

# Het nut van een FODMAP-voedingsinterventie via een mobiele applicatie in vergelijking met een spasmolyticum bij patiënten met prikkelbaredarmsyndroom

## Referentie

Carbone F, Van den Houte K, Besard L, et al; DOMINO Study Collaborators; Domino Study Collaborators. Diet or medication in primary care patients with IBS: the DOMINO study - a randomised trial supported by the Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE Trials Programme) and the Rome Foundation Research Institute. Gut 2022;71:2226-32. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-325821

## Duiding

Patrick Mullie, Military Performance Amplification Research Centre, DG H&W, Belgian Defence, Evere  
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

## Klinische vraag

Wat is het effect van een mobiele applicatie ter ondersteuning van een zelfmanagement vermindering van FODMAP's in de voeding vergeleken met een behandeling met een spasmolyticum op de symptomen van prikkelbaredarmsyndroom (PDS) bij volwassenen met PDS?

## Achtergrond

Een symptomatische behandeling van het prikkelbaredarmsyndroom (PDS) in de eerste lijn omvat onder andere het gebruik van spasmolytica en voedingsinterventies (1,2). Een in Minerva geduide meta-analyse van goede methodologische kwaliteit toonde aan dat spasmolytica effectief zijn bij patiënten ouder dan 12 jaar met PDS (3,4). Ook het nut van een FODMAP (Fermenteerbare Oligosachariden (fructanen en galacto-oligosachariden), Disachariden (lactose), Monosachariden (fructose) And Polyolen (sorbitol, mannitol, maltitol, xylitol en isomalt)-dieet werd reeds meermaals besproken in Minerva (5-8). Uit een gerandomiseerde gecontroleerde studie met een gering aantal patiënten met prikkelbaredarmsyndroom zonder constipatie konden we besluiten dat op korte termijn zowel een laag-FODMAP-dieet als algemene voedingsadviezen de klachten van het prikkelbaredarmsyndroom verminderen. Alleen voor individuele symptomen (abdominale pijn, opgeblazen gevoel, stoelgangsconsistentie, stoelgangsfrequentie en urgency; allemaal secundaire uitkomstmaten in deze studie) kon men een statistisch significante verbetering met laag-FODMAP-dieet versus algemene voedingsadviezen vaststellen (5,6). Een dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde triple cross-over voedingsinterventiestudie toonde aan dat in tegenstelling tot gluten het toedienen van FODMAP's een bescheiden verhoging geeft van de typische darmklachten bij prikkelbaredarmsyndroom. Deze studie had echter onvoldoende power om klinisch relevante effecten aan te tonen (7,8). Van belang is ook dat een FODMAP-dieet complex is om te implementeren in de eerste lijn (5) en dat dit idealiter gebeurt onder individuele begeleiding van een diëtist (9).

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- rekrutering van 472 patiënten bij wie een nieuwe klinische diagnose van prikkelbaredarmsyndroom (PDS) door 69 huisartsen gesteld werd
- exclusiecriteria: andere gastro-intestinale aandoeningen, voorgeschiedenis van majeure abdominale heelkunde, diabetes mellitus, schildklierlijden, kanker, symptomatische endometriose, majeure psychiatrische stoornis of dosisaanpassing van antidepressiva in de voorbije drie maanden, wens om zwanger te worden binnen de 6 maanden, geen gebruik van anticonceptiva, gebruik van de studiemedicatie gedurende 3 opeenvolgende weken in het

verleden en/of gebruik van de studiemedicatie in de voorbije 3 maanden, ooit in het verleden een FODMAP-dieet gevolgd

- uiteindelijke inclusie van 459 deelnemers met een gemiddelde leeftijd van 41±15 jaar, 76% vrouwen, met een gemiddelde BMI van 24,3±4 kg/m<sup>2</sup> tot 24,9±5 kg/m<sup>2</sup>; voor 70% van de deelnemers waren alle **Rome IV-criteria** vervuld.

## Onderzoeksopzet

Pragmatische open-label gerandomiseerde gecontroleerde studie (10)

- 14 dagen na de diagnose van PDS werden de deelnemers gerandomiseerd in twee onderzoeksgroepen:
  - medicatiegroep (n=232): spasmolyticum (40 mg otilonium bromide) driemaal per dag
  - FODMAP-dieetgroep (n=227): mobiele applicatie voor smartphone en/of tablet met algemeen voedingsadvies (op basis van voedingsaanbevelingen voor PDS), met voedingsinstructies om voedingsmiddelen met FODMAP's te beperken of te vermijden (en te vervangen door andere), met recepten voor maaltijden, met interactieve tools om zelf een weekmenu of een boodschappenlijst op te stellen
- beide groepen kregen informatie over slaaphygiëne en fysieke activiteit
- studieduur: 8 weken met follow-up na 4, 8 en 16 weken.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verschil in percentage responders (≥50 punten verbetering in **Irritable Bowel Syndrome Severity Scoring System (IBS-SSS)**-score in vergelijking met het begin van de studie) tussen beide groepen na 8 weken; met intention-to-treatanalyse
- secundaire uitkomstmaten: verschil tussen beide groepen in globale (alle metingen tijdens follow-up in acht genomen) IBS-SSS-score, IBS-levenskwaliteit, angstsymptomen, depressie, (extra-intestinale) somatische symptomen; met **mixed model analyse**
- therapietrouw aan medicatie (aantal vergeten pillen) of dieet (met Likert-schaal van 0=altijd gevolgd tot 6=nooit gevolgd), tevredenheid met de behandeling (0=sterke verslechtering tot 7=sterke verbetering van PDS-symptomen), voorkomen van ongewenste effecten (door de huisarts geregistreerd)
- subgroepanalyse naargelang Rome IV-criteria aanwezig tijdens inclusie.

## Resultaten

- studie-uitval van 5 deelnemers in de FODMAP-dieetgroep en 1 deelnemer in de medicatiegroep na 8 weken behandeling; in de FODMAP-dieetgroep en de medicatiegroep bleef respectievelijk 99% en 92% trouw aan de toegewezen behandeling na 16 weken en respectievelijk 98% en 92% na 24 weken
- na 8 weken was het percentage responders hoger in de FODMAP-dieetgroep versus de medicatiegroep (68% versus 57%; p=0,02 voor het verschil) (primaire uitkomstmaat); ook na 16 weken waren er meer responders in de FODMAP-dieetgroep dan in de medicatiegroep (74% versus 57%; p<0,0001) maar dit was niet langer het geval na 24 weken (69% versus 70%; p=0,82)
- statistisch significant meer verbetering in IBS-SSS in de FODMAP-dieetgroep versus de medicatiegroep na 8 weken (resp. -97,42±7,37 versus -76,91±7,42 (p=0,05)), na 16 weken (resp. -104,98±7,66 versus -78,50±8,04 (p=0,02)), maar niet langer na 24 weken follow up (p=0,35)
- geen statistisch significante verschillen in IBS-levenskwaliteit, depressie, angstsymptomen en somatische symptomen tussen beide groepen
- in een subgroepanalyse met deelnemers die aan de Rome IV-criteria voldeden waren er na 8 weken 77% responders in de FODMAP-dieetgroep versus 62% in de medicatiegroep (p=0,004 voor het verschil)
- op week 8 was de therapietrouw hoger in de FODMAP-dieetgroep (94%) dan in de medicatiegroep (73%) (p<0,001 voor het verschil); er was geen verschil in therapietevredenheid tussen beide groepen

- geen rapportering van ernstige ongewenste effecten
- in beide groepen zag men geen veranderingen in gewicht en BMI na 8, 16 en 24 weken opvolging.

### **Besluit van de auteurs**

Voor de eerstelijnsbehandeling van prikkelbaredarmsyndroom (PDS) was een mobiele applicatie ter ondersteuning van een FODMAP-verlagend dieet superieur aan een spasmolyticum op het vlak van verbetering van PDS-symptomen. Een FODMAP-voedingsinterventie zou moeten beschouwd worden als de eerstekeuzebehandeling van prikkelbaredarmsyndroom in de eerste lijn.

### **Financiering van de studie**

Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE).

### **Belangenconflicten van de auteurs**

Verscheidende auteurs traden op als wetenschappelijke raadgever voor de farmaceutische industrie.

## **Bespreking**

### **Beoordeling van de methodologie**

Deze interventiestudie is goed opgezet met duidelijke omschrijving van de onderzoeksvraag, een correcte omschrijving van de exclusiecriteria en een correcte beschrijving van de interventies. Het feit dat men geen strikte criteria gebruikte voor de inclusie van patiënten met PDS sluit aan bij de pragmatische opzet van deze studie. De opzet en coördinatie van de studie werd gesuperviseerd door een team van gastro-enterologen, diëtisten, huisartsen, onderzoeksexperten en een vertegenwoordiger van patiënten. De blokrandomisatie werd gegenereerd door een online computerprogramma en leidde tot twee onderzoeksgroepen met vergelijkbare basiskenmerken. De onderzoekers voerden een powerberekening uit maar de link met de primaire uitkomstmaat is niet duidelijk. De vooropgestelde steekproefgrootte werd trouwens niet gehaald.

Een klassiek probleem met PDS is dat men geen beroep kan doen op objectieve parameters zoals biomarkers om het effect van een behandeling te beoordelen. De opvolging van subjectieve klachten met weliswaar gevalideerde meetinstrumenten kan een vertekend beeld geven van de realiteit, zeker omdat de studie niet blind uitgevoerd kon worden. Omdat men geen dieetdagboeken gebruikte is het ook niet mogelijk om te achterhalen hoeveel FODMAP's er uiteindelijk in de voeding van beide groepen aanwezig waren. Evenmin werd er opvolging van overige voedingsgewoonten, sportactiviteiten en socio-economische status voorzien.

### **Beoordeling van de resultaten**

Vooreerst moeten we opmerken dat de resultaten van deze studie niet objectief gerapporteerd worden, noch in de abstract, noch in het volledige artikel. Zo wordt de vooropgestelde primaire uitkomstmaat, een intention-to-treatanalyse van de respons na 8 weken, niet weergegeven in de abstract en niet als belangrijkste resultaat gerapporteerd in het volledige artikel. Ook is het niet duidelijk hoe de onderzoekers de resultaten voor therapietrouw en therapietevredenheid gedichotomiseerd hebben.

Op korte termijn (na 8 en 16 weken) zag men meer verbetering van klachten van prikkelbaredarmsyndroom in de FODMAP-dieetgroep versus de medicatiegroep. Het statistisch significante verschil op de IBS-SSS-schaal is echter beperkt (een verschil van ongeveer 20 punten op een schaal van 0 (geen klachten) tot 500 (ernstige klachten)). Na 24 weken zag men geen verschillen meer in respons en IBS-SSS-score tussen de twee interventies. Hiervoor zijn meerdere verklaringen mogelijk : ofwel zijn meerdere deelnemers van de medicatiegroep begonnen met een FODMAP-verlagend dieet, ofwel is men in de FODMAP-dieetgroep ook meer medicatie beginnen nemen. We zien inderdaad dat veel deelnemers tijdens het verloop van de studie overschakelden naar probiotica, prebiotica en andere medicatie voor prikkelbaredarmsyndroom. Ook is het mogelijk dat de motivatie om de app te gebruiken en het dieet vol te houden slonk in de tijd. Deze zaken worden

jammer genoeg niet verder uitgespit door de onderzoekers. Er konden geen verschillen in levenskwaliteit en in andere somatische klachten tussen beide groepen aangetoond worden, maar misschien had de studie hiervoor te weinig power. We moeten in dit verband ook wijzen op de relatief korte interventieduur van acht weken.

Desalniettemin toont deze studie aan dat een kostenbeperkende voedingsinterventie met een mobiele applicatie reeds bescheiden resultaten oplevert zonder de duurdere tussenkomst van diëtisten. De aanpak leidde evenmin tot een calorierestrictie wat doorgaans wel het geval is met een streng FODMAP-dieet (5,6). Verder onderzoek met een extra studie-arm waarbij een mobiele app gecombineerd wordt met spasmolyticum en waarbij rekening wordt gehouden met de verschillende subtypes van prikkelbaredarmsyndroom lijkt nuttig te zijn.

### **Wat zeggen de richtlijnen voor de praktijk?**

De richtlijn van Duodecim over prikkelbaredarmsyndroom beveelt patiënten met abdominale pijn en opgeblazen gevoel aan om gedurende 4 tot 6 weken een proefdieet te volgen waarbij FODMAP's in granen (rogge, tarwe, haver), fruit en groenten (appel, peer, pruim, abrikoos, kers, watermeloen, kool, ui, asperges, artisjok), paddenstoelen, peulvruchten (erwten, bonen), zoetstoffen (xylitol, sorbitol, mannitol, maltitol), probiotica (inulin, fructo-oligosaccharides [FOS]),

'spijsverteringverbeterende' yoghurt en 'gezondheidsdranken' die verrijkt zijn met vezels (FOS of inuline) en honing vermeden worden (1). Net zoals NICE legt de NHG-standaard bij prikkelbaredarmsyndroom de nadruk op een gezonde voeding (2,11). Ook kunnen patiënten hun voedingspatroon individueel aanpassen als ze een duidelijke relatie met PDS-klachten ervaren. Het FODMAP-dieet is in de praktijk vrij ingewikkeld: men begint met een eliminatiedieet om nadien stap voor stap koolhydraten opnieuw toe te laten in functie van de klachten. In de praktijk is het eenvoudiger om te beginnen met eenvoudige aanbevelingen zoals kleine maaltijden, geen alcohol en cafeïne, en via een dagboekje uitzoeken welke voedingsmiddelen die klachten uitlokken.

## **Besluit van Minerva**

Deze pragmatische gerandomiseerde gecontroleerde open-label RCT toont aan dat een mobiele applicatie ter ondersteuning van een zelfmanagement vermindering van FODMAP's in de voeding in vergelijking met een spasmolyticum de symptomen van prikkelbaredarmsyndroom (PDS) bij volwassenen met PDS op korte termijn doet dalen. Het verschil is echter beperkt en verdwijnt na een langere follow-up. Er kon bovendien geen verschil in levenskwaliteit aangetoond worden. Er bestaat voor deze studie onduidelijkheid over de powerberekening en de analyse van sommige uitkomstmaten, zoals therapietrouw en therapietevredenheid. Ook de primaire uitkomstmaat wordt niet op een transparante manier weergegeven.

**Referenties** zie website