

Management samenvatting IBD – Eet je mee?

Introductie

In maart 2018 is het 'IBD – Eet je mee?' programma voor patiënten met de ziekte van Crohn (CD) of Colitis Ulcerosa gestart (UC). Dit is ontwikkeld door stichting Voeding Leeft (VL) en uitgevoerd in samenwerking met de Maag Lever Darm Stichting, de Crohn en Colitis Ulcerosa Vereniging Nederland (CCUVN), het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) en het Louis Bolk Instituut (LBI). Aanleiding hiervoor is wetenschappelijke literatuur die aantoont dat voeding een risicofactor is bij het ontstaan van IBD, oxidatieve stress kan verminderen, invloed heeft op het (verstoorde) darm microbioom en de algehele voedingstoestand van de patiënt kan verbeteren. Dit suggereert dat een leefstijlprogramma effectief kan zijn in de behandeling van IBD. Echter, dit is tot op heden nog niet (uitgebreid) onderzocht. Het IBD-programma van VL bestaat uit een zo onbewerkt mogelijk en gevarieerd eetpatroon en het aanleren van gezonde gewoontes met betrekking tot slaap, beweging en ontspanning. Als onderdeel van het programma is een pilotstudie uitgevoerd, waarin de effecten op levenskwaliteit, ervaren ziektelast en ontstekingswaarden zijn onderzocht door het LBI en LUMC.

Programmaopzet

Het programma duurde drie maanden. In deze drie maanden hebben de deelnemers aan de hand van drie bijeenkomsten, een uitgebreid werkboek en een online community, handvatten gekregen om een ander leefstijl- en eetpatroon aan te leren. Het wetenschappelijk onderbouwde eetpatroon bestaat uit gevarieerde, onbewerkte, vooral plantaardige voedingsmiddelen, aangevuld met onbewerkte dierlijke voedingsmiddelen. Dit komt overeen met het Mediterrane Dieet. Deze manier van eten is erop gericht de darmgezondheid te optimaliseren, de bloedsuikerspiegel stabiel te houden en inflammatie te verminderen, waardoor symptomen van de ziekte waarschijnlijk gunstig kunnen worden beïnvloed. Naast aanpassingen in het voedingspatroon werd aandacht besteed aan slaap, beweging en ontspanning, wat het programma in zijn geheel een holistisch karakter gaf. De patiënten werden professioneel en intensief begeleid door een team van Voeding Leeft en bleven onder behandeling van hun eigen specialist.

Onderzoekopzet van pilotstudie

Patiënten werden geworven door de MLDS en met name CCUVN had hier een grote rol in. De inclusiecriteria voor deelname aan het programma waren: de ziekte moest de laatste 3 maanden in remissie zijn en deelnemer was bereid om eetpatroon aan te passen met in ieder geval de bereidheid om vis te eten. Hij of zij werd verwacht aanwezig te zijn op alle bijeenkomsten. Tevens was het van belang niet recent begonnen of gestopt te zijn met roken of voornemens te zijn dat te veranderen gedurende het programma. Mensen met een eetstoornis, maag-darm operatie zoals bij obesitas, of stoma konden niet deelnemen. Ten slotte moest men jonger dan 75 jaar zijn en geen recente wijzigingen hebben gehad in de medicatie. Dit leidde tot de inclusie van 185 deelnemers waarin LBI door middel van een enkelarmige, observationele studie de effecten van het programma op levenskwaliteit en ervaren ziektelast. Het LUMC heeft een deelstudie uitgevoerd om te onderzoeken of deze uitkomsten werden gesteund door veranderingen in parameters van ontsteking (C-reactive proteïne; CRP). Van de 185 deelnemers werden er 38 door het LUMC geïncludeerd. De controlegroep werd gevormd door 56 patiënten van de afdeling MDL binnen LUMC die niet meededen aan het programma.

Louis Bolk Instituut

Het totale programma is geëvalueerd in een observationeel onderzoek van 6 maanden. Voorafgaand aan de drie bijeenkomsten en drie maanden na de laatste bijeenkomst (dus 6 maanden na de start) werd aan de deelnemers gevraagd een online vragenlijst in te vullen over hun ziektebeeld, medicatie, klachten, voedingspatroon en ervaren gezondheid. De volgende gevalideerde vragenlijsten waren hierin verwerkt: short IBD-questionnaire (sIBDQ) en Short Form-12 (SF-12) voor kwaliteit van leven en Inflammatory Bowel Disease Disability Index (IBD-DI) voor ervaren ziektelast. Ook werden de tevredenheid en haalbaarheid met betrekking tot het programma gemeten en werd bijgehouden in

Management samenvatting IBD – Eet je mee?

hoeverre deelnemers zich daadwerkelijk aan de richtlijnen hielden (5-punt Likert schaal). Ten slotte werd de deelnemer gevraagd naar het laatst gemeten calprotectine, een ontstekingsmarker in de ontlasting, zoals gerapporteerd in hun medisch dossier. Slechts 4 van de 185 mensen gaven aan te zijn gestopt met het programma omdat ze het niet vol konden houden, zich niet goed voelden of een opvlamming van de ziekte hadden. Van de 181 overgebleven deelnemers hebben uiteindelijk maar liefst 163 deelnemers de vragenlijsten zo ingevuld dat analyse mogelijk was (d.w.z. de start- en eindvragenlijst ingevuld).

LUMC

Bij de in deelonderzoek geïnccludeerde patiënten (zie boven) heeft het LUMC de volgende uitkomsten op start en na 6 maanden meegenomen: Harvey-Bradshaw Index (HBI) voor CD en Partial Mayo Score (PMS) voor UC als maat voor ziekteactiviteit, de Mediterranean Diet Serving Score (MeD) als maat voor compliance aan het eetprogramma, serum CRP, en vermoeidheid (schaal 1-10). De sIBDQ data voor kwaliteit van leven werden ook door het LUMC gebruikt. In deze substudie van het LUMC konden uiteindelijk voldoende data van 38 patiënten uit de interventiegroep en 56 patiënten uit de controlegroep worden meegenomen (bijlage 2).

Resultaten

De deelnemers aan het IBD-programma waren gemiddeld 45 jaar oud, het grootste deel van hen was vrouw (77%) en 64% was hoger opgeleid. 47% van de deelnemers had de ziekte van Crohn, 43% had Colitis Ulcerosa, 3,7% gaf aan een andere vorm van IBD te hebben en van 6,3% was het onbekend. Bij 43% van de deelnemers was de diagnose meer dan 10 jaar geleden gesteld.

Observationele analyse door LBI

De kwaliteit van leven was significant hoger na 3 en 6 maanden. De ervaren ziektelast leek te dalen, maar dit bleek bij deze studieopzet niet significant (na zowel 3 als 6 maanden). Medicatiegebruik bleek lastig te analyseren en gezien het feit dat medicatievermindering ook plaats gevonden kan hebben naar aanleiding van het standaard behandelprotocol, kan op basis van deze resultaten geen conclusie worden getrokken m.b.t. het effect van het programma op medicatiegebruik. Er waren te weinig data beschikbaar over calprotectine voor een betrouwbare analyse.

LBI heeft na 3 maanden en na 6 maanden uitgevraagd in hoeverre deelnemers zich aan de richtlijnen van het programma hielden. Na 3 maanden had maar liefst 63,6% van de deelnemers een gemiddelde zelf-gerapporteerde score van 4,5 (1-5) voor houden aan de richtlijnen van het programma. In deze groep werden gunstigere scores gerapporteerd voor ervaren ziektelast en kwaliteit van leven dan in de groep met een score <4,5 (bijlage I). Na 6 maanden, nadat het programma dus al 3 maanden geëindigd was, rapporteerde nog 30,4% van de deelnemers een score >4,5. De gemiddelde adherence was nog steeds vrij hoog met 3,8 (SD: 1,0). Een lichte daling is te verwachten gezien het feit dat er na het programma geen contactmomenten tussen begeleiders en deelnemers meer zijn geweest. Tezamen duiden deze resultaten erop dat de richtlijnen van het programma goed vol te houden zijn door IBD patiënten. Tevens zijn er geen adverse events gerapporteerd, wat de veiligheid van deze leefstijlinterventie voor IBD patiënten bevestigt.

Deelstudie door LUMC:

In de patiënten in de interventie groep werd zowel bij de intention to treat (ITT, n=38) als per protocol (PP, n=27) analyse gevonden dat de MeD steeg, wat betekent dat de deelnemers gedurende de interventie een eetpatroon aannamen die in grotere mate voldeed aan het Mediterraans eetpatroon. Tevens bleek de kwaliteit van leven gestegen en vermoeidheid en serum CRP significant gedaald. In de controlegroep werden geen veranderingen gezien in MeD of CRP. Dit suggereert dat het volgen van het MD geassocieerd is met een verlaging in ontstekingswaarden in het bloed.

Management samenvatting IBD – Eet je mee?

De persoonlijke ervaringen zoals gedeeld met MDL-artsen van het LUMC waren duidelijk positief en mede door deze individuele cases is het enthousiasme voor vervolgonderzoek groot. Een quote van een deelnemer: *“Ik kan zeggen dat mijn Crohn genezen is, maar dat geloven ze niet. Mijn MLD-arts is nu zelfs nieuwsgierig geworden. Ben medicijn vrij. Als ik IBD proof blijf eten is het weg, zelfs geen opvlammingen, niets!!!”*

Conclusie

Een 3 maanden durend leefstijlprogramma met de focus op het aanleren van een Mediterraans eetpatroon kan de kwaliteit van leven in IBD-patiënten die in remissie zijn significant verbeteren en tevens de ontstekingsstatus, afgemeten aan serum CRP, gunstig beïnvloeden. Tevens kunnen we concluderen dat het voor IBD patiënten veilig was het leefstijlprogramma te volgen, aangezien geen nadelige gezondheidseffecten zijn gerapporteerd.

Discussie

De gerapporteerde verbeteringen in kwaliteit van leven en ervaren ziektelast waren significant, maar in hoeverre de resultaten ook klinisch relevant zijn moet verder onderzocht worden. Oorzaken voor een lagere klinische relevantie kunnen gelegen zijn in: inclusiecriteria, met name het feit dat ziekte in remissie moest zijn. Ontstekingsparameters zijn dan lager dan bij een opvlamming. Een ander belangrijk punt is dat de leefstijl aanpassingen gefaseerd ingevoerd werden, waardoor het programma in feite deels bestond uit een run-in periode. De termijn waarop het volledige programma werd gevolgd is daardoor relatief kort (<3 maanden). Het is mogelijk dat voor een significant effect op de darmen een langere termijn nodig is. Ondanks de beperkte klinische relevantie laat deze pilot studie wel zien dat het programma veilig en haalbaar is voor IBD patiënten.

Limitaties in de observatie studie door LBI en de deelstudie door LUMC

Naast bovengenoemde discussiepunten met betrekking tot de resultaten kende het studiedesign van beide onderzoeken ook enkele algemene limitaties waardoor op basis van de verkregen resultaten geen harde conclusies getrokken kunnen worden. Te beginnen, de observationele pilotstudie door het Louis Bolk Instituut was niet blind en slechts eenarmig (zonder controle- dan wel vergelijkingsgroep). Echter, of een dergelijk onderzoek blind uit te voeren is, wordt door velen betwijfeld. Ten tweede, de manier waarop de adherence aan het eetpatroon is vastgesteld door LBI is subjectief, waardoor de adherence analyse (bijlage 1) minder betrouwbaar is. Ook bleek het medicatiegebruik lastig te analyseren, waardoor in deze studie geen conclusies over het effect van het programma op medicatievermindering getrokken kan worden. Ten slotte, de interventiegroep in het onderzoek van het LUMC was relatief klein. Er is uitgebreid vervolgonderzoek nodig om zodoende met een kleinere studiepopulatie toch hardere conclusies te kunnen trekken.

Vervolgonderzoek

Inhakend op de limitaties van dit onderzoek is het voor vervolgonderzoek van belang dat de termijn van de studie en het programma verlengd worden (bijvoorbeeld een programmaduur van 6 maanden en onderzoek gedurende 12 maanden). De inclusie van een vergelijking- of controlegroep is wenselijk om aan te kunnen tonen dat leefstijlaanpassingen t.o.v. de reguliere behandeling daadwerkelijk een toegevoegde waarde hebben. Met betrekking tot de effectiviteitsbepaling zal het ook een vereiste zijn om de adherence aan het programma betrouwbaarder vast te stellen dan m.b.v. zelfgerapporteerde scores (zoals bij de LBI analyse). Een mogelijkheid hiervoor is bijvoorbeeld door een vragenlijst te gebruiken die in kaart brengt wat de adherence aan MD is (zoals door LUMC). Daarnaast kan gedacht worden aan het includeren van meerdere objectieve, lichamelijke uitkomstmaten zoals: specifieke cytokines, immuuncel analyse, het microbioom en de bristol stool chart. Bovenstaande suggesties kunnen geïntegreerd worden in een innovatief en uniek studie design: dat van een STOP-studie. Tijdens een STOP-studie stoppen IBD-patiënten die in remissie zijn aan het begin van de studie gecontroleerd met hun medicatie en vervolgens wordt in van tevoren vastgestelde tijdsintervallen

Management samenvatting IBD – Eet je mee?

bepaald in hoeverre dit nog steeds verantwoord is. Met behulp van dit design kan de schadelast bepaald worden en kan ook berekend worden wat de kosteneffectiviteit van het programma is. Zo'n STOP-studie met als interventie een veranderde leefstijl is wereldwijd nog niet eerder gedaan in deze patiëntengroep. In dit design kan rekening gehouden worden bovenstaande, inclusief een langere duur, betere documentatie van adherence, eventueel aanvullende uitkomstmaten en vanzelfsprekend het beter vaststellen van het effect op medicatiegebruik. Dit STOP-studie design zal gebruikt worden voor het vervolg project rondom het IBD programma.

Management samenvatting IBD – Eet je mee?

Bijlage 1 - Adherence analyse van het programma door LBI

Tijdens het IBD-programma is twee keer door LBI uitgevraagd in hoeverre de deelnemers zich hielden aan de richtlijnen van het programma voor ontbijt, lunch, diner, drinken en tussendoortjes op een Likert-schaal van 1-5 (1: niet, 5: helemaal).

	<i>n</i> op 3 maanden	3 maanden (mean +/- SD)	<i>n</i> op 6 maanden	6 maanden (mean +/- SD)
Gemiddelde score voor houden aan de richtlijnen voor ontbijt, lunch, diner, drinken en tussendoortjes	132	4,4 (0,7)	112	3,8 (1,0)

De gemiddelde adherence na 3 maanden is hoog. Na 6 maanden neemt dit iets af. Dit is te verwachten, omdat er na 3 maanden geen bijeenkomst meer is geweest. Echter, de gemiddelde adherence is nog steeds relatief hoog. Dit laat zien dat IBD-patiënten de leefstijlaanpassingen zoals bij het programma van VL willen en kunnen uitvoeren.

Wanneer we de patiënten indelen in een groep die zich uitmuntend aan het programma heeft gehouden (gemiddelde score >4,5) en in een groep die zich minder goed aan het programma heeft gehouden (gemiddelde score <4,5) zien we de volgende verdeling:

Meetpunt	n in groep <4,5 (% totaal)	n in groep >4,5 (% totaal)
3 maanden	48 (36,4%)	84 (63,6%)
6 maanden	78 (69,6%)	34 (30,4%)

Op 3 maanden, aan het einde van het programma, zien we dat het overgrote deel van de deelnemers (63,6%) zich uitmuntend aan het programma heeft gehouden/houdt en een gemiddelde score van 4,5 of hoger had (schaal 1-5). Na 6 maanden is de verdeling omgekeerd en zien we dat 30,4% van de deelnemers zo hoog scoort. Dat een kleiner aandeel zo'n hoge adherence score heeft is wederom in lijn der verwachting. Wellicht zou een extra bijeenkomst effectief kunnen zijn om de compliance uitmuntend te houden.

NB: De aantallen waren te klein om de deelnemers in te delen in meerdere klassen dan 2, omdat er erg weinig deelnemers waren die gemiddeld 1 of 2 scoorden. Dit is te verwachten gezien het doel van het programma: Constructieve veranderingen in het eetpatroon verwezenlijken.

Management samenvatting IBD – Eet je mee?

Tabel 1. Beschrijving scores uitgesplitst voor adherence score >4,5 en <4,5 en voor 3 maanden en 6 maanden (gemiddelde en SD)

	Start (n=163)	3 maanden (n=132)		6 maanden (n=112)	
Uitkomsten (schaal)	-	<4,5 (n=48)	>4,5 (n=84)	<4,5 (n=78)	>4,5 (n=34)
IBD-DI (-80 tot +22)	-0,48 (10,7)	-2.56 ± 12.7	2.79 ± 11.3	0.47 ± 10.6	4.88 ± 11.1
SF-12 (0-100)					
fysiek	44,6 (8,9)	45.0 ± 9.5	47.8 ± 9.2	46.9 ± 7.4	48.2 ± 9.2
mentaal	45,4 (10,5)	47.6 ± 10.8	49.4 ± 8.5	47.7 ± 10.1	51.7 ± 9.4
sIBDQ (10-70)	52,7 (8,5)	54.2 ± 9.2	56.0 ± 7.8	54.7 ± 8.2	58.5 ± 7.4

IBD-DI → een hogere score duidt op lagere ervaren ziektelast

SF-12 → een hogere score duidt op een hogere fysieke/mentale kwaliteit van leven

sIBDQ → een hogere score duidt op een hogere kwaliteit van leven

Na zowel 3 als 6 maanden zien we dat de deelnemers die zich beter aan het programma houden een grotere verbetering rapporteren in kwaliteit van leven en vermindering van ervaren ziektelast t.o.v. deelnemers die zich minder goed aan het programma hebben gehouden. In het algemeen zien we dat er ongeveer 2 punten verschil zit in de scores tussen beide groepen (op 3 en op 6 maanden), behalve bij IBD-DI daar is het verschil 4,5-5 punten. Ook zien we dat de groep mensen die zich minder goed hield aan de richtlijnen uiteindelijk wél een verbetering rapporteert in met name IBD-DI, maar dat dit pas later optreedt (na 6 maanden) en niet zo groot is als bij de mensen die zich zeer goed aan de richtlijnen hielden. Kortom, deze resultaten zijn een aanwijzing dat het volgen van het programma, en dus een onbewerkt eetpatroon, kunnen bijdragen aan verminderen van ziektelast en verbeteren van kwaliteit van leven.

Bijlage 2 – Flow chart

