



Amitriptyline voor prikkelbaredarmsyndroom?

Referentie

Ford AC, Wright-Hughes A, Alderson SL, et al. Amitriptyline at low-dose and titrated for irritable bowel syndrome as second-line treatment in primary care (ATLANTIS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023;402:1773-85. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01523-4

Duiding

Johannes Samyn, Oscar Lemmens, studenten 3^{de} master geneeskunde, UGent, Tom Poelman, Vakgroep Volksgezondheid en Eerstelijnszorg, UGent. Geen belangenvermenging met het onderwerp

Klinische vraag

Wat is het effect van een lage dosis amitriptyline in vergelijking met placebo voor de behandeling van prikkelbaredarmsyndroom bij volwassenen met aanhoudende klachten ondanks een initiële symptomatische behandeling?

Achtergrond

Het prikkelbaredarmsyndroom (PDS) is een frequent voorkomende aandoening. De prevalentie van prikkelbaredarmsyndroom varieert van 5% tot 10% wereldwijd en heeft een aanzienlijke impact op zowel het individu (met name een verminderde levenskwaliteit) als de samenleving (met name hoge gezondheidskosten). In België voldoet 5,5% van de bevolking met darmklachten aan de **ROME IV-criteria** voor prikkelbaredarmsyndroom. Voorts heeft 17,6% een zogenaamde zelfdiagnose van prikkelbaredarmsyndroom zonder te voldoen aan de ROME IV-criteria maar wel met vergelijkbare symptoomlast, impact op de levenskwaliteit en gezondheidszorggebruik (1). Prikkelbaredarmsyndroom kent meestal een mild verloop. Voorlichting, geruststelling en symptoomcontrole zijn essentieel voor de behandeling (2). Hoewel de meeste patiënten goed reageren op aanpassingen in levensstijl en dieet, hebben patiënten met aanhoudende symptomen vaak nood aan aanvullende medicamenteuze behandelingen en psychotherapie, afhankelijk van de dominante symptomen en de ernst. Zo kunnen laxativa symptoomverlichting geven bij prikkelbaredarmsyndroom met vooral constipatie (PDS-C), terwijl transitinhibitoren nuttig kunnen zijn bij prikkelbaredarmsyndroom met vooral diarree (PDS-D). Paracetamol of pepermuntolie zou men dan weer kunnen inzetten wanneer buikpijnklachten op de voorgrond staan (2). De Britse richtlijn van het National Institute for Health and Care Excellence (NICE) suggereert om bij onvoldoende effect van deze initiële symptomatische behandelingen een lage dosis tricyclische antidepressiva (TCA) zoals amitriptyline als tweedekeuzebehandeling te overwegen (3). In Minerva gaven we reeds duiding bij een meta-analyse die een gunstig effect van tricyclische antidepressiva bij prikkelbaredarmsyndroom aantoonde (4,5). Het effect van een lage dosis TCA wordt toegeschreven aan een invloed op pijn en gastro-intestinale motiliteit en niet zozeer op de gemoedstoestand. Bewijs over het effect van tricyclische antidepressiva bij prikkelbaredarmsyndroom is echter vooral afkomstig van kleinschalige studies in een specialistische setting (4,5). Een recente dubbelblinde RCT onderzocht daarom het effect van TCA bij prikkelbaredarmsyndroom in een eerstelijns populatie (6).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- potentieel geschikte kandidaten werden op basis van SnoMed CT (Systematized nomenclature of Medicine Clinical Terms) opgespoord in dossiers van huisartsen en vervolgens uitgenodigd voor deelname aan de studie via een brief of tijdens een bezoek aan de huisarts

- inclusiecriteria:
 - leeftijd >18 jaar
 - eerstelijnsdiagnose van prikkelbaredarmsyndroom volgens de ROME IV-criteria, waarbij elk subtype (PDS-Constipatie; PDS-Diarree; PDS-Gemengd; PDS-*Unsubtyped*) in aanmerking kwam
 - actieve symptomatologie, met een **prikkelbaredarmsyndroom-specifieke symptoomscore (PDS-SSS) >75**
 - een eerstekeuzebehandeling volgens de NICE-richtlijnen (levensstijladviezen, dieet, vezels, laxativa, antidiarreïca, spasmolytica) was niet succesvol
 - biochemisch normaal hemoglobine, aantal witte bloedcellen en plaatjes, CRP en negatief voor anti-transglutaminase
 - geen suïcidale ideatie
 - vrouwelijke deelnemers die niet postmenopauzaal of chirurgisch gesteriliseerd waren dienden effectieve anticonceptieve maatregelen te treffen
- exclusiecriteria:
 - leeftijd >61 jaar en in het afgelopen jaar geen contact gehad met de huisarts
 - voldoen aan de NICE-criteria voor verwijzing op verdenking van lage gastro-intestinale kanker, coeliakie of inflammatoire darmaandoening
 - voorgeschiedenis van colorectale kanker, simultane deelname aan andere studies, zwangerschap, borstvoeding
 - reeds TCA gebruiken of contra-indicaties of allergie voor TCA hebben
- uiteindelijk includeerde men 463 personen in 55 huisartsenpraktijken in Engeland, het merendeel vrouwen (68%), met een gemiddelde leeftijd van 48,5 jaar (SD 16,1); iets meer dan 80% van de deelnemers had subtype PDS-D of PDS-M; 85% had een matige tot ernstige score op de PDS-SSS, met een gemiddelde score voor alle deelnemers van 272,8 (SD 90,3); 84% had een niet-afwijkende **Hospital Anxiety and Depression (HADS) score** (<8).

Onderzoeksopzet

Dubbelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studie (RCT) met twee groepen:

- interventiegroep: kreeg amitriptyline gedurende 6 maanden; de deelnemers werd gevraagd om over een periode van 3 weken de initiële dosis van 1 tablet van 10 mg amitriptyline 's avonds op geleide van de symptomen en de ongewenste effecten te verhogen tot een maximale dosis van 3 tabletten (30 mg); na deze titratieperiode van 3 weken mochten de deelnemers de dosis zelf verder aanpassen binnen de range van 10 tot 30 mg
- controlegroep: kreeg placebo met hetzelfde titratieschema gedurende 6 maanden
- follow-up van suïcidale ideatie via telefonische contacten met een verpleegkundige op week 1, week 3, maand 6, maand 9 (en maand 12 voor deelnemers die hiermee akkoord waren)
- men vroeg de deelnemers online vragenlijsten in te vullen bij de start en op maand 3, 6 en 12; alsook wekelijks een subjectieve vraag te beantwoorden (“Ervaar je voldoende verlichting van jouw prikkelbaredarmsyndroomssymptomen?”)

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: prikkelbaredarmsyndroomssymptomatologie van de patiënten op 6 maanden, gemeten met de PDS-SSS score
- secundaire uitkomstmaten:
 - verlichting van de symptomatologie, gemeten met de **Subjective Global Assessment of Relief (SGA of Relief) van prikkelbaredarmsyndroomssymptomen** op 6 maanden; responders definieerde men als personen met minstens “enige verlichting van de symptomen”
 - angst en depressie, gemeten met de **Hospital Anxiety and Depression score** na 3, 6 en 12 maanden
 - mogelijkheid tot participatie in werk en andere activiteiten, gemeten met de **Work and Social Adjustment Scale (WSAS)** na 3, 6 en 12 maanden

- ongewenste effecten, gemeten met de **Antidepressant Side-Effect Checklist (ASEC)** na 3, 6 en 12 maanden
- subjectief beoordeelde tevredenheid over de therapie
- therapietrouw
- intention-to-treatanalyse.

Resultaten

- op 6 maanden was de PDS-SSS statistisch significant lager in de amitriptyline- versus de placebogroep (gemiddeld verschil van -27 punten (95% BI van -46,9 tot -7,1; p=0,0079)
- op 6 maanden ervoeren statistisch significant meer personen in de amitriptyline-versus de placebogroep minstens ‘enige verlichting van de symptomen’ op de SGA (OR 1,78 met 95% BI van 1,19 tot 2,66; p=0,0050)
- geen verschil tussen beide groepen op vlak van angst en depressie, noch op vlak van WSAS op 3 en 6 maanden
- meer ongewenste effecten in de amitriptyline-versus de placebogroep na 3 maanden (ASEC-score 1,39 met 95% BI van 0,29 tot 2,50) maar niet na 6 maanden; ongewenste effecten in de amitriptylinegroep waren vooral te wijten aan de anticholinerge eigenschappen van de medicatie (droge mond, slaperigheid, wazig zicht en urinaire klachten)
- na 6 maanden waren meer patiënten in de amitriptylinegroep therapietrouw (74% versus 68%) en bereid om de medicatie verder in te nemen (58% versus 47%; p=0,018).

Besluit van de auteurs

Dit is de grootste studie over tricyclische antidepressiva voor de behandeling van prikkelbaredarmsyndroom. Een getitreerde lage dosis amitriptyline was superieur ten opzichte van placebo als tweedekeuzebehandeling voor prikkelbaredarmsyndroom op vlak van meerdere uitkomstmaten, was bovendien veilig en werd goed verdragen. Huisartsen zouden laaggedoseerd amitriptyline moeten aanbieden aan patiënten met prikkelbaredarmsyndroom met aanhoudende klachten onder een eerstekeuzebehandeling, mits aangepaste ondersteuning voor een patiënt gestuurde titratie van de dosis, zoals werd uitgevoerd in deze studie.

Financiering van de studie

Financiële steun van het National Institute for Health and Care Research Health Technology Assessment Programme.

Belangenconflicten van de auteurs

Acht auteurs verklaren vergoedingen te ontvangen van overheidsinstellingen, meerderen verklaren vergoedingen te hebben ontvangen van het NIHR, lid te zijn van stuurgroepen of sprekersvergoedingen te hebben ontvangen van officiële onderzoeksinstituten; de anderen verklaren geen belangen te hebben.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze **fase 3-RCT** is correct opgezet met een duidelijke onderzoeksvraag en een correcte omschrijving van de in- en exclusiecriteria. Personen met vermoeden van een organische gastro-intestinale aandoening werden uitgesloten. Ook de interventie werd nauwkeurig beschreven. Er was een adequate randomisatie met stratificatie voor een score ≥ 8 op de HADS. Het uitzicht, de verpakking en de etikettering van de studiemedicatie waren identiek in zowel de interventie- als de placebogroep. Zowel patiënten, artsen als onderzoekers waren dus voldoende geblindeerd voor de toewijzing en dat was zeer belangrijk omdat alle uitkomstmaten door de deelnemers zelf beoordeeld werden. De analyse van de resultaten gebeurde volgens intention to treat. De studie-uitval was zeer beperkt. Op 6 maanden waren er follow-upgegevens voor 204 (88%) van de 232 deelnemers in de

amitriptylinegroep en voor 197 (85%) van de 231 deelnemers in de placebogroep. Zes (1%) deelnemers schonden het protocol, waarvan er vier werden uitgesloten uit de per-protocolanalyse wegens ernstige afwijkingen. Sensitiviteitsanalyses op basis van de per-protocolpopulatie gaven vergelijkbare resultaten voor zowel de primaire als de belangrijkste secundaire uitkomstmaten.

Bespreking van de resultaten

De studie werd uitgevoerd in een eerstelijns populatie. Daarom kunnen we de resultaten als relevant beschouwen voor de dagelijkse klinische praktijk van huisartsen. De meerderheid van de deelnemers (68%) was vrouwelijk, wat overeenstemt met de epidemiologie van prikkelbaredarmsyndroom. Echter ging het bijna uitsluitend over witte personen (97%) en meer dan 80% van de deelnemers had subtype PDS-D of PDS-M. In hoeverre de resultaten ook geldig zijn voor de subtypes PDS-C en PDS-U is niet duidelijk. Van alle deelnemers had 85% een matige (175-299) of ernstige (300-500) score op de PDS-SSS. Het beperkte aandeel van patiënten met milde symptomatologie was te verwachten aangezien men alleen deelnemers includeerde die onvoldoende beterschap ervoeren met een eerstekeuzebehandeling. Dat betekent echter wel dat de resultaten van deze studie niet te extrapoleren zijn naar patiënten met milde symptomatologie en/of een goede respons op een initiële eerstekeuzebehandeling. Men kon in deze studie na 6 maanden een statistisch significante daling van 27 punten op PDS-SSS ten voordele van amitriptyline aantonen. Daarmee werd het vooropgestelde klinisch relevante verschil van 35 punten niet bereikt. Het 95%-betrouwbaarheidsinterval bevatte echter wel de drempel van 35 punten waardoor we een klinisch relevant effect van amitriptyline met deze studie niet kunnen uitsluiten. Waarom kozen de onderzoekers voor een klinisch relevant verschil van 35 punten terwijl men in de DOMINO-studie (7) een reductie van ≥ 50 punten op de PDS-SSS - conform de validatiestudie van 1987 (8) - als een klinisch relevant verschil tussen diëet en spasmolytica beschouwde? In de ATLANTIS-studie daarentegen baseerde men zich voor de power-berekening op een eerdere studie die twee vormen van cognitieve gedragstherapie vergeleek met een standaardbehandeling (9). Omdat men rekening hield met een reductie van 15 punten op de PDS-SSS in de controlegroep, verlaagde men de drempelwaarde tussen de twee actieve behandelingen naar 35 punten. Mogelijk hebben de onderzoekers de placeborespons in de ATLANTIS-studie echter onderschat. Men zag immers een aanzienlijke daling van de PDS-SSS in de placebogroep (-68,9 (SD 109,3) versus -99,2 (SD 112,9) in de amitriptylinegroep. Een meta-analyse van placebogecontroleerde studies bij prikkelbaredarmsyndroom kon inderdaad aantonen dat placebo-effecten varieerden van 16,0 tot 71,4% (10). Het is wel opvallend dat de placeborespons in de ATLANTIS-studie zo groot is aangezien het hier gaat om een groep met overwegend matige tot ernstige symptomatologie. Ten dele kan men dit verklaren door bijkomende zelftherapie tijdens de studie (dit was toegelaten). Daarnaast is een subjectief scoresysteem zeer gevoelig aan placebo-effecten, zeker wanneer het gaat om een aandoening met een variërend verloop, wat in deze studie ook duidelijk te zien is in de brede spreiding van de scores in zowel de interventie- als in de controlegroep.

Behalve het beperkte effect zien we een hoge prevalentie van ongewenste effecten. In de TCA-groep rapporteerde 99% minstens één milde tot ernstig ongewenst effect, en 27% minstens één ernstig ongewenst effect. Ook in de placebogroep zag men veel ongewenste effecten met respectievelijke cijfers van 97% en 24%. Mogelijk ervoeren de patiënten van de placebogroep meer ongewenste effecten wegens het uitgebreide pamflet dat op voorhand waarschuwde voor mogelijke ongewenste effecten. De meeste ongewenste effecten waren mild en kwamen overeen met de bekende anticholinergische effecten van amitriptyline. Sommige van de meest gemelde ongewenste effecten zoals diarree en constipatie (beide bij meer dan de helft van de patiënten gemeld) en misselijkheid kunnen echter ook een teken zijn van onvoldoende gecontroleerde prikkelbaredarmsyndroom. De impact van de ongewenste effecten op de therapietrouw is echter laag. 74% in de amitriptyline- en 68% in de placeboarm bleef na 6 maanden therapietrouw. Waarschijnlijk is dat het gevolg van het pragmatische studiedesign, waarbij deelnemers op geleide van het effect en de ongewenste effecten de dosis van de medicatie mochten aanpassen. Toch was na 6 maanden slechts de helft van de deelnemers bereid om de medicatie verder in te nemen. Gezien de bescheiden effectgrootte en de mogelijke ongewenste effecten, blijft *shared-decision-making* cruciaal. Patiënten moeten worden

geïnfomeerd over de mogelijke voordelen en nadelen van amitriptyline als tweedelijnsbehandeling voor prikkelbaredarmsyndroom.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Volgens de NICE-richtlijn kan men een lage dosis tricyclische antidepressiva (TCA) als behandeling overwegen, indien laxativa, loperamide of spasmolytica niet helpen bij personen met prikkelbaredarmsyndroom (3). Men raadt aan om te starten met een lage dosis (namelijk 5 tot 10 mg equivalent aan amitriptyline) éénmaal 's avonds en de mogelijk ongewenste effecten correct op te volgen. Indien nodig kan men de dosis verhogen tot maximaal 30 mg.

Besluit van Minerva

Deze correct uitgevoerde fase 3, dubbelblinde, gerandomiseerde, gecontroleerde studie in een eerstelijns populatie toont aan dat een lage dosis amitriptyline vergeleken met placebo een beperkt effect heeft op de symptomen bij volwassenen met aanhoudende klachten van prikkelbaredarmsyndroom mits een initieel gestarte symptomatische behandeling. De klinische relevantie van het effect is echter onduidelijk en bovendien moeten we rekening houden met een belangrijk placebo-effect. Uit deze studie kunnen we niet afleiden welke subgroepen het beste reageren op de behandeling. Daarnaast gaat amitriptyline gepaard met veel ongewenste effecten. Verder onderzoek met subgroepenanalyses en kosten-effectiviteitsanalyses is nodig vooraleer deze behandeling in de eerste lijn breder te implementeren.

Referenties

1. Van den Houte K, Carbone F, Pannemans J, et al. Prevalence and impact of self-reported irritable bowel symptoms in the general population. *United European Gastroenterol J* 2019;7:307-15. DOI: 10.1177/2050640618821804
2. De Wit NJ, Masclee A, Minnaard MC, et al. Prikkelbaredarmsyndroom. NHG-Standaard (M71). Gepubliceerd: november 2022. Laatste aanpassing: november 2022.
3. National Institute for Health and Care Excellence. Irritable bowel syndrome in adults: diagnosis and management. Clinical guideline [CG61]. Published: 23 February 2008. Last updated: 04 April 2017.
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. *Gut* 2009;58:367-78. DOI: 10.1136/gut.2008.163162
6. Ford AC, Wright-Hughes A, Alderson SL, et al. Amitriptyline at low-dose and titrated for irritable bowel syndrome as second-line treatment in primary care (ATLANTIS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023;402:1773-85. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01523-4
7. Carbone F, Van den Houte K, Besard L, et al; 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
8. Francis CY, Morris J, Whorwell PJ. The irritable bowel severity scoring system: a simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:395-402. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1997.142318000.x
9. Everitt HA, Landau S, O'Reilly G, et al; ACTIB trial group. Assessing telephone-delivered cognitive-behavioural therapy (CBT) and web-delivered CBT versus treatment as usual in irritable bowel syndrome (ACTIB): a multicentre randomised trial. *Gut* 2019;68:1613-23. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317805
10. Patel SM, Stason WB, Legedza A, et al. The placebo effect in irritable bowel syndrome trials: a meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2005;17:332-40. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2005.00650.x