

Ontwikkeling, diagnostiek en preventie van gender-gerelateerde somatische en mentale comorbiditeiten in prikkelbare darm syndroom in Europa

Gepubliceerd: 28-12-2021 Laatste bijgewerkt: 07-09-2024

Primaire doelstelling: Het overkoepelende doel van deze multi-center studie is het karakteriseren van de overlap tussen mentale en niet-mentale co-morbide aandoeningen van PDS. In PDS en patiënten-controlegroepen zullen we mentale en niet-mentale...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Maagdarmstelselaandoeningen NEG
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON51010

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DISCOVERIE

Aandoening

- Maagdarmstelselaandoeningen NEG
- Stemmingsstoornissen en -afwijkingen NEG

Synoniemen aandoening

darm klachten

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: EU

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: comorbiditeiten, prikkelbare darm syndroom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Lichamelijke symptomen: IBS (PDS)Severity Scoring System (IBS-SSS), Patient

Health Questionnaire-15 (PHQ-15), Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) en

Mentale symptomen: Generalized Anxiety Disorder 7-Item Scale (GAD- 7) en

Patiëntengezondheidsvragenlijst-9 (PHQ-9).

Alle gebruikte uitkomstmaten zijn identiek voor alle multi-center

onderzoeklocaties.

Secundaire uitkomstmaten

Biologische materialen: darm-microbioom profiel door sequenzen van bacterieel

DNA in fecaal materiaal, darm-permeabiliteit gemeten via doorgifte van

ingenomen suikers in urine, bacteriële producten in bloed.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Prikkelbare Darm Syndroom (PDS) komt zeer vaak voor in Europa: PDS is een aandoening die wordt gekenmerkt door veranderde ontlasting, buikpijn en/of een opgeblazen gevoel, en is de meest voorkomende van binnen meerdere erkende functionele gastro-intestinale stoornissen (FGID's). De huidige gegevens geven aan dat PDS tot 85 miljoen Europese burgers treft.

PDS wordt gekenmerkt door meerdere co-morbide diagnoses en klachten. Patiënten met PDS hebben bijvoorbeeld een 40% tot 80% hogere prevalentiekans om te lijden aan chronische vermoeidheid, fibromyalgie in vergelijking met controlepopulaties zonder PDS. Chronisch vermoeidheidssyndroom en fibromyalgie zijn chronische pijn / invaliderende somatische / mentale stoornissen die ook

miljoenen mensen treffen (17-24 miljoen door chronisch vermoeidheidssyndroom en ongeveer 10 miljoen fibromyalgie) in heel Europa. Grote cohortstudies tonen aan dat de prevalentie van chronisch vermoeidheidssyndroom bij PDS-patiënten 6-25% is vergeleken met 2,2% bij gezonde controles en 32,5% voor fibromyalgie (28%-65%).

Epidemiologisch bewijs heeft ook consequent een verband aangetoond tussen PDS en stemmings- en angststoornissen, aangezien volwassen patiënten met PDS een bijna 3,6-voudig verhoogd risico vertonen op het ontwikkelen van psychiatrische stoornissen. In onderzoeken die gestructureerde klinische interviews hebben afgenomen om de mate van psychiatrische comorbiditeit vast te stellen volgens criteria zoals gespecificeerd in de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders van de American Psychiatric Association, heeft ongeveer 60% van de behandelingen bij PDS-patiënten een diagnosticeerbare psychiatrische aandoening (zoals de meest voorkomende: gegeneraliseerde angst stoornis en depressie). Stemmings- en angststoornissen zijn ook de meest voorkomende psychiatrische aandoeningen in de EU, die meer dan 60 miljoen mensen treffen en naar verwachting zal dit aantal tegen 2030 bijna verdubbeld zijn.

Ondanks deze alarmerende cijfers worden co-morbiditeiten bij PDS tot op heden meestal als een afzonderlijke aandoening behandeld door een verscheidenheid aan medicijnen, voornamelijk analgetica en antidepressiva, op een "trial-and-error"-basis, omdat voorspelling van de respons op de behandeling momenteel niet mogelijk is. Deze strategie levert vaak slechte resultaten op en heeft in grote mate gefaald, omdat het de potentiële rol van hersen-darminteracties bij het genereren van symptomen niet volledig in aanmerking neemt. Hierdoor zijn behandelingen ontoereikend voor patiënten en artsen. Met de huidige behandelingen met antidepressiva bereikt bijvoorbeeld slechts de helft van de patiënten een vermindering van 50% van de depressieve symptomen, wordt remissie bereikt bij ongeveer 20-30% van de patiënten, en veel patiënten reageren onvoldoende op therapie en ontwikkelen een therapieresistente depressie. De meerderheid van de PDS-patiënten categoriseerde hun gezondheidszorg als onbevredigend (73,3%) en dit hield gedeeltelijk verband met het naast elkaar bestaan **van psychologische kenmerken en psychische stoornissen en met een gemiddelde therapeutische winst ten opzichte van placebo van slechts 5% tot 15% voor de meeste beschikbare behandelingen. Voor patiënten met chronisch vermoeidheidssyndroom bieden beschikbare therapieën slechts matige tevredenheid, en hetzelfde geldt voor fibromyalgie-patiënten.

Verschillende patiënten met PDS zijn vatbaarder of juist resistent tegen het ontwikkelen van mentale en somatische co-morbiditeiten. De redenen en mechanismen achter de associatie tussen PDS en mentale en somatische co-morbiditeiten zijn helaas verre van vastgesteld. Daarom is het overkoepelende doel van de multi-center DISCOVERIE-studie om overeenkomsten en verschillen tussen patiënten met PDS met en zonder co-morbiditeiten te begrijpen en om mechanismen aan te tonen die ten grondslag liggen aan deze

verschillen en overeenkomsten. Om dit te bereiken zullen in dit Europese multi-centre project patiënten geïncludeerd worden met PDS met en zonder deze co-morbiditeiten, evenals een kleine groep gezonde controlepatiënten zonder deze aandoeningen, en een groep patiënten met de comorbide aandoeningen maar zonder PDS. Het doel is de volgende uitkomstmaten binnen en tussen de groepen te vergelijken:

- Demografische, klinische en psychosociale kenmerken, evenals leefstijlfactoren (bijv. slaap, fysieke activiteit, voeding, stress en sociale interactie)
- Mechanismen van het darm- en centraal zenuwstelsel en hun interactie met de perifere microbiota-darm-hersen-as. Specifiek zullen we kijken naar de epitheliale barrièrefunctie, neuro-immuunfunctie in de darm en in het neuro-endocriene stresssysteem, evenals de functie van nociceptieve en affectief-cognitieve neuro-circuits in de hersenen.
- Ziektespecifieke genetische en epi-genetische kenmerken.

Deze benadering zou identificatie van diagnostische biomarkers voor co-morbide PDS kunnen opleveren en nieuwe, efficiënte voorspellende en therapeutische strategieën verder ontwikkelen. Het Radboudumc zal binnen dit multi-center onderzoek niet bijdragen aan de PDS-patiëntengroep (en de controlegroep) maar patiëntencontrolegroepen werven: patiënten met depressie of angst, chronisch vermoeidheidssyndroom of fibromyalgie, of zowel een mentale als een somatische diagnose.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

Het overkoepelende doel van deze multi-center studie is het karakteriseren van de overlap tussen mentale en niet-mentale co-morbide aandoeningen van PDS. In PDS en patiënten-controlegroepen zullen we mentale en niet-mentale aandoeningen karakteriseren zoals: depressie, angst, fibromyalgie en chronisch vermoeidheidssyndroom, met een bijzondere focus op leeftijds- en geslachtsgerelateerde verschillen, infecties, levensstijl en voeding.

Secundaire doelstelling(en):

Lokaal zullen drie patiëntencontrolegroepen worden getest: 1) patiënten met een depressie of angstdiagnose, 2) patiënten met chronisch vermoeidheidssyndroom of fibromyalgie, of 3) patiënten met zowel een mentale als een somatische diagnose. Voor deze patiëntengroepen worden drie doelstellingen bepaald:

1. Een grondige klinische en psychosociale karakterisering.
2. Beoordeling van de darm barrièrefunctie via suikeruitscheiding in urine, bacteriële producten in bloed en het darm-microbioom door sequencing van bacterieel DNA in fecaal materiaal.
3. Bepalen van de invloed van leefstijl (slaap, bewegen, voeding, stress en sociale interactie) op ziektesymptomen door middel van eHealth monitoring

tools.

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectief, cross-sectioneel, longitudinaal cohortonderzoek van 24 maanden in een reguliere zorgsetting. Dit cross-sectionele cohort wordt gedurende maximaal 3 jaar opgevolgd. Gedurende deze tijd zullen we klinische symptomen registreren met behulp van een digitaal platform en bloed (jaarlijks) en urine en feces (tweemaal) verzamelen om gedeelde mechanismen van disfunctie van de hersen-darm-microbiota-as te ontrafelen.

De gegevensverzameling in de DISCOVERIE-studie in het Radboudumc maakt deel uit van een grote multicenter-studie die de overlap tussen gastro-intestinale en mentale en niet-mentale comorbide aandoeningen karakteriseert. In andere centra zullen PDS -patiënten, met en zonder mentale en niet-mentale comorbiditeiten geworven worden naast verschillende combinaties van patienten-controlegroepen. In het Radboudumc gaan we patienten-controlegroepen werven: patienten met een psychiatrische en/of somatische diagnose, maar geen PDS -patiënten en geen gezonde controles. Om de onderzoeksdoelstellingen te beoordelen, worden de gegevens over de centra samengevoegd.

Inschatting van belasting en risico

De frequentie van de bloedafnames zo laag mogelijk gehouden om de belasting te minimaliseren. Bloedmonsters zullen worden verzameld door een ervaren onderzoeksteam. Lokale anesthetica (bijv. Emla-pleister) kunnen worden verstrekt om pijn te minimaliseren. Als de deelnemer weerstand of ongemak meldt, wordt de procedure direct stopgezet. Er vindt geen onderzoek plaats tegen de wil van de deelnemer. Waar nodig wordt passende therapeutische zorg verleend in het belang van de deelnemer. Feces- en urinedonatie zijn niet-invasief en belasten de deelnemer verwaarloosbaar.

De deelnemer kan direct profiteren van deelname door een gedetailleerde karakterisering van hun symptomen, zowel mentaal als somatisch. Op de lange termijn zal de patiëntenzorg verbeteren door een beter begrip van comorbiditeit bij PDS en in het algemeen de onderliggende mechanismen die somatische klachten bij psychische stoornissen veroorzaken en vice versa.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 10
Nijmegen 6525 GA
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 10
Nijmegen 6525 GA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Getekend toestemmingsformulier
- minimaal 18 jaar oud tijdens de baseline meting
- in staat zijn de studie procedures te begrijpen, uit te voeren en toestemming te geven
- Voldoen aan minimaal een van de criteria voor de comorbide aandoeningen:
 - angst en/of depressie gemeten tijdens het MINI interview
 - chronische vermoeidheidssyndroom volgens de 2015 IOM/SEID criteria
 - fybromialgie volgens de ACR criteria

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Deelname aan een andere klinische studie minimaal 1 maand voor de baseline meting en tijdens de studie
- Abnormale waarden in een van de biologische lab tests die klinisch relevant zijn voor de studie
- een andere maag/darm ziekte die de klachten kan verklaren, ter beoordeling van de onderzoeker
- een andere ernstige aandoening zoals kanker, ernstige hartstoornis, nierziekte, neurologische aandoening die interfereert met de studie
- symptomen die een andere ernstige ziekte aanduiden zoals darmbloedingen, gewichtsverlies of koorts
- Een ernstige psychiatrische aandoening anders dan de aandoening die onderzocht wordt waarbij noodzakelijke psychopharmaca en psychiatrische interventies (dag behandeling, opname) bij de start van de studie of tijdens de studie. Specifiek: bipolare stoornis, schizofrenie, autisme spectrum aandoening, schizoaffectieve stoornis of organische psychiatrische aandoening (huidig of chronisch)
- historie van drugs of alcohol misbruik in de 6 maanden voor de start van deelname aan de studie
- antibiotica gebruik in de 3 maanden voor de baseline meting
- zwanger of borstvoeding geven ten tijde van de baseline meting
- het gebruik van probiotica in de laatste drie maanden voor start van deelname aan de studie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	21-03-2022
Aantal proefpersonen:	39
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-12-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL77873.091.21