

Prikkelbaredarmsyndroom: vezels, spasmolytica of antidepressiva?

Duiding: A. Vanwelde en P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain
Referentie: Ruepert L, Quartero AO, de Wit NJ, et al. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2011, Issue 8.

Klinische vraag

Wat is de werkzaamheid van zwelmiddelen, spasmolytica en antidepressiva voor de symptomatische behandeling van het prikkelbaredarmsyndroom bij patiënten ouder dan twaalf jaar?

Achtergrond

De fysiopathologie van het prikkelbaredarmsyndroom (PDS) is nog steeds onduidelijk¹. Voorlichting, geruststelling en symptoomcontrole zijn essentieel voor de behandeling. Als farmacotherapeutische interventies stelt men zwelmiddelen voor omwille van hun positief effect op de stoelgang en spasmolytica voor hun effect op de gastro-intestinale motiliteit. Antidepressiva worden vaak gebruikt voor de behandeling van chronische pijn. Wegens de overvloed aan literatuur (in 2009 waren er 1 118 studies beschikbaar over zwelmiddelen, 444 over spasmolytica en 419 over antidepressiva bij PDS) publiceerde de Cochrane Collaboration een nieuwe meta-analyse.

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, CINAHL, PsychInfo (1966 tot maart 2009).

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's die zwelmiddelen, spasmolytica of antidepressiva vergelijken met placebo bij patiënten ouder dan twaalf jaar
- exclusiecriteria: onbruikbare patiëntengroep, functionele darmklachten die niet onder de diagnose PDS vallen, ander eindpunt dan abdominale pijn, globale evaluatie of PDS-score, resultaten niet extraheerbaar, dubbele publicaties
- inclusie van 56 studies: 12 met zwelmiddelen (n=621), 29 met spasmolytica (n=2 333) en 15 met antidepressiva (n=922).

Bestudeerde populatie

- 3 725 patiënten ouder dan twaalf jaar met de diagnose van PDS (op basis van o.a. de **Manning-** of **Rome-criteria** of op klinische basis)
- studies bij patiënten met functionele darmklachten zonder afzonderlijke gegevens voor PDS-patiënten waren geïnccludeerd indien meer dan 75% van de onderzoekspopulatie uit PDS-patiënten bestond.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verbetering van de abdominale pijn, verbetering van de globale beoordeling van de patiënt, verbetering van de PDS-symptoomscore
- voor dichotome uitkomsten werd het relatieve risico berekend van het aantal patiënten met een positief resultaat (bv. genezen) in de groep met actieve behandeling versus de placebo-groep; voor continue variabelen werd het **gestandaardiseerd gemiddeld verschil** berekend (SMD).

Resultaten

- resultaten van de drie primaire uitkomsten voor de verschillende behandelingen (*zie tabel*)
- subgroepanalyses:
 - ~ zwelmiddelen (onoplosbare en oplosbare vezels): geen statistisch significant voordeel voor beide soorten vezels
 - ~ spasmolytica: significant effect voor cimetropium/dicyclomine, pepermuntolie, pinaveriumbromide en trimebutine
 - ~ antidepressiva: significante verbetering van de globale beoordeling na behandeling met SSRI's en significante verbetering van de abdominale pijn en de symptoomscore na behandeling met tricyclische antidepressiva
- ongewenste effecten zijn niet vermeld als uitkomstmaat in deze review.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat er geen bewijs is voor het effect van zwelmiddelen en dat spasmolytica wel werkzaam zijn voor de behandeling van het prikkelbaredarmsyndroom. Subgroepanalyses tonen aan dat zowel cimetropium/dicyclomine en pepermuntolie als pinaverium en trimebutine effectief zijn als behandeling. Het effect van antidepressiva voor de behandeling van PDS is goed onderbouwd. De subgroepanalyses voor SSRI's en tricyclische antidepressiva hebben uiteenlopende resultaten en het effect kan variëren naargelang de patiënt. Toekomstig onderzoek moet een strikte methodologie en gevalideerde uitkomstmaten hanteren.

Financiering van de studie: de IBD/FBD Cochrane Review groep kreeg financiële steun van de Canadian Institutes of Health Research (CIHR) Knowledge Translation Branch (CON-105529), the CIHR Institutes of Nutrition, Metabolism and Diabetes (INMD), Infection and Immunity (III) en Olive Stewart Fund

Belangenconflicten: één auteur verklaart belangenconflicten te hebben met de firma Glaxo Smith Kline (aandelen, consultancy) en met andere farmaceutische firma's (consultancy); de andere auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Tabel. Werkzaamheid van zwelmiddelen, spasmolytica en antidepressiva versus placebo op het vlak van abdominale pijn, globale beoordeling door de patiënt en PDS-symptoomscore; resultaten uitgedrukt in relatief risico met 95% BI, p-waarde en NNT.

	abdominale pijn	globale beoordeling	PDS-symptoomscore
zwelmiddelen	NS	NS	NS
spasmolytica	RR 1,32 (1,12 tot 1,55); p<0,001; NNT 7	RR 1,49 (1,25 tot 1,77); p<0,0001; NNT 5	RR 1,86 (1,26 tot 2,76); p<0,01; NNT 3
antidepressiva	RR 1,49 (1,05 tot 2,12); p=0,03; NNT 5	RR 1,57 (1,23 tot 2,00); p<0,001; NNT 4	RR 1,99 (1,32 tot 2,99); p=0,001; NNT 4

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review met meta-analyse is van goede methodologische kwaliteit. De auteurs zochten in verschillende databanken en selecteerden de studies op basis van vooraf vastgelegde criteria. Twee onderzoekers extraheerden de gegevens onafhankelijk van elkaar. Ze onderzochten de methodologische kwaliteit van de oorspronkelijke studies op het vlak van randomisatiemethode, concealment of allocation, blinding van patiënten en eindbeoordelaars, onvolledige of selectieve vermelding van resultaten en ten slotte studie-uitval. De analyses werden uitgevoerd volgens het random of fixed effects model naargelang de studies al of niet heterogeen waren (χ^2 -toets). De auteurs vermelden dat de randomisatie- en toewijzingsmethode in meerdere studies niet beschreven zijn.

De definitie van de uitkomstmaat 'verbetering' is in de oorspronkelijke studies niet duidelijk omschreven; het is mogelijk dat de studies onderling op dit punt verschilden. Voor verschillende geneesmiddelen was het aantal studies te klein om een meta-analyse te kunnen uitvoeren. Bij een update van de literatuur in april 2011 vonden de auteurs tien nieuwe studies die ze in rekening zullen nemen bij een volgende update van hun review.

Resultaten in perspectief

In hun bespreking overlopen de auteurs de talrijke andere reviews en meta-analyses over deze drie behandelingsvormen van PDS. Ze stellen vast dat hun resultaten soms (sterk) afwijken van andere publicaties. Dat heeft hoogst waarschijnlijk te maken met de verschillende inclusiecriteria; voor de crossover-studies bijvoorbeeld includeerden de auteurs alleen de eerste fase van de studie.

In de hier besproken meta-analyse hebben zwelmiddelen geen significant effect. Het zijn vaak korte studies van 4 tot 6 weken, soms tot 16 weken. Minerva publiceerde in 2010 een bespreking van een studie over dit onderwerp in de eerste lijn^{2,3}. De methodologische kwaliteit van de studie was middelmatig en de duur te kort voor een chronische aandoening. Minerva besloot dat oplosbare vezels zoals psyllium mogelijk effectief zijn voor de behandeling van abdominale pijn bij patiënten met PDS. Deze studie zou in de volgende update van de Cochrane review moeten toegevoegd worden.

De hier besproken meta-analyse bewijst het effect van spasmolytica. Interessant hier zijn de NNT's van 3 tot 7 naargelang de uitkomstmaat. Om specifieke geneesmiddelen te evalueren voerde men subgroepanalyses uit. Geen enkel geneesmiddel met een bewezen effect (cimetropium/dicyclomine, pepermuntolie, pinaverine en trimebutine) is momenteel in België als specialiteit beschikbaar (pinaverine (Dicetel®) is van de markt gehaald). Mebeverine behoort tot de geneesmiddelen die onvoldoende correct onderzocht zijn.

Ook de werkzaamheid van antidepressiva, zowel van SSRI's als van tricyclische antidepressiva, is aangetoond in deze meta-analyse. De NNT's varieerden van 4 tot 5. Over het effect van antidepressiva bij PDS publiceerde Minerva in 2010 een bespreking van een meta-analyse^{4,5}. We besloten dat er enkele argumenten zijn voor de doeltreffendheid van tricyclische antidepressiva en SSRI's bij de aanpak van de symptomen van PDS. Ook psychotherapie bleek effectief, maar met een veel geringer niveau van bewijskracht en een twijfelachtige klinische relevantie, omdat er onvoldoende studies van voldoende kwaliteit beschikbaar waren.

Ongewenste effecten

Eén van de belangrijkste beperkingen van deze meta-analyse is het niet vermelden van de ongewenste effecten. Van pinaverine weten we dat het slokdarmulcera veroorzaakt bij onvolledig doorslikken. Naast minder ernstige en zeldzame ongewenste effecten kan mebeverine overgevoeligheidsreacties uitlokken zoals erythemateuze rash, urticaria en angio-oedeem. Het middel is gecontra-indiceerd bij paralytische ileus en voorzichtigheid is geboden bij lever- en nierinsufficiëntie en bij atrioventriculair blok⁶. De ongewenste effecten van antidepressiva kwamen reeds aan bod in Minerva.

Besluit Minerva

Deze meta-analyse van goede methodologische kwaliteit toont aan dat spasmolytica of antidepressiva effectief zijn bij patiënten ouder dan 12 jaar met het prikkelbaredarmsyndroom en dat er geen bewijs is voor het effect van zwelmiddelen. Door het verschijnen van nieuwe studies is de meta-analyse aan herziening toe.

Voor de praktijk

NICE beveelt in de eerste plaats aan om naargelang de symptomen laxativa, loperamide en spasmolytica te gebruiken⁷. Bij falen van een eerstelijns therapie kiest NICE in tweede instantie voor tricyclische antidepressiva vanwege hun analgetisch effect bij deze indicatie. De aanvangsdosis is laag (5 tot 10 mg equivalent aan amitriptyline, 's avonds in te nemen) en kan verhogen tot maximum 30 mg met regelmatige evaluatie van het nut van de behandeling. SSRI's zijn slechts te overwegen indien tricyclische antidepressiva geen effect hebben. De aanbevelingen van een multidisciplinaire richtlijn van het Nederlands Huisartsen Genootschap zijn gelijkaardig, maar leggen vooral de nadruk op de beperkte bewijskracht van deze behandelingen⁸.

Deze meta-analyse toont aan dat er geen bewijs is dat zwelmiddelen nuttig zijn en evalueert niet het nut van loperamide. We kunnen uit deze meta-analyse niet afleiden welke in België gecommmercialiseerde spasmolytica een bewezen effect hebben. Het nut van antidepressiva is wel aangetoond. Deze meta-analyse verandert niets aan de huidige aanbevelingen.

Referenties

1. Jones R. IBS: prime problem in primary care. *Cut* 2000;46:7-8.
2. De Jonghe M. Prikkelbaredarmsyndroom: psyllium of tarwezemelen? *Minerva* 2010;9(6):68-9.
3. Bijkerk CJ, de Wit NJ, Muris JW, et al. Soluble or insoluble fibre in irritable bowel syndrome in primary care? Randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2009;339:b3154.
4. Bouüaert C. Prikkelbaredarmsyndroom: antidepressiva of psychotherapie? *Minerva* 2010;9(1):6-7.
5. Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS, et al. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Cut* 2009;58:367-78.
6. Mebeverine Hydrochloride. Martindale. The Complete Drug Reference (Book with CD-ROM), 35th Edition by Sean C. Sweetman.
7. Irritable bowel syndrome in adults: diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care. NICE clinical guideline 61, February 2008.
8. Multidisciplinaire richtlijn. Diagnostiek en behandeling van het prikkelbaredarmsyndroom (PDS) 2011, Nederlands Huisartsen Genootschap.