



# Beperkte toename van prikkelbaredarmsyndroomklachten met een dieet rijk aan FODMAP's?

### Referentie

Nordin E, Brunius C, Landberg R, Hellström PM. Fermentable oligo-, di-, monosaccharides, and polyols (FODMAPs), but not gluten, elicit modest symptoms of irritable bowel syndrome : a double-blind, placebo-controlled, randomized three-way crossover trial. *Am J Clin Nutr* 2022;115:344-52. DOI: 10.1093/ajcn/nqab337

### Duiding

Patrick Mullie, DG H&WB Defensie België  
Geen belangenconflict met het onderwerp.

## Klinische vraag

Wat is het effect van een dieet rijk aan gluten of fermenteerbare oligo-, di-, monosacchariden en polyolen (FODMAP-dieet) in vergelijking met een niet-fermenteerbaar placebodieet op de symptomen van prikkelbaredarmsyndroom?

## Achtergrond

Om de symptomen van het prikkelbaredarmsyndroom (PDS) onder controle te krijgen kan men een beroep doen op voedingsinterventies, zoals een beperking van gluten en fermenteerbare oligo-, di-, monosacchariden en polyolen (FODMAP's). Deze FODMAP's zijn korteketenkoolhydraten die in het darmkanaal slecht geabsorbeerd worden, osmotisch actief blijven en door de darmflora gefermenteerd worden. De toename van vocht en gas in het darmkanaal veroorzaakt darmdistentie en hyperperistaltiek wat bij sommige patiënten met prikkelbaredarmsyndroom vermoedelijk de oorzaak is van abdominale pijn en een opgeblazen gevoel (1). In 2017 bespraken we in Minerva een interventiestudie die kon aantonen dat een laag-FODMAP-dieet de darmklachten door prikkelbaredarmsyndroom kan verlichten (2,3). Ook in een recente systematische review met meta-analyse van 12 studies aangetoond kon worden dat een laag-FODMAP-dieet de klachten van prikkelbaredarmsyndroom kan verlichten, en de kwaliteit van het leven kan verbeteren (4). De meeste voedingsinterventiestudies met FODMAP's zijn echter niet geblindeerd of enkelblind uitgevoerd en gericht op de eliminatie van FODMAP's. Een dubbelblinde studie met provocatie van meerdere FODMAP's werd nog niet eerder uitgevoerd (5).

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- rekrutering van deelnemers gebeurde lokaal (onder andere via een polikliniek voor maag-darmziekten), alsook via een website en een advertentie in kranten
- inclusiecriteria: milde tot ernstige prikkelbaredarmsyndroom met een **Irritable Bowel Syndrome Severity Scoring System (IBS-SSS)-score** >175; leeftijd tussen 18 en 70 jaar; BMI tussen 18,5 en 38 kg/m<sup>2</sup>; hemoglobine tussen 120 en 160 g/l; TSH <4 mU/l; CRP <5mg/l; transglutaminase immunoglobuline A <7 U/ml; systolische/diastolische bloeddruk ≤160/≤105 mmHg; de diagnose van prikkelbaredarmsyndroom werd gesteld op basis van de **Rome IV-criteria** door een gastro-enteroloog die de deelnemers vervolgens indeelde in subtypes: PDS-C (constipatie), PDS-D (diarree), PDS-M (constipatie en diarree) en PDS-U (onbekend)
- exclusiecriteria: coeliakie, functionele dyspepsie, H. pylori-infectie in de voorbije 6 maanden, andere functionele of inflammatoire gastro-intestinale aandoeningen, kankerbehandeling, bariatrische of abdominale heelkunde andere dan appendectomie, gewichtsreducerende

behandeling, >10 kg gewichtsverandering in het voorbije jaar, wisselend medicatieschema binnen de 14 dagen voor inclusie, gebruik van probiotische of antibiotische medicatie, weigering om dagelijks rijstpap te eten gedurende 3 afzonderlijke weken, zwangerschap of borstvoeding, bloeddonatie, misbruik van drugs en/of alcohol, roken, geen Zweeds verstaan, deelname aan een andere studie, symptomatische geneesmiddelen voor prikkelbaredarmsyndroom waaronder NSAID's en laxativa

- uiteindelijk includeerde men 110 patiënten (87% vrouwen) met een gemiddelde leeftijd van 46 (SD 15) jaar en een gemiddelde BMI van 24 (SD 4) kg/m<sup>2</sup>.

### Onderzoeksopzet

Unicenter dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde triple **cross-over** studie

- aan alle deelnemers werd gevraagd om tijdens de studieduur van 7 weken een glutenvrij dieet arm aan FODMAP's te volgen
- na een run-infase van 2 weken droeg men de deelnemers op om in week 3, 5 en 7 dagelijks 3 porties rijstpap te eten, ofwel verrijkt met FODMAP's, ofwel met gluten, ofwel zonder FODMAP's noch gluten (placebogroep); elke wissel werd voorafgegaan door een wash-outperiode in week 4 en week 6; er waren uiteindelijk 3 sequenties: placebo – gluten – FODMAP's (n=35), FODMAP's – placebo – gluten (n=33), gluten – FODMAP's – placebo (n=35)
- tijdens de follow-up moesten de deelnemers vragenlijsten (IBS-SSS, **Short Form 36**-versie 2 voor levenskwaliteit) invullen, een dagboek met frequentie en consistentie van de stoelgang bijhouden, hun consumptie van rijstpap bijhouden en afwijkingen van het studieprotocol (door dieetveranderingen, ziekte of medicatiewijzigingen) noteren.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verandering in prikkelbaredarmsyndroomssymptomen gemeten met de IBS-SSS-score
- secundaire uitkomstmaten: levenskwaliteit gemeten met SF-36v2, stoelgangskennmerken (frequentie, consistentie, pijn tijdens stoelgang, aantal (volledige) spontane darmbewegingen).

### Resultaten

- 7 deelnemers vielen uit de studie; 103 deelnemers werden opgenomen in de intention-to-treatanalyse en 74 in de per protocolanalyse (bij 7 was er een lage therapietrouw, 2 gebruikten antibiotica en 1 probiotica)
- in vergelijking met placebo en met gluten was de gemiddelde IBS-SSS-score statistisch significant hoger met FODMAP's (respectievelijk verschil van 42 (95% BI van 20 tot 64; p=0,00056) en 32 (95% BI van 10 tot 54; p=0,013) punten); er was geen verschil tussen placebo en gluten (p=1,0)
- er was geen verschil in SF-36v2 en stoelgangskennmerken tussen de verschillende groepen.

### Besluit van de auteurs

Bij personen met het prikkelbaredarmsyndroom had het toedienen van FODMAP's in tegenstelling tot gluten een matig effect op de typische symptomatologie van prikkelbaredarmsyndroom. De grote interindividuele verschillen in respons vragen om verder nauwkeurig onderzoek om mogelijke onderliggende oorzaken te ontwarren en om een individuele respons te kunnen voorspellen.

### Financiering van de studie

Formas, een Zweedse overheidsinstelling voor duurzame ontwikkeling en de Swedish Research Council ; voedingsbedrijven leverden voedingsproducten voor de studie.

### Belangenconflicten van de auteurs

Geen verklaarde conflict of interest.

## Bespreking

### Methodologische beschouwingen

Deze voedingsinterventiestudie is goed opgezet met duidelijke omschrijving van de onderzoeksvraag, een correcte omschrijving van de in- en exclusiecriteria, een correcte beschrijving van de interventies, een analyse van de resultaten zowel volgens intention to treat als per protocol, een correcte presentatie van de resultaten in functie van de primaire en secundaire uitkomstmaten. De randomisatie gebeurde op een geblindeerde manier. De meeste basiskenmerken waren vergelijkbaar tussen de verschillende sequenties. Een IBS-SSS-score >300 kwam echter meer voor in de groep die eerst een controledieet kreeg gevolgd door gluten en FODMAP's in vergelijking met de andere sequenties (60% versus 40%). De onderzoekers besteedden terecht veel aandacht aan het blinderen van de deelnemers. Via proeftesten werd aangetoond dat de aangeboden rijstpap in alle groepen vergelijkbaar was qua uitzicht, smaak en consistentie. Dat is een belangrijk voordeel in deze studie aangezien men voor prikkelbaredarmsyndroom geen beroep kan doen op objectieve parameters zoals biomarkers om het effect van een behandeling te beoordelen. Registreren van subjectieve klachten zoals opgeblazen gevoel, abdominale pijn en stoelgangproblemen door de patiënt zou immers tot een vertekend beeld van de realiteit kunnen leiden wanneer men deelnemers niet kan blinderen. Een carry-overeffect werd voorkomen door een wash-outperiode van 1 week in te lassen (6). Waarschijnlijk was deze periode voldoende lang aangezien de IBS-SSS-score vergelijkbaar was tussen de wash-outperiodes en de placeboperiodes.

De onderzoekers voerden een post hoc steekproefberekening uit op basis van de individuele standaarddeviaties voor de verschillende interventies in de studie. Dergelijke steekproefberekening heeft echter weinig klinische betekenis (7). Men had 64 deelnemers nodig om een IBS-SSS verschil van 50 punten te kunnen detecteren met 80% power en rekening houdend met een studie-uitval van 20%. De **Bonferroni correctie** werd toegepast om te corrigeren voor multiple statistische testen. Het verschil in aantal deelnemers tussen de intention-to-treat- en per protocolanalyse was vrij groot, namelijk 28%. Omdat het hier gaat om een cross-over studie heeft deze uitval een extra negatieve impact op de precisie van de resultaten (6). Andere beperkingen waren de vrij korte duur van de respectievelijke interventies, geen beschrijving van overige voedingsgewoonten, sportactiviteiten en socio-economische status.

### Beoordeling van de resultaten van de studie

Men zag in deze studie een beperkt statistisch significant verschil in IBS-SSS-score, maar men kon geen klinisch relevant verschil van 50 punten aantonen. Omdat de steekproefgrootte berekend was op basis van een lineaire schaal had deze studie waarschijnlijk onvoldoende power om op deze dichotome uitkomstmaat een antwoord te geven. Vandaar dat we deze studie eerder als hypothesevormend mogen beschouwen zonder dat er klinische consequenties aan gekoppeld kunnen worden. Een analyse van de verschillende componenten van de IBS-SSS-score toonde aan dat het beperkte verschil in deze score vooral werd aangedreven door een verschil in abdominale pijn en abdominale distentie. Door de grote interindividuele verschillen in respons op de IBS-SSS-score kan het nuttig zijn om in verder onderzoek bepaalde patiëntprofielen te karakteriseren die mogelijk sterker reageren op de aanwezigheid van FODMAP's in het dieet. In dit opzicht hield men in deze studie bij de resultaten geen rekening met bepaalde subtypes van prikkelbaredarmsyndroom.

### Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische 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 (zoals granen, appels, peren, peulvruchten, zoetstoffen,...) vermeden worden (8). Bij prikkelbaredarmsyndroom met obstipatie worden oplosbare vezels of psyllium aanbevolen (9,10). Net zoals NICE (11) legt de NHG-Standaard in het kader van prikkelbaredarmsyndroom de nadruk op een gezonde voeding met uitzondering van het minimale vezeladvies (minimaal 30 tot 40 gram vezels per dag) (12). Daarnaast kunnen patiënten individueel hun voedingspatroon aanpassen als ze een duidelijke relatie met prikkelbaredarmsyndroomklachten ervaren. Het FODMAP-dieet is in de praktijk vrij ingewikkeld: men start 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 voedingsmiddelen uitzoeken die klachten uitlokken.

## Besluit van Minerva

Deze dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde triple cross-over voedingsinterventiestudie toont aan dat in tegenstelling tot gluten het toedienen van FODMAP's een bescheiden verhoging geeft van de typische darmklachten bij prikkelbaredarmsyndroom. Deze provocatiestudie is van goede methodologische kwaliteit en schonk veel aandacht aan het blind uitvoeren van de interventies, wat in voedingsinterventiestudies met FODMAP's zelden het geval is. De studie had echter onvoldoende power om klinisch relevante effecten aan te tonen. Er is nood aan grootschaliger onderzoek dat ook rekening houdt met de verschillende types van prikkelbaredarmsyndroom.

### Referenties

1. Gibson PR, Shepherd SJ. Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: the FODMAP approach. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:252-8. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.06149.x
2. Mullie P. Laag-FODMAP-dieet nuttig voor prikkelbaredarmsyndroom ? *Minerva* 2017;16(4):92-5.
3. Eswaran SL, Chey WD, Han-Markey T, et al. A randomized controlled trial comparing the low FODMAP diet versus modified NICE guidelines in US adults with IBS-D. *Am J Gastroenterol* 2016;111:1824-32. DOI: 10.1038/ajg.2016.434
4. van Lanen AS, de Bree A, Greyling A. Efficacy of a low-FODMAP diet in adult irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr* 2021;60:3505-22. DOI: 10.1007/s00394-020-02473-0
5. Nordin E, Brunius C, Landberg R, Hellström PM. Fermentable oligo-, di-, monosaccharides, and polyols (FODMAPs), but not gluten, elicit modest symptoms of irritable bowel syndrome : a double-blind, placebo-controlled, randomized three-way crossover trial. *Am J Clin Nutr* 2022;115:344-52. DOI: 10.1093/ajcn/nqab337
6. Lemiengre M. Cross-over studies: wanneer toepassen? *Minerva* 2013;12(6):77.
7. Chevalier P. Steekproefgrootte van een studie. Rapportering van de steekproefberekening in gepubliceerde studies. *Minerva* 2010;9(3):36.
8. Functionele darmstoornissen en het prikkelbaredarmsyndroom. *Duodecim Medical Publications*. Bijgewerkt door producent: 30/03/2017. Gescreend door Ebpracticenet: 2017.
9. De Jonghe M. Prikkelbaredarmsyndroom: psyllium of tarwevezels. *Minerva* 2010;9(6):68-9.
10. 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. DOI: 10.1136/bmj.b3154
11. National Institute for Health and Care Excellence. Managing irritable bowel syndrome. *NICE Pathways* 2017.
12. Van der Horst HE, De Wit NJ, Quartero AO, et al. NHG-Standaard Prikkelbaredarmsyndroom (PDS) (Eerste herziening). *Huisarts Wet* 2012;55:204-9.