



PSYCHOSOCIALE FACTOREN EN FLARES

Dion Wintjens
23.03.2021

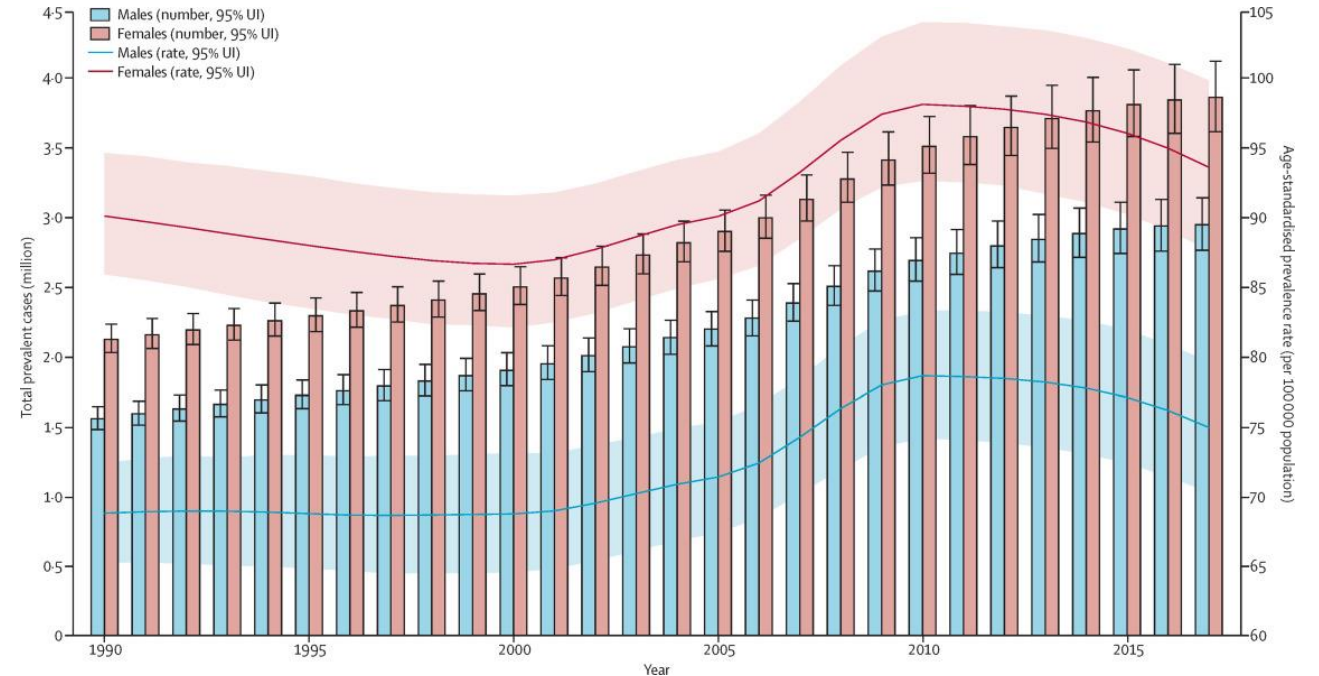
INTRODUCTIE

Stijgende incidentie IBD

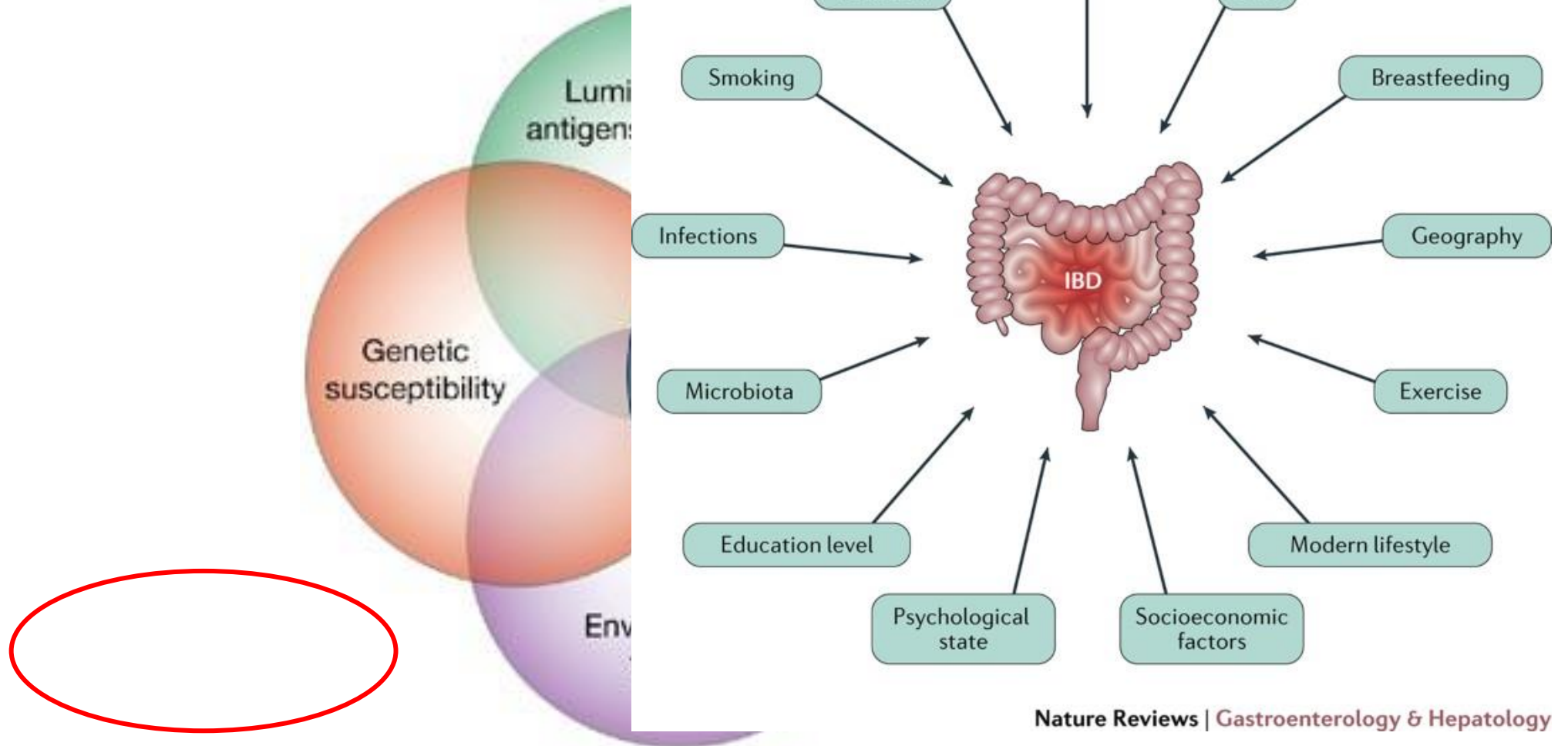
Stijging gebruik medicatie (en gerelateerde bijwerkingen)

Achterblijvende verbetering ziektebeloop IBD

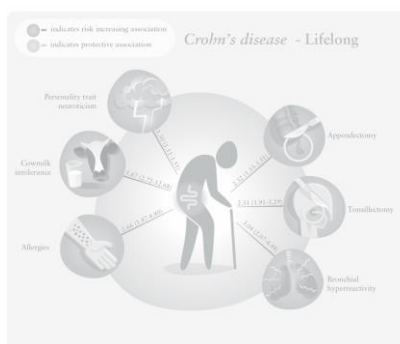
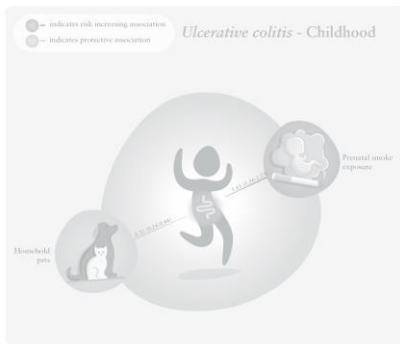
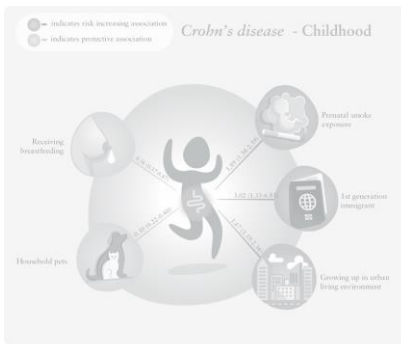
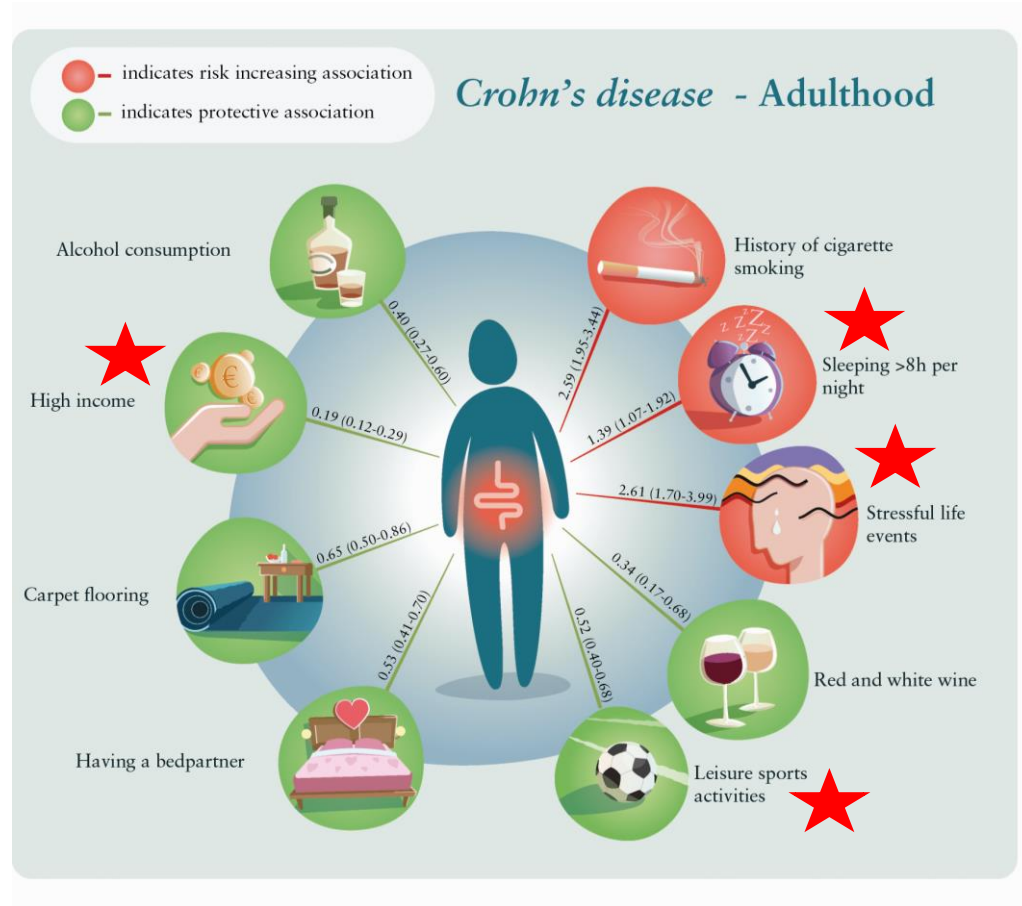
Noodzaak tot individuele behandeling



PATHOPHYSIOLOGIE IBD



Nature Reviews | Gastroenterology & Hepatology



PSYCHOSOCIALE PROBLEMATIEK & IBD

Angststoornis 32.1% (28.3%-36.0%)

Depressie 25.2% (22.0%-28.5%)

Vermoeidheid 21% - 83%

Psychosociale stress

Slapeloosheid

Laag zelfbeeld

.....



Evidente impact op kwaliteit van leven

Associatie met negatieve uitkomstmaten

ZIEKTEACTIVITEIT EN DEPRESSIE/ANGST

	Number of studies	Number of patients	Pooled prevalence (%; 95% CI)	I ²	p value for χ^2	OR for active disease vs inactive disease (95% CI)	p value for χ^2
Inflammatory bowel disease							
Anxiety	2.5 (1.5-4.1)	0.0006
Inactive	15	2247	38.1% (30.9-45.7)	92.0%	<0.0001
Active	8	1004	57.6% (38.6-75.4)	97.1%	<0.0001
Depression	3.1 (1.9-4.9)	<0.0001
Inactive	18	2249	24.2% (14.7-35.3)	96.9%	<0.0001
Active	11	1125	38.9% (26.2-52.3)	95.5%	<0.0001
Crohn's disease							
Anxiety	2.9 (1.7-4.9)	<0.0001
Inactive	8	736	38.7% (33.3-44.2)	54.0%	0.033
Active	3	119	74.7% (53.2-91.2)	79.8%	0.0070
Depression	5.6 (1.2-26.0)	0.023
Inactive	10	961	20.2% (12.0-30.0)	91.0%	<0.0001
Active	5	303	51.0% (31.0-70.8)	91.2%	<0.0001
Ulcerative colitis							
Anxiety	2.9 (1.9-4.5)	<0.0001
Inactive	9	570	38.7% (27.8-50.3)	86.7%	<0.0001
Active	5	281	70.8% (49.2-88.4)	92.8%	<0.0001
Depression	2.9 (1.7-5.0)	<0.0001
Inactive	9	570	21.8% (13.7-31.1)	83.9%	<0.0001
Active	5	281	41.3% (26.6-56.8)	85.1%	<0.0001

Criteria used to define disease activity in individual studies are provided in the appendix (p 9).

Table 3: Pooled prevalence of symptoms of anxiety or depression in patients with inflammatory bowel disease according to disease activity and disease type

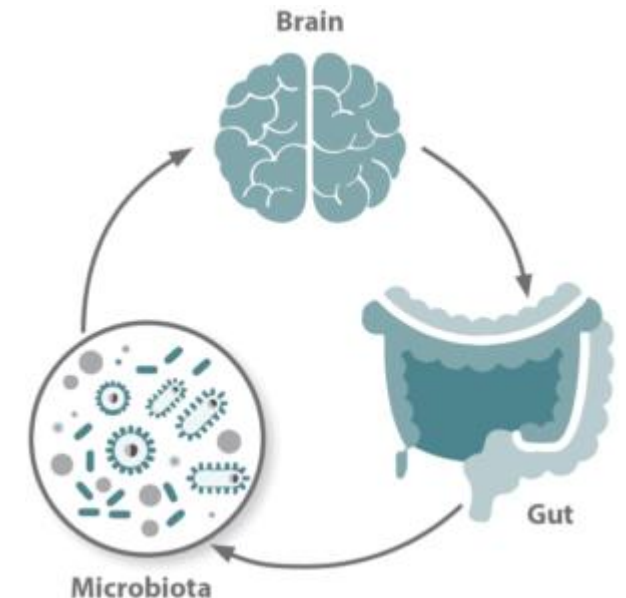
HOE BEÏNVLOEDT DE DARM HET BREIN?

Neuro(endocriene) pathways

- **Verbinding via ENS en n. vagus**
 - DSS-induced colitis en angst → *Bifidobacterium longum* → verbetering alleen in muizen met intact n. vagus-functie
 - WT muizen → *Lactobacillus rhamnosus* → verminderde stress-induced angst/depressie. Vagotomy → terugkeer gedrag
- **Productie van neuroactieve metabolieten (GABA, Ach, SCFA)**
 - Metabolisatie tryptofaan

Inflammatie leidt tot psychologische stoornissen

- DSS-induced colitis → angst die afneemt o.g.v. inflammatie
- Toediening *Campylobacter jejuni* → activiteit n. vagus en angst



HOE BEÏNVLOEDT DE DARM HET BREIN?

Psychologische effecten van microbiota modulatie

- Dierstudies:
 - Modulatie van microbiom middels probiotica → positief effect angst/depressie
 - Met name toediening van *F. prausnitzii* kon angst/depressie voorkomen
 - Antibiotica → gedragsveranderingen
 - Gedrag van muizen overdraagbaar door fecesplantatie
- Humane studies:
 - Probiotica (RCTs) kent wisselende resultaten m.b.t. positieve effecten op gemoedstoestand, cognitief/affectief functioneren, angst en stress
 - Met name in IBS positieve resultaten
 - Verbetering van angst/depressie na fecesplantatie (met name IBS-studies)



HOE BEÏNVLOEDT HET BREIN DE DARM?

Neurogeen

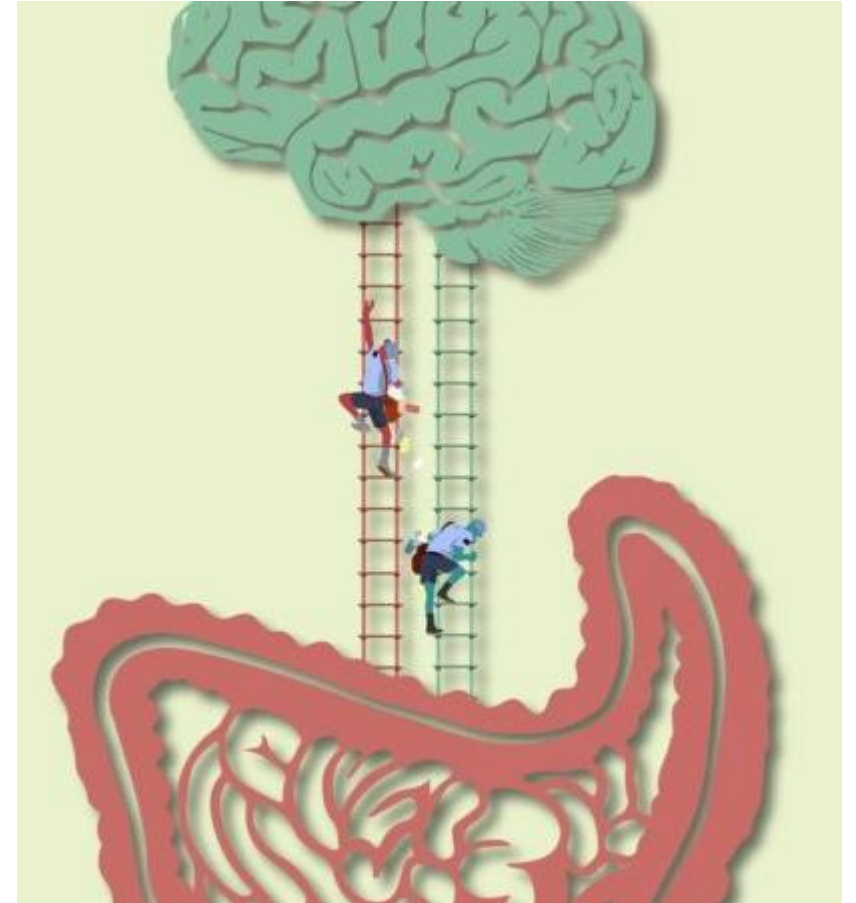
- Directe neurologische verbinding via n. vagus en ENS
 - (Neurogene) inflammatie via verhoogde sympatische activiteit
 - N. vagus stimulatie → minder pro-inflammatoire cytokines
 - WT muizen → spinal cord injury → verandering in microbiota samenstelling

Endocrien

- HPA-as
 - CRF → oa. verhoogde intestinale permeabiliteit
 - (Nor)adrenaline → pro-inflammatoir effect

Indirect

- Depressie geassocieerd met discontinuatie van therapie
- Confounders zoals roken (t.g.v. depressie of angst)



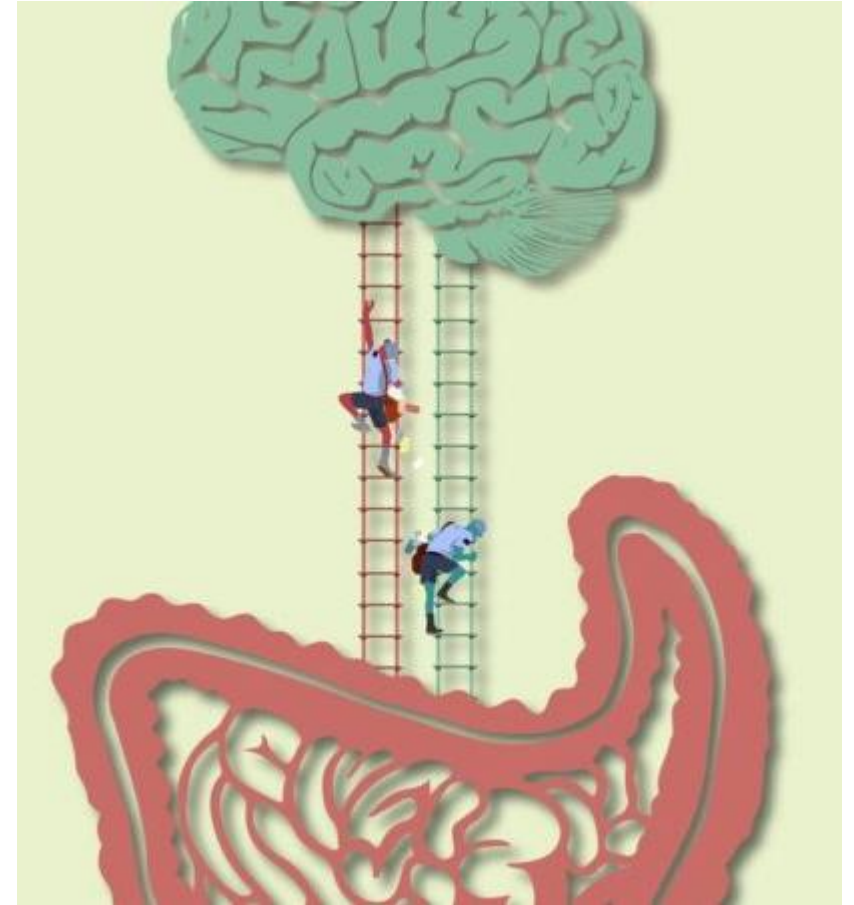
HOE BEÏNVLOEDT HET BREIN DE DARM?

Dierstudies

- Muizen met chronische stress/angst/depressie → inflammatie darm
 - Effect van probiotica op het optreden van inflammatie!
 - Fecestransplantatie van gestresste muizen naar niet gestresste muizen → colitis
- Muizen met colitis in remissie → stress (+ lage dosering DNBS) → reactivatie

Humane studies

- Aanhoudende (fysiologische) stress → veranderingen in microbiota samenstelling → verhoogde intestinale permeabiliteit in volwassenen



HOE BEÏNVLOEDT HET BREIN DE DARM?

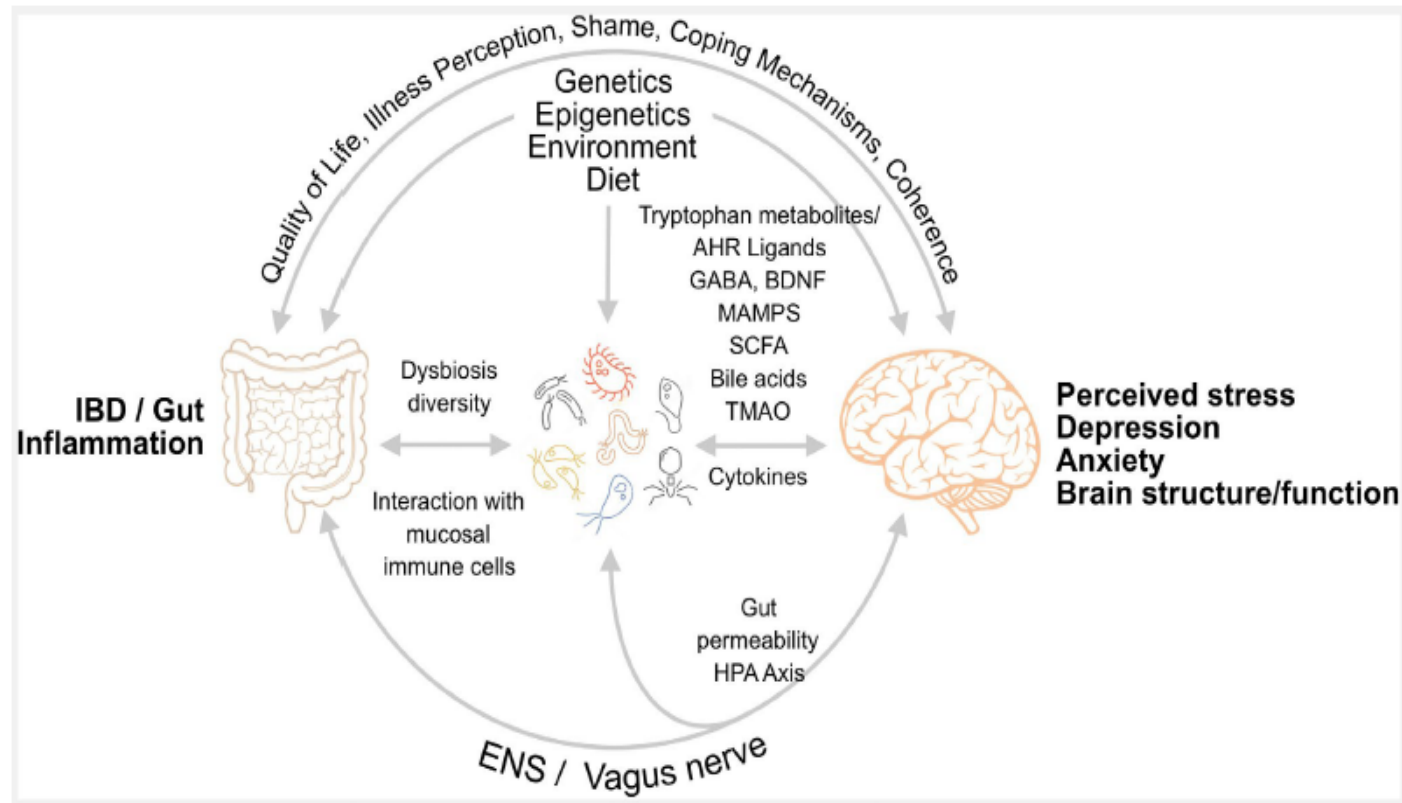


FIGURE 1 Interactions between gut inflammation and mental health with a central mediating role of the gut microbiota. AHR, Aryl hydrocarbon receptor; BDNF, brain-derived neurotrophic factor; ENS, enteric nervous system; GABA, gamma-amino butyric acid; HPA, hypothalamic-pituitary-adrenal; IBD, inflammatory bowel disease; MAMPS, microbe-associated molecular patterns; SCFA, short-chain fatty acids; TMAO, trimethylamine-N-oxide

Predicting relapse in Crohn's disease: a
 biopsychosocial model
 A Bitton,¹ P L Dobkin,¹ M D Edwardes,¹ M J Sewitz,¹
 A Cohen,³ S Vermeire,⁴ L Dufresne,¹ D Franke,¹ and Steven D. Cohen, M.D.,¹

**Psychosocial
 Colitis: A Longitudinal Study**
 Alain Bitton, M.D., F.R.C.P., M.Sc.,
 Michael D. deBorja Edwardes, Ph.D.,
 Bernard Ransil, Ph.D., M.D., and Steven D. Cohen, M.D.,
 Alexander C. Ford, MD, MPH, FRCPC, and Narula, MD, MPH, FRCPC

**Association between affective-cognitive symptoms of
 depression and exacerbation of Crohn's Disease:**
 Symptoms of Depression and Crohn's Disease

ORIGINAL ARTICLE

Lawrence S. Gaines^{1,2}, James C. Slaughter³, Sara N. Horst¹, David A. Schwartz¹, Dawn E. Beaulieu¹, Kirsten L. Haman², Li Wang³, Christopher F. Martin⁴, Millie D. Long⁴, Robert S. Sandler⁴, and Michael D. Kappelman⁵

Short-Term Stress, but Not Mucosal Healing, is
 Predictive for the Risk of Relapse in Patients with Crohn's Disease
 A Prospective 12-Month Follow-Up Study

Jost Langhorst, MD,* Anna Hofmann, MD,*

Impact of Depressive Mood on Relapse in Crohn's Disease: A Prospective 18-Month Follow-Up Study
 Jost Langhorst, MD,* Anna Hofmann, MD,* Clemens Dejaco, MD,* Thomas Waldhoer, PhD, Anna Oeffner,
 MD, Markus Beier, MD, Wolfgang Tillinger, MD, Alfred Gangl, MD, and

MOEILIKHEDEN IN ANALYSE EN INTERPRETATIE

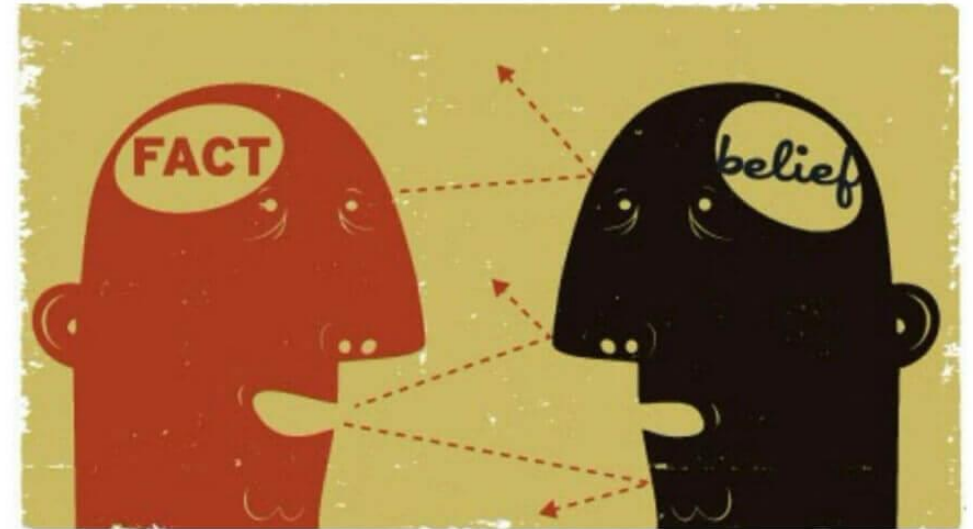
Veelal kleine studies met cross-sectioneel design

Uitkomstmaten matig gedefinieerd

Ontbreken van effect modifiers zoals genetische data/microbiom/sociodemografische data/coping etc.

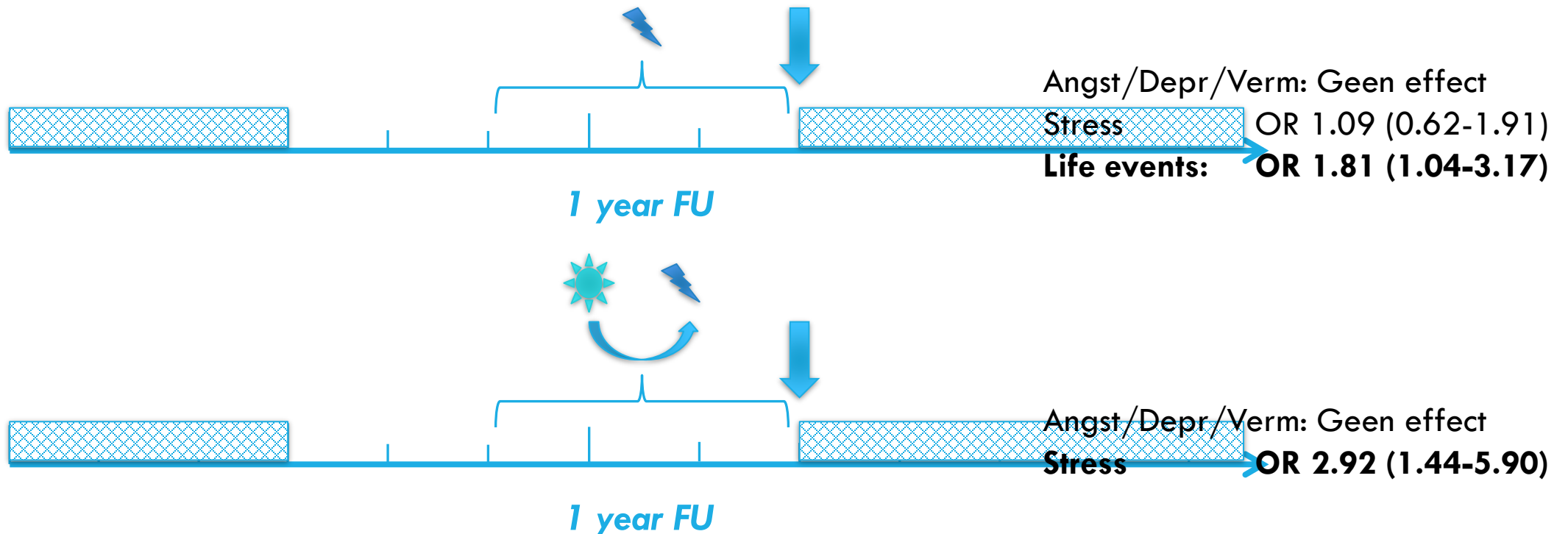
Ontbreken van confounders zoals andere omgevingsfactoren

ESSENTIEEL: Grote cohorten met een goed studie design!



MIJNIBDCOACH DATA

- N=417
- Flare o.b.v. objectieve parameter en/of medicatieaanpassing
- Vermoeidheid, depressie, angst, stress, life events



PSYCHOSOCIALE PROBLEMATIEK...

... komt zeer veel voor bij patiënten met IBD, met name bij actieve ziekte

... leidt tot een vermindering van kwaliteit van leven

... leidt mogelijk tot het optreden van opvlammingen, met name psychosociale stress

... dient te worden gemonitord gedurende het ziektebeloop

... is een potentieel target voor (non-farmacologische) interventies die het ziektebeloop kunnen verbeteren



**PLEASE
DON'T
IGNORE
ME
ANYMORE**