



Samenvatting van het proefschrift

Z.Z.R.M. Weerts
"Irritable Bowel Syndrome From Diagnostic Criteria to Targeted Treatment"

Promotiedatum: 15 oktober 2021
Universiteit: Universiteit Maastricht

Promotores:

Prof. dr. A.A.M. Masclee
Prof. dr. D.M.A.E. Jonkers

Copromotores:

Dr. D. Keszthelyi

Het Prikkelbare Darm Syndroom (PDS) is een veelvoorkomende aandoening die gekenmerkt wordt door een verstoorde functie van de hersen-darm as, voorheen een functionele

maagdarmaandoening genoemd. PDS wordt gekarakteriseerd door chronisch terugkerende buikpijn en een veranderd ontlastingspatroon.

Dit proefschrift richt zich op meerdere aspecten van PDS. Deel I richt zich op de Rome criteria om PDS te diagnosticeren en verandering van symptomen over de tijd. In deel I vergelijken we de Rome III en IV criteria en evalueren we het beloop van symptomen over de tijd. We vonden dat de Rome IV PDS populatie t.o.v. Rome III een subgroep weerspiegelde die ernstigere maag-, darm klachten had, meer psychologische comorbiditeit en een lagere kwaliteit van leven. Tevens bleek uit onze resultaten dat kwaliteit van leven op de lange termijn mogelijk meer afhangen van psychologische symptomen op dat moment, dan van verbetering van maag-darm klachten in de loop van de tijd. Deel II richt zich op onderzoek naar gerichte aangrijpingspunten voor therapie, met een bijzondere nadruk op de behandeling van PDS met pepermuntolie, potentiële werkingsmechanismen, en de kosteneffectiviteit van deze behandeling. In de zoektocht naar kosteneffectieve therapieën zijn Transient Receptor Potential (TRP) -receptoren veelbelovende aangrijpingspunten voor therapeutische interventies. In ons review

beschrijven we dat TRPM8 een pijnstillende en mogelijk ontstekingsremmende werking lijkt te hebben. Interessant is dat pepermuntolie, dat al tientallen jaren wordt gebruikt om buikpijn bij PDS te behandelen, menthol als hoofdbestanddeel heeft en menthol de TRPM8 receptor direct kan stimuleren. Dit suggereert mogelijk een gunstig effect van pepermuntolie via deze TRP-receptor. In onderzoek naar de onderliggende moleculaire mechanismen toonden we in darm biopten van PDS-patiënten dat TRPM8 reactieve cellen zich vlakbij cellen van het immuunsysteem bevonden, en vlakbij zenuwuiteinden. Bovendien bleek dat TRPM8 activiteit en de genetische (mRNA) expressie verhoogd was bij PDS-patiënten in vergelijking met mensen zonder PDS. Behandeling van darmbiopten van PDS-patiënten met een middel dat de TRPM8 receptor kan stimuleren, iciline, verminderde de afgifte van pro-inflammatoire cytokines.

Vervolgens werd de effectiviteit van reeds bestaande dunne darm afgifte pepermuntolie en nieuw ontwikkelde ileo-colon afgifte pepermuntolie capsules onderzocht. In 189 Rome IV PDS-patiënten, resulteerde pepermuntolie (beide formuleringen) echter niet in een statistisch significante vermindering in buikpijn of globale symptoomverlichting wanneer de strenge FDA en EMA aanbevolen eindpunten als primaire uitkomstmaat gebruikt werden. De dunne darm pepermuntolie gaf wel significante verbeteringen ten opzichte van placebo in secundaire uitkomstmaten, namelijk buikpijn, ernst van de PDS, en een algehele redelijke verlichting in symptomen. De dunne darm afgifte pepermuntolie groep toonde tijdens de behandeling een iets grotere stijging in kwaliteit van leven (uitgedrukt als 'quality adjusted life years') dan de met placebo behandelde groep. Daarnaast bleek de pepermuntoliegroep tijdens de behandeling iets minder totale (gezondheid gerelateerde directe en indirecte) kosten te hebben. Resultaten van de kosteneffectiviteitsanalyse toonden dat pepermuntolie waarschijnlijk kosteneffectief is. Samenvattend vonden we dat pepermuntolie een overwegend positief effect heeft op PDS symptomen.