Inflammatoire darmziekten en multimorbiditeit in de huisartsenpraktijk:

een literatuurstudie en databankgebaseerde retrospectieve cohort studie

Annabel Coture, KU Leuven

Promotor: Prof. M. Van den Akker, Universiteit Maastricht , KU Leuven

Master of Family Medicine
Masterproef Huisartsgeneeskunde

Dankwoord:

Met oprechte dank aan mijn promotor, Prof. Marjan van den Akker en de medewerkers van Intego voor de professionele begeleiding bij deze masterproef.
Dankjewel aan mijn man Olivier en zus Ophélie voor de geboden hulp, tips en tricks. Dank aan Evelyn Winne, mijn partner in crime voor de thesis, voor het overleg en het wisselen van ideeën.
Bedankt aan Huisartsenpraktijk Medihoek voor de twee boeiende HAIO-jaren.

Abstract:

Inflammatoire darmziekten en multimorbiditeit in de huisartsenpraktijk: een literatuurstudie en databankgebaseerde retrospectieve cohort studie

Huisarts-in-opleiding: Annabel Coture (KUL)
Promotor: Prof. M. van den Akker (Universiteit Maastricht, KUL)
Praktijkopleider: Dr. Jan Verschuere

Context:
De ziekte van Crohn en colitis ulcerosa zijn de twee belangrijkste en meest voorkomende chronische inflammatoire darmziekten. Gezien de chronische aard van deze pathologie spelen comorbiditeiten een belangrijke rol. In de literatuur zijn er studies die focussen op inflammatoire darmziekten met een bijkomende aandoening. Een globaal overzicht van de vaak geassocieerde aandoeningen en de implicatie ervan op de ziekte met bijhorene adviezen ontbreekt echter.

Onderzoeksvraag:
In deze studie wordt getracht om inflammatoire darmziekten in kaart te brengen met de bijkomende comorbiditeiten en voorgeschreven medicatie om op die manier een kapstok te voorzien betreffende deze patiëntengroep. Zodat men als huisarts een beeld kan vormen waar men op dient te letten bij inflammatoire darmziekten en kan anticiperen ten voordele van de patiënt.

Methode:
Er werd gezocht naar wat bekend is over de prevalentie in de literatuur van de gekozen chronische aandoening alsook de samenhang met andere pathologieën. Nadien werd dit vergeleken met gegevens uit de Vlaamse databank Intego, een registratienetwerk dat gegevens van een honderdtal Vlaamse huisartsen gedurende twintig jaar anoniem verzamelt en analyseert. Op basis van de gegevens uit de literatuur en deze uit de Vlaamse databank werd een analyse gemaakt van patiënten met inflammatoire darmziekten.

Resultaten:
Inflammatoire darmziekten komen in de Vlaamse huisartsenpraktijk ongeveer evenveel voor als in Europa (met een prevalentie van ziekte van Crohn: 0,3% en colitis ulcerosa: 0,5%). De prevalentie stijgt in de loop van de tijd. De meest prevalente comorbiditeiten volgens de literatuur en Intego bij ziekte van Crohn en colitis ulcerosa betreffen: depressies, reumatische aandoeningen (RA), thromboflebitis, huid- en oogverschijnselen (atopische dermatitis, uveïtis, episcleritis, iritis), nefrolithiasis, cholecystolithiasis, intestinale kankers, lymfomen, anemie, astma, COPD, infecties, osteoporose en hypovitaminose D. Probiotica en vitamine D substitutie kunnen zorgen voor langere periodes van remissie en minder opstoten.

Conclusies:
Bij deze inflammatoire darmziekten moet men vooral bedacht zijn op geassocieerde reumatische aandoeningen, thrombo-embolieën, anemie, depressies, respiratoire aandoeningen (zoals astma en COPD), kanker (met name intestinale kankers en lymfomen) en osteoporose. Naast de behandeling van de aandoening op zich kan men als huisarts anticiperen op het voorkomen van opstoten en langere periodes van remissie bekomen door probiotica en vitamine D gebruik te stimuleren. Anemie kan men proactief opsporen en behandelen. Het is interessant om patiënten te screenen naar vermindering in longfunctie door spirometries af te nemen en zo een eventueel verborgen astma of COPD te behandelen.

Inhoudstabel:

Dankwoord: **2**

Abstract: **3**

Inhoudstabel: **4**

Inleiding: **5**

Inflammatoire darmziekten een overzicht 5

Wat zijn inflammatoire darmziekten? *5*

Ziekte van Crohn *5*

Colitis ulcerosa *6*

Methodensectie: **8**

Vraagstelling: 8

Literatuurstudie: 8

Populatiestudie: 8

Resultaten: **10**

Epidemiologie 10

Comorbiditeiten bij inflammatoire darmziekten 13

Psychologische impact: angst, depressie, stress *14*

Reuma, huid- en oogverschijnselen, thrombo-embolieën, hydronefrose, nefro- en cholecystolithiasis *14*

Kanker en primaire scleroserende cholangitis (PSC) *15*

Anemie en vermoeidheid *16*

Extraintestinale manifestaties van IBD: pulmonaire afwijkingen (astma, COPD, infecties) *18*

Hypovitaminose D, osteoporose en osteopenie *20*

Top 10 comorbiditeiten volgens Intego databank *20*

Medicatie 22

Vitamine D *22*

Antibiotica versus probiotica *22*

Anti-inflammatoire en anti-reumatische producten *23*

Discussie: **26**

Belangrijkste resultaten 26

Aanbevelingen voor in de dagelijkse huisartsenpraktijk 26

Sterke en zwakke punten 27

Aanbevelingen voor verder onderzoek 27

Besluit: **28**

Bronnen: **29**

Bijlagen: **31**

Inleiding:

De ziekte van Crohn en colitis ulcerosa zijn de twee belangrijkste en meest voorkomende chronische inflammatoire darmziekten. Gezien de chronische aard van deze pathologie spelen comorbiditeiten een belangrijke rol. Chronische aandoeningen komen immers zelden geïsoleerd voor. Wanneer diverse pathologieën samen voorkomen spreken we van multimorbiditeit. Multimorbiditeit impliceert vaak een zwaardere behandeling met polyfarmacie en bijkomende interacties door het combineren van therapieën voor de afzonderlijke pathologieën. Dit geeft een zware behandellast voor de patiënt in brede zin: therapeutisch maar ook door de nood aan frequente consultaties bij de huisarts, onderzoeken en controles bij specialisten in het ziekenhuis enzovoort. In de literatuur zijn er studies die focussen op inflammatoire darmziekten met een bijkomende aandoening. Een globaal overzicht van de vaak geassocieerde aandoeningen en de implicatie ervan op de ziekte met bijhorene adviezen ontbreekt echter.
Het is van belang om elke patiënt afzonderlijk te beoordelen en een therapie op maat van de patiënt te voorzien. In deze studie wordt getracht om inflammatoire darmziekten in kaart te brengen met de bijkomende comorbiditeiten en voorgeschreven medicatie om op die manier een kapstok te voorzien betreffende deze patiëntengroep. Zodat men als huisarts een beeld kan vormen waar men op dient te letten bij inflammatoire darmziekten en kan anticiperen ten voordele van de patiënt.

Inflammatoire darmziekten een overzicht

Wat zijn inflammatoire darmziekten?

Inflammatoire darmziekten (IBD) zjin chronische onstekingsziekten in het spijsversteringsstelsel met een op- en afgaand ziekteverloop. Men klasseert onder inflammatoire darmziekten de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa (1). De ziekte van Crohn en colitis ulcerosa zijn de twee belangrijkste en meest voorkomende aandoeningen die worden gerekend tot de chronische inflammatoire darmziekten. Colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn vertonen verwantschap in hun klinische en morfologische presentatie, maar ze verschillen onder andere wat betreft anatomische lokalisatie, aanwezigheid van transmurale uitbreiding en perianale problemen (2). De precieze oorzaak is niet duidelijk bekend, maar lijkt multifactorieel te zijn. Er wordt vermoed dat het gaat om een combinatie van een niet-gecontroleerde reactie van het immunologisch systeem van de darmmucosa met de aanwezigheid van bepaalde omgevingsfactoren bij een patiënt die genetisch gepredisponeerd is (1,2).
Inflammatoire darmziekten komen vaak op relatief jonge leeftijd voor: de diagnose wordt vaak gesteld tussen 15 en 30 jaar, maar in principe is iedere leeftijd mogelijk (3). Inflammatoire darmziekten hebben een grote impact op de levenskwaliteit van de patiënt door het klachtenpatroon, maar ook door de behandeling dat medicamenteuze therapie, soms chirurgische interventies maar vooral ook levensstijl veranderingen impliceert (3).

Ziekte van Crohn

Definitie:

De ziekte van Crohn is een idiopatische chronische transmurale ontstekingsziekte, die elk segment van de gastro-intestinale tractus kan aantasten (maar voornamelijk het terminaal ileum, colon en anus). Het kan leiden tot strictuur- en fistelvorming en is frequent geassocieerd met extra-intestinale manifestaties (1).

Etiologie:

Zoals reeds besproken zou de oorzaak multifactorieel zijn met een niet gecontroleerde reactie van het immunologisch systeem van de darmmucosa, bij de aanwezigheid van bepaalde omgevingsfactoren bij een patiënt die genetisch gepredisponeerd is.

- De immunologische factoren omvatten:
  Ontsteking van de mucosa door activatie van de cellulaire en humorale immuniteit (stijging van de inflammatoire cytokines (TNFalfa en IL1beta) en daling van de anti-inflammatoire cytokines)
- De omgevingsfactoren betreffen:
  - Streekgebondenheid: noordelijk halfrond meer dan zuidelijk, Scandinavië meer dan Middelandse zeegebied, zeer hoge incidentie in bepaalde zones (Nord-Pas de Calais)
  - Infectieuze agentia (mogelijk maar niet echt bewezen: mycobacterium paratuberculosis, mazelen)
  - Roken verhoogt de kans (en de ernst) op de ziekte van Crohn.
- Genetische factoren:
  - Verhoogd risico bij eerstegraadsverwanten (x10)
  - Gedeeltelijke voorspelbaarheid door ASCA-antilichamen (antisaccharomyces cerevisiae antistoffen)
  - Hoge incidentie bij Ashkenazi-Joden uit Centraal-Europa
  - Susceptibiliteitsgenen (1)

Klinisch beeld:

Het klinisch beeld kan zeer sterk wisselen van persoon tot persoon en van moment tot moment tijdens de ziekte. Het is afhankelijk van de lokalisatie, de uitgebreidheid, de aanwezigheid van verwikkelingen en extra-intestinale manifestaties en of de patiënt in een opstoot of in remissie is.

Het meest voorkomende symptoom is diarree (met 3-10 stoelgangen per dag), soms is er ook bloed bij de stoelgang. Abdominale pijn kan voorkomen zowel door subobstructie (krampen, toenemend postprandiaal) als door inflammatie (zeurende, continue, nachtelijke pijn). Anale en perianale pathologie (skin tags, erosies, ulcera, hemorroïden, fissuren, stenosen, abces, fistels, incontinentie) komen meest voor bij Crohn-patiënten met colonaantasting. Ook algemene symptomen komen voor: anorexie, vermagering, koorts, vermoeidheid, malabsorptie en malnutritie (1).

Colitis ulcerosa

Definitie:

Colitis ulcerosa is een idiopatische chronische ontstekingsziekte beperkt tot de mucosa van het colon. Ook colitis ulcerosa is frequent geassocieerd met extra-intestinale manifestaties (1).

Etiologie:

In feite onbekend, parallel lopend met deze van de ziekte van Crohn.

- Infectieus agens: E. Coli-stammen bij patiënten met colitis ulcerosa zouden een grotere adherentie hebben ten opzichte van de mucosa van gezonde personen.
- Omgevingsfactoren: rokers hebben minder frequent colitis ulcerosa.
- Genetische predispositie: verhoogde familiale incidentie, rasgebonden (frequenter in Joodse populatie), maar genetische susceptibiliteit is globaal minder groot dan in Crohn.
- Immunologie: colitis ulcerosa wordt gezien als een auto-immuunziekte met auto-antibodies ten opzichte van colonmucosa. Er is zeer vaak een verhoging van pANCA (anticytoplasmatische antistoffen van neutrofiele polynucleairen).
- Psychosomatische factoren: stress lijkt een rol te spelen bij het uitlokken van een opstoot van de ziekte (1).

Klinisch beeld:

Het beeld is uiteenlopend bepaald door de uitgebreidheid van de ziekte en of de patiënt in opstoot of remissie is.
Meest voorkomende symptomen zijn recidiverend anaal bloed-en slijmverlies met tenesmen.
Vage abdominale ongemakken met pijn en soms lichte aantasting van de algemene toestand (1).

Methodensectie:

Vraagstelling:

Wat is de epidemiologie van inflammatoire darmziekten in de literatuur versus de Vlaamse huisartsenpraktijk? Zijn er verschillen tussen leeftijdscategorieën en is er onderscheid tussen mannelijk en vrouwelijk geslacht? Bestaat er een samenhang tussen inflammatoire darmziekten en bepaalde comorbiditeiten? En welke comorbiditeiten komen het frequentst voor? Kan hierop geanticipeerd worden als huisarts om deze patiënten een betere behandeling en levenskwaliteit te garanderen? Welke medicatie gebruiken patiënten met deze chronische aandoening? Welke behandeling zou kunnen geadviseerd worden?

Literatuurstudie:

Er werd op zoek gegaan naar artikels die antwoord gaven op de vraagstelling in verschillende wetenschappelijke databanken. Er werd gezocht naar wat bekend is over de prevalentie in de literatuur van de gekozen chronische aandoening alsook de samenhang met andere pathologieën. Hiervoor werd gebruik gemaakt van verschillende databanken zoals pubmed, cdlh, Cochrane... De gebruikte zoektermen betroffen: prevalence of inflammatory bowel disease (IBD), IBD and comorbidity, IBD and multimorbidity, IBD and malignancy, IBD and depression, IBD and tromboflebitis, IBD and reumatoid artritis, IBD and atopic dermatitis, IBD and stress, IBD and fatigue, IBD and anemia, IBD and infections, IBD and airway infections, IBD and hypovitaminosis D, IBD and gastro-intestinal infections, IBD and PSC, IBD and astma, IBD and COPD, IBD and osteoporosis, IBD and probiotics, treatment of IBD. In de literatuur werd voornamelijk gefocust op data van Europa omdat uiteindelijk ook werd vergeleken met een Westerse populatie (namelijk deze in de Vlaamse huisartsenpraktijk). Er werden richtlijnen en studies uit eerst en tweede lijn bekeken met systematic reviews en populatie gebaseerde analyses.

Populatiestudie:

De gegevens voor de empirische studie werden gehaald uit de Intego databank (4). Deze werd in het verleden reeds goedgekeurd door de ethische commissie. Het is een registratienetwerk dat gegevens van een hondertal Vlaamse huisartsen gedurende twintig jaar anoniem verzamelt en analyseert. Deze gegevens zijn gecodeerd aan de hand van de ICPC2-codering. Daarnaast moeten de betrokken huisartsenpraktijken voldoen aan de volgende drie kwaliteitscriteria: het gemiddelde aantal van nieuwe diagnoses per patiënt per jaar moet groter zijn dan 1, het percentage van niet gecodeerde geregistreerde diagnoses moet minder zijn dan 5% en de voorbije twee parameters moeten minstens 3 jaar stabiel blijven.
Intego voorziet informatie over de incidentie en prevalentie van pathologieën. Ook geeft het een beeld over het bestaan van risicofactoren, een overzicht van seizoensgebonden ziekten, leeftijds- en geslachtsverschillen en medicatiegebruik.
De keuze voor Intego in deze studie is gebaseerd op het correct en representatief beeld die deze databank geeft van de Vlaamse populatie.

Gezien voormelde vraagstelling werden volgende *exclusie*criteria gehanteerd: patiënten gediagnosticeerd met IBD voor 2005 of na 2015. De *inclusie*criteria zijn de nieuw gediagnosticeerden met IBD in het genomen tijdsinterval (2005-2015).

Er werd gebruik gemaakt van beschrijvende statistiek waarbij de incidentie, prevalentie en geassocieerde pathologieën uit de literatuur werden vergeleken met deze van in de Vlaamse huisartsenpraktijken uit de Intego databank. Voor de incidentie en prevalentie werd in de loop van de tijd een voor leeftijd gestandaardiseerde trend getoond waarbij rekening gehouden werd

met de veranderende samenstelling van de bevolking wat betreft leeftijd. Zo kon een echte stijging of daling vastgesteld worden los van de veroudering van de populatie. Er werd gekeken of er onderscheid is bij mannen versus vrouwen en de populatie werd opgedeeld in leeftijdscategorieën. Ook het medicatiegebruik van de patiënten werd geanalyseerd.
Voor de medicatie werd gefocusd op het gebruik van NSAID's, steroïden, antibiotica, probiotica, vitamine D en immuunregulatoren. Aan de hand van deze gegevens en beschikbare literatuur werden aandachtspunten voor deze specifieke patiëntengroep geformuleerd.

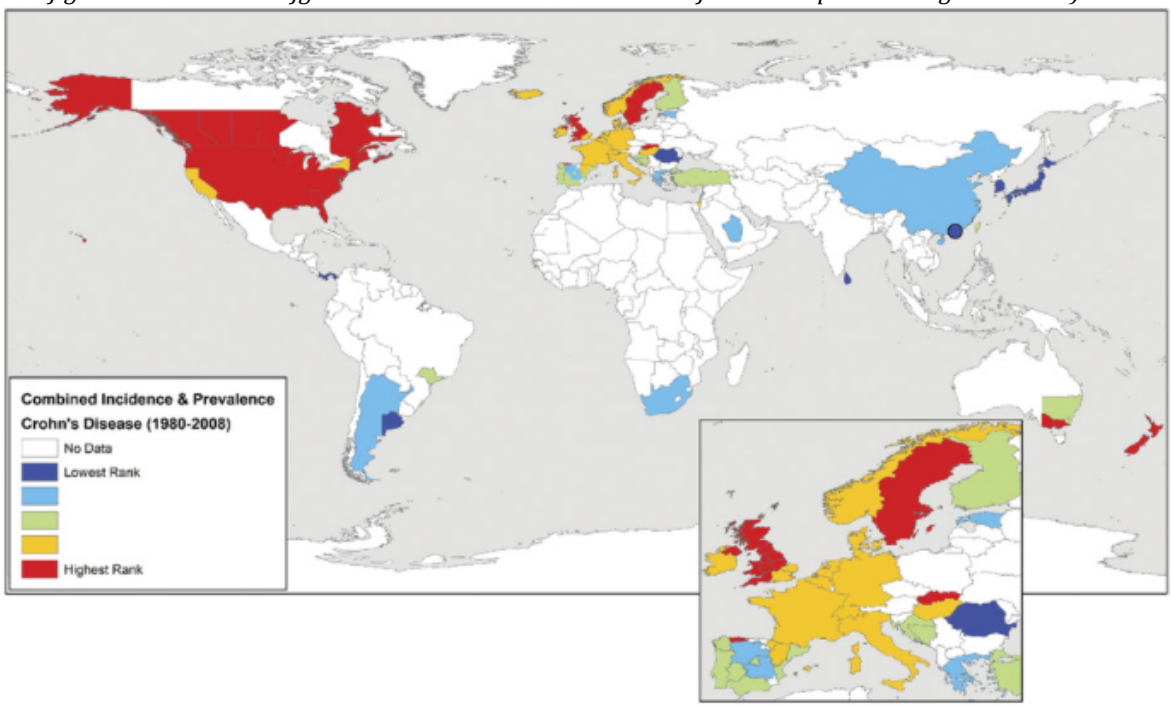
Resultaten:

Epidemiologie

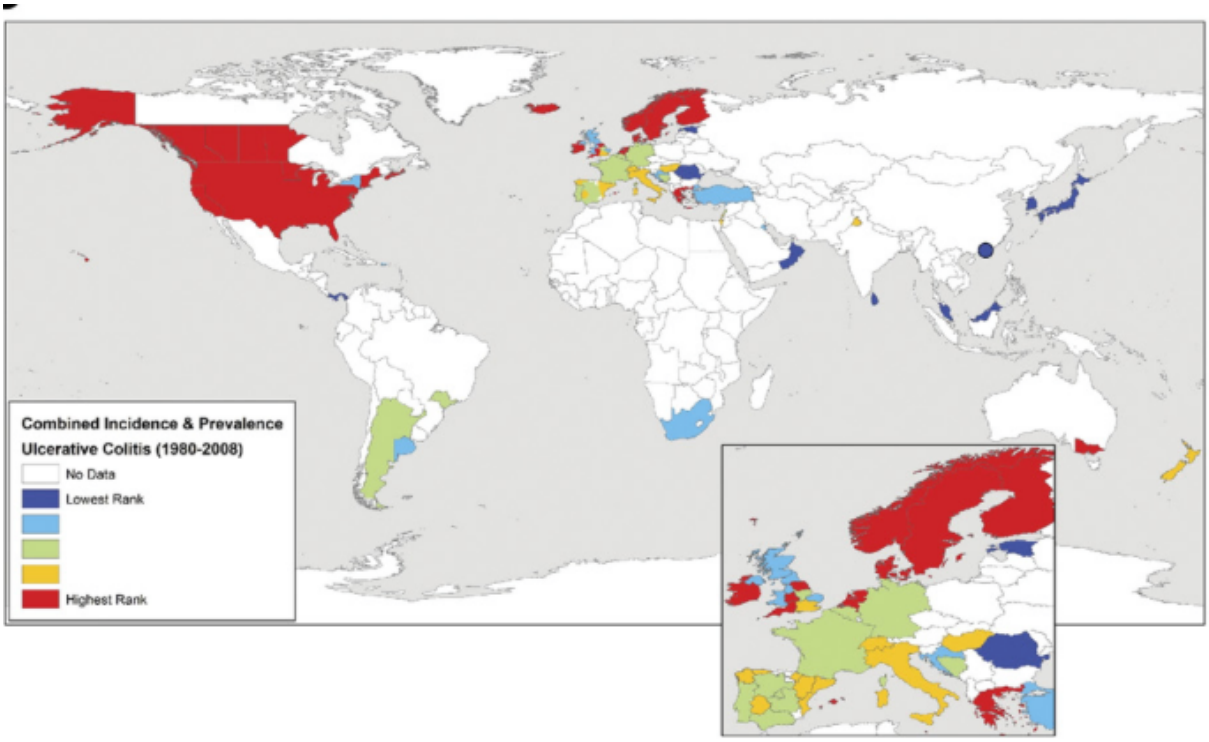
Literatuur

Gastro-intestinale aandoeningen hebben een hoge prevalentie, vooral bij ouderen. In deze studie kijken we specifiek naar de prevalentie van inflammatoire darmziekten en zijn comorbiditeiten. Volgens het Agentschap van Zorg en Gezondheid was de prevalentie in 2012 van chronische enteritis/colitis ulcerosa 5,88 per 1000 patiënten ofte 0,59%.
De prevalentie van inflammatoire darmziekten is wereldwijd het hoogst in Canada en Europa (figuur 1 en 2). In Azië is er een lagere prevalentie. De incidentie neemt over de tijd globaal gezien toe in vele regio's. De prevalentie in Europa is het hoogst voor colitis ulcerosa 505 per 100.000 mensen en voor de ziekte van Crohn 322 per 100.000 mensen ofte 0,5% prevalentie voor colitis ulcerosa en 0,3% prevalentie voor de ziekte van Crohn (tabel 1) (5,6).

Figuur 1. Wereldwijde incidentie en/of prevalentie voor ziekte van Crohn (5).
(deze figuur dient in kleur afgedrukt en bekeken worden om een juiste interpretatie te garanderen)



Figuur 2. Wereldwijde incidentie en/of prevalentie voor colitis ulcerosa (5).
(deze figuur dient in kleur afgedrukt en bekeken worden om een juiste interpretatie te garanderen)



Tabel 1. Hoogste jaarlijks gerapporteerde incidentie en prevalentie voor inflammatoire darmziekten (colitis ulcerosa (UC) en ziekte van Crohn (CD)) (6).

	Highest annual incidence (per 100,000 person-years)		Highest reported prevalence values (per 100,000 persons)	
	UC	CD	UC	CD
Europe	24.3	12.7	505	322
Asia/Middle East	6.3	5.0	114	29
North America	19.2	20.2	249	319
Australasia	11.2	17.4	145	155

Deze tabel is gebaseerd op een systematische review uit 2012 waarbij data verzameld werd van verschillende populatie-gebaseerde studies over de wereld (Europese, Aziatische studies, studies uit het Midden-Oosten en Noord-Amerika). Epidemiologische gegevens uit ontwikkelingslanden zijn schaars, maar ook daar ziet men een stijging van incidentie en prevalentie van inflammatoire darmziekten, waardoor dit als een wereldwijd voorkomende ziekte kan gezien worden (6).

De inflammatoire darmziekten komen gelijk voor bij mannen versus vrouwen (5).
De incidentie van ziekte van Crohn en colitis ulcerosa is het hoogst tussen 20 en 40 jarige leeftijd met 0,6 tot 24,3 nieuwe gevallen voor colitis ulcerosa /100.000 patiënten per jaar en 0,3 tot 12,7 nieuwe gevallen voor ziekte van Crohn /100.000 patiënten per jaar in Europa (5).
Er zijn maar een beperkt aantal studies over verdeling van rassen/etniciteit. Hoewel de verschillen klein bleken te zijn, bleek dat de incidentie het hoogst was bij blanken en Joodse mensen. Maar de incidentie stijgt ook bij de Aziatische en Latijns-Amerikaanse bevolking. Emigranten uit regio's met een lage prevalentie (vaak minder ontwikkelde regio's) (zijnde Azië en Latijns Amerika) lopen een hoger risico op het ontwikkelen van inflammatoire darmziekten

als zij terecht komen in regio's met een hogere prevalentie (veelal in beter ontwikkelde regio's met een Westerse levensstijl)(5).

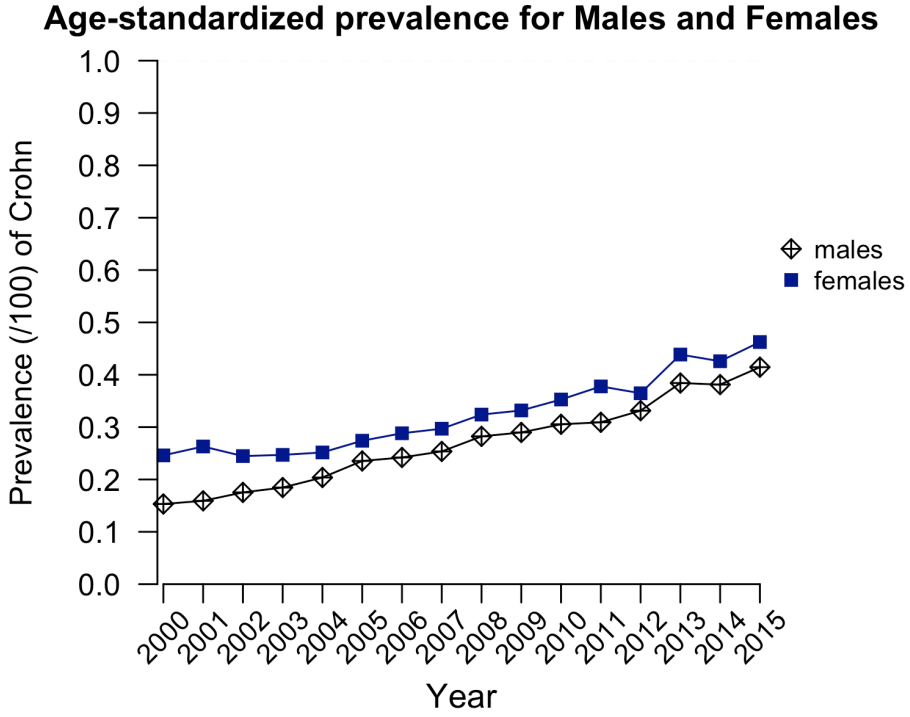
Intego databank

De prevalentie volgens de Intego databank in de Vlaamse huisartsenpraktijk in 2015 is voor de ziekte van Crohn 0,44%. Voor colitis ulcerosa is dat 0,31%.
De prevalentie stijgt over de jaren (tabel 2, figuur 3 en 4).
De incidentie voor ziekte van Crohn in 2015 is 0,36% en voor colitis ulcerosa 0,25%, ook deze stijgt over de jaren (tabel 2, figuur 3 en 4).

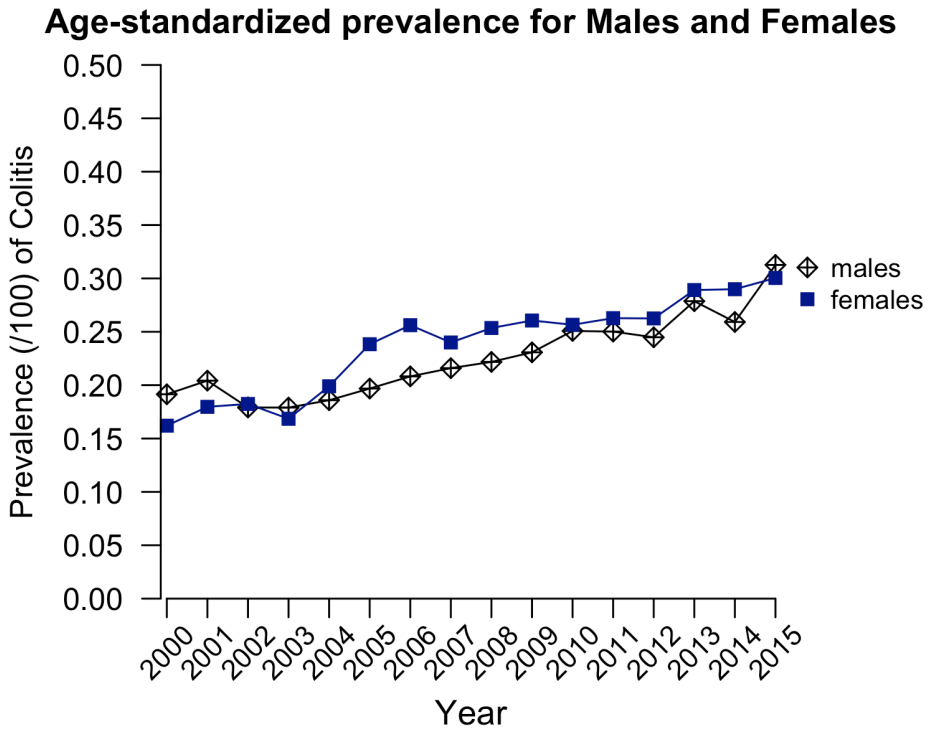
Tabel 2. Prevalentie en incidentie voor ziekte van Crohn en colitis ulcerosa volgens Intego databank van de Vlaamse huisartsenpraktijk van 2005-2015.

Jaartal		2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Prevalentie in %												
	Ziekte van Crohn	0.26%	0.27%	0.28%	0.31%	0.31%	0.33%	0.35%	0.35%	0.41%	0.41%	0.44%
	Colitis ulcerosa	0.23%	0.24%	0.23%	0.25%	0.25%	0.26%	0.27%	0.26%	0.29%	0.28%	0.31%
Incidentie in %												
	Ziekte van Crohn	0.27%	0.23%	0.30%	0.33%	0.36%	0.37%	0.34%	0.28%	0.35%	0.38%	0.36%
	Colitis ulcerosa	0.27%	0.11%	0.23%	0.28%	0.24%	0.21%	0.22%	0.23%	0.26%	0.27%	0.25%

Figuur 3. prevalentie van ziekte van Crohn van 2000 tot 2015 in de Vlaamse huisartsenpraktijk.



Figuur 4. prevalentie van colitis ulcerosa van 2000 tot 2015 in de Vlaamse huisartsenpraktijk.



Er is geen significant verschil tussen mannelijk en vrouwelijk geslacht.
De incidentie van ziekte van Crohn is het hoogst in de leeftijdsgroep van 20-50 jaar, opvallend is dat vooral bij de vrouwen de incidentie vroeger begint te stijgen en later begint te dalen dan bij de mannen. De incidentie van de mannen is mooier gegroepeerd in de leeftijdsgroep 30-39jaar versus de incidentie van de vrouwen meer gespreid over 20-50 jaar (zie bijlage 4).
De incidentie van colitis ulcerosa is het hoogst in de leeftijdsgroep 20-60 jaar. Ook hier kan men dezelfde opmerking maken als bij de incidentie van de ziekte van Crohn: vroegere en latere diagnosestelling bij vrouwen ten opzichte van de mannen waar diagnose voornamelijk gesteld wordt tussen 30 en 39 jaar (zie bijlage 4).

Vergelijking

De prevalentie van zowel de ziekte van Crohn (CD) als colitis ulcerosa (CU) in de Vlaamse huisartsenpraktijk (CD: 0,44%, CU: 0,31%) loopt ongeveer gelijk als deze in Europa (CD: 0,3%, CU: 0,5%). Over de jaren stijgt de prevalentie in de Vlaamse huisartspraktijken gestaag. De incidentie van zowel colitis ulcerosa als ziekte van Crohn ligt volgens de literatuur in Europa lager dan wat gerapporteerd is in de Intego databank; colitis ulcerosa: Vlaamse huisartsenpraktijk: 0.25%, Europa: 0,02%, ziekte van Crohn: Vlaamse huisartsenpraktijk: 0.36%, Europa: 0,01%. Net als de prevalentie stijgt ook de incidentie over de jaren heen.
Er is geen significant verschil tussen mannelijk en vrouwelijk geslacht.
De incidentie voor IBD in de literatuur is het hoogst tussen 20 en 40 jaar. In de Vlaamse huisartsenpraktijk strekt zich dat iets verder uit: voor ziekte van Crohn 20-50 jaar, voor colitis ulcerosa zelfs 20-60 jaar.

Comorbiditeiten bij inflammatoire darmziekten

Comorbiditeit wordt gedefinieerd als het voorkomen van een of meerdere aandoeningen samen met een chronische pathologie. In de huisartsengeneeskunde is comorbiditeit een belangrijk gegeven. Chronische aandoeningen bij een patiënt komen vaak samen voor door een relatieve shift van acute naar meer chronische aandoeningen en door de vergrijzing (7).

Inflammatoire darmziekten zijn een chronische aandoening waarbij eveneens vaak andere pathologieën; comorbiditeiten voorkomen.
Hieronder worden verschillende comorbiditeiten besproken die uit literatuur geassocieerd blijken met inflammatoire darmziekten, alsook die blijken uit de Intego databank en dus de Vlaamse huisartsenpraktijk vertegenwoordigen. Vervolgens wordt vergeleken of er een verschil is tussen literatuur versus de populatie in de Vlaamse huisartsenpraktijk.

Psychologische impact: angst, depressie, stress

Literatuur

Door de chroniciteit van inflammatoire darmziekten en het ziekteverloop waar ziekte opstoten centraal staan heeft deze pathologie een grote impact op de levenskwaliteit van de patiënt. Dit heeft vaak een negatieve impact op het psychologisch welzijn van de patiënt. Angst en depressie zijn vaak voorkomende comorbiditeiten bij inflammatoire darmziekten met een prevalentie van 58% voor angst en 19% voor depressie. De risicofactoren om angst en depressie te ontwikkelen bij inflammatoire darmziekten betreffen: de ziekteactiviteit, chirurgie, het hebben van een stoma, psychologische stress en de levenskwaliteit op vlak van gezondheid. Ook stress is vaak een probleem bij patiënten met inflammatoire darmziekten. Chronische aandoeningen kunnen stress veroorzaken maar op zijn beurt kan stress het ziekteverloop beïnvloeden en een rol spelen in de progressie van inflammatoire darmziekten(8).

Intego databank

Volgens de Intego databank komt angst bij 29/1000 patiënten met ziekte van Crohn en colitis ulcerosa voor ofte 2,9%. Depressie komt bij 160/1000 patiënten met ziekte van Crohn en colitis ulcerosa voor ofte 16%.
Als men deze prevalenties vergelijkt met de algemene populatie komen deze comorbiditeiten opvallend meer voor bij de Vlaamse IBD populatie waar depressie een prevalentie heeft van 82/1000 patiënten ofte 8,2% en angst een prevalentie van 1,7%.

Vergelijking

Voor depressie zijn de prevalenties van de Vlaamse populatie gerepresenteerd in Intego gelijklopend als deze uit de literatuur. Voor angst blijkt uit de literatuur een merkelijk hogere prevalentie dan deze uit de Intego databank.
Er kan evenwel geconcludeerd worden dat zowel uit de literatuur als uit de gegevens van Intego blijkt dat depressie en angst vaker voorkomen bij de IBD populatie. Voor depressie is dit zelfs dubbel zoveel, 2x meer kans, bij de IBD populatie in vergelijking met de algemene populatie.

Reuma, huid- en oogverschijnselen, thrombo-embolieën, hydronefrose, nefro- en cholecystolithiasis

Literatuur

Inflammatoire darmziekten zijn sterk geassocieerd met de groep van reumatoïde arthritis met een prevalentie van 0,29% ten opzichte van 0,085% in de controle groep. Opgesplitst is de prevalentie van reumatoïde arthritis bij ziekte van Crohn 0,24% en bij colitis ulcerosa 0,32% (7,9).
Ook atopische dermatitis (met een prevalentie van 0,27% bij ziekte van Crohn en 0,24% bij colitis ulcerosa (9) en een odds ratio van 2,01(7)) en thromboflebitis (met een odds ratio van 4,42(7)) komen vaak samen voor met inflammatoire darmziekten (1,7). Andere extra-intestinale huid- en oogverschijnselen zijn erythema nodosum en pyoderma gangrenosum en episcleritis, iritis en uveitis (1). Omwille van galzuurmalabsorptie ter hoogte van het aangetaste terminale ileum (zeker na ileale resectie) komen galstenen frequenter voor. Alsook nierstenen, veelal oxalaatstenen door een verhoogde oxalaatabsorptie in het colon bij vetdiarree. Hydronefrose kan voorkomen bij afdrukken van (meestal de rechter) ureter door een ontstekingsmassa (1).

Intego databank

In de Vlaamse huisartsenpraktijk hebben 149/1000 (14,9%) patiënten met ziekte van Crohn en 171/1000 (17,1%) patiënten met colitis ulcerosa geassocieerd reumatische aandoeningen meer bepaald reumatoïde arthritis/osteoarthritis. In de algemene populatie liggen die cijfers aanzienlijk lager met een prevalentie van 7,2%.
Thrombo-emboliën (waaronder diepe veneuze trombose (DVT) en longembolie) komen bij ziekte van Crohn bij 78/1000 (7,8%) voor. Bij patiënten met colitis ulcerosa is dit 118/1000 (11,8%). In de algemene Vlaamse populatie is dit 4,2%.
Eczeem komt bij ziekte van Crohn en colitis ulcerosa ongeveer evenveel voor in de Vlaamse populatie met IBD: 168/1000 (16,8%) patiënten met ziekte van Crohn en 188/1000 (18,8%) patiënten met colitis ulcerosa. In de algemene Vlaamse populatie is dat 11,3%.
De prevalenties van de huid en oogverschijnselen, nefro-en cholecystolithiasis en hydronefrose werden in de Intego databank niet bepaald, gezien dit diagnoses zijn met een vage ICPC2 codering. Dit wil zeggen dat analyses puur per diagnose niet kunnen uitgevoerd worden omdat elke code verschillende diagnoses omvat.

Vergelijking

Voor zowel reumatoïde arthritis als atopische dermatitis liggen de prevalenties in de algemene populatie lager dan in de IBD populatie, dit blijkt uit de literatuur en ook uit de Intego databank. Een patiënt met IBD heeft volgens de literatuur ongeveer 5x meer kans op het krijgen van reumatoïde artritis, volgens Intego is dit 2,5x meer kans.
Voor eczeem is dit in de literatuur 2,1x meer kans ten opzichte van 1,6x meer kans bij Intego.
De associatie tussen thrombo-embolieën en inflammatoire darmziekten is ook wezenlijk. Dit blijkt zowel uit literatuur als de gegevens uit Intego. Gemiddeld neemt de kans op thrombo-embolieën 3 tot 4x toe bij inflammatoire darmziekten ten opzichte van de algemene populatie.

Kanker en primaire scleroserende cholangitis (PSC)

Literatuur

Inflammatoire darmziekten horen bij de risicofactoren tot het ontwikkelen van colorectale kanker (11). Inflammatie speelt immers een belangrijke rol in carcinogenese en zou bij inflammatoire darmziekten zo de ontwikkeling van colorectale kanker en dunne darm kanker in de hand werken (12). Echter recent is aangetoond dat 75-95% van de colorectale kankers voorkomen bij individuen zonder of met beperkte genetische risicofactoren. Daar is het risico gekoppeld aan levensstijl, dieet, overgewicht en obesitas en fysieke inactiviteit (11). Als men de vergelijking maakt tussen patiënten met en zonder inflammatoire darmziekten ziet men dat er geen evidentie is dat er een associatie bestaat tussen inflammatoire darmziekten en kanker risico algemeen, extra-intestinaal. De gecorrigeerde uitkomsten (adjusted hazard ratios (AHR)) schommelen rond een betrouwhaarheidsinterval dat 1 omvat, wat niet statistisch significant is. Enkel voor lymphoproliferatieve kankers: leukemie en lymfoom is er een statistisch significante associatie (tabel 3).

Tabel 3. Kanker bij inflammatoire darmziekten versus controlegroep (12).

Risk factors for cancer	Cancer outcomes IBD group (n = 19,647)	Cancer outcomes non-IBD group (n = 19,647)	HR (95 % CI)	AHR (95 % CI)[a]
All cancer	568	509	1.10 (0.97–1.24)	1.11 (0.98–1.25)
Gender				
Male	290	252	1.14 (0.96–1.35)	1.17 (0.99–1.38)
Female	278	257	1.05 (0.89–1.25)	1.05 (0.88–1.24)
Age group (years)				
<20	10	5	1.95 (0.67–5.71)	2.02 (0.69–5.96)
20–49	112	100	1.09 (0.83–1.42)	1.07 (0.82–1.40)
50+	446	404	1.11 (0.97–1.27)	1.10 (0.96–1.26)
Cancer type				
Extra-intestinal[b]	490	449	1.07 (0.94–1.22)	1.08 (0.95–1.23)
Intestinal[c]	65	52	1.44 (1.00–2.07)	1.43 (0.99–2.06)
Lung	71	70	1.00 (0.72–1.39)	0.94 (0.67–1.31)
Prostate	79	67	1.17 (0.85–1.62)	1.19 (0.86–1.65)
Breast[d]	104	96	1.06 (0.80–1.40)	1.04 (0.79–1.38)
Lymphoma/leukemia	60	41	1.44 (0.97–2.14)	1.49 (1.00–2.23)*

Een andere geassocieerde pathologie is primaire scleroserende cholangitis (PSC). Dit is een inflammatoire ziekte die fibrotische stricturen veroorzaakt in de intra- en extrahepatische galwegen. Het is in 60-80% van de gevallen gediagnosticeerd samen met inflammatoire darmziekten. De mediane leeftijd voor diagnose van PSC is 41 jaar. De mediane tijd tussen diagnose van PSC na de diagnose van inflammatoire darmziekten is 1 jaar (13). Patiënten met PSC en inflammatoire darmziekten hebben een kanker prevalentie van 17%. Gastro-intestinale maligniteiten (cholangiocarcinoma, colorectaal adenocarcinoma en hepatocellulair carcinoma met name) hebben in de groep met geassocieerd PSC en IBD een prevalentie van 22%, terwijl dit maar 2% is bij patiënten met enkel PSC (13).

Intego databank

In de populatie met ziekte van Crohn komt colonkanker bij 30/1000 patiënten (3%), lever-galweg kanker bij 14/1000 (1,4%), lymfoom bij 1/1000 (0,1%), PSC 5/1000 (0,5%) voor.
In de populatie met colitis ulcerosa betreft dit: 27/1000 (2,7%) voor colonkanker, 14/1000 (1,4%) voor lever-galweg kanker, 0% voor lymfoom en 7/1000 (0,7%) voor PSC.
Voor de algemene populatie is dit respectievelijk: 12/1000 (1,2%) voor colonkanker, 3/1000 (0,3%) voor lever-galweg kanker, 1/1000 (0,1%) voor lymfoom en 2/1000 (0,2%) voor PSC.

Vergelijking

Intestinale kankers komen volgens Intego meer voor bij de IBD populatie dan in de algemene populatie. Als men de odds ratio zou bekijken heeft de IBD populatie volgens Intego 3,5 x meer kans op colonkanker ten opzichte van de algemene populatie. In de literatuur blijkt dat er eveneens een significante associatie is tussen intestinale kanker en IBD met een odds ratio van 1,1. De associatie tussen intestinale kanker en IBD is dus zeker en vast toonbaar, volgens Intego in Vlaanderen zelfs nog sterker als in de literatuur.
Voor extraintestinale kankers, specifiek lymfoom is de kans om dit te krijgen bij Intego gelijk voor de algemene als IBD populatie terwijl de literatuur juist lymfomen als enig statistisch significante extra-intestinale kanker naar voor schuift.

Anemie en vermoeidheid

Literatuur

De meest voorkomende complicatie van IBD is anemie met zeer variabele gerapporteerde prevalenties die oplopen tot 74%. De variabiliteit komt door de minder goede definiëring van anemie wat rapportering moeilijk maakt en variabele groepen oplevert, maar ook door het stadium van de ziekte. Bijvoorbeeld: bij gehospitaliseerde patiënten (die vermoedelijk een

ernstiger stadium van ziekte hebben en dus ook vaker complicaties vertonen) is de prevalentie 65%, terwijl bij andere dit tot 16% is. Algemeen zou anemie bij IBD een prevalentie van 24% beslaan met een prevalentie van 2,75% voor ernstige anemie. De prevalentie van anemie voor patiënten met ziekte van Crohn is hoger dan bij ulceratieve colitis.
Anemie speelt een zeer belangrijke rol in de levenskwaliteit van patiënten. De symptomen die patiënten melden zijn: vermoeidheid, zwakte, concentratiemoeilijkheden, depressieve stemming, dyspnoe en slaapproblemen. Vooral vermoeidheid heeft een majeure negatieve impact op de levenskwaliteit.
De oorzaak van anemie zou multifactorieel zijn, maar wordt meestal veroorzaakt door de combinatie van ferriprieve anemie met anemie door chronische ziekte. De ferriprieve anemie komt bij een significant aantal IBD patiënten voor door een combinatie van chronisch gastro-intestinaal bloedverlies, dieet, ijzermalabsorptie door de mucosale inflammatie en door chirurgie waardoor minder darmoppervlak aanwezig is. Daardoor is er een onevenwicht in ijzer benodigdheid en absorptie.
Anemie door chronische ziekte heeft een complex mechanisme: 1) ijzer redistributie uit het serum verloopt anders waardoor er retentie in de macrophagen en monocyten is, 2) maturatie en proliferatie van erythroid progenitor cellen is deficiënt en 3) erythrocyten leven minder lang. Anemie kan echter ook veroorzaakt worden door vitamine B12 en foliumzuur deficiëntie door malabsorptie. De prevalentie hiervoor is 29-33%.
Als laatste kan anemie voorkomen als bijwerking van therapie bij IBD (14).
Vermoeidheid is vaak een symptoom van anemie en depressie maar bij IBD komt vermoeidheid op zich vaak op de voorgrond als klacht met verlies aan levenskwaliteit zonder aantoonbare anemie, depressie of andere problemen. Vermoeidheid wordt gedefinieerd als mentale en/of fysieke moeheid, zwakte of uitputting dat niet oplost met rust en slaap. De prevalentie van vermoeidheid situeert zich tussen 44 en 86% in actieve IBD en 22-41% in IBD in remissie.
Dat de prevalentie van 22-41% bij patiënten in remissie ook hoger is dan de gezonde controlegroepen suggereert dat niet enkel de ziekteactiviteit, de actieve inflammatie, een rol speelt in de etiologie.
Risicofactoren voor vermoeidheid bij IBD zijn: ziekteactiviteit bij uitstek, anemie en inflammatie maar ook zonder deze fysiologische problemen komt vermoeidheid voor. Het gaat zo ver dat vermoeidheid leidt tot psychologische stress en slaapproblemen op zich (15). Omgekeerd zorgt IBD voor een slechtere slaapkwaliteit wat op zijn beurt weer voor vermoeidheid zorgt (16). Als eerder vermeld bepaalt de ziekteactiviteit van IBD in belangrijke mate de ernst en impact van de vermoeidheid op de levenskwaliteit. Ook het gebruik van steroïden is geassocieerd met een slechtere levenskwaliteit (15).
Het is opvallend dat ziekteactiviteit vermoeidheid bepaalt maar dit hangt niet samen met acute inflammatoire merkers als CRP en sedimentatie. De vermoeidheid is dus geen consequentie van de inflammatie maar van de impact van de ziekte en subjectieve symptomen (immers, ziekte symptomen zoals diarree en buikpijn kunnen aanwezig zijn wanneer er geen echte actieve inflammatie is, zoals bij prikkelbare darm syndroom). Bepaalde medicatie zouden vermoeidheid veroorzaken maar biologicals zijn maar zwak geassocieerd hiermee, deze medicatie kunnen niet beschouwd worden als primaire oorzaak van vermoeidheid (16).

Intego databank

Voor anemie zijn de prevalenties bij ziekte van Crohn en colitis ulcerosa respectievelijk 7/1000 (0,7%) Crohn patiënten en 14/1000 (1,4%) colitis ulcerosa patiënten ten opzichte van 4/1000 (0,4%) in de algemene populatie.
Voor vermoeidheid is dat 22/1000 (2,2%) bij ziekte van Crohn, 27/1000 (2,7%) bij colitis ulcerosa en 12/1000 (1,2%) bij de algemene populatie.

Vergelijking

De prevalenties in Intego liggen lager dan deze in de literatuur, vermoedelijk omdat dit diagnoses zijn die minder vaak bij de Vlaamse huisarts gecodeerd zijn omdat zware anemie

voorkomt bij patiënten met zware IBD en deze frequenter gevolgd worden door specialisten dan door de huisarts.
Als men vergelijkt met de algemene populatie komen anemie en vermoeidheid vaker voor bij de IBD populatie.
Volgens Intego komt anemie bij ziekte van Crohn 1,7x meer voor en bij colitis ulcerosa zelfs 3,5x meer dan bij de algemene populatie. Dat er dus een associatie is tussen IBD en anemie staat buiten kijf. In de literatuur wordt echter geschreven dat anemie meer voorkomt bij ziekte van Crohn dan bij colitis ulcerosa, terwijl bij Intego de kans om anemie te krijgen juist het hoogst gerapporteerd is bij colitis ulcerosa.

Extraintestinale manifestaties van IBD: pulmonaire afwijkingen (astma, COPD, infecties)

Literatuur

IBD manifesteren zich geregeld ook extra-intestinaal. Pulmonaire afwijkingen komen voor (17). Hoewel de algemene prevalentie van bronchopulmonaire manifestaties slechts 0,4% is, presenteert toch de helft (40-60% (18)) van de volwassenen met ziekte van Crohn zich met subklinisch respiratoire symptomen, wat onderliggende bronchiale inflammatie suggereert (19). Pulmonaire afwijkingen zijn dikwijls veroorzaakt door medicatie enerzijds en infecties door immunosuppressie anderzijds (tabel 4), echter ook niet-medicamenteus veroorzaakte complicaties komen voor (tabel 5) (17). Medicamenteus veroorzaakte problemen komen meestal voor bij patiënten die behandeld worden met sulfasalazine of mesalazine, waardoor meest frequent eosinofiele pneumonie en fibroserende alveolitis ontstaat. Bij patiënten onder methotrexaat wordt meer pneumonitis gezien. Immunosuppressiva zoals anti-TNF-alfa monoclonale antistoffen, methotrexaat, azathiprine of calcineurin antagonisten veroorzaken niet enkel een hogere gevoeligheid voor pulmonaire infecties maar voor opportunistische infecties in het algemeen (17). Een voorbeeld van deze opportunistische infecties is de verhoogde gevoeligheid voor gastro-intestinale infecties. Door de dysbiotische darmflora ontstaat een milieu waar Clostridium difficile makkelijker in prolifereert (20).

Tabel 4. Medicatie geïnduceerde pulmonaire abnormaliteiten bij IBD door behandeling met sulfasalazine, mesalazine, methotrexaat of infliximab. (17)

Niet- infectieuze oorzaak	Eosinofiele pneumonie
	Eosinofiele pleura effusie
	Fibroserende alveolitis
	Pneumonitis
Opportunistische infecties	Mycobacterium tuberculosis
	Pneumocystis jiroveci (carinii)
	Listeria monocytogenes
	Aspergillus fumigatus
	Histoplasma capsulatum
	Coccidioides immitis
	Overheersende infectie door Plasmodium falciparum
	Cryptococcus neoformans
	Cytomegalovirus
	Nocardia asteroides

Tabel 5. Pulmonaire afwijkingen in associatie met IBD zonder medicatie-geïnduceerde oorzaak. (17)

Pulmonaire functie abnormaliteiten	Restrictief
	Obstructief
	Diffusie abnormaliteiten
	Bronchiale hyperreactiviteit
	Hyperinflatie
Bovenste luchtwegen	Epiglotitis
	Tracheobronchitis
Grote luchtwegen	Bronchiëctasie
	Acute/chronische bronchitis
	Chronische bronchiale suppuratie
Kleine luchtwegen	Bronchiolitis
	Bronchiolitis obliterans
	Bronchiolitis obliterans organiserend naar pneumonie
Interstitiële ziekte	Niet-specifieke interstitiële pneumonie
	Fibroserende alveolitis
	Eosinofiele pneumonie
Auto-immuun ziekte	Wegener granulomatosis
	Pulmonaire vasculitis
	Churg-Strauss syndroom
	Microscopische polyangitis
Andere pulmonaire manifestaties	Necrobiotische nodules
	Pleuritis
	Fistels (colobronchiaal, oesophagopulmonair)

Niet-medicamenteus veroorzaakte longproblemen worden vaak gevonden door afwijkende longtesten, zonder dat de patiënt respiratoire symptomen heeft. Pulmonaire inflammatie zou zelfs correleren met de inflammatie, de activiteit van de ziekte in de darmen. De meest voorkomende pathologieën zijn: bovenste luchtwegobstructie, tracheobronchitis, chronische bronchitis (COPD) (met een prevalentie van 20% bij IBD patiënten met effectief ook luchtwegsymptomen), granulomateuze bronchiolitis, bronchiëctasieën, astma en sarcoïdose (19, 21).
De prevalentie van astma bij patiënten met colitis ulcerosa zou 7,88% zijn. Voor patiënten met ziekte van Crohn is de prevalentie van astma 7,09% ten opzichte van 5,1% in de controlegroep. Voor COPD is de prevalentie 0,48% bij ziekte van Crohn en 0,67% bij colitis ulcerosa ten opzichte van 0,32% in de controlegroep (22).
Het gaat zelfs zo ver dat in genoom studies er een overlap regio gevonden is dat een genetische link legt tussen astma, IBD en andere auto-immuun stoornissen. Verschillende gen loci zijn gevonden bij astma-IBD en COPD-IBD patiënten. Dit ondersteunt de hypothese van gedeelde genetische susceptibiliteit. Astma zou de tweede meest voorkomende comorbiditeit zijn bij colitis ulcerosa en ziekte van Crohn, na arthritis (18).
Algemeen kan men stellen dat patiënten met IBD baat zouden hebben van een pulmonair nazicht (met een uitgebreid klinisch onderzoek, RX thorax en spirometrie), om zo complicaties op te sporen en vroeg te behandelen (19).

Intego databank

De prevalentie voor gastro-enteritis bij IBD bedraagt: 59/1000 (5,9%) patiënten met ziekte van Crohn, 70/1000 (7%) patiënten met colitis ulcerosa versus 62/1000 (6,2%) patiënten in de algemene populatie.
Voor bovenste luchtweginfecties is dat: 203/1000 (20,3%) patiënten met ziekte van Crohn, 193/1000 (19,3%) patiënten met colitis ulcerosa versus 176/1000 (17,6%) patiënten in de algemene populatie.
Voor astma is de prevalentie bij de ziekte van Crohn 117/1000 (11,7%) en 140/1000 (14%) patiënten met colitis ulcerosa versus 99/1000 (9,9%) patiënten in de algemene populatie.
Voor COPD zijn de prevalenties 37/1000 (3,7%) patiënten met de ziekte van Crohn, 29/1000 (2,9%) patiënten met colitis ulcerosa versus 22/1000 (2,2%) patiënten in de algemene populatie.

Vergelijking

Infecties zouden in de literatuur vaker voorkomen bij patiënten met IBD, volgens Intego lopen die prevalenties echter wat gelijk als met de algemene populatie, maar als men de odds ratio bekijkt zou er toch een significante associatie zijn tussen het voorkomen van infecties en IBD, gezien de odds ratio groter dan 1 (zijnde gemiddeld 1,1) bedraagt.
Astma en COPD komen meer voor in de IBD populatie versus de algemene populatie. Dat blijkt zowel uit de literatuur als uit de Vlaamse populatie van de Intego databank. De kans om astma te krijgen bij IBD is gemiddeld 1,3 tot 1,4x groter. De kans om COPD te ontwikkelen is 1,5 tot 1,7x groter.

Hypovitaminose D, osteoporose en osteopenie

Literatuur

Patiënten met inflammatoire darmziekten lijden vaak aan hypovitaminose D (23). Vitamine D speelt een belangrijke rol in botmetabolisme en is ook een immunomodulator (24). Slechts een minderheid van de patiënten met IBD heeft optimale vitamine D waarden. De waarden variëren met de seizoenen. De voornaamste risicofactoren om hypovitaminose D te ontwikkelen zijn: weinig zonexpositie, donker huidtype, inadequate suppletie, slechte nutritionele status en gastro-intestinale aandoeningen (23). De sedimentatie is een merker om intestinale inflammatie te pijlen in IBD. Bij hoge sedimentatie, dus veel inflammatie, zijn er geassocieerd lagere vitamine D waarden in het serum. Intestinale inflammatie kan de vitamine D status beïnvloeden door slechtere absorptie en/of meer verlies van vitamine D langs de ontstoken intestinale mucosa (24). Suppletie van vitamine D zou overwogen moeten worden bij alle patiënten met IBD (23).
Hypovitaminose D is een van de oorzaken dat osteoporose vaker voorkomt bij IBD maar ook verminderde fysieke activiteit, slechte nutritionele status secundair aan malabsorptie of verhoogd basale energieverbruik bij inflammatie, verminderde calcium intake en behandeling met glucocorticoiden zijn risicofactoren om osteoporose te ontwikkelen. Inflammatie moduleert botresorptie door osteoclasten te activeren.
De prevalentie van osteopenie en osteoporose varieert tussen 22-77% voor osteopenie en 14-41% voor osteoporose bij patiënten met IBD (25).

Intego databank

In de Intego databank bedragen de prevalenties voor hypovitaminose D bij patiënten met ziekte van Crohn 20/1000 (2%), bij patiënten met colitis ulcerosa 9/1000 (0,9%) versus 8/1000 (0,8%) in de algemene popuatie.
Voor osteoporose is dat 34/1000 (3,4%) bij patiënten met ziekte van Crohn, 31/1000 (3,1%) bij patiënten met colitis ulcerosa versus 20/1000 (2%) bij de algemene populatie.

Vergelijking

Bij de ziekte van Crohn is er volgens Intego het meeste kans op vitamine D tekort: de kans is zelfs meer dan dubbel zoveel als de gezonde populatie 2,5x meer kans. Bij colitis ulcerosa is er ook een vergrootte kans met een odds ratio van 1,1x meer kans. De Intego gegevens bevestigen dus de geassocieerde comorbiditeit van de literatuur.
In de literatuur komt osteoporose een pak meer voor dan in de Intego populatie, waar opnieuw de meeste kans op osteoporose bij de patënten met ziekte van Crohn ligt. Echter, ook uit Intego blijkt er een significante associatie te bestaan met osteoporose waarbij er 1,6x meer kans bij colitis ulcerosa en 1,7 meer kans bij ziekte van Crohn is.

Top 10 comorbiditeiten volgens Intego databank

Hierboven werden de comorbiditeiten besproken die volgens de literatuur het meest voorkomend zijn bij inflammatoire darmziekten. Dit werd vergeleken met de cijfers van de Intego databank.

In deze sectie wordt nog bekeken wat volgens Intego de 10 meest voorkomende comorbiditeiten zijn bij de inflammatoire darmziekten. Zo kan bekeken worden of de Vlaamse populatie andere comorbiditeiten zou presenteren dan de literatuur aantoont.

Voor de ziekte van Crohn is de meest voorkomende comorbiditeit depressie, met een prevalentie van 16% van de patiënten met ziekte van Crohn. Daarop volgt in volgorde van meest naar minder voorkomend: hypertensie (16%), astma (12%), type II diabetes (12%), andere perifere artrose (11%), eczeem (11%), vetstofwisselingsstoornis (11%), rugpijn (1%), gonartrose (7%) en andere endocrinologische ziektes/stofwisselingsstoornis/voedingsstoornis (7%) (tabel 6).

Tabel 6. Top 10 chronische comorbiditeiten bij patiënten met ziekte van Crohn.

Comorbiditeit	% comorbiditeit bij ziekte van Crohn
depressieve stoornis	16%
hypertensie zonder orgaanbeschadiging	16%
astma	12%
niet insuline afhankelijke diabetes	12%
andere perifere artrose	11%
constitutioneel eczeem	11%
vetstofwisselingsstoornis	11%
rugsyndroom zonder uitstralende pijn	1%
andere ziekte endocr/stofwis/voeding	7%
gonartrose	7%

Voor colitis ulcerosa is hypertensie de meest voorkomende comorbiditeit met een prevalentie van 23%. Daarop volgen: andere perifere artrose (16%), depressie (16%), vetstofwisselingsstoornis (14%), astma (14%), type II diabetes (13%), eczeem (13%), rugpijn (12%), gonartrose (8%) en phlebitis/thrombophlebitis (8%) (tabel 7).

Tabel 7. Top 10 chronische comorbiditeiten bij patiënten met colitis ulcerosa.

Comorbiditeit	% comorbiditeit bij colitis ulcerosa
hypertensie zonder orgaanbeschadiging	23%
andere perifere artrose	16%
depressieve stoornis	16%
vetstofwisselingsstoornis	14%
Astma	14%
niet-insuline afhankelijke diabetes	13%
constitutioneel eczeem	13%
rugsyndroom zonder uitstralingspijn	12%
Gonartrose	8%
phlebitis/thrombophlebitis	8%

De comorbiditeit depressie, astma, eczeem andere perifere artrose, gonartrose en phlebitis/thrombophlebitis bleken ook uit de literatuur geassocieerde comorbiditeiten te zijn. Op dit vlak is de populatie van de Vlaamse huisartsenpraktijk gelijk als de algemene populatie in de literatuur. De andere comorbiditeiten uit de top 10 zouden kunnen verklaard worden door

het feit dat dit pathologieën zijn die sowieso in de algemene bevolking vaak voorkomend zijn, dit is dus niet anders dan voor de populatie met ziekte van Crohn of colitis ulcerosa.

Medicatie

Vitamine D

Literatuur

Vitamine D deficiëntie komt vaak voor bij de populatie met inflammatoire darmziekten. Er is zelfs een correlatie tussen lage waarden en meer ziekteactiviteit. Vitamine D suppletie specifiek bij ziekte van Crohn zou voor minder medicatie-, labo-, radiologie en andere diensten gebruik leiden en er zouden zelfs minder hospitalisaties en chirurgie gebeuren bij deze patiënten. Suppletie zou voor een significant betere levenskwaliteit zorgen bij ziekte van Crohn en zou bij alle patiënten geadviseerd kunnen worden (26).

Intego databank

Volgens de Intego databank voor het jaar 2015 kregen patiënten met colitis ulcerosa slechts in 23/384 (6%) van de gevallen vitamine D voorgeschreven van de huisarts.
Voor patiënten met de ziekte van Crohn was dit 39/545 (7%) patiënten. Opvallend was dat de vrouwelijke patiënten met ziekte van Crohn dubbel zoveel (27 vrouwen ten opzichte van 12 mannen) vitamine D voorgeschreven kregen, bij colitis ulcerosa was dit gelijk verdeeld (11 vrouwen, 12 mannen).

Bespreking

Als men de literatuur zou volgen zou iedere patiënt met IBD vitamine D moeten krijgen. In de Vlaamse huisartsenpraktijk liggen de percentages van voorgeschreven vitamine D zeer laag. Dit kan doordat vitamine D ook vrij te verkrijgen is in de apotheek, maar vermoedelijk voornamelijk omdat het voordeel in het verloop van de ziekte van vitamine D niet/weinig gekend is bij de Vlaamse huisartsen.

Antibiotica versus probiotica

Literatuur

Het gastro-intestinaal stelsel bevat honderden soorten bacteriën. Een gebalanceerde microbiotische populatie zorgt voor bepaalde nutriënten, behoudt de immuunhomeostase en voorkomt kolonisatie van pathogene kiemen. Bij patiënten met inflammatoire darmziekten wordt vaak een dysbiosis, een gestoorde diversiteit in de darmflora, gevonden. Factoren die bijdragen aan een reductie van de microbiële diversiteit zijn het gebruik van antibiotica (met name metronidazole en clarithromycine), vezelarm dieet en omgeving. Dysbiosis is nauw geassocieerd met bepaalde aandoeningen, waaronder eczema, astma en inflammatoire darmziekten. Er is meer inflammatie bij dysbiosis. Hoe diverser de darmflora is, hoe beter patiënten ook reageren op therapie.
Diversiteit in de darmflora verzekeren door gebruik van probiotica en stoelgangstransplantaties kan voor een herstel van de normale flora zorgen en zo meedragen aan de therapie van inflammatoire darmziekten (27). Het toedienen van probiotica op zich zullen IBD niet genezen maar ze kunnen wel zorgen voor langere periodes van remissie (28).

Intego databank

Als men het antibioticagebruik bekijkt bij de IBD populatie in de Vlaamse huisartsenpraktijk in 2015 ziet men dat 29% van de patiënten met IBD (zowel ziekte van Crohn als colitis ulcerosa) minimum 1x antibiotica voorgeschreven gekregen hebben bij de huisarts. Met een gemiddelde van 1,9 aantal voorschriften in dat jaar. Het gebruik van antibiotica situeert zich voornamelijk in de +40 tot 79 jarigen.

Voor probiotica kregen 5/384 (1,3%) van de patiënten met colitis ulcerosa en 11/545 (2%) patiënten met ziekte van Crohn probiotica voorgeschreven. Vooral vrouwen nemen probiotica (voor colitis ulcerosa 5 vrouwen ten opzichte van 0 mannen en voor ziekte van Crohn 7 vrouwen ten opzichte van 4 mannen). Vooral de 30-40 jarigen nemen probiotica.

Bespreking

Het antibiotica gebruik in de Vlaamse huisartsenpraktijk draait rond 30% van de patiënten met IBD, men dient ook rekening te houden dat hierbij de antibiotica voorschriften van specialisten niet meegerekend is.
Het probiotica gebruik ligt ondanks zijn veelbelovende meerwaarde laag. Dit kan ook omdat dit vrij te verkrijgen is in de apotheek.

Anti-inflammatoire en anti-reumatische producten

Literatuur

Behandeling van Ziekte van Crohn :

- Behandeling van de opstoot:
    - Corticosteroïden systemisch: bij ernstige opstoot/lokaal werkende: bij matige opstoot
    - 5-amino-salicylzuur (5-ASA) (mesalazine): bij lichte of matige opstoot
    - immunosuppressiva (azathioprine (Imuran), methotrexaat): vooral corticoïdsparend en kan op lange termijn gegeven worden
    - anti-TNFalfa (infliximab (Remicade), adalimumab (Humira)): bij ernstige opstoot, bij fistel, bij corticoïdresistentie, na onvoldoende effect van azathioprine of methotrexaat
- Onderhoudstherapie bij Crohn in remissie:
    - 5-ASA
    - Imuran of methotrexaat: bij patiënten die veelvuldig opstoten doen.
- Heelkunde: als noodoplossing (1).

Behandeling van colitis ulcerosa:

- Bij opstoten afhankelijk van de ernst in volgorde van matige naar ernstige opstoot:
    - Corticoïdlavementen
    - 5-ASA-lavementen
    - Systemische corticoïden
    - 5-ASA-preparaten
    - Infliximab
    - Cyclosporine
    - Ingreep met stoma
- Onderhoudstherapie:
    - 5-ASA-onderhoudstherapie geeft minder kans op opstoten en is nuttig ter voorkoming van dysplasie en carcinoom.
    - Imuran associëren als steroïdsparende medicatie.
    - Chirurgie (1)

Intego databank

Ziekte van Crohn :

Voor het jaar 2015 kregen 47/545 (8,6%) patiënten met ziekte van Crohn minimum 1x steroïden voorgeschreven door de huisarts. Dit betrof 26 vrouwen ten opzichte van 21 mannen. Het hoogste gebruik was in de leeftijdsgroep 40-80 jarigen met een opvallend hoger gebruik bij de 60-79 jarigen.

Anti-inflammatoire en antireumatische geneesmiddelen werden bij 121/545 (22%) patiënten met ziekte van Crohn minimum 1x voorgeschreven door de huisarts in 2015, hiervan waren er 72 vrouwen en 49 mannen.
Als men de verdeling volgens leeftijd bekijkt stijgt het gebruik vooral vanaf 30 jaar (tabel 8)

Tabel 8. Verdeling volgens leeftijd voor patiënten met ziekte van Crohn die anti-inflammatoire en antireumatische geneesmiddelen voorgeschreven kregen door de huisarts in 2015

Leeftijdsgroep	Patiënten/aantal patiënten met ziekte van Crohn die anti-inflammatoire en antireumatische geneesmiddelen kregen.
0-19 jaar	1/121
20- 29 jaar	12/121
30-39 jaar	19/121
40-49 jaar	27/121
50-59 jaar	27/121
60-79 jaar	33/121
80+	2/121

Colitis ulcerosa:

In 2015 kregen 30/384 (8%) patiënten met colitis ulcerosa minimum 1x steroïden voorgeschreven door de huisarts. Van die 30 patiënten waren er 13 vrouwen en 17 mannen. Het werd voornamelijk voorgeschreven aan de 40-80 jarigen.

Van de antireumatische en anti-inflammatoire geneesmiddelen kregen 94/384 (24,5%) van de patiënten met colitis ulcerosa voorschriften door de huisarts, waarvan 57 vrouwen en 37 mannen. Het gebruik stijft voornamelijk vanaf 40 jaar (tabel 9).

Tabel 9. Verdeling volgens leeftijd voor patiënten met colitis ulcerosa die anti-inflammatoire en antireumatische geneesmiddelen voorgeschreven kregen door de huisarts in 2015.

Leeftijdsgroep	Patiënten/aantal patiënten met colitis ulcerosa die anti-inflammatoire en antireumatische geneesmiddelen kregen.
0-19 jaar	1/94
20- 29 jaar	9/94
30-39 jaar	11/94
40-49 jaar	18/94
50-59 jaar	25/94
60-79 jaar	28/94
80+	2/94

Evolutie in gebruik anti-inflammatoire en antireumatische geneesmiddelen na diagnose

Om het ziekteverloop van patiënten met IBD in de Vlaamse populatie in te kunnen schatten werd in de Intego databank nagekeken hoe het medicatiegebruik, van steroïden en anti-inflammatoire en antireumatische geneesmiddelen, evolueert (tabel 10 en tabel 11).

Tabel 10. Medicatiegebruik per periode na diagnose ziekte van Crohn in de Vlaamse huisartsenpraktijk in 2015.

	Steroïden: gemiddeld aantal voorschriften per jaar	Anti-inflammatoire en antireumatische producten: gemiddeld aantal voorschriften/jaar
Bij diagnose: 0-1 jaar na diagnose	0,18	0,46
2-4jaar na diagnose	0,15	0,40
5-9jaar na diagnose	0,16	0,39
10-14jaar na diagnose	0,21	0,67
15-19jaar na diagnose	0,26	0,65
20-24jaar na diagnose	0,17	0,31
25-29jaar na diagnose	0,12	0,25
30-34jaar na diagnose	0,14	0,19
35-39jaar na diagnose	0,22	0,26

Tabel 11. Medicatiegebruik per periode na diagnose colitis ulcerosa in de Vlaamse huisartsenpraktijk in 2015.

	Steroïden: gemiddeld aantal voorschriften per jaar	**Anti-inflammatoire en antireumatische producten: gemiddeld aantal voorschriften/jaar**
Bij diagnose: 0-1jaar na diagnose	0,22	0,40
2-4jaar na diagnose	0,20	0,49
5-9jaar na diagnose	0,19	0,48
10-14jaar na diagnose	0,19	0,49
15-19jaar na diagnose	0,20	0,45
20-24jaar na diagnose	0,20	0,27
25-29jaar na diagnose	0,16	0,32
30-34jaar na diagnose	0,25	0,18
35-39jaar na diagnose	0,05	0,21

Voor de ziekte van Crohn is het medicatiegebruik algemeen het hoogst 10-20 jaar na diagnose, zowel voor de onderhoudsmedicatie als het steroïdgebruik bij opstoten. Na 20 jaar daalt dit medicatiegebruik.
Voor colitis ulcerosa blijft het steroïden gebruik plus-minus constant over de jaren, de onderhoudsmedicatie met anti-inflammatoire en antireumatische geneesmiddelen worden vooral in het begin van de diagnose voorgeschreven tot 20 jaar na diagnose, waarna het gebruik daalt.
Dit zou kunnen suggereren dat beide ziektes milder verlopen op latere leeftijd. Als kanttekening moet hier wel bij gemaakt worden dat deze medicatie in het algemeen meest voorgeschreven wordt door de specialist en niet door de huisarts.

Discussie:

Belangrijkste resultaten

De prevalentie van colitis ulcerosa en ziekte van Crohn in de Vlaamse huisartsenpraktijk loopt gelijk als deze in Europa en neemt elk jaar toe. Er is geen significant verschil tussen mannen en vrouwen. Inflammatoire darmziekten komen voornamelijk voor in de leeftijdsgroep van 20-40à50 jaar.
Chronische aandoeningen komen vaak voor met andere pathologieën, comorbiditeiten. Dit is niet anders bij inflammatoire darmziekten. Bij deze populatie dient men dus attent te zijn op multimorbiditeit.
Bij inflammatoire darmziekten was al algemeen gekend dat deze frequent voorkomen met reumatische aandoeningen en daarmee geassocieerd huid- en oogontstekingen (uveitis, iritis, eczeem) (1,7,9).
Wat hoog prevalent is bij IBD zijn depressies, patiënten met IBD hebben dubbel zoveel kans om depressies te ontwikkelen ten opzichte van de gezonde populatie. Door de chroniciteit van inflammatoire darmziekten en het ziekteverloop waar ziekte opstoten centraal staan heeft deze pathologie immers een grote impact op de levenskwaliteit van de patiënt. Dit heeft vaak een negatieve impact op het psychologisch welzijn van de patiënt (8).
Patiënten met IBD hebben een hoger risico op intestinale kankers. Inflammatie speelt immers een belangrijke rol in carcinogenese en zou bij inflammatoire darmziekten zo de ontwikkeling van colorectale kanker en dunne darm kanker in de hand werken. Echter het risico blijkt ook gekoppeld te zijn aan levensstijl, dieet, overgewicht en obesitas en fysieke inactiviteit. De enige extra-intestinale kanker dat significant vaker voorkomt bij IBD zijn lymfomen (11,12).
Patiënten met IBD hebben meer kans om milde maar ook zware anemie te ontwikkelen. De oorzaak van anemie zou multifactorieel zijn, maar wordt meestal veroorzaakt door de combinatie van ferriprieve anemie met anemie door chronische ziekte (14). Patiënten met IBD hebben een verhoogd risico op osteoporose door onder andere steroïdengebruik, verminderde absorptie van calcium en vitamine D, slechtere nutritionele status door malabsorptie en verhoogd energieverbruik door de inflammatie en vaak ook algemeen verminderde fysieke activiteit (25).
Astma en COPD komen meer voor bij de IBD populatie in vergelijking met de algemene populatie, vermoedelijk is er een gedeelde genetische susceptibiliteit waardoor er ook pulmonaire inflammatie is. Veel patiënten hebben een verminderde longfunctie, zelfs zonder respiratoire symptomen (18,19).

Aanbevelingen voor in de dagelijkse huisartsenpraktijk

Depressies zijn hoog prevalent bij de IBD populatie. Als huisarts is dit een aandachtspunt, gezien patiënten met depressieve klachten deze vaak enkel in de eerste lijnshulp ter sprake brengen.
De impact van de ziekte mag niet onderschat worden, gezien deze patiënten toch een verlies aan levenskwaliteit hebben door de pathologie op zich, maar ook door de nood aan frequente consultaties, check-ups bij artsen, het dikwijls zware therapieschema (zowel medicamenteus als chirurgisch) en de nood aan aanpassingen in levensstijl van deze patiënten.
Op de comorbiditeit anemie kan men als huisarts anticiperen door de patiënten te stimuleren op regelmatige basis bloedcontroles te laten uitvoeren en ten minste malabsorptie te counteren door substitutie.
De therapeutische benadering van IBD wordt algemeen bepaald door de specialist. Als huisarts kan men een toegevoegde waarde zijn door de patiënten te informeren dat vitamine D suppletie en het gebruik van probiotica het verloop van de ziekte op een positieve manier kan beïnvloeden. Er zouden minder opstoten zijn en langere periodes van remissie zijn bij het

gebruik van deze supplementen. Vitamine D suppletie zou in kader van osteoporose risico zelfs standaard aanbevolen moeten worden.
Zoals bij de gewone populatie dient ook het antibioticagebruik zoveel mogelijk beperkt te worden om dysbiosis te voorkomen. Patiënten beseffen soms te weinig welke negatieve impact dit heeft.
Het zou interessant zijn als huisarts om deterioratie van longfunctie door astma of COPD te voorkomen door bij deze patiënten een pneumologisch nazicht te doen met een RX thorax en geregeld spirometries uit te voeren om zo kort op de bal te kunnen spelen en beginnende astma/COPD tijdig te behandelen. Deze patiënten hebben immers vaak nog geen respiratoire symptomen ondanks het feit dat hun longfunctie reeds verminderd is.
Naast alertheid voor intra-intestinale kankers dient men als huisarts bedacht te zijn op lymfomen. Lymfomen zijn de enige extra-intestinale kankers met een significant verhoogd voorkomen bij IBD patiënten.

Sterke en zwakke punten

De beperkende factor in dit onderzoek en waarschijnlijk ook de oorzaak waarom er discrepanties zijn van data tussen literatuur en cijfers van de Intego databank, zijn het verschil in grootte van de populatie in de literatuur versus Intego, de tijdspanne van verzamelen van data, de diagnostische methode en de controlegroep.
Op vlak van medicatie dient men ook in acht te nemen dat medicatie heel vaak voorgeschreven wordt door de specialist, het gebruik van anti-inflammatoire en antireumatische middelen, alsook antibiotica zal dus hoogstwaarschijnlijk een onderschatting zijn. Ook vitamine D- en probioticagebruik dat waardevol bleek kan onderschat zijn gezien dit geneesmiddelen zijn die ook vrij te verkrijgen zijn in de apotheek. Het is daarom van belang om de data uit de Intego databank een stukje te nuanceren.

Aanbevelingen voor verder onderzoek

De volgende stap in dit onderzoek zou een praktijkproject geweest zijn. Waar de patiënten met IBD in de huisartsenpraktijk geanalyseerd zouden worden en de aanbevelingen op toegepast zouden worden.
Het ware ook interessant om nog te bekijken of patiënten met IBD effectief ook meer antibiotica consumeren dan de algemene populatie, deze vergelijking is tussen de mazen van het net geglipt in dit onderzoek.
Ook kan men nog bekijken wanneer de comorbiditeiten bij IBD voorkomen; welke diagnose wordt meestal eerst gesteld? IBD geeft in vele gevallen een verhoogde kans om een comorbiditeit te ontwikkelen maar werkt dat ook omgekeerd?
De populatie met IBD die depressies ontwikkelt zou men kunnen analyseren welke de beste therapeutische benadering is. Is dit medicamenteus of is de meerwaarde van 'leren omgaan met de ziekte' veel interessanter?
In principe is het interessant om elke chronische aandoening op deze manier te analyseren en adviezen te verlenen specifiek voor de huisarts en ten voordele van de patiënt.

Besluit:

Ziekte van Crohn en colitis ulcerosa zijn de twee meest prevalente chronische inflammatoire darmziekten. Net als bij vele chronische aandoeningen komt deze pathologie niet geïsoleerd voor en moet men rekening houden met multimorbiditeit. Bij deze inflammatoire darmziekten moet men bedacht zijn op geassocieerde reumatische aandoeningen, thrombo-embolieën, anemie, depressies, respiratoire aandoeningen (zoals astma en COPD), kanker (met name intestinale kankers en lymfomen) en osteoporose. Naast de behandeling van de aandoening op zich kan men als huisarts anticiperen op het voorkomen van opstoten en langere periodes van remissie bekomen door probiotica en vitamine D gebruik te stimuleren. Voor de comorbiditeiten dient men alert te zijn om deze vroegtijdig op te sporen en te behandelen. Anemie kan men proactief opsporen en behandelen. Het is interessant om patiënten te screenen naar vermindering in longfunctie door spirometries af te nemen en zo een eventueel verborgen astma of COPD te behandelen. Door alert te blijven voor deze comorbiditeiten en de patiënt dus holistisch te bekijken kan je als huisarts waardevol zijn en deze patiënten een betere levenskwaliteit bieden omdat dit hen langdurigere remissie kan opleveren en deterioratie van de algemene toestand kan voorkomen.

Bronnen:

1. Penninckx F., Coremans G., De Hertogh G., Nevens F., Roskams T., Vanbeckevoort D., Van steenbergen W.. (2011). Aandoeningen van het spijsverteringsstelsel. Leuven (België): Uitgeverij Acco.
2. Klinische diagnostiek.nl. Chronisch inflammatoire darmziekte. Geraadpleegd op datum 3/12/2016 via URL: http://www.klinischediagnostiek.nl.gateway.cdlh.be/artikelen/chronisch-inflammatoire-darmziekte.
3. Clara Abraham, M. D. And Judy H. Cho, M. D. (2009). Inflamatory Bowel Disease. N Engl J Med 2009; 361:2066-2078 November 19, 2009.
4. Truyers C., Elli S., Goderis G., Buntinx F.. (2015) 20 Jaar huisartspraktijk in Vlaanderen. Leuven (België): Uitgeverij Acco.
5. Natalie A. Molodecky, Ing Shian Soon, Doreen M. Rabi et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. Gastroenterology 2012;142:46-54.
6. Charles Bernstein, Abraham Eliakim, Suleiman Fedail et al. Inflammatory Bowel Disease. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Update August 2015.
7. Huitema H.O.M., van den Akker M., Buntinx F. et al. Comorbidity of chronic gastro-intestinal disorders. A cross-sectional analysis in a large general practice population in the Netherlands. Arch Public Health 2000, 58, 51-65.
8. Maochen Zhang, Liwen Hong, Tianyu Zhang et all. Illness perceptions and stress: mediators between disease severity and psychological well-being and quality of life among patients with crohn's disease. Patient Prefer Adherence 2016; 10: 2387-2396.
9. Jung Min Bae, Ji Yoon Choo, Ki-Jo Kim & Kyung-Su Park (2016): Association of inflammatory bowel disease with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis: A nationwide population-based study, Modern Rheumatology, DOI: 10.1080/14397595.2016.1211229.
10. Jochen Schmitt, MD, MPH, Kristin Schwarz, MSc, Hansjörg Baurecht, MSc, Melanie Hotze, MSc, Regina Fölster-Holst, MD, Elke Rodriguez et all. Atopic dermatitis is associated with an increased risk for rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease, and a decreased risk for type 1 diabetes. American Academy of allergy, asthma and immunology (2015). J Allergy Clin Immunol Volume 137, number 1, 130-135.
11. I. Mikolasevic, L. Orlic, D. Stimac et all. Non-alcoholic fatty liver disease and colorectal cancer. Postgrad Med J doi: 10.1136/postgradmedj-2016-134383.
12. J. Claire Wilson, Raoul I. Furlano, Susan S. Jick, Christoph R. Meier. A population-based study examining the risk of malignancy in patients diagnosed with inflammatory bowel disease. The Japanese Society of Gastroenterology. J Gastroenterol (2016) 51: 1050-1062.
13. Ken Liu, Ruoxi Wang, Viraj Kariyawasam et all. Epidemiology and outcomes of primary sclerosing cholangitis with and without inflammatory bowel disease in an Australian cohort. Liver international. 18 nov 2016.
14. Victoria Mücke, Marcus M. Mücke, Tim Raine and Dominik Bettenworth. Diagnosis and treatment of anemia in patients with inflammatory bowel disease. Ann Gastroenterol. 2017; 30 (1): 15-22. Published online 2016 sep 6.
15. M. Artom, W. Czuber-Dochan, J. Sturt, T Murrells and C. Norton. The contribution of clinical and psychosocial factors to fatigue in 182 patients with inflammatory bowel disease: a cross-sectional study. Alimentary Pharmacology and therapeutics 2017; 45: 403-416.
16. Jana G., Hashash, MD, MSc, Claudia Ramos-Rivers, MD, Ada Youk, phD, Wai Kan Chiu, MD, PHD et all. Quality of sleep and coexistent psychopathology have significatn impact on

fatigue burden in patients with inflammatory bowel disease. J Clin Gastroenterol 2016; 00:000-000.
17. Dietlind Schleiermacher, Jörg C. Hoffmann. Pulmonary abnormalities in inflammatory bowel disease. Journal of Crohn's and colitis (2007) 1, 61-69.
18. Maria Vutcovici, Paul Brassard and Alain Bitton. Inflammatory bowel disease and airway diseases. World J. Gastroenterol. 2016 Sep 14; 22 (34): 7735-7741.
19. De-Gan Lu, Xiao-Qing Ji, Xun Liu, Hong-Jia Li and Cai-Qing Zhang. Pulmonary manifestations of Crohn's disease. World J. Gastroenterol. 2014 Jan 7; 20 (1): 133-141.
20. Yingxi Chen, BM, MPH (Res), Luis Furuya-Kanamori, MPH, Suhail A. Doi, Phd, Ashwin N; Ananthakrishnan, MD and Martyn Kirk, Phd. Clostridium difficile infection and risk of colectomy in patients with inflammatory bowel disease: a bias adjusted meta-analysis. Inflamm Bowel Dis 2017; 0: 1-8.
21. Roberto Rodriguez-Roisin, Sonja D. Bartolome, Gérard Huchon and Michael J. Krowka. Inflammatory bowel diseases, chronic liver diseases and the lung. State of the art multimorbidity and the lung. Number 7 in series 'Multimorbidity and the lung'. Eur Respir J 2016; 47: 638-650.
22. Charles N. Bernstein, Andre Wajda, James F. Blanchard. The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. Gastroenterology 2005; 129:827-836.
23. Yi-Tzu Nancy Fu, Nazira Chatur, Cindy Cheong-Lee, Baljinder Salh. Hypovitaminosis D in adults with inflammatory bowel disease: potential role of ethnicity. Dig Dis Sci (2012) 57:2144-2148.
24. Pappa Helen M., Langereis Eveline j., Grand Richard J. Gordon Catherine M. Prevalence and risk factors for hypovitaminosis D in young patients with inflammatory bowel disease. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. Volum 53(4), October 2011, p361-364.
25. Paulo Gustavo Sampaio Lacativa, Maria Lucia Fleiuss de Farias. Osteoporosis and inflammation. Arq Bras Endocrinol Metab vol 54, no2 Sao Paulo Mar 2010.
26. John H. White. Vitamin D deficiency and the pathogenesis of Crohn's disease. Journal of Steroid biochemistry and molecular biology (2016). http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.12.015.
27. Dawei Gong, Xiaojie Gong, Lili Wang, Xinjuan Yu and Quanjiang Dong. Involvement of reduced microbial diversity in inflammatory bowel disease. Hindawi publishing corporation gastroenterology research and practice Volume 2016, article ID 6951091, 7 pages http://dx.doi.org/10.1155/2016/6951091.
28. Peter A. Bron, Michiel Kleerebezem, Robert-Jan Brummer, Patrice D. Cani, Annick Mercenier et all. Can probiotics modulate human disease by impacting intestinal barrier function? British journal of nutrition (2017), 117, 93-107.

Bijlagen:

Bijlage 1: Goedgekeurd protocol

KU LEUVEN

Biomedische Wetenschappen

Ethische begeleiding masterproeven

mp11236	Inflammatoire darmziekten en multimorbiditeit in de huisartsenpraktijk: een literatuurstudie en databankgebaseerde retrospectieve cohort studie.

Student(en):
Annabel Coture
Promotor:
Marjan van den Akker (marjan.vandenakker@med.kuleuven.be - u0067887 - Acad. Centr. voor Huisartsgeneeskunde)
Hoofdonderzoeker:

Faculteit:
Geneeskunde
Opleiding:
Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)
Het onderzoek is:
monocentrisch
De opdrachtgever is:
academisch (universiteit,...)

Het onderzoek is:
Het onderzoek maakt gebruik van bestaand lichaamsmateriaal (bloed, urine, weefsel...).

Bijkomende gegevens:

Achtergrond:

De ziekte van Crohn en colitis ulcerosa zijn de twee meest voorkomende inflammatoire darmziekten. Volgens het Agentschap van Zorg en Gezondheid was de prevalentie in 2012 van chronische enteritis/colitis ulcerosa 5,88 per 1000 patiënten ofte 0,588%.
Inflammatoire darmziekten komen vaak op relatief jonge leeftijd voor: de ziekte van Crohn wordt meestal in de leeftijdscategorie tussen 15 en 30 jaar geconstateerd, colitis ulcerosa komt eerder voor bij jong volwassenen en mensen van middelbare leeftijd. Colitis ulcerosa komt vaker voor bij mannen, terwijl de ziekte van Crohn frequenter voorkomt bij vrouwen. Inflammatoire darmziekten hebben een grote impact op de levenskwaliteit van patiënt door het klachtenpatroon, maar ook door de behandeling. Gezien de chronische aard van deze pathologie spelen comorbiditeiten een belangrijke rol. Chronische aandoeningen komen immers zelden geisoleerd voor. Wanneer diverse pathologieën samen voorkomen spreken we van multimorbiditeit. Hierbij kent

men het probleem dat de richtlijnen waarop een behandeling gebaseerd wordt tekort schieten. Men houdt geen rekening met polyfarmacie en bijkomende interacties door het combineren van de therapieën voor de afzonderlijke pathologieën.

Vraagstelling:

Vraagstelling:

Wat is de epidemiologie van inflammatoire darmziekten in de Vlaamse huisartsenpraktijk? Zijn er hier verschillen per leeftijdscategorie en is er onderscheid tussen mannelijk of vrouwelijk geslacht? Bestaat er een correlatie tussen inflammatoire darmziekten en comorbiditeiten? En met welke comorbiditeiten komt het frequentst voor? Welke medicatieprofielen hebben patiënten met deze chronische aandoening? Wat zijn aandachtspunten bij deze patiënten op basis van huidige richtlijnen?

Literatuurstudie:

We gaan op zoek naar artikels die antwoord geven op onze vraagstelling in verschillende wetenschappelijke databanken. We zoeken naar wat de prevalentie is in de literatuur van de gekozen chronische aandoening alsook gekende correlatie met andere pathologieën.

Methodologie:

De gegevens voor onze studie, halen we uit de Intego databank. Deze werd in het verleden reeds goedgekeurd door de ethische commissie. Het is een registratienetwerk dat gegevens van een hondertal huisartsen gedurende twintig jaar anoniem verzamelt en analyseert. Deze gegevens zijn gecodeerd aan de hand van de ICPC2-codering. Daarnaast moeten de betrokken huisartsenpraktijken voldoen aan de volgende drie kwaliteitscriteria: het gemiddelde aantal van nieuwe diagnoses per patiënt per jaar moet groter zijn dan 1, het percentage van niet gecodeerde geregistreerde diagnoses moet minder zijn dan 5% en de voorbije twee parameters moeten minstens 3 jaar stabiel blijven.
Intego voorziet informatie over de incidentie en prevalentie van pathologieën.

Ook geeft het een beeld over het bestaan van risicofactoren, een overzicht van seizoensgebonden ziekten, leeftijds- en geslachtsverschillen en medicatiegebruik.
De keuze voor Intego in deze studie is gebaseerd op het correct en representatief beeld die deze databank geeft van de Vlaamse populatie.

Gezien voormelde vraagstelling hanteren wij volgende exclusiecriteria: patiënten gediagnosticeerd voor 2004 of na 2014. De inclusiecriteria zijn de nieuw gediagnosticeerden in het genomen tijdsinterval (2004-2014).

We vergelijken de prevalentie en geassocieerde pathologieën uit de literatuur met deze van in de Vlaamse huisartsenpraktijken uit de Intego databank. We analyseren de betrokken patiënten over 10 jaar (2004-2014). We bekijken hoeveel patiënten gediagnosticeerd zijn, welke pathologieën er geassocieerd bij voorkomen, hoe ze verlopen over 10 jaar, welk medicatieprofiel de patiënten hebben, we kijken of er onderscheid is bij mannen versus vrouwen en delen de populatie op in leeftijdscategorieën.

We leggen specifiek onze focus op het gebruik van chronische medicatie, NSAID's, steroïden, antibiotica, probiotica en de medicatie voor inflammatoire darmaandoeningen zoals: mesalazine, azathrioprine, methotrexaat, infliximab en adalimumab. En hebben speciale aandacht voor de geassociëerde aandoeningen: anemie, angst en depressie, infecties, hypovitaminose D, PSC, astma, chronische bronchitis en artritis. Aan de hand van deze gegevens en beschikbare richtlijnen formuleren we aandachtspunten voor deze specifieke patiëntengroep.

Referenties:

Bijlage 2: Gunstig advies Ethisch Comité

From: Martine Goossens <martine.goossens@med.kuleuven.be>
To: Marjan van den Akker <marjan.vandenakker@med.kuleuven.be>
Cc: Annabel Coture <annabel.coture@student.kuleuven.be>
Bcc:
Date: Wed, 23 Mar 2016 17:07:42 +0000
Subject: Betreft uw aanvraag Ethische begeleiding masterproeven met titel "Inflammatoire darmziekten en multimorbiditeit in de huisartsenpraktijk: een literatuurstudie en databankgebaseerde retrospectieve cohort studie." (mp11236)

English version below

Geachte Heer/Mevrouw

De Opleidingspecifieke Ethische Begeleidingscommissie van de opleiding "Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)" heeft uw voorstel tot Masterproef "Inflammatoire darmziekten en multimorbiditeit in de huisartsenpraktijk: een literatuurstudie en databankgebaseerde retrospectieve cohort studie." onderzocht en gunstig geadviseerd. Dit betekent dat de commissie van oordeel is dat de studie, zoals beschreven in het protocol, wetenschappelijk relevant en ethisch verantwoord is. Dit gunstig advies van de commissie houdt niet in dat zij de verantwoordelijkheid voor de geplande studie op zich neemt. U blijft hiervoor zelf verantwoordelijk. Indien u van plan bent uw masterproef te publiceren kan deze e-mail dienen als bewijs van goedkeuring.

Dear Mr/Ms

The Supervisory Committee on Medical ethics of the "Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)" programme has reviewed your master's thesis project proposal "Inflammatoire darmziekten en multimorbiditeit in de huisartsenpraktijk: een literatuurstudie en databankgebaseerde retrospectieve cohort studie." and advises in its favour. This means that the committee has acknowledged that your project, as described in the protocol, is scientifically relevant and in line with prevailing ethical standards. This favourable advice does not entail the committee's responsibility for the planned project, however. You remain solely responsible. If you intend to publish your master's thesis, this e-mail may be used as proof of the committee's consent.

Dit is louter retrospectief en niet gebruikmakend van nieuw weefsel!

Met vriendelijke groeten

Opleidingsspecifieke begeleidingscommissie van de opleiding Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)

Bijlage 3: Prevalentie van ziekte van Crohn en colitis ulcerosa volgens de Intego databank van de Vlaamse huisartsenpraktijk in 2015 verdeeld volgens leeftijd en geslacht.

Leeftijd		0-19jaar		20-29		30-39		40-49		50-59		60-79		80+	
Geslacht		Mannelijk	Vrouwelijk	Mannelijke	Vrouwelijk	Mannelijk	Vrouwelijk	Mannelijk	Vrouwelijk	Mannelijk	Vrouwelijk	Mannelijk	Vrouwelijk	Mannelijk	vrouwelijk
Prevalentie 2015															
	Ziekte van crohn	0.08 %	0.10 %	0.47 %	0.34 %	0.46 %	0.51 %	0.51 %	0.71 %	0.57 %	0.81 %	0.63 %	0.56 %	0.16 %	0.32 %
	Colitis ulcerosa	0.04 %	0.03 %	0.16 %	0.12 %	0.27 %	0.27 %	0.46 %	0.42 %	0.45 %	0.50 %	0.60 %	0.55 %	0.45 %	0.19 %

Bijlage 4: Incidentie van ziekte van Crohn en colitis ulcerosa volgens de Intego databank van de Vlaamse huisartsenpraktijk in 2015 verdeeld volgens leeftijd en geslacht.

Leeftijd		0-19jaar		20-29		30-39		40-49		50-59		60-79		80+	
Geslacht		Mannelijk	Vrouwelijk	Mannelijke	Vrouwelijk	Mannelijk	Vrouwelijk	Mannelijk	Vrouwelijk	Mannelijk	Vrouwelijk	Mannelijk	Vrouwelijk	Mannelijk	vrouwelijk
Incidentie 2015															
	Ziekte van Crohn	0.08 %	0.56 %	0.26 %	0.54 %	0.87 %	0.66 %	0.13 %	0.87 %	0.24 %	0.23 %	0%	0.34 %	0%	0%
	Colitis ulcerosa	0.16 %	0.16 %	0.39 %	0.32 %	0.49 %	0.33 %	0%	0.49 %	0.36 %	0.46 %	0.09 %	0.17 %	0%	0%

Bijlage 5: Prevalentie (per duizend patiënten) van de comorbiditeiten in de algemene populatie in vergelijking met de IBD (ziekte van Crohn en colitis ulcerosa) populatie.

Comorbiditeit	**IBD**		**Algemene populatie**
	Ziekte van Crohn	**Colitis ulcerosa**	
Osteoarthritis (L91), RA (L88)	14.94%	17.11%	7.19%
Trombo-embolieën (K92), DVT (K94), Longembolie (K93)	7.81%	11.81%	4.25%
Eczeem (S88, S87)	16.81%	18.80%	11.32%
depressie (P76)	16.13%	16.14%	8.17%
angst (P74)	2.89%	2.89%	1.69%
(D75) colonkanker	3.06%	2.65%	1.19%
(D77) lever-galweg kanker	1.36%	1.45%	0.27%
(B72) lymfoom	0.17%	0%	0.12%
moeheid (A04)	2.21%	2.65%	1.23%
anemie (B80,B82)	0.68%	1.45%	0.39%
D73 gastro-enteritis	5.94%	6.99%	6.15%
R74 bovenste luchtweginfectie	20.37%	19.28%	17.58%
hypovitaminose D (T91)	2.04%	0.96%	0.82%
PSC (D98 cholangitis)	0.51%	0.72%	0.18%
astma (R96)	11.71%	13.98%	9.94%
COPD (R95)	3.74%	2.89%	2.20%
sarcoïdose (B99)	-	-	0.22%
bronchiëctasieën (R99)	-	-	2.97%
osteoporose (L95)	3.40%	3.13%	2.03%
osteopenie (L99)	-	-	8.45%