thresholds as minimal clinically (patient) important differences for the outcome measure neoplasia detection and the working group decided to use those thresholds:

- Trivial to small: 3.3%

- Small to moderate: 5.8%
- Moderate to large: 11.2%

Search and select (Methods)

A systematic literature search was performed by a medical information specialist using the following bibliographic databases: Embase.com and Ovid/Medline. Both databases were searched from 2010 to 28th of April 2025 for systematic reviews and RCTs. Systematic searches were completed using a combination of controlled vocabulary/subject headings (e.g., Emtree-terms, MeSH) wherever they were available and natural language keywords. The overall search strategy was derived from four primary search concepts: (1) inflammatory bowel disease; (2) colorectal tumor; (3) surveillance; (4) dye based chromoendoscopy. Duplicates were removed using EndNote software. After deduplication a total of 157 records were imported for title/abstract screening.

Initially, two studies were selected based on title and abstract screening. After reading the full text, one study was excluded (see the exclusion table under the tab 'Evidence tabellen'), and one study was included (Sinopoulou, 2024).

In the systematic review and network meta-analysis (NMA) of Sinopoulou (2024), HD-WLE was used as the reference modality, since international guidelines emphasize that HD-WLE should be used as the baseline technique in surveillance for colorectal cancer (CRC) in patients with IBD. Since the NMA of Sinopoulou (2024) provided us with useful information on the performance of different endoscopic surveillance modalities, the working group decided to adapt this NMA.

Summary of literature

Description of studies

One study was included in the analysis of the literature (Sinopoulou, 2024). Important characteristics of the studies included by Sinopoulou (2024) are summarized in table 2. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables (under the tab 'Evidence tabellen').

Sinopoulou (2024) performed a NMA comparing six endoscopic modalities for surveillance colonoscopy in patients with IBD. Embase, MEDLINE, ClinicalTrials.gov and WHO ICTPR were searched up to February 2024, as part of an update to the British Society of Gastroenterology (BSG)-guidelines for surveillance colonoscopy in patients with IBD. RCT's comparing any endoscopic modality for the detection of CRC in patients with IBD were included. Full papers, abstracts and gray literature were eligible for inclusion. Sinopoulou (2024) included 26 RCT's, involving 4159 participants, comparing six different endoscopic modalities. Three studies did not report on the outcome neoplasia detection rate and were therefore not included in our literature analysis (van de Broek, 2011; Feitosa, 2011 and Leifield, 2015). Quality of the studies was assessed using the Cochrane Risk-of-Bias tool for RCTs.

Table 2. Characteristics of included studies in Sinopoulou (2024).

Study	Participants	Comparison	Outcome measures	Comments
Kiesslich (2003)	N at baseline I: 84 C: 81 Population: UC + PSC	DCE vs WLE	Neoplasia detection rate, but not connected to main NMA	Funding NR
Kiesslich (2007)	N at baseline I: 81 C: 80 Population: UC + PSC	DCE vs WLE	Neoplasia detection rate, but not connected to main NMA.	Funding NR

Dekker (2007)	N at baseline I: 22 C: 20 Population: UC	WLE vs VCE (first generation)	Neoplasia detection rate	Funding NR
Van de Broek (2008)	N at baseline I: 25 C: 25 Population: UC + PSC	HD-WLE vs auto fluorescence imaging	Neoplasia detection rate	Funding NR
Van de Broek (2011)	N at baseline I: 25 C: 23 Population: UC + PSC	HD-WLE vs HD-VCE	Did not report on Neoplasia detection rate	Funding NR
Feitosa (2011)	N at baseline I: 18 C: 16 Population: UC + CD	HD-DCE vs HD-VCE	Did not report on Neoplasia detection rate	Abstract/thesis
Ignjatovic (2012)	N at baseline I: 56 C: 56 Population: UC + PSC	HD-WLE vs HD-VCE	Neoplasia detection rate	Funding NR
Drastich (2013)	N at baseline I: NR C: NR Population: UC + PSC	WLE vs auto fluorescence imaging	Neoplasia detection rate	Abstract
Freire (2014)	N at baseline I: 72 C: 73 Population: UC	DCE vs WLE	Neoplasia detection rate, but not connected to main NMA	Funding NR
Leiffield (2015)	N at baseline I: NR C: NR Population: UC + PSC	WLE vs narrow band imaging	Did not report on Neoplasia detection rate	Funding NR
Mohammed (2015)	N at baseline I: 79 C: 79 Population: UC + PSC	HD-DCE vs HD-WLE	Neoplasia detection rate	Abstract/thesis Funding NR
Watanabe (2016)b	N at baseline I: 130 C: 133 Population: UC	HD-DCE vs HD-VCE	Neoplasia detection rate	Abstract Funding NR
Pelise (2017)	N at baseline I: 27 C: 33 Population: UC + CD + PSC	HD-DCE vs HD-VCE	Neoplasia detection rate	Funding NR
Leong (2017)a	N at baseline I: 27 C: 25 Population: UC + CD	HD-WLE vs full spectrum endoscopy	Neoplasia detection rate	Funding Endochoice, USA. Sponsor had no role in the trial design, execution, data analysis, interpretation, decision to submit the paper, or

				manuscript preparation.
Iacucci (2018)	N at baseline I: 90 C1: 90 C2: 90 Population: UC + CD + PSC	HD-WLE vs HD-DCE vs HD-VCE	Neoplasia detection rate	No funding
Gulatti (2018)	N at baseline I: 25 C: 23 Population: UC + CD + PSC	HD-DCE vs HD-VCE	Neoplasia detection rate	Non-commercial funding
Vleugels (2018)	N at baseline I: 105 C: 105 Population: UC + PSC	HD-DCE vs Auto fluorescence imaging	Neoplasia detection rate	Olympus Europe and Olympus Keymed (sponsor and provided research equipment). Sponsor had no role in the design, recruitment, data collection, analysis or interpretation of writing of the manuscript.
Bisschops (2018)	N at baseline I: 74 C: 83 Population: UC + PSC	HD-DCE vs HD-VCE	Neoplasia detection rate	Non-commercial funding
Lord (2018)	N at baseline I: 150 C: 150 Population: UC + CD + PSC + IC	HD-DCE high concentration vs HD-DCE low concentration	Neoplasia detection rate, but not connected to main NMA	Abstract with thesis Funding NR
Yang (2019)	N at baseline I: 108 C: 102 Population: UC + PSC	HD-WLE vs HD-DCE	Neoplasia detection rate	Funding NR
Alexandersson (2020)	N at baseline I: 153 C: 152 Population: UC + CD + PSC + IC	HD-WLE vs HD-DCE	Neoplasia detection rate	Study was partly funded by Pharmbio Korea Co.
Feuerstein (2020)	N at baseline I: 48 C: 41 Population: UC + CD + PSC + IC	HD-WLE vs HD-DCE	Neoplasia detection rate	Abstract Funding NR
Kandiah (2021)	N at baseline I: 102 C: 102 Population: UC + CD + PSC	HD-WLE vs HD-VCE	Neoplasia detection rate	Funding NR
Gonzalez-Bernardo (2021)	N at baseline I: 67 C: 62 Population: UC + CD + PSC	HD-DCE vs HD-VCE	Neoplasia detection rate	Funding NR

Sinonquel (2022)	N at baseline I: 71 C: 65 Population: NR	HD-DCE vs HD-VCE	Neoplasia detection rate	Abstract Funding NR
Te Groen (2024)	N at baseline I: 133 C1: 268 C2: 265 Population: UC + CD + PSC + IC	HD-WLE vs HD-DCE vs HD-WLE SR	Neoplasia detection rate	Abstract Funding NR

***Follow-up was not reported in Sinopoulou (2024). For risk-of-bias assessment, see risk-of-bias table in the attachments. CD: Crohn's disease, C: control group, DCE: dye-based chromoendoscopy, HD: high definition, I: intervention group, IC: indeterminate colitis, NR: not reported, PSC: primary sclerosing cholangitis, SR: segmental reinspection, UC: ulcerative colitis, VCE: virtual chromoendoscopy, WLE: white light endoscopy.**

Results

Neoplasia detection rate (%)

Sinopoulou (2024) reported on neoplasia detection rate (%) defined as patients with at least 1 dysplastic lesion detected (Vienna Classification 2 to 5). 23 studies reported on this outcome (for included studies, see Table 2). Freire (2014), Kiesslich (2003) and Kiesslich (2007) compared standard definition DCE and WLE and Lord (2018) compared high- and low-concentration HD-DCE. Those studies could not be connected to the NMA, resulting in 19 studies connected to the main NMA. Results of the NMA are reported in Table 3. Using full spectrum endoscopy, HD-DCE or HD-WLE with SR resulted in clinically relevant higher neoplasia detection rates, compared to using HD-WLE.

Table 3: Results of network meta-analysis on the effect of different endoscopic modalities on neoplasia detection rate (%) in patients with IBD (adapted from Sinopoulou, 2024). HD-WLE was used as the reference modality.

Endoscopic modality	RR (95%CI)	Detection difference (95%CI)
Full spectrum endoscopy	3.24 (CI 95% 0.66 - 15.87)	25.3% more (-3.8% to 100%)
HD-DCE	1.42 (CI 95% 1.02 - 1.98)	4.7% more (0.2% to 11.1%)
HD-WLE with SR	1.35 (CI 95% 0.66 - 2.77)	4% more (-3.8% to 20%)
Auto fluorescence imaging	1.18 (CI 95% 0.55 - 2.57)	2% more (-5.1% to 17.7%)
HD-VCE	0.99 (CI 95% 0.69 - 1.43)	0.1% less (-3.5% to 4.9%)

CI: confidence interval, DCE: Dye-base chromoendoscopy, HD: High-definition, RR: risk ratio, SR: segmental reinspection, VCE: virtual chromoendoscopy; WLE: white light endoscopy

Sinopoulou (2024) used the surface under the cumulative ranking curve (SUCRA) to rank the effectiveness of the different endoscopic modalities. Results are presented in Table 4. The higher the SUCRA-value and the closer to 100%, the higher the likelihood that the endoscopic modality is in (one of) the top rank(s) and vice versa. It is important to note that SUCRA-value does not consider the magnitude of the differences in the effects between the endoscopic modalities. It does also not incorporate the quality of the evidence, which was low to very low (see Summary of Findings Table). Full spectrum endoscopy had the highest SUCRA-value, followed by HD-DCE. HD-WLE and HD-VCE had the lowest SUCRA-values.

Table 4: Ranking of the different endoscopic modalities, using surface under the cumulative ranking curve (SUCRA)*.

Endoscopic modality	SUCRA (common)	SUCRA (random)
---------------------	----------------	----------------

Full spectrum endoscopy	0.876	0.880
HD-DCE	0.688	0.690
HD-WLE with SR	0.518	0.560
Auto fluorescence imaging	0.436	0.386
HD-WLE	0.254	0.252
HD-VCE	0.228	0.232

Cost-effectiveness

Sinopoulou (2024) did not report on cost-effectiveness of the different endoscopic modalities.

Sustainability

Sinopoulou (2024) did not report on aspects of sustainability of the different endoscopic modalities.

Summary of Findings

Summary of Findings table: Endoscopic modalities for surveillance on colorectal cancer (CRC) in patients with inflammatory bowel disease (IBD)

Population: Adult patients diagnosed with IBD (ulcerative colitis or colonic Crohn's disease) with an indication for surveillance colonoscopies

Intervention: Full spectrum endoscopy, high-definition (HD) dye-based chromoendoscopy, HD-white light endoscopy with segmental reinspection, auto fluorescence imaging or HD-virtual chromoendoscopy

Comparator: HD-white light endoscopy

Outcome	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the evidence (Quality of evidence)	Summary
Full spectrum endoscopy		HD-WLE	Full spectrum endoscopy	Full spectrum endoscopy	
Neoplasia detection rate	Relative risk: 3.24 (CI 95% 0.66 - 15.87)	113 per 1000	366 per 1000	⊕⊕○○ Low ¹	CRC-surveillance using full spectrum endoscopy may result in a large increase in neoplasia detection rate, compared with HD-WLE in patients with IBD.
		Difference: 253 more per 1000 (CI 95% 38 fewer - 1680 more)			
HD-DCE		HD-WLE	HD-DCE	HD-DCE	
Neoplasia detection rate	Relative risk: 1.42 (CI 95% 1.02 - 1.98)	113 per 1000	160 per 1000	⊕⊕○○ Low ²	CRC-surveillance using HD-DCE may result in a small increase in neoplasia detection rate, compared with HD-WLE in patients with IBD.
		Difference: 47 more per 1000 (CI 95% 2 more - 111 more)			
HD-WLE with SR		HD-WLE	HD-WLE with SR	HD-WLE with SR	
Neoplasia detection rate	Relative risk: 1.35 (CI 95% 0.66 - 2.77)	113 per 1000	153 per 1000	⊕○○○ Very low ³	The evidence is very uncertain on the effect of CRC-surveillance using HD-WLE with SR on neoplasia detection rate, compared with HD-WLE in patients with IBD.
		Difference: 40 more per 1000 (CI 95% 38 fewer - 200 more)			

Auto fluorescence imaging		HD-WLE	Auto fluorescence imaging	Auto fluorescence imaging	
Neoplasia detection rate	Relative risk: 1.18 (CI 95% 0.55 - 2.57)	113 per 1000	133 per 1000	⊕○○○ Very low ⁴	The evidence is very uncertain on the effect of CRC-surveillance using auto-fluorescence imaging on neoplasia detection rate, compared with HD-WLE in patients with IBD.
		Difference: 20 more per 1000 (CI 95% 51 fewer - 177 more)			
HD-VCE		HD-WLE	HD-VCE	HD-VCE	
Neoplasia detection rate	Relative risk: 0.99 (CI 95% 0.69 - 1.43)	113 per 1000	112 per 1000	⊕○○○ Very low ⁵	The evidence is very uncertain on the effect of CRC-surveillance using HD-VCE on neoplasia detection rate, compared with HD-WLE in patients with IBD.
		Difference: 1 fewer per 1000 (CI 95% 35 fewer - 49 more)			

¹Due to very serious imprecision, ² Due to serious risk of bias and serious imprecision, ³ Due to very serious risk of bias and serious imprecision, ⁴ Due to serious risk of bias, very serious imprecision and very serious incoherence, ⁵ Due to serious risk of bias, serious imprecision, and serious incoherence

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling (NL)

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

- Uit de literatuuranalyse blijkt dat surveillance op darmkanker door middel van volledig spectrum endoscopie of high-definition dye-based chromoendoscopie (HD-DCE) zou kunnen leiden tot een toename van het neoplasie detectiepercentage bij patiënten met *inflammatory bowel disease* (IBD), vergeleken met het gebruik van *high-definition* witlicht endoscopie (HD-WLE). Ten opzichte van HD-WLE zou surveillance met behulp van HD-DCE (veelal gebruikmakend van methyleenblauw of indigo karmijn) kunnen leiden tot een kleine toename in het neoplasie detectiepercentage. Voor het gebruik van HD-WLE met segmentele herinspectie, autofluorescentie en HD-virtuele chromoendoscopie (HD-VCE) voor surveillance op darmkanker zijn we onzeker over het effect op het neoplasie detectiepercentage, vergeleken met HD-WLE. Er zijn geen gegevens gerapporteerd over kosteneffectiviteit en duurzaamheid. Voor volledig spectrum endoscopie en HD-DCE werden de hoogste *surface under the cumulative rank curve* (SUCRA) waarden gerapporteerd, wat impliceert dat het waarschijnlijk is dat deze twee endoscopische modaliteiten zich in de top van de rangorde bevinden. Het is belangrijk om bij de interpretatie van de SUCRA-waarden rekening te houden met het gegeven dat in de SUCRA-waarden de grootte van het effect noch de bewijskracht meegewogen worden.
- De zoekvraag voor deze module richt zich op de vergelijking tussen HD-DCE versus HD-WLE of HD-VCE. Omdat de netwerkmeta-analyse (NMA) van Sinopoulou (2024) veel informatie geeft over de verschillende beschikbare endoscopische technieken, hebben de clusterleden besloten om deze NMA als uitgangspunt te nemen voor deze module. In de overwegingen en aanbevelingen zal met name ingegaan worden op de HD-DCE, HD-WLE en HD-VCE.
- Los van de onderzochte endoscopische technieken kunnen andere aspecten bijdragen aan een hogere opbrengst van de surveillance procedure. Uit de onderzoek verricht in niet-IBD patiënten blijkt bijvoorbeeld dat langere inspectietijd (*terugtrektijd*) geassocieerd is met een hogere adenoma-detection rate (ADR), hetgeen vertaald kan worden naar een lager risico op intervalcarcinomen (Corley, 2014 en Aziz, 2023). Deze parameter wordt in deze patiëntengroep dan ook beschouwd als een kwaliteitsindicator. Hoewel dit nooit specifiek onderzocht is in het kader van surveillance van patiënten met IBD, ondersteunen de uitkomsten van de Helios studie, waarin segmentele herinspectie werd onderzocht, deze bevindingen (Te Groen, 2025).
- Er kunnen specifieke overwegingen zijn om chromoendoscopie (CE) toe te passen. Praktijkervaring leert dat CE nuttig kan zijn bij het afgrenzen van dysplastische laesies, de inspectie van een sterk door ontsteking beschadigd colontraject, of bij de re-inspectie van traject waarin eerder onzichtbare dysplasie werd gevonden. Onderzoek dat deze ervaringen in de praktijk onderbouwd, is overigens niet verricht.
- De snelle technische ontwikkelingen in het laatste decennium hebben geleid tot een sterk toegenomen kwaliteit van het endoscopisch instrumentarium. Dit betekent dat de potentiële meerwaarde van surveillance met specifieke hulpmiddelen, zoals CE, opnieuw zou moeten worden onderzocht bij de introductie van een nieuwe generatie endoscopen. Tenslotte dient de revolutie in artificiële intelligentie (AI) en de ontwikkelingen in biomarkers benoemd te worden. Gezien de snelle voortgang op beide gebieden is het zeer wel mogelijk dat de huidige technieken over enkele jaren obsoleet blijken.

50 Kwaliteit van bewijs

HD-WLE versus 1) volledig spectrum endoscopie of 2) HD-DCE

De overall kwaliteit van bewijs is laag. Dit betekent dat we onzeker zijn over het gevonden geschatte effect van de cruciale uitkomstmaat.

Er is afgewaardeerd vanwege (zeer) ernstige:

- Risk of Bias: methodologische beperkingen en/of
- 5 • Imprecisie: onnauwkeurigheid, omdat het betrouwbaarheidsinterval de grens/beide grenzen van klinische relevantie overschrijdt.

WLE versus 3) WLE met segmentele herinspectie, 4) autofluorescentie of 5) HD-VCE

10 De overall kwaliteit van bewijs is zeer laag. Dit betekent dat we zeer onzeker zijn over het gevonden geschatte effect van de cruciale uitkomstmaat.

Er is afgewaardeerd vanwege (zeer) ernstige:

- Risk of Bias: methodologische beperkingen;
- Imprecisie: onnauwkeurigheid, omdat het betrouwbaarheidsinterval de grens/beide grenzen van klinische relevantie overschrijdt;
- 15 • Incoherentie van het netwerk.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)

20 Gebruik van de verschillende surveillance technieken resulteert niet in praktische consequenties voor de individuele patiënt, behalve dat HD-DCE met een beperkte toename van scopietijd gepaard kan gaan. De darmvoorbereiding is voor patiënten het meest belastend, maar die verschilt niet per modaliteit.

Kostenaspecten

25 Er is geen kosteneffectiviteit analyse beschikbaar. HD-DCE gaat gepaard met hogere kosten ten opzichte van de andere modaliteiten, gezien de langere proceduretijd, de prijs van de kleurstof (methyleenblauw/indigokarmijn), en mogelijk hogere kosten voor sterilisatie achteraf.

Gelijkheid ((health) equity/equitable)

30 De interventies leiden niet tot ongelijkheid in toegang, omdat ze vallen binnen het basispakket en in vrijwel alle ziekenhuizen beschikbaar zijn.

Aanvaardbaarheid:

Ethische aanvaardbaarheid

35 De interventies lijken aanvaardbaar voor de betrokkenen. Er zijn geen ethische bezwaren.

Duurzaamheid

40 Bij het gebruik van HD-DCE wordt er gebruik gemaakt van kleurstof (methyleenblauw/indigokarmijn), waarvan de impact op het milieu niet bekend is. Het gebruik van deze vloeistof kan er toe leiden dat er intensievere reiniging nodig is. Deze aspecten spelen geen rol bij het gebruik van de andere modaliteiten.

Haalbaarheid

45 De interventie (HD-WLE) lijkt haalbaar. Deze interventie is over het algemeen al standaardzorg in de praktijk. Ten aanzien van HD-DCE voorziet de werkgroep belemmeringen rondom praktische aspecten. HD-DCE wordt in de praktijk ervaren als een lastige en tijdrovende procedure. Dit vormt een grote belemmering voor de implementatie. Het gegeven dat deze vorm van endoscopie al langere tijd wordt aanbevolen in internationale richtlijnen, maar deze in de praktijk nog steeds weinig wordt toegepast, 50 onderstreept dit. Dit vormt voor de werkgroep ook reden om de HD-DCE slechts in specifieke situaties aan te bevelen.

Aanbeveling

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

5 De bewijskracht van de resultaten voor het gebruik van de verschillende (geavanceerde) vormen van endoscopie voor surveillance bij patiënten met IBD is laag (HD-DCE) tot zeer laag (HD-WLE met segmentele herinspectie en HD-VCE), wanneer deze technieken vergeleken worden met witlicht endoscopie. De werkgroep ziet praktische belemmeringen ten aanzien van de implementatie van HD-DCE. Dit vormt reden om de geavanceerde vormen van endoscopie slechts in specifieke situaties aan te bevelen.

10

Eindoordeel:

Zwakke aanbeveling voor en zwakke aanbeveling tegen

Gebruik bij voorkeur high-definition (HD) witlicht endoscopie (WLE) voor surveillance op darmkanker bij patiënten met chronische darmontstekingsziekten.

Overweeg het gebruik van geavanceerde vormen van endoscopie (HD dye-based chromoendoscopie of virtuele chromoendoscopie) in specifieke situaties: deliniëren of classificeren van dysplastische laesies, inspecteren van een sterk beschadigd colon of een colon waarin eerder onzichtbare dysplasie werd gevonden.

15

Kennisvragen

Tijdens de ontwikkeling van deze module is gebleken dat er binnen deze module nog te weinig bewijs is voor de onderbouwing van de aanbeveling en dus kennisvragen bestaan. De werkgroep meent dat (vervolg)onderzoek wenselijk is om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op vragen uit de praktijk.

20

Kennisvraag:

- Wat is de kosteneffectiviteit van de verschillende vormen van surveillance bij patiënten met IBD?
- Wat is de rol van AI-ondersteunde surveillance bij patiënten met IBD?
- Wat is de rol van biomarkers (ontlasting, bloed, mucosa) bij het identificeren van dysplasie bij patiënten met IBD?

25

30

35

40

Module 3 en 4 – Verantwoording

5 Voor meer details over de gebruikte richtlijnmethodologie verwijzen wij u naar de [Werkwijze](#). Relevante informatie voor de ontwikkeling/herziening van deze richtlijnmodule is hieronder weergegeven.

Initiatief

Initiatief: cluster Benigne Darmaandoeningen

10 Samenstelling van de werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijnmodule is in 2023 een multidisciplinair cluster ingesteld. Het cluster Benigne Darmaandoeningen bestaat uit meerdere richtlijnen (zie [hier](#) de actuele clusterindeling). De stuurgroep bewaakt het proces van modulair onderhoud binnen het cluster. De expertisegroepsleden brengen hun expertise in, indien nodig. De 15 volgende personen uit het cluster zijn betrokken geweest bij de herziening van deze module:

Clusterstuurgroepleden

- Prof. dr. A.A.M. (Ad) Masclee, MDL-arts, MUMC+, NVMDL (voorzitter)
- Prof. dr. G. (Gerd) Bouma, MDL-arts, AUMC, NVMDL
- 20 • Dr. C.P. (Charlotte) Peters, MDL-arts, Diaconessenhuis, NVMDL
- Dr. W. (Willemien) de Vries, kinderarts, Rijnstate, NVK
- Dr. E.J.A. (Ernst) Steller, gastro-enteraal chirurg, Isala, NVvH
- Dr. C.EJ. (Pim) Sloots, kinderchirurg, Erasmus MC (Sophia Kinderziekenhuis), NVvK
- Drs. M.P (Menne) Scherpenzeel, patiëntvertegenwoordiger, Crohn & Colitis NL

25

Betrokken clusterexpertisegroepleden

- Dr. E.A.M. (Noortje) Festen, MDL-arts, UMCG, NVMDL
- Dr. G.J. (Greetje) Tack, Frisius MC, NVMDL
- Dr. L.J.J. (Luc) Derijks, ziekenhuisapotheker-farmacoloog, Máxima MC, NVZA

30

Met ondersteuning van

- Drs. H. (Hanneke) Olthuis, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (*tot 1 februari 2025*)
- Drs. J.M.H. (Harm-Jan) van der Hart, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- 35 • Drs. A. (Anne-Wil) Valk, junior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Drs. E. (Esther) van der Bijl, medisch informatiespecialist

Belangenverklaringen

Een overzicht van de belangen van de clusterleden 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

5 Specialisten via secretariaat@kennisinstituut.nl.

Clusterstuurgroepleden

Zie belangenverklaringen onder module [Monitoring](#)

10 Betrokken clusterexpertisegroepleden

Tabel 4 Gemelde (neven)functies en belangen expertisegroep

Naam	Hoofdfunctie	Nevenwerkzaamheden	Persoonlijke financiële belangen	Extern gefinancierd onderzoek	Intellectuele belangen en reputatie, overige belangen	Restrictie
Dr. E.A.M. (Noortje) Festen	MDL-arts	Voorzitter IBD commissie van de NVMDL	Geen	Project in samenwerking met Takeda 1. Takeda - (non)response op vedolizumab in colitis ulcerosa (projectleider) 2. Takeda-mesenchymale cellen in IBD (geen projectleider) 3. Takeda - eQTL networks in M. Crohn (geen projectleider)	In de richtlijn zal een nieuw predictiemodel gebruikt worden dat in het UMC Utrecht ontwikkeld is.	Restrictie t.a.v. besluitvorming over voorspellen van non-response van monoklonale antilichamen en JAK-remmers.
Dr. G.J. (Greetje) Tack	MDL-arts	Geen	Geen	1. VITAGRAID studie (UMCG = hoofdonderzoeker). Sponsors: dr Falk Pharma en DSM nutritional products Ltd 2. dr Falk Pharma en DSM nutritional products Ltd - Potential effects of ileo-colonic delivered Vitamins or the Groningen Anti-Inflammatory Diet on cour	Organisatie van IBD symposium regionaal mbv sponsoring farmacie: dr Falk Pharma 2024, 2023, 2022 Janssen-Cilag B.V 2024, 2022. Sprekersvergoeding: Abbvie - reumatologie eilanddagen 2024 Abbvie - nascholing verpleegkundig specialisten derma-reuma-MDL , 2023 Janssen-Cilag B.V. - IKNL noord nederland 2023 Galapagos Biopharma BV - UMCG IBD avond 2022	Geen restricties
Dr. L.J.J. (Luc) Derijks	Ziekenhuysa potheker-farmacoloog , senior onderzoeker	Hoorcolleges IBD op de UU (onbetaald); webinar/podcast over personalized	Geen	Geen	Geen	Geen restricties

		medicine bij IBD voor Takeda (betaald); E-learning TDM bij IBD voor Ferring (betaald) Eenmalige deelname aan advisory board voor UCB Pharma (betaald, 2023); eenmalige deelname aan advisory board voor Pfizer (betaald, 2023)				
--	--	--	--	--	--	--

Kwalitatieve raming van mogelijke financiële gevolgen in het kader van de Wkkgz

- 5 Bij de richtlijnmodule voerden de clusterleden conform de Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg (Wkkgz) een kwalitatieve raming uit om te beoordelen of de aanbevelingen mogelijk leiden tot substantiële financiële gevolgen. Bij het uitvoeren van deze beoordeling is de richtlijnmodule op verschillende domeinen getoetst (zie het [stroomschema](#) bij [Werkwijze](#)).

Module	Uitkomst raming	Toelichting

10

De kwalitatieve raming volgt na de commentaarfase

Module 3 – Biologicals en JAK-remmers bij de ziekte van Crohn

15

Uitgangsvraag

Wat is de optimale behandeling van volwassen patiënten met de ziekte van Crohn (luminaal) met biologicals en JAK-remmers afhankelijk van ziektegerelateerde en patientgerelateerde factoren?

20

Introduction (English)

Since the publication of the latest Dutch IBD guideline in 2009, numerous new medication options have become available for the treatment of Crohn's disease. Yet, in daily clinical practice, the positioning and optimal use of these various therapeutic agents remain unclear. In June 2024 the ECCO guideline for Crohn's disease was published, describing the same topic.

25

Search and select

For the current module, the 2024 ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment were adapted (Gordon, 2024). With regard to treatment with biologicals and JAK-inhibitors, a systematic review of the literature was performed for the PICO questions/comparisons described below. Systematic literature searches were performed by

Conceptrichtlijnmodules Benigne Darmaandoeningen 1^e cyclus
 Commentaarfase februari 2026

30

two separate working groups. Working group 1 focused on the induction of remission. Working group 2 focused on the maintenance of remission. See Table 1 below for an overview of the investigated comparisons per working group.

Note: Both working groups also performed searches for the efficacy of certolizumab and filgotinib versus placebo. These questions were not further considered, as neither is registered in the Netherlands for adults with Crohn's disease.

5

Table 1. Investigated comparison (systematic literature search) with regard to biological/JAKi treatment performed by the two working groups of the ECCO guidelines on treatment of Crohn's disease (Gordon, 2024).

Comparison	Systematic literature search performed by	
	Working group 1 (Induction of remission)	Working group 2 (Maintenance of remission)
Adalimumab versus combination therapy (with immunomodulator)	X (only thiopurine as immunomodulator)	X (both thiopurine and methotrexate as immunomodulator)
Infliximab mono therapy versus combination therapy (with immunomodulator)	X (only thiopurine as immunomodulator)	X (both thiopurine and methotrexate as immunomodulator)
Ustekinumab versus placebo	X	X
Vedolizumab versus placebo	X	X
Infliximab versus placebo	X	X
Adalimumab versus placebo	X	X
Ustekinumab versus adalimumab	X	X
Risankizumab versus placebo	X	X
Upadacitinib versus placebo	X	X
Cessation of thiopurines OR anti-TNF in long term remission in patients receiving combination therapy (anti-TNF and thiopurine)		X

10

15

Table 2. PICO

Patients	Adult patients with Crohn's disease
Intervention	<i>See comparisons in text above</i>
Control	<i>See comparisons in text above</i>
Outcomes	Clinical response, clinical remission, biochemical remission (only for working group 2), quality of life, steroid-free remission, any adverse events (AEs), serious adverse events (SAEs), serious infections, endoscopic response, endoscopic remission, mucosal healing (only for working group 2)
Other selection criteria	Study design: systematic reviews and randomized controlled trials

Relevant outcome measures

Working group 1

The ECCO guideline panel considered clinical response, clinical remission, SAEs, endoscopic response as **critical** outcome measures for decision making; and quality of life, steroid-free remission, AEs, serious infections and endoscopic remission as **important** outcome measures for decision making.

Working group 2

The ECCO guideline panel considered clinical response, clinical remission, quality of life, steroid-free remission, SAEs and endoscopic remission as **critical** outcome measures for decision making; and biochemical remission, AEs, serious infections, endoscopic response and mucosal healing as **important** outcome measures for decision making.

A priori, the guideline panel did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The guideline panel did not report minimal clinically (patient; minimally relevant for patients) important differences for the outcome measures.

Search and select (Methods)

A systematic literature search was performed using the following bibliographic databases: Embase.com, Pubmed/Medline and Cochrane Central databases. Both databases were searched from until Januari-March 2023 (depending on the PICO) for systematic reviews, RCTs and observational studies. For the following comparisons (which were new in the current ECCO guidelines), searches were performed from unlimited date: *risankizumab/upadacitinib/filgotinib versus placebo, ustekinumab versus adalimumab and adalimumab/infliximab monotherapy versus combination therapy*. For all other PICO questions, searched were performed from 1 April 2018 as the searches of the previous ECCO guidelines from 2020 were performed at that date. Detailed search strategies per PICO are available in the supplementary file of the ECCO guidelines (Gordon, 2024). After deduplication a total of 14123 records were founds for all PICO questions (including PICO questions not on biological or JAKi treatment). The number of records per PICO question are also available from the supplementary file of the ECCO guidelines.

Summary of literature

Description of studies

Table 3 indicates the number of included studies, including references, per comparison. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables in the supplementary file by Gordon (2024).

Table 3. Included studies per comparison with regard to biological/JAKi treatment performed by the two working groups of the ECCO guidelines on treatment of Crohn's disease (Gordon, 2024).

Comparison	Systematic literature search performed by	
	Working group 1 (Induction of remission)	Working group 2 (Maintenance of remission)
Adalimumab versus combination therapy (with immunomodulator)	1 study (Matsumoto, 2016)	2 studies (Matsumoto, 2016; Hisamatsu, 2019)
Infliximab mono therapy versus combination therapy (with immunomodulator)	1 study (Colombel, 2010)	2 studies (Colombel, 2010; Feagan, 2014)

Ustekinumab versus placebo	4 studies (MacDonald, 2016; Sandborn, 2022; Sandborn, 2021; Sands, 2018)	6 studies (Davies, 2019; Feagan, 2016; Sandborn, 2019; Rutgeerts, 2018; Sandborn, 2021; Sands, 2018)
Vedolizumab versus placebo	2 studies (Watanabe, 2020; Chandar, 2015)	3 studies (Watanabe, 2020; Sandborn, 2013; Vermeire, 2022)
Infliximab versus placebo	1 study (Targan, 1997)	3 studies (Hanauer, 2002; Rutgeerts, 1999; Rutgeerts, 2006)
Adalimumab versus placebo	4 studies (Sandborn, 2007; Hanauer, 2006; Chen, 2020; Rutgeerts, 2012)	4 studies (Sandborn, 2007; Colombel, 2007; Panaccione, 2010; Rutgeerts, 2012)
Ustekinumab versus adalimumab	1 study (Sands, 2022)	3 studies (Sands, 2022; Allez, 2022; Loftus, 2021)
Risankizumab versus placebo	1 study (D'Heans, 2022), <i>two RCT's</i>	1 study (D'Heans, 2022) <i>two RCT's</i>
Upadacitinib versus placebo	1 study (Loftus, 2023)	1 study (Loftus, 2023)
Cessation of thiopurines OR anti-TNF in long term remission in patients receiving combination therapy (anti-TNF and thiopurine)	N.a.	5 studies (Hisamatsu, 2019; Louis, 2023; Boyapati, 2018; Roblin, 2017; van Assche, 2008)

Results

Results described below are adapted from Gordon (2024).

5 • Infliximab

Induction therapy

The efficacy of infliximab monotherapy for induction therapy in patients with active CD was evaluated in one small [n = 108], randomised, placebo-controlled trial comparing a single infusion of infliximab 5 mg/kg [n = 27], 10 mg/kg [n = 28], or 20 mg/kg [n = 28] with placebo [n = 25]. In this trial, standard dosing of infliximab [5 mg/kg] was superior to placebo for inducing clinical response at Week 12 [RR: 4.01; 95% CI: 1.29–12.44]. Superiority of infliximab was not observed for clinical remission at Week 12 [RR: 3.70; 95% CI: 0.87–15.80]. Endoscopic endpoints were not reported. Although safety was evaluated in this study, AEs were pooled for all dosing schemes of infliximab, precluding any conclusion on the safety profile of standard dosing of infliximab, with the level of certainty further affected by sparse data (Targan, 1997). Following the pivotal trial of Targan. (1997), the ACCENT I trial established the induction dosing time points of Week 0 followed by Week 2 and Week 6 (Hanauer, 2022).

20 *Maintenance therapy*

No separate meta-analysis has focused primarily on the outcomes of infliximab maintenance therapy in patients with CD. Two landmark RCTs were published more than 20 years ago and were pooled for the purpose of this guideline (Hanauer, 2022; Rutgeerts, 2006). In total, 408 patients who clinically responded to one dose of infliximab [CDAI decrease ≥ 70] were included. After 44 weeks, the overall likelihood of achieving clinical remission with infliximab [5 or 10 mg/kg every 8 weeks] over placebo was 2.15 [95% CI: 1.52–3.05]. Mucosal healing [defined as absence of mucosal ulceration] was assessed at 54 weeks in one RCT showing

superiority of infliximab over placebo [RR: 7.00; 95% CI: 1.02–48.10] (Rutgeerts, 2006). However, patients in the placebo group received episodic doses of infliximab. In the pivotal trials, AEs [RR: 0.97; 95% CI: 0.88–1.07], SAEs [RR: 0.86; 95% CI: 0.65–1.14], and serious infections [RR: 0.85; 95% CI: 0.36–2.00] were not different between infliximab and placebo (Hanauer, 2022; Rutgeerts, 2006). In a network analysis performed in the framework of a Cochrane collaboration, the dose-adjusted OR for severe AEs for infliximab was 1.13 [95% CI: 0.79–1.62] (Singh, 2011). Evidence for clinical and endoscopic outcomes for infliximab maintenance therapy was downgraded due to imprecision [sparse events] and indirectness [since the 10 mg/kg dose is higher than the standard maintenance dose of 5 mg/kg] in the two pivotal RCTs. This led to an overall assessment of the level of evidence as low.

Combination therapy, induction

The SONIC RCT (Colombel, 2010) compared the efficacy of infliximab combined with azathioprine over infliximab monotherapy in patients naïve to both therapies, who failed to respond to steroids or 5-ASA. Combination therapy resulted in higher rates of clinical remission at Week 26 when compared with infliximab monotherapy [RR: 1.64; 95% CI: 1.07–2.53]. Combination therapy was also more likely to result in mucosal healing at this time point [RR: 1.82; 95% CI: 1.01–3.26]. There were significantly lower rates of SAEs in those receiving combination therapy [RR: 0.56; 95% CI: 0.32–0.97] with no difference in total AEs. In addition, several prospective (Kennedy, 2019) and retrospective observational studies (Luber, 2021; Targownik, 2020; Kapizioni, 2024) and a network meta-analysis have also suggested the benefit of combination therapy with azathioprine over infliximab monotherapy (Rui, 2021). Combination therapy with azathioprine appears to improve efficacy by enhancing pharmacokinetic features of infliximab (Colombel, 2019).

Combination therapy, maintenance

For patients who achieved clinical remission after induction with combination therapy with infliximab and immunomodulator, two RCTs provide data on combination therapy versus monotherapy within the maintenance period; these are the SONIC trial (Colombel, 2010) for combination of infliximab with azathioprine, and the COMMIT trial (Feagan, 2014) for combination of infliximab with methotrexate. Meta-analysis of these data revealed higher rates of mucosal healing [RR: 1.46; 95% CI: 1.00–2.13] and improved patient-reported outcomes, measured as change in Inflammatory Bowel Disease Questionnaire [IBDQ] score from baseline (mean difference [MD]: 4.8; 95% CI: 2.23–11.83). Although resulting in numerically higher efficacy rates, combination therapy was not superior in clinical response [RR: 1.21; 95% CI: 0.96–1.53], clinical remission [RR: 1.25; 95% CI: 0.97–1.61], or steroid-free clinical remission [RR: 1.15; 95% CI: 0.85–1.55]. SAEs were less frequent with combination therapy [RR: 0.66; 95% CI: 0.41–0.98], whereas total AEs [RR: 1.01; 95% CI: 0.94–1.09] were similar between groups.

More recently, infliximab has been licensed for subcutaneous [SC] maintenance administration after two intravenous [IV] induction dosing at week 0 and 4. This decision was based on pharmacokinetic and safety data comparing maintenance SC dosing every 2 weeks with IV dosing (Schreiber, 2021). Subsequent RCT data have demonstrated the superiority of maintenance SC infliximab versus placebo for clinical and endoscopic endpoints among responders to IV infliximab induction therapy, demonstrating that this formulation is an effective option for responders to IV induction (Colombel, 2023). Multiple cohort studies have reported the effectiveness and safety of switching patients already established on standard doses of IV maintenance infliximab to SC

maintenance dosing (Smith, 2022). Future recommendations on infliximab combination therapy may change with emerging evidence on the efficacy, pharmacokinetics, and immunogenicity of SC infliximab (D'Haens, 2023).

5 *Combination therapy, de-escalation*

- The combination of anti-TNF therapy with a thiopurine is associated with adverse long-term safety signals in terms of risk of both serious infection and malignancy (Kirchgesner, 2020; Feagan, 1995). This raises questions regarding potential de-escalation of treatment for patients in stable remission. The recent SPARE trial investigated clinical relapse in CD patients in steroid-free clinical remission for a minimum 8 months under combined infliximab and immunomodulator therapy, who either continued combination therapy or stopped infliximab or immunosuppressive therapy (Louis, 2023). In this study with 211 randomised CD patients, clinical remission was significantly more often maintained over 2 years of follow-up when combination therapy was de-escalated to infliximab monotherapy [63/69; 91%] when compared with immunomodulator monotherapy [46/71; 65%] [RR: 1.41; 95% CI: 1.17-1.7]. There were no significant differences in clinical relapse rates, endoscopic outcomes, or pharmacokinetic outcomes between the group continuing combination therapy and those discontinuing immunomodulator therapy. AEs occurred at a similar frequency across treatment groups.
- 20 In general, a higher risk of lymphoma exists when anti-TNF agents are combined with conventional immunosuppression, although the absolute rates remain very low and are estimated at 1.9 per 10 000 patient-years in a meta-analysis consisting of almost 9000 patients included in the SEER database (Siegel, 200). Finally, in patients with immunogenic failure towards a first anti-TNF agent, the addition of thiopurines during switch to a second anti-TNF agent increases efficacy and reduces immunogenicity (Roblin, 2020).

• **Adalimumab**

Induction therapy

- A meta-analysis of pooled data on adalimumab versus placebo from three RCTs (Chen, 2020; Hanauer, 2006; Sandborn, 2007) involving 680 patients with moderate-to-severe CD, who did not achieve adequate response or were intolerant to corticosteroids and/or immunosuppressants, demonstrated efficacy for induction of clinical remission [RR: 3.58; 95% CI: 2.42–5.29] and clinical response [RR: 1.98; 95% CI: 1.47–2.67] within 4 weeks of therapy initiation. Limited endoscopic data were available for the induction period only in one study; the data showed a significant trend towards enhanced mucosal healing [RR: 30.51; 95% CI: 1.87–498.81]. However, this evidence was downgraded due to high imprecision arising from sparse data (Rutgeerts, 2012). There was no difference in AEs between those receiving adalimumab or placebo during the induction period [RR: 0.91; 95% CI: 0.75–1.11] (Chen, 2020; Hanauer, 2006; Sandborn, 2007). Rates of SAEs with adalimumab were also not significantly different from placebo [RR: 0.29; 95% CI: 0.09–0.96], but evidence was downgraded due to imprecision from sparse data (Chen, 2020; Hanauer, 2006; Sandborn, 2007). Data revealed improved QoL based on the IBDQ within 4 weeks of therapy initiation [RR: 0.91; 95% CI: 0.75–1.11]. A Cochrane review based on three RCTs revealed similar results for clinical remission, response, improvement in QoL, and AEs during the first 4 weeks of therapy (Abbass, 2019).

Maintenance therapy

- Data from three RCTs in individuals with moderate-to-severe CD, who responded to induction therapy [CHARM, EXTEND 1, CLASSIC-II], demonstrated efficacy of adalimumab 40 mg SC every 2 weeks over placebo for maintenance of clinical remission [RR: 2.70; 95% CI: 1.75–4.19] at 52–56 weeks of follow-up (Rutgeerts, 2012; Colombel, 2007; Sandborn, 2007).

Outcomes of clinical response [RR: 2.01; 95% CI: 1.14–3.55], but not corticosteroid-free remission [RR: 2.32; 95% CI: 0.62–8.63], were also improved with adalimumab (Colombel, 2007; Sandborn, 2007). RCT data on endoscopic outcomes are more limited, but suggest efficacy of adalimumab relative to placebo in endoscopic remission [RR: 9.14; 95% CI 2.21–37.80], endoscopic response [RR: 14.22; 95% CI: 1.93–104.98], and mucosal healing [RR: 31.00; 95% CI: 1.90–506.95] (Rutgeerts, 2012). Based on a post-hoc analysis of a single, placebo-controlled trial, QoL improvement was greater with adalimumab [RR: 1.32; 95% CI: 1.11–1.62] (Panaccione, 2010). Regarding safety during the maintenance period, pooled clinical trial data indicated that adalimumab was associated with fewer SAEs than placebo [RR: 0.57; 95% CI: 0.39–0.83], and associations with any AE [RR: 1.00; 95% CI: 0.86–1.15] and serious infections were comparable [RR: 0.79; 95% CI: 0.34–1.79] (Rutgeerts, 2012; Colombel, 2007; Sandborn, 2007). In a network analysis performed in the framework of a Cochrane collaboration, the dose-adjusted OR for SAEs for adalimumab was 1.01 [95% CI: 0.64–1.59] (Singh, 2011).

Combination therapy, induction

Only one open-label RCT [the DIAMOND trial] (Matsumoto, 2016) studied the use of combination therapy of adalimumab with a thiopurine when compared with adalimumab monotherapy for the induction of clinical remission in patients naïve to both therapies. In this trial, combination therapy was not superior to adalimumab monotherapy for inducing clinical remission at Week 26 [primary endpoint] [RR: 0.95; 95% CI: 0.78–1.15]. However, combination therapy was associated with endoscopic improvement at Week 26 [RR: 1.32; 95% CI: 1.06–1.65], although this benefit was lost by Week 52. There was no increase in AEs leading to discontinuation associated with combination therapy [RR: 1.03; 95% CI: 0.60–1.78].

Combination therapy, maintenance

The Week 52 maintenance outcomes of the DIAMOND trial demonstrated no clinical benefit of combination therapy in clinical remission [RR: 1.07; 95% CI: 0.91–1.25], clinical response [RR: 0.95; 95% CI: 0.78–1.15] (Matsumoto, 2016; Hisamatsu, 2019) steroid-free clinical remission [RR: 0.97; 95% CI: 0.85–1.12] (Hisamatsu, 2019) endoscopic response [RR: 1.20; 95% CI: 0.89–1.62] (Watanabe, 2018) mucosal healing [RR: 1.77; 95% CI: 0.82–3.82] (Watanabe, 2018) SAEs [RR: 0.25; 95% CI: 0.01–5.00], or any AE [RR: 0.81; 95% CI: 0.47–1.38] (Matsumoto, 2016; Hisamatsu, 2019). Likewise, a meta-analysis that included retrospective studies also revealed that combination therapy was not superior to monotherapy for maintenance of remission [OR: 1.08; 95% CI: 0.79–1.48, $p = 0.48$] (Kopylov, 2014). More recently, post-hoc analysis of six RCTs [CLASSIC-I, GAIN, CHARM, EXTEND, ULTRA 1, and ULTRA 2] demonstrated no efficacy benefits with immunomodulator and adalimumab combination therapy when compared with adalimumab monotherapy in CD patients with inadequate disease control on immunomodulatory therapy (Colombel, 2017). The DIAMOND study included patients naïve to adalimumab. In the case of immune-mediated loss of response to a first anti-TNF, RCT evidence suggests that combination therapy is of benefit with the second anti-TNF (Roblin, 2020). Additionally, the observational PANTS study demonstrated a significant reduction in anti-adalimumab antibody development with adalimumab combination therapy in anti-TNF-naïve patients [HR: 0.44; 95% CI: 0.31–0.61] (Kennedy, 2019) suggesting that some patients may benefit from combination therapy with adalimumab and a thiopurine, depending on genetic predisposition (Sazonovs, 2020). Therefore, combining adalimumab with an immunomodulator should be considered in high-risk groups, including those with prior immunogenic failure to other anti TNFs.

• **Ustekinumab**

Induction therapy

One systematic review and meta-analysis pooled the results from RCTs in which ustekinumab was compared with placebo for induction of remission in adult patients with moderately to severely active luminal CD (MacDonald, 2016). Four trials involving 1947 patients treated with different ustekinumab IV doses or equivalent placebo reported on induction outcomes at 6 weeks (Sandborn, 2012; Feagan, 2016; Rutgeerts, 2018; Sandborn, 2008). Data were extracted and a meta-analysis was performed, demonstrating efficacy in clinical response [RR: 1.56; 95% CI: 1.38–1.57] and clinical remission [RR: 1.76; 95% CI: 1.40–2.22]. Two substudies (Rutgeerts, 2018; Li, 2019) involving 252 patients revealed that more patients receiving ustekinumab achieved endoscopic improvement compared with placebo [47.7% vs 29.9%, RR: 1.60; 95% CI: 1.13–2.26] and a reduction in the mean global histology activity scores [from 10.4 ± 7.0 to 7.1 ± 5.9 ; $p < 0.001$] at 8 weeks. A more recent RCT (Sandborn, 2022) investigating the efficacy and safety of guselkumab in CD, in which ustekinumab was administered in a reference arm [63 patients], reported similar results at 12 weeks. Two studies (Sands, 2018; Sandborn, 2021) reported on the effect of ustekinumab on health-related QoL. The RR was 2.42 [95% CI: 1.27–4.61] for achieving PRO-2 remission, 2.14 [95% CI: 1.27–3.62] for IBDQ remission, and 1.86 [95% CI: 1.33–2.59] for IBDQ response at 12 weeks (Sandborn, 2022). Similarly, significantly greater proportions of patients receiving ustekinumab had clinically meaningful IBDQ and SF-36 score improvement at 8 weeks compared with placebo in a pooled analysis of two pivotal RCTs. One study reported pooled safety results of phase 2/3 RCTs on any AEs or SAEs after induction [1653 patients] (Sands, 2018). The pooled RR of any AEs was not significantly different between ustekinumab and placebo [53.8% vs 56.1%, RR: 0.96; 95% CI: 0.89–1.03]. Similarly, the pooled RR of any SAEs and of any serious infection were not significantly different between ustekinumab and placebo [4.5% vs 6.2%, RR: 0.72; 95% CI: 0.51–1.02; and 1.1% vs 1.2%, RR: 0.95; 95% CI: 0.45–2.01, respectively]. The rate of antidrug antibody formation was $< 5\%$ (Hanauer, 2020). Finally, a meta-analysis (Rubín de Célix, 2022) of 63 observational studies [8529 patients] reported that 60% [95% CI: 54–67%, $I^2 = 93\%$] of patients who received ustekinumab achieved clinical response, 37% [95% CI: 28–46%, $I^2 = 97\%$] achieved clinical remission, and 33% [95% CI: 27–40%, $I^2 = 86\%$] achieved corticosteroid-free clinical remission at 8–14 weeks, replicating the results of RCTs in a real-world setting of refractory patients with CD.

Maintenance therapy

One RCT included patients with moderate-to-severe CD who responded to ustekinumab induction therapy. Patients were re-randomised to receive ustekinumab 90 mg [either every 8 weeks or every 12 weeks] or placebo. More patients receiving ustekinumab when compared with those receiving placebo were in clinical remission over a 44-week follow-up [51% vs 35.9%, RR: 1.42; 95% CI: 1.10–1.84] (Feagan, 2016) and at Week 56 [50.2% vs 27.7%; RR: 1.83; 95% CI: 1.35–2.47] (Hanauer, 2020; Sanbron, 2019). The same study showed that more patients receiving ustekinumab were also in corticosteroid-free clinical remission over a 44-week follow-up [44.7% vs 29.8%, RR: 1.50; 95% CI: 1.12–2.02] and after 56 weeks of treatment [44.7% vs 22.1%; RR: 2.02; 95% CI: 1.43–2.86] (Feagan, 2016; Hanauer, 2020; Sanbron, 2019). Similar results were shown for clinical response. There are limited placebo-controlled trial data from a subgroup analysis on endoscopic remission [total SES-CD score ≤ 2] and mucosal healing [complete absence of any mucosal ulcerations among patients who presented with ulceration in at least one ileocolonic segment at induction]. There was no statistically significant difference in mucosal healing [RR: 3.13; 95% CI: 0.40–24.53] or endoscopic remission [RR: 2.61; 95% CI: 0.32–21.08] between ustekinumab and placebo (Rutgeerts, 2018). Nevertheless, outcome data from a large randomised trial comparing treatment with ustekinumab every 8 weeks with adalimumab every 2 weeks showed similar

endoscopic outcomes between the two groups (Sands, 2022). In addition, post-hoc analyses showed that ustekinumab improved health-related QoL compared with placebo (Sands, 2018). A pooled safety analysis from phase 2/3 studies showed that there was no statistically significant difference between placebo- or ustekinumab-treated patients for SAEs [RR: 1.03; 95% CI: 0.85–1.26] and serious infections [RR: 1.57; 95% CI: 0.98–2.51] for a mean follow-up of 48 weeks (Sandborn, 2021).

- **Ustekinumab versus adalimumab**

Induction therapy

10 The SEAVUE trial [phase 3b] (Sands, 2022) was an active comparator randomised trial that used a ‘treat-through’ design to compare the effectiveness and safety of ustekinumab and adalimumab monotherapy in biologic-naïve adult patients with moderately to severely active CD. Of note, the threshold of endoscopic disease required for trial inclusion was lower compared with several other studies [requiring at least one, single ulcer of any size]. The primary endpoint was the proportion of patients in clinical remission [CDAI score < 150] at Week 52. A total of 386 patients were enrolled and randomly assigned to receive ustekinumab [$n = 191$] or adalimumab [$n = 195$]. Ustekinumab induction was approximately 6 mg/kg IV on Day 0, followed by maintenance of 90 mg SC at Week 8, and then 90 mg SC once every 8 weeks. Adalimumab induction was 160 mg SC on Day 0, 80 mg SC at Week 2, followed by maintenance of 40 mg SC at Week 4, and then once every 2 weeks. Study treatments were administered as monotherapy and without dose modifications. Both monotherapies were effective for induction of remission at Week 16 [ustekinumab 57% vs adalimumab 60%, difference -3%, 95% CI: -13 to 7; nominal $p = 0.55$] and demonstrated comparative efficacy [RR: 0.95, 95% CI: 0.80–1.13]. Response rates at 16 weeks were similar between agents [72% vs 73%, respectively], with moderate-quality evidence. Safety outcomes for both groups did not show significant differences.

Maintenance therapy

When considering maintenance outcomes at Week 52, 64.9% [124/191] of patients receiving ustekinumab every 8 weeks versus 61.0% [119/195] of patients receiving adalimumab every 2 weeks were in clinical remission [RR: 1.06, 95% CI: 0.91–1.24] (Sands, 2022). Similarly, corticosteroid-free clinical remission was achieved in 61% of the ustekinumab group and 57% of the adalimumab group [RR: 1.06, 95% CI: 0.90–1.25]. Both treatment groups showed similar endoscopic response [ustekinumab 42% vs adalimumab 37%, RR: 1.14, 95% CI: 0.88–1.47] and endoscopic remission rates [ustekinumab 29% vs adalimumab 31%, RR: 0.93, 95% CI: 0.67–1.28] at Week 52 (Sands, 2022). Overall, the safety profile was similar between groups for AEs [RR: 1.03, 95% CI 0.93–1.14] and SAEs [RR: 0.82, 95% CI 0.22–3.00]. However, the numerical proportions of patients in the ustekinumab group [34%] who experienced infections was lower than in the adalimumab group [41%], although rates of serious infections were similar (Sands, 2022).

- **Risankizumab**

Induction therapy

Two placebo-controlled RCTs were identified (D’Haens, 2022). The two studies included a total of 889 patients with moderately to severely active CD, with evaluable outcome data after exposure to either three IV doses of 600 mg risankizumab [Weeks 0, 4, and 8] or placebo, with primary outcome measures captured at Week 12. Clinical response and clinical remission were achieved more often in patients receiving risankizumab compared with placebo [RR: 1.79, 95% CI: 1.47–2.17 and RR: 1.95, 95% CI: 1.57–2.43, respectively]. Endoscopic response and endoscopic remission were achieved with risankizumab more often than placebo [RR: 2.96, 95% CI: 2.17–4.05 and RR: 3.22, 95% CI: 1.93–5.38, respectively]. Rates of any AEs in patients treated with risankizumab occurred statistically

less often than in patients receiving placebo [RR: 0.85, 95% CI: 0.62–1.17]. SAEs and serious infections occurred less often in risankizumab-treated patients [RR: 0.45, 95% CI: 0.3–0.67 and RR: 0.21, 95% CI: 0.07–0.65, respectively].

5 *Maintenance therapy*

Clinical responders to risankizumab from the two phase 3 induction trials were re-randomised in a single maintenance therapy trial (D’Haens, 2022). A total of 141 evaluable participants received 360 mg risankizumab SC every 8 weeks, and 164 participants received SC placebo (Ferrante, 2022). Compared with placebo, more patients treated with
10 risankizumab achieved clinical remission [51.8% vs 39.6%, RR: 1.31, 95% CI: 1.02–1.67] or endoscopic response [46.8% vs 22.0%, RR: 2.13, 95% CI: 1.52–2.99] at Week 52 (Ferrante, 2022; Ferrante, 2023). A higher proportion of patients on risankizumab maintenance also achieved clinical response, endoscopic remission, and ulcer-free endoscopy after 1 year of therapy. The overall incidence of any SAEs or serious infections were similar across study
15 groups.

• **Vedolizumab**

Induction therapy

Four RCTs involving 1126 patients treated with vedolizumab or placebo reported on clinical
20 and safety outcomes in adult patients with moderately to severely active luminal CD at 6–10 weeks. (Sandborn, 2013; Feagan, 2008; Sands, 2014). Data were extracted and a meta-analysis was performed. Vedolizumab was superior to placebo in induction of clinical response [RR: 1.59, 95% CI: 1.32–1.91] and clinical remission [RR: 2.00, 95% CI: 1.51–2.66]. Endoscopic outcome data were not assessed. The pooled RR of any AEs was not significantly
25 different between vedolizumab and placebo [62% vs 53.8%, RR: 1.15, 95% CI: 0.88–1.51]. Similarly, the pooled RR of SAEs was not significantly different between vedolizumab and placebo [9.0% vs 9.2%, RR: 0.99, 95% CI: 0.68–1.44].

A meta-analysis (Macaluso, 2023) of 74 observational studies [13 663 patients] reported that
30 56% [95% CI: 51–61%, I2 = 89%] of the patients who received vedolizumab exhibited clinical response, 36% [95% CI: 32–40%, I2 = 85%] achieved clinical remission, 30% [95% CI: 25–34%, I2 = 87%] achieved corticosteroid-free clinical remission, and 29% [95% CI: 19–42%, I2 = 58%] achieved mucosal healing at 6–16 weeks, replicating the results of RCTs in a real-world setting of refractory patients with CD.

Maintenance therapy

Maintenance therapy with vedolizumab was investigated in three RCTs in patients with
35 moderate-to-severe CD who had responded to induction therapy. Vedolizumab was administered IV at 300 mg every 8 weeks in two studies (Sandborn, 2013; Watanabe, 2020) and SC at 108 mg every 2 weeks in one study (Vermeire, 2022). Following 52–60 weeks of maintenance therapy, vedolizumab was superior to placebo in achieving clinical remission
40 [RR: 1.55, 95% CI: 1.25–1.91], with 44.7% [197/441] of patients receiving vedolizumab in clinical remission when compared with 27.1% [81/299] of patients receiving placebo. Moreover, vedolizumab was effective at maintaining steroid-free clinical remission [RR: 2.23, 95% CI: 1.44–3.44]; this endpoint was achieved in 39.0% [71/182] of patients receiving vedolizumab compared with 16.3% [21/129] of patients receiving placebo. Again, no endo-
45 scopic data were generated during the registrational trials, although endoscopic outcomes have been collected during open-label clinical trials and cohort studies (Danese, 2019). Vedolizumab showed a similar incidence of AEs [RR: 0.96, 95% CI: 0.86–1.08], SAEs [RR: 0.98, 95% CI: 0.67–1.44], and serious infections [RR: 0.32, 95% CI: 0.09–1.13] compared with placebo through Week 52–60. Similar safety signals were observed in the GEMINI long-term
50 safety study that followed CD patients exposed to IV vedolizumab every 4 weeks for a median of 32 months [range 0.03–100.3] (Loftus, 2020).

- **Upadacitinib**

Induction therapy

Two RCTs reported outcomes for a total 1021 patients who were randomised in a 2:1 ratio to receive either 45 mg/day of upadacitinib or placebo for 12 weeks (Loftus, 2023). We meta-analysed outcomes from these trials. A significantly higher percentage of patients receiving upadacitinib achieved clinical remission than those who received placebo [44.4% vs 25.1%, $p < 0.001$] and endoscopic response [40.2% vs 8.4%, $p < 0.001$]. Significantly higher proportions of patients on upadacitinib achieved clinical response, steroid-free remission, and endoscopic remission when compared with placebo. The overall incidence of safety outcomes was similar between patients exposed to upadacitinib and placebo.

Maintenance therapy

Clinical responders from the induction RCTs were re-randomised to receive daily upadacitinib 15 mg [$n = 169$], upadacitinib 30 mg [$n = 168$], or placebo [$n = 165$] (Loftus, 2023). When compared with placebo, maintenance therapy with upadacitinib, 15 mg once daily and 30 mg once daily by Week 52, resulted in significantly higher rates of clinical remission [37.3% and 47.6% vs 15.1%, respectively, $p < 0.001$ for both comparisons], endoscopic response [35.5% and 40.1% vs 7.3%, respectively, $p < 0.001$ for both], and remission [19.1% and 28.6% vs 5.5%, respectively, $p < 0.001$ for both]. A higher proportion of patients on upadacitinib maintenance achieved clinical response and steroid-free clinical remission with improved QoL. Efficacy outcomes were all numerically higher in the group receiving higher doses of maintenance therapy, although this should be viewed against safety and cost considerations. The overall incidence of any SAEs or serious infections were similar across study groups. Herpes zoster infection was reported in 4.0% of patients receiving maintenance treatment with 15 mg upadacitinib and 7.2% of patients receiving 30 mg upadacitinib, compared with 4.7% in the placebo group. No adjudicated cardiovascular events were reported. One case of hepatic vein thrombosis concurrent with exacerbation of CD was reported in a patient receiving 30 mg upadacitinib.

Summary of Findings

See Supplementary file in the study article for GRADE conclusions and number of included studies per comparison.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling (NL)

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

Voor deze module zijn de ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment (Gordon, 2024) geadapteerd. Er zijn in totaal elf vergelijkingen uitgewerkt met betrekking tot de effectiviteit van biologicals en JAK-remmers bij volwassen patiënten met de ziekte van Crohn. Certolizumab en filgotinib zijn bij deze adaptatie niet meegenomen, aangezien deze middelen in Nederland niet geregistreerd zijn voor de behandeling van de ziekte van Crohn. Er is onderscheid gemaakt tussen het gebruik van biologicals en JAK-remmers voor inductietherapie enerzijds, en onderhoudstherapie anderzijds. De adviezen uit de ECCO-richtlijn zijn, waar van toepassing, aangepast aan de Nederlandse praktijk.

Aanbevelingen in de ECCO-richtlijn

De ECCO-richtlijn doet de volgende aanbevelingen voor de behandeling van patiënten met matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn:

Inductietherapie

- Infliximab wordt aanbevolen, bij voorkeur in combinatie met een thiopurine.
- Adalimumab wordt aanbevolen. Bij patiënten die naïef zijn voor biologicals wordt de voorkeur gegeven aan adalimumab monotherapie boven combinatietherapie.
- Ustekinumab, risankizumab, vedolizumab en upadacitinib worden aanbevolen.
- Adalimumab en ustekinumab lijken even effectief beschouwd bij biological-naïeve patiënten.

Onderhoudstherapie

- Infliximab wordt aanbevolen, bij voorkeur in combinatie met een thiopurine gedurende ten minste 6–12 maanden.
- Adalimumab wordt aanbevolen. Hier gaat bij naïeve patiënten de voorkeur uit naar monotherapie boven combinatietherapie.
- De-escalatie van anti-TNF-therapie en het staken van thiopurines kan worden overwogen bij patiënten die langdurig in remissie zijn.
- Ustekinumab, risankizumab, vedolizumab en upadacitinib worden aanbevolen.
- Adalimumab en ustekinumab lijken even effectief beschouwd bij biological-naïeve patiënten.

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van bewijs verschilt per middel en vergelijking, zie de publicatie van de ECCO-richtlijn (Gordon, 2024) voor details per vergelijking.

De meeste vergelijkingen zijn genuanceerd vanwege:

- Inconsistentie: inconsistentie van de resultaten.
- Indirectheid: indirectheid van het bewijs vanwege verschillende definities van uitkomsten of behandelstrategieën (o.a. verschillend target bij therapeutisch drug monitoring)
- Imprecisie: onnauwkeurigheid, omdat het betrouwbaarheidsinterval één of beide grenzen van klinische relevantie overschrijdt, vanwege het niet bereiken van de optimale steekproefgrootte of vanwege een zeer klein aantal events bij een kleine steekproefgrootte.

Verschillen met de Nederlandse praktijk

Met uitzondering van certolizumab wijkt de toepassing van biologicals en JAK-remmers in Nederland slechts beperkt af van de aanbevelingen in de ECCO-richtlijn. De belangrijkste verschillen zijn gebaseerd op lokale ervaring, logistieke overwegingen en het zorgsysteem.

- **Vedolizumab:** In Nederland wordt vedolizumab vooral ingezet als onderhoudsbehandeling. In tegenstelling tot de ECCO-richtlijn, wordt in de Nederlandse praktijk vedolizumab zelden als monotherapie tijdens inductie toegepast. Dit is gebaseerd op de klinische ervaring dat het effect van vedolizumab relatief traag intreedt, wat bij patiënten met hoge ziekteactiviteit onvoldoende snel verlichting kan bieden. In veel centra wordt daarom tijdens inductie een corticosteroïd of (tijdelijk) een andere immunosuppressieve therapie toegevoegd. Deze praktijk is niet formeel onderbouwd in gerandomiseerde studies, maar sluit aan bij de inschatting van klinische urgentie en behandelrespons in de vroege fase van therapie.
- **Gebruik van 6-thioguanine (6TG):** In Nederland wordt 6TG regelmatig toegepast als combinatietherapie bij IFX bij patiënten die intolerant zijn voor azathioprine of mercaptopurine. Deze praktijk is onderbouwd door onderzoek en wordt gezien als een waardevolle optie buiten de internationale richtlijn.
- **Subcutane (SC) toediening van infliximab:** De ECCO-richtlijn doet geen expliciete uitspraak over SC infliximab. In Nederland wordt deze toedieningsvorm in toenemende mate toegepast. Veel centra stappen bij patiënten die stabiel zijn op intraveneuze (IV) infliximab (5 of 10 mg/kg met een interval van minimaal 6 weken) over op subcutane toediening. Daarnaast wordt bij nieuwe patiënten na inductie met twee IV infusies (week 0 en 4) vaak direct gestart met onderhoudsbehandeling in subcutane vorm. Deze registratie is gebaseerd op farmacokinetische en veiligheidsdata waarin onderhoudsbehandeling met SC infliximab elke twee weken werd vergeleken met standaard IV toediening. In een gerandomiseerde gecontroleerde studie en latere meta-analyses werd vervolgens aangetoond dat SC onderhoudsbehandeling effectiever was dan placebo bij patiënten die klinisch hadden gereageerd op IV inductie, zowel op klinische als endoscopische eindpunten. Daarnaast tonen meerdere observationele cohorten aan dat overstappen van IV naar SC infliximab effectief en veilig is. De voordelen van de SC vorm liggen met name in gebruiksgemak, lagere ziektelast en logistieke voordelen voor de zorginstelling (Rautakorpi, 2025; Anji, 2025; Schreiber, 2021; Hanauer, 2024).

Nieuwe medicatie (mirikizumab en guselkumab)

Twee selectieve IL-23-remmers, mirikizumab en guselkumab, zijn recent geregistreerd en toegelaten tot het basispakket voor vergoeding voor de behandeling van de ziekte van Crohn. Deze zijn nog niet opgenomen in deze richtlijn vanwege het ontbreken van een volledige beoordeling van hun klinische plaatsbepaling. Mirikizumab is inmiddels geregistreerd voor zowel colitis ulcerosa als de ziekte van Crohn. De resultaten van deze onderzoeken tonen klinische en endoscopische werkzaamheid, maar zijn nog niet opgenomen in behandelalgoritmen voor Crohn (Abraham, 2025). Guselkumab heeft in zowel fase 2 (GALAXI; Panaccione, 2025) als fase 3-studies (QUASAR; Rubin, 2025) effectiviteit aangetoond op klinische en endoscopische uitkomstmaten. Een studie met ustekinumab als referentiearm liet vergelijkbare effectiviteit zien, maar guselkumab is nog niet geregistreerd voor Crohn op het moment van schrijven. Zodra deze middelen beschikbaar en beoordeeld zijn binnen bestaande behandelstrategieën en vergoedingskaders, kan hun plaats binnen de behandeling van de ziekte van Crohn opnieuw worden gewogen.

Dosering en intervallen

Met betrekking tot behandeling met ustekinumab dient de keuze tussen 8- of 12-wekelijkse toediening afgestemd te worden op klinische factoren zoals het beloop van de ziekteactiviteit, farmacokinetische overwegingen, en patiëntvoorkeur. In het algemeen wordt

5 bij patiënten met onvoldoende respons op inductietherapie of met hoog risico op recidief (bijvoorbeeld bij eerdere therapiefalen of complexe ziekte) een 8-wekelijks toedieningsfrequentie aanbevolen. Bij stabiele remissie kan overwogen worden om te starten met een 12-weeks interval, waarbij op geleide van ziekteactiviteit of dalspiegels (met als afkappunt te waarde die het lab stelt), bijstelling mogelijk is.

10 Voor upadacitinib geldt dat zowel 15 mg als 30 mg eenmaal daags resulteerde in significant hogere klinische remissiepercentages na 52 weken ten opzichte van placebo (37,3% en 47,6% vs 15,1%). Endoscopische respons en remissie, klinische respons en steroidvrije remissie werden eveneens vaker bereikt. Hoewel de 30 mg-dosering gepaard ging met hogere werkzaamheid, werd ook een iets hogere incidentie van herpes zoster gemeld (7,2% vs. 4,0% bij 15 mg). De keuze voor dosering dient afgewogen te worden op basis van werkzaamheid, veiligheid en patiëntkenmerken.

15 Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)

20 Voor de meeste patiënten met de ziekte van Crohn zijn snelle symptoomverlichting, het vermijden van bijwerkingen en behoud van kwaliteit van leven de belangrijkste doelen van behandeling. Patiënten verschillen in hun voorkeur voor toedieningsvorm (oraal, subcutaan of intraveneus), risicoacceptatie en afweging tussen effectiviteit en veiligheid. De behandelkeuze dient altijd in overleg met de patiënt plaats te vinden, rekening houdend met o.a. voorkeuren van patiënt, comorbiditeit/extra-intestinale manifestaties, (toekomstige) kinderwens en reisplannen. Verder dient ook rekening gehouden met een voorgeschiedenis van maligniteit (zie module [Behandeling van patiënten met een maligniteit in het verleden](#)).

25 Voor meer adviezen omtrent het veilig gebruik van biologicals en JAK-remmers wordt verwezen naar de richtlijnen [Toxiciteitsmonitoring](#) en [Biologicals DMARD's en targeted synthetic DMARD's](#). Voor adviezen omtrent tbc screenings- en vaccinatieadviezen wordt verwezen naar de FMS richtlijn [Tuberculosescreening voorafgaand aan immuunsuppressieve medicatie](#) en 'www.Immunostart.nl, respectievelijk. Voor adviezen omtrent het veilig gebruik van biologicals en JAK-remmers bij vrouwen met een zwangerschapswens, vrouwen tijdens de zwangerschap of bij het geven van borstvoeding wordt verwezen naar de richtlijn [Gebruik van anti-inflammatoire en immuunsuppressieve medicatie rondom de zwangerschap](#).

35 Kostenaspecten

40 De meeste biologicals en JAK-remmers worden vergoed vanuit het basispakket. Wel verschillen de kosten aanzienlijk per middel. Voor infliximab, adalimumab en ustekinumab zijn biosimilars beschikbaar die therapeutisch gelijkwaardig zijn en, dankzij concurrentie en inkoop (tenders), aanzienlijk goedkoper dan de oorspronkelijk op de markt gebrachte middelen. Biosimilars zijn daarmee een belangrijke hefboom voor kostenbeperking bij dure geneesmiddelen. Bij gelijkwaardige effectiviteit verdient de keuze voor middelen met een gunstiger kostenprofiel voorkeur vanuit doelmatigheidsperspectief. Kosten spelen met name een rol bij langdurige behandeling en bij inzet als eerste derdelijns middel.

45 • **Ziektekostenmodel**

50 Zorginstituut Nederland heeft in samenwerking met gastro-enterologen uit de IBD commissie van de NVMDL tussen 2022 en 2025 gewerkt aan de ontwikkeling van een ziektemodel. In dit model worden de kosten en effecten (gezondheidswinst uitgedrukt in quality adjusted life years) van 156 step-up sequences en 72 top down sequences onderzocht. De effectiviteit van geneesmiddelen tijdens inductie en maintenance is geschat op basis van een gepubliceerde netwerk meta-analyse (Versteegh, 2025a). De lange termijn werkzaamheid is geschat door de relatieve risico's uit de netwerk meta-analyse te combineren met lange termijngegevens

over effectiviteit uit het IBD Zuid-Limburg cohort en het ICC cohort. Gegevens over kwaliteit van leven zijn verworven uit het IB-Dream cohort (EQ-5D-3L) en kosten zijn geschat op basis van een hernieuwde analyse op de COIN studie data. Ook kosten voor mantelzorg en productiviteitsverlies zijn meegenomen. Het model schrijft niet voor welke behandeling voorgeschreven zou moeten worden; het model geeft een rangschikking van behandelvolgorden en de doelmatigheid daarvan. Dit kan gebruikt worden om de meest doelmatige behandeling te selecteren, mits die past bij patiëntkarakteristieken en -voorkeuren. Mirikizumab en guselkumab waren nog geen onderdeel van het verzekerde pakket ten tijde van de modelafroning en zijn niet meegenomen.

Resultaten model

De hier gepresenteerde resultaten gaan uit van een prijsdaling van ustekinumab sinds het patentverloop, en het vervolgens beschikbaar komen van biosimilars, in de zomer van 2024. Deze zijn beschreven in het kosteneffectiviteitsmanuscript (Versteegh, 2025b) en de bijbehorende appendix 14.1 en 14.2

- *Step-up sequences*

De meest doelmatige top 10% van de 152 step-up behandelsequenties beginnen met azathioprine+corticosteroiden of methotrexaat, gevolgd door infliximab+azathioprine in lijn 2. In lijn 3 is ustekinumab de meest doelmatige behandeling (44% van de top 15). Ook komen vedolizumab (25% van de top 15), upadacitinib (25% van de top 15) en risankiumab (6% van de top 15) voor in de meest doelmatige sequenties. Indien de prijskorting voor ustekinumab en haar biosimilars groter is dan >80% ten opzichte van de lijstprijs, is ustekinumab even doelmatig als infliximab+azathioprine in lijn 2. Voor lijn 4 en 5 maakt het model maar beperkt onderscheid tussen de verschillende middelen.

- *Top-down sequences*

De meest doelmatige top 10% van de 72 top-down behandelsequenties beginnen met infliximab+azathioprine, gevolgd door ustekinumab in lijn 2 (43%). Ook vedolizumab (29%) en risankizumab (29%) komen voor in de meest doelmatige top 10%. Indien de prijskorting voor ustekinumab en haar biosimilars groter is dan de hier aangenomen 50% ten opzichte van de lijstprijs, is het zekerder dat ustekinumab de meest doelmatige tweedelijnsbehandeling is. Het model is minder zeker over lijn 3+, met de uitzondering dat upadacitinib het meest doelmatig is wanneer het als laatste lijns middel gekozen wordt.

Gelijkheid ((health) equity/equitable)

De interventies leiden in principe niet tot ongelijkheid in toegang, omdat ze vallen binnen het basispakket en in vrijwel alle ziekenhuizen beschikbaar zijn. Bij subcutane middelen is toegang soms juist makkelijker vanwege thuisgebruik. Wel is het belangrijk om rekening te houden met voorkeuren van de patiënt en praktische barrières (zoals zelfinjectie) bij specifieke patiëntgroepen.

Aanvaardbaarheid:

Ethische aanvaardbaarheid

De interventies worden in de praktijk als aanvaardbaar beschouwd voor patiënten en behandelaars. Er zijn geen ethische bezwaren, mits bij risicogroepen (zoals ouderen, patiënten met zwangerschap(swens), cardiovasculaire comorbiditeit) zorgvuldig wordt afgewogen of behandeling passend is.

Duurzaamheid

Subcutane toedieningsvormen kunnen bijdragen aan verminderd ziekenhuisbezoek en daarmee mogelijk aan een lagere CO₂-uitstoot. Anderzijds zijn sommige middelen verpakt in

wegwerpmaterialen die de milieulast verhogen. Het duurzaamheidseffect is waarschijnlijk beperkt, maar zou op termijn kunnen gaan meewegen bij de keuze voor toedieningsvorm.

Haalbaarheid

- 5 De behandelingen in deze module betreffen interventies die over het algemeen al tot de standaardzorg behoren binnen de Nederlandse praktijk. Er worden geen significante belemmeringen verwacht ten aanzien van praktische of organisatorische haalbaarheid. Voor subcutane infliximab geldt dat implementatie in opbouw is; dit vereist soms aanpassing van logistiek en organisatie, maar wordt in toenemende mate gefaciliteerd in de klinische
10 praktijk.

Aanbevelingen

Aanbeveling-1

Rationale

- 15 De conclusies uit de ECCO-richtlijn zijn grotendeels overgenomen en van toepassing op de Nederlandse praktijk. Zowel infliximab, adalimumab, ustekinumab, risankizumab, vedolizumab en upadacitinib zijn in een of meerdere studies effectief gebleken in het induceren van remissie, alsmede het onderhoud hiervan. Deze middelen hebben eveneens
20 een gunstig veiligheidsprofiel

- 25 SC infliximab biedt mogelijk voordelen op het gebied van gebruiksgemak en farmacokinetische stabiliteit met in potentie minder antistofvorming. Toekomstige aanbevelingen ten aanzien van combinatiebehandeling met infliximab kunnen veranderen op basis van nieuwe gegevens over effectiviteit, farmacokinetiek en immunogeniciteit van de
25 SC formulering.

- 30 Ustekinumab en adalimumab lijken even veilig en effectief voor inductie remissie en onderhoud van remissie (klinisch, endoscopisch) gedurende een jaar in biological naïeve Crohn patiënten. De keuze kan afgestemd worden op patiëntvoorkeur, aanwezige comorbiditeit, toedieningsroute, toedieningsfrequentie en logistieke factoren.

- 35 In tegenstelling tot de ECCO-richtlijn, waar het middel ook voor inductie wordt aanbevolen, wordt vedolizumab in de Nederlandse praktijk zelden als monotherapie tijdens inductie toegepast vanwege de relatief trage werking. Het kan tot 12–24 weken duren voordat klinisch effect optreedt, wat het middel minder geschikt maakt voor patiënten met (zeer) actieve waarbij snel herstel nodig is.

Eindoordeel:

- 40 Sterke aanbeveling voor (Doen)

Behandel volwassen patiënten met matig tot ernstige luminale ziekte van Crohn met onvoldoende respons of intolerantie voor conventionele therapieën (methotrexaat, thiopurines, corticosteroïden) ter inductie van remissie met anti-TNF (infliximab of adalimumab).

Behandel volwassen patiënten met matig tot ernstige luminale ziekte van Crohn met onvoldoende respons of intolerantie voor conventionele therapieën of anti-TNF ter inductie met ustekinumab of risankizumab.

Behandel volwassen patiënten met matig tot ernstige luminale ziekte van Crohn met onvoldoende respons of intolerantie voor conventionele therapieën, of een biologisch medicament ter inductie van remissie met upadacitinib.

Continueer het middel ter behoud van remissie, mits er voldoende respons is op de inductiebehandeling. Daarnaast kan ook vedolizumab overwogen worden ter behoud van remissie bij matig tot ernstige luminale Crohn met onvoldoende respons of intolerantie voor conventionele therapieën of anti-TNF, of corticosteroïdafhankelijkheid.

Advies vanuit doelmatigheidsperspectief

- *Step-up behandelingen*

Overweeg vanuit maatschappelijk doelmatigheidsperspectief, wanneer patiëntkarakteristieken en voorkeuren het toelaten, voor een behandeling met in lijn 2 infliximab+azathioprine en ustekinumab in lijn 3.

- *Top-down behandelingen*

Overweeg, vanuit maatschappelijk doelmatigheidsperspectief, wanneer patiëntkarakteristieken en voorkeuren het toelaten, voor een behandeling die begint met infliximab+azathioprine, gevolgd door ustekinumab in lijn 2.

Houd bij de keuze voor een JAK-remmer of biological voor de behandeling van de ziekte van Crohn rekening met contra-indicaties, patiëntkenmerken en kosten¹.

¹Tofacitinib wordt in Nederland in de regel niet voorgeschreven aan patiënten > 65 jaar met een verhoogd cardiovasculair risicoprofiel of voorgeschiedenis van trombose en aan vrouwen met een actieve zwangerschapswens.

Aanbeveling-2 Combinatietherapie

Rationale

Combinatietherapie met infliximab IV en een immunomodulator leidt tot hogere percentages klinische remissie en mucosale genezing tijdens inductie vergeleken met infliximab IV alleen. Ook in de onderhoudsfase zijn er voordelen op het gebied van mucosale genezing en kwaliteit van leven, terwijl het veiligheidsprofiel behouden blijft. Deze strategie is in lijn met internationale richtlijnen en gebruikelijk in de Nederlandse praktijk. Langdurige combinatiebehandeling met infliximab en een immunomodulator is geassocieerd met een verhoogd risico op bijwerkingen, zoals infecties en (zelden) maligniteiten. De SPARE-studie laat zien dat de-escalatie mogelijk is zonder grote verschillen in remissiebehoud of endoscopische uitkomsten. De keuze welk middel te staken, dient te worden afgestemd op de voorkeur van de patiënt, praktische overwegingen (zoals dalspiegelmonitoring en toedieningsvorm), en de aard van de gebruikte immunomodulator.

Met betrekking tot adalimumab toonde de DIAMOND-studie geen voordeel van combinatiebehandeling t.o.v. monotherapie bij therapienaïeve patiënten. Desondanks zijn er aanwijzingen uit post-hoc analyses en de PANTS-studie dat combinatiebehandeling de vorming van antistoffen tegen adalimumab verlaagt.

Start bij gebruik van infliximab bij voorkeur in combinatie met een immunomodulator (zoals een thiopurine) voor minimaal 6-12 maanden.

Overweeg bij patiënten met een hoog risico op immunogeniciteit (zoals bij eerder falen van een anti-TNF middel door immuun gemedieerde antistofvorming) gebruik van adalimumab combinatietherapie met een immunomodulator (zoals een thiopurine).

Overweeg bij volwassen patiënten met de ziekte van Crohn in stabiele steroïdvrije remissie onder combinatiebehandeling met infliximab en een immunomodulator, om één van beide middelen te staken.

Kennisvragen

Tijdens de ontwikkeling van deze module is gebleken dat er binnen deze module voor specifiek de plaatsbepaling van de middelen nog te weinig bewijs is voor de onderbouwing van de aanbeveling en dus kennisvragen bestaan. De werkgroep meent dat (vervolg)onderzoek wenselijk is om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op vragen uit de praktijk.

Kennisvragen:

1. Wat is de plaatsbepaling van verschillende behandelingen (m.b.t medicatie) van volwassen patiënten met de ziekte van Crohn (luminaal) met biologicals en JAK-remmers afhankelijk van ziektegerelateerde en patientgerelateerde factoren?

Toelichting: Voor de huidige dagelijkse praktijk is alleen kennis obv netwerkmeta-analyses beschikbaar, die suggereren dat sommige middelen effectieve zijn dan andere. Bij gebrek aan head-head studies zou je dit mee kunnen nemen in shared-decision making. Bovendien, hierin andere aspecten meenemen zoals kosten, patient karakteristieken en voorkeuren.

2. Wat is de meerwaarde van behandeling combinatietherapie (met een immuunmodulator) ten opzichte van behandeling met infliximab (subcutaan) bij volwassen patiënten met de ziekte van Crohn (luminaal)?

Module 4 – Biologicals en JAK-remmers bij colitis ulcerosa

Uitgangsvraag

- 5 Wat is een passende inzet van biologicals en/of JAK-remmers bij volwassen patiënten met matig tot ernstige colitis ulcerosa, afhankelijk van ziektekenmerken, eerdere behandelingen en patiëntvoorkeuren?

Introduction (English)

- 10 Biologic therapies and JAK inhibitors have become central to the treatment of moderate-to-severe ulcerative colitis. However, implementation and sequencing vary considerably between countries. In the Netherlands, specific considerations such as cost-efficiency, historical use of agents like cyclosporin and 6-thioguanine, and the national healthcare insurance shape treatment preferences. An adaptation of the ECCO guideline to the Dutch context is needed to align with local practice and ensure sustainable, evidence-based care.

Search and select

- 15 For the current module, the 2022 ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative colitis: Medical Treatment were adapted (Raine, 2022). With regard to treatment with biologicals and JAK-inhibitors, a systematic review of the literature was performed for the PICO questions/comparisons described below. See Table 1 below for an overview of the
- 20 investigated comparisons

Table 2. Investigated PICO questions (systematic literature search) with regard to biological/JAKi treatment of the two ECCO guidelines on treatment of ulcerative colitis (Raine, 2022).

Nr.	Question ¹
1	Should treatment with anti-TNF (infliximab, adalimumab or golimumab) be used for induction of remission in adult patients with moderately-to-severely active UC?
2	Should treatment with vedolizumab be used for the induction of remission in patients with moderately-to-severely active UC?
3	Should treatment with tofacitinib be used for the induction of remission in patients with moderately-to-severely active UC?
4	Should treatment with ustekinumab be used for induction of remission in adult patients with moderately-to-severely active UC?
5	Should treatment with vedolizumab versus adalimumab be used for the induction and maintenance of remission in patients with moderately-to-severely active UC?
6	Should treatment with anti-TNF (infliximab, adalimumab or golimumab) be used for the maintenance of remission in patients with UC?
7	Should treatment with vedolizumab be used for the maintenance of remission in patients with UC?
8	Should treatment with tofacitinib be used for the maintenance of remission in patients with UC?
9	Should treatment with ustekinumab be used for the maintenance of remission in patients with UC?

Table 2. PICO

Patients	Adult patients with ulcerative colitis
Intervention	See comparisons in text above
Control	Placebo or other treatment (except question 5)

Outcomes	Clinical response for induction, clinical response for maintenance, clinical remission for induction, clinical remission for maintenance, steroid free clinical remission, sustained clinical remission, biochemical improvement, biochemical remission, improvement in quality of life, sexual function, improvement in work productivity, endoscopic response, endoscopic remission, histologic healing, any adverse events (AEs), SAEs, AEs leading to treatment discontinuation, need for surgery, immunogenicity drug levels, length of hospital stay, reduced pain, improved cosmesis, surgical site infection SSI postoperative morbidity, non-septic postoperative morbidity, 30-day mortality, need for recurrent intervention, pouch failure, continence, bowel movement frequency, urgency, histology proven dysplasia or cancer, female fertility.
Other selection criteria	Study design: systematic reviews, randomized controlled trials and observational studies

Relevant outcome measures

- 5 The ECCO guideline panel considered clinical response for induction, clinical response for maintenance, clinical remission for induction, clinical remission for maintenance, steroid free clinical remission, improvement in quality of life, endoscopic remission, SAEs, AEs leading to treatment discontinuation, need for surgery, surgical site infection SSI postoperative morbidity, non-septic postoperative morbidity, 30-day mortality, need for recurrent intervention, pouch failure, continence, urgency, histology proven dysplasia or cancer and female fertility as **critical** outcome measures for decision making; and sustained
- 10 clinical remission, biochemical improvement, biochemical remission, sexual function, improvement in work productivity, endoscopic response, histologic healing, AEs, immunogenicity drug levels, length of hospital stay, reduced pain, improved cosmesis and bowel movement frequency as **important** outcome measures for decision making.
- 15 A priori, the guideline panel did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

20 The guideline panel did not report minimal clinically (patient) important differences for the outcome measures.

Search and select (Methods)

- 25 A systematic literature search was performed using the following bibliographic databases: Embase.com, Pubmed/Medline and Cochrane Central databases. All databases were searched until February 2020 for systematic reviews, RCTs and observational studies (for all PICO questions). The search strategies and number of records for all PICO questions (including PICO questions not on biological or JAKi treatment or other disease manifestations) can be found in the supplementary files of the ECCO guidelines (Raine, 2022).

30 **Summary of literature**

Description of studies

- 35 Table 3 indicates the number of included studies, including references, per comparison. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables in the supplementary file by Raine (2022).

Table 3. Included studies per comparison with regard to biological/JAKi treatment in the ECCO guidelines on treatment of ulcerative colitis (Raine, 2022).

Comparison	Included studies
Should treatment with anti-TNF (infliximab, adalimumab or golimumab) be used for induction of remission in adult patients with moderately-to-severely active UC?	9 RCTs (Rutgeerts, 2005; Kobayashi, 2016; Jiang, 2015; Xian-Janssen, 2015; Reinisch, 2011; Sandborn, 2012; Sandborn, 2014a; Sandborn, 2014b; Suzuki, 2014; Hibi, 2017)
Should treatment with vedolizumab be used for the induction of remission in patients with moderately-to-severely active UC?	2 RCTs (Feagan, 2013; Motoya, 2019)
Should treatment with tofacitinib be used for the induction of remission in patients with moderately-to-severely active UC?	4 RCTs (Sandborn, 2012; Sandborn, 2017)
Should treatment with ustekinumab be used for induction of remission in adult patients with moderately-to-severely active UC?	1 RCT (Sands, 2019b)
Should treatment with vedolizumab versus adalimumab be used for the induction and maintenance of remission in patients with moderately-to-severely active UC?	1 RCT (Sands, 2019a)
Should treatment with anti-TNF (infliximab, adalimumab or golimumab) be used for the maintenance of remission in patients with UC?	10 RCTs (Rutgeerts, 2005; Kobayashi, 2016; Jiang, 2015; Xian-Janssen, 2015; Reinisch, 2011; Sandborn, 2012; Sandborn, 2014a; Sandborn, 2014b; Suzuki, 2014; Hibi, 2017; Janssen, 2014)
Should treatment with vedolizumab be used for the maintenance of remission in patients with UC?	4 RCTs (Feagan, 2013; Motoya, 2019; Sandborn, 2020; Feagan, 2017)
Should treatment with tofacitinib be used for the maintenance of remission in patients with UC?	1 RCT (Sandborn, 2012; Sandborn, 2017)
Should treatment with ustekinumab be used for the maintenance of remission in patients with UC?	1 RCT (Sands, 2019b)

Results

- 5 Results described below are adopted from Raine (2022).

Note: Next to the included RCTs as described above, also other studies (inc. observational studies) are described. These were not used for calculating the level of evidence of the PICO outcome.

10 • TNFα-remmers

Induction therapy

- We identified nine suitable RCTs that compared anti-TNF agents [infliximab, adalimumab, golimumab] with placebo in patients with moderately-to-severely active UC [see SoF Table 12, available as Supplementary data at ECCO-JCC online] (Rutgeerts, 2005; Kobayashi, 2016; Jiang, 2015; Xian-Janssen, 2015; Reinisch, 2011; Sandborn, 2012; Sandborn, 2014a; Sandborn, 2014b; Suzuki, 2014; Hibi, 2017). Patient eligibility required an inadequate response to or intolerance of conventional therapies, which were defined as corticosteroids, immunomodulators, or both in most studies, although three RCTs also permitted inadequate

response to or intolerance of oral 5-ASA alone (Rutgeerts, 2005; Sandborn, 2014a; Hibi, 2017). Our meta-analysis revealed evidence of efficacy for induction of clinical remission [RR: 2.23; 95% CI: 1.81–2.76] and clinical response [RR: 1.56; 95% CI: 1.38–1.76]. We found data supporting efficacy for mucosal healing [RR: 1.49; 95% CI: 1.32–1.68], which is closely related to but defined differently from the outcome of interest used in this guideline [endoscopic response]; evidence was therefore downgraded due to indirectness. There was no difference in terms of AEs when analysed regardless of treatment duration [RR: 0.84; 95% CI: 0.64–1.09]. Safety data for anti-TNF agents from large cohort studies were generally reassuring (Kirchgesner, 2018; Kirchgesner, 2020; Lemaitre, 2017).

Studies that directly compared anti-TNF agents are not available. Two network meta-analyses (Bonovas, 2018; Singh, 2020) that performed indirect comparisons concluded that infliximab is superior to adalimumab for the induction of clinical remission [OR: 2.10; 95% CI: 1.21–3.64 (Bonovas, 2018) and OR: 2.10; 95% CI: 1.16–3.79 (Singh, 2020), respectively]. The first network meta-analysis also concluded that infliximab is superior to adalimumab and golimumab for induction of clinical response [OR: 2.01; 95% CI: 1.36–2.98 and OR: 1.67; 95% CI: 1.08–2.59, vs adalimumab and golimumab, respectively] and for induction of mucosal healing [OR: 1.87; 95% CI: 1.26–2.79 and OR: 1.75; 95% CI: 1.13–2.73, vs adalimumab and golimumab, respectively] (Bonovas, 2018). For patients with a history of previous failure of biologic therapy, there are limited data to guide treatment selection. Subgroup analysis of a phase 3 trial suggests that the clinical effects of induction therapy with adalimumab were markedly lower in patients with previous anti-TNF agent exposure [and non-significantly different from placebo] (Sandborn, 2012). A previous systematic review of cohort studies identified eight studies that reported the efficacy of adalimumab when used after infliximab in UC. However, meta-analysis was not possible, due to study heterogeneity (Gisbert, 2015). In patients with a history of previous infliximab therapy randomised to either adalimumab or vedolizumab, rates of clinical remission and endoscopic response were not significantly different (Sands, 2019). There are extremely limited data on the use of anti-TNF agents in other biologic sequences. A key question is whether to combine an anti-TNF agent with an immunomodulator. The combination of infliximab with azathioprine is more effective than infliximab alone (Panaccione, 2014). Similar RCT-level data do not exist for adalimumab in combination with thiopurine therapy in UC, although cohort studies suggest a possible benefit for this combination (Targownik, 2020) and pharmacokinetic benefits have been reported in patients with Crohn's disease (Kennedey, 2019). For patients experiencing loss of response to a first anti-TNF agent used as monotherapy and with evidence of anti-drug antibodies, there is clear RCT evidence in favour of addition of a thiopurine to prevent formation of anti-drug antibodies to the second anti-TNF agent (Roblin, 2020). The optimal time point for the introduction of anti-TNF therapy has yet to be defined. Unlike in Crohn's disease, no post-hoc analysis has demonstrated increased efficacy of anti-TNF agents used early in the UC disease course. Factors predicting severe or complicated disease, such as young age at first diagnosis, extensive disease, and high inflammatory burden, have been proposed to identify patients who may benefit from early treatment escalation (Peyrin-Biroulet, 2016) although the benefits of this approach have not been demonstrated in any strategy trial.

Maintenance therapy

We performed a meta-analysis of data extracted from 10 placebo-controlled RCTs of anti-TNF agents [infliximab, golimumab, adalimumab] for the maintenance of remission in adult patients with moderately-to-severely active UC [SoF Table 16, available as Supplementary data at ECCO-JCC online] (Rutgeerts, 2005; Kobayashi, 2016; Jiang, 2015; Xian-Janssen, 2015; Reinisch, 2011; Sandborn, 2012; Sandborn, 2014a; Sandborn, 2014b; Suzuki, 2014; Hibi,

2017; Janssen, 2014). Anti-TNF agents were effective for the maintenance of clinical remission [RR: 1.98; 95%CI: 1.60–2.45], steroid-free clinical remission [RR: 2.86; 95% CI: 1.67– 4.90], improvement in quality of life [QoL] [RR: 1.71; 95% CI: 1.27–2.32], and sustained clinical remission [RR: 2.76; 95% CI: 1.78–4.28]. The risk of SAEs was not different between anti-TNF agents and placebo [RR: 0.84; 95% CI: 0.64–1.09]. Evidence was also sought for endoscopic remission and biochemical remission; however, data were insufficient. Large-scale cohort studies support the safety of these drugs (Kirchgesner, 2018; Kirchgesner, 2020; Lemaitre, 2017).

• Vedolizumab

Induction therapy

Two placebo-controlled RCTs were identified that addressed our PICO question. These included 620 patients with moderately-to severely active UC treated with vedolizumab or placebo; induction of clinical remission, induction of clinical response, and SAEs were reported [Feagan, 2013; Motoya, 2019]. Patients were followed up to 6–10 weeks [SoF Table 13, available as Supplementary data at ECCO-JCC online]. We included these two studies in a meta-analysis. Clinical remission was achieved more often in patients receiving vedolizumab compared with placebo [RR: 2.14; 95% CI:1.03–4.43]. Although the direction of effect for clinical response was the same as for clinical remission, the difference between patients treated with vedolizumab and those receiving placebo was not significant [RR: 1.51; 95% CI: 0.99–2.29]. Rates of SAEs in patients treated with vedolizumab were not significantly different from those receiving placebo [RR: 0.71; 95% CI: 0.39–1.30]. Safety data from large cohort studies also confirmed this favourable safety assessment.¹¹² Evidence was also sought for endoscopic response and biochemical remission; however, data were insufficient. Of note, rates of endoscopic remission at Week 6 in the GEMINI I phase 3 induction study were 40.9% for vedolizumab-treated patients compared with 24.8% for placebo-treated patients [$p = 0.001$] [Feagan, 2013]. In contrast, endoscopic remission rates at Week 10 in a Japanese phase 3 induction study did not differ significantly between vedolizumab- and placebo treated patients [36.6% vs 30.5%, $p = 0.32$] [Motoya, 2019]. The overall quality of evidence was low. The quality of evidence was low for clinical remission due to serious inconsistency and imprecision. The quality of evidence was moderate for clinical response due to serious inconsistency. The inconsistency for both outcomes was due to heterogeneity in outcomes between the two RCTs. The quality of evidence for SAEs was moderate due to serious imprecision. However, the overall recommendation was graded as strong, considering the overall evidence available combined with the favourable safety profile of vedolizumab in both RCT and cohort studies.

Maintenance therapy

We identified three RCTs that included 441 patients treated with intravenous vedolizumab or placebo, which reported on maintenance of clinical remission and sustained clinical remission in adult patients with moderately-to-severely active UC who responded to induction therapy [SoF Table 18, available as Supplementary data at ECCO-JCC online] (Feagan, 2013; Motoya, 2019; Sandborn, 2020; Feagan, 2017). Patients in these trials were followed up for 52–60 weeks. We performed a meta-analysis of results from these trials. Clinical remission was more common in induction responders who subsequently received vedolizumab compared with placebo [RR: 2.37; 95% CI: 1.74–3.23]. Likewise, sustained clinical remission was also more common in patients receiving vedolizumab maintenance therapy compared with placebo [20.7% vs 9.4%; RR: 2.16; 95% CI: 1.34–3.50]. The quality of evidence for these outcomes was moderate to high. The rate of SAEs across five studies involving 1288 patients was not significantly different between vedolizumab and placebo [RR: 0.71; 95% CI: 0.39–1.30]. The quality of evidence for this outcome was moderate due to

serious imprecision arising from sparse data. Nevertheless, the safety profile of vedolizumab has been established in a large cohort study [Kirchgesner, 2020]. In particular, the rate of serious infections in patients with UC appeared lower in those treated with vedolizumab than with anti-TNF agents, after adjusting for baseline differences [including comorbidities].

5 More recently, a double-dummy placebo-controlled RCT evaluated both intravenous and subcutaneous preparations of vedolizumab in patients with moderately-to-severely active UC, who had responded to open-label intravenous vedolizumab induction therapy (Sandborn, 2020). Clinical remission, endoscopic improvement, and sustained clinical
10 remission were significantly more frequently observed with subcutaneous vedolizumab than with placebo. The study was not powered to compare intravenous and subcutaneous preparations, although all outcomes were numerically similar between these two groups. SAEs occurred at similar frequencies in all three groups, and no distinct safety signals were observed with the subcutaneous preparation.

15 • **Vedolizumab vs. adalimumab**

One RCT compared the efficacy and safety of vedolizumab with those of adalimumab over a 1-year period in patients with moderately-to severely active UC [SoF Table 19, available as Supplementary data at ECCO-JCC online] [Sands, 2019a]. A significantly higher percentage of patients in the vedolizumab group than in the adalimumab group achieved clinical response
20 [RR: 1.46; 95% CI: 1.29–1.67], clinical remission [RR: 1.39; 95% CI: 1.10–1.76], and endoscopic remission [RR:1.43; 95% CI: 1.17–1.75]. There was a numerical trend in favour of vedolizumab for biochemical remission [RR: 1.22; 95% CI: 0.96–1.54]. Corticosteroid-free clinical remission occurred in a numerically lower percentage of patients in the vedolizumab group than in the adalimumab group [RR: 0.58; 95% CI: 0.32–1.05]. Of note, the quality of
25 evidence for steroid-free clinical remission was low, as evidence relied on sparse data and the confidence intervals were very wide. Incidence rates of infections and serious infections occurred at similar frequencies with vedolizumab and with adalimumab [RR: 0.80; 95% CI: 0.55–1.17]. It is important to note that dose escalation was not permitted with either drug, despite evidence of improved maintenance outcomes with dose escalation for both drugs
30 [Feagan, 2013; Colombel, 2020; Wolf, 2014].

• **Ustekinumab**

Induction therapy

A single RCT compared ustekinumab with placebo for induction therapy in patients with
35 moderately-to-severely active UC [SoF Table 15, available as Supplementary data at ECCO-JCC online] [Sands, 2019b]. Patients were required to have not responded to or been intolerant to previous biologic or conventional therapy [defined as corticosteroid]. Of these, 51.1% of randomised patients had previously failed treatment with an alternative biologic, including 16.6% who failed treatment with both an anti-TNF agent and vedolizumab. The
40 study demonstrated the benefit of ustekinumab [6 mg/kg] over placebo in induction of clinical remission [15.5% vs 5.3%; RR: 2.91; 95% CI: 1.72–4.94], clinical response [61.8% vs 31.3%; RR: 1.97; 95% CI: 1.64–2.37], and endoscopic improvement [27.0% vs 13.8%; RR: 1.96; 95% CI: 1.41–2.72]. At completion of induction, the change in mean Inflammatory Bowel Disease Questionnaire [IBDQ] score from baseline was greater in those receiving
45 ustekinumab [6 mg/kg] than in those receiving placebo [35.0 vs 16.16; $p < 0.001$]. Median change in faecal calprotectin from baseline also showed a more significant reduction in the treatment arm [-1368.26 vs 17.92; $p < 0.001$]. SAEs did not differ between ustekinumab [6 mg/kg] and placebo [5.2% vs 7.9%; RR: 0.67; 95% CI: 0.39–1.17]. Clinical and endoscopic benefit
50 compared with placebo was observed for patients with and without previous biologic failure. An indirect network meta-analysis did not reveal a statistical difference between

ustekinumab and anti-TNF agents or tofacitinib for clinical and endoscopic outcomes in patients naïve to biologic therapy but suggested a possible benefit of ustekinumab over adalimumab or vedolizumab for patients with previous anti-TNF exposure (Singh, 2020).

5 *Maintenance therapy*

A single RCT compared ustekinumab with placebo for maintenance therapy in UC in patients who responded to ustekinumab induction therapy (Sands, 2019b). The study revealed that maintenance treatment with ustekinumab, at approved dosing of 90 mg subcutaneously every 8 weeks, offers benefit when compared with placebo in maintenance of clinical
10 remission [RR: 1.82; 95% CI: 1.33–2.49] and maintenance of steroid-free clinical remission [RR: 1.79; 95% CI: 1.30–2.47], at Week 44. Although data were not available for endoscopic improvement, we used data for the closely related endpoint of endoscopic remission and found benefit compared with placebo [RR: 1.79; 95% CI: 1.36–2.36]. There was a reduction in mean faecal calprotectin for those who remained on ustekinumab during the
15 maintenance period [-434.9 vs 813.3]. The benefits of ustekinumab were also reflected by the IBDQ scores in patients who completed the maintenance study [3.9 vs -15.7]. SAEs did not occur more frequently in the treatment arm [5.2% vs 7.9%; RR: 0.67; 95% CI: 0.39–1.17]. In addition to 8-weekly dosing, the study also evaluated 12-weekly maintenance therapy. Twelve-weekly dosing also showed statistically significant superiority over placebo for
20 clinical remission [RR: 1.60; 95% CI: 1.16–2.21], steroid-free clinical remission [RR: 1.61; 95% CI: 1.16–2.24], and endoscopic remission [RR: 1.53; 95% CI: 1.14–2.04]. Compared with 8-weekly dosing, rates were numerically lower, but this did not reach statistical significance. The differences between outcomes with 8-weekly and 12-weekly dosing were greater in patients with a history of previous biologic failure (Sands, 2019b).

25

• **Tofacitinib**

Induction therapy

We performed a meta-analysis of data from two RCTs relevant to our PICO question. These included 1220 patients with moderate to-severe UC who previously had an inadequate
30 response, loss of response, or were intolerant to either conventional therapy [mesalamine plus steroids or thiopurines] or a biologic agent who were treated with tofacitinib or placebo [SoF Table 14, available as Supplementary data at ECCO-JCC online] (Sandborn, 2012; Sandborn, 2017). There was evidence for efficacy in induction of clinical response [RR: 1.79; 95% CI: 1.49–2.14], clinical remission [RR: 3.26; 95% CI: 1.95–5.43], and endoscopic response
35 [RR: 5.18; 95% CI: 2.12–12.69]. However, the evidence regarding endoscopic response was downgraded due to indirectness and imprecision [low number of events]. Data on biochemical remission were insufficient. SAEs were comparable [RR: 0.70; 95% CI: 0.45–1.08], although the evidence was also downgraded due to imprecision. Further safety data are available from post-marketing studies of tofacitinib [discussed under maintenance
40 therapy below]. A previous meta-analysis of RCTs on tofacitinib showed similar positive data for clinical and endoscopic endpoints in both the subgroup of patients naïve to anti-TNF agents and the subgroup with previous anti-TNF agent exposure. There were no significant differences in estimates of effect sizes between these subgroups. This was reflected in the findings of indirect network meta-analyses that did not find evidence of a statistical
45 difference between tofacitinib and anti-TNF agents or ustekinumab for clinical and endoscopic outcomes in patients naïve to biologic therapy (Bonovas, 2018; Singh, 2020) but suggest a possible benefit over adalimumab or vedolizumab for patients with previous anti-TNF agent exposure (Singh, 2020).

50 *Maintenance therapy*

We identified one RCT that reported outcomes in 593 patients treated with tofacitinib or placebo as maintenance therapy (Sandborn, 2017). For patients who responded to induction therapy, tofacitinib at a dose of 5 or 10 mg twice daily was superior to placebo in maintaining clinical remission [RR: 3.37; 95% CI: 2.23–5.10] and endoscopic remission [RR: 3.88; 95% CI: 1.90–7.95] in patients with moderate-to-severe UC who had an adequate response to the induction scheme. However, the evidence regarding endoscopic remission was downgraded due to imprecision [low number of events]. Sustained clinical remission [RR: 4.71; 95% CI: 2.51–8.84], corticosteroid-free remission [RR: 2.54; 95% CI: 1.39–4.65], and improvement in QoL [RR: 2.55; 95% CI: 1.93–3.37] were also superior. The evidence regarding corticosteroid-free clinical remission was also downgraded due to imprecision. Data on biochemical remission were insufficient. SAEs for tofacitinib therapy in RCTs were comparable to placebo [RR: 0.70; 95% CI: 0.45–1.08]. The evidence was again downgraded due to imprecision. However, an increased risk for infections was observed [OR: 1.56; 95% CI: 1.18–2.06]. Most of the serious infections were of bacterial origin, including community-acquired pneumonia and urinary tract and skin infections. A separate meta-analysis of the safety profile of Janus kinase inhibitors across multiple inflammatory diseases showed a particularly high risk of viral infections, especially herpes zoster [RR: 6.53; 95% CI: 0.86–49.58] (Olivera, 2020). This signal was also observed in a pooled analysis of safety data from the tofacitinib development program in UC [incidence rate 4.1 events per 100 person-years; 95% CI: 3.1–5.2] (Sandborn, 2019) although most cases were uncomplicated and associated with a single dermatome. This risk appears to be dose dependent and is more common with 10 mg twice daily dosing than 5 mg twice daily (Sandborn, 2019). A large cohort study in rheumatoid arthritis suggested that the rates of herpes zoster appear higher with tofacitinib than with anti-TNF agents; this risk appeared to be especially significant in older patients or in those receiving concomitant corticosteroid therapy (Curtis, 2016). A safety study of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis, aged ≥50 years and with at least one known cardiovascular risk factor, revealed a significantly increased risk of venous thromboembolism [VTE] in patients treated with 10 mg twice daily tofacitinib compared with patients treated with anti-TNF agents. This risk was not observed in patients treated with 5 mg twice daily tofacitinib (PRAC, 2019). Although data are sparse, VTE has been reported in patients with VTE risk factors who participated in the UC development program (Sandborn, 2019b). Considering these findings, the European Medicines Agency recommended using tofacitinib at the lowest efficacious dose and avoiding tofacitinib 10 mg twice daily as maintenance treatment for patients with known VTE risk factors. In this regard, 140 UC patients treated with tofacitinib 10 mg twice daily for at least 2 consecutive years, and in sustained remission for ≥6 months, were randomized to continue with the same dose or de-escalate to 5 mg twice daily. After 6 months, clinical remission rates were 77% and 90% for the 5 mg twice daily and 10 mg twice daily groups, respectively. No differences in AEs or SAEs were detected between the two groups, although herpes zoster cases were numerically higher in the 10 mg twice daily group (Vermeire, 2021). Further post-marketing surveillance data suggest that tofacitinib use is also associated with an increased risk of cardiac events and malignancies (EMA, 2021).

Summary of Findings

See Supplementary file in the study article (Raine, 2022) for GRADE conclusions and number of included studies per comparison.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling (NL)

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

5 Deze module is gebaseerd op de ECCO-richtlijn Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment (Raine, 2022). In totaal zijn negen PICO-vragen uitgewerkt met betrekking tot de effectiviteit van biologicals en JAK-remmers bij volwassen patiënten met matig tot ernstige colitis ulcerosa. Daarbij is onderscheid gemaakt tussen het gebruik van deze middelen voor inductie- en onderhoudstherapie. Waar relevant, zijn de aanbevelingen uit de ECCO-richtlijn aangepast aan de Nederlandse praktijk.

10

Aanbevelingen ECCO

In de ECCO-richtlijn worden de volgende conclusies/adviezen gegeven, allen gericht op matig-ernstige ziekte:

15 *Inductietherapie*

- Behandeling met een TNF α -remmer (infliximab, adalimumab en golimumab) wordt aanbevolen bij patiënten die onvoldoende respons hebben op of intolerant zijn voor conventionele therapie (corticosteroïden, mesalazine, thiopurines) (kwaliteit van bewijs: Redelijk).
- 20 • Behandeling met vedolizumab wordt aanbevolen bij patiënten die onvoldoende respons hebben op of intolerant zijn voor conventionele therapie (kwaliteit van bewijs: Laag).
- Behandeling met vedolizumab heeft (mogelijk) de voorkeur boven adalimumab bij patiënten met actieve ziekte (kwaliteit van bewijs: Laag).
- 25 • Behandeling met tofacitinib en ustekinumab wordt aanbevolen bij patiënten die onvoldoende respons hebben op of intolerant zijn voor conventionele therapie (kwaliteit van bewijs: Redelijk).

Onderhoudstherapie

- 30 • Behandeling met een TNF α -remmer (infliximab, adalimumab en golimumab) wordt aanbevolen bij patiënten die (voldoende) respons hadden op inductie therapie met hetzelfde middel (kwaliteit van bewijs: Hoog).
- Behandeling met vedolizumab wordt aanbevolen bij patiënten die (voldoende) respons hadden op inductie therapie met vedolizumab (kwaliteit van bewijs: Redelijk).
- 35 • Behandeling met vedolizumab heeft (mogelijk) de voorkeur boven adalimumab bij patiënten met actieve ziekte (kwaliteit van bewijs: Laag).
- Behandeling met tofacitinib en ustekinumab wordt aanbevolen bij patiënten die (voldoende) respons hadden op inductie therapie met respectievelijk
- 40 ustekinumab en tofacitinib (kwaliteit van bewijs: Redelijk).

Kwaliteit van bewijs

45 De overall kwaliteit van bewijs verschilt per middel en vergelijking, zie de “kwaliteit van bewijs” beoordelingen hierboven weergegeven. Bij de meeste vergelijkingen zijn genuanceerd vanwege:

- Inconsistentie: inconsistentie van de resultaten.
- Indirectheid: indirectheid van het bewijs bij de uitkomstmaat endoscopische remissie, doordat in enkele gevallen werd omschreven als endoscopische respons.
- 50 • Imprecisie: onnauwkeurigheid, omdat het betrouwbaarheidsinterval een of beide grens/beide grenzen van klinische relevantie overschrijdt, vanwege het niet bereiken

van de optimale steekproefgrootte of vanwege een zeer klein aantal events bij een kleine steekproefgrootte.

5 Verschillen met de Nederlandse praktijk

In de Nederlandse praktijk wijkt de inzet van biologicals en JAK-remmers op meerdere punten licht af van de aanbevelingen in de ECCO-richtlijn. Deze verschillen zijn deels gebaseerd op lokale ervaring, logistieke overwegingen en het zorgsysteem.

- 10 • **Gebruik van vedolizumab:** Vedolizumab wordt in Nederland veelvuldig toegepast bij patiënten met colitis ulcerosa, met name in de onderhoudsfase of als tweedelijns optie na falen van eerdere therapieën. In tegenstelling tot de ECCO-richtlijn, waarin vedolizumab als inductietherapie wordt aanbevolen, wordt het in de Nederlandse praktijk minder vaak gebruikt voor inductie vanwege de relatief trage werking. Het kan tot 12–24 weken duren voordat een klinisch effect optreedt, wat
15 het middel minder geschikt maakt bij patiënten met (zeer) actieve of acute ziekte waarbij snel klinisch herstel gewenst is. In die situaties gaat de voorkeur doorgaans uit naar steroïden, anti-TNF of tofacitinib indien geen contraindicatie o.b.v. patiëntkenmerken. Bovendien is de voorkeur voor vedolizumab boven adalimumab in ECCO gebaseerd op zwak bewijs uit één gerandomiseerde studie, waardoor
20 Nederlandse klinici deze aanbeveling met enige terughoudendheid interpreteren.
- **Gebruik van 6-thioguanine (6TG):** In Nederland wordt 6TG regelmatig toegepast als combinatietherapie bij IFX bij patiënten die intolerant zijn voor azathioprine of mercaptopurine. Deze praktijk is onderbouwd door onderzoek en wordt gezien als een waardevolle optie buiten de internationale richtlijn.
- 25 • **Tofacitinib en andere JAK-remmers:** Tofacitinib wordt in Nederland iets restrictiever voorgeschreven dan ECCO richtlijn suggereert, mede vanwege EMA-waarschuwingen over infecties, trombose, cardiovasculaire complicaties en maligniteiten. Nieuwe JAK-remmers zoals upadacitinib en filgotinib zijn geregistreerd in Nederland maar zijn nog niet opgenomen in de ECCO-richtlijn. De plaats van deze middelen zal moeten
30 worden bepaald op basis van verdere (PMS-) data en verwachte updates van ECCO. Desondanks veralgemeniseert het cluster het gebruik van tofacitinib naar JAK-remmers in het algemeen.
- **Subcutane (SC) toediening van infliximab:** Hoewel er op dit moment nog beperkt wetenschappelijk bewijs beschikbaar is voor het gebruik van subcutane infliximab bij
35 colitis ulcerosa, wordt deze toedieningsvorm in Nederland in toenemende mate toegepast. Veel ziekenhuizen zetten UC-patiënten die stabiel zijn op intraveneus (IV) infliximab inmiddels om naar de subcutane variant, vanwege het gebruiksgemak voor de patiënt, de lagere ziektelast en de logistieke voordelen voor de zorginstelling. In tegenstelling tot Crohn is de meerwaarde bij UC minder goed
40 onderzocht, maar de brede implementatie in de praktijk is inmiddels gaande.
- **Kostenefficiëntie en toegankelijke zorg:** De Nederlandse richtlijn maakt in de keuze voor behandelingen expliciet ruimte voor kosteneffectiviteit. Door de brede dekking van het zorgverzekeringsstelsel is de beschikbaarheid van dure middelen goed, maar het streven blijft om doelmatige zorg te leveren. Hierdoor wordt in Nederland niet
45 automatisch gekozen voor ‘nieuw is beter’.

Daarnaast adviseert de werkgroep om voor inductie een lichte voorkeur voor infliximab een boven adalimumab (op basis van effectiviteit), hoewel het onderliggende bewijs hiervoor mager is (Gros, 2023; Gunnarsson, 2025; Mei, 2015; Tursi, 2021). De ECCO doet hier geen
50 formele uitspraak over en heeft deze vergelijking ook niet onderzocht.

Combinatietherapie

De ECCO-richtlijn doet geen aanbeveling over het gebruik van combinatietherapie. Meerdere RCTs (Panaccione, 2014; Filippi, 2015; Laharie, 2022; Christophorou, 2015) tonen aan dat de combinatie infliximab met azathioprine leidt tot hogere remissiepercentages en mucosale genezing vergeleken met monotherapie, mogelijk veroorzaakt door minder antistof vorming. Observatiestudies suggereren bovendien minder therapiefalen op de lange termijn. Hoewel het risico op bijwerkingen licht verhoogd is, weegt dit niet op tegen de winst in effectiviteit, zeker bij inductietherapie. Bij patiënten met verhoogd infectierisico of eerdere thiopurine-intolerantie kan infliximab-monotherapie worden overwogen. Bij patiënten met subcutaan infliximab zijn er momenteel tegenstrijdige resultaten over het nut van combinatietherapie ter voorkoming van antilichamen, met name bij starters (Anjie, 2025; D'Haens, 2023; Schreiber, 2025). Daarbij is de rol van specifiek methotrexaat bij combinatietherapie onduidelijker.

Het kan overwogen worden om bij patiënten in remissie na zes maanden te stoppen met combinatietherapie en over te gaan op monotherapie (Chapman, 2020), doordat de meeste antistofvorming plaatsvindt in de eerste zes maanden en vanwege een mogelijk hoger risico op complicatie bij lange termijn combinatietherapie (Lemaitre, 2017). De keuze om wel of niet over te gaan op monotherapie is afhankelijk van ziekte- en patiëntkenmerken. Er is enig positief bewijs voor het stoppen met thiopurines en het doorbehandelen met de anti-TNF (Doherty, 2018; Filippi, 2015; Mahmoud, 2022). Voor het stoppen met de anti-TNF en het doorbehandelen met thiopurines is geen eenduidig bewijs hoewel dit in de praktijk wel met enige regelmaat gebeurt zonder dat hier negatieve effecten van lijken te zijn (Kobayashi, 2021; Gisbert, 2025). De werkgroep doet verder dan ook geen uitspraak over een voorkeur van deze twee mogelijkheden. Indien infliximab wordt herstart naar een drug holiday dient men wel bewust te zijn van het risico op antistofvorming.

Nieuwe medicatie

In de ECCO richtlijn uit 2022 zijn de nieuwere medicamenten risankizumab, mirikizumab, filgotinib, en upadacitinib niet meegenomen in de analyse. Er wordt een update vanuit de ECCO richtlijn op korte termijn verwacht. De huidige bewijskracht is voornamelijk gebaseerd op registratiestudies. Alle vier de middelen zijn recent op de markt gekomen en worden op dit moment voorgeschreven, vaak binnen kader van specifieke indicaties of bij falen van eerstelijns biologicals. Vanwege de relatief hoge kosten en het ontbreken van directe vergelijkende studies met reeds gevestigde middelen (zoals infliximab, vedolizumab, ustekinumab en tofacitinib), is hun exacte plaatsbepaling in het behandelalgoritme van colitis ulcerosa in Nederland nog onderwerp van discussie. De middelen zijn veelbelovend en tonen effectiviteit in gerandomiseerde studies, maar vergelijking met bestaande therapieën en verdere ervaring in de praktijk zijn nodig voor definitieve aanbevelingen over hun positie binnen het Nederlandse behandelalgoritme. In de dagelijkse praktijk wordt terughoudendheid betracht, mede in afwachting van verdere ervaring, real-world data en richtlijnaanpassingen.

Naast de JAK-remmers en biologicals zijn er ook twee small molecules op de markt, te weten ozanimod en etrasimod. Deze middelen vallen buiten de scope van deze module en worden dan ook niet verder besproken.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)

Voor de meeste patiënten met colitis ulcerosa zijn snelle symptoomverlichting, het vermijden van bijwerkingen en behoud van kwaliteit van leven de belangrijkste doelen van behandeling. Patiënten verschillen in hun voorkeur voor toedieningsvorm (oraal, subcutaan

of intraveneus), bereidheid tot risicoacceptatie en afweging tussen effectiviteit en veiligheid. De behandelkeuze dient altijd in overleg met de patiënt plaats te vinden, rekening houdend met o.a. voorkeuren van patiënt, comorbiditeit/extra-intestinale manifestaties, (toekomstige) kinderwens en reisplannen. Verder dient ook rekening gehouden met een voorgeschiedenis van maligniteit (zie module [Behandeling van patiënten met een maligniteit in het verleden](#)).

Voor meer adviezen omtrent het veilig gebruik van biologicals en JAK-remmers wordt verwezen naar de richtlijnen [Toxiciteitsmonitoring](#) en [Biologicals DMARD's en targeted synthetic DMARD's](#). Voor adviezen omtrent tbc screenings- en vaccinatieadviezen wordt verwezen naar de FMS richtlijn [Tuberculosescreening voorafgaand aan immuunsuppressieve medicatie](#) en 'www.Immunostart.nl'. Voor adviezen omtrent het veilig gebruik van biologicals en JAK-remmers bij vrouwen met een zwangerschapswens, vrouwen tijdens de zwangerschap of bij het geven van borstvoeding wordt verwezen naar de richtlijn [Gebruik van anti-inflammatoire en immuunsuppressieve medicatie rondom de zwangerschap](#).

Kostenaspecten

De meeste biologicals en JAK-remmers worden vergoed vanuit het basispakket. Wel verschillen de kosten aanzienlijk per middel. Bij gelijkwaardige effectiviteit verdient de keuze voor middelen met een gunstiger kostenprofiel voorkeur vanuit doelmatigheidsperspectief. Kosten spelen met name een rol bij langdurige behandeling en bij inzet als eerste derdelijks middel.

Gelijkheid ((health) equity/equitable)

De interventies leiden in principe niet tot ongelijkheid in toegang, omdat ze vallen binnen het basispakket en in vrijwel alle ziekenhuizen beschikbaar zijn. Bij subcutane middelen is toegang soms juist makkelijker vanwege thuisgebruik. Wel is het belangrijk om rekening te houden met praktische barrières en patiëntvoorkeuren (zoals zelfinjectie) bij specifieke patiëntgroepen.

Aanvaardbaarheid:

Ethische aanvaardbaarheid

De interventies worden in de praktijk als aanvaardbaar beschouwd voor patiënten en behandelaars. Er zijn geen ethische bezwaren, mits bij risicogroepen (zoals ouderen, patiënten met zwangerschap(swens), cardiovasculaire comorbiditeit) zorgvuldig wordt afgewogen of behandeling passend is.

Duurzaamheid

Subcutane toedieningsvormen kunnen bijdragen aan verminderd ziekenhuisbezoek en daarmee mogelijk aan een lagere CO₂-uitstoot. Anderzijds zijn sommige middelen verpakt in wegwerpmaterialen die de milieulast verhogen. Het duurzaamheidseffect is waarschijnlijk beperkt, maar zou op termijn kunnen gaan meewegen bij de keuze voor toedieningsvorm.

Haalbaarheid

De behandelingen in deze module betreffen interventies die over het algemeen al tot de standaardzorg behoren binnen de Nederlandse praktijk. Er worden geen significante belemmeringen verwacht ten aanzien van praktische of organisatorische haalbaarheid. Voor subcutane infliximab en vedolizumab geldt dat implementatie in opbouw is; dit vereist soms aanpassing van logistiek en organisatie, maar wordt in toenemende mate gefaciliteerd in de klinische praktijk.

Aanbevelingen

Aanbeveling-1

Rationale

Meerdere meta-analyses en placebo-gecontroleerde studies laten zien dat anti-TNF middelen effectief zijn voor zowel inductie als onderhoudsbehandeling bij matig tot ernstig actieve UC met onvoldoende respons op conventionele therapie. Bij falen op anti-TNF is de effectiviteit van een andere anti-TNF verlaagd. Combinatie van infliximab met thiopurine is effectiever dan monotherapie, zowel in inductie van respons als in preventie van antistofvorming, met name relevant bij patiënten met eerder antistofvorming.

- 5
- 10 Een meta-analyse en tweetal placebogecontroleerde studies laten een positief effect op inductie-remissie bij behandeling met vedolizumab in matig-ernstige CU zien. Een meta-analyse toont aan dat ook onderhoudsbehandeling leidt tot duurzame klinische remissie met een gunstig bijwerkingen profiel. Hoewel vedolizumab in Nederland zelden als monotherapie voor inductie wordt ingezet, wordt het wel vaak tegelijkertijd met inductiemedicatie (bijvoorbeeld corticosteroiden) als onderhoudsmedicatie gestart, met name bij patiënten met een voorkeur voor infusiemedicatie of bij ouderen.

- 15 In Nederland is de subcutane toedieningsvorm van vedolizumab inmiddels breed geïmplementeerd. Meerdere gerandomiseerde studies en grote real-world cohorten tonen aan dat de SC variant gelijkwaardig is aan IV toediening qua effectiviteit en
- 20 bijwerkingenprofiel.

- De effectiviteit en het gunstige bijwerkingen profiel van ustekinumab bij matig- ernstige CU is aangetoond m.b.v. de inductie-remissie en onderhoudsfase van de placebo gecontroleerde registratie studies. Een Nederlandse studie m.b.t het meest optimale interval als
- 25 onderhoudsmedicatie is lopende ten tijde van schrijven.

- Een meta-analyse laat zien dat tofacitinib inductie-remissie effectief is m.b.t. het behalen van klinische remissie en mucosale genezing bij zowel anti-TNF-naïeve als ervaren patiënten. De veiligheid van tofacitinib was vergelijkbaar met placebo, hoewel een verhoogd risico op infecties werd waargenomen. Een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie, bevestigde de effectiviteit van zowel tofacitinib 5 mg als 10 mg in het behouden van klinische remissie in de onderhoudsfase. Een meta-analyse van real-world studies bevestigde eveneens de effectiviteit.
- 30

- 35 Eindoordeel:
Sterke aanbeveling voor (Doen)

Behandel volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa met onvoldoende respons of intolerantie voor conventionele therapieën¹, ter inductie van remissie met anti-TNF (infliximab, adalimumab en golimumab). Hierbij is een lichte voorkeur voor infliximab boven adalimumab.

Behandel volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa met onvoldoende respons of intolerantie voor conventionele therapieën¹ of falen op een biologische behandeling (anti-TNF of vedolizumab) met ustekinumab of JAK-remmer².

Behandel voor onderhoud, bij voldoende response op inductiebehandeling met hetzelfde middel. Daarnaast kan ook vedolizumab als onderhoudsbehandeling worden ingezet bij matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa met onvoldoende respons op of intolerantie voor conventionele therapieën¹ of bij corticosteroïd afhankelijkheid.

Bij volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa wordt combinatietherapie met infliximab IV en een thiopurine aanbevolen boven infliximab-monotherapie. Overweeg, bij patiënten in remissie, na 6-12 maanden een van beide medicamenten (thiopurine of infliximab) te staken i.v.m. het hogere risico op lange termijn complicaties.

Houd bij de keuze voor een JAK-remmer of biological voor de behandeling van colitis ulcerosa rekening met contra-indicaties, patiëntkenmerken en kosten².

¹Corticosteroïden, thiopurines

²Filgotinib en upadacitinib zijn in de ECCO-richtlijn niet meegenomen. JAK-remmers worden in Nederland in de regel niet voorgeschreven aan patiënten > 65 jaar met een verhoogd cardiovasculair risicoprofiel of voorgeschiedenis van trombose en aan vrouwen met een actieve zwangerschapswens.

Kennisvragen

Tijdens de ontwikkeling van deze module is gebleken dat er binnen deze module nog te weinig bewijs is voor de onderbouwing van een deel van de aanbeveling en er dus kennisvragen bestaan. De werkgroep meent dat (vervolg)onderzoek wenselijk is om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op vragen uit de praktijk.

Kennisvraag:

Wat is de plaatsbepaling van de verschillende medicamenten in de behandeling van matig-ernstige CU?

P: wat is de meest effectieve volgorde van medicatie voorschrijven bij een matig-ernstige CU?

I: medicatiegroep of type

C: andere groep of type medicament

O: (kosten-)effectiviteit, bijwerkingen, colectomie, ziekenhuisopname

Module 5 – Verantwoording

- 5 Voor meer details over de gebruikte richtlijnmethodologie verwijzen wij u naar de [Werkwijze](#). Relevante informatie voor de ontwikkeling/herziening van deze richtlijnmodule is hieronder weergegeven.

Initiatief

Initiatief: cluster Benigne Darmaandoeningen

10 Samenstelling van de werkgroep

- Voor het ontwikkelen van de richtlijnmodule is in 2023 een multidisciplinair cluster ingesteld. Het cluster Benigne Darmaandoeningen bestaat uit meerdere richtlijnen (zie [hier](#) de actuele clusterindeling). De stuurgroep bewaakt het proces van modulair onderhoud binnen het cluster. De expertisegroepsleden brengen hun expertise in, indien nodig. De 15 volgende personen uit het cluster zijn betrokken geweest bij de herziening van deze module:

Clusterstuurgroepleden

- Prof. dr. A.A.M. (Ad) Masclee, MDL-arts, MUMC+, NVMDL (voorzitter)
- Prof. dr. G. (Gerd) Bouma, MDL-arts, AUMC, NVMDL
- 20 • Dr. C.P. (Charlotte) Peters, MDL-arts, Diaconessenhuis, NVMDL
- Dr. W. (Willemien) de Vries, kinderarts, Rijnstate, NVK
- Dr. E.J.A. (Ernst) Steller, gastro-enteraal chirurg, Isala, NVvH
- Dr. C.EJ. (Pim) Sloots, kinderchirurg, Erasmus MC (Sophia Kinderziekenhuis), NVvK
- Drs. M.P (Menne) Scherpenzeel, patiëntvertegenwoordiger, Crohn & Colitis NL

25

Betrokken clusterexpertisegroepleden

- Dr. G. (Gerard) Dijkstra, MDL-arts, UMCG, NVMDL
- Dr. T.E.H. (Tessa) Römkens, MDL-arts, Jeroen Bosch ziekenhuis, NVMDL
- M.C.A.M. (Monique) van Dillen-Schilders, Catharina Ziekenhuis, V&VN

30

Met ondersteuning van

- Drs. H. (Hanneke) Olthuis, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (*tot 1 februari 2025*)
- Drs. J.M.H. (Harm-Jan) van der Hart, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- 35 • Drs. A. (Anne-Wil) Valk, junior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Drs. E. (Esther) van der Bijl, medisch informatiespecialist

Belangenverklaringen

Een overzicht van de belangen van de clusterleden 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

5 Specialisten via secretariaat@kennisinstituut.nl.

Clusterstuurgroepleden

Zie belangenverklaringen onder module [Monitoring](#)

10 Betrokken clusterexpertisegroepleden

Tabel 5 Gemelde (neven)functies en belangen expertisegroep

Naam	Hoofdfunctie	Nevenwerkzaamheden	Persoonlijke financiële belangen	Extern gefinancierd onderzoek	Intellectuele belangen en reputatie, overige belangen	Restrictie
Dr. G. (Gerard) Dijkstra	MDL-arts, hoofd IBD en darmfalen/darmtransplantatiecentrum UMCG	Onbetaald voorzitter stichting darmfalen Nederland. Onbetaald bestuurslid stichting mijncoach.nl.	1. Patent met DSM/UMCG RUG over gebruik van riboflavine bij IBD. Patent nrs : EP2020052649 en 20220125795. Niet relevant voor deze functie 2 Patent met RUG: Carbon monoxide releasing therapeutic compounds and methods, products and uses related thereto. patentnr EP24180315.4. Niet relevant voor deze functie.	1. Grant Health Holland met DSM - Ontstekingsremmend dieet vs colon targeted vitamines bij de ziekte van Crohn (VITA-GRAID) studie (projectleider) 2. Small Hypec studie deels ondersteund door B Braun Medica (projectleider) 3. Observationale studie naar voedingsstatus bij slokdarmcarcinoom	Vergoeding advisoryboard board Abbvie e Astra Zeneca	Restrictie t.a.v. besluitvorming over overplaatsbepaling voedingadviezen, incl. vitamines, bij IBD en geen nieuwe adviesraden gedurende richtlijntraject (overig extern gefinancierd onderzoek niet gerelateerd aan onderwerp richtlijn)
Dr. T.E.H. (Tessa) Römken	MDL-arts	Voorzitter stichting IBDREAM (digitaal platform voor patienten met IBD projecten met ZIN samenwerking met TNO en Lareb	Geen	1. Jeroen Bosch Ziekenhuis - remote monitoring IBD (projectleider) 2. Takeda - psychosociale factoren bij ouderen in IBD (geen projectleider)	IBDREAM heeft een PhDer die onderzoek doet waarbij de stichting sponsorgelden ontvangt van Takeda, alfasigma, Jansen en Abbvie (niet op mijn persoonlijke titel. Niemand uit de stichting ontvangt salaris of een vergoeding, alle sponsorgeld is voor uitbetaling PhD en kosten website. Secretaris commissie IBD	Geen restricties

M.C.A.M. (Monique) van Dillen- Schilders	Verpleegkun dig specialist	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
---	----------------------------------	------	------	------	------	------

Kwalitatieve raming van mogelijke financiële gevolgen in het kader van de Wkkgz

- 5 Bij de richtlijnmodule voerden de clusterleden conform de Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg (Wkkgz) een kwalitatieve raming uit om te beoordelen of de aanbevelingen mogelijk leiden tot substantiële financiële gevolgen. Bij het uitvoeren van deze beoordeling is de richtlijnmodule op verschillende domeinen getoetst (zie het stroomschema bij Werkwijze).

Module	Uitkomst raming	Toelichting

10

De kwalitatieve raming volgt na de commentaarfase

Module 5 – Organisatie van zorg

Uitgangsvraag

5 Hoe dient de zorg voor patiënten met inflammatoire darmziekten (IBD) georganiseerd te worden?

Hierbij is de volgende subvraag opgesteld:

- Welke kaders zijn relevant bij de organisatie van hybride zorg voor patiënten met IBD?

10 Introduction

IBD is een chronische darmaandoening waarbij veel factoren een rol spelen. De uiteenlopende en complexe problemen die kunnen ontstaan bij patiënten met IBD vragen om een multidisciplinaire aanpak. In de praktijk is er behoefte aan handvaten rondom de organisatie van deze zorg.

15 Met de bewustwording van het belang van *patient reported outcome measures* (PROM's) en de toenemende zorgkosten vindt er daarnaast een verschuiving plaats van de traditionele vorm van zorg naar waardegedreven zorg waarbij zelfmanagement en thuismonitoring een belangrijke rol spelen. Inmiddels zijn er verschillende zelfmanagementtoepassingen en vormen van telemonitoring ontwikkeld en onderzocht die zowel de zorgkosten kunnen verminderen, alsook efficiënte zorg van hoge kwaliteit kunnen bieden en uitkomsten van patiënten met IBD kunnen verbeteren (de Jong, 2020; Gentili, 2022; Nguyen, 2022; Kuriakose 2023; Gordon, 2023).

20 Hybride zorg is een vorm van zorg waarbij de zorg zowel in het ziekenhuis als digitaal wordt gegeven. Dit sluit aan bij landelijke programma's zoals Digizo.nu en het Integraal Zorgakkoord (IZA). Vanuit de praktijk zijn er vragen over de organisatie van hybride zorg. In deze module zullen hiervoor de kaders geschetst worden. Deze kaders kunnen helpend zijn voor het verder implementeren van hybride zorg waarbij de kwaliteit en veiligheid geborgd blijven.

30 Search en select

No systematic review of the literature has been performed as there are no studies available on the organization of hybrid care in patients with IBD.

Methods

35 No systematic review of the literature has been performed as there are no studies available on the organization of hybrid care in patients with IBD.

Results

40 No systematic review of the literature has been performed as there are no studies available on the organization of hybrid care in patients with IBD.

Summary of literature

No summary of literature available.

45 Summary of Findings

No summary of literature available.

50

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling (NL)

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

Er is geen systematische literatuuranalyse uitgevoerd, op basis waarvan de balans tussen gewenste en ongewenste effecten beschreven zou kunnen worden.

5

Algemene overwegingen

Hieronder worden de overwegingen beschreven die relevant zijn voor de organisatie van (hybride) zorg voor patiënten met inflammatoire darmziekten (IBD).

10 **Organisatie van multidisciplinaire zorg/netwerkzorg**

De uiteenlopende en vaak complexe problemen op medisch, psychologisch en sociaal vlak bij patiënten met IBD maken een multidisciplinaire aanpak van de zorg noodzakelijk. Het is van belang dat deze problemen worden geïdentificeerd en dat de zorg wordt georganiseerd in een netwerk waarin de IBD-verpleegkundig specialist/verpleegkundige, MDL-arts, kinderarts, chirurg en psycholoog/maatschappelijk werker, diëtist, maar ook – wanneer geïndiceerd – een huisarts, bedrijfsarts, ergotherapeut en fysiotherapeut zijn betrokken.

15

Om goede en passende zorg te kunnen leveren aan de patiënt, is het verder belangrijk dat er:

20

- Een (gastro-intestinaal) chirurg met kennis van laparoscopie en IBD-chirurgie werkzaam is binnen het (regionale) netwerk;
- Een radioloog en patholoog met aandachtsgebied MDL-ziekten en/of IBD beschikbaar zijn;
- Samenwerkingsafspraken zijn met behandelaars van extra-intestinale manifestaties van IBD, zoals oogartsen, dermatologen en reumatologen;
- Samenwerkingsafspraken met gynaecologen zijn met betrekking tot zorg voor, tijdens en na de zwangerschap;
- Afspraken zijn met diëtisten en stomaverpleegkundigen met kennis van IBD over het voorleggen van specifieke zorgvragen en/of verwijzen;
- Afspraken zijn met psychologen of medisch maatschappelijk werkers met kennis van IBD over het behandelen van bekende psychosociale factoren bij deze chronische aandoening, zie module [Psychosociale zorg IBD](#).

25

30

35

Op de polikliniek kunnen de patiënten worden gezien door een MDL-arts (i.o.) of een IBD-verpleegkundig specialist/IBD-verpleegkundige of Physician Assistant (PA). Patiënten met complexe IBD die bijvoorbeeld in aanmerking komen voor chirurgie of complexe medicamenteuze behandeling, kunnen in een (hybride) multidisciplinair overleg worden besproken. Belangrijk is dat er hierbij tenminste een MDL-arts met IBD-expertise, IBD-verpleegkundig (specialist)/PA, gastro-intestinaal chirurg en waar mogelijk een radioloog met IBD-expertise aansluiten. Op indicatie kunnen ook andere relevante disciplines worden betrokken.

40

45

Voor patiënten – en in het kader van duurzaamheid – is het relevant als de zorg zo dicht mogelijk bij huis geboden kan worden en er waar mogelijk hybride zorg wordt verleend (zie uitwerking hybride zorg). Hierbij dient rekening gehouden te worden met de zorgbehoefte (denk bijvoorbeeld aan laag complexe versus hoog complexe zorg).

Verder zijn er de volgende relevante (generieke) richtlijnen/kwaliteitstandaarden beschikbaar:

50

- Module [transitie van zorg bij IBD](#) uit de richtlijn IBD bij kinderen
- [Jongeren in transitie van kinderzorg naar volwassenenzorg](#)

- [Arbeidsparticipatie voor medisch specialistische richtlijnen](#)

Organisatie van hybride zorg

Wat is er bekend over digitale zorg?

- 5 Studies toonden significante afname in polibezoeken en opnames, met gelijkblijvende ziektecontrole en kwaliteit van zorg bij de inzet van digitale zorg door middel van respectievelijk MijnIBDCoach en TECCU (de Jong, 2017 en Aguas, 2024). De resultaten uit systematische reviews suggereren dat e-health en telemonitoring minstens niet-inferieur zijn aan standaard zorg, waarbij in veel studies verbetering in kwaliteit van leven en reductie van zorggebruik werden gerapporteerd bij de inzet van e-health en telemonitoring (Nguyen, 10 2022; Kuriakose, 2023 en Gordon, 2023).

Wat is hybride zorg?

- 15 Hybride zorg is een vorm van zorg waarbij digitale zorg en standaardzorg worden afgewisseld. Afhankelijk van de intensiteit en invulling van de hybride zorg, kan hybride zorg risicofactoren vroegtijdig inventariseren en monitoren. Dit betreft niet alleen het monitoren van ziekteactiviteit, maar ook preventie van infecties, bewaken van therapietrouw, follow-up van de richtlijn ten aanzien van surveillance op colorectaal carcinoom, het vroegtijdig signaleren van psychosociale problemen en patiëntvoorlichting. Deze gegevens kunnen 20 zichtbaar gemaakt worden in een dashboard, om bijvoorbeeld het zorgpadprofiel inzichtelijk te krijgen.

Hoe kan hybride zorg worden ingezet?

- 25 Aan iedere patiënt met IBD kan een zorgpadprofiel (bijv. stabiel/laag risico, instabiel/middenrisico, complex) toegewezen worden. Dit kan in de tijd/gedurende de ziekte ook veranderen. Voor patiënten in stabiele fase zou digitale zorg de standaard kunnen zijn, met fysieke consulten op geplande momenten of bij signalen (opvlamming, bijwerkingen). Voor patiënten in instabiele of complexe fases is een hybride pad met vaker fysiek contact en intensief digitaal monitoren passend. Parameters zoals *patient reported outcome measures* (PROMs), calprotectine, c-reactive protein (CRP), Hb, *monitor IBD At Home* (MIAH) kunnen 30 als drempelwaarden gebruikt worden om over te schakelen tussen digitaal en fysiek contact. Er zijn verschillende consultvormen mogelijk; asynchrone en synchrone en telefonische- en video consulten. Het is van belang om samen met de patiënt te kijken welke vorm het meest passend is op welk moment. Zo zou een asynchroon e-consult relevant kunnen zijn voor 35 routinevragen, inventariseren van risicofactoren, het ophalen van PROMs, het bekijken van uitslagen en medicatiewijzigingen zonder hoge noodzaak tot snelle besluitvorming. Synchrone video-consulten zouden ingezet kunnen worden voor behandelbesluiten, gezamenlijke besluitvorming, uitleg of complexere vraagstukken. Daarnaast behoort ook telefonisch contact tot de mogelijkheden, bijvoorbeeld voor kortstondige vragen of 40 noodcommunicatie. Het is belangrijk om samen met de patiënt en andere zorgverleners te bespreken en vast te leggen, wat de responstijd is, welke escalatieprocedure gevolgd wordt en wanneer een digitaal of telefonisch consult omgezet wordt in een fysiek consult.

Thuismonitoring en zelfmanagement

- 45 Bij de inzet van hybride zorg, is het voor patiënten relevant als zij waar mogelijk toegang krijgen tot technische ondersteuning om hun ziekte thuis te monitoren. Denk hierbij aan thuishetsten, apps en/of andere eHealth tools. Hierbij is het van belang om patiënten en zorgverleners goede instructies te geven, bijvoorbeeld wanneer er afwijkende resultaten zijn. Ook dient er aandacht te zijn voor een goede koppeling met de ziekenhuissystemen. En 50 hieraan gekoppeld, is een ingebouwd waarschuwingssysteem relevant, zodat de verantwoordelijke zorgverlener een waarschuwing krijgt als er afwijkende uitslagen zijn of

als de patiënt de afgesproken controles niet (goed) uitvoert. Hierbij dient duidelijk te zijn welke acties de zorgverlener vervolgens onderneemt.

Dataveiligheid en privacy

- 5 Om hybride zorg veilig te kunnen inzetten, is het van belang dat er aandacht is voor privacy en dataveiligheid.

Handreikingen

- 10
- FMS-[handreiking over telemonitoring](#);
 - FMS-[Implementatiekaart Telemonitoring IBD](#); n.b. de implementatiekaart kan ook gebruikt worden bij de implementatie van andere platforms dan mijnIBDcoach.
 - DigiZo [Telemonitoring in het zorgproces IBD. Procesbeschrijving hybride IBD-zorg](#).

- 15 Zie [bijlage 1](#) voor een voorbeeld van een praktische handleiding voor de Nederlandse praktijk.

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs kon niet worden vastgesteld, aangezien er geen systematische literatuuranalyse is uitgevoerd.

20

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)

- 25 Bij de organisatie van hybride zorg voor patiënten met IBD is het essentieel om systematisch rekening te houden met waarden, voorkeuren en behoeften van patiënten. Nationale kaders zoals het Integraal Zorgakkoord (IZA), DigiZo en Passende Zorg (ZIN) benadrukken dat digitale zorg alleen passend is wanneer deze toegankelijk is voor alle patiënten en wanneer samen beslissen centraal staat.

- 30 Uit onderzoek naar patiëntperspectieven op eHealth bij patiënten met IBD blijkt dat digitale ondersteuning door veel patiënten wordt gewaardeerd vanwege gemak, tijdswinst en betere monitoring, terwijl anderen sterke voorkeur houden voor fysiek contact, vooral bij emotionele ondersteuning of complexe klachten. Uit een achterbanraadpleging van patiëntenorganisatie Crohn & Colitis NL onder 656 patiënten kwam naar voren dat de voorkeuren voor het type consult variëren per patiënt. Een groot gedeelte (45%) gaf de voorkeur aan voornamelijk digitale afspraken wanneer hun ziekte stabiel was, terwijl 29% digitale afspraken wilden afhankelijk van de situatie of het type afspraak. Verder gaf 13%
- 35 altijd de voorkeur voor digitale afspraken, 8% gaf zelden de voorkeur aan digitale consulten, en 6% gaf altijd de voorkeur voor fysieke afspraken. Bij patiënten ouder dan 34 jaar was er een grotere behoefte aan afspraken op afstand vergeleken met jongere patiënten van 18-34 jaar. De wens om gebruik te maken van een IBD-app was echter groter bij patiënten jonger dan 65 jaar (ongeveer 65%) vergeleken met patiënten van 65 jaar (50%).

40

- 45 Gezondheidsvaardigheden en digitale geletterdheid bepalen mede of patiënten optimaal kunnen profiteren van hybride zorg, waardoor ondersteuning en duidelijke informatie noodzakelijk zijn om ongelijkheid te voorkomen (zie alinea over gelijkheid). Thomas (2021) benoemt dat patiënten met IBD zelf betrouwbare zelf-gerapporteerde informatie verstrekken, wat laat zien dat zelfmanagement haalbaar en betrouwbaar is.

- 50 Internationale richtlijnen (ECCO, AGA, NICE, WHO) bevestigen dat *telemedicine* en hybride zorg effectief kunnen zijn wanneer deze aansluiten bij individuele voorkeuren en wanneer continuïteit, multidisciplinaire samenwerking en persoonlijke begeleiding gewaarborgd blijven. Patiënten hechten waarde aan een vast aanspreekpunt, goede expertise en zorg dichtbij huis. Samen beslissen is daarom cruciaal om voor elke patiënt op elk moment te bepalen welke vorm van zorg — digitaal, fysiek of hybride — het meest passend is. Ook is

het van belang om de ervaringen met de invulling van de zorg regelmatig met de patiënt te evalueren.

Kostenaspecten

- 5 Een Nederlandse kosteneffectiviteitsstudie laat zien dat *telemedicine* kostenbesparend is en concludeert dat het zeer waarschijnlijk ook kosteneffectief gaat zijn (de Jong, 2020). Internationale studies (TECCU) bevestigen dat digitale interventies vaak kosteneffectief zijn, maar alleen wanneer zij fysieke zorg vervangen en niet erboven op komen (add-on; Del Hoyo, 2019). Dit wordt bevestigd door resultaten van een systematische review over digitale
- 10 interventies bij patiënten die zorg nodig hebben (> patiënten met IBD) (Gentili, 2022). Tevens moet er sprake zijn van proactieve monitoring en strakke protocollen, met voldoende schaal om ontwikkel- en licentiekosten te verdelen. De resultaten van een ECCO-JCC registratiestudie suggereren dat telemonitoring kosteneffectief is, met name bij patiënten die geen biologicals gebruiken (Al-Sheikh, 2025). Voor patiënten die biologicals
- 15 gebruiken, stijgen medicatiekosten in sommige gevallen vanwege de hoge medicatiekosten, maar tegelijkertijd verbetert kwaliteit van leven en wordt relapse uitgesteld. Dit is nog steeds gunstig voor de patiënt, maar minder duidelijk kostenbesparend. Er zijn geen gegevens bekend over de kosteneffectiviteit van hybride zorg.

20 Gelijkheid ((health)equity/equitable)

- Bij het aanbieden van hybride zorg is het van belang dat er aandacht is voor gezondheidsvaardigheden en digitale vaardigheden van de patiënten. Goede instructies en passende ondersteuning zijn hierin belangrijk, net als het aanbieden van alternatieven als
- 25 blijkt dat hybride zorg zou kunnen leiden tot een verminderde toegang tot zorg voor specifieke patiënten.
- Voor de organisatie van de IBD-zorg in een netwerk geldt dat dit geen gevolgen heeft voor de gelijkheid (oftewel het ontstaan van verschillen in gelijkheid).

Aanvaardbaarheid:

30 *Ethische aanvaardbaarheid*

De aanbevelingen ten aanzien van hybride zorg en de organisatie van IBD-zorg in een netwerk lijken aanvaardbaar voor de betrokkenen. Er zijn geen ethische bezwaren.

Duurzaamheid

- 35 Het aanbieden van hybride zorg lijkt duurzaam, doordat er minder reisbewegingen zijn. Hierbij is wel de voorwaarde dat de digitale zorg als vervanging van fysieke consulten wordt aangeboden, en niet als toevoeging. Aanbieden van IBD-zorg in een netwerk heeft geen gevolgen op het gebied van duurzaamheid.

40 Haalbaarheid

- Zorg voor patiënten met IBD wordt doorgaans al multidisciplinair of in een netwerk vorm gegeven. Er worden daarom geen problemen verwacht ten aanzien van de haalbaarheid van de aanbevelingen over de organisatie van IBD-zorg.
- 45 Ten aanzien van het aanbieden van hybride zorg voorziet de werkgroep een aantal uitdagingen rondom financiële en logistieke aspecten. De haalbaarheid van digitale en hybride zorg voor patiënten met IBD wordt mede bepaald door de wijze waarop deze zorgvormen binnen het Nederlandse bekostigingssysteem kunnen worden georganiseerd. De Nederlandse Zorgautoriteit (NZa) heeft in recente beleidsregels ruimte gecreëerd voor digitale zorg door digitale consulten, telemonitoring en asynchrone communicatie op
- 50 vergelijkbare wijze te kunnen registreren als fysieke zorgmomenten. Digitale zorg vervangt

idealiter bestaande zorgmomenten of voorkomt onnodige ziekenhuisbezoeken, in lijn met het Integraal Zorgakkoord (IZA) en de landelijke visie op digitale zorg (DigiZo).

Wanneer digitale zorg bovenop bestaande consulten wordt geleverd — in plaats van deze te vervangen — ontstaat het risico op zorgvermeerdering en onnodige declarabele

- 5 verrichtingen, wat zowel kosteneffectiviteit als maatschappelijk vertrouwen kan ondermijnen. Het is daarom noodzakelijk dat ziekenhuizen digitale en fysieke zorg integraal organiseren, met heldere afspraken over substitutie, inzetcriteria en het voorkomen van dubbele registratie. Hierbij moet rekening worden gehouden met financiële houdbaarheid van ziekenhuizen. Ten aanzien van de organisatie van hybride zorg is er ook een aantal
- 10 logistieke randvoorwaarden. Ten eerste is een goed monitoringssysteem (met eventuele alerts) onmisbaar, zodat duidelijk gevolgd kan worden of vragenlijsten en testen worden opgevolgd door de patiënt en wat hier de uitslagen van zijn. Ook is het van groot belang dat de hybride zorg goed geïntegreerd is in/gekoppeld aan het EPD en dat zorgprofessionals voldoende getraind zijn om hybride zorg op een goede manier te verlenen. Duidelijke
- 15 workflows en een goed uitgewerkt zorgpad kunnen hierbij helpend zijn.

Aanbevelingen

Aanbeveling- Multidisciplinaire zorg/netwerkgzorg

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies/nieuwe situatie

20 De uiteenlopende en vaak complexe problemen op medisch, psychologisch en sociaal vlak bij patiënten met IBD maken een multidisciplinaire aanpak van de zorg noodzakelijk. Het is van belang dat de zorg wordt georganiseerd in een (regionaal) netwerk waarin alle relevante zorgverleners zijn betrokken en er afspraken gemaakt worden over samenwerking met

25 andere relevante behandelaars.

Eindoordeel:

Sterke aanbeveling voor

Creëer een (regionaal) netwerk waarin een MDL-arts, IBD-verpleegkundig specialist/IBD-verpleegkundige, (gastro-intestinaal) chirurg, kinderarts (waar relevant), psycholoog/maatschappelijk werker en diëtist zijn betrokken en op indicatie een huisarts en een bedrijfsarts.

Maak afspraken over het volgende:

- Samenwerking met behandelaars van extra-intestinale manifestaties van IBD;
- Samenwerking over zorg voor, tijdens en na een zwangerschap;
- Samenwerking met diëtisten en stomaverpleegkundigen;
- Samenwerking met psychologen, zie module [Psychosociale zorg IBD](#).

Bespreek patiënten met complexe ziekte in een multidisciplinair overleg waarbij ten minste een MDL-arts, IBD-verpleegkundig specialist/IBD-verpleegkundige, gastro-intestinaal chirurg en - waar mogelijk - een radioloog aansluiten.

Voor aanbevelingen ten aanzien van transitiezorg en arbeidsparticipatie, zie:

- Module [transitie van zorg bij IBD](#) uit de richtlijn IBD bij kinderen
- [Kwaliteitstandaard Jongeren in transitie van kindergzorg naar volwassenenzorg](#)
- Richtlijnmodules [Arbeidsparticipatie voor medisch specialistische richtlijnen](#)

Aanbeveling- organisatie van hybride zorg

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies/nieuwe situatie

- 5 Hoewel er geen gegevens bekend zijn over de (kosten)effectiviteit van hybride zorg, is duidelijk dat digitale zorg kosteneffectief is en tenminste niet-inferieur is aan standaardzorg. Vanuit het perspectief van patiënt, zorgverlener en kosten kan digitale zorg veel voordelen opleveren, mits het op de juiste manier wordt ingezet. Het is van belang dat er een hybride zorgmodel wordt aangeboden aan de patiënt dat goed is afgestemd op de situatie, behoefte en vaardigheden van de patiënt.

10

Eindoordeel:

Sterke aanbeveling voor

Bied patiënten met IBD een hybride zorgmodel aan waarin digitale en fysieke zorgvormen complementair worden ingezet, afgestemd op ziekteactiviteit, voorkeuren, gezondheidsvaardigheden en thuissituatie van de patiënt. Zet digitale monitoring en e-communicatie uitsluitend in als vervanging, niet als toevoeging, van bestaande zorgmomenten, tenzij duidelijke redenen.

Zorg voor een vast aanspreekpunt en continuïteit van zorg in zowel digitale als fysieke contactmomenten, met heldere rolverdeling tussen MDL-arts, IBD-verpleegkundige/verpleegkundig specialist en andere betrokken disciplines.

Pas samen beslissen structureel toe bij het bepalen van de vorm en frequentie van digitale versus fysieke consulten, inclusief expliciete bespreking met de patiënt over voorkeuren, verwachtingen en digitale vaardigheden.

Borg dat digitale zorg toegankelijk is voor alle patiënten, met aandacht voor gezondheidsvaardigheden, digitale geletterdheid, taalniveau en sociaaleconomische factoren. Bied alternatieven of ondersteuning waar nodig, als deze toegankelijkheid er niet is.

Richt het zorgproces zodanig in dat hybride zorg de multidisciplinaire samenwerking versterkt, inclusief tijdige gegevensuitwisseling, duidelijke escalatiepaden (via bijvoorbeeld monitoringscentrum) en afspraken onderling.

Evalueer periodiek de effectiviteit en patiënttevredenheid van het hybride zorgmodel en stuur bij op basis van uitkomsten, ervaring van patiënten en zorgverleners en ontwikkelingen in digitale zorg.

15 **Kennisvragen**

Tijdens de ontwikkeling van deze module is gebleken dat er binnen deze module nog te weinig bewijs is voor de onderbouwing van de aanbeveling en dus kennisvragen bestaan. De werkgroep meent dat (vervolg)onderzoek wenselijk is om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op vragen uit de praktijk.

20

1. Wat is de klinische effectiviteit van hybride zorg (combinatie van digitale en fysieke consulten, telemonitoring en e-communicatie) op lange termijn op ziekteactiviteit, opvlammingen, ziekenhuisopnames en kwaliteit van leven bij patiënten met IBD vergeleken met standaardzorg?

2. Welke specifieke patiëntgroepen profiteren het meest van hybride zorg, en voor welke groepen is fysieke of meer intensieve begeleiding beter passend?
 3. Welke voorkeuren hebben verschillende patiëntgroepen met IBD voor digitale versus fysieke zorg, en hoe veranderen deze voorkeuren in de loop van de ziekte of bij wisselende ziekteactiviteit?
 4. Hoe beïnvloeden gezondheidsvaardigheden, (digitale) laaggeletterdheid, taalbarrières en/ of andere sociaaleconomische factoren de toegankelijkheid, veiligheid en ervaren kwaliteit van hybride zorg?
 5. In welke mate vergroot of verkleint hybride zorg bestaande gezondheidsverschillen, en welke interventies zijn noodzakelijk om digitale uitsluiting/ongelijkheid te voorkomen?
 6. Wat is de kosteneffectiviteit van hybride IBD-zorg op de lange termijn voor patiënten, ziekenhuizen en de maatschappij?
- Overige kennisvragen (geen zorgevaluatie vraagstukken):
7. Wat zijn de meest effectieve organisatievormen voor hybride IBD-zorg, inclusief rolverdeling tussen MDL-arts, IBD-verpleegkundige en wat zijn bijvoorbeeld triagecriteria en hoe zien escalatiepaden er idealiter uit?
 8. Hoe kun je digitale monitoring en gegevensuitwisseling veilig en efficiënt integreren in multidisciplinaire en regionale samenwerkingsverbanden?
 9. Wat is de impact van hybride zorg op de werkdruk en tijdsbesteding van zorgprofessionals (MDL-artsen, IBD-verpleegkundigen)
 10. Hoe kan de NZa-bekostiging zo worden ingericht dat digitale (en hybride) zorg leidt tot vervanging in plaats van toevoeging van consulten, en tegelijkertijd de financiële houdbaarheid van ziekenhuizen wordt gewaarborgd?

Startpagina richtlijn Inflammatoire darmziekten (IBD) bij kinderen

Deze richtlijn valt onder het cluster Benigne Darmaandoeningen.

5

Waar gaat deze richtlijn over?

Deze richtlijn richt zich op wat volgens de huidige maatstaven de beste zorg is voor kinderen en adolescenten met een inflammatoire darmziekte (ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, of IBD-unclassified). In de richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:

10

- Diagnostiek bij verdenking op IBD
- Diagnostiek en monitoring in het beloop van IBD
- Behandeling van IBD (opgesplitst voor de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa), waaronder voedingsinterventies, biologische geneesmiddelen, therapeutisch drug monitoring, tromboseprofylaxe en chirurgie

15

- Coloscopiesurveillance
- Psychosociale begeleiding bij IBD
- Transitie en organisatie van zorg bij IBD

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

20

De richtlijn is bestemd voor alle zorgverleners in de tweede en derde lijn die betrokken zijn bij de zorg voor kinderen en adolescenten met inflammatoire darmziekten.

Voor patiënten

25

Een inflammatoire darmziekte is een ontstekingsziekte van de darm. Als de ziekte actief is hebben patiënten last van diarree, koorts, buikpijn, vermoeidheid en kan er gewichtsverlies optreden. Bij ongeveer 10% van de mensen met een inflammatoire darmziekte ontstaan de klachten op de kinderleeftijd. In Nederland zijn er ongeveer 3000 kinderen met een inflammatoire darmziekte. Voorbeelden hiervan zijn colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn. Typisch aan inflammatoire darmziekten is dat ze chronisch zijn en dus niet verdwijnen. De oorzaak van inflammatoire darmziekten is onbekend. Wereldwijd lijken inflammatoire darmziekten steeds vaker voor te komen.

30

Op Thuisarts.nl staat informatie in begrijpelijke taal voor jongeren met colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn:

35

- [Ik word onderzocht op een chronische ontstekingsziekte van de darm \(informatie voor jongeren\)](#)
- [Ik heb de ziekte van Crohn \(informatie voor jongeren\)](#)
- [Ik heb een ontstekingsziekte van de darm en ik word bijna 18 jaar \(informatie voor jongeren\)](#)

40

- [Ik heb colitis ulcerosa \(informatie voor jongeren\)](#)

Toepassen

Benoem en verwijz hier (naar) alle bijlages, stroomdiagrammen, websites, presentaties, filmpjes etc.

45

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Benoem hier de wijze waarop de richtlijn tot stand is gekomen.

Modulair onderhoud

Vanaf 2023 wordt de richtlijn modulair herzien door het cluster Benigne Darmaandoeningen. Onder de tab 'verantwoording' staat beschreven welke organisaties uit het cluster betrokken waren bij herziening/ontwikkeling van de betreffende module.

Meer informatie over werken in clusters en modulair onderhoud vindt u [hier](#).

5

Module 6 - Verantwoording

5 Voor meer details over de gebruikte richtlijnmethodologie verwijzen wij u naar de [Werkwijze](#). Relevante informatie voor de ontwikkeling/herziening van deze richtlijnmodule is hieronder weergegeven.

Initiatief

Initiatief: cluster Benigne Darmaandoeningen

10 Samenstelling van de werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijnmodule is in 2023 een multidisciplinair cluster ingesteld. Het cluster Benigne Darmaandoeningen bestaat uit meerdere richtlijnen (zie [hier](#) de actuele clusterindeling). De stuurgroep bewaakt het proces van modulair onderhoud binnen het cluster. De expertisegroepsleden brengen hun expertise in, indien nodig. De 15 volgende personen uit het cluster zijn betrokken geweest bij de herziening van deze module:

Clusterstuurgroepleden

- Prof. dr. A.A.M. (Ad) Masclee, MDL-arts, MUMC+, NVMDL (voorzitter)
- Prof. dr. G. (Gerd) Bouma, MDL-arts, AUMC, NVMDL
- 20 • Dr. C.P. (Charlotte) Peters, MDL-arts, Diaconessenhuis, NVMDL
- Dr. W. (Willemien) de Vries, kinderarts, Rijnstate, NVK
- Dr. E.J.A. (Ernst) Steller, gastro-enteraal chirurg, Isala, NVvH
- Dr. C.EJ. (Pim) Sloots, kinderchirurg, Erasmus MC (Sophia Kinderziekenhuis), NVvK
- Drs. M.P (Menne) Scherpenzeel, patiëntvertegenwoordiger, Crohn & Colitis NL

25

Betrokken clusterexpertisegroepleden

- Dr. P.F. (Patrick) van Rheenen, kinderarts MDL, UMCG, NVK
- Dr. G.M. (Gerard) Damen, kinderarts MDL, RadboudUMC, NVK
- Dr. L.J.J. (Luc) Derijks, ziekenhuisapotheker-farmacoloog, Máxima MC, NVZA

30

Met ondersteuning van

- Drs. H. (Hanneke) Olthuis, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (*tot 1 februari 2025*)
- Drs. J.M.H. (Harm-Jan) van der Hart, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- 35 • Drs. A. (Anne-Wil) Valk, junior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Drs. E. (Esther) van der Bijl, medisch informatiespecialist

Belangenverklaringen

Een overzicht van de belangen van de clusterleden 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

5 Specialisten via secretariaat@kennisinstituut.nl.

Clusterstuurgroepleden

Zie belangenverklaringen onder module [Monitoring](#)

10 Betrokken clusterexpertisegroepleden

Tabel 6 Gemelde (neven)functies en belangen expertisegroep

Naam	Hoofdfunctie	Nevenwerkzaamheden	Persoonlijke financiële belangen	Extern gefinancierd onderzoek	Intellectuele belangen en reputatie, overige belangen	Restrictie
Dr. P.F. (Patrick) van Rheenen	Kinderarts MDL	Geen	Geen	FREE-study, gefinancierd door de European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO-grant 2021). Materialen voor calprotectine en anti-TNF spiegelbepalingen worden gedoneerd door BÜHLMANN Laboratories AG (Schönenbuch, Zwitserland) 1. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO-grant 2021) - Efficacy of anti-TNF dosing interval lengthening (projectleider) 2. BÜHLMANN Laboratories AG - Efficacy of anti-TNF dosing interval lengthening (projectleider)	Geen	Geen restricties
Dr. G.M. (Gerard) Damen	Kinderarts MDL	Geen	Geen	Develop studie (geen projectleider en geen actieve rol, Janssen), 20 jaar follow-up van kinderen met IBD die behandeld werden met remicade (dit was een vereiste van de EMEA). Bij de initiatie van de studie PI binnen het Radboudumc Amalia; patiënten zijn reeds volwassen,	Geen	Geen restricties
Dr. L.J.J. (Luc) Derijks	Ziekenhuis apotheker-farmacoloog, senior onderzoeker	Hoorcolleges IBD op de UU (onbetaald); webinar/podcast over	Geen	Geen	Geen	Geen restricties

		personalized medicine bij IBD voor Takeda (betaald); E-learning TDM bij IBD voor Ferring (betaald)				
		Eenmalige deelname aan advisory board voor UCB Pharma (betaald, 2023); eenmalige deelname aan advisory board voor Pfizer (betaald, 2023)				

Kwalitatieve raming van mogelijke financiële gevolgen in het kader van de Wkkgz

Bij de richtlijnmodule voerden de clusterleden conform de Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg (Wkkgz) een kwalitatieve raming uit om te beoordelen of de aanbevelingen mogelijk leiden tot substantiële financiële gevolgen. Bij het uitvoeren van deze beoordeling is de richtlijnmodule op verschillende domeinen getoetst (zie het [stroomschema](#) bij [Werkwijze](#)).

10 ***De kwalitatieve raming volgt na de commentaarfase***

15

20

25

30

Module 6 – Immuunmodulatoren in combinatie met anti-TNF therapie bij de ziekte van Crohn

Note: Deze module vervangt de module [Steroïdsparend middel](#) van de richtlijn Inflammatoire darmziekten (IBD) bij kinderen. Door het cluster werd het knelpunt uit deze module niet meer als relevant beschouwd. Daarnaast heeft de voorliggende module een deel van de module [Anti-TNF alpha therapie](#) geüpdatet, specifiek deelvraag 2. Bij publicatie van de module zal alle informatie onder deelvraag 2 van de module [Anti-TNF alpha therapie](#) dan ook komen te vervallen.

Uitgangsvraag

- 10 Wat is de effectiviteit en veiligheid van het gebruik van immuunmodulatoren in combinatie met anti-TNF therapie bij kinderen met de ziekte van Crohn?

Introduction (English)

- 15 In children with active Crohn's disease, the use of an immunomodulator can enhance or prolong the effect of anti-TNF medication. However, this combination therapy is also associated with an increased risk of cancer, particularly after long-term exposure. The aim is to evaluate whether anti-TNF medication combined with an immunomodulator leads to better outcomes than monotherapy.

20 Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question(s):
In children with active Crohn's disease, does combination therapy with an immunomodulator and anti-TNF drugs, as compared to anti-TNF monotherapy, lead to better outcomes?

25 Table 1. PICO

Patients	Children (under 18 years) with Crohn's disease
Intervention	Combination therapy (anti-TNF plus immunomodulator (e.g. azathioprine, mercaptopurine, thioguanine, or methotrexate))
Control	Anti-TNF monotherapy
Outcomes	Remission (clinical, biochemical, endoscopic), sustained remission, drug durability, need for bowel resection, probability of cancer, patient reported outcome measures (PROM's), toxicity, anti-drug antibody formation, quality of life (IMPACT III)
Other selection criteria	Study design: systematic reviews, randomized controlled trials and other comparative studies Minimal follow-up: 10 years (only for the outcome probability of cancer)

Relevant outcome measures

- 30 The guideline panel considered sustained remission and cancer risk as **critical** outcomes for decision making; and remission (clinical, biochemical, endoscopic) drug durability, need for bowel resection, PROM's, toxicity, anti-drug antibody formation and quality of life as **important** outcome measures for decision making.

A priori, the guideline panel did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

- 35 The guideline panel defined the following thresholds as a minimal clinically (patient) important differences.

Remission (clinical, biochemical, endoscopic): 10% difference in proportion of children (between groups) with Crohn's disease who have reached remission three months after the initiation of anti-TNF therapy

- 5 - Clinical remission: weighted Pediatric Crohn's Disease Activity Index (wPCDAI) <10 or short (sh)PCDAI <15
- Biochemical remission: fecal calprotectin <250 µg/g
- Endoscopic remission: Simple endoscopic score (SES-CD) <3

Sustained remission: 10% difference in proportion of children with Crohn's disease who maintained remission 1 year after the initiation of anti-TNF therapy

- 10 - Biochemical sustained remission: fecal calprotectin <250 µg/g at all visits between the 6th and 12th month after initiation of anti-TNF therapy
- Endoscopic sustained remission: SES-CD <3 at 1 year

Drug durability: 10% difference in proportion of children with Crohn's disease who are still on the same anti-TNF drug 1 year after initiation

- 15 Need for bowel resection: 10% difference in proportion of children with Crohn's disease who required bowel resection in the first 5 years after initiation of anti-TNF therapy

Probability of cancer: 10% difference in 5 or 10-years probability in a time-to-event curve

Quality of life (IMPACT-III): 5 points difference in the IMPACT-III score

PROM's: PROMIS score of ≥ 3 (Kappelman, 2024; based on studies in other populations).

- 20 Anti-drug antibody formation: 10% difference in proportion of children with Crohn's disease who developed anti-drug antibodies within the first two years after the initiation of anti-TNF medication

Search and select (Methods)

- 25 A systematic literature search was performed by a medical information specialist using the following bibliographic databases: Embase.com and Ovid/Medline. Both databases were searched from 2000 to 20 February 2025 for systematic reviews, RCTs and observational studies. Systematic searches were completed using a combination of controlled
- 30 vocabulary/subject headings (e.g., Emtree-terms, MeSH) wherever they were available and natural language keywords. The overall search strategy was derived from five primary search concepts: (1) children; (2) IBD/Crohn; (3) anti-TNF therapy; (4) immunomodulators; (5) combination therapy. Duplicates were removed using EndNote software. After deduplication a total of 4106 records were imported for title/abstract screening. For the outcome measure probability of cancer, the search was defined/narrowed to search for systematic reviews and
- 35 observational studies. Titles and abstracts were screened using the ASReview software. The settings *ELAS u4 (TF-IDF and SVM)* were used. Selection of relevant studies was performed in three subselections:

- A) Systematic reviews (415 records): Komaki, 2021; Corica, 2017 and Chen, 2024 were used as prior knowledge for inclusion.
- 40 B) Randomized controlled trials (1244 records): Kappelman, 2023 and Colman, 2024 were used as prior knowledge for inclusion.
- C) Observational studies regarding risk of cancer (1200 records): Ehrström, 2024; El-Matary, 2020 and Peneau, 2013 were used as prior knowledge for inclusion.

- 45 The articles were subsequently screened by the guideline methodologist, using the following stopping rule: stop after 10% of the total set subsequent exclusions (indicating all relevant articles have been screened). Initially, 33 studies were selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 28 studies were excluded (see the exclusion table under the tab 'Evidence tabellen'), and five studies were included
- 50 (three RCT's and two observational studies).

Summary of literature

Description of studies

A total of 5 studies were included in the analysis of the literature, of which 3 RCTs and 2 cohort studies.

Kappelman (2024) performed a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. The study aimed to compare combination therapy (anti-TNF with oral methotrexate) to anti-TNF monotherapy. Participants were recruited from 35 different U.S. centers between October 2018 and December 2021. Participants enrolled when they were under 21 years old, weighed at least 20 kilograms, had a confirmed diagnosis of pediatric Crohn's disease, and were starting treatment with infliximab or adalimumab. Participants were excluded if (1) they received prior anti-TNF treatment for pediatric CD, (2) used anti-TNF solely for post-operative prophylaxis without active disease, (3) there was presence of an abdominal or pelvic abscess, (4) contraindications to methotrexate, (5) unstable housing/no fixed address, (6) expected limited follow-up or (7) inability to provide informed assent/consent.

Therapeutic drug monitoring (at least one standard TDM test in the first year) was used in 40% (adalimumab) to 45% (infliximab) users. More than 1 dose and/or interval adjustment was performed in 33% (adalimumab) to 53% (infliximab) users, although it is not reported if this was (partially) due to TDM. The study defined failing to achieve or maintain remission (treatment failure) as: Short Pediatric Crohn's Disease Activity Index (SPCDAI) ≥ 15 by week 26, uncompleted steroid taper by week 26, sPCDAI ≥ 15 beyond week 26 (at 2 or more consecutive visits), hospitalization/surgery for CD after week 26, corticosteroids use for CD for ≥ 10 weeks after week 16, and discontinuation of anti-TNF and/or drug of the study for toxicity/lack of effectiveness. Pain and fatigue were assessed with items from the NIH Patient Reported Outcome Measurement and Information System (PROMIS), with higher scores implying worse outcome.

Matar (2019) performed a post hoc analysis of the PAILOT trial (Assa, 2019). The PAILOT trial was a randomized controlled trial comparing proactive versus reactive therapeutic drug monitoring in children with CD who were treated with adalimumab. The post hoc analysis by Matar (2019) aimed to evaluate the efficacy and safety of combination therapy (adalimumab and thiopurines/methotrexate) compared to monotherapy. Participants were recruited from 9 pediatric centers in Israel between July 2015 to December 2018. Participants were children with moderate to severe CD who had a response to adalimumab induction at week 4. Exclusion criteria consisted of (1) patients with fibro-stenotic or penetrating complications, (2) active perianal disease, or (3) history of intestinal resection. Matar (2019) defined sustained remission as a Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) score lower than 10 at all visits from week 8 to week 72.

The RCT by Kierkus (2015) aimed to compare the efficacy and safety of two different protocols of maintenance therapy. The two protocols compared were combination therapy (infliximab (IFX) and immunomodulatory agent azathioprine or methotrexate) or monotherapy (IFX) in children with CD. An additional objective was to evaluate the effectiveness of IFX in inducing remission in children with CD. Kierkus (2015) reported that there was no difference between the combination therapy group and monotherapy group regarding IFX dose escalation (resp. 1/45 and 1/39) or intensification of IFX dosage regimen (resp. 7/45 vs 7/39). It is a randomized open-label trial involving 15 pediatric gastroenterology centers in Poland. The study enrolled participants when they had a confirmed diagnosis of CD by endoscopy and biopsy, had a history of moderate to severely active CD, and had an inadequate or lost response to prior pharmacotherapy other than

biological therapy. Participants were excluded if they used any biologic agent within 8 weeks prior to or during the study period. The study does not report if TDM was used to alter the treatment. Kierkus (2015) defined sustained remission as a PCDAI score lower or equal to 10 after one year of maintenance therapy.

5

The study of Dupont-Lucas (2023) is a retrospective cohort study using data of the EPIMAD registry. This population-based registry covers all diagnosed Inflammatory Bowel Disease (IBD) cases in northern France. One of the aims of the study was to compare cancer risk among pediatric IBD patients with different treatment exposures. Cancer incidence was presented for CD patients who received combination therapy or monotherapy (anti-TNF).

10

The study included all CD patients from the EPIMAD registry who were diagnosed between January 1988 and December 2011 and were under 17 years of age at time of diagnosis. The study does not report if TDM was used to alter the treatment.

15

Atia (2022) explored the association between cancer risk and different medical treatments related to IBD, including CD. Cancer incidence was presented for CD patients by treatment, including combination therapy and monotherapy. The study used the Israeli IBD Research Nucleus [epi-IIRN] cohort. This population-based database covers 98% of the Israeli population and includes all insured IBD patients. Patients diagnosed with IBD before the age of 18 were included in the study. Individuals with a cancer diagnosis prior to the 'index date' were excluded. The study does not report if TDM was used to alter the treatment.

20

Important study characteristics are summarized in table 2. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables (under the tab 'Evidence tables').

Table 2. Characteristics of included studies

Study	Participants	Comparison	Follow-up	Outcome measures	Comments	Risk of bias*
<i>Individual studies</i>						
Kappelman (2023) RCT	N at baseline Intervention: 156 Control: 141 Age (mean, SD): Intervention: 13.8 (2.5) Control: 14.0 (2.8) Sex – male (n,%) Intervention: 103 (67) Control: 90 (64)	Intervention: oral methotrexate and anti-TNF, of which 71% infliximab and 29% adalimumab. Control: identically matched placebo of methotrexate and anti-TNF, of which 72% infliximab and 29% adalimumab.	104 weeks	Failure to achieve remission (SPCDAI, primary outcome) Pain and fatigue (PROMIS score, secondary outcome) Safety (adverse events)	Study was funded by Patient Centered Outcomes Research Institute, Helmsley Charitable Trust, and National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases. Progenika Biopharma (Grifols Company) and Esoterix Specialty Laboratory (Labcorp) provided in kind supplies, testing and shipping costs. Declaration of interest is reported by the authors. Study reports that randomization occurred within 42 days of anti-TNF initiation, which indicated that methotrexate was	Some concerns (pain and fatigue, adverse events)

					started after six weeks. As outcomes were analyzed a week 26, this may be a too early timepoint for measuring remission. Therapeutic drug monitoring (TMD, at least one standard TDM test in the first year) was used in 40% (adalimumab) to 45% (infliximab) users.	
Matar (2019) Post-hoc analysis of RCT	N at baseline Intervention: 34 Control: 44 Age (mean, SD) 14.3 (2.6) Sex – male (n,%) Intervention: 25 (73.5) Control: 30 (68.2)	Intervention: combination therapy (adalimumab with an immunomodulator, either thiopurines (79%) or methotrexate (21%)) Control: monotherapy (adalimumab alone)	66 weeks	Sustained remission (PCDAI) Safety (adverse events)	Study was supported by an unrestricted grant from AbbVie. Conflict of interest reported by some authors, including research grants, consultations fees, lecture fees, royalties, and honoraria from different industries. Age did not differ between the intervention and control	Some concerns (sustained remission, adverse events)

					group at time of enrollment. TDM was used in all patients, with a ratio of 1:1 of proactive vs. reactive TDM in the original study of Assa (2019). Unclear whether the ratio was maintained in the study of Matar (2019).	
Kierkus (2015) RCT	N at baseline Intervention: 45 Control: 39 Age (mean, SD) Intervention: 14.4 (2.28) Control: 15.1 (2.17) Sex – male (n,%) 62 (62.6)	Intervention: Infliximab with an immunomodulatory agent (azathioprine or methotrexate)¹ Control: IFX with the immunomodulatory agent¹ discontinued after 26 weeks of treatment ¹It was not reported which proportion of patients with treatment of an immunomodulatory agent received either azathioprine or methotrexate.	54 weeks	Sustained remission (PCDAI) Safety (adverse events)	Authors state no conflict of interest. No funding source reported. The study does not report if TDM was used to alter the treatment.	High (sustained remission) Some concerns (adverse events)

Dupont-Lucas (2023)	N at baseline CD patients: 1007	Intervention: Combination therapy ((anti-TNF (infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab) with azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate) ²	Median follow-up of 7.2 years for overall cancer incidence	Risk of cancer	The study was supported by the Programme Hospitalier de Recherche Clinique interregional and the Regional Council of Northern France. The EPIMAD registry receives financial support from the François Aupetit Association and from different hospitals.	High (risk of cancer)
Retrospective cohort	Age at diagnosis (median, IQR): 14.5 (12.0, 16.1) Sex – male (n, %): 556 (55.2)	Control: anti-TNF agents (infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab) ² The type of anti-TNF by proportion of the study population was not reported. It was not reported which proportion of patients with treatment of an immunomodulatory agent received either azathioprine or methotrexate for the combination group only. For all patients receiving an immunomodulatory agent (both monotherapy and in combination with anti-TNF), 99% received azathioprine at some timepoint and 30% received methotrexate). The number of patients on 6-mercaptopurine was not reported.			Authors state no conflict of interest regarding this study but have previously received consultant/lecture fees from different parties. The study does not report if TDM was used to alter the treatment. Outcome was not corrected for confounders.	

Atia (2022) Retrospective cohort	N at baseline Intervention: 778 (30%) Control: 918 (23%) <i>The rest of the study population received no or other medication</i> Age at diagnosis CD (mean, SD): 13.5 (3.5) Sex – male (n,%): total CD patients: 1564 (59)	Intervention: combination therapy (anti-TNF and thiopurines/methotrexate)³ Control: anti-TNF agents ³The type of anti-TNF used was not reported. Regarding immunomodulatory agents in the combination group, 80% received a thiopurine and 20% received methotrexate.	Overall median follow-up is 5.8 years in CD patients.	Risk of cancer	No funding sources were conducted for this study. Authors have received consultation fees, research grants or honorarium from different parties. The study does not report if TDM was used to alter the treatment. Outcome was not corrected for confounders.	High (risk of cancer)
---	---	--	---	----------------	--	-----------------------

*For further details, see risk of bias table in the appendix.

Results

Results are described per outcome measure. All results are summarized and presented in the Summary of Findings table, including the level of evidence, using GRADE.

5 Sustained remission (*critical outcome measure*)

Matar (2019) defined sustained remission as a PCDAI score lower than 10 from week 8 up to week 72. Sustained remission was reported in 25 (73%) participants in the combination therapy group and 28 (63%) in the monotherapy group. This resulted in a relative risk (RR) of 1.16 (0.86 to 1.56) in favor of the combination therapy group.

- 10 Kierkus (2015) defined sustained remission as a PCDAI score lower or equal to 10 after one year of maintenance therapy. Sustained remission was reported in 30 (66.7%) participants in the intervention group and 25 (64.1%) in the control group. This resulted in a RR of 1.04 (0.76 to 1.42) in favor of the combination group. The mean PCDAI score for the intervention group was 12 at the start of the maintenance phase and declined to 8 at week 54. For the
- 15 control group, the mean PCDAI scores at the start of the maintenance phase and at week 54 were 9 and 8, respectively. At the endpoint of the study, the mean difference in PCDAI score was 0.17 higher in the combination therapy group. Important to note is the higher PCDAI score at baseline for the combination therapy group.

20 Failed remission (*important outcome measure*)

Kappelman (2024) reported failure to achieve or maintain remission (treatment failure) at the end of follow-up in 88/297 (30%) participants, of which 40/156 (26%) in the combination therapy group and 48/141 (34%) in the monotherapy group. For the overall population, this resulted in a HR of 0.69 (0.45 to 1.05) in favor of combination therapy. After stratification by

25 infliximab and adalimumab, treatment failure presented in 57 (27%) patients in the infliximab group and in 31 (36%) patients in the adalimumab group. Combination therapy with infliximab initiators compared to monotherapy resulted in a HR of 0.93 (0.55 to 1.56). Combination therapy with adalimumab compared to monotherapy showed a HR of 0.40 (0.19 to 0.81).

30 PROM's (pain and fatigue) (*important outcome measure*)

Kappelman (2024) described the differences in pain and fatigue between combination therapy and monotherapy, measured from the Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS). The study estimated the mean difference in PROMIS scores, with higher scores indicating more pain and fatigue. For pain, participants treated with

35 combination therapy showed a mean difference of -1.36 compared to the placebo group at week 52. At week 104, the mean difference between the two groups was -0.70. Participants treated with combination therapy compared to monotherapy showed a mean difference for fatigue of 0.59 at week 52 and 0.88 at week 104.

40 Drug durability (*important outcome measure*)

No results were reported regarding drug durability.

Need for bowel resection (*important outcome measure*)

- 45 No results were reported regarding need for bowel resection.

Probability of cancer

Probability of cancer was reported in the two included retrospective cohort studies (Dupont-Lucas, 2023; Atia, 2022). Dupont-Lucas (2023) described cancer incidence for combination

50 therapy (314, 31.2%) and monotherapy (167, 16.6%) in CD children. For combination therapy, 4 cancer diagnoses were reported in CD children compared to 1 cancer diagnosis in

the monotherapy group. Out of the 4 cancer diagnoses, one patient started combination therapy after cancer diagnosis and another patient shortly switched from combination therapy to just methotrexate. The one cancer diagnosis in the monotherapy group started anti-TNF therapy after their diagnosis.

Atia (2022) reported cancer incidence in CD patients receiving combination therapy (anti-TNF with thiopurine or methotrexate) or monotherapy (anti-TNF). In the intervention group, two patients developed cancer (non-Hodgkin's lymphoma). In the control group, two patients also developed cancer (type not specified).

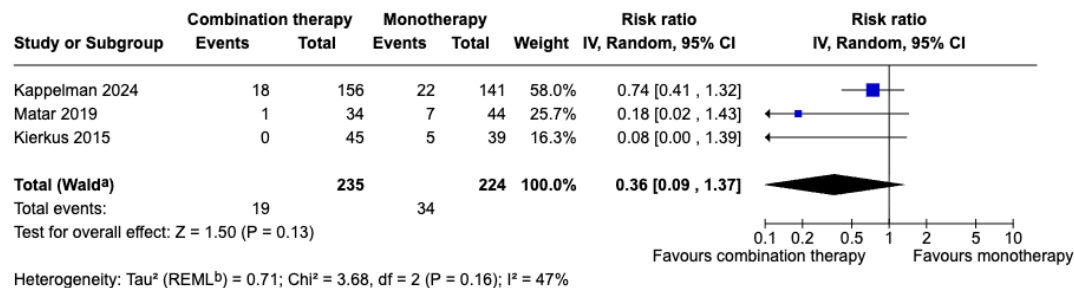
Toxicity (safety/adverse effects) (important outcome measure)
All three RCTs reported on severe adverse events (SAEs).

Kappelman (2024) reported SAEs in 18/156 (11.5%) patients on combination therapy and in 22/141 (15.6%) patients on anti-TNF monotherapy. The breakdown by type of SAE was not categorized. We focus here on the events most likely related to toxicity. Among the 18 patients with SAEs on combination therapy, 6 infectious SAEs were observed, whereas among the 22 patients with SAEs on monotherapy, 3 infectious SAE were reported. Nausea/vomiting occurred 3 times in the 18 patients with SAEs on combination therapy and once in the 22 patients with SAEs on monotherapy.

Matar (2019) reported SAEs in 1/34 (3%) patients on combination therapy and in 7/44 (16%) patients on monotherapy. The patient on combination therapy had bacterial pharyngitis, and among the seven patients on monotherapy were two with pilonidal abscess formation.

Kierkus (2015) recorded 5 SAEs in the maintenance phase, which was considered to start 10 weeks after the initiation of infliximab. All SAEs were observed in the group who were on monotherapy from week 26 onwards (5/39=13%). Activation of Epstein-Barr virus was observed three times.

In total, SAEs were reported in 19/235 participants on combination therapy group and in 34/224 participants on monotherapy (Figure 1). This resulted in a RR of 0.37 (0.09 to 1.55) in favor of the combination therapy group.



Footnotes

^aCI calculated by Wald-type method.

^bTau² calculated by Restricted Maximum-Likelihood method.

Figuur 1. Number of patients with SAEs in pediatric patients with Crohn's disease under combination therapy (anti-TNF and thiopurines/methotrexate) or monotherapy (anti-TNF alone).

Anti-drug antibody (ADA) formation (important outcome measure)

Kappelman (2024) reported ADA formation separately for treatment with infliximab and adalimumab. A total of 34/72 (47%) patients on infliximab monotherapy tested positive for ADA formation, compared to 27/79 (34%) patients on infliximab combination therapy. This

resulted in a RR (95%) of 0.72 (0.49 to 1.07). Regarding treatment with adalimumab, the respective numbers were 6/28 (21%), 5/33 (15%) and a RR (95%CI) of 0.71 (0.24 to 2.07).

- 5 Matar (2019) reported that ADA formation, with a cut-off of ≥ 2 $\mu\text{g/mL}$, was present in 4 patients of both the monotherapy group (n = 44) and the combination therapy group (n = 34). The corresponding risk ratio is 1.29 (0.35 to 4.80).

Quality of life (IMPACT III) (important outcome measure)

No results were reported the outcome quality of life, using the IMPACT III.

10

Summary of Findings

Table 3. Summary of Findings table

Outcome Timeframe	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the evidence (Quality of evidence)	Summary
		Monotherapy	Combination therapy		
Failed remission	Hazard ratio: 0.69 (CI 95% 0.45 - 1.07) Based on data from 297 participants in 1 study Follow up 104 weeks	34 per 100	24 per 100	Very low Due to very serious risk of bias, Due to serious imprecision ¹	The evidence is very uncertain about the effect of combination therapy on sustaining remission when compared with monotherapy in children with Crohn's disease. (Kappelman, 2024)
Sustained remission (Matar, 2019)(% of patients)	Relative risk: 1.16 (CI 95% 0.86 - 1.56) Based on data from 78 participants in 1 study Follow up 72 weeks	63 per 100	73 per 100	Very low Due to serious risk of bias, Due to very serious imprecision ²	The evidence is very uncertain about the effect of combination therapy on sustaining remission when compared with monotherapy in children with Crohn's disease. (Matar, 2019)
Sustained remission (Kierkus, 2015) (% of patients)	Relative risk: 1.04 (CI 95% 0.76 - 1.42) Based on data from 84 participants in 1 study Follow up 54 weeks	64 per 100	67 per 100	Very low Due to serious risk of bias, Due to very serious imprecision ³	The evidence is very uncertain about the effect of combination therapy on sustaining remission when compared with monotherapy in children with Crohn's disease. (Kierkus, 2015)
Sustained remission (Kierkus, 2015)(PCDAI scores)	Measured by: PCDAI score Scale: - Lower better Based on data from 84 participants in 1 study Follow up 54 weeks	8.31 Mean	8.48 Mean	Very low Due to serious risk of bias, Due to very serious imprecision ⁴	The evidence is very uncertain about the effect of combination therapy on sustained remission when compared with monotherapy in children with Crohn's disease. (Kierkus, 2015)
Severe adverse events	Relative risk: 0.36 (CI 95% 0.09 - 1.37) Based on data from 459 participants in 3 studies	15 per 100	5 per 100	Very low Due to very serious imprecision, Due to serious risk of bias ⁵	The evidence is very uncertain about the effect of combination therapy on severe adverse events when compared with monotherapy in children with Crohn's disease.

				(Kappelman, 2024; Matar, 2019; Kierkus, 2015)
PROM Pain	Measured by: PROMIS score Scale: - Lower better Based on data from 297 participants in 1 study Follow up 104 weeks	Difference: MD 0.70 lower		Very low Due to very serious imprecision, Due to serious risk of bias ⁶ (Kappelman, 2024)
PROM Fatigue	Measured by: PROMIS score Scale: - Lower better Based on data from 297 participants in 1 study Follow up 104 weeks	Difference: MD 0.59 higher		Very low Due to serious risk of bias, Due to very serious imprecision ⁷ (Kappelman, 2024)
Anti-drug antibody formation	Scale: - Lower better Based on data from 290 participants in 2 studies	31 per 100	38 per 100	Very low Due to very serious imprecision, Due to serious risk of bias ⁵ (Kappelman, 2024)
		Difference: 7 more per 100 (CI 95% 5 fewer - 24 more)		
Risk of cancer				No GRADE Due to inconsistent evidence, no GRADE conclusion could be drawn. (Dupont-Lucas, 2023; Atia, 2022)
Drug durability				No GRADE
Need for bowel resection				No evidence was found regarding the effects of combination therapy on drug durability, need for bowel resection, quality of life
Quality of life				

- Risk of Bias: serious.** Trial stopped enrolling participants before reaching estimated necessary sample size; **Imprecision: Serious.** Only data from one study; Overlap of the 95% CI with the minimal clinically important difference, i.e. boundary of CI includes possibility of benefit or harm and no effect
- Risk of Bias: serious.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias; **Imprecision: very serious.** Only data from one study; Overlap of the 95% CI with the minimal clinically important difference, i.e. boundary of CI includes possibility of benefit or harm and no effect
- Risk of Bias: serious.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias; **Imprecision: very serious.** Only data from one study; Overlap of the 95% CI with the minimal clinically important difference, i.e. boundary of CI includes possibility of benefit or harm and no effect
- Risk of Bias: very serious.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias, Different baseline PCDAI scores between the groups; **Imprecision: very serious.** Only data from one study; No clinical important difference
- Risk of Bias: serious.** Adverse events might not directly be related to the intervention; **Imprecision: very serious.** Overlap of the 95% CI with the minimal clinically important difference, i.e. boundary of CI includes possibility of benefit or harm and no effect
- Risk of Bias: serious.** Incomplete data and/or large loss to follow up; Trial stopped enrolling participants before reaching estimated necessary sample size; **Imprecision: very serious.** Only data from one study; No clinical important difference
- Risk of Bias: serious.** Incomplete data and/or large loss to follow up; Trial stopped enrolling participants before reaching estimated necessary sample size; **Imprecision: very serious.** Only data from one study; No clinical important difference

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling (NL)

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

Voor deze literatuursamenvatting zijn drie RCT's gebruikt om de uitkomsten m.b.t. de effectiviteit en veiligheid van combinatietherapie (anti-TNF + een immuunmodulator (thiopurine of methotrexaat)) te kunnen vergelijken met monotherapie (anti-TNF) bij kinderen met de ziekte van Crohn. In de studie van Kappelman (2024) werd methotrexaat als immuunmodulator gebruikt. In de studies van Matar (2019) en Kierkus (2015) werd methotrexaat of een thiopurine gebruikt. Het anti-TNF middel in de studie van Matar (2019) betrof adalimumab, in de studie van Kierkus (2015) infliximab, en in de studie van Kappelman (2024) werden zowel adalimumab als infliximab gegeven.

Daarnaast werden twee observationele studies geïnccludeerd (Dupont-Lucas, 2023; Atia, 2022) om het risico op kanker bij combinatietherapie versus monotherapie te kunnen evalueren. In beide studies werden zowel methotrexaat als een thiopurine als immuunmodulator ingezet.

Voor het bereiken en vasthouden van remissie is combinatietherapie mogelijk gunstiger dan monotherapie. Verder verkleint combinatietherapie mogelijk de kans op anti-drug antilichamen. Het aantal ernstige bijwerkingen is mogelijk minder bij patiënten die combinatietherapie gebruiken. Laatstgenoemde lijkt op het eerste gezicht contra-intuïtief, maar een mogelijke verklaring is dat combinatietherapie effectiever is in het behouden van remissie, waardoor ziektegerelateerde ernstige bijwerkingen minder vaak optreden. Omdat de algehele kwaliteit van het bewijs voor alle uitkomstmaten als zeer laag wordt beoordeeld, is er grote onzekerheid of combinatietherapie gunstiger is dan monotherapie voor het bereiken en vasthouden van remissie. Ook is het onvoldoende duidelijk of combinatietherapie leidt tot minder anti-drug antilichamen. In de begintijd van de anti-TNF-medicatie werd de behandeling regelmatig “on demand” of voor beperkte tijd gegeven, hetgeen anti-drug antilichaamvorming in de hand werkte. Tegenwoordig maakt [Therapeutic drug monitoring](#) (TDM) het mogelijk om adequate medicatiespiegels na te streven waardoor er minder antilichaamvorming is en het beschermende effect van combinatietherapie verdund kan zijn in recentere studies.

Kwaliteit van bewijs

De bewijskracht is afgewaardeerd vanwege ernstige of zeer ernstige

- Risk of Bias: methodologische beperkingen (waaronder (gedeeltelijk) gebruik van open-label designs, te korte follow-up m.b.t. het risico op kanker en remissie en verschil in PCDAI scores op baseline)
- Imprecisie: onnauwkeurigheid, omdat het betrouwbaarheidsinterval een of beide grenzen van klinische relevantie overschrijdt of vanwege het niet bereiken van de optimale steekproefgrootte.

Gewenste effecten

Pediatrische studies naar het effect van de combinatie van anti-TNF en een immuunmodulator laten wisselende resultaten zien. Matar (2019) vond geen voordeel van combinatie met adalimumab, terwijl Kappelman (2024) juist langere remissie zag bij adalimumab + methotrexaat, maar niet bij infliximab. Een studie naar de duur van combinatie met infliximab (26 vs. 52 weken) liet geen verschil zien (Kierkus 2015). Bij deze resultaten dient benadrukt te worden dat de bewijskracht erg laag is.

Ondanks deze tegenstrijdige bevindingen adviseert de werkgroep om in ieder geval infliximab te combineren met een immuunmodulator voor het behoud van effectiviteit in de onderhoudsfase door vermindering van antistofvorming. Een combinatie van adalimumab met een immuunmodulator dient overwogen te worden bij kinderen met perianale ziekte, stricturen, een darmresectie of eerder falen van een anti-TNF middel, ook wel *predictors of poor outcome* (Popo's) genoemd. Er zijn aanwijzingen dat combinatie van een anti-TNF middel met een immuunmodulator geassocieerd is met een verhoogd risico op bijwerkingen, zoals infecties en (zelden) maligniteiten. Het valt te overwegen om de immuunmodulator te stoppen na 6 tot 12 maanden als de anti-TNF dalspiegel in

het therapeutische gebied ligt en biochemische en transmurale remissie een feit zijn. Bij aanwezigheid van Popo's verdient het aanbeveling de combinatietherapie langdurig voort te zetten. Na het stoppen van de immuunmodulator is het belangrijk om de patiënt regelmatig te blijven volgen met objectieve metingen (zoals het fecaal calprotectine en de medicatiespiegel), omdat veranderingen in deze markers vaak voorafgaan aan een klinische terugval.

Ongewenste effecten

- *Lymfoomrisico*

Atia en collega's (2022) koppelden epidemiologische IBD-gegevens uit Israël aan het nationale kankerregister en vonden dat het absolute risico op maligniteit bij kinderen met IBD extreem laag was (zie samenvatting van de literatuur). Het risico op kanker bedroeg 11,1 per 10.000 persoonsjaren bij uitsluitend anti-TNF-gebruik, 15,6 bij uitsluitend azathioprinegebruik en 23,1 bij gecombineerd gebruik; het betrof hierbij vooral lymfomen. Het lymfoomrisico daalt nadat het thiopurine gestopt is. Er werd geen verschil gevonden in lymfoomrisico tussen EBV-seronegatieve en EBV-seropositieve kinderen.

- *Fulminante acute EBV-infectie*

Thiopurinegebruik (waaronder azathioprine en 6-mercaptopurine) kan de T-celgemedieerde antivirale afweer sterk onderdrukken. Daardoor kan een acute EBV-infectie bij EBV-seronegatieve (= EBV-naïeve) patiënten een fulminant beloop hebben met de vorming van ulceraties in de orofaryngeale mucosa, het maag-darmkanaal en de huid. Het tijdelijk staken van het thiopurine is de primaire therapeutische interventie en leidt bij een groot deel van de patiënten tot herstel. Methotrexaat heeft een ander werkingsmechanisme met minder impact op antivirale T-celcontrole.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)

In de spreekkamer dient besproken te worden dat er op groepsniveau geen onderling verschil in effectiviteit aantoonbaar lijkt tussen de anti-TNF-middelen (infliximab of adalimumab) als monotherapie en de combinatie van deze middelen met immuunmodulatoren (methotrexaat of thiopurines). Het is belangrijk om samen met kind en ouders stil te staan bij hun persoonlijke voorkeuren. De afweging kan per gezin verschillen en wordt beïnvloed door factoren als eerdere ervaringen met bloedafnames en infuusplaatsingen, toediening van anti-TNF medicatie thuis of in het ziekenhuis, de kans op misselijkheid en het eventueel gebruik van extra medicatie om bijwerkingen te beperken.

Het gebruik van samen-beslisinstrumenten wordt hierbij nadrukkelijk aanbevolen om o.a. de voor- en nadelen van het staken van combinatietherapie te bespreken.

Kostenaspecten

Vanzelfsprekend brengt het toevoegen van een immuunmodulator extra kosten met zich mee. Daar staat tegenover dat een langer aanhoudende effectiviteit juist kan leiden tot kostenbesparing. Er zijn echter geen kosteneffectiviteitsstudies beschikbaar waarin combinatietherapie en anti-TNF-monotherapie rechtstreeks zijn vergeleken.

Gelijkheid ((health) equity/equitable)

De interventie leidt tot geen (belangrijk) verschil in gezondheidsgelijkheid.

Aanvaardbaarheid:

Ethische aanvaardbaarheid

De interventie lijkt aanvaardbaar voor de betrokkenen. Er zijn geen ethische bezwaren.

Duurzaamheid

Bij zowel de interventie als controle spelen duurzaamheidsaspecten geen belangrijke rol.

Haalbaarheid

De interventie is over het algemeen al standaardzorg in de praktijk en lijkt daarmee haalbaar.

Aanbeveling

Aanbeveling-1

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Ondanks de zeer lage bewijskracht suggereren de beschikbare studies dat combinatietherapie van anti-TNF met een immuunmodulator de kans op antistofvorming verkleint en de remissieduur verlengt. Daar staat een mogelijk verhoogd risico op maligniteit tegenover, al blijft het absolute risico laag. Omdat veel gezinnen waarde hechten aan langdurige effectiviteit en het beperken van ziekenhuisopnames, en bereid zijn dit af te wegen tegen de kans op bijwerkingen, is de werkgroep tot het volgende eindoordeel gekomen. Hoewel het absolute risico zeer laag is, wordt geadviseerd om vóór start van een immuunmodulator de EBV-serostatus te bepalen. Bij EBV-seronegatieve patiënten moet de bewezen meerwaarde van een combinatiebehandeling met anti-TNF en thiopurine zorgvuldig worden afgewogen tegen het risico op een ernstig verlopende primaire EBV-infectie en het tijdelijk verhoogde risico op maligniteit, dat overigens afneemt na het staken van de thiopurine. Omdat tot op heden geen verband is aangetoond tussen methotrexaatgebruik en lymfomen, geldt methotrexaat als de immuunmodulator van voorkeur bij EBV-seronegatieve patiënten. Ook bij deze adviezen dient benadrukt te worden dat de onderliggende bewijskracht erg laag is.

Eindoordeel:

Zwakke aanbeveling voor (Doen)

Overweeg in ieder geval bij infliximab het gebruik van een immuunmodulator (methotrexaat of een thiopurine) om de kans op vorming van anti-drug antilichamen te verminderen en remissieduur te verlengen. Overweeg adalimumab te combineren met een immuunmodulator bij kinderen met een hoog risico op een ongunstig ziektebeloop (zoals zoals perianale fisteling, stricturen en een darmresectie in de voorgeschiedenis).

Controleer dat de anti-TNF-dalspiegel in het therapeutische gebied ligt, ongeacht of het middel als monotherapie of in combinatie met een immuunmodulator wordt gegeven (zie ook module [Therapeutic drug monitoring](#)).

Bepaal voorafgaand aan de introductie van combinatietherapie de EBV-serostatus. Bij EBV-seronegatieve kinderen heeft methotrexaat de voorkeur boven een thiopurine.

Overweeg de immuunmodulator te stoppen na 6 tot 12 maanden als de anti-TNF dalspiegel in het therapeutische gebied ligt en stabiele biochemische en transmurale remissie een feit zijn, om het risico op maligniteit te beperken.

Wees terughoudend met het stoppen van combinatietherapie bij kinderen met een hoog risico op een ongunstig ziektebeloop.

Maak, wanneer is gekozen voor een tweede anti-TNF-middel na falen van het eerste, langdurig gebruik van een immuunmodulator.

Kennisvragen

Tijdens de ontwikkeling van deze module is gebleken dat er binnen deze module weinig bewijs is voor de onderbouwing van de aanbeveling en dus kennisvragen bestaan. De werkgroep meent dat

(vervolg)onderzoek wenselijk is om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op vragen uit de praktijk.

Kennisvraag:

Wat is de optimale duur van combinatietherapie (anti-TNF + immuunmodulator) bij kinderen met de ziekte van Crohn om de balans tussen effectiviteit en veiligheid (waaronder kanker) te maximaliseren?

Module 7 - Verantwoording

Voor meer details over de gebruikte richtlijnmethodologie verwijzen wij u naar de [Werkwijze](#). Relevante informatie voor de ontwikkeling/herziening van deze richtlijnmodule is hieronder weergegeven.

Initiatief

Initiatief: cluster Benigne Darmaandoeningen

Samenstelling van de werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijnmodule is in 2023 een multidisciplinair cluster ingesteld. Het cluster Benigne Darmaandoeningen bestaat uit meerdere richtlijnen (zie [hier](#) de actuele clusterindeling). De stuurgroep bewaakt het proces van modulair onderhoud binnen het cluster. De expertisegroepsleden brengen hun expertise in, indien nodig. De volgende personen uit het cluster zijn betrokken geweest bij de herziening van deze module:

Clusterstuurgroepleden

- Prof. dr. A.A.M. (Ad) Masclee, MDL-arts, MUMC+, NVMDL (voorzitter)
- Prof. dr. G. (Gerd) Bouma, MDL-arts, AUMC, NVMDL
- Dr. C.P. (Charlotte) Peters, MDL-arts, Diaconessenhuis, NVMDL
- Dr. W. (Willemien) de Vries, kinderarts, Rijnstate, NVK
- Dr. E.J.A. (Ernst) Steller, gastro-enteraal chirurg, Isala, NVvH
- Dr. C.E.J. (Pim) Sloots, kinderchirurg, Erasmus MC (Sophia Kinderziekenhuis), NVvK
- Drs. M.P (Menne) Scherpenzeel, patiëntvertegenwoordiger, Crohn & Colitis NL

Betrokken clusterexpertisegroepleden

- Dr. P.F. (Patrick) van Rheenen, kinderarts MDL, UMCG, NVK
- Dr. G.M. (Gerard) Damen, kinderarts MDL, RadboudUMC, NVK
- Dr. J (Joyce) Curvers, klinisch chemicus, Catharinaziekenhuis, NVKC
- Drs. A.M. (Alice) Wagenvoort, radioloog (freelance), NVvR

Met ondersteuning van

- Drs. H. (Hanneke) Olthuis, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (tot 1 februari 2025)
- Drs. J.M.H. (Harm-Jan) van der Hart, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Drs. A. (Anne-Wil) Valk, junior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Drs. E. (Esther) van der Bijl, medisch informatiespecialist

Belangenverklaringen

Een overzicht van de belangen van de clusterleden 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 via secretariaat@kennisinstituut.nl.

Clusterstuurgroepleden

Zie belangenverklaringen onder module [Monitoring](#)

Betrokken clusterexpertisegroepleden

Tabel 7 Gemelde (neven)functies en belangen expertisegroep

Naam	Hoofdfunctie	Nevenwerkzaamheden	Persoonlijke financiële belangen	Extern gefinancierd onderzoek	Intellectuele belangen en reputatie, overige belangen	Restrictie
Dr. P.F. (Patrick) van Rheeën	Kinderarts MDL	Geen	Geen	FREE-study, gefinancierd door de European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO-grant 2021). Materialen voor calprotectine en anti-TNF spiegelbepalingen worden gedoneerd door BÜHLMANN Laboratories AG (Schönenbuch, Zwitserland) 1. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO-grant 2021) - Efficacy of anti-TNF dosing interval lengthening (projectleider) 2. BÜHLMANN Laboratories AG - Efficacy of anti-TNF dosing interval lengthening (projectleider)	Geen	Geen restricties
Dr. G.M. (Gerard) Damen	Kinderarts MDL	Geen	Geen	Develop studie (geen projectleider en geen actieve rol, Janssen), 20 jaar follow-up van kinderen met IBD die behandeld werden met remicade (dit was een vereiste van de EMEA). Bij de initiatie van de studie PI binnen het Radboudumc Amalia; patiënten zijn reeds volwassen,	Geen	Geen restricties
Dr. J (Joyce) Curvers	Klinisch chemicus	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen restricties
Drs. A.M. (Alice) Wagenvoort	Freelance radioloog	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen restricties

Kwalitatieve raming van mogelijke financiële gevolgen in het kader van de Wkkgz

Bij de richtlijnmodule voerden de clusterleden conform de Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg (Wkkgz) een kwalitatieve raming uit om te beoordelen of de aanbevelingen mogelijk leiden tot substantiële financiële gevolgen. Bij het uitvoeren van deze beoordeling is de richtlijnmodule op verschillende domeinen getoetst (zie het stroomschema bij Werkwijze).

De kwalitatieve raming volgt na de commentaarfase

Module 7 – Behandeling volgens vooraf vastgestelde doelen

Uitgangsvraag

Is het streven naar transmurale remissie, gemeten m.b.v. darmechografie, van meerwaarde naast het streven naar klinische remissie (afwezigheid van symptomen) en biochemische remissie (normalisatie van laboratoriummarkers)?

Introduction (English)

In the management of patients with inflammatory bowel disease (IBD), treatment goals have shifted over recent years from mere symptom control (clinical remission) towards a broader strategy that also targets normalization of laboratory markers (biochemical remission) and healing of the intestinal mucosa (endoscopic remission). In children, endoscopy has low practicality as it requires bowel preparation and general anesthesia/ deep sedation. Healing of the entire bowel wall (transmural remission) has emerged as a novel and additional treatment target, which can be assessed by intestinal ultrasound (IUS). However, it remains unclear whether pursuing transmural remission—on top of clinical and biochemical remission—truly translates into better long-term outcomes. Alternatively, a more pragmatic approach may be considered, accepting certain suboptimal outcomes to avoid rapid escalation to the top of the therapeutic pyramid.

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question(s):
What is the added value of transmural remission as decision rule compared to the standard decision rule (clinical and biochemical remission) in monitoring treatment success in patients with IBD?

Table 1. PICO

Patients	Adults and children with inflammatory bowel disease (IBD) under treatment
Intervention	Clinical decision rule: Clinical remission (absence of symptoms), biochemical remission (calprotectin <250 µg/g, CRP, ESR, Hb) + transmural remission (bowel wall thickness <3mm)
Control	Clinical decision rule: Clinical remission and biochemical remission
Outcomes	Risk of relapse, quality of life
Other selection criteria	Study design: systematic reviews, randomized controlled trials and observational studies

Relevant outcome measures

The guideline panel considered relapse rate as a **critical** outcome measure for decision making; and quality of life as an **important** outcome measure for decision making.

A priori, the guideline panel did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The guideline panel defined >10% difference as a minimal clinically (patient) important difference.

Search and select (Methods)

A systematic literature search was performed by a medical information specialist using the following bibliographic databases: Embase.com and Ovid/Medline. Both databases were searched from 2000 to

the 22nd of May 2025 for systematic reviews, RCTs and observational studies. Systematic searches were completed using a combination of controlled vocabulary/subject headings (e.g., Emtree-terms, MeSH) wherever they were available and natural language keywords. The overall search strategy was derived from three primary search concepts: (1) inflammatory bowel disease; (2) remission; (3) treatment success. Duplicates were removed using EndNote software. After deduplication a total of 568 records were imported for title/abstract screening.

Initially, 19 studies were selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 19 studies were excluded (see the exclusion table under the tab 'Evidence tabellen'), and zero studies were included.

Summary of literature

Description of studies

No studies were included in the analysis of the literature.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling (NL)

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

Er is gezocht in de literatuur naar wetenschappelijke studies waarin de waarde van transmurale remissie in aanvulling op klinische en biochemische remissie bij patiënten met IBD werd geëvalueerd. Er werden geen geschikte studies geïdentificeerd.

Sinds 2023 zijn wel enkele studies gepubliceerd die receiver operating characteristic (ROC) curves gebruikten om de voorspellende waarde van darmecho's te evalueren. Tabel 2 geeft een overzicht van deze studies waarin de *area under the ROC curve* (AUROC) gebruikt is als maat voor hoe goed een darmecho onderscheid kan maken tussen patiënten die wel of niet endoscopische remissie bereiken (Fischer, 2025; Allocca, 2024; Dolinger, 2024a; Dolinger, 2024b; Wang, 2023; Dragoni, 2023).

Een AUROC van 0,5 betekent dat het uitvoeren van een darmecho niet beter is dan het toeval. Een AUROC van 1,0 betekent dat een darmecho perfect mucosale genezing kan voorspellen.

Tabel 2. Area under the Receiver Operating Characteristic (AUROC) curve in 6 studies bij patiënten met IBD waarin darmecho (indextest) werd vergeleken met coloscopie (referentietest).

Studie (1e auteur, jaar)	Aantal patiënten	Leeftijd	Design	Index test	Afkapwaarde	Referentietest	AUROC	95% BI
Colitis ulcerosa								
Fischer 2025	58	Volwassenen	Cross-sectioneel	IUS: IBUS-SAS in sigmoid	15,9	Endoscopisch actieve ziekte (UCEIS >1) in zelfde week	0,97	
Ziekte van Crohn								
Allocca, 2024	93	Volwassenen	Prospectief	IUS: BUSS in W12	3,52	Endoscopische remissie (SES-CD ≤2) in W52	0,92	0,84-0,97
				IUS: IBUS-SAS in W12	22,8		0,91	0,83-0,96
Dolinger, JCC 2024	44	Kinderen	Prospectief	IUS: verandering in BWT t.h.v. TI tussen W0 en W8	≥18% afname van BWT	Endoscopische remissie (SES-CD ≤2) in W52	0,99	0,98-1,00
Dolinger, AJG 2024	82	Kinderen en jong-volwassenen	Cross-sectioneel	IUS: BUSS in W6	≤2,55	Endoscopische remissie (SES-CD ≤2) circa 3 weken na IUS	0,85	0,78-0,92
				IUS: IBAS-SAS in W6	≤13,6		0,85	0,78-0,92
				IUS: BWT in W6	≤3,1 mm		0,83	0,76-0,91
Wang, 2023	30	Kinderen	Retrospectief	IUS: IBUS-SAS in W22-W38	≤26,0	Endoscopische remissie (SES-CD ≤2) in W22-38	0,69	0,53-0,84
Dragoni, 2023	73	Volwassenen	Cross-sectioneel	IUS: IBUS-SAS	25,2	Endoscopisch actieve ziekte (SES-CD ≥3) 3 weken voor IUS	0,95	0,87-0,99
				IUS: BUSS	2,9		0,93	0,85-0,98

Afkortingen: BUSS: Bowel Ultrasound Score; BWT: bowel wall thickness; IBUS: International Bowel Ultrasound Segmental Activity Score; IUS: intestinal ultrasound; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn Disease; TI: terminal ileum; UCEIS: Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity

Met behulp van darmechografie konden patiënten die endoscopische remissie bereikten onderscheiden worden van hen die persisterende endoscopische ziekteactiviteit hadden. Alleen in de retrospectieve studie van Wang 2023 had darmecho een beperkt onderscheidend vermogen. Deze studies zijn echter niet geschikt om aan te tonen dat het nastreven van transmurale remissie — bovenop klinische en biochemische remissie — daadwerkelijk leidt tot betere lange termijn uitkomsten.

Als voorbeeld bespreken we de studie van Dolinger en collega's, die 44 kinderen met ileïtis terminalis in het kader van de ziekte van Crohn prospectief volgden vanaf de introductie van een biologisch geneesmiddel tot een jaar daarna. Echografische bevindingen, waaronder de darmwanddikte ter hoogte van het terminale ileum, werden genoteerd bij aanvang van behandeling en 8 weken later, en werden vergeleken met protocolaire coloscopie na ongeveer een jaar. Afname van de darmwanddikte van $\geq 18\%$ in de eerste 8 weken van de behandeling bleek een goede voorspeller voor endoscopische remissie na een jaar (AUROC 0,99). Ofschoon vroege echografische respons op behandeling in deze studie geassocieerd was met een gunstige uitkomst na een jaar, kan men op basis van deze studie niet zeggen dat behandeling moet worden geïntensiveerd wanneer de wanddikte van het terminale ileum in de eerste 8 weken nog niet is afgenomen. Overigens loopt er ten tijde van schrijven van deze module een internationaal gerandomiseerd interventieonderzoek naar een behandeling die is afgestemd op transmurale remissie bij volwassen patiënten met actieve ziekte van Crohn (VECTORS, EU-onderzoeksnummer: 2023-509096-16). De onderzoeksvraag toont sterke gelijkenis met de uitgangsvraag van deze module, namelijk of het bereiken van transmurale, biochemische en klinische remissie leidt tot betere behandeluitkomsten dan wanneer alleen biochemische en klinische remissie wordt nagestreefd. De resultaten van dit onderzoek zullen bij publicatie meegenomen worden in deze module.

Behandeldoelen algemeen

In 2021 heeft de Internationale Organisatie voor de studie van IBD (IOIBD) suggesties gedaan voor behandeldoelen die behaald zouden moeten worden nadat een therapie is gestart (Turner, Gastroenterology 2021) voor zowel volwassen patiënten als kinderen. De mediane tijd die nodig is om deze behandeldoelen te bereiken is afhankelijk van de ingezette behandeling en het IBD fenotype en is weergegeven in tabel 3.

Tabel 3. Mediane tijd (in weken) die nodig is om het behandelgoal te bereiken na het starten van de medicatie (Turner, Gastroenterology 2021).

	 Klinische verbetering	 Klinische remissie	 Biochemische remissie	 Endoscopische remissie
Ziekte van Crohn	PCDAI-daling	PCDAI <10	FC <250 µg/g	SES-CD <3
Dieetinterventie/steroiden	2	4	8	13
Anti-TNF	2-4	4-6	11	17
Vedolizumab	11	17	17	24
Ustekinumab	7	13	14	19
Colitis ulcerosa	PUCAI-daling	PUCAI <10	FC <250 µg/g	UCEIS ≤1
Mesalazine	4	8	10	13
Steroiden	2	4	8	11
Anti-TNF	5	10	11	13
Vedolizumab	9	14	15	18
Tofacitinib	6	11	11	14

De data in deze tabel zijn grove schattingen door het IOIBD expert panel

Volgens het IOIBD-expertpanel is het bereiken van endoscopische remissie (aan de rechterzijde van de tabel) het ultieme behandelgoal. Op weg naar dat langetermijndoel moeten eerst enkele tussentijdse doelen worden behaald:

1. Op korte termijn *klinische verbetering* en enige tijd daarna *klinische remissie*.
2. Ongeveer drie maanden na start van de behandeling zou de patiënt klachtenvrij moeten zijn en het fecaal calprotectine (FC) — een surrogaatmarker voor mucosale ontsteking — gedaald moeten zijn tot binnen het streefgebied. Meestal zijn de serologische ontstekingsmarkers (C-reactief proteïne, bezinkingssnelheid) iets eerder al genormaliseerd. Is er na drie maanden

geen *biochemische remissie* bereikt, dan is het belangrijk te controleren of de medicatie correct wordt ingenomen en of de medicatiespiegels adequaat zijn (zie module [Therapeutic drug monitoring](#)). Wanneer de medicatiespiegel te laag is kan de ingezette behandeling geïntensiveerd worden door hoger of frequenter te doseren.

3. Wanneer de tussentijdse behandeldoelen niet bereikt worden ondanks adequate medicatiespiegels, dan zal het ultieme langetermijndoel *endoscopische remissie* ook niet bereikt worden. In dat geval moet er een switch naar een ander geneesmiddel gemaakt worden.

Het behandelen van patiënten volgens deze treat-to-targetstrategie werd voor het eerst prospectief onderzocht in de CALM-studie (Colombel, 2017). Het nastreven van zowel klinische als biochemische remissie (normalisatie van CRP en FC) leidde tot gunstigere patiëntuitkomsten dan het streven naar uitsluitend klinische remissie. Significanter meer patiënten met biochemische remissie bleken na één jaar ook endoscopische remissie te hebben bereikt (46% versus 30%).

Over het algemeen wordt aangenomen dat een lage afkapwaarde van FC (bijvoorbeeld $<100 \mu\text{g/g}$) diepe genezing voorspelt. Het nastreven van een minder stringente afkapwaarde (bijvoorbeeld $<250 \mu\text{g/g}$) maakt echter dat minder snel een toevlucht gezocht moet worden tot de geneesmiddelen in de top van de behandelpyramide. De werkgroep acht het van belang dat men bewust is van het gebrek aan overeenkomst tussen de verschillende FC-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.

In de IOIBD-consensus van 2021 was transmurale remissie, vaak gedefinieerd als darmwanddikte $<3,0$ mm zonder hyperemie van de darmwand, nog geen formeel behandeldoel. Niettemin stelde men dat transmurale remissie een nuttige aanvulling is op endoscopische remissie. Transmurale ontsteking kan geëvalueerd worden met behulp van MR-enterografie, maar de laatste jaren wordt er in toenemende mate darmechografie (in het Engels: intestinal ultrasound, IUS) ingezet. Voordelen van deze techniek zijn dat de patiënt geen voorbereiding nodig heeft, dat het *at the point-of-care* kan worden uitgevoerd, en dat de kosten voor het uitvoeren van het onderzoek relatief laag zijn. Nadelen zijn de afhankelijkheid van operator-expertise en de lagere sensitiviteit bij ontstekingen in de proximale dunne darm en het rectum.

Een darmecho dient te worden uitgevoerd door een ervaren radioloog of een hiervoor speciaal opgeleide zorgverlener. Gestructureerde verslaglegging per darmsegment met beschrijving van darmwanddikte, aanwezigheid van hyperemie en vet rondom de darm, en zichtbaarheid van stratificatie zijn essentieel om uitkomsten met elkaar te kunnen vergelijken. Er zijn diverse darmecho-scores beschikbaar (Allocca, 2025).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)

Patiënten waarderen het gebruik van darmecho's vanwege het ontbreken van straling, de herhaalbaarheid, het directe bespreken van resultaten tijdens consulten en de vermindering van ongemakkelijke onderzoeken zoals colonoscopie. In vergelijking met ontlastingstesten of MRI-scan is de acceptatie hoog, omdat het snel en pijnloos is en bijdraagt aan gedeelde besluitvorming.

Kostenaspecten

Darmecho's zijn goedkoper dan MRI en colonoscopie, en kunnen aan het bed of poliklinisch worden toegepast. Frequentie monitoring maakt tijdige behandelbijstellingen mogelijk, maar of dat zal leiden tot hogere kosteneffectiviteit en betere gezondheidsuitkomsten met minder ziekenhuisopnames en operaties is nog niet gekend. Investerings in training en apparatuur zijn wel noodzakelijk.

Gelijkheid ((health) equity/equitable)

De interventie leidt niet tot een verschil in gezondheidsgelijkheid.

Aanvaardbaarheid:

Ethische aanvaardbaarheid

De interventie lijkt aanvaardbaar voor de betrokkenen. Er zijn geen ethische bezwaren.

Duurzaamheid

Bij de interventie spelen duurzaamheidsaspecten geen belangrijke rol.

Haalbaarheid

In veel Europese landen (zoals Duitsland, Italië en Denemarken) is monitoring van ziekteactiviteit en respons op behandeling middels darmecho's een volwaardige aanvulling op het bestaande diagnostische arsenaal en wordt het al veelvuldig in de klinische praktijk toegepast. Inmiddels zijn er enkele centra in Nederland die getraind zijn in darmecho's en er dermate veel profijt van ondervinden voor hun patiëntenpopulatie (versnellen besluitvorming, objectiever zicht op het ziektebeloop) dat zij menen dat het ook in Nederland tot de standaardzorg zou moeten behoren. Niet alleen de patiënt profiteert van verdere uitbreiding van het aantal centra met darmecho-expertise, ook zouden er in potentie minder endoscopische onderzoeken nodig moeten zijn waarmee kosten worden gereduceerd.

Aanbeveling

Aanbeveling-1

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Darmechografie ter evaluatie van transmurale ziekteactiviteit wordt zowel door patiënten als echografisten gewaardeerd als betrouwbaar point-of-care onderzoek en draagt bij aan gezamenlijke besluitvorming. Er is tot op heden onvoldoende bewijs dat het toevoegen van transmurale remissie als behandeldoel in een "treat-to-target" strategie leidt tot betere gezondheidssuitkomsten en kosteneffectiviteit. Dessalnietemin wordt darmechografie inmiddels wel beschouwd als een betrouwbare diagnostische entiteit voor het monitoren van ziekteactiviteit.

Eindoordeel:

Zwakke aanbeveling voor het gebruik van darmechografie ter evaluatie van transmurale ontstekingsactiviteit.

Gebruik klinische remissie (afwezigheid van symptomen) en biochemische remissie (normalisering van het fecaal calprotectine en serologische ontstekingsmarkers) als voornaamste behandeldoelen bij kinderen met IBD.

Beschouw darmechografie als een aanvullende beoordelingsmethode; transmurale remissie is nog geen formeel behandeldoel.

Laat darmechografie verrichten door een ervaren radioloog of een hiervoor speciaal opgeleide zorgverlener die gebruik maakt van een gestructureerd echoverslag, wanneer u het effect van de behandeling op de darmwand wil evalueren.

Kennisvragen

Tijdens de ontwikkeling van deze module is gebleken dat er onvoldoende bewijs is om transmurale remissie als formeel behandeldoel te gebruiken, en dat er dus kennisvragen bestaan. De werkgroep meent dat (vervolg)onderzoek wenselijk is om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op de uitgangsvraag.

Kennisvraag:

Wat is de waarde van transmurale remissie, beoordeeld met behulp van darmechografie, als niet-invasief behandeldoel bij kinderen met IBD en heeft dit meerwaarde wanneer het wordt toegevoegd aan de bestaande behandeldoelen klinische en biochemische remissie?