

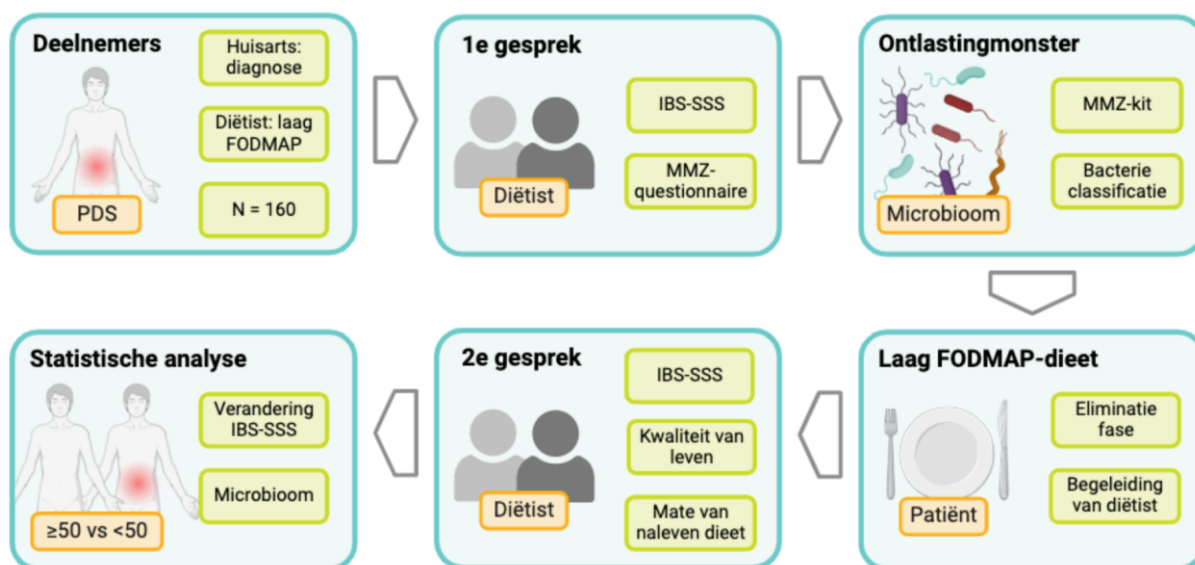
De effectiviteit van het laag FODMAP-dieet voorspellen bij PDS-patiënten met behulp van het darmmicrobioom

Achtergrond

MyMicroZoo is een Nederlands bedrijf gespecialiseerd in het interpreteren en presenteren van relevante informatie op basis van het darm-microbioom. MyMicroZoo werkt actief aan het verbeteren van de kennis op het gebied van het microbioom voor specifieke indicaties. In dit document vertellen we u graag meer over het geplande onderzoek naar de relatie tussen het darmmicrobioom en de effectiviteit van het FODMAP-dieet.

Samenvatting

Wanneer patiënten met het Prikkelbaar Darm Syndroom (PDS) worden behandeld met het laag FODMAP-dieet, verlicht dit de symptomen in ongeveer 50% van de gevallen. Door te voorspellen welke behandeling effectief zal zijn voor patiënten, kunnen zij sneller en beter behandeld worden. Wetenschappelijk onderzoek toont bijvoorbeeld aan dat een verlaagde microbiële diversiteit en een verlaagde aanwezigheid van onder andere de *Bifidobacterium* wordt geassocieerd met het succes van de behandeling van PDS-patiënten. Daarom willen wij met behulp van de MyMicroZoo (MMZ)-microbioom kit de aanwezigheid van verschillende bacteriesoorten meten om zo de effectiviteit van het laag FODMAP-dieet te kunnen voorspellen. Om dit te testen stellen wij een onderzoek voor met het volgende stappenplan:



Onderzoeker: Vera van Leeuwen
MyMicroZoo BV
Sylviusweg 74
2333 BE Leiden

Datum & versie: 15 april 2024, V2.0

Achtergrondinformatie

Prikkelbare Darm Syndroom (PDS) is een veelvoorkomende, functionele, gastro-intestinale aandoening die de kwaliteit van leven van de patiënt sterk aantast. Met een wereldwijde prevalentie van 5-10% is PDS een van de meest voorkomende gastro-intestinale aandoeningen. Ondanks de hoge prevalentie blijft de onderliggende oorzaak van PDS echter onbekend. Patiënten reageren dan ook niet altijd op de conventionele behandelingen zoals diëten en pro- of prebiotische supplementen die voorgeschreven worden volgens de NHG-behandelrichtlijnen. Er wordt verondersteld dat de pathogenese van PDS veranderingen omvat in mechanismen als darmmotiliteit, viscerale overgevoeligheid, veranderingen in de darm-hersenas, ontsteking en verhoogde intestinale. Echter zijn er steeds meer aanwijzingen die suggereren dat het darmmicrobioom een centrale invloed uitoefent op deze mechanismen en daarmee ten grondslag kan liggen aan de mogelijke pathofysiologie van PDS. Analyse van de MyMicroZoo (MMZ)-microbioom database en recente literatuur laat een significant andere samenstelling van de darmmicrobioom zien bij PDS-patiënten ten opzichte van gezonde controles. Zo is de microbiële diversiteit substantieel lager bij PDS-patiënten in vergelijking met gezonde controles. Dit verschil wordt gekenmerkt door een verlaagde aanwezigheid van gunstige soorten als de *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium* en *Lactobacillus*. Daarnaast beïnvloedt het laag FODMAP-dieet de samenstelling van het darmmicrobioom gekenmerkt door een verlaging van de *Bifidobacterium* en wordt het laag FODMAP-dieet geassocieerd met verlichting van de PDS-gerelateerde symptomen. Ook laat onderzoek zien dat patiënten die goed reageren op het laag FODMAP-dieet een lagere diversiteit en verhoogde aanwezigheid van koolhydraat-verterende bacteriën hebben vergeleken met patiënten die niet goed reageren op het dieet. Deze bevindingen in combinatie met de door ons geobserveerde variatie in onder andere de *Bifidobacterium* niveaus in ons PDS-cohort suggereren dat het microbioom veel potentie heeft om als stratificerend instrument te fungeren tijdens het samenstellen van de meest effectieve behandeling voor PDS-patiënten. Met behulp van correlaties tussen bepaalde consortia en de effectiviteit van het laag FODMAP-dieet kan voorkomen worden dat patiënten het zware laag FODMAP-dieet zonder effecten moeten volgen.

Onderzoeksdoelen

Primair onderzoeksdoel: Het bepalen of de microbiota samenstelling kan fungeren als een voorspellende biomarker voor de effectiviteit van het laag FODMAP-dieet in het verlichten van de symptomen van PDS-patiënten.

Secundair onderzoeksdoel: Het identificeren van potentiële invloeden van verschillende meta-data variabelen, zoals algemene informatie (bijv. leeftijd, geslacht, BMI) en lifestyle-gerelateerde factoren (bijv. dieet en activiteit), op de individuele reactie op een laag FODMAP-dieet om potentiële confounders te onthullen.

Studiedesign

Het doel van de studie is het meten van de samenstelling van het darmmicrobioom bij PDS-patiënten om zo de effectiviteit van een laag FODMAP-dieet te voorspellen. Hiervoor zal de sensitiviteit en de specificiteit van de nog te ontdekken belangrijke bacteriële consortia berekend worden. Om dit doel te bereiken zullen ten minste 160 patiënten geïncludeerd worden nadat zij door de huisarts en/of diëtist zijn gediagnosticeerd met PDS en het laag FODMAP-dieet voorgeschreven hebben gekregen. Tijdens het gesprek met de diëtist voor het

starten van het dieet wordt de IBS-SSS vastgesteld door de diëtist (zie bijlage evaluatie). De IBS-SSS is een score die gebaseerd is op een vragenlijst over de ernst van de PDS-symptomen. Een milde, gematigde of ernstige casus wordt respectievelijk aangeduid door een score kleiner dan 175, tussen de 175 en 300 en boven de 300. Ook wordt de patiënt verzocht de MMZ-questionnaire in te vullen en wordt de MMZ-sample kit meegegeven. Deze kit kan de patiënt thuis gebruiken om de feces te verzamelen voor het begin van het dieet. De feces wordt vervolgens gebruikt voor de 16S rRNA Next-Generation Sequencing (NGS) voor classificatie en kwantificatie van de darmbacteriën.

Na de eliminatie fase van het laag FODMAP-dieet te hebben gevolgd (ongeveer vier weken), zal de patiënt opnieuw in gesprek gaan met de diëtist. Opnieuw zal de IBS-SSS vastgesteld worden, maar ook zal de diëtist vaststellen of de patiënt het dieet voldoende heeft nageleefd met behulp van de FARS (zie bijlage evaluatie). Patiënten die het dieet onvoldoende hebben nageleefd (FARS < 20) zullen worden geëxcludeerd uit de analyse. De patiënten die het dieet wel voldoende hebben nageleefd worden in twee groepen gezet op basis van de verandering in IBS-SSS. Een verandering van de IBS-SSS van ten minste 50 punten wordt gezien als een positief effect van het dieet op de PDS-symptomen. Het doel van de studieopzet is het vinden van de voorspellende waarde van het microbioom wat betreft de effectiviteit van het laag FODMAP-dieet in PDS-patiënten door middel van het berekenen van de sensitiviteit en de specificiteit. Eventuele confounding factoren zullen worden onthuld met behulp van analyse van de MMZ-questionnaire welke vragen bevat over onder andere de leefstijl, het medicijngebruik en het dieet.

Participanten

De onderzoekspopulatie bestaat uit 160 PDS-patiënten die worden geworven via de deelnemende diëtistenpraktijken. Participanten moeten voldoen aan enkele inclusiecriteria:

1. PDS-diagnose op basis van de Rome IV criteria gesteld door een huisarts
2. Advies van de behandelend diëtist om het laag FODMAP-dieet te gaan volgen
3. Leeftijd tussen de 18 en 65 jaar
4. BMI tussen de 18.5 en 30 kg/m²

Daarnaast zijn er ook enkele exclusiecriteria voor de deelname aan de studie:

1. Klinisch relevante geschiedenis of aanwezigheid van aandoeningen, zoals inflammatoire darmziekten, coeliakie, diabetes, lactose-intolerantie, psychiatrische aandoeningen (bijv. eetstoornis), kanker, leverziekten en alcohol/drugs verslaving, als vastgelegd bij de huisarts of diëtist voor het beginnen van de studie.
2. Een acute ziekte status (bijv. misselijkheid, braken, koorts, diarree) in zeven dagen voorafgaand aan de start van de studie.
3. Gebruik van antibiotica in de drie maanden voor het begin van de studie of gebruik van pre- of probiotica in de vier weken voor het begin van de studie.
4. Het volgen van het laag FODMAP-dieet of een ander dieet tijdens de start van de studie of het volgen van het laag FODMAP-dieet in het verleden.
5. Het hebben ondergaan van een ingrijpende operatie in de afgelopen zes maanden of het hebben ondergaan van een ingrijpende gastro-intestinale operatie in het verleden.
6. Het hebben van een aandoening, ziekte of een andere reden welke volgens de huisarts of diëtist een invloed heeft op de (mentale) gezondheid, het naleven van de behandeling of interpretatie van de resultaten, zoals zwangerschap of borstvoeding.