



Federatie
**Medisch
Specialisten**

Prikkelbaredarmsyndroom

Inhoudsopgave

Prikkelbaredarmsyndroom	1
Inhoudsopgave	2
Startpagina - Prikkelbaredarmsyndroom	3
Diagnostiek PDS	5
Gebruik calprotectine-test	9
Gebruik Fecal Immunochemical Test (FIT)	16
Coloscopie	27
Behandeling van PDS	34
Voeding	35
Probiotica	67
Pepermuntolie	78
Linaclotide	87
Antidepressiva	97
Psychologische behandelingen	106
Organisatie van zorg (randvoorwaarden bij de zorg van patiënten met PDS)	121

Startpagina - Prikkelbaredarmsyndroom

Waar gaat deze richtlijn over?

Deze richtlijn richt zich op wat volgens de huidige maatstaven de beste zorg is voor patiënten met prikkelbaredarmsyndroom (PDS). In de richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- Algemene inleiding
- Diagnostiek
 - Calprotectine-test
 - Fecal Immunochemical Test (FIT)-test bij PDS
 - Coloscopie bij PDS
- Behandeling
 - Voeding
 - Probiotica
 - Pepermuntolie
 - Linaclotide
 - Antidepressiva
 - Psychologische behandelingen
- De organisatie van zorg rondom patiënten met PDS

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

Deze richtlijn is bedoeld voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met PDS. Waar MDL-arts wordt genoemd in deze richtlijn kan ook internist met specialisatie in gastro-enterologie worden gelezen.

Voor patiënten

Het Prikkelbaredarmsyndroom (PDS) kenmerkt zich door terugkerende episodes van buikpijn of een ongemakkelijk gevoel in de buik die samenhangen met veranderingen of wisselingen in het ontlastingspatroon (in vorm en/of frequentie). PDS is een aandoening gebaseerd op klachten, wat wil zeggen dat er geen afwijking of ziekte in de darmen te vinden is, maar wel een verstoorde functie. Bij patiënten met PDS is er vaak sprake van een veranderde beweeglijkheid en gevoeligheid van de darmen hetgeen kan resulteren in ofwel diarree ofwel obstipatie, en klachten van buikpijn. Kenmerkend is dat de darmen van patiënten met PDS gevoeliger zijn voor prikkels, vaak alledaagse zaken zoals voeding en gasvorming. Regelmatig spelen spanningen/stress een rol in de ernst van de klachten. Deze richtlijn beschrijft de diagnostiek en verschillende behandelopties voor PDS.

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van de Nederlandse Vereniging van Maag- Darm- Leverartsen (NVMDL) en het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG). De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire commissie met vertegenwoordigers vanuit de maag- darm- leverartsen, huisartsen, psychologen en diëtisten. Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door inbreng van de patiëntenvereniging Prikkelbare Darm Syndroom Belangenorganisatie (PDSB) ten aanzien van communicatie met de patiënt.

Het NHG en het Kennisinstituut hebben de richtlijnontwikkeling zowel procesmatig als methodologisch ondersteund. De NHG-Standaard Prikkelbaredarmsyndroom is gelijktijdig herzien.

Diagnostiek PDS

Uitgangsvraag

Hoe ziet de diagnostiek van patiënten met de verdenking op prikkelbaredarmsyndroom eruit?

Deze vraag wordt in de volgende submodules beantwoord:

- Is een calprotectine-test aan te bevelen voor het maken van onderscheid tussen patiënten met inflammatoire darmziekten en PDS?
- Is een fecal immunochemical test (FIT) voor hemoglobine aan te bevelen voor het maken van onderscheid tussen patiënten met maligniteiten en PDS?
- Is een coloscopie (als aanvulling op anamnese en lichamelijk onderzoek) aan te bevelen bij patiënten met PDS, die geen alarmsymptomen hebben en een negatieve calprotectine-test hebben?

Aanbeveling

Stel de diagnose PDS op basis van de ROME (IV) criteria, mits alarmsymptomen zijn uitgesloten.

Inventariseer of er sprake is van kenmerken (waaronder alarmsymptomen) die een andere aandoening (zoals inflammatoire darmziekten, coeliakie, maligniteiten) waarschijnlijker maken dan PDS als oorzaak van de klachten:

- rectaal bloedverlies;
- verandering in stoelgang naar dunnere of vastere consistentie en/of andere frequentie (3 maal of vaker per dag of juist < 1 keer per dag) van ontlasting of diarree gedurende > 2 weken;
- nachtelijke diarree;
- onbedoeld en onverklaard gewichtsverlies;
- begin van de klachten bij ≥ 50 jaar;
- eerstegraadsfamilielid met inflammatoire darmziekte of coeliakie, of met een colorectaal-, ovarium- of endometriumcarcinoom < 70 jaar.

Overwegingen

Er bestaat geen biomarker die PDS kan aantonen. De diagnose wordt gesteld op basis van anamnese en lichamelijk onderzoek en bij afwezigheid van alarmsymptomen. Er zijn diverse criteria in omloop. Een internationale werkgroep van mdl-artsen, psychiaters en andere deskundigen heeft diagnostische criteria opgesteld voor PDS en andere functionele mdl aandoeningen. Deze zogeheten Rome-criteria werden voor het eerst opgesteld in 1990 (Rome I) en gereviseerd in 1999 (Rome II), 2006 (Rome-III) en 2016 (Rome-IV) (Thompson, 1999; Longstreth, 2006; Drossman 2016; Mearin 2016). De Rome-criteria zijn oorspronkelijk opgesteld voor onderzoeksdoeleinden, maar zijn daarna steeds meer gebruikt als diagnostische criteria voor PDS in de tweede lijn (zie tabel 1) (Mearin, 2016).

Tabel 1. Rome-IV-criteria voor PDS

Recidiverende buikpijn, gemiddeld ≥ 1 dag per week in de laatste 3 maanden en geassocieerd met ≥ 2 van de volgende:

- gerelateerd aan de ontlasting
- samenhangend met een verandering in frequentie van de ontlasting
- samenhangend met een verandering in de vorm van de ontlasting

EN

Aan deze criteria is de afgelopen 3 maanden voldaan, met het begin van de symptomen ≥ 6 maanden voorafgaand aan de diagnose

Subtypes (Bristol stool form type):

PDS-C (constipatie):	$\geq 25\%$ van de stoelgang is van het type 1 of 2 en $< 25\%$ van het type 6 of 7
PDS-D (diarree):	$\geq 25\%$ van de stoelgang is van het type 6 of 7 en $< 25\%$ van het type 1 of 2
PDS-M (gemengd)	$\geq 25\%$ van de stoelgang is van het type 1 of 2 en $\geq 25\%$ van het type 6 of 7
PDS-U (ongeïdentificeerd)	patiënten voldoen aan de criteria voor PDS, maar hebben geen van de 3 genoemde subtypes

De Rome-IV-criteria definiëren PDS als de aanwezigheid van buikpijn, gerelateerd aan defecatie, geassocieerd met een verandering in ontlastingsfrequentie en/of ontlastingsvorm. Patiënten worden vervolgens in subgroepen ingedeeld volgens hun overheersende ontlastingspatroon om de therapie te kunnen sturen. De subgroepen zijn PDS met diarree (PDS-D), PDS met constipatie (PDS-C), PDS met gemengde stoelgang (PDS-M) of PDS niet-geclassificeerd (PDS-U).

Het hebben van buikpijnklaarten in combinatie met de tijdsriteria onderscheidt PDS van andere functionele darmaandoeningen, zoals functionele constipatie, functionele diarree en functioneel opgeblazen gevoel of opgezette buik.

De Rome-IV-criteria zijn op een aantal punten specifiekere dan de Rome-III-criteria waren. De term *abdominal discomfort* is uit de definitie gehaald, omdat dit een vage term was die niet in alle talen goed te vertalen bleek. Ten tweede werd de minimaal vereiste buikpijnfrequentie verhoogd van ≥ 3 dagen per maand naar ≥ 1 dag per week. De hogere frequentie werd gekozen omdat dit ertoe zou leiden dat minder gezonde mensen in de algemene bevolking ten onrechte de diagnose PDS zouden krijgen (met risico op ongewenste medicalisering en onnodige medicatie). Een derde verandering was dat de buikpijn niet langer verlicht hoeft te worden door defecatie, maar gerelateerd moet zijn aan de ontlasting. Daarmee wordt erkend dat sommige

patiënten met PDS melden dat hun pijn verergert na de stoelgang. Dat de Rome-IV-criteria strikter zijn, is te zien aan de prevalentie van PDS in de Nederlandse bevolking: 9,7% volgens de Rome-III-criteria en 3,8% volgens de Rome-IV-criteria.

PDS is een chronische aandoening. Huisartsen hanteren de Rome-criteria in beperkte mate en gebruiken geen strikte begrenzings ten aanzien van de duur van de klachten. Dit lijkt een van de belangrijkste verschillen tussen het diagnostische proces in de huisartsenpraktijk en dat in de Rome-criteria. Waar de Rome-IV-criteria uitgaan van de aanwezigheid van symptomen gedurende ≥ 3 van de voorafgaande 6 maanden, diagnosticeren huisartsen PDS al bij een kortere ziektegeschiedenis. In de eerste lijn kan de diagnose PDS bij jongere patiënten desondanks redelijkerwijs gesteld worden op basis van de besproken symptomen en bij afwezigheid van kenmerken die een somatische aandoening waarschijnlijker maken, vanwege de lage voorafkans op een onderliggende organische aandoening in deze groep.

In een onderzoek in de eerste lijn met 5 jaar follow-up is de positieve diagnose PDS (dus gebaseerd op symptomen) vergeleken met de diagnose per exclusionem. In de groep waarin de positieve diagnose werd gesteld, werden geen patiënten gemist met inflammatoire darmziekten, coeliakie en gastro-intestinale of gynaecologische tumoren. Ook waren de zorgkosten minder. De health-related quality of life was vergelijkbaar in beide groepen (Begtrup, 2013; Engsbros, 2020).

Aanvullend onderzoek

De prevalentie van coeliakie onder patiënten met PDS is hoger dan onder de algemene bevolking. De prevalentie bedraagt 2,6% op basis van serologisch onderzoek en 3,3% op basis van histologisch onderzoek onder de PDS-populatie (Irvine, 2017) ten opzichte van respectievelijk 1,4% en 0,5 % onder de algemene bevolking. De prevalentie van coeliakie is hoger bij PDS-D en PDS-M dan bij de andere PDS-subtypen. Aanvullend onderzoek naar coeliakie dient, vanwege de verhoogde prevalentie van coeliakie onder patiënten met PDS, plaats te vinden bij alle patiënten die voldoen aan de criteria voor PDS-D of PDS-M.

PDS is een chronische aandoening. Vanwege reeds lang bestaande klachten van buikpijn en diarree is er bij PDS-D of PDS-M geen indicatie voor het verrichten van onderzoek op parasieten. Omdat in de eerste lijn de tijdslijn ten aanzien van de duur van klachten bij PDS minder strikt wordt gehanteerd is het advies om bij patiënten met PDS-klachten die gepaard gaan met diarree welke kortere tijd, maar langer dan 14 dagen bestaat, fecesonderzoek op parasieten te verrichten, conform de NHG-Standaard Acute Diarree.

Als de huisarts op grond van de aanwezigheid van één of meer niet-pluissymptomen of risicofactoren de kans op een andere belangrijke somatische aandoening (IBD, coeliakie, maligniteiten) redelijk hoog inschat, is dat een reden om te verwijzen naar de tweede lijn voor aanvullende diagnostiek. Echografie, schildklierfunctietesten, testen op fecaal occult bloed en testen voor het aantonen van lactose-intolerantie hebben in de eerste lijn geen diagnostische meerwaarde bij het differentiëren tussen PDS en organische aandoeningen bij patiënten zonder bijpassende (niet-pluis)symptomen en/of risicofactoren.

Onderbouwing

Zoeken en selecteren

Deze overkoepelende overwegingen en aanbevelingen geeft een overzicht van de diagnostiek bij mensen met PDS. Voor de submodules zijn systematische searches verricht, voor het algemene deel is gebruik gemaakt van bekende internationale literatuur.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 07-11-2022

Laatst geautoriseerd : 07-11-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Begtrup LM, Engsbro AL, Kjeldsen J, Larsen PV, Schaffalitzky de Muckadell O, Bytzer P, Jarbøl DE. A positive diagnostic strategy is noninferior to a strategy of exclusion for patients with irritable bowel syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013 Aug;11(8):956-62.e1.

Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-functional Gi disorders: disorders of gut-brain interaction. Gastroenterology 2016;150:1257–61.

Engsbro AL, Begtrup LM, Haastrup P, Storsveen MM, Bytzer P, Kjeldsen J, Schaffalitzky De Muckadell O, Jarbøl DE. A positive diagnostic strategy is safe and saves endoscopies in patients with irritable bowel syndrome: A five-year follow-up of a randomized controlled trial. Neurogastroenterol Motil. 2021 Mar;33(3):e14004.

Irvine AJ, Chey WD, Ford AC. Screening for celiac disease in irritable bowel syndrome: An updated systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2017;112:65–76

Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. Gastroenterology 2006;130:1480-91.

Mearin F, Lacy BE, Chang L. Bowel disorders. Gastroenterology 2016;150:1393–407.

Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Muller-Lissner SA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. GUT 1999;45 Suppl 2:II43-II47.

Gebruik calprotectine-test

Uitgangsvraag

Is een calprotectinetest aan te bevelen voor het maken van onderscheid tussen patiënten met inflammatoire darmziekten en PDS?

Aanbeveling

Verricht een calprotectinetest bij patiënten met niet-acute, recidiverende (3-6 maanden) klachten van diarree (PDS-D en PDS-M) en een verhoogd risico op inflammatoire darmziekten:

- bij een positieve uitslag (> 100 microgram/gram feces) verwijst de huisarts naar de mdl-arts
- bij een negatieve uitslag (< 50 microgram/gram feces) is de kans op inflammatoire darmziekten zeer gering
- bij een uitslag in het 'grijze gebied' (50-100 microgram/gram feces) overlegt de huisarts met de mdl-arts

Overwegingen

Voordelen

Door alleen een calprotectinetest uit te voeren bij patiënten met klachten in de buik of onderbuik kun je relatief gemakkelijk en snel organische gastro-intestinale aandoeningen (met name inflammatoire darmziekten) uitsluiten (hoge negatief voorspellende waarde, met name in de eerste lijn).

Ook kunnen door het uitvoeren van calprotectinetesten onnodige coloscopieën voorkomen worden. In een Engels onderzoek (met een iets afwijkende populatie dan die beschreven in deze module) bleek dat na invoering van de calprotectinetest het aantal aanvragen voor calprotectinetests steeg en het percentage aanvragen voor coloscopieën daalde (van 24 naar 13%) (Turvill, 2020).

Bij afkapwaarden van 50 dan wel 100 microgram per gram feces is er weinig verschil in negatief voorspellende waarde. Een afkapwaarde van 100 microgram per gram feces zal iets minder foutpositieve uitslagen opleveren. De Nederlandse Vereniging van Klinische Chemie (NVKC) hanteert een afkapwaarde van 50 microgram per gram feces [NVKC 2015].

Nadelen

Er lijken grote verschillen te bestaan tussen de diverse calprotectinetests [Pathirana 2018]. Dit bemoeilijkt een keuze voor de optimale afkapwaarde. Ook is er weinig tot geen literatuur over afkapwaarden > 100 microgram per gram feces.

Als men alleen afgaat op de uitkomst van een calprotectinetest zal bij sommige patiënten ten onrechte een organische gastro-intestinale aandoening worden uitgesloten (gemiddeld 0-2 op de 1000 testuitslagen).

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs is redelijk tot laag. Er werd afgewaardeerd in verband met indirect bewijs (afwijkende populatie: ook tweedelijnspatiënten werden geïnccludeerd in de onderzoeken) en inconsistentie/heterogeniteit (grote variatie en niet-overlappende betrouwbaarheidsintervallen).

Waarden en voorkeuren van patiënten

Het merendeel van de patiënten zal graag zekerheid krijgen over het al dan niet aanwezig zijn van een ernstige darmziekte. Wanneer een calprotectinetest inflammatoire darmziekten kan uitsluiten én een coloscopie kan voorkomen, zal dat voor deze patiënten afdoende zijn. De test biedt geruststelling en is niet belastend.

Een klein deel van de patiënten zal wellicht vragen om een coloscopie omdat ze daarin meer vertrouwen hebben. Met goede uitleg over zowel calprotectinetest als coloscopie kan bij een groot deel van de patiënten worden voorkomen dat zij na een negatieve calprotectinetest alsnog om een verwijzing naar de tweede lijn vragen.

Kosten

Het tarief voor een calprotectinetest (NZA-code 070216) was in 2019 € 50,46; na indexering is dat in 2022 € 54,36.

Aanvaardbaarheid

Het is voor de meeste patiënten aanvaardbaar om een test met feces te doen om andere aandoeningen dan PDS uit te sluiten en een coloscopie te voorkomen.

Haalbaarheid

Het is voor de meeste patiënten haalbaar om wat feces in te leveren voor een test.

Rationale van de aanbeveling

Door de hoge negatieve voorspellende waarde van de calprotectinetest in de eerste lijn is deze goed te gebruiken om organische aandoeningen (inflammatoire darmziekten) uit te sluiten. Ook is een calprotectinetest in vergelijking met coloscopie relatief goedkoop, makkelijk uit te voeren, minder invasief en geeft minder kans op complicaties.

Het uitvoeren van een calprotectinetest kan naar verwachting leiden tot minder verwijzingen (en coloscopieën). De calprotectinetest is vooral inzetbaar ter bevestiging van de diagnose PDS (bij negatieve uitslag) en ter voorkoming van verwijzing van de eerste naar de tweede lijn.

Door de hogere prevalentie van organische aandoeningen in de tweede lijn en de lagere negatieve voorspellende waarde van de calprotectinetest (89% tweede lijn; 97% eerste lijn), met nog steeds geen heel hoge positief voorspellende waarde (67%), heeft de calprotectinetest minder waarde in de tweede lijn. Als afkapwaarde voor de calprotectinetest heeft 100 microgram per gram feces de voorkeur boven 50 microgram.

Een uitslag van 50-100 microgram per gram feces blijft echter een grijs gebied; bij deze uitslag is het goed de patiënt met diens anamnese en voorgeschiedenis te bespreken met de mdl-arts en deze om advies te vragen. Dit betekent zeker niet dat de patiënt meteen verwezen wordt.

Er is (te) weinig literatuur om een uitspraak te kunnen doen over het werken met afkapwaarden > 100 microgram per gram feces.

Onderbouwing

Achtergrond

Calprotectine is een eiwit dat aanwezig is in neutrofiele granulocyten (witte bloedcellen). Bij ontstekingen in de darm komt dit eiwit vrij in de feces. Het aantonen van calprotectine in feces kan aangeven of er al dan niet een ontsteking in de darmen is. In deze module gaan we na of de calprotectinetest zodanige eigenschappen heeft dat we de test kunnen aanbevelen voor het onderscheiden van inflammatoire darmziekten en PDS.

Conclusies

(Based on review An (2019))

Diagnostic test characteristics

The diagnostic test characteristics were assessed in a group of patients with abdominal complaints. Testing calprotectin shows if the patient has (positive test result) or has not (negative test result) an organic gastrointestinal disease (such as inflammatory bowel disease).

- The negative predictive value (the percentage patients with a negative test result that really do not have an organic gastrointestinal disease) is (nearly) 100% (certainty of evidence is low);
- The positive predictive value (the percentage patients with a positive test result that really has an organic gastrointestinal disease) is 1-4% (certainty of evidence is low);
- Testing calprotectin for patients with abdominal complaints has a sensitivity of 80% for the differentiation between organic and functional gastrointestinal diseases (the percentage of all patients with a gastrointestinal disease and a positive test result) (certainty of evidence is moderate);
- Testing calprotectin for patients with abdominal complaints has a specificity of 81% for the differentiation between organic and functional gastrointestinal diseases (the percentage of all patients without a gastrointestinal disease and a negative test result) (certainty of evidence is low).

Therapeutical consequences

- 0-2 of 1000 patients with abdominal complaints will not receive follow up examination and the right therapy, while it is necessary (false negative test result) (certainty of evidence is moderate);
- 802-809 of 1000 patients with abdominal complaints will not receive unnecessary follow up examination (colonoscopy) after a negative calprotectin test result (certainty of evidence is low); this means that in up to 80% of patients unnecessary follow-up examination will be avoided.
- 188-190 of 1000 patients with abdominal complaints will receive unnecessary follow up examination (colonoscopy) after a positive calprotectin test result (because they do not have an organic disease) (certainty of evidence is low).

Samenvatting literatuur

Description of studies

Systematic review

An (2019) included 18 studies (from the UK (8), Italy (3), the Netherlands (2), Switzerland (2), Germany (1),

Egypt (1) and Spain (1)) with 6.018 patients with lower gastrointestinal symptoms. In 16 studies only adults were included (mean age: 30-63 year), in 1 study only children (mean age: 3.5 year) and in 1 study both (mean age children: 7 year, mean age adults: 43 year). Mean percentage women in the studies was 59. Setting of the studies: seven in primary care and 11 in secondary care. The index test was in all studies faecal calprotectin (measured with ELISA) with a cut off value of 50 or 100 microgram per gram. The reference/standard test was colonoscopy, CT or MRI.

For the conclusions extra analyses were executed to differentiate between primary and secondary care and between the two cut off values, using RevMan.

Studies with the outcome measures 'referral for colonoscopy' or 'consult frequency' (primary care or secondary care) were not found.

Results

See Table 2. and table 3. for summary of results. In Table 4. a summary of additional analyses with different cut-off values is shown.

Table 2. Results Calprotectin test by patients with abdominal complaints (data as presented in review An (2019))

	As seen in Dutch primary care			
Test result (cut off value mostly 50 microgram/gram)	Number of results per 1.000 patients tested (95% CI)		Number of participants (studies)	Certainty of the Evidence (GRADE)
	Prevalence 0.1%	Prevalence 1%		
True positive	1 (1 to 1)	8 (7 to 9)	6018 (18)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a
False negative	0 (0 to 0)	2 (1 to 3)		
True negative	809 (699 to 859)	802 (693 to 851)		⊕⊕○○ LOW ^{a,b}
False positive	190 (140 to 300)	188 (139 to 297)		
CI: Confidence interval / a. Population primary AND secondary care / b. A lot of variation and confidence intervals did not overlap Patients or population: patients with abdominal complaints / Setting: primary and secondary care / Reference test: colonoscopy or CT/ MRI Pooled sensitivity: 0.80 (95% CI: 0.73 to 0.85) Pooled specificity: 0.81 (95% CI: 0.70 to 0.86)				

Table 3. Calculated positive and negative predictive values for different prevalences (cut off value mostly 50 microgram/gram)

Predictive Value			Prevalence 0.1%	Prevalence 1%
Negative	99.8-100%	TN / (FN + TN)	809/809	802/804
Positive	1-4%	TP / (TP + FP)	1/191	8/196

Table 4. Summary extra analyses based on review An (2019) (see Annex for forest-plots and ROC):

	Prevalence (%)*	TP	FN	TN	FP	Positive Predictive Value (%)	Negative Predictive Value (%)
Primary care	10	80	20	729	171	32	97
Secondary care	34	272	68	535	125	67	89
Cut off value 50	26					41	95
Cut off value 100	24					55	96
Prim. care Cut off 50	10					23	97
Prim. care Cut off 100	10					48	97
Sec. care Cut off 50	35					67	89
Sec. care Cut off 100	36					65	81

*The prevalence in the included studies in An (2019) was much higher than the estimated prevalence in table 1.1.2 (10-34% in the included studies compared to 0,1-1% in Dutch primary care). The high prevalence in the included studies in An (2019) is probably artificial and due to the high prevalence of disease in the study population. In real life the PPV will be lower than in this table (see below Tabel 1.1.3: PPV 1-4%).

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

Patients	Patients with abdominal complaints
Index test	Faecal calprotectin test
Reference test	Colonoscopy, CT, MRI
Outcomes	Positive and Negative Predictive Value (8 - crucial) Sensitivity and Specificity (7 - crucial) (referral for) colonoscopy (7 - crucial) Consult frequency (6 – important)
Other selection criteria	Study design: systematic reviews and cohort studies

Table 1. Patient relevant consequences

Outcome	Consequences for medical system	Consequences for patient	Weight (for decision-making)

True positive	<i>A positive calprotectin test points at inflammatory bowel diseases and more tests/ examination will be done (colonoscopy).</i>	<i>Confirmation of complaints, maybe agitation about a serious illness and follow up tests.</i>	7 - crucial
False positive	<i>Inflammatory bowel diseases will be excluded during the test that will follow (colonoscopy).</i>	<i>Unnecessary worrying about a serious illness and follow up tests (tests are not needed and not without risks). Higher costs.</i>	7 - crucial
True negative	<i>Inflammatory bowel diseases are excluded correctly. No follow up tests.</i>	<i>Reassurance of patient. No referral, no follow up tests, no waiting time. Maybe some worrying if patient do not trust the result of the test. Low costs.</i>	7 - crucial
False negative	<i>Inflammatory bowel diseases are excluded while it is present. No follow up tests. Delayed diagnose.</i>	<i>False reassurance of patient, wrong or no therapy, maybe less benefit because of delayed therapy.</i>	7 - crucial
Test	<i>Faeces for calprotectin test can be obtained by patient him/herself.</i>	<i>Faeces for testing calprotectin is easy to obtain, not difficult for patient.</i>	7 - crucial
	<i>Colonoscopy: is additional examination.</i>	<i>Experiencing a colonoscopy is not pleasant and is risky (lesion or perforation of colon, bleeding).</i>	
Resources	<i>Costs of testing calprotectin are low (+/- €50) compared to alternative (colonoscopy; +/- €600). Colonoscopy: visit of hospital or diagnostic centre.</i>	<i>Obtaining faeces for testing calprotectin can be done at home. Colonoscopy will be done in a hospital or diagnostic centre. The patient must travel to a location.</i>	7 - crucial

Search and select (Methods)

The databases PubMed and Embase were searched with relevant search terms from 2009 until November 2020. The detailed search strategy is depicted in the Annex (Totstandkoming) /under the tab Methods. Studies were selected based on the following criteria as described in the PICO. Only systematic reviews and cohort studies were included.

Attachment 1 contains the PRISMA flowchart showing the number of hits, and Attachment 2 contains the reasons of exclusion.

Results

One systematic review was included in the analysis of the literature (An, 2019). There were no new studies about this topic published after the search date of the systematic review (June 2018). Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables (Attachment 3). The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables (Attachment 4).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 07-11-2022

Laatst geautoriseerd : 07-11-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Referenties

An YK, Prince D, Gardiner F, Neeman T, Linedale EC, Andrews JM, Connor S, Begun J. Faecal calprotectin testing for identifying patients with organic gastrointestinal disease: systematic review and meta-analysis. *Med J Aust*. 2019 Nov;211(10):461-467. doi: 10.5694/mja2.50384. Epub 2019 Nov 3. PMID: 31680263.

Elias SG, Kok L, de Wit NJ, Witteman BJ, Goedhard JG, Romberg-Camps MJ, Muris JW, Moons KG. Is there an added value of faecal calprotectin and haemoglobin in the diagnostic work-up for primary care patients suspected of significant colorectal disease? A cross-sectional diagnostic study. *BMC Med*. 2016 Sep 26;14(1):141. doi: 10.1186/s12916-016-0684-5. PMID: 27666114; PMCID: PMC5036273.

NVKC. Zinnige Diagnostiek; overwegingen bij het aanvragen van calprotectine in feces. 2015.

Pathirana WGW, Chubb SP, Gillett MJ, Vasikaran SD. Faecal Calprotectin. *Clin Biochem Rev*. 2018 Aug;39(3):77-90. PMID: 30828114; PMCID: PMC6370282.

Turvill J, Turnock D. Audit of the impact of the York faecal calprotectin care pathway on colonoscopy activity. *Frontline Gastroenterol*. 2019 Oct 24;11(4):285-289. doi: 10.1136/flgastro-2019-101315. PMID: 32587672; PMCID: PMC7307046.

Gebruik Fecal Immunochemical Test (FIT)

Uitgangsvraag

Is de fecal immunochemical test (FIT) voor hemoglobine aan te bevelen om patiënten met een maligniteit te onderscheiden van patiënten met PDS?

Aanbeveling

Voer geen fecal immunochemical test (FIT) uit bij patiënten met PDS om maligniteiten uit te sluiten.

Overwegingen

Voor- en nadelen

Voordelen: Van de patiënten met darmklachten in de eerste lijn die een FIT ondergaan, krijgt 80-90% een terecht negatieve uitslag. Deze patiënten hoeven niet doorgestuurd te worden naar de tweede lijn voor aanvullend onderzoek. Zo kunnen veel onnodige coloscopieën voorkomen worden.

Nadelen: De FIT heeft een lage positief voorspellende waarde voor colorectaal carcinoom (CRC) en andere relevante colorectale aandoeningen (significant colorectal disease; SCD), en een lage specificiteit voor CRC en SCD. Vanuit de praktijk is bekend dat een FIT bij patiënten > 50 jaar tot veel foutnegatieve uitslagen leidt (zie ook aanvullende informatie over het bevolkingsonderzoek darmkanker) [Grobbee 2022]. De combinatie FIT plus calprotectinetest verhoogt de negatief voorspellende waarde van een enkele test niet of nauwelijks.

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs is laag tot redelijk. Er werd afgewaardeerd in verband met risico op bias door minder sterke methodologische keuzes (zoals de tijd tussen bloedafname en coloscopie) in de onderzoeken en indirectheid (populatie niet alleen eerste lijn).

Waarden en voorkeuren van patiënten

Het merendeel van de patiënten zal graag zekerheid krijgen over het al dan niet aanwezig zijn van darmkanker of een andere ernstige darmziekte. Wanneer een FIT dit kan uitsluiten én een belastende coloscopie kan voorkomen, zal dat voor deze patiënten afdoende zijn. De test biedt geruststelling terwijl hij niet belastend is.

Een klein deel van de patiënten zal vragen om extra onderzoek in de vorm van bijvoorbeeld een CT-colon of een coloscopie, omdat ze meer vertrouwen hebben in de uitslag hiervan. Met goede uitleg over zowel de FIT als CT-colon en coloscopie kan bij een deel van de patiënten worden voorkomen dat zij na een negatieve uitslag alsnog om extra onderzoek vragen.

Kosten FIT

Het tarief voor de FIT (NZA code 070201) was in 2019 € 7,50; na indexering is dat in 2022 € 8,08.

Aanvaardbaarheid

Het is voor de meeste patiënten aanvaardbaar om een test met feces te doen om PDS uit te sluiten.

Haalbaarheid

Een fecetest is voor de meeste patiënten aanvaardbaar om PDS uit te sluiten.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies/ Waarom deze aanbeveling?

Door de hoge negatieve voorspellende waarde van de FIT is deze test theoretisch te gebruiken om CRC uit te sluiten. Toch helpt de uitslag bij een lage voorafkans náást anamnese en lichamelijk onderzoek in de praktijk niet voldoende om CRC uit te sluiten.

Een FIT zou kunnen leiden tot minder aanvullend onderzoek en is daarom vooral theoretisch te overwegen bij verwijzing naar de tweede lijn. In de praktijk worden personen van 55-75 jaar via het bevolkingsonderzoek darmkanker al tweejaarlijks uitgenodigd voor een FIT. Daarom is een FIT voor deze patiëntengroep meestal niet nodig.

Bij patiënten < 50 jaar is de voorafkans op CRC en poliepen laag, en worden weinig terecht positieve FIT-uitslagen verwacht. Dus ook bij deze groep wordt een FIT niet aanbevolen.

Resteert de groep van 50-55 jaar; deze zullen naar verwachting binnen enkele jaren in het bevolkingsonderzoek darmkanker worden opgenomen en via die weg regelmatig een FIT ondergaan. Tot die tijd adviseert de werkgroep om patiënten > 50 jaar met nieuw ontstane klachten bij twijfel laagdrempelig met de mdl-arts te bespreken (inclusief anamnese en voorgeschiedenis) en op basis daarvan eventueel te verwijzen voor consult en aanvullend onderzoek. Vanuit de praktijk is bekend dat een FIT bij patiënten > 50 jaar veel foutnegatieve uitslagen oplevert. Daarom beveelt de werkgroep een FIT niet aan bij patiënten > 50 jaar met PDS.

Onderbouwing

Achtergrond

Bij ontstekingen en maligniteiten in de darm kan hemoglobine (bloed) in de feces gevonden worden. De fecal immunochemical test (FIT), ook wel immunologische fecaaloccultbloedtest (iFOBT) genoemd, laat zien of er al dan niet een maligniteit in de darmen zou kunnen zijn. In deze module willen we nagaan of de testeigenschappen van een FIT zodanig zijn dat die test aan te bevelen is voor het onderscheiden van maligniteiten en PDS.

Conclusies

Diagnostic test characteristics

The diagnostic test characteristics were assessed in a group of patients with lower abdominal complaints. FIT for haemoglobin shows if the patient has (positive test result) or has not (negative test result) a CRC.

- The *negative predictive value* (the percentage patients with a negative test result that really do not have a CRC) is (nearly) 100% for all cut off values (10-20 microgram haemoglobin / gram faeces) and prevalences (0.1% - 7%) (certainty of evidence is low to moderate);
- The *positive predictive value* (the percentage patients with a positive test result that really has a CRC) is 1-55% depending on cut off values and prevalences (certainty of evidence is low to moderate);
- FIT for patients with abdominal complaints has a *sensitivity* of 85-94% for CRC (the percentage of all patients with CRC and a positive test result) (certainty of evidence is low to moderate);

- FIT for patients with abdominal complaints has a broad range of *specificity*, from 49% to 93% for CRC (the percentage of all patients without CRC and a negative test result) (certainty of evidence is low to moderate).

Therapeutical consequences (based on Westwood, 2017)

- 0-7 of 1000 patients with abdominal complaints will not receive follow up examination and the right therapy, while it is necessary (false negative test results) (certainty of evidence is low to moderate);
- 810-869 of 1000 patients with abdominal complaints will not receive unnecessary follow up examination (colonoscopy) after a negative FIT result (certainty of evidence is low to moderate); this means 81-87% of unnecessary colonoscopy will be avoided.
- 121-140 of 1000 patients with abdominal complaints will receive unnecessary follow up examination (colonoscopy) after a positive FIT result (because they do not have an organic disease) (certainty of evidence is low to moderate).

Samenvatting literatuur

Description of studies

Westwood (2017) included 9 diagnostic cohorts in the review to analyse the clinical effectiveness of FIT for triaging referrals in people with lower abdominal symptoms, particularly those who would be considered to be at low risk of having colorectal cancer (CRC). 4,883 adult patients (mean age 64 years, range: 16 – 91 years; men: mean 45%; in Spain, Scotland and the Netherlands) were included in these studies. Included FIT assays: OC-Sensor (Eiken Chemical Co. Ltd, Tokyo, Japan, supplied in the UK by MAST Group Ltd, Bootle, Merseyside) - 5 studies; HM-JACKarc (Kyowa-Medex Co. Ltd, Tokyo, Japan, supplied in the UK by Alpha Laboratories Ltd, Eastleigh, Hants) - 3 studies; FOB Gold (Sentinel Diagnostics, Milan, Italy, supplied in the UK by Sysmex UK Ltd, Milton Keynes) - 1 study; Ridascreen (R-Biopharm AG, Darmstadt, Germany, supplied in the UK by R-Biopharm Rhone Ltd, Glasgow) - no studies. All included studies were rated as having 'high' concerns about applicability to the specific research aim with respect to *participants*. This happened because all studies included some participants who had symptoms that may be considered to be associated with a higher probability of CRC and which are components of the criteria for 2- week referral (e.g. rectal bleeding). Only one study was conducted in a primary care setting, reporting that FIT was requested by GPs at the point of referral to secondary care. Reference standard: colonoscopy. Outcomes were sensitivity and specificity, the numbers of true positive (TP), false positive (FP), false negative (FN) and true negative (TN) test results for CRC (presented per cut off value; only FIT assay OC-Sensor had useable data).

Studies published after the search date of the systematic review:

- **D'Souza (2021; UK)** included data from 9822 patients (mean age: 64 years; 55% women) referred to secondary care with suspected CRC symptoms meeting NHS England criteria for urgent 2 weeks wait referral and triaged to investigation with colonoscopy. They were invited to perform a quantitative FIT. The sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of FIT for CRC (cut off value 10 microgram Hb/gram faeces) were assessed.
- **Nicholson (2020; UK)** included faecal samples from 9,896 adult patients (mean age: 60 years; 59% women) from routine primary care practice in Oxfordshire, UK. Those samples were analysed using the

MH-JACKarc FIT method. Patients were followed for up to 36 months in linked hospital records for evidence of benign and serious (colorectal cancer, high-risk adenomas and bowel inflammation) colorectal disease. The diagnostic accuracy of FIT (cut off value 10 microgram Hb/gram faeces) was reported (sensitivity, specificity, positive and negative predictive value).

- **Lue** (2020; Spain) recruited 404 patients (mean age: 59 years; 59% women) with gastrointestinal symptoms who completed colonic investigations and returned stool samples, on which faecal occult blood test (FOBT) (is FIT) and faecal calprotectin (FC) were performed. CRC, advanced adenoma, IBD and angiodysplasia were considered as relevant pathologies. The diagnostic accuracy of FIT (cut off value 20 microgram Hb/gram faeces) (alone or in combination with FC) was reported (sensitivity, specificity, positive and negative predictive value).
- **Mowat** (2019; UK) included all patients with new-onset bowel symptoms presented at GP (n = 5,372; median age: 65 years; 56% female). Practice nurses distributed a FIT kit to each patient. Patients were instructed to collect a single sample of faeces and to return the FIT device in person to the GP surgery and from there it was distributed to a lab where faecal Hb was measured using an HM-JACKarc (Kyowa Medex). Patients referred to endoscopy were investigated within 6 weeks of referral. The diagnoses of CRC, HRA and IBD were confirmed by a gastrointestinal pathologist. Outcome: referral for colonoscopy (FIT cut off value below or higher than 10 microgram Hb/gram faeces). Sensitivity and specificity, positive and negative predictive value for CRC with FIT could be calculated by hand with data in article.
- **Juul** (2018; Denmark) included all individuals aged ≥ 30 years with non-alarm symptoms of CRC in general practice who had performed a valid FIT (defined as a FIT result within the measuring range of the OC Sensor DIANA) (n=3,462; mean age between 60 en 68 year; 56% female). A single FIT sample was collected from each patient containing 10 mg faeces in 2 ml buffer solution. The FITs were sent with prioritised mail for analyses. The FITs were analysed daily by trained staff with expertise in FIT analyses, using the automated analyser OC-Sensor DIANA (Eiken Chemical Company, Ltd, Japan). FIT cut off value 10 microgram Hb/gram faeces. Included individuals were followed up from the day of FIT request until 3 months after. The doctors performing the colonoscopy were not blinded to FIT results, but had no affiliation with the project. Outcome: positive predictive value. Sensitivity and specificity, and negative predictive value for CRC with FIT could be calculated by hand with data in article.
- **Hogberg** (2017; Sweden) included 373 consecutive patients (> 20 years; mean age 63 years; 65% women) that received a FIT or a FC test ordered by a primary care physician. The most common symptom associated with ordering a FIT and/or a FC test was abdominal pain (58%), next to change of bowel habits (46%), diarrhoea (45%) and constipation (28%). The dipstick for FIT, visually read, qualitative test Actim Faecal Blood (Oy Medix Biochemica Ab, Finland) was used for the sample collection and the analysis. The samples for FC were sent to the accredited Department of Laboratory Medicine, Umeå University Hospital, where they were analysed with the CALPROVR Calprotectin ELISA Test according to manufacturer instructions (Calpro AS, Norway). Physicians were instructed to refer patients with a positive FIT (cut off value 25-50 mcg Hb/gram faeces) or FC test (cut off value > 100 mcg/gram faeces) for bowel imaging (colonoscopy). The test results were available to the endoscopists. All colonoscopy findings were recorded in the regional electronic medical records. CRC, HRAs and IBD were diagnosed by experienced pathologists. Patients were followed for 2 years. Outcomes: sensitivity and specificity, the numbers of true positive (TP), false positive (FP), false negative (FN) and true negative (TN) test results for CRC.
- **Elias** (2016; the Netherlands) included 810 patients with lower abdominal complaints for at least 2

weeks, combined with rectal bleeding, change in bowel habit, abdominal pain, fever, diarrhoea, weight loss, and/or a sudden onset of abdominal complaints at > 50 years of age (median age 61 years; 55% women). Faecal samples were analysed for FIT (Clearview® iFOBT One Step Faecal Occult Blood Test Device, Alere Health) and calprotectin (ELISA; EK-CAL). Cut off value FIT: > 6 mcg Hb/gram faeces. Cut off value calprotectin: > 50 mcg/g faeces. Experienced gastroenterologists performed endoscopy in all patients. A final diagnosis was established according to routine clinical practice, including histopathology of biopsies if required, and 3 months follow-up after negative endoscopy. Outcomes: sensitivity and specificity, the numbers of true positive (TP), false positive (FP), false negative (FN) and true negative (TN) test results for SCD. They defined SCD as CRC, IBD, diverticulitis, or advanced adenoma (AA; > 1 cm).

Studies with the outcome measure 'consult frequency' were not found.

Results

Table 2 and table 3 show the summary of results of the systematic review. Results from the eight additional RCT's are presented in Table 3 (Sensitivity and specificity FIT for CRC). Sensitivity varied between 85% and 99%, specificity varied between 49% and 93%.

Table 4 shows the results of the combination FIT + fecal calprotectin test for CRC or significant colorectal disease in four additional studies. Diagnostic accuracy measurements were in the same range as with FIT only.

Table 2. Results FIT in patients with abdominal complaints (data as presented in review Westwood (2017) with three different cut-off values (10, 15, 20 mg))

Patient or population : patients with lower abdominal symptoms / **Setting :** primary and secondary care

New test : FIT | **Cut-off value :** 10 microgram haemoglobin / gram faeces / **Reference test :** colonoscopy or CT/ MRI

Pooled sensitivity : 0.92 (95% CI: 0.87 to 0.95) | **Pooled specificity :** 0.86 (95% CI: 0.78 to 0.91)

Test result	Number of results per 1.000 patients tested (95% CI)			Number of participants (studies)	Certainty of the Evidence (GRADE)
	Prevalence 0.1%	Prevalence 1%	Prevalence 3.6%		
	As seen in Dutch primary care		As seen in included studies		
True positives	1 (1 to 1)	9 (9 to 10)	33 (31 to 34)	4091 (4)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}
False negatives	0 (0 to 0)	1 (0 to 1)	3 (2 to 5)		
True negatives	859 (779 to 909)	851 (772 to 901)	829 (752 to 877)		
False positives	140 (90 to 220)	139 (89 to 218)	135 (87 to 212)		

CI: Confidence interval / a. Some methods about flow and timing unclear or at high risk of bias / b. Population primary AND secondary care

New test : FIT | **Cut-off value :** 15 microgram haemoglobin / gram faeces / **Reference test :** colonoscopy or CT/ MRI

Pooled sensitivity : 0.92 (95% CI: 0.87 to 0.96) | Pooled specificity : 0.87 (95% CI: 0.86 to 0.88)

Test result	Number of results per 1.000 patients tested (95% CI)			Number of participants (studies)	Certainty of the Evidence (GRADE)
	Prevalence 0.1%	Prevalence 1%	Prevalence 4.2%		
	As seen in Dutch primary care		As seen in included studies		
True positives	1 (1 to 1)	9 (9 to 10)	39 (37 to 40)	3061 (2)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a
False negatives	0 (0 to 0)	1 (0 to 1)	3 (2 to 5)		
True negatives	869 (859 to 879)	861 (851 to 871)	833 (824 to 843)		
False positives	130 (120 to 140)	129 (119 to 139)	125 (115 to 134)		

CI: Confidence interval / a. Population primary AND secondary care

New test : FIT | **Cut-off value** : 20 microgram haemoglobin / gram faeces / **Reference test** : colonoscopy or CT/ MRI

Pooled sensitivity : 0.90 (95% CI: 0.85 to 0.93) | Pooled specificity : 0.87 (95% CI: 0.85 to 0.88)

Test result	Number of results per 1.000 patients tested (95% CI)			Number of participants (studies)	Certainty of the Evidence (GRADE)
	Prevalence 0.1%	Prevalence 1%	Prevalence 6.9%		
	As seen in Dutch primary care		As seen in included studies		
True positives	1 (1 to 1)	9 (9 to 9)	62 (59 to 64)	3848 (3)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a
False negatives	0 (0 to 0)	1 (1 to 1)	7 (5 to 10)		
True negatives	869 (849 to 879)	861 (842 to 871)	810 (791 to 819)		
False positives	130 (120 to 150)	129 (119 to 148)	121 (112 to 140)		

CI: Confidence interval / a. Population primary AND secondary care

** There was one Dutch study in this review which showed a prevalence of CRC of 5.4% and had a sensitivity of 91% for the cut-off values 10 and 15 microgram Hb /gram faeces, a sensitivity of 90% for cut-off value 20 microgram Hb /gram faeces. Specificity was respectively: 87%, 89% and 90%. So, near to the means of the review.*

Table 3. Calculated positive and negative predictive values for different cut off values and different prevalences

Predictive Value	Cut off value		Numbers at a prev. of 0.1%	
Negative	10 mcg/g	TN / (FN + TN)	859 / (0 + 859)	100%
Positive	10 mcg/g	TP / (TP + FP)	1 / (1 + 140)	0.7%
Negative	15 mcg/g	TN / (FN + TN)	869 / (0 + 869)	100%
Positive	15 mcg/g	TP / (TP + FP)	1 / (1 + 130)	0.8%
Negative	20 mcg/g	TN / (FN + TN)	869 / (0 + 869)	100%
Positive	20 mcg/g	TP / (TP + FP)	1 / (1 + 130)	0.8%

Predictive Value	Cut off value		Numbers at a prev. of 1%	
Negative	10 mcg/g	TN / (FN + TN)	851 / (1 + 851)	99.9%
Positive	10 mcg/g	TP / (TP + FP)	9 / (9 + 139)	6.1%
Negative	15 mcg/g	TN / (FN + TN)	861 / (1 + 861)	99.9%
Positive	15 mcg/g	TP / (TP + FP)	9 / (9 + 129)	6.5%
Negative	20 mcg/g	TN / (FN + TN)	861 / (1 + 861)	99.9%
Positive	20 mcg/g	TP / (TP + FP)	9 / (9 + 129)	6.5%

Predictive Value	Cut off value		Numbers at a prevalence of studies	
Negative	10 mcg/g	TN / (FN + TN)	829 / (3 + 829)	99.6%
Positive	10 mcg/g	TP / (TP + FP)	33 / (33 + 135)	19.6%
Negative	15 mcg/g	TN / (FN + TN)	833 / (3 + 833)	99.6%
Positive	15 mcg/g	TP / (TP + FP)	39 / (39 + 125)	23.8%
Negative	20 mcg/g	TN / (FN + TN)	810 / (7 + 810)	99.1%
Positive	20 mcg/g	TP / (TP + FP)	62 / (62 + 121)	33.9%

The sensitivity and specificity of FIT for CRC in the additional studies ranged from respectively 85-99% and 49-91% with different cut-off values. Next to this, the PPV and NPV of FIT for CRC ranged resp. from 6-28% and 96-99,9%. The sensitivity, specificity, PPV and NPV of the combination of FIT and calprotectin is in the same range as FIT only (see Table 2.1.4. Sensitivity and specificity FIT for CRC in additional studies and Table 2.1.5 Sensitivity and specificity combination FIT + Fecal calprotectin test for CRC or SCD in additional studies).

Table 4. Sensitivity and specificity FIT for CRC in additional studies

Study	Sensitivity CRC	Specificity CRC	PPV CRC	NPV CRC
Elias 2016* (Cut off value 6)	88-99%	9-53%	19-28%	96-99%
D'Souza '21 (Cut off value 10)	91%	84%	16%	99,6%
Nicholson '20 (Cut off value 10)	91%	91%	10%	99,9%
Juul 2018 (Cut off value 10)	94%	53%	9 or 12%	99%
Mowat 2019 (Cut off value 10)	91%	49%	11%	99%
Nicholson '20 (Cut off value 20)	85%	93%	13%	99,8%
Lue 2020 (Cut off value 20)	88%	84%	18%	99%
Hogberg 2017 (Cut off value 25)	88%	67%	6%	99,6%

Cut off value = cut off value for FIT in microgram haemoglobin per gram faeces. *for SCD (significant colorectal diseases) instead of CRC alone.

Table 5. Sensitivity and specificity combination FIT + Fecal calprotectin test for CRC or SCD in additional studies

Study	Sens CRC	Sens SCD	Spec CRC	Spec SCD	PPV CRC	PPV SCD	NPV CRC	NPV SCD
Lue 2020	94%	90%	43%	49%	6%	30%	99%	95%
Hogberg 2017	88%	89%	61%	63%	5%	11%	99,6%	99,1%
Elias 2016	-	88-100%	-	9-54%	-	19-29%	-	96-100%

FC = faecal calprotectin. SCD = significant colorectal diseases. CRC = colorectal cancer.

Referral for colonoscopy

- **Mowat (2019)** showed that 2,521 patients were not '*referred for colonoscopy*' by GP of which 95% (2,403) had a FIT below 10 mcg/g and 5% (118) had a FIT above 10 mcg/g. 2,848 patients were referred to secondary care of which 63% (1,794) had a FIT below 10 mcg/g and 37% (1,054) had a FIT above 10 mcg/g. So, 1,172 patients had a FIT above 10 mcg/g of which 90% was *referred for colonoscopy* and 4,197 had a FIT below 10 mcg/g of which 43% was referred for colonoscopy.

- Juul (2018) showed that 2,628 patients were not '*referred for colonoscopy*' by GP of which 95% (2,504) had a FIT below 10 mcg/g and 5% (124) had a FIT above 10 mcg/g. 834 patients were referred to secondary care of which 50% (418) had a FIT below 10 mcg/g and 50% (416) had a FIT above 10 mcg/g. So, 540 patients had a FIT above 10 mcg/g of which 77% was *referred for colonoscopy* and 2,922 had a FIT below 10 mcg/g of which 14% was referred for colonoscopy.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

Patients	Patients with abdominal complaints
Index test	Faecal Immunochemical Test (FIT) for haemoglobin
Reference test	Colonoscopy, CT, MRI
Outcomes	Positive and Negative Predictive Value (8 - crucial) Sensitivity and Specificity (7 - crucial) (referral for) colonoscopy (7 - crucial) Consult frequency (5 – important)
Other selection criteria	Study design: systematic reviews and cohort studies

Relevant outcome measures

The working group defined 20% as a minimal clinically (patient) important difference for all outcome measures, next to a Standardized Mean Difference (SMD) > 0.50, OR or RR < 0.75 or > 1.25 and a change of (10-)20% of the total score on a questionnaire.

Table 1. Patient relevant consequences

Outcome	Consequences for medical system	Consequences for patient	Weight (for decision-making)
True positive	A positive FIT points at a malignancy and more tests/ examination will be done (colonoscopy).	Confirmation of complaints, maybe agitation about a serious illness and follow up tests.	7 - crucial
False positive	A malignancy will be excluded during the test that will follow (colonoscopy).	Unnecessary worrying about a serious illness and follow up tests (tests are not needed and not without risks). Higher costs.	7 - crucial
True negative	A malignancy is excluded correctly. No follow up tests.	Reassurance of patient. No referral, no follow up tests, no waiting time. Maybe some worrying if patient do not trust the result of the test. Low costs.	7 - crucial
False negative	A malignancy is excluded while it is present. No follow up tests. Delayed diagnose.	False reassurance of patient, wrong or no therapy, maybe less benefit because of delayed therapy.	7 - crucial
Test	Faeces for FIT can be obtained by patient him/herself.	Faeces for FIT is easy to obtain, not difficult for patient.	7 - crucial
	Colonoscopy: is additional examination.	Experiencing a colonoscopy is not pleasant and is risky (lesion or perforation of colon, bleeding).	
Resources	Costs of FIT are low (+/- €8) compared to alternative (colonoscopy; +/- €600). Colonoscopy: visit of hospital or diagnostic centre.	Obtaining faeces for FIT can be done at home. Colonoscopy will be done in a hospital or diagnostic centre. The patient must travel to a location.	7 - crucial

Search and select (Methods)

The databases [Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com)] were searched with relevant search terms from 2009 until November 2020. The detailed search strategy is depicted in the Annex (Totstandkoming)/ under the tab Methods. Studies were selected based on the following criteria as described in the PICO. Attachment 1 contains the PRISMA flowchart showing the number of hits, and Attachment 2 contains the reasons of exclusion.

Results

One systematic review (Westwood, 2017) and six other studies (published after the search date of the systematic review (March 2016)) (D'Souza, 2021; Nicholson, 2020; Lue, 2020; Mowat, 2019; Juul, 2018; Hogberg, 2017; Elias, 2016) were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables (Attachment 3). The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables (Attachment 4).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 07-11-2022

Laatst geautoriseerd : 07-11-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- D'Souza N, Georgiou Delisle T, Chen M, Benton S, Abulafi M; NICE FIT Steering Group. Faecal immunochemical test is superior to symptoms in predicting pathology in patients with suspected colorectal cancer symptoms referred on a 2WW pathway: a diagnostic accuracy study. *Gut*. 2021 Jun;70(6):1130-1138. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321956. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33087488; PMCID: PMC8108285.
- Elias SG, Kok L, de Wit NJ, Witteman BJ, Goedhard JG, Romberg-Camps MJ, Muris JW, Moons KG. Is there an added value of faecal calprotectin and haemoglobin in the diagnostic work-up for primary care patients suspected of significant colorectal disease? A cross-sectional diagnostic study. *BMC Med*. 2016 Sep 26;14(1):141. doi: 10.1186/s12916-016-0684-5. PMID: 27666114; PMCID: PMC5036273.
- Grobbée EJ, Wisse PH, Schreuders EH, van Roon A, van Dam L, Zauber AG, Lansdorp-Vogelaar I, Bramer W, Berhane S, Deeks JJ, Steyerberg EW, van Leerdam ME, Spaander MC, Kuipers EJ. Guaiac-based faecal occult blood tests versus faecal immunochemical tests for colorectal cancer screening in average-risk individuals. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Jun 6;6(6):CD009276.
- Högberg C, Karling P, Rutegård J, Lilja M. Diagnosing colorectal cancer and inflammatory bowel disease in primary care: The usefulness of tests for faecal haemoglobin, faecal calprotectin, anaemia and iron deficiency. A prospective study. *Scand J Gastroenterol*. 2017 Jan;52(1):69-75. doi: 10.1080/00365521.2016.1228120. Epub 2016 Sep 14. PMID: 27623716.
- Juul JS, Hornung N, Andersen B, Laurberg S, Olesen F, Vedsted P. The value of using the faecal immunochemical test in general practice on patients presenting with non-alarm symptoms of colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2018 Aug;119(4):471-479. doi: 10.1038/s41416-018-0178-7. Epub 2018 Aug 1. PMID: 30065255; PMCID: PMC6133998
- Lué A, Hijos G, Sostres C, Perales A, Navarro M, Barra MV, Mascialino B, Andalucia C, Puente JJ, Lanás Á, Gomollon F. The combination of quantitative faecal occult blood test and faecal calprotectin is a cost-effective strategy to avoid colonoscopies in symptomatic patients without relevant pathology. *Therap Adv Gastroenterol*. 2020 May 18;13:1756284820920786. doi: 10.1177/1756284820920786. PMID: 32523623; PMCID: PMC7235671.
- Mowat C, Digby J, Strachan JA, McCann R, Hall C, Heather D, Carey F, Fraser CG, Steele RJC. Impact of introducing a faecal immunochemical test (FIT) for haemoglobin into primary care on the outcome of patients with new bowel symptoms: a prospective cohort study. *BMJ Open Gastroenterol*. 2019 May 4;6(1):e000293. doi: 10.1136/bmjgast-2019-000293. PMID: 31275586; PMCID: PMC6577357.
- Nicholson BD, James T, Paddon M, Justice S, Oke JL, East JE, Shine B. Faecal immunochemical testing for adults with symptoms of colorectal cancer attending English primary care: a retrospective cohort study of 14 487 consecutive test requests. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 Sep;52(6):1031-1041. doi: 10.1111/apt.15969. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32677733.
- Westwood M, Lang S, Armstrong N, van Turenhout S, Cubiella J, Stirk L, Ramos IC, Luyendijk M, Zaim R, Kleijnen J, Fraser CG. Faecal immunochemical tests (FIT) can help to rule out colorectal cancer in patients presenting in primary care with lower abdominal symptoms: a systematic review conducted to inform new NICE DG30 diagnostic guidance. *BMC Med*. 2017 Oct 24;15(1):189. doi: 10.1186/s12916-017-0944-z. PMID: 29061126; PMCID: PMC5654140.

Coloscopie

Uitgangsvraag

Is een coloscopie (als aanvulling op anamnese en lichamelijk onderzoek) aan te bevelen bij patiënten met PDS, die geen alarmsymptomen hebben en een negatieve calprotectinetest hebben?

Aanbeveling

Aanvullend onderzoek, zoals een coloscopie, heeft niet tot doel om PDS aan te tonen, maar om andere aandoeningen minder waarschijnlijk te maken.

Leg aan de patiënt uit dat:

- de diagnose PDS een “positieve” diagnose is, die wordt gesteld op basis van het typische klachten patroon en niet op basis van aanvullende onderzoek zoals coloscopie.
- een coloscopie niet zinvol is (geen toegevoegde waarde heeft) bij patiënten met PDS die geen alarmsymptomen en/of een negatieve calprotectine-test (afkapwaarde <100 microgram/gram feces) hebben.

Zie ook de submodule Voorlichting en advies.

Overweeg aanvullende diagnostiek in de tweede lijn, waaronder coloscopie, bij patiënten met kenmerken (waaronder alarmsymptomen) die een andere aandoening waarschijnlijker maken dan PDS als oorzaak van de klachten:

- een positieve calprotectinetest (>100 mg/g feces), en/of
- ≥ 1 alarmsymptomen;
- rectaal bloedverlies;
- verandering in stoelgang naar dunnere of vastere consistentie en/of andere frequentie (3 maal of vaker per dag of juist < 1 keer per dag) van ontlasting of diarree gedurende > 2 weken;
- nachtelijke diarree;
- onbedoeld en onverklaard gewichtsverlies;
- begin van de klachten bij ≥ 50 jaar;
- eerstegraadsfamilielid met inflammatoire darmziekte of coeliakie, of met colorectaal-, ovarium- of endometriumcarcinoom < 70 jaar.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie

Er werden geen onderzoeken gevonden die voldeden aan de PICO en geïncludeerd konden worden in de literatuursamenvatting. Op basis van het literatuuronderzoek kunnen dus geen conclusies worden getrokken over de toegevoegde waarde van een coloscopie bij patiënten die voldoen aan de Rome-criteria, geen alarmsymptomen en een negatieve calprotectinetest hebben. Enige bevindingen uit de onderzoeken van Chey (2010), Kok (2012) en Asghar (2020) zijn belangwekkend.

- Chey 2010 laat zien dat bij PDS-patiënten (niet subtype C) zonder alarmsymptomen niet vaker een organische aandoening gevonden wordt dan in gezonde controlepersonen. Dit betreft echter een patiënt-controleonderzoek en bij deze patiënten is geen calprotectinetest uitgevoerd [Chey 2020].
- Kok 2012 laat zien dat wanneer een patiënt aan de Rome-criteria voldoet en geen alarmsymptomen heeft, bij coloscopie zelden een organische darmaandoening wordt gevonden [Kok 2012].
- Asghar 2020 had te weinig patiënten geïnccludeerd die geen alarmsymptomen hebben om goed gebruik te kunnen maken van dit onderzoek [Asghar 2020].

Kwaliteit van het bewijs

Niet van toepassing

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Het voordeel van een coloscopie kan zijn dat de patiënt gerustgesteld is dat aan de klachten geen organische darmziekte ten grondslag ligt. Uit onderzoek blijkt echter dat veel patiënten ook na een coloscopie niet gerustgesteld zijn (Spiegel 2005). Ook uit eigen ervaring van de werkgroep blijkt dat een deel van de patiënten met PDS-klachten en een negatieve coloscopie de arts na een tijdje opnieuw bezoekt. Daarnaast zijn aan het uitvoeren van een coloscopie risico's verbonden zoals perforatie of een bloeding. Bovendien is het onderzoek belastend voor de patiënt.

Het is belangrijk dat de patiënt goed geïnformeerd wordt over de diagnose PDS. Soms denkt een patiënt dat iedereen een coloscopie nodig heeft om PDS aan te tonen, terwijl een coloscopie geen PDS kan aantonen maar bedoeld is om organische aandoeningen aan te tonen dan wel uit te sluiten. De diagnose PDS kan zonder coloscopie worden vastgesteld. De huisarts weet niet altijd hoe duidelijk uit te leggen dat een coloscopie niet nodig is voor het stellen van de diagnose. Voor handvatten over voorlichting, zie de module Organisatie van zorg (paragraaf Voorlichting).

Kosten

Een coloscopie wordt in het ziekenhuis uitgevoerd en daar zijn over het algemeen (hoge) kosten aan verbonden. Kosten voor een endoscopie van het colon waren in 2020 rond de € 450.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De huisarts verwijst bij vermoeden van een organische aandoening naar een mdl-arts voor advies en analyse met eventueel coloscopie. In deze gevallen is de indicatie het aantonen of uitsluiten van een inflammatoire darmziekte of vermoeden op maligniteit. De verwachting is dat sinds het invoeren van het bevolkingsonderzoek naar darmkanker, verwijzingen vanwege een vermoeden van maligniteit in aantal zullen afnemen.

Wanneer een patiënt doorverwezen wordt voor klachten passend bij PDS, maar er bestaat diagnostische twijfel ten aanzien van de mogelijke aanwezigheid van een organische aandoening, dan heeft het de voorkeur om naar de mdl-arts te verwijzen voor intake en lichamelijk onderzoek, en niet primair voor een coloscopie. Op basis van de intake door de mdl-arts wordt het vervolgbeleid bepaald, met indien nodig eventueel een coloscopie. Soms helpt de expertise van de mdl-arts ook om de patiënt te overtuigen dat een coloscopie niet nodig is.

Rationale van de aanbeveling: waarom deze aanbeveling?

Op basis van anamnese, lichamelijk onderzoek en een calprotectinetest kan de huisarts een goede inschatting doen op de aan- of afwezigheid van organische aandoeningen. Bij afwezigheid van alarmsymptomen en een negatieve calprotectinetest acht de werkgroep een coloscopie daarom niet van toegevoegde waarde. De risico's, de belasting en de kosten van een coloscopie wegen niet op tegen de zeer kleine kans op het missen van een andere diagnose.

Bij patiënten die een coloscopie hebben ondergaan waarbij geen enkele afwijking wordt gevonden, hanteert het Bevolkingsonderzoek Darmkanker Nederland een termijn van 10 jaar voordat ze weer worden uitgenodigd voor deelname aan het bevolkingsonderzoek. Bij tussentijdse nieuwe klachten zal in overleg met de mdl-arts moeten worden vastgesteld of een coloscopie is aangewezen.

Kenmerken (waaronder alarmsymptomen) die een andere (somatische) aandoening waarschijnlijker maken dan PDS als oorzaak van de klachten:

- rectaal bloedverlies
- verandering in stoelgang naar dunnere of vastere consistentie en/of andere frequentie (3 maal of vaker per dag) van ontlasting of diarree gedurende > 2 weken
- onachtelijke diarree
- onbedoeld en onverklaard gewichtsverlies
- begin van de klachten bij ≥ 50 jaar
- eerstegraadsfamilielid met inflammatoire darmziekte of coeliakie, of met een colorectaal, ovarium- of endometriumcarcinoom < 70 jaar.

Microscopische colitis

Hevige waterige diarree en een negatieve of licht verhoogde calprotectinetest kunnen duiden op microscopische colitis. Het betreft vaak vrouwen van middelbare leeftijd (>50 jaar), die meestal ook 's nachts klachten hebben. Wanneer klachten langdurig zijn, wordt een verwijzing naar een mdl-arts geadviseerd. Door een afwachtend beleid te voeren bij PDS-gerelateerde klachten, kan er sprake zijn van een vertraagde (niet-levensbedreigende) diagnose. De diagnose microscopische colitis wordt gesteld op basis van colonbiopten verkregen bij coloscopie.

Onderbouwing

Achtergrond

Bij patiënten met PDS-klachten die voldoen aan de Rome-IV-criteria zijn het ontbreken van alarmsymptomen (zie hieronder) en een negatieve calprotectinetest een sterke bevestiging van de diagnose PDS.

Alarmsymptomen of een positieve calprotectinetest zijn redenen om verder onderzoek uit te voeren om een organische aandoening of maligniteit uit te sluiten. Toch worden er nog coloscopieën gedaan bij patiënten met typische PDS-klachten zonder alarmsymptomen. Om de vraag te beantwoorden wanneer een coloscopie geïndiceerd is, kijken we naar de toegevoegde waarde van een coloscopie bij patiënten die voldoen aan de Rome-IV-criteria, met een negatieve calprotectinetest en zonder alarmsymptomen.

Conclusies

Not applicable.

Samenvatting literatuur

Description op studies

Our literature search did not identify studies that met our selection criteria. However, below we narratively describe the results of studies that do not meet our criteria but that provide information that can be valuable for decision making.

Chey (2010) conducted a prospective case control study including patients with suspected non-constipation-predominant IBS (Rome II) who underwent colonoscopy with rectosigmoid biopsies. Healthy persons undergoing colonoscopy for colorectal cancer screening or polyp surveillance comprised the control group. Patients reporting "alarm symptoms" including unexplained weight loss (> 10 lb over 6 months), fever, significant gastrointestinal bleeding (patients with spotting of red blood on the toilet tissue after a bowel movement were eligible), or those reporting a family history of a first degree relative with colon cancer, celiac disease, or IBD were not eligible for enrollment. 466 suspected IBS patients and 451 controls were enrolled.

Table 1. Colonoscopic and histological findings in IBS patients and controls

Colonoscopic findings	IBS patients: number (%)	controls: number (%)	significance
Polyps	68 (14.6)	155 (34.4)	P < 0.0001
Mass	0 (0)	1 (0.2)	P NS
Mucosal erythema or ulceration	23 (4.9)	8 (1.8)	P < 0.01
Diverticulosis	41 (8.8)	96 (21.3)	P < 0.0001
Angiodysplasia	1 (0.2)	2 (0.4)	P NS
Hemorrhoids	85 (18.2)	74 (16.4)	P NS
Anal fistula	0 (0)	1 (0.2)	P NS

IBS= irritable bowel syndrome, NS=not significant

Table 2. Histological findings in IBS patients and controls

Histological findings	IBS patients: number (%)	Controls: number (%)	significance
Adenomas	36 (7.7)	118 (26.1)	P < 0.0001
Hyperplastic polyps	39 (8.4)	52 (11.5)	P NS
Colorectal Adenocarcinoma	0 (0.0)	1 (0.2)	P NS
IBD	2 (0.4)	0	P NS
Microscopic colitis	7 (1.5)	N/A	P N/A
Solitary rectal ulcer Syndrome	1 (0.2)	1 (0.2)	P NS

IBS=irritable bowel syndrome, NS=not significant, N/A=not applicable

Kok (2012) studied 810 patients with lower gastrointestinal complaints suggestive for organic bowel disease who were referred by their general practitioner for secondary care colonoscopy. Fulfilment of the Rome III criteria was ascertained by a questionnaire. General practitioners recorded the presence or absence of alarm symptoms. Alarm symptoms were defined as: rectal bleeding, change in bowel habit and weight loss, and the GPs estimate of the patients' organic bowel disorder risk. Out of the 810 patients, organic bowel disease (colorectal cancer, advanced adenomas (> 1 cm), IBD or Diverticulitis) was diagnosed in 141 participants (17%), 431 patients (53%) were diagnosed with nonorganic bowel disease, and 238 (29%) patients did not get a diagnosis based on the colonoscopy. Overall, 222 (27%) fulfilled the Rome III criteria, and only 39 participants (5%) fulfilled the Rome criteria and lacked alarm symptoms. Participants who fulfilled the Rome III criteria had a significantly lower risk of organic bowel disease compared with participants who did not [12% (95% CI 8–17) vs. 20% (95% CI 17–23), $P < 0.01$]. The lowest risk for organic bowel disease was observed in patients without alarm symptoms who fulfilled the Rome III criteria (3%, 95% CI 0–14). Also a younger age lowered the risk of having organic bowel disease.

Asghar (2020) determined the diagnostic yield of colonoscopy in patients with symptoms compatible with a functional bowel disorder. 646 Patients fulfilled the Rome IV criteria for functional bowel disorders: IBS (56%), functional diarrhea (27%) and functional constipation (17%). Almost all included patients had alarm features (98%). Alarm features were defined as: age of symptom onset ≥ 45 years, recent change in bowel habit, rectal bleeding in the absence of documented bleeding haemorrhoids or anal fissures, unintentional weight loss, nocturnal bowel symptoms, family history of colorectal cancer or inflammatory bowel disease, abnormal GI examination (i.e. palpable abdominal/rectal mass or lymphadenopathy), evidence of iron deficiency anaemia on blood testing, evidence of inflammation on blood or stool testing. The combined prevalence of organic disease was 12%, being lowest for functional constipation and IBS-constipation (~6% each), followed by IBS-mixed (~9%), and highest amongst functional diarrhea and IBS-diarrhea (~17% each). For the 11 patients without alarm features the colonoscopy was normal.

-

Results

Not applicable.

Level of evidence of the literature

Not applicable.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What is the diagnostic yield of a coloscopy in patients who fulfill the Rome criteria and have no alarm symptoms?

Patients	Patients who fulfill the Rome criteria, have no alarm features and negative calprotectin result
Intervention	Anamnesis, physical examination and endoscopy
Control	Anamnesis and physical examination
Outcomes	Diagnostic yield (advanced adenoma (>1 cm), Inflammatory Bowel Disease (IBD), microscopic colitis, malignancy) (crucial)

Relevant outcome measures

The guideline development group considered diagnostic yield as a critical outcome measure for decision making. The working group defined the outcome measures as follows: advanced adenoma (>1 cm), Inflammatory Bowel Disease (IBD), microscopic colitis, malignancy.

Search and select (Methods)

The databases [Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com)] were searched with relevant search terms from 2000 until 24 november 2020. The detailed search strategy is depicted in the Annex (Totstandkoming)/ under the tab Methods. Studies were selected based on the following criteria as described in the PICO. Attachment 1 contains the PRISMA flowchart showing the number of hits, and Attachment 2 contains the reasons of exclusion.

Results

There were no studies identified that included patients who fulfilled the ROME criteria, had no alarm features and had a negative calprotectin result (<50 µg/g), and compared two groups that had undergone a colonoscopy or no colonoscopy.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 07-11-2022

Laatst geautoriseerd : 07-11-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Asghar Z, Thoufeeq M, Kurien M, Ball AJ, Rej A, David Tai FW, Afify S, Aziz I. Diagnostic Yield of Colonoscopy in Patients With Symptoms Compatible With Rome IV Functional Bowel Disorders. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020 Aug 31:S1542-3565(20)31221-0. doi: 10.1016/j.cgh.2020.08.062. Epub ahead of print. PMID: 32882424.
- Chey WD, Nijckov B, Rubenstein JH, Dobhan RR, Greenston JK, Cash BD. The yield of colonoscopy in patients with non-constipated irritable bowel syndrome: results from a prospective, controlled US trial. Am J Gastroenterol. 2010 Apr;105(4):859-65. doi: 10.1038/ajg.2010.55. Epub 2010 Feb 23. PMID: 20179696; PMCID: PMC2887227.
- Kok L, Elias SG, Witteman BJ, Goedhard JG, Romberg-Camps MJ, Muris JW, Moons KG, de Wit NJ. Application of the Rome III criteria is not likely to reduce the number of unnecessary referrals for colonoscopy in primary care. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2013 May;25(5):568-74. doi: 10.1097/MEG.0b013e32835d4ddd. PMID: 23325277.
- Spiegel BM, Gralnek IM, Bolus R, Chang L, Dulai GS, Naliboff B, Mayer EA. Is a negative colonoscopy associated with reassurance or improved health-related quality of life in irritable bowel syndrome? Gastrointest Endosc. 2005 Dec;62(6):892-9. doi: 10.1016/j.gie.2005.08.016. PMID: 16301033.

Behandeling van PDS

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 07-11-2022

Laatst geautoriseerd : 07-11-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Voeding

Uitgangsvraag

Wat is het advies ten aanzien van voeding bij patiënten met PDS?

Aanbeveling

1. Adviseer patiënten met PDS de Richtlijnen goede voeding 2015 te volgen.
2. Bij gebruik van 1 of enkele duidelijke voedingsgerelateerde triggers zoals gasvormers, lactose, frisdrank, overmatig vet, pittige kruiden, cafeïne, alcohol, sorbitol, kunstmatige zoetstoffen en tarwezemelen kan de voeding hierop aangepast worden. Uitgangspunt is het behoud van een evenwichtig voedingspatroon.
3. Overweeg het gebruik van psylliumvezels (zonder hulpstoffen zoals sorbitol, inuline of aspartaam) als mogelijke aanvulling op de adviezen over goede voeding, wanneer deze adviezen onvoldoende verbetering geven, of wanneer de voeding te weinig vezels bevat:
 - Dosering 1-3 sachets per dag.
 - Bespreek de voordelen (klachtenverlichting, weinig bijwerkingen) en nadelen (smaak, kosten, enige gasvorming, met name in de eerste week toename van buikklachten).
 - Adviseer de vochtinname aan te passen op grond van de consistentie van de ontlasting (dat wil zeggen met veel vocht bij obstipatie, en met weinig bij diarreeklachten).
4. Verwijs patiënten met PDS laagdrempelig naar de diëtist voor voedingsadvies:
 - wanneer er meerdere voedingsgerelateerde triggers bestaan
 - wanneer er sprake is van een onevenwichtig voedingspatroon
 - als de patiënt (als mogelijke volgende stap in de dieetbehandeling) in aanmerking zou kunnen komen voor het laag-FODMAP-dieet.

Zie het factsheet Voedingsadvies bij PDS is maatwerk voor wat de diëtist kan betekenen voor een patiënt met PDS.

Voor de praktische uitwerking voor de diëtist, zie bijlage.

We bevelen een glutenvrij dieet bij PDS niet aan.

Gebruik bij verwijzing naar een diëtist bij voorkeur de verwijfsreden 'Dieetbehandeling bij PDS' omdat de diëtist dan aan de hand van het diëtistisch onderzoek maatwerkgericht een dieetbehandelplan kan opstellen.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

In deze uitgangsvragen onderzochten we de effectiviteit van het glutenvrije dieet, het laag-FODMAP-dieet,

het NICE-IBS-dieet en psylliumvezels bij patiënten met PDS. Er zijn diverse RCT's uitgevoerd naar glutenvrij dieet, laag-FODMAP-dieet en psylliumvezels bij patiënten met PDS. De diëten werden afzonderlijk van elkaar vergeleken met een controledieet. Het NICE-IBS-dieet werd alleen beschreven als controledieet, maar is in feite al een dieetinterventie.

Over het NICE-IBS-dieet in vergelijking met het gebruikelijke voedingspatroon is geen relevante literatuur gevonden, dus kan over de effectiviteit van dit dieet geen conclusie worden getrokken. De plaats van de diëten ten opzichte van elkaar is dus niet bestudeerd.

Hieronder beschrijven we kort de resultaten, en de voor- en nadelen van de 4 diëten afzonderlijk.

Glutenvrij dieet

De geïdentificeerde onderzoeken beschreven de uitkomstmaten buikpijn, algemene verbetering en verlichting van klachten. Kwaliteit van leven werd niet beschreven. De bewijskracht was zeer laag en daarmee kunnen ook geen uitspraken worden gedaan over de effectiviteit van een glutenvrij dieet bij patiënten met PDS. Het volgen van een glutenvrij dieet is intensief en heeft een grote sociale en financiële impact. Bovendien bevatten glutenvrije producten vaak meer vet, suiker en zout en minder vezels, vitamines en mineralen dan de reguliere producten, wat ongunstig is voor de algehele gezondheid. Gezien de aanzienlijke publieke interesse in dit type dieetbehandeling dient middels gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken meer bewijs te worden verzameld. Temeer omdat de mogelijke verbetering na een glutenvrij dieet niet door het elimineren van gluten per se wordt veroorzaakt, maar mogelijk door reductie van inname van fructanen (een FODMAP) of zogenaamde Amylase Trypsin Inhibitors (ATI's). ATI's zijn specifieke eiwitten die je in alle glutenbevattende granen vindt en ook een immunologische reactie kunnen uitlokken (Shewry, 2021). Over het algemeen is een glutenvrije voeding minder gezond (meer vet, suiker en zout en minder vezels, vitamines en mineralen dan de reguliere producten) en zijn de gezondheidsrisico's op de langere termijn onbekend.

Laag FODMAP-dieet

De geïnccludeerde onderzoeken beschreven de uitkomstmaten buikpijn, global improvement, kwaliteit van leven en verlichting van klachten. De bewijskracht was laag tot zeer laag. Het laag-FODMAP-dieet lijkt een klinisch relevant effect te hebben op de uitkomstmaat algemene verbetering. Over de uitkomstmaten buikpijn, kwaliteit van leven en verlichting van klachten kunnen geen uitspraken worden gedaan omdat het bewijs op deze uitkomstmaten zeer laag is. Meta-analyses van de uitkomstmaat algemene verbetering laten zien dat het effect van het laag-FODMAP-dieet groter is wanneer het wordt vergeleken met het normale dieet van de patiënt of met een hoog-FODMAP-dieet, dan wanneer het wordt vergeleken met een alternatief dieet – vaak een (aangepast) NICE-IBS-dieet dat relatief weinig FODMAP's bevat.

Een belangrijke aantekening hierbij is dat de metingen in de onderzoeken plaatsvonden op het moment dat alle hoog-FODMAP-producten al enkele weken vermeden waren, maar niet na de herintroductieperiode. Hoe het laag-FODMAP-dieet scoort op de gedefinieerde uitkomstmaten na herintroductie van FODMAP's is dus niet bekend.

Ook de langetermijneffecten van het laag-FODMAP-dieet zijn nog niet bekend. FODMAP's vormen het substraat voor het darmmicrobioom en depletie van deze koolhydraten kan nadelige effecten hebben op de

samenstelling en de activiteit van het microbioom. Bovendien zijn FODMAP's ook een bron van korteketenvezuren, die een positief effect hebben op het darmepitheel (bron van energie en antioxidante werking) (Hamer, 2008).

Belangrijk is dat het laag-FODMAP-dieet, in tegenstelling tot veel andere diëten, niet bedoeld is om langere tijd te volgen. Het laag-FODMAP-dieet is alleen bedoeld om uit te zoeken op welke FODMAP's de patiënt reageert en op welke niet. Binnen een paar maanden is het dieet klaar en gaat de patiënt weer 'normaal' eten zonder de FODMAP's die veel klachten geven.

FODMAP's hebben een osmotisch effect en zijn substraten voor bacteriële fermentatie, en zullen dus vooral diarree, krampen en overmatige gasvorming veroorzaken. Dat geldt in het bijzonder voor mensen met de viscerale overgevoeligheid die kenmerkend is voor PDS.

Het laag-FODMAP-dieet vergt veel inspanning van de patiënt en mag alleen gevolgd worden onder begeleiding van een diëtist vanwege het risico op deficiënties bij verkeerde toepassing. In samenspraak met de diëtist vermijdt de patiënt 2-6 weken lang alle producten uit het normale dieet die veel FODMAP's bevatten en vervangt die door producten die weinig FODMAP's bevatten. De keuze aan voedingsmiddelen is dus beperkt. Wanneer de PDS-klachten tijdens de eliminatieperiode verminderen, worden de geëlimineerde voedingsmiddelen onder begeleiding van de diëtist stuk voor stuk opnieuw geïntroduceerd en wordt gemonitord hoe de patiënt erop reageert. Vooralsnog zijn er geen onderzoeken verricht naar deze herintroductiefase en naar de klachten die PDS-patiënten daarna ervaren.

Gezien de intensieve aard van het dieet kan, in overleg met de diëtist, eerst worden gepoogd een aantal FODMAP-rijke producten te beperken alvorens over te gaan tot een volledig laag-FODMAP-dieet. Voor deze specifieke benadering is echter geen wetenschappelijk bewijs voorhanden.

NICE dieet

Er is geen relevante literatuur gevonden waarin het NICE-IBS-dieet wordt vergeleken met het gebruikelijke voedingspatroon bij patiënten met PDS. Er kan daarom geen conclusie worden getrokken over de uitkomstmaten bij dit dieet. Patiënten met PDS hebben vaak een ongezond eetpatroon: vezelarm en vetrijk, zeer eenzijdig of zeer onregelmatig. Uit de praktijk blijkt dat patiënten doorgaans al een stuk minder klachten ervaren door normalisering van hun voeding. Het NICE-IBS-dieet sluit in grote lijnen aan bij de Richtlijnen goede voeding 2015 van de Gezondheidsraad, met een extra beperking van voedingsmiddelen die PDS-klachten kunnen uitlokken, zoals gasvormers, cafeïne, alcohol en frisdranken. Het NICE-IBS-dieet bevat relatief weinig FODMAP's en is minder restrictief dan bijvoorbeeld het FODMAP-dieet, maar toch kan ook dit dieet voor de patiënt lastig op te volgen zijn, niet alleen omdat veranderen van (voedings)gedrag moeilijk is, maar ook omdat het individueel bepaald is welke voedingsmiddelen de PDS-klachten triggeren, in welke hoeveelheden en op welk moment.

Omdat de klachten zo uiteenlopen blijft voedingsadvies maatwerk. Wanneer de patiënt hiervoor openstaat, kan de diëtist ondersteunend en motiverend zijn bij de verandering van voedingsgedrag en helpen om voedingstriggers te elimineren en te onderzoeken. Daarnaast zal de diëtist een adequate voedingsinname waarborgen.

Psylliumvezels

De geïdentificeerde systematische review beschreef enkel de uitkomstmaat 'algemene verbetering'. De bewijskracht voor deze uitkomstmaat was redelijk: het gebruik van psylliumvezels heeft een positief effect op de algemene verbetering, maar informatie over de dosis ontbreekt. De follow-upduur van de geïncludeerde onderzoeken is kort en dus is het lastig om uitspraken te doen over de voordelen van psylliumvezels op de lange termijn. Psylliumvezels zijn beperkt fermenteerbaar door colonbacteriën en geven daardoor weinig gasvormingsklachten. Bij obstipatie is voldoende vochtinname essentieel om coprostase te voorkomen. Bij diarree daarentegen moeten psylliumvezels met zo min mogelijk vocht ingenomen worden. Op basis van klinische ervaring lijken de bijwerkingen gering.

Algemene aandachtspunten bij diëten

Patiënten mijden vaak bepaalde voedingsmiddelen op eigen initiatief door een geconditioneerde, maar vaak maladaptieve respons als gevolg van door voeding uitgelokte darmklachten. Als de voeding te eenzijdig wordt, kan dit ook negatieve gevolgen hebben op de gezondheid en het microbiom [Learning 2019]. Er kan dan een neerwaartse spiraal ontstaan. Het is belangrijk om de patiënt hierop te wijzen omdat dit op termijn kan leiden tot een eetstoornis zoals Avoidant Restrictive Food Intake Disorder (ARFID).

Het gevaar van eliminatiediëten zoals het glutenvrij of het laag-FODMAP-dieet is de kans op voedingsdeficiënties, zowel in kwantitatieve als kwalitatieve zin, en op een te restrictief eetpatroon. Derhalve is het noodzakelijk om een dergelijke dieetinterventie onder begeleiding van een ter zake kundige diëtist uit te voeren.

Terughoudendheid met betrekking tot eliminatiediëten is belangrijk bij patiënten met kenmerken die wijzen op een eetstoornis (onder andere ARFID) of wanneer er aanwijzingen voor een onderliggende angst- of paniekstoornis zijn. Verwijs de patiënt in dat geval naar een psycholoog.

Kwaliteit van bewijs

- Glutenvrij dieet: kwaliteit van bewijs zeer laag.
- Laag-FODMAP-dieet: bewijskracht voor de korte termijn laag tot zeer laag, mede door kleine aantallen, gebrek aan blindering en heterogeniteit in de onderzoeken. Voor de lange termijn zijn er nog niet voldoende onderzoeken.
- NICE-dieet: geen onderzoeken geïncludeerd.
- Psylliumvezels: bewijskracht laag.

De gekozen uitkomstmaten zijn subjectief en kunnen op veel verschillende manieren gemeten worden. Bij de uitkomstmaat 'verlichting van klachten' worden verschillende klachten gemeten die per onderzoek kunnen verschillen.

Het blinderen van patiënten was in veel onderzoeken niet mogelijk. Ook al gaven de onderzoekers aan dat de patiënten geblindeerd werden, dan nog konden de deelnemers eenvoudig achterhalen of zij in de interventiegroep of controlegroep waren geplaatst.

Bovenstaande punten maken het poolen van resultaten complex of niet mogelijk.

Waarden en voorkeuren van de patiënt

Van de PDS-patiënten rapporteert 80% dat de klachten een relatie hebben met hun voedingsinname (Böh, 2013). Afhankelijk van motivatie, voorkeuren en bereidheid om het voedingsgedrag aan te passen, kan een gepaste dieetinterventie worden aangeboden. Het volgen van een dieet kan voor een deel van de PDS-patiënten tijdelijk zwaar zijn, maar veel patiënten hebben dat er wel voor over. Immers, het merendeel ervaart dat de voeding invloed heeft op de klachten. De meeste patiënten begrijpen ook het principe van eliminatie en provocatie om persoonlijke triggers op te sporen. De dieetbehandeling vergt wel enige inspanning van de patiënt zelf; de zorgverlener heeft hierbij een adviserende en ondersteunende rol. Het is belangrijk om ook de verwachtingen te bespreken; aanpassingen van het dieet zullen over het algemeen niet leiden tot klachtenvrij kunnen eten, aangezien PDS-klachten multifactorieel bepaald worden.

Kosten

- Glutenvrije producten zijn over het algemeen duurder dan reguliere producten.
- De kosten van een laag-FODMAP-dieet verschillen niet erg van een eetpatroon volgens de Richtlijnen goede voeding.
- De kosten van het NICE-IBS-dieet verschillen weinig van een eetpatroon volgens de Richtlijnen goede voeding.
- De kosten van psylliumvezels variëren per merk en worden niet vergoed.
- Het tarief van een diëtist is ongeveer € 60-70 per uur. In 2022 vergoedt de basisverzekering de eerste 3 behandeluren bij een diëtist; dit gaat af van het eigen risico. De behandeling kan worden verdeeld over meerdere zorgjaren. Een aanvullende verzekering vergoedt vaak meer uren. De beperkte vergoeding van diëtetiek vanuit het basispakket kan een belemmerende factor zijn voor patiënten, zeker als het eigen risico nog niet aangesproken is.

Aanvaardbaarheid

Glutenvrij dieet

Het is maatschappelijk aanvaardbaar om zelf minder gluten te gebruiken als er een verband met buikklachten wordt ervaren, maar gezien het beperkte bewijs en de gezondheidsrisico's op de lange termijn is er medisch gezien geen reden om dit dieet te adviseren. Patiënten die de onzekerheid over de effectiviteit geen probleem vinden en die voldoende gemotiveerd zijn, staat het vrij dit dieet toch te volgen. Daarbij moet wel gewezen worden op de financiële en sociale impact. Restaurants, horeca, winkels, bakkers en feestjes bij familie en bekenden zijn vaak niet ingericht op een glutenvrij dieet.

Laag FODMAP dieet

Het wordt algemeen aanvaard dat mensen hun dieet aanpassen om minder klachten te hebben. De sociale en financiële impact van het laag-FODMAP-dieet is minder groot dan van het glutenvrije dieet, maar toch aanzienlijk. Herintroductie van FODMAPs is essentieel in verband met het voorkomen van deficiënte voeding/gezondheidsrisico's op de lange termijn.

NICE-dieet

Het wordt algemeen aanvaard dat mensen hun dieet aanpassen om minder klachten te hebben. Het NICE-IBS-dieet overlapt met de Richtlijnen goede voeding 2015 en zal waarschijnlijk geaccepteerd worden door de patiënt.

Psylliumvezels

Het wordt over het algemeen aanvaard dat mensen iets innemen (anders dan medicatie) om minder klachten te hebben.

Haalbaarheid en implementatie

Glutenvrij dieet

Een glutenvrij dieet vergt gezien de restrictieve aard substantiële inspanningen van de patiënt. Het is belangrijk zich bewust te zijn van het risico op deficiënties bij het weglaten van gluten uit het dieet. Glutenvrije producten bevatten vaak meer vetten en suikers, en weinig vezels, ijzer, zink, magnesium en vitamine B. Bij de overgang naar een glutenvrij dieet is voedingseducatie en begeleiding van een diëtist met kennis van glutenvrije voeding raadzaam.

Laag FODMAP-dieet

Een laag-FODMAP-dieet vergt gezien de restrictieve aard substantiële inspanningen van de patiënt. Het is een tijdelijk dieet dat bedoeld is om uit te zoeken welke groepen voedingsmiddelen klachten geven, en is niet geschikt voor de lange termijn. Het volgen van een laag-FODMAP-dieet mag alleen gebeuren onder begeleiding van een diëtist met kennis van dit dieet. De beschikbaarheid van diëtisten met specifieke kennis over het laag-FODMAP-dieet kan een belemmering zijn.

NICE dieet

Het NICE-IBS-dieet is deels vergelijkbaar met de Richtlijnen goede voeding 2015. Het maakt deel uit van een breder concept van gezonde leefstijl en hangt samen met algemene gezondheidsvaardigheden. Mensen met lage gezondheidsvaardigheden zullen doorgaans meer moeite hebben met de therapietrouw.

Psylliumvezels

Psylliumvezels zijn afkomstig van de zaden en zaadhuiden van de plant *Plantago ovata*. Het feit dat dit geen farmacologisch (chemisch) supplement is, kan mensen aanspreken. Psylliumvezels zijn vrij verkrijgbaar bij drogist, supermarkt en online. Bepaalde psylliumvezelpreparaten bevatten echter toevoegingen (bijvoorbeeld sorbitol, een FODMAP) die juist bij PDS-patiënten voor een toename van klachten zorgen.

Dieetbehandeling

De meeste huisartsenpraktijken hebben al een korte lijn met een diëtistenpraktijk. De diëtist werkzaam in het gezondheidscentrum, de huisartsenpraktijk of de afdeling diëtetiek van het regionale ziekenhuis beschikt over een regionale sociale kaart van diëtisten en hun specialismen, zoals de subspecialisatie 'PDS/laag-FODMAP'.

Terughoudendheid met betrekking tot een eliminatiedieet is belangrijk bij patiënten met kenmerken die wijzen op een eetstoornis (zoals ARFID) of wanneer er aanwijzingen zijn voor een onderliggende angst- of paniekstoornis. Verwijs de patiënt in dat geval naar een psycholoog of andere ter zake kundige zorgprofessional.

Rationale van de aanbeveling: Waarom deze aanbeveling?

Patiënten met PDS hebben vaak een ongezond eetpatroon en een ongezonde leefstijl. Deze patiënten hebben allereerst baat bij normalisering van hun voeding. De Richtlijnen goede voeding 2015 van de Gezondheidsraad zijn gericht op de algemene bevolking. Bepaalde voedingsmiddelen uit deze richtlijnen kunnen (tijdelijk) PDS-klachten triggeren, daarom is het raadzaam deze triggers te onderzoeken en zo nodig (tijdelijk) te verminderen of te elimineren. Uit onderzoek blijkt dat mensen die ernstige PDS-symptomen ervaren, vaker en heviger reageren op voedingstriggers (Rijnaarts, 2021). Angst-gerelateerd aan gastro-intestinale klachten kan de reactie op voedingstriggers versterken.

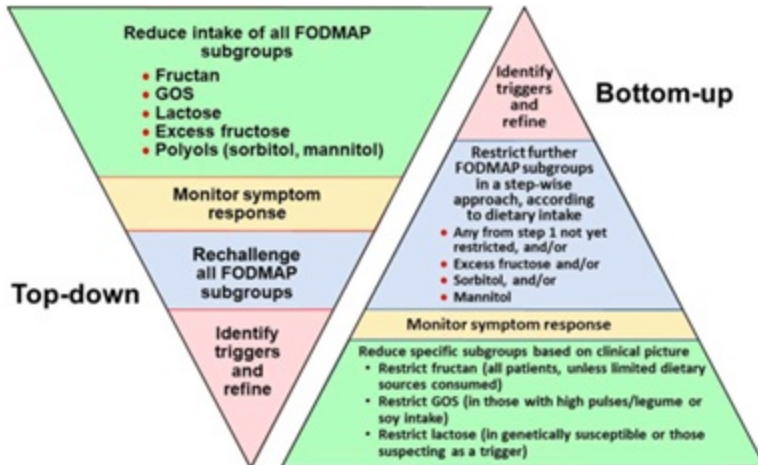
Het NICE-IBS-dieet geeft richting aan het opsporen van voedingstriggers die PDS-klachten kunnen verergeren. Omdat voedingstriggers individueel bepaald worden, is het meestal niet nodig alle voedingstriggers te elimineren en is verminderen of elimineren van alleen de persoonlijke triggers veelal genoeg.

Het onderzoeken van voedingstriggers (moet) bij voorkeur plaatsvinden onder professionele begeleiding van een diëtist en moet gericht zijn op zo min mogelijk (tijdelijke) eliminaties. Indien de PDS-klachten het toelaten, is het advies om de Richtlijnen goede voeding 2015 te volgen en alleen de nodige triggers te beperken of te elimineren.

Bij het bestaan van meerdere voedingsgerelateerde triggers en/of een onevenwichtig voedingspatroon kan een diëtist voedingsadvies geven (zie factsheet Voedingsadvies bij PDS is maatwerk). Geef als verwijzreden bij voorkeur 'Dieetbehandeling bij PDS', dan kan de diëtist aan de hand van het diëtistisch onderzoek maatwerkgericht een dieetbehandelplan opstellen.

Het gebruik van psylliumvezels zou PDS-klachten kunnen verlichten en heeft maar beperkte bijwerkingen. Dit maakt dat psylliumvezels als dieetbehandeling kunnen worden ingezet naast de Richtlijnen goede voeding 2015, vooral als de patiënt te weinig voedingsvezels (groente, fruit, volkoren granen) eet. Verschillende psylliumproducten bevatten hulpstoffen zoals sorbitol of aspartaam, en smaakstoffen voor een verbeterde smaakervaring. Deze hulpstoffen kunnen PDS-klachten juist doen verergeren; adviseer daarom psylliumproducten zonder deze hulpstoffen.

Een gepersonaliseerd laag-FODMAP-dieet wordt aanbevolen als mogelijke volgende stap in een dieetbehandeling omdat dit dieet effect kan hebben op de algemene verbetering. Het is bedoeld om uit te zoeken welke groepen voedingsmiddelen klachten geven en niet geschikt voor de lange termijn. Geadviseerd wordt bij dit dieet maatwerk toe te passen en het alleen te volgen onder begeleiding van een diëtist met kennis van dit dieet. Aangezien het klassieke laag-FODMAP-dieet veel vraagt van de patiënt en bij gebrek aan kwalitatief hoogstaand wetenschappelijk onderzoek grotendeels gebaseerd is op klinische ervaring en expertise, valt te overwegen om dit dieet in overleg met de patiënt *bottom-up* aan te pakken in plaats van *top-down* (zie figuur 1). Bij de stapsgewijze bottom-up-aanpak wordt op basis van het diëtistisch onderzoek eerst een selectie van FODMAP's geëlimineerd en de symptoomrespons hierop afgewacht, alvorens het dieet in samenspraak met de patiënt verder te intensiveren (Singh, 2022). Bij de 'klassieke' top-down-aanpak worden gedurende 2-6 weken (bij voorkeur zo kort mogelijk) zoveel mogelijk FODMAP's geëlimineerd, waarna de verschillende FODMAP's weer langzaam stuk voor stuk worden geïntroduceerd en gemonitord.



Figuur 1: Top-down" of "bottom-up" aanpak van het laag FODMAP dieet (bron: Singh, 2022).

Er is onvoldoende wetenschappelijk bewijs voor de effectiviteit van een glutenvrij dieet bij PDS. Derhalve dient dit niet te worden geadviseerd aan patiënten. Als er een sterk vermoeden is dat de patiënt toch op gluten reageert, is het verstandig coeliakie uit te sluiten (zie Anamnese).

Onderbouwing

Achtergrond

Dieetaanpassing is een belangrijke initiële behandelstap bij patiënten met PDS. Er zijn verschillende soorten dieetinterventies en er is veel publieke en wetenschappelijke interesse voor de verschillende diëten. Deze toegenomen aandacht heeft ervoor gezorgd dat meer mensen zich zijn gaan verdiepen in voeding en darmklachten. Het gevaar daarbij is dat er vaak (digitale) bronnen geraadpleegd worden die niet noodzakelijkerwijs de meest accurate informatie weergeven. Veel patiënten volgen een bepaald dieet, vaak op eigen initiatief, zonder adequate (medische of diëtistische) begeleiding. Dit kan leiden tot nadelige gezondheidssuitkomsten, zoals deficiënties of ongewenste gewichtsverandering.

In deze module worden 4 dieetinterventies vergeleken met de Richtlijnen goede voeding 2015 van de Gezondheidsraad. Deze 4 dieetinterventies zijn uitgekozen omdat ze op dit moment populair zijn bij PDS-patiënten en er vragen zijn over de effectiviteit.

Glutenvrij dieet

Gluten is een mengsel van eiwitten dat van nature voorkomt in bepaalde granen, zoals tarwe (waaronder spelt), rogge en gerst. Bij een glutenvrij dieet worden producten die gluten bevatten vermeden. Een gedeelte van de PDS-patiënten geeft aan te denken dat ze overgevoelig of intolerant zijn voor gluten, zonder dat ze coeliakie hebben.

Laag FODMAP-dieet

FODMAP is de verzamelnaam voor een aantal koolhydraten die slecht of niet opgenomen worden in de dunne darm: fermenteerbare oligosacchariden, disacchariden, monosacchariden en polyolen. FODMAP's trekken door hun osmotische werking vocht aan in het darmlumen en dit kan zorgen voor dunne ontlasting.

De fermentatie van deze koolhydraten in het colon leidt bovendien tot overmatige gasvorming. Het laag-FODMAP-dieet is een eliminatiedieet dat berust op het tijdelijk (bij voorkeur zo kort mogelijk) vermijden van de FODMAP-koolhydraten. Na 2-6 weken worden de verschillende groepen koolhydraten weer langzaam een voor een getest. Na meerdere keren testen weet de patiënt welke groepen FODMAP's klachten geven. Daarna kan de patiënt weer 'normaal' eten, zij het met minder of geen van de koolhydraten die tot de FODMAP's behoren die klachten geven.

NICE-PDS

Het NICE-IBS-dieet maakt deel uit van het voedings- en leefstijladvies in de Britse NICE-Guideline Irritable bowel syndrome. Het dieet beschrijft onder andere regelmatig en rustig eten, met aandacht voor voldoende inname van (oplosbare) voedingsvezels en vocht bij beperkte inname van voedingsmiddelen die klachten geven zoals gasvormers, cafeïne, alcohol en frisdranken.

Psyllium

Psylliumvezels zijn oplosbare viskeuze vezels die maar beperkt fermenteerbaar zijn en die veel water kunnen opnemen. Psylliumvezels kunnen zowel bij obstipatie als bij diarreeklachten worden gebruikt om de ontlasting te verbeteren.

Bij obstipatie is het van belang om de psylliumvezels met ruim voldoende vocht in te nemen. De ontlasting wordt dan zachter en zwelt wat op, wat de stoelgang stimuleert. Bij te weinig vochtinname kan hinderlijke coprostase ontstaan.

Bij diarree moeten de psylliumvezels met zo min mogelijk vocht ingenomen worden. Dan kunnen ze in de darm het teveel aan vocht binden en zo de ontlasting juist vaster maken.

Doordat psylliumvezels beperkt fermenteerbaar zijn in het colon geven ze minder gasvormingsklachten dan andere typen vezels (So 2021).

Samenvatting literatuur

Since four different dietary interventions were included in the clinical question, we divided this summary into four parts, each part describing one of the dietary interventions.

1. Gluten free diet

Description of studies

Dionne (2018) conducted a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials examining the efficacy of exclusion diets (low FODMAP and gluten-free diets) in IBS. A search of the literature was conducted in MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials and Cochrane Database of Systematic Reviews until November 2017. RCTs that evaluated an FODMAP exclusion diet versus an alternative or usual diet and assessed improvement in either global IBS symptoms or abdominal pain were included. Data were synthesized as relative risk of symptoms remaining using a random effects model. A total of nine studies were eligible for inclusion. There were two RCTs describing a gluten free diet (111 participants) and seven RCTs comparing a low FODMAP diet with various control interventions (397 participants). Below the two RCT included in this review on a gluten free diet (Biesiekierski and Shahbazkhani) are described in detail.

- **Biesiekierski (2011)** performed a double-blind, randomized, placebo-controlled trial undertaken in patients with IBS who were symptomatically controlled on a gluten-free diet. After a two-week run-in period, participants continued the gluten free diet. After the two-week run-in period, all participants continued the gluten free diet and received in addition two bread slices and one muffin per day for six weeks. In the gluten group the bread and muffin contained gluten (total intake of 16 g / day). In the for the placebo group the bread and muffin were gluten free. with a gluten-free diet for up to six weeks. A total of 34 patients (aged 29 – 59 years, 12% men) completed the study. Nineteen patients were included in the gluten group and fifteen in the gluten free group. The primary outcome was the proportion of patients answering “ no ” on more than half of the symptom assessments to the question. “ Over the last week were your symptoms adequately controlled? ” was asked at the end of each study week or at withdrawal if premature. Secondary outcomes were change in overall and individual gastrointestinal symptoms as assessed by the visual analog scale.
- **Shahbazkhani (2015)** studied the effect of a gluten-free diet on gastrointestinal symptoms in patients with IBS. In a double-blind RCT, 148 IBS patients fulfilling the Rome III criteria were enrolled. The gluten free diet was started in 102 IBS patients; 22 patients found it hard and difficult to continue with the gluten-free diet and subsequently were withdrawn from study. Eighty patients responded to the diet and achieved significant improvement. From this group 8/80 did not follow a strict gluten free diet and were unwilling to continue the diet any further, and the remaining 72 patients commenced on a gluten-free diet for up to six weeks and completed the study. From this group, 35 out of 72 were randomized in the gluten group and 37 out of 72 were in the placebo group for six weeks. The mean age in the gluten group was 44.5 ± 10 years and 43.2 ± 17 years in the placebo group. Six patients (17.1%) in the gluten group and 13 in the placebo group (35.1%) were male. In the second stage after six weeks, patients whose symptoms improved to an acceptable level were randomly divided into two groups; patients either received packages containing powdered gluten (35 cases) or patients received placebo (gluten free powder) (37 cases). Both groups still continued their gluten free diet. Outcomes were assessed using a symptom questionnaire containing the question for the primary outcomes including bloating, abdominal pain, defecation satisfaction, nausea, fatigue and overall symptoms, and scored with visual analogue scale (VAS), with 0 representing no symptoms and 10 indicating severe clinical signs and symptoms.

Zanwar (2016) aimed to evaluate the effects of gluten on IBS symptoms. A double-blind randomized placebo-controlled rechallenge trial was performed in a tertiary care hospital with IBS patients who fulfilled the Rome III criteria. The participants were administered a gluten-free diet for 4 weeks and were asked to complete a symptom-based questionnaire to assess their overall symptoms, abdominal pain, bloating, wind, and tiredness on the visual analog scale (0–100) at the baseline and every week thereafter. The participants who showed improvement were randomly assigned to one of two groups to receive either a placebo (gluten-free breads) or gluten (whole cereal breads) as a rechallenge for the next 4 weeks. Sixty-five patients underwent randomization; 34 received gluten and 31 received placebo. Sixty patient completed the study.

Table 2: Description of study characteristics

Included in SR	RCT	Participants	Study duration	Total intervention / controls	Intervention vs control	Outcome measures
Dionne (2018)	Biesiekierski (2011)	Rome III IBS patients intolerant of gluten but celiac excluded	4 weeks	19/20	Diet spiked with 16g gluten vs placebo	Patients answering "no" to the question "Over the last week were your symptoms adequately controlled?"
Dionne (2018)	Shahbazkhani (2015)	Rome III IBS patients intolerant of gluten but celiac excluded.	6 weeks	37/35	Packages containing powdered gluten vs gluten-free powder in addition to a gluten free diet	"Symptom control" unclear what these symptoms were but it is implied that this includes stool satisfaction, pain, and bloating.
	Zanwar (2016)	ROME III IBS criteria, tertiary care	4 weeks	34/31	Gluten containing bread vs gluten free bread in addition to a gluten free diet	Abdominal pain, relief of symptoms

Results

Summary of Findings Table 3.

Outcome	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain text summary
		Advice healthy nutrition	Gluten free diet		
Abdominal pain	Based on data from 166 patients in 3 studies Follow up 4-6 weeks	Two studies reported that the severity score for pain was significantly higher for those consuming the gluten diet compared to the gluten free diet. One study reported no statistically significant difference.		Very Low Severe risk of bias, severe indirectness, severe imprecision ¹	We are uncertain about the effect of a gluten free diet on abdominal pain in IBS patients.
Global improvement	Hazard Ratio: 0.42 (CI 95% 0.11 - 1.55) Based on data from 111 patients in 2 studies Follow up 6 weeks	727 per 1000	286 per 1000	Very Low Severe risk of bias, severe imprecision, severe indirectness ²	We are uncertain about the effect of a gluten free diet on global improvement in IBS patient
Quality of life	x	x		No Grade	x
Relief of symptoms	Based on data from 166 patients in 3 studies Follow up 4-6 weeks	1: Over the entire study period, the severity scores of pain, satisfaction with stool consistency, and tiredness were significantly higher for those consuming the gluten diet. No adequate control of symptoms gluten n = 13/19 (68%), gluten free: n = 6/15 (40 %) 2. Patients in the gluten-containing group exhibited worsening of symptoms, with significantly higher weekly median overall symptom VAS, compared to those in the gluten free group (P <0.05). 3. Gluten: symptoms were controlled in nine patients (25.7%), gluten free: symptoms were controlled in 31 patients (83.8%)		Very Low Severe risk of bias, severe imprecision, severe indirectness ³	We are uncertain about the effect of a gluten free diet on reducing gastrointestinal symptoms in IBS patients.

1. **Risk of bias:** Serious. Incomplete data and / or a lot of drop-out of participants (loss to follow up);
Indirectness: Serious. Only patients who showed improvement on a gluten-free diet were enrolled in some of the studies; **Imprecision:** Serious. Low number of patients (<100) / Average number of patients (100-300);
2. **Risk of bias:** Serious. Incomplete data and / or a lot of drop-out of participants (loss to follow up);
Indirectness: Serious. Only patients who showed improvement on a gluten-free diet were enrolled in the studies; **Imprecision:** Serious. Low number of patients (<100) / Average number of patients (100-300);
3. **Risk of bias:** Serious. Incomplete data and / or a lot of drop-out of participants (loss to follow up);
Indirectness: Serious. Only patients who showed improvement on a gluten-free diet were enrolled in the studies; **Imprecision:** Serious. Low number of patients (<100) / Average number of patients (100-300);

Abdominal pain

Biesiekierski (2011) found that, over the entire study period, the severity score for pain was statistically significantly higher for those consuming the gluten diet compared to the gluten free diet. Absolute numbers were not reported in the paper but estimated from the included graph. After 6 weeks, the score for pain was 38 in the gluten group and 18 in the gluten free group (approximation).

Shahbazkhani (2015) found that in the gluten-containing group, abdominal pain increased (from mean 3.1 ± 2.3 to 5.1 ± 2.2 measured on a VAS) one week after starting the gluten diet. No absolute number were reported for any of the other weeks. A graph was included in the result section of the paper but it was not possible to read the absolute values from it. However, after six weeks, no statistically significant difference between the two groups was observed.

Zanwar (2016) found that after four weeks of gluten free diet, the median value for abdominal pain (measured on a VAS scale) was 15. After four weeks rechallenge, patients in the gluten group reported a median VAS of 30, while patients in the gluten free group reported a mean VAS of 10. Patients in the gluten group showed statistically significantly higher changes in the abdominal pain VAS scores from the fourth week of GFD to each of the 4 rechallenge weeks, compared to the patients in the placebo group ($P < 0.05$).

Global improvement

Dionne (2018) performed a meta-analysis with primary outcome global improvement in IBS symptoms. If global improvement was not reported, abdominal pain was used as the outcome of interest. If different definitions of symptom improvement were provided in the same study, the most stringent outcome reported was used that minimized placebo response rate (e.g., an improvement in IBS symptoms of >50% would be chosen ahead of an improvement in symptoms of >25%).

A greater proportion of participants had an exacerbation of their IBS symptoms among those allocated to have their diet spiked with gluten, compared with those remaining on a gluten free diet. The pooled RR was 0.42; 95% CI 0.11 to 1.55; $I^2 = 88\%$.

Quality of life

None of the included studies reported the outcome measure quality of life.

Relief of symptoms (likertscale; number of days without symptoms)

Biesiekierski (2011) found that significantly more patients in the gluten group (68 %; $n = 13 / 19$) reported no adequate control of symptoms on more than half of the symptom assessments compared to those using no gluten (40 %; $n = 6 / 15$) ($P = 0.001$; generalized estimating equation). Changes in symptoms from baseline to end of week 1 as scored on the visual analog scale after 1 week 's therapy were significantly greater in those patients who consumed the gluten diet for overall symptoms, pain, bloating, satisfaction with stool consistency, and tiredness, but not for wind or nausea. Over the entire study period, the severity scores of pain, satisfaction with stool consistency, and tiredness were significantly higher for those consuming the gluten diet. Absolute numbers were not reported in the paper but were read from the graph included in the study. After 6 weeks, the VAS score for overall symptoms was 38 in the gluten group compared to 24 in the gluten free group.

Shahbazkhani (2015) found after six weeks of the diet, that symptoms were controlled in nine patients (25.7%) in the gluten-containing group, compared to 31 patients (83.8%) in the gluten free group, indicating that 26 out of 35 patients in the gluten group became symptomatic on a gluten containing diet ($p < 0.001$). In the gluten-containing group, all symptoms significantly increased one week after starting the gluten. Mean bloating VAS before starting the gluten-free diet in the gluten group was 8.4 ± 1.5 , and after the six-week diet was decreased to 3.1 ± 2.3 . Overall time trend analysis revealed statistically significant satisfaction with stool consistency ($p = 0.01$) and bloating ($p = 0.05$) (but no statistically significant difference between the two groups). After a one-week gluten challenge, the mean score was increased to 4 ± 2.1 , which was not statistically significant compared with the gluten free group. But this symptom continued to increase to 5.1 ± 2.2 in the fifth week.

Zanwar (2016) found that out of the initial group of 180 patients on a gluten free diet, overall symptom VAS improved for 65 patients after a gluten free diet. These 65 were subsequently randomized to a gluten free diet or gluten containing diet. After four weeks of food rechallenge, patients in the gluten-containing group exhibited worsening of symptoms, with significantly higher weekly median overall symptom VAS, compared to those in the gluten free group ($P < 0.05$). The mean VAS in the gluten group was 25 and in the gluten free group 10 for overall symptoms. During the entire rechallenge period, the median VAS scores for abdominal pain, bloating, and tiredness were significantly higher in the gluten group compared to the placebo. Patients in the gluten group showed significantly higher changes in the abdominal pain, bloating, and tiredness VAS scores from the fourth week of GFD to each of the four rechallenge weeks, compared to the patients in the placebo group ($P < 0.05$). However, VAS score for wind was not significantly different in both groups following the rechallenge ($P > 0.05$). Within the gluten group, the VAS scores for abdominal pain, bloating, wind, tiredness, and overall symptoms, differed significantly over the entire study period. The placebo group also showed similar changes in the VAS symptom scores over the study period; however, only the changes in abdominal pain and wind VAS scores after rechallenge remained significantly different following post hoc analysis ($P < 0.05$).

Conclusions gluten free diet

- We are uncertain about the effect of a gluten free diet on abdominal pain in IBS patients.
- We are uncertain about the effect of a gluten free diet on global improvement in IBS patient

- The outcome measure 'Quality of life' was not reported in the included studies
- We are uncertain about the effect of a gluten free diet on reducing gastrointestinal symptoms in IBS patients.

2. Low FODMAP diet

Description of studies

One systematic review and five RCTs were identified. To enhance readability the studies are described briefly and the information per study is displayed in table 3.

The systematic review of Dionne (2018) is described on page 41. Table 2.1.4 describes the individual study characteristics. Seven RCTs were included that compared a low FODMAP diet with various control interventions in 397 participants (Staudacher, 2012; Eswaran, 2016; McIntosh, 2017; Böhn, 2015; Halmos, 2014; Hustoft, 2017; Staudacher, 2017).

Zahedie (2017) compared a low FODMAP diet with a standard diet according to the British Dietetic Association's guidelines in patients with IBS-D. Participants were randomly assigned to the low FODMAP diet (n=55) or general dietary advice group (N=55). All participants met with the specialized dietitians to educate and receive dietary plan in a 45-min one-to one appointment. The low FODMAP diet was supplied less than 0.5 gr per meal fermentable oligosaccharides, monosaccharides, disaccharides, and polyols. The general dietary advice group received recommendations such as limitation of caffeine, alcohol, spicy food, fatty food, and carbonated drinks; to eat small frequency meals; to eat slowly and in peace; and avoidance of chewing gums and sweeteners containing polyols. Participants had to follow the diet for six weeks. One-hundred-and-one participants completed the study.

Eswaran (2016/2017) compared a low FODMAP diet with a modified diet recommended by the National Institute for Health and Care Excellence (mNICE) in patients with IBS-D. Eswaran conducted two studies using the same patient population. One study (Eswaran 2016, included in the review of Dionne) included the outcome measures adequate relief. The other study (Eswaran 2017) included the outcome measure quality of life. Participants were randomly assigned to the low FODMAP diet (n=50) or the mNICE diet (n=42). Specially trained research dietitians gave standardized instructions about the diet interventions. The mNICE group was instructed to eat small frequent meals, avoid trigger foods, and avoid excess alcohol and caffeine. Foods containing FODMAPs were not specifically excluded as part of the mNICE instructions provided to study participants. Participants had to follow the diet for four weeks. Eighty-four participants completed the study.

Harvie (2017) compared a low FODMAP diet with no dietary advices in patients with IBS. Patients were randomly assigned to the low FODMAP diet (n=23) or to the control group (n=27). At three months, the comparator group crossed over to a low FODMAP diet and the initial low FODMAP group started re-challenging foods. Dietary advice was provided to individual participants in a standardized manner by an experienced registered dietitian. At the initial consultation all participants were advised to significantly reduce their intake of excess fructose, lactose, sorbitol, mannitol, Fructooligosaccharide (FOS) and

Galactooligosaccharide (GOS). At follow-up (after 3 months) participants were taught to systematically try to reintroduce FODMAP molecules individually, one follow-up appointment was scheduled and then additional appointments were provided on demand. Fifty patients completed the study.

Patcharatrakul (2019) compared a structural individual low FODMAP diet with a commonly recommended diet in patients with IBS. Patients with moderate-to-severe IBS were randomized to a low FODMAP diet (n=33) or a brief advice on a commonly recommended diet (n=33). Patients randomized to the low FODMAP diet received a maximum of 30 minutes of advice. High-FODMAP items that might aggravate the patient's symptoms were identified from an individual 7-day food diary. Then, the investigator discussed with the patients to avoid high-FODMAP items and modify recipe/menu with the commonly available low-FODMAP items. The control group received brief advice on a commonly recommended diet, which included reducing certain foods that have been traditionally recognized as triggers for gas, bloating, or abdominal pain, including fruits, vegetables, nuts, beans, and garlic, and avoidance of large meals. Patients followed the diet for four weeks. Sixty-four patients completed the study.

Pedersen (2014) compared a low FODMAP diet to a normal Danish/Western Diet in patients with IBS. Patients were randomized to a low FODMAP diet (n=42) or a normal Danish/Western diet (n=40). Each patient allocated to the low FODMAP diet was instructed during a one hour session by nutritionists or dietitians. Patients allocated to the normal diet were requested to follow an unchanged normal (Danish/Western) diet during the 6-wk study. Seventy-one patients completed the study.

Table 4: Description of study characteristics – low FODMAP

Included in SR	RCT	Participants	Study duration	Total intervention / controls	Intervention vs control	Outcome measures
Dionne (2018)	Staudacher et al. (2012)	Rome III IBS. Recruited from secondary care. Bloating and/or diarrhea included, predominant constipation excluded.	4 weeks	19/22	Low FODMAPs diet vs. habitual diet	GI symptom rating scale. Patients asked "Were your symptoms adequately controlled over the previous week?"

Dionne (2018)	Eswaran et al. (2016)	Rome III (IBS-D)	4 weeks	50/42	Low FODMAPs diet vs. modified syndrome NICE diet	Adequate relief overall IBS-D symptoms $\geq 50\%$ of intervention weeks 3–4; FDA composite endpoint; individual component
Dionne (2018)	McIntosh et al. (2017)	ROME III IBS (all subtypes—predominantly IBS-M and -D)	3 weeks	20/20	Low FODMAPs diet vs. high FODMAP diet	IBS-SSS, proportion of patients defined as responders (IBS symptom reduction ≥ 50)
Dionne (2018)	Böhn et al. (2015)	ROME III IBS (all subtypes)	4 weeks	38/37	Low FODMAPS diet vs. traditional IBS diet	Reduction in IBS severity scores ≥ 50
Dionne (2018)	Halmos et al. (2014)	ROME III	NA	13/17	Low FODMAP vs. typical diet	Overall improvement in symptoms based on VAS. Secondary outcomes included improvement in pain, bloating, flatus, and satisfaction with passage of stool consistency
Dionne (2018)	Hustoft et al. (2017)	Rome III IBS, diarrhea predominant or mixed	10 days	8/7	All received low FODMAPs diet for 3 weeks then randomized to receive supplement of FODMAP or maltodextrin (placebo)	Continued symptom relief

Dionne (2018)	Staudacher et al. (2017)	ROME III IBS (IBS-C excluded)	NA	51/53	Low FODMAPs diet vs. sham diet with similar number of foods restricted but maintaining same FODMAP intake. 2 × 2 factorial design	Adequate relief of IBS symptoms
	Zahedi (2017)	IBS-D	6 weeks	55/55	Dietary education: LFD (<0.5 g of FODMAPs per meal) vs. traditional IBS diet (British Dietetic Association)	IBS-SSS, IBS-QoL
	Eswaran (2017)	ROME III IBS-D	4 weeks	50/42	Low FODMAPS vs modified diet recommended by the National Institute for Health and Care Excellence (mNICE)	IBS-QoL
	Harvie (2017)	ROME III IBS	3 months	23/27	Dietary education on LFD vs. no dietary education	IBS-SSS, QoL

	Patcharatrakul (2019)	ROME III IBS	4 weeks	33/33	Low FODMAP diet (individual advice) vs dietary advice on reducing certain foods that have been traditionally recognized as triggers for gas, bloating, or abdominal pain	Responders were defined as those experiencing a $\geq 30\%$ decrease in the average of daily worst abdominal pain/discomfort after 4 weeks, Global IBS symptom severity, gastrointestinal symptoms
	Pederson (2014)	ROME III IBS	6 weeks	42/40	Low FODMAP diet vs normal Danish/Western diet	IBS-SSS, QoL

Results

Table 5 shows the summary of findings for the various outcome measures. Below the table, more detailed information on the outcomes can be found. Forest plots can be found in the attachment 5.

Table 5 Summary of Findings table low FODMAP diet

Outcome	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain text summary
		Control	Low FODMAP diet		
Abdominal pain	Based on data from 308 patients in 4 studies Follow up 4 weeks - 3 months	All studies show that a low FODMAP diet results in less abdominal pain. Since abdominal pain is measured in different ways using different instruments the results of individual studies are described in table 2.1.1		Very low Because of severe risk of bias, severe indirectness and severe imprecision ¹	The evidence is very uncertain about the effect of a low FODMAP diet on abdominal pain
Global improvement (measured as symptoms remaining after diet)	Relative risk: 0.69 (CI 95% 0.54 - 0.88) Based on data from 397 patients in 7 studies	616 per 1000	432 per 1000	Low Because of severe risk of bias and severe indirectness ²	A low FODMAP diet may increase global improvement.
		Difference: 184 fewer per 1000			

Global Improvement (IBS-SSS)	Measured by: IBS-SSS Scale: 0-500 High better Based on data from 217 patients in 3 studies Follow up 4 week - 3 months			Low Because of severe risk of bias and severe indirectness ²	A low FODMAP diet may increase global improvement.
		Difference: MD 83.64 lower (CI 95% 48.96 lower - 118.33 lower)			
Global improvement (0-100 VAS) 4 weeks	Based on data from 66 patients in 1 studies Follow up 4 weeks	The group on the low FODMAP diet started at 61.2±21 at baseline and improved to 38.5 ± 20 at 4 weeks. The control group started at 56.3± 17.8 at baseline and improved to 53.5 ±19.2 at 4 weeks.		Low Because of severe risk of bias and severe indirectness ²	A low FODMAP diet may increase global improvement.
Quality of life	Measured by: IBS-QoL Scale: 0-100 High better Based on data from 310 patients in 4 studies Follow up 4 weeks - 3 months			Very low Because of severe risk of bias, severe indirectness and severe imprecision ³	The evidence is very uncertain about the effect of a low FODMAP diet on quality of life.
		Difference: MD 7.29 higher (CI 95% -1.12 higher - 15.71 higher)			
Relief of symptoms	Based on data from 176 patients in 2 studies Follow up 4-6 weeks	The results are very wide spread, sometimes in favour of low FODMAP diet, sometimes in favour of the control diet. Since relief of symptoms is measured in different ways using different instruments the results of individual studies are described in table X.		Very Low Because of severe risk of bias, severe inconsistency, severe indirextness and severe imprecision ⁴	The evidence is very uncertain about the effect of a low FODMAP diet on relief of symptoms

¹. **Risk of bias:** Serious. Insufficient blinding / lack of blinding of the participants and researchers, which may cause bias; **Indirectness:** Serious. Wrong control group, follow-up duration insufficient; **Imprecision:** Serious. Low number of patients (<100) / Average number of patients (100-300);

². **Risk of bias:** Serious. Insufficient blinding / lack of blinding of the participants and researchers, which may cause bias; ; **Indirectness:** Serious. Wrong control group, follow-up duration insufficient

³. **Risk of bias:** Serious. Insufficient blinding / lack of outcome assessors, possibly causing detection bias; ; **Indirectness:** Serious. Wrong control group, follow-up duration insufficient; **Imprecision:** Serious. Low number of patients (<100) / Average number of patients (100-300);

4. **Risk of bias:** Serious. Insufficient blinding / lack of outcome assessors, possibly causing detection bias; **Inconsistency:** Serious. Unexplained variability of the data; **Indirectness:** Serious. Wrong control group, follow-up duration insufficient; **Imprecision:** Serious. Low number of patients (<100) / Average number of patients (100-300)

Abdominal pain

Zahedi (2017), Harvie (2017), Pederson (2014) and Patcharatrakul (2019) reported the outcome measure abdominal pain. A meta-analysis was not possible because different measurement instruments were used to measure abdominal pain and not all studies reported the absolute values. A summary of the results is presented in table 2.1.6. All studies showed a reduction in abdominal pain for the low FODMAP group compared to the control group. This difference is in some cases a clinically relevant difference.

Table 6: Results of a low FODMAP diet on abdominal pain measures

Study	Pain	Measurement method	Low FODMAP (Mean $\pm$ SD)	Control (Mean $\pm$ SD)	Difference* between low FODMAP and control group
Zahedi (2017)	Pain intensity	IBS-SSS subscale	48.38 $\pm$ 29.57 at baseline to 16.13 $\pm$ 13.13 Mean difference*: -32.26 (95% CI -41.3 - -23.17) SE 4.576	Mean $\pm$ SD 47.38 $\pm$ 33.03 to 25.88 $\pm$ 21.11 Mean difference*: -21.5 (95%CI -32.4 - -10.7) SE 5.489	-10.76 (95% CI -24.8 – 3.2) P=0.1361 Favors low FODMAP diet
	Pain frequency	IBS-SSS subscale	37.38 $\pm$ 31.63 to 13.25 $\pm$ 14.21 P<0.001 Mean difference*: -24.13 (95% CI -33.9 - -14.4) SE 4.904	32 $\pm$ 28.75 to 16.75 $\pm$ 17.74 P<0.001 Mean difference*: -15.25 (95%CI -24.6 - -5.9) SE 4.731	-8.88 (95% CI -22.23 – 4.48) P=0.19 Favors low FODMAP diet
Harvie (2017)	Pain intensity	IBS-SSS subscale <i>Absolute numbers were not reported</i>	No effect of the low FODMAP diet was seen on severity of pain.		X

	Pain frequency	IBS-SSS subscale (days of pain in ten days)	Reduction in how often participants experienced pain: 3.4 ± 2.9 d in ten days	Reduction in how often participants experienced pain: 0.2 ± 1.9 d in ten days	Difference in reduction in how often participants experienced pain 3.2 days (95% CI $1.81 - 4.59$) $P=0.00$ Favors low FODMAP diet
<i>Patcharatrakul (2019)</i>	Pain	0-10 VAS	4.8 (range 0 - 6.9) at baseline to 1.7 (range 0 -4.1) Mean difference*: -0.7	from mean 4.4 (range 0.5-6.4) to mean 3.9 (range 0-5.2) Mean difference*: -0.5	-0.2 Favors low FODMAP diet
	Percentage responders	the proportion of subjects who had at least a 30% decrease in the average daily worst abdominal pain or abdominal discomfort	18 out of 30 patients responded to the diet (60%)	9 out of 32 responded to the diet (28%)	35%
<i>Pederson (2014)</i>	Pain intensity	IBS-SSS subscale (0-100) VAS <i>Absolute numbers were not reported but read from a graph. This is an approximation</i>	From 64 to 30 Difference*: -34	From 68 to 56 Difference*: -12	-22 Favors low FODMAP diet

	Pain severity	IBS-SSS subscale (0-100) VAS <i>Absolute numbers were not reported but read from a graph. This is an approximation.</i>	From 58 to 36 Difference*: -22	From 48 to 46 Difference*: -2	-20 Favors low FODMAP diet
--	---------------	--	-----------------------------------	----------------------------------	-----------------------------------

*: Not reported in the study but calculated by Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Global improvement

Global improvement was measured in different ways across the studies, which made it not possible to pool the results of all studies. We used the meta-analysis of Dionne as a measure for global improvement and performed a meta-analysis on the results of the RCTs that reported the IBS-SSS. We describe the results of Patcharatrakul separately since they could not be combined with any of the meta-analysis.

Dionne (2018) included 7 RCTs in the meta-analysis (figure 1 –Attachment 5). The primary outcome was global improvement in IBS symptoms. If global improvement was not reported, abdominal pain was used as the outcome of interest. If different definitions of symptom improvement were provided in the same study an improvement in IBS symptoms of >50% would be chosen ahead of an improvement in symptoms of >25%. This approach may lead to an underestimation of the effect of a low FODMAP diet. The relative risk of symptoms not improving in IBS compared with control was 0.69 (95%CI 0.54 – 0.88).

Three studies used the IBS-SSS as an outcome measure (Zehedi, Harvie, Pedersen). We performed a meta-analysis by extracting the mean difference in IBS-SSS score between the endpoint and baseline for the low FODMAP group and the control group for all studies. If this information was not available, we calculated it ourselves by using the data from the papers. Pooled mean difference was -83.6 (-118.3, -49.0) meaning that patients in the low FODMAP group scored 83.6 points lower on the IBS-SSS compared to the control group (Figure 2 – Attachment 5).

Patcharatrakul (2019) measured global IBS symptom severity using a VAS scale (0-100). The group on the low FODMAP diet started at 61.2±21 at baseline and improved to 38.5 ± 20 at 4 weeks. The control group started at 56.3± 17.8 at baseline and improved to 53.5 ±19.2 at 4 weeks.

Quality of life

Five studies assessed quality of life (QoL) by the OBS-QoL (0= worst quality of life, 100=best quality of life). (Eswaran, Harvie, Zahedi, Pederson, Staudacher 2017). The results of four of these studies could be pooled in a meta-analysis (figure 3 – Attachment 5). From each study, we extracted the mean difference in QoL score between the endpoint and baseline for the low FODMAP group and the control group. If this information was

not available in the studies we calculated it ourselves by using the data from the papers. We calculated a pooled mean difference of 7.29 (-1.1, 15.7) meaning that patients in the low FODMAP group scored 7.3 points higher on the IBS-QoL compared to the control group.

Relief of symptoms

The systematic review of Dionne (2018) did not report on relief of symptoms. Patcharatrakul (2019) assessed abdominal discomfort, bloating, belching and stool urgency.

In the low FODMAP group, abdominal discomfort and bloating improved statistically significant after four weeks. In the control group, none of the symptoms improved statistically significant. When comparing the improvement in the low FODMAP group with the improvement in the control group there was no clinically relevant differences between both group and no statistically significant difference.

Table 7 Results of a low FODMAP diet on abdominal pain measures

Study	Symptom	Measurement method	Low FODMAP baseline and after follow-up	Control group at baseline and after follow-up	Difference*
Patcharatrakul (2019)	Stool urgency	0–10 cm VAS	0 (0–8.1) to 0 (0–5.4) Difference*: 0	2.3 (0–6.6) to 0 (0–4.2) Difference*: -2.3	2.3 Favors control group
Zahedi (2017)	Stool consistency	Bristol stool form scale	5.92 ± 0.45 to 4.3 ± 0.5 Difference: -1.62 ± 0.51	5.67 ± 0.61 to 4.61 ± 0.69 Difference: -1.05 ± 0.79	-0.57 (95% CI -0.83 - -0.31) Favors low FODMAP diet
Zahedi (2017)	Stool frequency	number of stools per day	3.29 ± 0.87 to -1.91 ± 0.56 Difference: -1.37 ± 0.62	3.3 ± 0.77 to 2.6 ± 0.96 Difference: -0.7 ± 0.88	-0.67 (95% CI -0.97 - -0.37) Favors low FODMAP diet
Zahedi (2017)	Abdominal distension	IBS-SSS subscale	60.50 ± 26.98 to 26.25 ± 18.35 Difference*: -34.25 (95% CI -43.4 - -25.1) SE 4.614	58.75 ± 27.09 to 36.88 ± 15.83 Difference*: -21.87 (95% CI -30.59 - -13.15) SE 4.394	-12.38 (95% CI -24.87 - -0.11) Favors low FODMAP diet
Patcharatrakul (2019)	Abdominal discomfort	0–10 cm VAS	5.5 (range 4.5–7.1) To 3.2 (range 1.7–5.5) Difference*: -2.3	5.6 (range 4.1–7.1) to 4.5 (range 2.6–6.6) Difference*: -1.1	-1.2 Favors low FODMAP diet
Patcharatrakul (2019)	Bloating	0–10 cm VAS	5.1 (2.5–7.5) to 3.1 (1.8–5.7) Difference*: -2	6.2 (2.1–7.8) to 4.0 (0–6.2) Difference*: -2.2	0.2 Favors control group
Patcharatrakul (2019)	Belching	0–10 cm VAS	1.4 (0–5.5) to 0.7 (0–4.7) Difference*: -0.7	2.7 (0–5.6) to 1.0 (0–5.4) Difference*: -1.7	1 Favors control group

Conclusions

- The evidence is very uncertain about the effect of a low FODMAP diet on abdominal pain.
- A low FODMAP diet may increase global improvement.
- The evidence is very uncertain about the effect of a low FODMAP diet on quality of life.
- The evidence is very uncertain about the effect of a low FODMAP diet on relief of symptoms

3. NICE diet

There were no studies identified that met the PICO.

4. Psyllium fibre

Description of studies

One systematic review was identified on psyllium fibre.

Ford (2018) aimed to assess the efficacy of psyllium fibre compared to placebo on global improvement in IBS symptoms and quality of life in a systematic review. MEDLINE, EMBASE, EMBASE classic, PsychINFO and the Cochrane central register of controlled trials were searched until July 2017. Fifteen RCTs were identified on fibre, of which seven described ispaghula husk (psyllium) in 499 patients. A meta-analysis was performed on global improvement, defined as symptoms or abdominal pain persisting with intervention compared with control. This was expressed as a relative risk (RR) with 95 % confidence intervals (CIs).

Table 8: Description of study characteristics

Included in SR	RCT	Participants	Study duration	Total intervention / controls	Intervention vs control	Outcome measures
Ford (2018)	Ritchie (1979)	Author-defined IBS, tertiary care	3 months	12/12	Ispaghula husk vs placebo	Dichotomous assessment of IBS symptoms: " improved " or " not improved "
Ford (2018)	Longstreth (1981)	Author-defined IBS, secondary care.	8 weeks	37/40	Ispaghula vs placebo	Global assessment of IBS symptoms on Likert scale. Much or a little better from baseline symptoms
Ford (2018)	Arthurs (1983)	Author-defined IBS, secondary care.	4 weeks	40/38	Ispaghula husk vs placebo	Global assessment of IBS symptoms on Likert scale. Resolved or improved from baseline symptoms

Ford (2018)	Nigam (1984)	Author-defined IBS, secondary care.	3 months	21/21	Ispaghula husk vs placebo	Dichotomous assessment of IBS: " improved " or " not improved "
Ford (2018)	Prior (1987)	Author-defined IBS, tertiary care	12 weeks	40/40	Ispaghula husk vs placebo	Overall improvement in well-being discussed with patient, and rated as " satisfactory " or " unsatisfactory "
Ford (2018)	Jalihal (1990)	Author-defined IBS, secondary care	4 weeks	11/9	Ispaghula husk vs placebo	Dichotomous assessment of IBS: " improved " or " no change "
Ford (2018)	Bijkerk (2009)	Author-defined or Rome II IBS., primary care	12 weeks	85/93	20g Ispaghula husk vs placebo	Adequate relief of IBS related abdominal pain or discomfort in the last week, with responders defined as those with adequate relief for 2 out of the last 4 weeks

Results

Table X shows the summary of findings for the various outcome measures. Below the table, more detailed information on the outcomes can be found. Forest plots can be found in the attachment 5.

Table 9. Summary of Findings table Psyllium fibre

Outcome Timeframe	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain text summary
		Comparator	Psyllium		
Global improvement ¹	Relative risk: 0.83 (CI 95% 0.73 - 0.94) Based on data from 499 patients in 7 studies ² NNT 7 (4 – 25) Follow up 4 weeks - 3 months	703 per 1000	583 per 1000	Low Because of severe risk of bias and severe imprecision ³	The evidence suggests the use of psyllium fibre may result in an increase in global improvement
		Difference: 120 fewer per 1000 (CI 95% 190 fewer - 42 fewer)			
Abdominal pain	x	x	x	The outcome abdominal pain was not reported in the included studies.	The outcome abdominal pain was not reported in the included studies.
Quality of life	x	x	x	The outcome quality of life was not reported in the included studies.	The outcome quality of life was not reported in the included studies.
Relief of symptoms	x	x	x	The outcome relief of symptoms was not reported in the included studies.	The outcome relief of symptoms was not reported in the included studies.

¹symptoms not improving

²**Risk of bias: Serious.** Inadequate or unclear randomization; **Imprecision: Serious.** Wide confidence interval, not a minimal clinically important difference;

Abdominal pain

Not reported.

Global improvement

Ford (2018) conducted a meta-analysis for the outcome measure global improvement, including 7 RCTs and 499 patients. If this was not available then improvement in abdominal pain was taken as the primary outcome. When more than one definition was provided for improvement in the primary outcome, the most stringent

definition with the lowest placebo response rate was taken. The pooled risk ratio of global symptoms not improving of Ispaghula (psyllium) versus placebo was 0.83 95%CI: 0.73, 0.94, meaning that Ispaghula (psyllium) is beneficial in treating IBS symptoms. The number needed to treat (NNT) was 7 (95% 4-25).

Quality of life

Not reported.

Relief of symptoms

Not reported.

Conclusions

- Use of psyllium fibre may result in an increase in global improvement
- The outcome abdominal pain was not reported in the included studies.
- The outcome quality of life was not reported in the included studies.
- The outcome relief of symptoms was not reported in the included studies.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the PICO:

Patients	Patients with IBS (primary and secondary care; all subgroups of IBS)
Intervention A	gluten free diet
Intervention B	low FODMAP diet
Intervention C	NICE-IBS diet
Intervention D	psyllium fiber
Control	Dietary advice on healthy balanced diet/ Dutch guideline of a healthy diet
Outcomes	Abdominal pain (crucial) Global improvement)/ IBS-SSS (crucial) Quality of life (crucial) Relief of symptoms (crucial)
Selection criteria	Study design: systematic reviews and RCTs

Relevant outcome measures

The guideline development group considered abdominal pain, global improvement / IBS-symptom severity score, quality of life, relief of symptoms (Likert scale; number of days without symptoms) as critical outcome measures for decision making.

The working group defined 20% as a minimal clinically (patient) important difference for all outcome measures, except the IBS-SSS. That means a Standardized Mean Difference (SMD) > 0.50, OR or RR < 0.75 or > 1.25 and a change of (10-)20% of the total score on a questionnaire. A 10% (50 points) improvement on the IBS-SSS is considered a minimal clinically (patient) important difference (based on literature).

The working group defined the outcome measures as follows:

- Abdominal pain: abdominal pain can be measured on different scales, for example VAS-scale or the IBS-SSS subscale
- Global improvement / IBS symptom severity scale (IBS-SSS): global improvement or global relief is usually measured by asking patients if their symptoms were adequately controlled in the past 7 days. The IBS-SSS is in this literature summary used as a measure for global improvement.
- Quality of life: measured with a general questionnaire, such as the SF 36, or disease-specific (IBS-QOL)
- Relief of symptoms: there are many different symptoms of irritable bowel syndrome, for example bloating, nausea, stool consistency. All symptoms described in the included papers are used.

Search and select (Methods)

The databases [Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com)] were searched with relevant search terms from 2000 until November 2020. The detailed search strategy is depicted in the Annex (Totstandkoming)/ under the tab Methods. Studies were selected based on the following criteria as described in the PICO. Attachment 1 contains the PRISMA flowchart showing the number of hits, and Attachment 2 contains the reasons of exclusion.

Results

Two systematic reviews (SR) and eight RCTs were included in the analysis of the literature, see Table 2.1.1 Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables (Attachment 3). The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables (Attachment 4).

Table 1. Results of systematic literature search

Intervention	Studies included
Gluten free diet	SR: Dionne (2018) RCTs: Biesiekierski (2011), Shahbazkhani (2015), Zanwar (2016)
Low FODMAP diet	SR: Dionne (2018), RCTs: Zahedie (2017), Eswaran (2017), Harvie (2017), Patcharatrakul (2019), Pedersen (2014)
NICE-IBS diet	X
Psyllium fiber	SR: Ford (2018)

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 07-11-2022

Laatst geautoriseerd : 07-11-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, Barrett JS, Haines M, Doecke JD, Shepherd SJ, Muir JG, Gibson PR. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2011 Mar;106(3):508-14; quiz 515. doi: 10.1038/ajg.2010.487. Epub 2011 Jan 11. PMID: 21224837.
- Dionne J, Ford AC, Yuan Y, Chey WD, Lacy BE, Saito YA, Quigley EMM, Moayyedi P. A Systematic Review and Meta-Analysis Evaluating the Efficacy of a Gluten-Free Diet and a Low FODMAPs Diet in Treating Symptoms of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2018 Sep;113(9):1290-1300. doi: 10.1038/s41395-018-0195-4. Epub 2018 Jul 26. PMID: 30046155.
- Shahbakhani B, Sadeghi A, Malekzadeh R, Khatavi F, Etemadi M, Kalantri E, Rostami-Nejad M, Rostami K. Non-Celiac Gluten Sensitivity Has Narrowed the Spectrum of Irritable Bowel Syndrome: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*. 2015 Jun 5;7(6):4542-54. doi: 10.3390/nu7064542. PMID: 26056920; PMCID: PMC4488801.
- Zanwar VG, Pawar SV, Gambhire PA, Jain SS, Surude RG, Shah VB, Contractor QQ, Rath PM. Symptomatic improvement with gluten restriction in irritable bowel syndrome: a prospective, randomized, double blinded placebo controlled trial. *Intest Res*. 2016 Oct;14(4):343-350. doi: 10.5217/ir.2016.14.4.343. Epub 2016 Oct 17. PMID: 27799885; PMCID: PMC5083263.
- Dionne J, Ford AC, Yuan Y, Chey WD, Lacy BE, Saito YA, Quigley EMM, Moayyedi P. A Systematic Review and Meta-Analysis Evaluating the Efficacy of a Gluten-Free Diet and a Low FODMAPs Diet in Treating Symptoms of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2018 Sep;113(9):1290-1300. doi: 10.1038/s41395-018-0195-4. Epub 2018 Jul 26. PMID: 30046155.
- Eswaran S, Chey WD, Jackson K, Pillai S, Chey SW, Han-Markey T. A Diet Low in Fermentable Oligo-, Di-, and Monosaccharides and Polyols Improves Quality of Life and Reduces Activity Impairment in Patients With Irritable Bowel Syndrome and Diarrhea. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Dec;15(12):1890-1899.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.044. Epub 2017 Jun 28. PMID: 28668539.
- Harvie RM, Chisholm AW, Bisanz JE, Burton JP, Herbison P, Schultz K, Schultz M. Long-term irritable bowel syndrome symptom control with reintroduction of selected FODMAPs. *World J Gastroenterol*. 2017 Jul 7;23(25):4632-4643. doi: 10.3748/wjg.v23.i25.4632. PMID: 28740352; PMCID: PMC5504379.
- Patcharatrakul T, Juntrapirat A, Lakananurak N, Gonlachanvit S. Effect of Structural Individual Low-FODMAP Dietary Advice vs. Brief Advice on a Commonly Recommended Diet on IBS Symptoms and Intestinal Gas Production. *Nutrients*. 2019 Nov 21;11(12):2856. doi: 10.3390/nu11122856. PMID: 31766497; PMCID: PMC6950148.
- Pedersen N, Andersen NN, Végh Z, Jensen L, Ankersen DV, Felding M, Simonsen MH, Burisch J, Munkholm P. Ehealth: low FODMAP diet vs *Lactobacillus rhamnosus* GG in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014 Nov 21;20(43):16215-26. doi: 10.3748/wjg.v20.i43.16215. PMID: 25473176; PMCID: PMC4239510.
- Zahedi MJ, Behrouz V, Azimi M. Low fermentable oligo-di-mono-saccharides and polyols diet versus general dietary advice in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: A randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jun;33(6):1192-1199. doi: 10.1111/jgh.14051. Epub 2018 Feb 21. PMID: 29159993.
- Ford AC, Moayyedi P, Chey WD, Harris LA, Lacy BE, Saito YA, Quigley EMM; ACG Task Force on Management of Irritable Bowel Syndrome. American College of Gastroenterology Monograph on Management of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2018 Jun;113(Suppl 2):1-18. doi: 10.1038/s41395-018-0084-x. PMID: 29950604.
- Böhn L, Störsrud S, Törnblom H, Bengtsson U, Simrén M. Self-reported food-related gastrointestinal symptoms in IBS are common and associated with more severe symptoms and reduced quality of life. *Am J Gastroenterol*. 2013 May;108(5):634-41. doi: 10.1038/ajg.2013.105. PMID: 23644955.
- Geisslitz S, Shewry P, Brouns F, America AHP, Caio GPI, Daly M, D'Amico S, De Giorgio R, Gilissen L, Grausgruber H, Huang X, Jonkers D, Keszthelyi D, Larré C, Masci S, Mills C, Møller MS, Sorrells ME, Svensson B, Zevallos VF, Weegels PL. Wheat ATIs: Characteristics and Role in Human Disease. *Front Nutr*. 2021 May 28;8:667370. doi: 10.3389/fnut.2021.667370. PMID: 34124122; PMCID: PMC8192694.
- Hamer HM, Jonkers D, Venema K, Vanhoutvin S, Troost FJ, Brummer RJ. Review article: the role of butyrate on colonic function. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Jan 15;27(2):104-19. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03562.x. Epub 2007 Oct 25. PMID: 17973645.
- Leeming ER, Johnson AJ, Spector TD, Le Roy CI. Effect of Diet on the Gut Microbiota: Rethinking Intervention Duration. *Nutrients*. 2019;11(12):2862. Published 2019 Nov 22. doi:10.3390/nu11122862
- Singh P, Tuck C, Gibson PR, Chey WD. The Role of Food in the Treatment of Bowel Disorders: Focus on Irritable Bowel Syndrome and Functional Constipation. *Am J Gastroenterol*. 2022 Jun 1;117(6):947-957. doi: 10.14309/ajg.0000000000001767. Epub 2022 Apr 8. PMID: 35435179; PMCID: PMC9169760.
- So D, Gibson PR, Muir JG, Yao CK. Dietary fibres and IBS: translating functional characteristics to clinical value in the era of

personalised medicine. Gut. 2021 Dec;70(12):2383-2394. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324891. Epub 2021 Aug 20. PMID: 34417199.

Tigchelaar EF, Mujagic Z, Zhernakova A, Hesselink MAM, Meijboom S, Perenboom CWM, Masclee AAM, Wijmenga C, Feskens EJM, Jonkers DMAE. Habitual diet and diet quality in Irritable Bowel Syndrome: A case-control study. Neurogastroenterol Motil. 2017 Dec;29(12). doi: 10.1111/nmo.13151. Epub 2017 Jul 17. PMID: 28714091

Probiotica

Uitgangsvraag

Zijn probiotica (vergeleken met placebo) aan te bevelen bij patiënten met PDS?

Aanbeveling

Wees terughoudend met het adviseren van gebruik van probiotica.

- Bespreek de voordelen (eventueel vermindering van klachten) en nadelen (suikers en andere toevoegingen in probioticaproducten, kosten, onduidelijkheid over langetermijnbijwerkingen).
- Leg uit dat er veel verschillende probiotica zijn, dat hun effectiviteit niet vaststaat en dat het per persoon verschilt welke probiotica een gunstig effect hebben en welke niet.

Wanneer patiënten zelf aangeven dat ze probiotica willen uitproberen, is er geen reden om dit af te raden. Adviseer in dat geval een proefperiode van 8 weken en geef aan dat ze bij het uitblijven van effect moeten stoppen of na een 'stopperiode' van een aantal weken eventueel een ander soort probioticum kunnen uitproberen

Overwegingen

Voor- en nadelen

Er is consensus in de werkgroep dat probiotica positieve effecten lijken te hebben, waaronder vermindering van algemene symptomen en buikpijn. De verschillen met placebo zijn nét klinisch relevant, maar er was weinig tot geen verschil tussen de onderzochte soorten probiotica terwijl de samenstelling en doseringen uiteenliepen. Daarbij ging het in een groot deel van de onderzoeken om een combinatie van probiotica, wat belangrijk is omdat elk individu een ander microbioom heeft en dus waarschijnlijk baat zal hebben bij andere probiotica of combinaties daarvan. Ook is er weinig tot niets bekend over de langetermijneffecten en -bijwerkingen, en weten we dat aan probiotica soms minder gezonde hulpstoffen (zoals suikers of zoetstoffen) zijn toegevoegd die zelf PDS-klachten kunnen geven.

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs was zeer laag. Er werd afgewaardeerd in verband met risico op vertekening doordat sommige onderzoeken niet geblindeerd waren of doordat onduidelijk was of er geblindeerd was, in verband met inconsistentie door hoge heterogeniteit (verschil in effect tussen onderzoeken) en in verband met sponsoring door bedrijven.

Waarden en voorkeuren van patiënten

Een deel van de PDS-patiënten zou wel dagelijks probiotica willen innemen (en betalen) wanneer ze daardoor minder klachten hebben. Een ander deel wil dat niet, vanwege de kosten (probiotica worden niet vergoed) of omdat ze denken of ervaren hebben dat probiotica bij hen (mogelijk) niet werken. Vaak hebben PDS-patiënten wel een bepaald preparaat geprobeerd; als dit niet bleek te werken, hebben ze vaak niet nog allerlei andere geprobeerd. Vaak weten PDS-patiënten ook te weinig van probiotica, hun werking en hun kenmerken.

Kosten

De kosten van probiotica variëren per merk (€ 10-30 per maand) en worden in 2022 niet vergoed.

Aanvaardbaarheid

Het wordt algemeen aanvaardbaar geacht dat mensen iets innemen (anders dan medicatie) dat geen bijwerkingen heeft om minder klachten te hebben.

Haalbaarheid

Probiotica zijn vrij verkrijgbaar bij drogist, apotheek, supermarkt en online.

Rationale van de aanbeveling: waarom deze aanbeveling?

Er is geen duidelijkheid over de effecten van probiotica omdat de kwaliteit van het bewijs zeer laag is; er is wetenschappelijk geen sterk bewijs dat het werkt en de gevonden effecten zijn klein. Er zijn geen verschillen in effect te zien tussen verschillende probioticastammen, bij verschillende gebruiksduur of bij verschillend PDS-subtype. Ook is er weinig tot niets bekend over langetermijneffecten of -bijwerkingen. Toch leert de ervaring van de werkgroepleden dat probiotica op individueel niveau klachten verminderen. Daarom is een proefperiode met probiotica te overwegen bij patiënten met PDS die dit graag willen uitproberen. Geef aan dat er verschillende soorten probiotica zijn en dat het persoonsafhankelijk is welke soort het meeste effect heeft. Bespreek de voordelen (eventueel vermindering van klachten) en de nadelen (kosten, suikers en andere toevoegingen aan preparaten, onduidelijkheid over langetermijnbijwerkingen) met de patiënt. Leg uit dat er veel verschillende probiotica zijn en dat het per persoon verschilt welke probiotica werken en welke niet.

Onderbouwing

Achtergrond

Een van de oorzaken van PDS zou verstoring van het darmmicrobioom kunnen zijn. Verbetering van de balans in het darmmicrobioom zou de klachten eventueel kunnen verminderen. Probiotica zijn levende microbiotische voedingssupplementen die kunnen zorgen voor verbetering van de darmmicrobiota. Er zijn veel verschillende probiotica op de markt. In deze module beschrijven we het effect van probiotica op PDS-klachten en bekijken we of er verschil zit tussen de verschillende soorten probiotica.

Conclusies

- We are uncertain whether probiotics increase or decrease persistence of symptoms (certainty of the evidence: very low);
- We are uncertain whether probiotics improves or worsen adverse events (not mentioned which) (certainty of the evidence: very low);
- We are uncertain whether probiotics increases or decreases the general symptom score or abdominal pain score (certainty of the evidence: very low);
- There is no difference in effect for different strains of probiotics, different duration of therapy or different type of IBS.

Samenvatting literatuur

Description of studies

Systematic reviews

Niu (2020) included 35 RCT's (n = 3,452) involving adults with IBS that compared probiotics to placebo or no therapy: 19 RCT's used a combination of probiotics, 8 RCT's were about *Lactobacillus*, 3 about *Bifidobacterium*, 2 about *Escherichia*, 1 about *Bifidobacterium* or *Lactobacillus*, 1 about *Saccharomyces* and 1 RCT's about *Streptococcus* (duration therapy 2 to 6 months; mean age patients unknown; mean % women in study: 68%). Patients with all subtypes of IBS were included; diagnose IBS was based on Rome I, II or III criteria, Kruis score or the Manning criteria. The setting of the studies is unknown, next to funding. The studies were carried out in the UK, Eire, Denmark, Norway, Finland, Sweden, Korea, China, India, Israel, France, Germany, Poland and USA. Outcome measures were 'persistence of symptoms', 'global symptom score or abdominal pain score' (SMD) and 'adverse events' (not stated which).

RCT's published after the search date of the systematic reviews: see tabel 2.2.1

Table 1. Probiotics compared with placebo for patients with IBS (RCTs)

RCT (published after the search date of systematic review)	Characteristics	Funding
Gupta 2021 India	IBS (Rome IV) (n=40; mean age: 35 years; 30% female; secondary care) <i>Bacillus coagulans</i> LBSC for 80 days vs placebo *IBS Severity Scoring System (no symptoms / mild/ moderate/ severe); patients with symptoms > <i>Persistence of symptoms (meta-analysis)</i>	Probiotics Laboratory, Advanced Enzyme Technologies Limited, Thane (India)
Sadrin 2020 France	IBS (Rome III) (n=80; mean age: 49 years; 73% female; office-based physicians (primary care?) and secondary care) <i>Lactobacillus acidophilus</i> for 8 weeks vs placebo *Abdominal pain score (100 point VAS) > <i>General symptom score or abdominal pain score (meta-analysis)</i>	OSEO Innovation-Bpifrance (Maisons-Alfort, France) and Laboratoire Denel-Codifra (Le Chesnay, France)

Oh 2019 Korea	IBS (Rome III) (n=61; mean age: 33 years; 72% female; outpatients) Lactobacilli for 4 weeks vs placebo *Subject Global Assessment of symptom relief (0-4) (responder: >2 points of SGA each week); non-responders > <i>Persistence of symptoms (meta-analysis)</i>	Ministry of Agriculture, Food and Rural Affairs (MAFRA) (316061-3)
Madempudi 2019 India	IBS (Rome III) (n=108; mean age: 43 years; 28% female; secondary care) Bacillus coagulans for 8 weeks vs placebo *Number of patients reporting > 50% pain reduction; number of patients not reporting >50% pain reduction > <i>Persistence of symptoms (meta-analysis)</i> *Pain intensity abdominal pain (11-point numerical rating scale) > <i>General symptom score or abdominal pain score (meta-analysis)</i>	R.S.M., J.J.A. and J.N. are employed by Unique Biotech Ltd. which is a manufacturer of probiotics. They wish to state that the study was conducted independently with no intervention on their part during the duration of the study.
Stevenson 2019 South-Africa	IBS (C and D) (criteria described in another article) (n=52; mean age: 48 years; 98% female; secondary care) Lactobacillus plantarum for 8 weeks vs placebo *IBS symptoms with Francis severity score > <i>General symptom score or abdominal pain score (meta-analysis)</i>	Nestle Nutrition Institute Africa (www.nnia.org) and the South African National Research Foundation [gun number 2075266].
Shi 2020 China	Functional Bowel Disorders (clinical criteria) (n=50; mean age: 42 years; 70% female; secondary care) Bacillus subtilis and Enterococcus faecium for 4 weeks vs placebo *Gastrointestinal Symptom Rating Scale (18 symptoms with severity scale 0-3) > <i>General symptom score or abdominal pain score (meta-analysis)</i>	Wu Yingkai Foundation for Medical Research and Development, Beijing (grant numbers XD201907)

Barraza 2020 Mexico	IBS (D or mixed) (Rome IV) (n=55; mean age: 45 years; 67% female; outpatients) Lactobacillus plantarum or Pediococcus acidilactici for 6 weeks vs placebo *Abdominal pain: responder if >30% reduction; non-responders > <i>Persistence of symptoms (meta-analysis)</i> *Abdominal pain (10-point VAS) > <i>General symptom score or abdominal pain score (meta-analysis)</i>	This study received no funding.
Martoni 2020 India	IBS (Rome IV) (n=336; mean age: 49 years; 50% female; outpatients) Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium lactis for 6 weeks vs placebo *IBS symptom severity scale (5 items with 0-100) total score > <i>General symptom score or abdominal pain score (meta-analysis)</i>	UAS Laboratories LLC. employees of UAS Laboratories but were not involved in the study conduct, data management or statistical analysis.
Lewis 2020 Canada	IBS (Rome III) (n=165; mean age: 42 years; 77% female; outpatients) Lactobacillus paracasei or and Bifidobacterium longum for 8 weeks vs placebo *IBS symptom severity scale (total score) > <i>General symptom score or abdominal pain score (meta-analysis)</i>	Lallemand Health Solutions (LHS). LHS owns Lp and BI. LHS was involved in the design of the study, revising the manuscript and decision to publish the results, but was not involved in data collection and analyses, or writing the manuscript.
Skrzydlo 2020 Poland	IBS-D (Rome III) (n=80; mean age: 40 years; 72% female; outpatients) Lactobacillus and Bifidobacterium strains for 8 weeks vs placebo *IBS Symptom Severy Scale (5 items with 100-point VAS) [overall] > <i>General symptom score or abdominal pain score (meta-analysis)</i> *IBS Adequate Relief (yes/no); number of patients without adequate relief > <i>Persistence of symptoms (meta-analysis)</i>	Biocare, Copenhagen, Denmark. a company acquired by DSM Nutritional Products in 2017, but was not involved in conducting the study and data analyses.

Kim 2020 Korea	IBS-D (Rome II) (n=63; mean age unknown; % female unknown; secondary care) Bifidobacterium longum, -bifidum, -lactis, -infantis and Lactobacillus acidophilus for 8 weeks vs placebo *IBS severity scoring system (0-100) > <i>General symptom score or abdominal pain score (meta-analysis)</i>	Clinical Research Institute of the Seoul National University Hospital. This work was also carried out with the support of "Cooperative Research Program for Agriculture Science & Technology Development (Project No. PJ01123002)" + 1 author from Bifodo Co.
Andresen 2020 Germany	IBS (Rome III) (n=443; mean age: 41 years; 70% female; primary care and referral centres) Bifidobacterium bifidum (MIMBb75) for 8 weeks vs placebo *Composite response: number of patients with response on pain and global relief; number of patients without response > <i>Persistence of symptoms (meta-analysis)</i>	Synformulas. The funder of the study had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report. The corr. author had full access to all of the data and had final responsibility.
Gayathri 2020 India	IBS (Rome III) (n=100; mean age: 41 years; 34% female; secondary care) Saccharomyces cerevisiae (as add on) for 8 weeks vs placebo *Improvement in abdominal pain scores (8-point Likert scale (0-7)) > <i>General symptom score or abdominal pain score (meta-analysis)</i>	No information.
Helo 2019 Jordan	IBS (Rome III) (n=347; mean age: unknown; % female unknown; secondary care) Saccharomyces cerevisiae for 4 weeks vs placebo *Reduction of symptoms; number of patients without reduction of symptoms > <i>Persistence of symptoms (meta-analysis)</i>	No information.

Al-Jassim 2019 Iraq	IBS-C (Rome III) (n=45; mean age unknown; % female unknown; outpatients) Brewer's yeast (= <i>Saccharomyces cerevisiae</i>) for 20 days vs placebo <i>*IBS severity scale, abdominal pain (0-100) > General symptom score or abdominal pain score (meta-analysis)</i>	No information.
--------------------------------------	---	-----------------

Results (effect interventions)

Table 2. shows the summary of findings for the various outcome measures, based on the systematic review of Niu (2020). The results of the separate RCTs also showed heterogeneity and mostly significant, but not clinically relevant, results. This did not change the conclusions of the systematic review.

Table 2. Probiotics compared with placebo for patients with IBS (SR) [results review NiuPLUS RCT's published after search date Niu]

Population: Patients with IBS

Intervention: Probiotics

Comparator: Placebo

Outcome Timeframe	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain text summary
		Placebo	Probiotics		
Persistence of symptoms	Relative risk: 0.72 (CI 95% 0.63 - 0.81) Based on data from 3665 patients in 30 studies Follow up 2 weeks - 6 months	734 per 1000	517 per 1000	Very low Due to serious risk of bias, Due to serious inconsistency, Due to serious publication bias ¹	We are uncertain whether probiotics increase or decrease persistence of symptoms
		Difference: 217 fewer per 1000 (CI 95% 272 fewer - 139 fewer)			

Adverse events (not mentioned which)	Relative risk: 1.21 (CI 95% 1.02 - 1.44) Based on data from 2407 patients in 24 studies Follow up 2 weeks - 6 months	138 per 1000	165 per 1000	Very low Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness, Due to serious publication bias ²	We are uncertain whether probiotics improves or worsen adverse events (not mentioned which)
		Difference: 27 more per 1000 (CI 95% 3 more - 61 more)			
General symptom score or abdominal pain score	Based on data from 3382 patients in 38 studies Follow up 2 weeks - 6 months			Very low Due to serious risk of bias, Due to serious inconsistency, Due to serious publication bias ¹	We are uncertain whether probiotics increases or decreases the general symptom score or abdominal pain score
		Difference: SMD 0.44 lower (CI 95% 0.61 lower - 0.26 lower)			
Quality of life	Studies with this outcome were not found.				
IBS-symptom severity score (IBS-SSS)	Studies with this outcome were not found.				

1. **Risk of Bias: Serious.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias; **Inconsistency: Serious.** The magnitude of statistical heterogeneity was high, with I^2 : 82%; **Publication bias: Serious.** Mostly commercially funded studies;
2. **Risk of Bias: Serious.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias; **Indirectness: Serious.** Not specified which adverse events; **Publication bias: Serious.** Mostly commercially funded studies;

Other important results:

- Subgroupanalyses did not show other results for specific probiotics or therapy duration for all outcome measures (Niu, 2020). In the forest plots of the analyses of Niu plus the RCT's published after search date Niu (see Annex) the same is shown.
- Subgroupanalysis did neither show differences in effect for type of IBS (C or D) (forest plots see Annex).

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

Patients	Patients with IBS (primary and secondary care; all subgroups of IBS)
Intervention	Probiotics
Control	Placebo
Outcomes	Global improvement (7 - crucial) IBS-symptom severity score (IBS-SSS) (7- crucial) Abdominal pain (6- important) Quality of life (6- important) Relief of symptoms (number of days without symptoms) (6- important) Adverse events (5- important)
Other selection criteria	Study design: systematic reviews and RCT's

Relevant outcome measures

The working group defined 20% as a minimal clinically (patient) important difference for all outcome measures, next to a Standardized Mean Difference (SMD) > 0.50, OR or RR < 0.75 or > 1.25 and a change of (10-)20% of the total score on a questionnaire.

- Global improvement: usually measured by asking patients if their symptoms were adequately controlled in the past 7 days. Taken together with abdominal pain and presented with SMD.
- IBS-SSS and GI symptoms rating scale (GSRS) can be used also. 50 points (change of 10%) on the IBS-SSS is defined as a minimal clinically (patient) important difference.
- Quality of life: usually measured with a general questionnaire (SF 36) or disease-specific (IBS-QOL; clinically meaningful difference ≥ 14 (Drossman, 2007)).
- Relief of symptoms: the review used, reported persistence of symptoms and calculated a relative ratio.
- Adverse events: present or not, a relative ratio was calculated.

Search and select (Methods)

The databases PubMed and Embase were searched with relevant search terms from 2009 until November 2020. The detailed search strategy is depicted in the Annex (Totstandkoming)/ under the tab Methods. Studies were selected based on the following criteria as described in the PICO. Attachment 1 contains the PRISMA flowchart showing the number of hits, and Attachment 2 contains the reasons of exclusion.

Results

One systematic review (Niu, 2020) and 15 RCT's (Gupta, 2021; Skrzydlo, 2020; Shi, 2020; Sardin, 2020; Martoni, 2020; Lewis, 2020; Kim, 2020; Gayathri, 2020; Barraza, 2020; Andresen, 2020; Stevenson, 2019; Oh, 2019; Madempudi, 2019; Helo, 2019; Al-Jassim, 2019) (published after the search date of the systematic

review (April 2019)) were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables (Attachment 3). The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables (Attachment 4).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 07-11-2022

Laatst geautoriseerd : 07-11-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

AL-JASSIM, ZAINAB G. "Using brewer's yeast and ginger in the management of constipation-predominant irritable bowel syndrome: a randomized double-blind placebocontrolled trial." *Asian J Pharm Clin Res* 12.3 (2019): 372-376.

Andresen V, Gschossmann J, Layer P. Heat-inactivated *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75 (SYN-HI-001) in the treatment of irritable bowel syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jul;5(7):658-666. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30056-X. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32277872.

Barraza-Ortiz DA, Pérez-López N, Medina-López VM, Minero-Alfaro JI, Zamarripa-Dorsey F, Fernández-Martínez NDC, Llorente-Ramón A, Ramos-Aguilar GA. Combination of a Probiotic and an Antispasmodic Increases Quality of Life and Reduces Symptoms in Patients with Irritable Bowel Syndrome: A Pilot Study. *Dig Dis*. 2021;39(3):294-300. doi: 10.1159/000510950. Epub 2020 Aug 18. PMID: 32810850.

Drossman D, Morris CB, Hu Y, Toner BB, Diamant N, Whitehead WE, Dalton CB, Leserman J, Patrick DL, Bangdiwala SI. Characterization of health related quality of life (HRQOL) for patients with functional bowel disorder (FBD) and its response to treatment. *Am J Gastroenterol*. 2007 Jul;102(7):1442-53. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01283.x. Epub 2007 May 17. PMID: 17509027.

Gayathri R, Aruna T, Malar S, Shilpa B, Dhanasekar KR. Efficacy of *Saccharomyces cerevisiae* CNCM I-3856 as an add-on therapy for irritable bowel syndrome. *Int J Colorectal Dis*. 2020 Jan;35(1):139-145. doi: 10.1007/s00384-019-03462-4. Epub 2019 Dec 5. PMID: 31807856.

Gupta AK, Maity C. Efficacy and safety of *Bacillus coagulans* LBSC in irritable bowel syndrome: A prospective, interventional, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study [CONSORT Compliant]. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Jan 22;100(3):e23641. doi: 10.1097/MD.00000000000023641. PMID: 33545934; PMCID: PMC7837859. , Maity C. Efficacy and safety of *Bacillus coagulans* LBSC in irritable bowel syndrome: A prospective, interventional, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study [CONSORT Compliant]. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Jan 22;100(3):e23641. doi: 10.1097/MD.00000000000023641. PMID: 33545934; PMCID: PMC7837859.

Helo AA. Treatment of Irritable Bowel Syndrome with *Saccharomyces Cerevisiae*. *J Gastroenterol Hepatol Res* 2019;8(4):2919-2922.

Kim J, Cho K, Kim JS, Jung HC, Kim B, Park MS, Ji GE, Cho JY, Hong KS. Probiotic treatment induced change of inflammation related metabolites in IBS-D patients/double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Food Sci Biotechnol*. 2019 Dec 23;29(6):837-844. doi: 10.1007/s10068-019-00717-2. PMID: 32523793; PMCID: PMC7256134.

Lewis ED, Antony JM, Crowley DC, Piano A, Bhardwaj R, Tompkins TA, Evans M. Efficacy of *Lactobacillus paracasei* HA-196 and *Bifidobacterium longum* R0175 in Alleviating Symptoms of Irritable Bowel Syndrome (IBS): A Randomized, Placebo-Controlled Study. *Nutrients*. 2020 Apr 21;12(4):1159. doi: 10.3390/nu12041159. PMID: 32326347; PMCID: PMC7230591

Madempudi RS, Ahire JJ, Neelamraju J, Tripathi A, Nanal S. Randomized clinical trial: the effect of probiotic *Bacillus coagulans* Unique IS2 vs. placebo on the symptoms management of irritable bowel syndrome in adults. *Sci Rep*. 2019 Aug 21;9(1):12210. doi: 10.1038/s41598-019-48554-x. PMID: 31434935; PMCID: PMC6704184.

Martoni CJ, Srivastava S, Leyer GJ. *Lactobacillus acidophilus* DDS-1 and *Bifidobacterium lactis* UABla-12 Improve Abdominal Pain Severity and Symptomology in Irritable Bowel Syndrome: Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2020 Jan 30;12(2):363.

doi: 10.3390/nu12020363. PMID: 32019158; PMCID: PMC7071206.

Niu HL, Xiao JY. The efficacy and safety of probiotics in patients with irritable bowel syndrome: Evidence based on 35 randomized controlled trials. *Int J Surg*. 2020 Mar;75:116-127. doi: 10.1016/j.ijssu.2020.01.142. Epub 2020 Jan 31. PMID: 32014597.

Oh JH, Jang YS, Kang D, Chang DK, Min YW. Efficacy and Safety of New Lactobacilli Probiotics for Unconstipated Irritable Bowel Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*. 2019 Nov 27;11(12):2887. doi: 10.3390/nu11122887. PMID: 31783597; PMCID: PMC6950464.

Sadrin S, Sennoune S, Gout B, Marque S, Moreau J, Zinoune K, Grillasca JP, Pons O, Maixent JM. A 2-strain mixture of *Lactobacillus acidophilus* in the treatment of irritable bowel syndrome: A placebo-controlled randomized clinical trial. *Dig Liver Dis*. 2020 May;52(5):534-540. doi: 10.1016/j.dld.2019.12.009. Epub 2020 Jan 15. PMID: 31952938.

Shi J, Gao F, Zhang J. Effect of Combined Live Probiotics Alleviating the Gastrointestinal Symptoms of Functional Bowel Disorders. *Gastroenterol Res Pract*. 2020 Sep 17;2020:4181748. doi: 10.1155/2020/4181748. PMID: 33014039; PMCID: PMC7519468.

Skrzydło-Radomańska B, Prozorow-Król B, Cichoż-Lach H, Majsiak E, Bierła JB, Kosikowski W, Szczurbiński M, Gantzel J, Cukrowska B. The Effectiveness of Synbiotic Preparation Containing *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* Probiotic Strains and Short Chain Fructooligosaccharides in Patients with Diarrhea Predominant Irritable Bowel Syndrome-A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Nutrients*. 2020 Jul 5;12(7):1999. doi: 10.3390/nu12071999. PMID: 32635661; PMCID: PMC7400954.

Stevenson C, et al. Probiotic effect and dietary correlations on faecal microbiota profiles in irritable bowel syndrome. *South African J Clin Nutr* 2019:1-6.

Sun JR, Kong CF, Qu XK, Deng C, Lou YN, Jia LQ. Efficacy and safety of probiotics in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol*. 2020 Mar-Apr;26(2):66-77. doi: 10.4103/sjg.SJG_384_19. PMID: 31898645; PMCID: PMC7279071.

Pepermuntolie

Uitgangsvraag

Is pepermuntolie aan te bevelen bij de behandeling van prikkelbaredarmsyndroom?

Aanbeveling

Overweeg bij patiënten met PDS waarbij buikpijn op de voorgrond staat een (proef)behandeling met pepermuntoliecapsules in de vorm van maagsapresistente capsules.

Praktische toepassing:

- Pepermuntolie is vrij verkrijgbaar in verschillende toedieningsvormen
- Adviseer maagsapresistente (MSR) capsules om de kans op irritatie van maag en slokdarm te verkleinen. De maagsapresistente coating vertraagt de afgifte tot het distale deel van de dunne darm bereikt is, de lokale werking zorgt ervoor dat het colon zich ontspant.
- Besteed aandacht aan het juiste gebruik om bijwerkingen zoveel mogelijk te voorkomen: innemen op de nuchtere maag, 30 min voor het eten met een groot glas koud water.
- Aanvangsdosis capsule MSR 182 mg 1-3 dd, zo nodig ophogen tot 2-6 capsules per dag.
- Evalueer na 8 weken het effect en eventuele bijwerkingen:
 - staak de behandeling indien effect uitblijft
 - overleg in geval van bijwerkingen met de patiënt of deze opwegen tegen de klachten

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie

Pepermuntolie in maagsapresistente capsules lijkt een klein positief effect te hebben op algemene vermindering van klachten, zonder dat er veel extra bijwerkingen genoemd worden. Belangrijkste bijwerkingen zijn maagzuur en refluxklachten. Maagsapresistente capsules verkleinen de kans op irritatie van maag (maagzuur) en slokdarm (refluxklachten).

In een meta-analyse is pepermuntolie vergeleken met placebo, TCA's en andere spasmolytica [Black 2020]. Pepermuntolie leek het meest effect te hebben op algemene vermindering van klachten, maar het verschil was alleen significant ten opzichte van placebo, niet ten opzichte van de andere middelen.

Kwaliteit van het bewijs

De kwaliteit van bewijs is laag, onder andere door het risico op bias. Er was weliswaar geblindeerd, maar blinding was mogelijk niet geheel succesvol omdat patiënten vanwege de smaak en geur van het supplement eenvoudig te weten konden komen welke behandeling ze kregen. Voor de uitkomstmaten IBS-SSS, kwaliteit van leven en verbetering van klachten is er veel minder bewijs (1 RCT), waardoor de conclusies minder betrouwbaar zijn. Alle onderzoeken waren van korte duur (2-12 weken), 1 onderzoek had een follow-up tot 6 maanden. De gebruikte doses lagen rond 180 mg per dag.

Waarden en voorkeuren van patiënten

Een deel van de patiënten zou wel dagelijks pepermuntolie willen innemen (en betalen) wanneer ze daardoor minder klachten hebben. Een ander deel wil dat niet in verband met de kosten (pepermuntoliecapsules worden niet vergoed) of omdat ze denken of ervaren hebben dat het bij hen (mogelijk) niet werkt.

Patiënten ervaren vaak bijwerkingen (oprispingen, pepermuntsmaak, maagzuur), maar die zijn meestal mild en verdwijnen snel als het middel gestopt wordt. De kans op bijwerkingen kan worden verkleind door de capsules op de juiste manier in te nemen: op de nuchtere maag, ongeveer 30 min voor het eten met een groot glas koud water.

In de praktijk blijken veel PDS-patiënten niet-maagsapresistente pepermuntoliecapsules te kopen. Daarom is het belangrijk de patiënt te wijzen op de juiste formulering (enteric coated of maagsapresistente capsules). De maagsapresistente coating vertraagt de afgifte tot het product het distale deel van de dunne darm bereikt en verkleint zo de kans op irritatie van maag (maagzuur) en slokdarm (refluxklachten).

Kosten (middelenbeslag)

Pepermuntoliecapsules zijn makkelijk verkrijgbaar. De kosten zijn in 2022 ongeveer € 16 voor 60 capsules (gemiddelde hoeveelheid voor ongeveer 1 maand). Na ongeveer 2 maanden weet de patiënt of het middel werkt. Zo niet dan kan het eenvoudig worden gestopt. De kosten kunnen een belemmering zijn voor sommige patiënten.

Aanvaardbaarheid

Het is over het algemeen aanvaard dat men iets inneemt om minder klachten te hebben.

Haalbaarheid en implementatie

Maagsapresistente pepermuntoliecapsules zijn vrij verkrijgbaar bij drogist en apotheek, dus gemakkelijk te implementeren. Voor iedereen gelden dezelfde voorwaarden.

Rationale van de aanbeveling: Waarom deze aanbeveling?

Maagsapresistente pepermuntoliecapsules lijken een klein positief effect te hebben op het verminderen van buikpijn of algemene klachten, zonder dat er veel extra bijwerkingen genoemd worden. Maagsapresistente capsules verkleinen de kans op irritatie van maag (maagzuur) en slokdarm (refluxklachten), doordat de afgifte pas in het distale deel van de dunne darm plaatsvindt. De werkgroep ziet pepermuntoliecapsules dan ook als behandeloptie voor patiënten met PDS waarbij buikpijn op de voorgrond staat.

Het belangrijkste bezwaar dat artsen kunnen hebben is dat het bewijs dat pepermuntolie werkt slechts gering is. Voor de patiënt kunnen de bijwerkingen, de kosten en de mogelijk minder dan verwachte werking bezwaren zijn. Zowel de bijwerkingen als de mindere werking kunnen te maken hebben met verkeerd gebruik (tijdstip, water).

Onderbouwing

Achtergrond

Pepermuntolie wordt momenteel beschouwd als een van de mogelijke behandelingen voor PDS.

Pepermuntolie heeft een antispasmodisch effect op de gladde spiercellen en vermindert het schuimvolume in

maag en darmen (zie Farmacotherapeutisch Kompas). Vanuit maagsapresistente capsules vindt de afgifte plaats in het distale deel van de dunne darm, waardoor het colon zich ontspant. Maagsapresistente peppermuntoliecapsules zijn in Nederland geregistreerd als kruidengeneesmiddel en zonder recept in apotheken en drogisten verkrijgbaar.

In deze module wordt de positie van peppermuntolie uitgezocht ten opzichte van placebo.

Conclusies

- Peppermint oil possibly results in little to no difference in IBS severity score in patients with IBS, compared to placebo (certainty of evidence: low). *Sources: Weerts, 2020*
- Peppermint oil possibly results in small improvement of abdominal pain in patients with IBS, compared to placebo (certainty of evidence: low). *Sources: Alammam, 2019; Weerts, 2020*
- Peppermint oil possibly result in global improvement of IBS symptoms in patients with IBS, compared to placebo (certainty of evidence: low). *Sources: Alammam, 2019; Weerts, 2020*
- Peppermint oil possibly result in little to no difference in quality of life in patients with IBS, compared to placebo (certainty of evidence: low). *Sources: Weerts, 2020*
- Peppermint oil possibly result in little to no difference in abdominal discomfort in patients with IBS, compared to placebo (certainty of evidence: low). *Sources: Weerts, 2020*
- Peppermint oil possibly results in a higher incidence of adverse events in patients with IBs, compared to placebo (certainty of evidence: low). *Sources: Alammam, 2019; Weerts, 2020*

Samenvatting literatuur

Description of studies

Alammam (2019) conducted a systematic review and meta-analysis to determine the effects of enteric-coated peppermint oil on abdominal pain and global symptoms in patients with irritable bowel syndrome (IBS), compared to placebo. The study was performed according to PRISMA guidelines. The databases MEDLINE (PubMed), Cochrane Central Register of Controlled Trials (Cochrane CENTRAL), ClinicalTrials.gov, EMBASE (Ovid), and Web of Science were searched from their inception to April 11, 2018. Studies that met the following inclusion criteria were included: 1) randomized placebo-controlled trials comparing peppermint oil and placebo for irritable bowel syndrome with a minimum treatment duration of 2 weeks; 2) adult patients with irritable bowel syndrome as diagnosed using any of the following criteria for IBS: Manning, Rome I, II, III, IV diagnostic criteria. A total of 12 trials with 835 patients were included (Alam, 2013; Cash, 2016; Capanni, 2005; Capello, 2007; Carling, 1989; Dew, 1984; Lech, 1988; Liu, 1997; Merat, 2009; Rees, 1979; Schneider, 1990; Weiss, 1988). The number of patients ranged from 18 to 178 per study. Most studies were parallel groups RCTs, and three studies had a cross-over design. Seven RCTs described the effect on global symptom improvement, six RCTs described abdominal pain, and eight studies described adverse effects. Follow-up durations in the studies ranged from 3 weeks to 12 weeks. There was significant variation among the included studies in the use of validated tools for the diagnosis of IBS.

Weerts (2020) performed a RCT to compare the effects of small-intestinal-release peppermint oil and ileocolonic-release peppermint oil to placebo in patients with IBS. Patients aged 18 – 75 years, fulfilling the Rome IV criteria for IBS, and without alarm symptoms were eligible for the study. After the screening, eligible patients entered a 14-day pretreatment period during which they scored their daily worst abdominal pain in a digital symptom diary, using an 11-point numerical rating scale (NRS) from 0 (no pain) to 10 (worst possible

pain). A total of 190 patients (mean age, 34.0 years; 77.8% female; 57.7% in primary care) who had a mean worst abdominal pain score of > 3 were randomized to receive 182 mg small-intestinal-release peppermint oil (n=62), 182 mg ileocolonic-release peppermint oil (n=64), or placebo (n=64) for 8 weeks. Patients were instructed to self-administer 3 capsules per day, 30 minutes before breakfast, lunch, and dinner and to refrain from lifestyle changes through the study. During the 8-week treatment, patients had to complete daily questions on worst abdominal pain (scored on the 11-point NRS from 0 [no pain] to 10, [worst possible pain]), and presence of adverse events. Relief of IBS symptoms (scored on a 7-point NRS from 1 [no relief] to 7 [completely relieved]) and abdominal discomfort, abdominal bloating, abdominal cramping, belching, nausea, and urgency (all scored on an 11-point NRS from 0 [no symptoms] to 10 [worst possible symptoms]) were assessed once weekly. In addition, at weeks 1, 2, 4, 6, and 8 and at months 3 and 6 of follow-up after the treatment period, patients were asked to complete the IBS Severity Scoring System (IBS-SSS), and Irritable Bowel Syndrome Quality of Life questionnaire. Patients, investigators, and health care providers were blinded to treatment allocation. More patients receiving peppermint oil vs placebo discontinued treatment because of adverse events: 3 in the small-intestinal-release peppermint oil group (4.8%) and 5 in the ileocolonic-release peppermint oil group (7.9%), compared with 1 in the placebo group (1.6%). The analyses were based on the intention-to-treat principle.

Results

Table 2.3.1 shows the summary of findings for the various outcome measures. Below Table 1, more detailed information on the outcomes can be found. Forest plots can be found in the attachment 5.

Table 2.3.1 Summary of findings table - Peppermint oil versus placebo in patients with IBS

Outcome Timeframe	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain text summary
		Placebo	Peppermint oil		
Relief of Abdominal pain	Relative risk: 1.62 (CI 95% 1.34 – 1.96) Based on data from 745 patients in 7 studies Follow up 2 weeks – 6 months	292 per 1000	471 per 1000	Low Due to very serious risk of bias ¹	Peppermint oil possibly results in small improvement of abdominal pain in patients with IBS, compared to placebo.
		Difference: 179 fewer per 1000			
Global improvement	Relative risk: 2.35 (CI 95% 1.9 – 2.91) Based on data from 696 patients in 8 studies Follow up 2 weeks – 6 months	223 per 1000	471 per 1000	Low Due to very serious risk of bias ²	Peppermint oil possibly results in global improvement of IBS symptoms in patients with IBS, compared to placebo.
		Difference: 248 fewer per 1000			

Outcome Timeframe	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain text summary
		Placebo	Peppermint oil		
Side effects	Relative risk: 1.4 (CI 95% 0.87 – 2.26) Based on data from 671 patients in 8 studies Follow up 2 weeks – 12 weeks	61 per 1000	93 per 1000	Low Due to very serious risk of bias ³	Peppermint oil possibly results in little to no difference of adverse events in patients with IBs, compared to placebo.
		Difference: 32 more per 1000			
IBS-SSS	Measured by: IBS- SSS Scale: 0-500 Based on data from 190 patients in 1 studies Follow up 6 months	216.7 Mean	213.3 Mean	Low Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision ⁴	Peppermint oil possibly results in little to no difference in IBS severity score in patients with IBS, compared to placebo.
		Difference: MD 8.9 lower (CI 95% 42.03 lower – 24.31 higher)			
Quality of life	Measured by: IBS- QoL Scale: 0-100 Based on data from 190 patients in 1 studies Follow up 6 months	74.7 Mean	72.8 Mean	Low Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision ⁵	Peppermint oil possibly results in little to no difference in quality of life in patients with IBS, compared to placebo.
		Difference: MD 0.31 lower (CI 95% 3.34 lower – 2.71 higher)			

1. **Risk of bias: Very Serious.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Incomplete data and/or large loss to follow up
2. Risk of bias: Very Serious. Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Incomplete data and/or large loss to follow up
3. Risk of bias: Very Serious. Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias. Incomplete data and/or large loss to follow up; Imprecision: Serious. Wide confidence intervals
4. Risk of bias: Serious. Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias; Imprecision: Serious. Only data from one study
5. Risk of bias: Serious. Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias; Imprecision: Serious. Only data from one study

IBS-SSS (irritable bowel syndrome severity scoring system)

One study described the effects of peppermint oil on IBS severity using the IBS-SSS questionnaire (Weerts,

2020). Weerts (2020) reported a corrected difference in change on the IBS-SSS total score from baseline to 8 weeks of -4.18 (95%CI -76.88 to -6.70) for small-intestinal-release peppermint oil compared to placebo. After 6 months follow-up, this difference in change was -8.86 (95%CI -42.03 to 24.31) on the IBS-SSS total score. The corrected difference in change on the IBS-SSS total score from baseline to 8 weeks for ileocolonic-release peppermint oil compared to placebo is -34.64 (95%CI -69.75 to 0.48). After 6 months follow-up, this difference in change was -0.02 (95%CI -33.27 to 33.23) on the IBS-SSS total score. These differences are not clinically relevant.

Abdominal pain

Alammar (2019) reported a pooled effect from six RCTs for the effect of peppermint oil (n = 278) compared to placebo (n = 278) on improvement of abdominal pain. The pooled RR was 1.78 (95% CI 1.43 to 2.20), in favor of peppermint oil.

Weerts (2020) reported that in the small-intestinal-release peppermint oil group, 29/62 patients (46.8%) had improvement of abdominal pain, compared to 22/64 patients (34.4%) in the placebo group. The RR is 1.36 (95%CI 0.88 to 2.09), in favor of the peppermint oil group.

In the ileocolonic-release peppermint oil group, 26/63 patients (41.3%) had improvement of abdominal pain, compared to 22/64 patients (34.4%) in the placebo group. The RR is 1.20 (95%CI 0.77 to 1.88), in favor of the peppermint oil group.

The pooled RR of the seven RCTs was 1.63 (95%CI 1.54 to 1.96), in favor of peppermint oil (Figure 1 – Attachment 5).

Global improvement

Alammar (2019) reported a pooled effect from seven RCTs for the effect of peppermint oil (n = 253) versus placebo (n = 254) on global improvement of IBS symptoms. The pooled RR was 2.39 (95%CI 1.93 to 2.97), in favor of peppermint oil.

Weerts (2020) described the effects on global relief of IBS symptoms using a 7-point NRS ranging from 1 (no relief) to 7 (completely relieved). Global relief was defined as a score of 6 or 7 in at least 4 out of 8 weeks. Weerts reported that, in the small-intestinal-release peppermint oil group, 6/62 patients (9.7%) had relief of symptoms, compared to 3/64 patients (4.7%) in the placebo group. The RR is 2.06 (95CI 0.54 to 7.89), in favor of the peppermint oil group.

In the ileocolonic-release peppermint oil group, 1/63 patients (1.6%) had relief of symptoms, compared to 3/64 patients (4.7%) in the placebo group. The RR is 0.34 (95%CI 0.04 to 3.17), in favor of the placebo group.

The pooled RR of the eight RCTs was 2.35 (95%CI 1.90 to 2.91), in favor of peppermint oil (Figure 2 – Attachment 5).

Quality of life

Weerts (2020) used a questionnaire consisted of 34 items with a 5-point Likert-like scale from 1 (good) to 5 (worst quality of life). Weerts reported that all treatment groups showed improvements in quality of life over time. The corrected difference in change from baseline to 8 weeks between small-intestinal release

peppermint oil and placebo was 2.56 (95%CI -0.17 to 5.29). For ileocolonic release peppermint oil, the corrected difference with placebo was 1.24 (95%CI -1.50; to 3.97). This difference is not clinically relevant.

Adequate relief /Relief of symptoms

One study described the effects of peppermint oil on relief of a variety of symptoms (Weerts, 2020). Symptoms, including abdominal discomfort, abdominal bloating, abdominal cramping, belching, and urgency were scored on a 11-point NRS from 0 (no symptoms) to 10 (worst possible symptoms). No composite score was made.

Side effects

Alammar (2019) reported a pooled results from a meta-analysis with eight RCTs on adverse events of peppermint oil (n=344) versus placebo (n=327). A total of 32 events occurred in patients who received peppermint oil, compared to 20 events in the placebo group. The pooled RR is 1.40 (95% CI 0.87 to 2.26), in favor of the placebo group (Figure 3). The adverse events included: heartburn, dry mouth, belching, peppermint taste, rash, dizziness, headache, and less frequent increased appetite.

Weerts (2020) reported that in both peppermint oil groups, the total number of adverse event was higher compared to placebo. The mean (SE) number of adverse events was 4.26 (0.37) in the small-intestinal-release group, 4.54 (0.45) in the ileocolonic-release group, and 2.78 (0.34) in the placebo group. The most common adverse events included: heartburn, gastroesophageal reflux disease symptoms, belching (with and without a minty taste), and headache with small-intestinal-release peppermint oil and an altered anal sensation or sensitive urethra, headache, and abdominal cramps in ileocolonic-release peppermint oil.

Flatulence

None of the studies described the effects of peppermint oil on flatulence.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

Patients	Patients with irritable bowel syndrome (IBS)
Intervention	peppermint oil capsules
Control	placebo
Outcomes	IBS-SSS (crucial) Abdominal pain (crucial) Global improvement (crucial) Quality of life (crucial) Adequate relief/ relief of symptoms (crucial) Adverse events (crucial) Flatulence
Other criteria	Study design: systematic reviews, RCT's

Relevant outcome measures

The guideline development group considered all outcome measures as a critical outcome measures for

decision making.

The working group defined 20% as a minimal clinically (patient) important difference for all outcome measures. That means a Standardized Mean Difference (SMD) > 0.50, OR or RR < 0.75 or > 1.25 and a change of (10-)20% of the total score on a questionnaire, except stated otherwise.

The working group defined the outcome measures as follows:

- IBS symptom severity scale (IBS-SSS). The working group defined 50 points (change of $\geq 10\%$) as a minimal clinically (patient) important difference.
- Abdominal pain: measured by numeric rating scales. The working group defined 20% as a minimal clinically (patient) important difference.
- Global improvement
- Quality of life: measured with a general questionnaire, such as the SF 36, or disease-specific (IBS-QOL; clinically meaningful difference ≥ 14 , Drossman, 2007)
- Relief of symptoms

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 24 november, 2020. The detailed search strategy is depicted in the Annex (Totstandkoming)/ under the tab Methods. Studies were selected based on the following criteria as described in the PICO. Attachment 1 contains the PRISMA flowchart showing the number of hits, and Attachment 2 contains the reasons of exclusion.

Results

One systematic review (describing 12 studies) and one RCT were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables (Attachment 3). The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables (Attachment 4).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 07-11-2022

Laatst geautoriseerd : 07-11-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Referenties

Alammar N, Wang L, Saberi B, Nanavati J, Holtmann G, Shinohara RT, Mullin GE. The impact of peppermint oil on the irritable bowel syndrome: a meta-analysis of the pooled clinical data. BMC Complement Altern Med. 2019 Jan 17;19(1):21. doi: 10.1186/s12906-018-2409-0. PMID: 30654773; PMCID: PMC6337770.

Weerts ZZRM, Masclee AAM, Witteman BJM, Clemens CHM, Winkens B, Brouwers JRB, Frijlink HW, Muris JWM, De Wit NJ, Essers BAB, Tack J, Snijders JTW, Bours AMH, de Ruiter-van der Ploeg AS, Jonkers DMAE, Keszthelyi D. Efficacy and Safety of Peppermint Oil in a Randomized, Double-Blind Trial of Patients With Irritable Bowel Syndrome. Gastroenterology. 2020

Jan;158(1):123-136. doi: 10.1053/j.gastro.2019.08.026. Epub 2019 Aug 27. PMID: 31470006

Linacлотide

Uitgangsvraag

Is linacлотide (vergeleken met placebo) aan te bevelen bij therapieresistente PDS-C-patiënten?

Aanbeveling

Overweeg linacлотide bij patiënten met PDS-C die onvoldoende baat hebben gehad van niet-medicamenteuze behandeling (zoals aanpassing van de voeding) en de laxantie.

Praktische toepassing:

- dosering 1 dd 1 capsule (290 microgram)
- innemen ≥ 30 min vóór de maaltijd (bij voorkeur voor het ontbijt)
- Informeer de patiënt over mogelijke bijwerkingen:
 - ernstige diarree, met name in de eerste week ($> 10\%$ van de patiënten)
 - virale gastro-enteritis, buikpijn, winderigheid, opgezette buik, duizeligheid (1-10% van de patiënten)
- Het effect op het ontlastingspatroon treedt sneller op dan het effect op de pijn en het opgeblazen gevoel.
- Mogelijke interacties:
 - wees voorzichtig bij gelijktijdig gebruik met protonpompremmers, laxeermiddelen of NSAID's, vanwege meer kans op diarree
 - bij ernstige of langdurige diarree kan de resorptie en daarmee de werkzaamheid van andere geneesmiddelen zoals levothyroxine of orale anticonceptiva afnemen (zie [NHG-Standaard Acute diarree](#)).
- Geef geen linacлотide bij zwangerschap.
- incidenteel gebruik van linacлотide wordt niet aanbevolen.
- Controles:
 - evalueer het effect na ≥ 4 weken alvorens linacлотide langdurig voor te schrijven; vraag de patiënt om voor de evaluatie pijn en het ontlastingspatroon bij te houden
 - heroverweeg de behandeling indien na 12 weken onvoldoende verandering in ontlastingspatroon en/of pijn
 - evalueer het effect (minimaal) jaarlijks

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie

Linacлотide lijkt een positief effect te hebben op klachten behorende bij PDS-C. Patiënten ervaren minder buikpijn en rapporteren vaker verlichting van klachten en algehele verbetering. Wel rapporteerde een groot deel van patiënten die linacлотide kregen ernstige diarreeklachten, voor $< 5\%$ was dit reden om met de medicatie te stoppen. De resultaten zijn gebaseerd op goed uitgevoerde, dubbelblind gerandomiseerde onderzoeken.

De oorspronkelijke PICO richtte zich op patiënten die therapieresistent zijn omdat het middel in de huidige situatie in Nederland alleen aan deze patiëntengroep wordt voorgeschreven. De beschreven onderzoeken hebben niet specifiek deze patiëntengroep geïnccludeerd. Ook zijn er geen vergelijkende onderzoeken met andere beschikbare medicamenten die de klachten van pijn en/of obstipatie bij patiënten met PDS-C kunnen verlichten.

Plecanatide is een geneesmiddel uit dezelfde ATC-klasse als linaclotide (zie A06AX Other drugs for constipation) (Brenner, 2018; Shah, 2018). Plecanatide werkt via hetzelfde mechanisme, maar is in Nederland niet te verkrijgen en is daarom niet meegenomen in deze module. Ook bestaat linaclotide met vertraagde afgifte (Chey, 2020). In Nederland is hiervan alleen een preparaat met een dosering van 290 microgram beschikbaar.

Omdat veel onderzoeken voornamelijk vrouwen geïnccludeerd hebben, is er nog onzekerheid over de conclusies met betrekking tot mannelijke patiënten met PDS-C. Er zijn geen vergelijkende (*head-to-head*) onderzoeken gedaan met gangbare goedkopere laxantia.

Black (2018) kwam in een review en netwerkmeta-analyse tot de conclusie dat alle middelen uit ATC-klasse A06AX (lubiproston, plecanatide, linaclotide, tenapanor) ongeveer hetzelfde presteren en superieur waren aan placebo. De netwerkmeta-analyse liet zien dat linaclotide het efficiëntst is op verschillende uitkomstmaten (Black, 2018). Terwijl linaclotide is onderzocht voor de specifieke doelgroep PDS-C zijn de andere middelen dat veelal niet of nauwelijks.

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van bewijs is redelijk tot laag. De resultaten zijn gebaseerd op dubbelblind gerandomiseerde onderzoeken van redelijke kwaliteit. Voor de uitkomstmaten kwaliteit van leven en IBS-SSS werd afgewaardeerd voor het lage aantal deelnemers. Alle onderzoeken werden gefinancierd door bedrijven.

Waarden en voorkeuren van patiënten

Het belangrijkste doel voor de patiënt is vermindering van pijnklachten en obstipatiegerelateerde problemen, het liefst met een middel dat beide problemen behandelt en een eenvoudig doseringsschema heeft.

Het is echter onzeker of de patiënt altijd tevreden is met een middel dat in Nederland beschikbaar is in 1 vaste dosis van 290 microgram 1 dd en daardoor niet eenvoudig te titreren is.

Als bijwerking van linaclotide komt regelmatig (ernstige) diarree voor. Uit de praktijk blijkt dat de diarree met name in de eerste week optreedt en daarna snel afneemt. Wanneer het middel langere tijd wordt gebruikt, wordt deze bijwerking minder. Het is van belang dat de patiënt hier goed over wordt geïnformeerd bij de start van deze behandeling.

Kosten

Linaclotide kost in 2022 €1,87 per capsule.

Aanvaardbaarheid

Het wordt over het algemeen aanvaardbaar geacht dat mensen iets innemen om minder klachten te hebben. Linaclotide in capsulevorm moet 1 × per dag worden ingenomen. Innemen op een lege maag (30 minuten voor het ontbijt) kan het gebruik aanvaardbaarder maken. Het middel is niet makkelijk te titreren (er is slechts 1 dosering beschikbaar).

Haalbaarheid en implementatie

De werkgroep ziet geen haalbaarheidsproblemen. De plaats van linaclotide in de behandeling van PDS-C betreft patiënten bij wie de gangbare (laxerende) medicatie en aanpassing van de voeding onvoldoende resultaat geven, zowel in de eerste als in de tweede lijn.

De kosten kunnen een belemmering zijn voor sommige patiënten. Voorheen werd het middel alleen in de tweede lijn voorgeschreven, in de eerste lijn wordt het nog niet altijd standaard vergoed. Aangezien begeleiding en behandeling van PDS vooral in de eerste lijn plaatsvinden, acht de werkgroep het passend dat linaclotide ook in de eerste lijn vergoed wordt.

Om het gebruik van linaclotide te optimaliseren, is het nuttig de volgende punten te bespreken met de patiënt (Rey, 2017):

- innemen bij voorkeur 30 min voor het ontbijt
- er is een gerede kans op het optreden van diarree direct na het starten van linaclotide; de ernst van de diarree neemt na 1 week gebruik duidelijk af
- het effect op het ontlastingspatroon treedt sneller op dan het effect op de pijn en het opgeblazen gevoel
- gebruik linaclotide dagelijks, vermijd incidenteel gebruik
- neem linaclotide niet tegelijk in met middelen waarvan de opname in de darm, de bloedspiegel en de werkzaamheid worden beperkt door versnelde doorlooptijd in de darm (zoals bij antistolling, schildklierhormoon, orale anticonceptie).

Evalueer het resultaat na een korte behandeling en reserveer de onderhoudsbehandeling voor responders gezien de kosten van het middel. Dit kan door de patiënt te vragen het ontlastingspatroon en pijnpatroon bij te houden. Na 4-12 weken kan de effectiviteit met de patiënt geëvalueerd worden (Rey, 2017). Als er na 12 weken niet voldoende verandering is opgetreden in ontlastingspatroon en/of pijn, zou de behandeling moeten worden heroverwogen.

Rationale van de aanbeveling: Waarom deze aanbeveling?

Gezien de positieve effecten op buikpijn en klachtenvermindering bij patiënten met PDS-C kan linaclotide ingezet worden voor de behandeling van PDS-C.

Linaclotide kan in de eerste lijn worden voorgeschreven. Goede voorlichting aan de patiënt is belangrijk, met name over de bijwerkingen in de vorm van ernstige diarree in de eerste week.

Gezien de relatief hoge kosten in vergelijking met andere laxermiddelen en de mogelijke bijwerking diarree in de eerste dagen van de behandeling wordt aanbevolen eerst het gangbare niet-medicamenteuze en medicamenteuze beleid te voeren. Indien aanpassing van de voeding en de gangbare (laxeer)middelen onvoldoende effect hebben, is linaclotide een extra mogelijkheid zonder dat vooraf kan worden gesteld dat

het effect naar verwachting beter zal zijn dan de eerder ingezette therapie.

Onderbouwing

Achtergrond

De behandeling van PDS-C bestaat uit afzonderlijke behandelingen van de symptomen obstipatie en pijn. Dit heeft meestal slechts een matig effect. Linaclotide is een geneesmiddel dat wordt ingezet bij falen van de gebruikelijke, gering tot matig effectieve behandelingen van PDS-C. Er is behoefte om de effectiviteit van linaclotide bij PDS-C te evalueren en de plaats van het middel te bepalen in de behandeling van therapieresistente PDS-C, dat wil zeggen bij patiënten met langdurig bestaande klachten die niet of onvoldoende op de gebruikelijke middelen hebben gereageerd.

Conclusies

- Linaclotide probably improves abdominal pain in patients with IBS-C (certainty of evidence: moderate) (Atluri, 2014; Fukudo, 2018a; Fukudo, 2018b).
- Linaclotide probably results in global improvement of IBS symptoms in patients with IBS-C. (certainty of evidence: moderate) (Atluri, 2014); Rao, 2020; Fukudo, 2018a; Fukudo, 2018b; Yang, 2018)
- Linaclotide has little or no difference on IBS specific quality of life (as measured with the IBS-QoL). (certainty of evidence: low) (Johnston, 2010; Fukudo, 2018a; Fukudo, 2018b).
- Linaclotide possibly results in a better IBS-symptom severity score in patients with IBS-C (Johnston, 2010; Yang, 2018).
- Linaclotide causes more often adverse events, more specifically diarrhea than placebo (certainty of evidence: moderate) (Atluri, 2014; Rao, 2020; Fukudo, 2018a; Fukudo, 2018b; Yang, 2018)

Samenvatting literatuur

Description of studies

Atluri (2014) performed a systematic review on the effects of linaclotide in the treatment of IBS-C. Different databases were searched until April 2013. Only double-blind RCT's with a ≥ 12 weeks duration were included. Patients had to be diagnosed according to the Rome II or Rome III criteria and had to fulfill the following criteria: having fewer than 3 spontaneous bowel movements (SBMs) per week and 1 or more of the following symptoms for at least 12 weeks in the 12 months preceding entry into the study: (1) straining during $\geq 25\%$ of bowel movements (BMs); (2) lumpy or hard stools during $\geq 25\%$ of BMs; or (3) sensation of incomplete evacuation during 25% of BMs. In addition, during the 2-week pretreatment baseline period, patients were required to report a mean score of ≥ 2.0 for the daily assessment of nonmenstrual abdominal pain or abdominal discomfort (i.e., at least mild on a 5-point scale ranging from 1 = none to 5 = very severe), as well as a mean of < 3

complete SBMs (CSBMs) and ≤ 6 SBMs per week.

Three full articles and one conference abstract (combining the results of two RCTs) were included. The participants in these trials were predominantly female ($\geq 90\%$) and mean age was 44 years. Cochrane risk of bias tool was used to evaluate the quality of the studies and showed a low risk of bias for each of the studies. We did not take into account the conference abstract. A short summary of the trials we take into account:

- Johnston (2010) randomized 420 patients with IBS-C (Rome II criteria). The trial had five arms with

patients randomized to receive 75, 150, 300, or 600 µg of linaclotide or placebo. Study duration was 12 weeks. The endpoints studied were improvement in abdominal pain/discomfort, improvement in IBS-QOL, IBS-SSS, degree of relief from IBS symptoms. In the meta-analyses only the placebo group and 300 µg were included.

- Chey (2012) performed an RCT with 805 patients (90% female) with IBS (Rome II criteria). Patients received either daily 290 µg linaclotide or a placebo, for 26 weeks. Outcome measures were among others FDA endpoint and improvement in abdominal pain.
- Rao (2012) investigated the efficacy and safety of linaclotide compared to a placebo in 803 patients (91% female). Patients were followed for 12 weeks. Outcome measures were among others a composite score and abdominal pain (≥30% improvement was defined as a responder).

Fukudo (2018a, Japan) conducted a double-blind RCT, followed by an open-label part. Participants with IBS-C (Rome III) received either 500 µg linaclotide (n=249) or a placebo (n=251) for 12 weeks. Drop-out rates were equal between groups (11% in the linaclotide group and 13% in the placebo group). To be able to study the long term effects of the use of linaclotide, 160 patients of the placebo group received linaclotide after the first 12 weeks. Of the original linaclotide group, 164 patients continued with linaclotide. After 1 year follow-up, 275 patients completed the study.

Fukudo (2018b) investigated different doses of linaclotide in a double-blind, phase II RCT. Patients with IBS-C were randomly assigned to 62,5, 125, 250, 500 µg linaclotide or a placebo for 12 weeks. A total of 559 patients was included. Drop-out rates varied between 11% in the placebo group to 22% in the study group that received 62,5 µg linaclotide. Baseline characteristics were comparable between groups, except abdominal pain. Primary outcome was responder rate of the global assessment of relief of IBS symptoms during 12 weeks. Patients with assessment of 1 or 2 for a weekly evaluation point were defined as weekly responders, and patients who were weekly responders for at least 6 of the 12 weeks were considered to be overall responders. For the meta-analyses, we only used data of the placebo group and 250 µg linaclotide group.

Yang (2018) conducted an international, double-blind, placebo-controlled RCT, in 98 centers in China, USA, Canada, Australia and New Zealand. Adult patients were eligible if they met the Rome III IBS criteria, subtype constipation. They received either 290 µg linaclotide, or a matching placebo capsule, for 12 weeks. A total of 839 participants were randomized. Study groups were equal at baseline, as well as drop-out rate between the groups (11,4% in placebo and 7,9% in the linaclotide group).

Results

Table 1 shows the summary of findings for the various outcome measures. Below Table 2, more detailed information on the outcomes can be found. Forest plots can be found in the attachment 5.

Table 2.4.1 . Summary of findings table Linaclotide versus placebo for IBS-C

Outcome Timeframe	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain text summary
		placebo	Linaclotide		
Global improvement 12 weeks (Chey 2012; Fukudo 2018b; Johnston 2010; Rao 2012)	Relative risk: 0.74 (CI 95% 0.66 – 0.83) Based on data from 1997 patients in 4 studies Follow up 12 weeks	780 per 1000	577 per 1000	Moderate Due to serious publication bias ¹	Linaclotide probably results in global improvement of IBS symptoms.
		Difference: 203 fewer per 1000 (CI 95% 265 fewer – 133 fewer)			
Abdominal pain (failure to response to treatment) 12 weeks (Chey 2012; Fukudo 2018b; Rao 2012); Yang 2018	Relative risk: 0.77 (CI 95% 0.74 – 0.83) Based on data from 1015 patients in 3 studies Follow up 12 weeks	670 per 1000	516 per 1000	Moderate Due to serious publication bias ²	Linaclotide probably slightly improves abdominal pain in patients with IBS-C.
		Difference: 154 fewer per 1000 (CI 95% 174 fewer – 114 fewer)			
Adverse events – diarrhea 12-26 weeks (Atluri 2014)	Relative risk: 14.75 (CI 95% 4.04 – 53.81) Based on data from 1773 patients in 3 studies Follow up 12 weeks	2 per 1000	30 per 1000	Moderate Due to serious publication bias ³	Linaclotide causes more often adverse events, more specificially diarrhea than placebo.
		Difference: 28 more per 1000 (CI 95% 6 more – 106 more)			
Quality of life 12 weeks (Johnston 2010; Fukudo 2018a; Fukudo 2018b)	Based on data from patients in 3 studies Follow up 12-26 weeks	Johnston (2010): mean score at the end of the study was 72,4 in the linaclotide group (baseline 58.4) and 68,1 in the placebo group (baseline 55.6)(not significant). Also the percentage of responders did not differ between groups (in both groups 37%).Fukudo (2018a): no significant difference Fukudo (2018b): no significant difference		Low Due to very serious imprecision, Due to serious publication bias ⁴	Linaclotide has little or no difference on quality of life.

Outcome Timeframe	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain text summary
		placebo	Linaclotide		
IBS-SSS 12 weeks (Johnston 2010; Yang 2018)	Based on data from 1249 patients in 2 studies Follow up 12 weeks	Johnston (2010): 36% of the patients in the linaclotide group showed a reduction of $\geq 50\%$ on IBS-SSS score, versus 20% in the placebo group ($p < 0,05$). Yang: 58% of the patients in the linaclotide group showed a reduction of $\geq 20\%$ on IBS-SSS score, versus 44% in the placebo group ($p < 0.01$)		Low Due to serious imprecision, Due to serious publication bias ⁵	Linaclotide possibly results in a better IBS-symptom severity score in patients with IBS-C.

1. Publication bias: Serious. Commercially funded studies
2. Publication bias: Serious. Commercially funded studies
3. Publication bias: Serious. Commercially funded studies
4. Imprecision: Serious. Low number of patients; Publication bias: Serious. Commercially funded studies
5. Imprecision: Serious. Low number of patients; Publication bias: Serious. Commercially funded studies

1.

Abdominal pain

Response to linaclotide (250-300 µg) on abdominal pain was measured in three studies. Pooled results showed a beneficial effect of linaclotide on abdominal pain, with a relative risk (RR) of 0.77 (95%CI 0.74, 0.83), meaning that less patients failed to achieve a meaningful improvement in the in the linaclotide group than in the placebo group (**Figure 1** – Attachment 4). A dose of 500 µg also gave a beneficial effect of linaclotide on abdominal pain, with a RR of 0.83 (95%CI 0.77-0.91) (Fukudo, 2018a; Fukudo, 2018b).

Global improvement

Atluri (2014) defined global relief response as a patient who responded as being 'somewhat relieved', 'considerably relieved', or 'completely relieved' for all 12 weeks or 'considerably relieved' or 'completely relieved' for at least six of the 12 weeks. Fukudo (2018a, 2018b) used the following definition for response rate of the global relief of symptoms: patients with a score of 1 or 2 (on a 7-point scale) at each weekly evaluation point.

Pooled analyses showed a smaller number of patients that failed to achieve global response in the linaclotide group (250-300 µg) compared to the placebo group (RR=0.76 (95%CI 0.69, 0.83) (Figure 2 – Attachment 5). A dose of 500 µg also gave a beneficial effect of linaclotide on global improvement, with a RR (RR=0.80, 95%CI 0.73-0.87) (Fukudo, 2018a; Fukudo, 2018b).

IBS-SSS

The review of Atluri (2014) reported no data of the IBS-SSS. However, Johnston (2010) included this scale as one of the outcome measures. Patients treated with 300 µg linaclotide (mean endpoint IBS-SSS: 204) showed a greater reduction of the mean IBS-SSS than patients that received placebo (mean endpoint: 274, $p < 0.001$). Also the percentage of patients that showed a $\geq 50\%$ reduction was higher in the linaclotide group (37%) than in the placebo group (20%, $p < 0.05$).

Yang (2018) observed a significant change between the placebo and linaclotide group on a IBS symptom severity scale (5-point scale): mean change from baseline was -0,5 in the placebo group and -0,8 in the linaclotide group ($p < 0.001$). The percentage of patients with a ≥ 1 -point change weekly for $\geq 6/12$ weeks was 44.1% in the placebo group and 57.6% in the linaclotide group ($p < 0.001$).

Relief of symptoms

No studies reported a composite score on relief of symptoms.

Quality of life (IBS-QoL)

Three studies examined quality of life with the IBS-QoL. Higher scores indicate a better IBS specific quality of life.

Johnston (2010) did not find a significant effect of linaclotide: mean score at the end of the study was 72,4 in the linaclotide group and 68,1 in the placebo group. Also the percentage of responders did not differ between groups (in both groups 37%).

Fukudo (2018a) found a significant better overall score for the IBS-QoL for linaclotide compared with placebo after 4 weeks ($p = 0.02$), but after 12 weeks, the difference did not remain significant. Also Fukudo (2018b) did not find a significant improvement in QoL after 12 weeks of linaclotide compared to placebo (no data given).

Adverse events

Atluri (2014) investigated how often diarrhea occurred as an adverse event (considered present when it was severe enough to necessitate stopping of trial drug). A higher number of patients on linaclotide experienced diarrhea necessitating trial discontinuation (RR 14.75; 95% CI 4.0–53.8) (**Figure 3 – Attachment 5**).

Fukudo (2018a) reported 31,3% (8/249 patients) adverse events in the linaclotide group and 25,9% (65/251 patients) in placebo group. The incidence of diarrhea was 9,6% (24/249) in the linaclotide group and 0,4% (1/251) in the placebo group.

Fukudo (2018b) showed also a higher incidence of diarrhea in the linaclotide group (20/112 = 17,9%) than in the placebo group (3/113 = 2,7%). Total adverse events in linaclotide group: 46/112 (41,1%) and in placebo group (41/113 = 36,3%).

Yang (2018) reported adverse events in 30% of the linaclotide group; in 9,4% of the cases it was diarrhea. In the placebo group 27% of the patients reported adverse events; 1,2% diarrhea.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

Patients	Patients with irritable bowel syndrome - constipation (IBS-C) who are therapy resistant
Intervention	Linaclotide
Control	Other treatment/regular treatment or placebo
Outcomes	Abdominal pain (crucial) FDA-endpoint Global improvement (crucial) Relief of symptoms (crucial) Quality of life (crucial) IBS-SSS (crucial) Adverse events (crucial)

Relevant outcome measures

The guideline development group considered all outcome measures as a critical outcome measure for decision making.

The working group defined the outcome measures as follows:

- Abdominal pain: measured by numeric rating scales.
- IBS symptom severity scale (IBS-SSS).
- Global improvement
- Relief of symptoms: composite score, measured by i.e. numeric rating scale.
- Quality of life: measured with a general questionnaire, such as the SF 36, or disease-specific (IBS-QOL; clinically meaningful difference ≥ 14 , Drossman, 2007)

The working group defined 20% as a minimal clinically (patient) important difference for all of the outcome measures.

Search and select (Methods)

The databases [Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com)] were searched with relevant search terms from 2000 until 24-11-2020. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 226 hits. Studies were selected based on the following criteria as described in the PICO. Only systematic reviews and randomized controlled trials (RCTs) were included. Nineteen studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 15 studies were excluded (see PRISMA flowchart in Attachment 1; see the table with reasons for exclusion – Attachment 2), and four studies were included.

Results

One systematic review, describing three RCTs, and three other RCTs (published after the systematic review) were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables (Attachment 3). The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables (Attachment 4).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 07-11-2022

Laatst geautoriseerd : 07-11-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Atluri DK, Chandar AK, Bharucha AE, Falck-Ytter Y. Effect of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation (IBS-C): a systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil.* 2014 Apr;26(4):499-509. doi: 10.1111/nmo.12292. Epub 2013 Dec 18. PMID: 24351035.
- Brenner DM, Fogel R, Dorn SD, Krause R, Eng P, Kirshoff R, Nguyen A, Crozier RA, Magnus L, Griffin PH. Efficacy, safety, and tolerability of plecanatide in patients with irritable bowel syndrome with constipation: results of two phase 3 randomized clinical trials. *Am J Gastroenterol.* 2018 May;113(5):735-745. doi: 10.1038/s41395-018-0026-7. Epub 2018 Mar 15. PMID: 29545635.
- Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ, Shiff SJ, Kurtz CB, Currie MG, MacDougall JE, Jia XD, Shao JZ, Fitch DA, Baird MJ, Schneier HA, Johnston JM. Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. *Am J Gastroenterol.* 2012 Nov;107(11):1702-12. doi: 10.1038/ajg.2012.254. PMID: 22986437.
- Eukudo S, Miwa H, Nakajima A, Haruma K, Kosako M, Nakagawa A, Akiho H, Yamaguchi Y, Johnston JM, Currie M, Kinoshita Y. A randomized controlled and long-term linaclotide study of irritable bowel syndrome with constipation patients in Japan. *Neurogastroenterol Motil.* 2018 Dec;30(12):e13444. doi: 10.1111/nmo.13444. Epub 2018 Aug 22. PMID: 30136447.
- Eukudo S, Nakajima A, Fujiyama Y, Kosako M, Nakagawa A, Akiho H, Nakashima Y, Johnston JM, Miwa H. Determining an optimal dose of linaclotide for use in Japanese patients with irritable bowel syndrome with constipation: A phase II randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurogastroenterol Motil.* 2018 May;30(5):e13275. doi: 10.1111/nmo.13275. Epub 2017 Dec 26. PMID: 29278278.
- Johnston JM, Kurtz CB, Macdougall JE, Lavins BJ, Currie MG, Fitch DA, O'Dea C, Baird M, Lembo AJ. Linaclotide improves abdominal pain and bowel habits in a phase IIb study of patients with irritable bowel syndrome with constipation. *Gastroenterology.* 2010 Dec;139(6):1877-1886.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2010.08.041. Epub 2010 Aug 27. PMID: 20801122.
- Rao S, Lembo AJ, Shiff SJ, Lavins BJ, Currie MG, Jia XD, Shi K, MacDougall JE, Shao JZ, Eng P, Fox SM, Schneier HA, Kurtz CB, Johnston JM. A 12-week, randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation. *Am J Gastroenterol.* 2012 Nov;107(11):1714-24; quiz p.1725. doi: 10.1038/ajg.2012.255. PMID: 22986440; PMCID: PMC3504311.
- Rey E, Mearin F, Alcedo J, Ciriza C, Delgado-Aros S, Freitas T, Mascarenhas M, Mínguez M, Santos J, Serra J. Optimizing the Use of Linaclotide in Patients with Constipation-Predominant Irritable Bowel Syndrome: An Expert Consensus Report. *Adv Ther.* 2017 Mar;34(3):587-598. doi: 10.1007/s12325-016-0473-8. Epub 2017 Jan 12. PMID: 28083815; PMCID: PMC5350198.
- Shah ED, Kim HM, Schoenfeld P. Efficacy and Tolerability of Guanylate Cyclase-C Agonists for Irritable Bowel Syndrome with Constipation and Chronic Idiopathic Constipation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2018 Mar;113(3):329-338. doi: 10.1038/ajg.2017.495. Epub 2018 Jan 30. PMID: 29380823; PMCID: PMC7213047.
- Yang Y, Fang J, Guo X, Dai N, Shen X, Yang Y, Sun J, Bhandari BR, Reasner DS, Cronin JA, Currie MG, Johnston JM, Zeng P, Montreewasuwat N, Chen GZ, Lim S. Linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation: A Phase 3 randomized trial in China and other regions. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018 May;33(5):980-989. doi: 10.1111/jgh.14086. Epub 2018 Mar 12. PMID: 29319191.

Antidepressiva

Uitgangsvraag

Is een tricyclisch antidepressivum (TCA) (vergeleken met andere behandeling of placebo) aan te bevelen bij patiënten met PDS?

Is een selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI) (vergeleken met andere behandeling of placebo) aan te bevelen bij patiënten met PDS?

Aanbeveling

- Antidepressiva kunnen zinvol zijn bij de behandeling van PDS vanwege hun invloed op de pijnperceptie (lichamelijke klachten) en op eventuele psychische comorbiditeit.
- Overweeg bij PDS een antidepressivum op proef offlabel voor te schrijven vanwege de veronderstelde werking als neuromodulator (zie Bijlage). Een van de hypothetische oorzaken van de ontwikkeling van PDS is een verstoorde darm-hersenas en antidepressiva beïnvloeden de neurotransmitter serotonine zowel in de hersenen als in de darmen.

Praktische toepassing:

- Kies een middel op geleide van het bijwerkingenprofiel en houd rekening met contra-indicaties en onderstaande voorkeuren:
 - bij pijn en/of PDS-D bij voorkeur een tricyclisch antidepressivum (TCA)
 - bij comorbide affectieve klachten en/of angstklachten bij voorkeur een selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI)
- Leg de werking uit en bespreek de voordelen (vermindering van PDS-klachten, TCA's lijken ook voor minder buikpijn te kunnen zorgen) en de nadelen (langdurig gebruik, mogelijke bijwerkingen).
- Beoordeel na 4-6 weken het effect en hoog eventueel op bij geen of onvoldoende effect.
- Beoordeel na 12 weken nogmaals het effect:
 - stop het antidepressivum bij geen of onvoldoende ervaren effect of bij bijwerkingen die niet opwegen tegen de ervaren effectiviteit
 - bij ervaren effect: continueer de medicatie en bespreek na 6 maanden al dan niet stoppen.

Overwegingen

Voor- en nadelen

Voordelen: Het gebruik van TCA's of SSRI's bij PDS lijkt tot verlichting van PDS-klachten te kunnen zorgen. TCA's lijken ook voor minder buikpijn te kunnen zorgen.

Nadelen: Zowel TCA's als SSRI's zorgen voor bijwerkingen. De studieduur van de onderzoeken was maar 12 weken, dus langetermijnbijwerkingen zijn niet gevonden en op basis van dit bewijs kan er geen uitspraak gedaan worden over langetermijneffecten.

Er is onvoldoende bewijs dat SSRI's effect hebben op buikpijnklasten. Er zijn geen onderzoeken gevonden die IBS-SSS, kwaliteit van leven en algemene verbetering als uitkomstmaat hadden.

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs in de onderzoeken met betrekking tot TCA's was laag: er werd afgewaardeerd in verband met risico op bias door onvoldoende blindering en onvolledige data, naast kans op publicatiebias en onnauwkeurigheid door een laag aantal patiënten met bijwerkingen. De kwaliteit van het bewijs in de onderzoeken met betrekking tot SSRI's was hoog en (zeer) laag: er werd bij (zeer) lage kwaliteit van bewijs afgewaardeerd in verband met risico op bias door onvolledige data, inconsistentie tussen de resultaten van de verschillende onderzoeken en onnauwkeurigheid (laag aantal patiënten).

Waarden en voorkeuren van patiënten

Veel patiënten willen wel medicatie slikken om klachten te voorkomen, maar het voorschrijven van antidepressiva kan hen het gevoel geven dat de arts denkt dat hun aandoening 'tussen de oren zit'. Toch is het voorschrijven gebaseerd op andere fysiologische (onder andere anticholinerge) effecten van deze medicatie. Een duidelijke uitleg aan PDS-patiënten van de werking van de medicatie is dus belangrijk. Daar hoort in ieder geval uitleg bij over de werking van serotonine in de hersenen en de darmen, en over de invloed van deze medicatie op de serotoninehuishouding. Leg eventueel uit dat TCA's in een lagere dosis dan gewoonlijk worden voorgeschreven en dat ze invloed hebben op processen in het lichaam. Daarnaast kan het helpen om antidepressiva 'neuromodulatoren' te noemen, omdat het woord 'antidepressivum' een negatieve connotatie kan hebben.

Kosten

De kosten voor de in Nederland beschikbare TCA's en SSRI's zijn als volgt:

Middel	Dagdosering	Kosten per maand (exclusief afleverkosten apotheek)
TCA's		
• nortriptyline	10 mg	€ 1,80
	25 mg	€ 3,00
• amitriptyline	10 mg	€ 0,90
	12,5 mg (halve tablet van 25 mg)	€ 0,90
• imipramine	25 mg	€ 3,30
SSRI's		
• fluoxetine	20 mg	€ 1,20
• citalopram	20 mg	€ 0,90
	40 mg	€ 0,90

Bron: www.medicijnkosten.nl (peildatum 28-07-2021)

Aanvaardbaarheid

Het is algemeen aanvaard om medicatie in te nemen bij klachten. Toch zal het gebruik van antidepressiva bij darmklachten soms op weerstand kunnen stuiten. Het is daarom beter om naar deze medicatie te refereren met de term 'neuromodulatoren' en om de werking goed uit te leggen.

Haalbaarheid

Het is voor de meeste patiënten haalbaar om 1 × per dag medicatie in te nemen.

Ouderen zijn bijzonder gevoelig voor de cardiovasculaire, de anticholinerge en de hypotensieve bijwerkingen van TCA's. Daarom wordt geadviseerd om bij deze groep te starten met een extra lage begintosis dan bij jongere volwassenen. Nortriptyline, een TCA met een relatief gunstig bijwerkingenprofiel (minder anticholinerge effecten en hypotensie), is het middel van voorkeur bij ouderen. Het effect en bijwerkingen van antidepressiva zijn bij huisartsen bekend door het gebruik bij andere eerstelijnsindicaties, zodat de huisarts een proefbehandeling met antidepressiva bij PDS goed kan begeleiden. Een mogelijke behandeling met antidepressiva in de tweede lijn kan hiermee mogelijk worden voorkomen.

Rationale van de aanbeveling: Waarom deze aanbeveling?

Op basis van onderzoek lijken TCA's voor verlichting van PDS-klachten te kunnen zorgen, met name door de pijnmodulatie die de buikpijn vermindert. Het effect van SSRI's op buikpijklachten is onzeker.

In de praktijk blijkt dat TCA's vooral op de pijn inwerken en dat ook SSRI's effect hebben bij PDS-klachten, en dan met name op algemene klachten die mede ontstaan zouden kunnen zijn door een onderliggende stemmingsstoornis. Deze stemmingsstoornis moet uiteraard (ook) behandeld worden.

Houd er wel rekening mee dat beide antidepressiva/neuromodulatoren voor bijwerkingen kunnen zorgen (TCA's: onder andere obstipatie en/of tachycardie en bij SSRI's: onder andere diarree en/of invloed op seksueel functioneren).

Hoewel het bewijs voor effectiviteit van antidepressiva bij patiënten met PDS van lage kwaliteit is, besluit de werkgroep op basis van bovenstaande overwegingen dat een behandeling met antidepressiva kan worden overwogen bij patiënten met PDS. Het hangt van de klachten af welk middel het beste voorgeschreven kan worden:

- TCA's werken ook anticholinerg (zorgen voor verstopping) en hebben dus de voorkeur bij PDS-D
- SSRI's kunnen zorgen voor dunnere ontlasting en kunnen dus de voorkeur hebben bij PDS-C
- bij comorbide affectieve klachten verdient een SSRI de voorkeur

Vanwege potentiële bijwerkingen en de kans op onnodig gebruik wordt geadviseerd deze behandeling eerst op proef te starten. Goede uitleg aan de patiënt over de lichamelijke werking is noodzakelijk. Bespreek de voordelen (vermindering klachten) en nadelen (bijwerkingen) met de patiënt. Daarnaast moet de term 'antidepressivum' wel besproken worden omdat de patiënt deze in de bijsluiter kan zien en dit mogelijk verwarring oplevert. Verwarring kan ook ontstaan wanneer de apotheker niet op de hoogte is van de indicatie (hoewel de dosering lager is dan wanneer het middel met depressie als indicatie wordt voorgeschreven).

Onderbouwing

Achtergrond

PDS is een complex ziektebeeld zonder eenduidige oorzaak. Naast voeding, darmmotiliteit en darmmicrobioom speelt mogelijk ook verhoogde klachtenperceptie een rol. Een verstoorde interactie tussen hersenen en darmen (darm-hersenas) ligt mogelijk ten grondslag aan het ontwikkelen van PDS. Er is bij PDS vaker dan gemiddeld sprake van een stemmingsstoornis (angststoornis of depressie). Antidepressiva kunnen zinvol zijn bij de behandeling van PDS, omdat ze invloed hebben op de pijnperceptie en eventuele psychische comorbiditeit. Omdat sommige antidepressiva ook een andere farmacologische (bijvoorbeeld anticholinerge) werking hebben, kan het gebruik wel leiden tot bijwerkingen. Daarom is het de moeite waard om uit te zoeken of antidepressiva (in dit verband te noemen: 'neuromodulatoren') aan te bevelen zijn bij PDS. Deze middelen hebben onder andere invloed op de neurotransmitter serotonine in zowel de hersenen als de darmen.

Conclusies

- Use of TCA may more often result in improvement in IBS symptoms compared to placebo; this difference is clinically relevant (certainty of evidence: low);
- Use of TCA may better improve abdominal pain compared to placebo; this difference is clinically relevant (certainty of evidence: low);
- Use of TCA may increase occurrence of adverse events (sleepiness and dry mouth) compared to placebo; this difference is clinically relevant (certainty of evidence: low);
- Use of SSRI probably more often results in improvement in IBS symptoms compared to placebo; this difference is clinically relevant (certainty of evidence: moderate);
- We are uncertain whether the use of SSRI improves or worsen abdominal pain in IBS (certainty of evidence: very low);
- SSRI may have little or no difference on adverse events compared to placebo (certainty of evidence: low).

Samenvatting literatuur

Description of studies

Ford (2019) included 11 RCTs about TCA, 6 about SSRI and 1 RCT about both antidepressants for IBS. In total, 1127 patients with IBS were included (mean age unknown; percentage women ranged from 42 to 100%; diagnose IBS was based on ROME I, II or III, sometimes in combination with clinical investigations). In most studies subtype of IBS was not stated: 1 study was about IBS-C, another study included patients with IBS-D, and in the remaining studies it was not clear, or all subtypes were included. Coexisting depression or anxiety was not reported. The studies were carried out in secondary (or tertiary) care in the USA, Canada, Australia, the Netherlands, Norway, Belgium, Germany, Iran and India. All RCTs did compare an antidepressant with placebo. Used TCA were: desipramine 150 mg (2 months, in another study 12 weeks), imipramine 25 mg (12 weeks), 50 mg (12 weeks) and 75 mg (10 weeks), trimipramine 50 mg (4 weeks, in another study 3 months), amitriptyline 10 mg (2 months) and 12,5 mg (12 weeks), nortriptyline 10 mg (2 months) or doxepin 50 mg (8 weeks) and 75 mg (6 weeks); used SSRI were: fluoxetine 20 mg (6 weeks, in another study 12 weeks),

paroxetine 10-40 mg (12 weeks) and 12,5-50 mg (12 weeks), citalopram 20-40 mg (6 weeks, 8 weeks and 2 months). Outcome measures were: 'no improvement in symptoms', 'abdominal pain' and 'adverse events'. Funding was not mentioned.

Studies with the outcome measures 'IBS-symptom severity score', 'global improvement' and 'quality of life' were not found.

Results (effect intervention / treatment)

See table 2.5.1 and 2.5.2 for summary of results.

- Ford calculated a NNT (Number Needed to Treat) for TCA of 4,5 (95% CI 3,5 – 7,0) and for SSRI of 5,0 (95% CI 3,0 – 16,5).
- Ford calculated a NNH (Number Needed to Harm) for TCA and SSRI together of 8,5 (95% CI 5,0 - 21).

Adverse events (from: farmacotherapeutischkompas.nl):

- TCA:
 - Very common side effects (>10%): anticholinergic effects (like dry mouth, nausea, constipation, accommodation disorder, palpitations and tachycardia), (orthostatic) hypotension, weight gain, sedation, drowsiness, dizziness, headache, tremor, speech disorder (dysarthria). Blocked nose, excessive perspiration, aggression
 - Common side effects (1-10%): cardiovascular abnormalities (e.g. conduction disorder, ventricular dysfunction, atrioventricular block, abnormal ECG such as prolonged QT and QRS complex). Therefore, TCA is not to be used in patients with cardiac history.
- SSRI:
 - Very common side effects (>10%): gastrointestinal complaints: nausea, vomiting, diarrhoea, constipation; sexual dysfunction: decreased libido, erection/ejaculation disorder, delayed orgasm, anorgasmia; central side effects: headache, increased anxiety, agitation, restlessness, insomnia, drowsiness; autonomous effects: dry mouth, hyperhidrosis; withdrawal symptoms in sudden cessation: nausea, headache, dizziness, nervousness, agitation, insomnia.
 - Common side effects (1-10%): cardiovascular side effects: prolongation of QT interval (citalopram and escitalopram), tachycardia, bradycardia, hypertension; movement disorders: acathisia, dystonia, dyskinesia, Parkinsonism; bone fractures (especially in > 50 y.); bleeding (e.g. in gastrointestinal tract); altered appetite, weight gain or decrease; hyponatremia (especially in combination with diuretics, in the elderly). Therefore, SSRI are not to be used in patients with history of cardiac rhythm disorders.

Table 1 TCA compared to placebo in IBS

Population: Patients with IBS

Intervention: TCAs

Comparator: Placebo

Outcome Timeframe	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain text summary
		Placebo	TCAs		
No improvement in symptoms	Relative risk: 0.65 (CI 95% 0.55 – 0.77) Based on data from 787 patients in 12 studies Follow up 6-12 weeks	638 per 1000	415 per 1000	Low Due to serious risk of bias, Due to serious publication bias ¹	Use of TCA may give more often improvement in symptoms compared to placebo.
		Difference: 223 fewer per 1000 (CI 95% 287 fewer – 147 fewer)			
Abdominal pain	Relative risk: 0.59 (CI 95% 0.42 – 0.83) Based on data from 184 patients in 4 studies Follow up 6-8 weeks	718 per 1000	424 per 1000	Low Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision ²	Use of TCA may improve abdominal pain compared to placebo.
		Difference: 294 fewer per 1000 (CI 95% 416 fewer – 122 fewer)			
Adverse events (sleepiness and dry mouth)	Relative risk: 1.59 (CI 95% 1.23 – 2.06) Based on data from 388 patients in 6 studies Follow up 4-12 weeks	200 per 1000	318 per 1000	Low Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision ²	Use of TCA may increase occurrence of adverse events (sleepiness and dry mouth) compared to placebo.
		Difference: 118 more per 1000 (CI 95% 46 more – 212 more)			
Global improvement	Studies with this outcome were not found.				
Quality of life	Studies with this outcome were not found.				
IBS-symptom severity score (IBS-SSS)	Studies with this outcome were not found.				

1. Risk of bias: Serious. Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Incomplete data and/or large loss to follow up; Publication bias: Serious.
Asymmetrical funnel plot
2. Risk of bias: Serious. Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for

performance bias, Incomplete data and/or large loss to follow up; Imprecision: Serious. Low number of patients

Table 2 SSRI compared to placebo in IBS

Population: Patients with IBS

Intervention: SSRIs

Comparator: Placebo

Outcome Timeframe	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain text summary
		Placebo	SSRIs		
No improvement in symptoms	Relative risk: 0.68 (CI 95% 0.51 – 0.91) Based on data from 356 patients in 7 studies Follow up 6-12 weeks	672 per 1000	457 per 1000	Moderate Due to serious imprecision ¹	Use of SSRI gives probably more often improvement in symptoms compared to placebo.
		Difference: 215 fewer per 1000 (CI 95% 329 fewer – 60 fewer)			
Abdominal pain	Relative risk: 0.64 (CI 95% 0.32 – 1.27) Based on data from 167 patients in 3 studies Follow up 6-12 weeks	738 per 1000	472 per 1000	Very Low Due to serious risk of bias, Due to serious inconsistency, Due to serious imprecision ²	We are uncertain whether the use of SSRI improves or worsens abdominal pain in IBS.
		Difference: 266 fewer per 1000 (CI 95% 502 fewer – 199 more)			
Adverse events (not mentioned which)	Relative risk: 1.36 (CI 95% 0.7 – 2.66) Based on data from 63 patients in 2 studies Follow up 6 weeks	272 per 1000	370 per 1000	Low Due to very serious imprecision ³	SSRI may have little or no difference in occurrence of adverse events compared to placebo.
		Difference: 98 more per 1000 (CI 95% 82 fewer – 452 more)			
Global improvement	Studies with this outcome were not found.				
Quality of life	Studies with this outcome were not found.				
IBS-symptom severity score (IBS-SSS)	Studies with this outcome were not found.				

¹ 1. Imprecision: Serious. 0.51 – 0.91 CI

1. Imprecision: Serious. 0.75 in 95% CI.
2. Risk of bias: Serious. Incomplete data and/or large loss to follow up; Inconsistency: Serious. The magnitude of statistical heterogeneity was high, with I^2 : 86%.; Imprecision: Serious. Low number of patients.
3. Imprecision: Very Serious. Low number of patients/events.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

Patients	Patients with IBS (primary and secondary care; all subgroups of IBS)
Intervention	Antidepressants (TCA, SSRI)
Control	Other treatment or placebo
Outcomes	Abdominal pain (7- crucial) Global improvement (7 -crucial) Quality of life (7- crucial) Relief of symptoms (adequate relief, Likert scale or number of days without symptoms) (7- crucial) Adverse events (7- crucial) Composite symptom scales such as IBS-symptom severity score (IBS-SSS) (7- crucial)
Other selection criteria	Study design: systematic reviews and RCT's

Relevant outcome measures

The working group defined 20% as a minimal clinically (patient) important difference for all outcome measures, next to a Standardized Mean Difference (SMD) > 0.50, OR or RR < 0.75 or > 1.25 and a change of (10-)20% of the total score on a questionnaire.

- Abdominal pain: present or not, a relative ratio is calculated.
- Global improvement : usually measured by asking patients if their symptoms were adequately controlled in the past 7 days. IBS-SSS and GI symptoms rating scale (GSRS) can be used also. 50 points (change of 10%) on the IBS-SSS is defined as a minimal clinically (patient) important difference.
- Quality of life: usually measured with a general questionnaire (SF 36) or disease-specific (IBS-QoL).
- Relief of symptoms: the review used no improvement of symptoms and calculated a relative ratio.
- Adverse events: present or not, a relative ratio was calculated.

-

Search and select (Methods)

The databases PubMed and Embase were searched with relevant search terms from 2009 until November 2020. The detailed search strategy is depicted in the Annex (Totstandkoming)/ under the tab Methods. Studies were selected based on the following criteria as described in the PICO. Attachment 1 contains the PRISMA flowchart showing the number of hits, and Attachment 2 contains the reasons of exclusion.

Results

Three systematic reviews about prescribing antidepressants (TCA and SSRI) for IBS were selected (Oh, 2020; Black, 2020; Ford, 2019). These reviews did include exactly the same RCTs with respect to TCAs and SSRIs. The review of Ford presented the data in the most useful way, and therefore we describe those results. There were no new RCTs about this topic published after the search date of the systematic review (July 2017). Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables (Attachment 3). The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables (Attachment 4).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 07-11-2022

Laatst geautoriseerd : 07-11-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Black CJ, Yuan Y, Selinger CP, Camilleri M, Quigley EMM, Moayyedi P, Ford AC. Efficacy of soluble fibre, antispasmodic drugs, and gut-brain neuromodulators in irritable bowel syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Feb;5(2):117-131. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30324-3. Epub 2019 Dec 16. PMID: 31859183.

Ford AC, Lacy BE, Harris LA, Quigley EMM, Moayyedi P. Effect of Antidepressants and Psychological Therapies in Irritable Bowel Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2019 Jan;114(1):21-39. doi: 10.1038/s41395-018-0222-5. PMID: 30177784.

Oh SJ, Takakura W, Rezaie A. Shortcomings of Trials Assessing Antidepressants in the Management of Irritable Bowel Syndrome: A Critical Review. *J Clin Med*. 2020 Sep 11;9(9):2933. doi: 10.3390/jcm9092933. PMID: 32932856; PMCID: PMC7564007

Psychologische behandelingen

Uitgangsvraag

Zijn psychologische behandelingen, in het bijzonder cognitieve gedragstherapie (CGT), hypnotherapie en relaxatietherapie, vergeleken met psycho-educatie of een andere niet-primair therapeutische interventie aan te bevelen bij patiënten met PDS?

Aanbeveling

Overweeg een psychologische behandeling (denk aan gedragstherapie zoals *mindfulness-based* cognitieve therapie gericht op concentratie en acceptatie, relaxatietherapie of hypnotherapie).

- Laat de keuze van de behandeling afhangen van de motivatie en voorkeur van de patiënt
- Bespreek de voordelen (mogelijk effect) en nadelen (kosten, tijdsinvestering).
- Leg uit dat psychologische behandelingen effectief zijn voor het verminderen van darmklachten.

Overwegingen

Voor- en nadelen

Voordelen: Er lijkt op sommige punten gezondheidswinst te behalen te zijn met psychologische behandelingen, met name PDS-klachten lijken te verminderen na een behandeling. Voor hypnotherapie zijn er 2 goed beschreven en onderzochte protocollen (deze worden ook wel scripts of draaiboeken genoemd) voor PDS, 1 uit Manchester en 1 uit Chapel Hill (Flik, 2019; Palsson, 2015). Het protocol uit Manchester (IMAGINE) wordt in een aangepaste versie vaak toegepast in Nederland.

Er zijn verschillende soorten psychologische behandelingen, dus de voorkeur van de patiënt kan meegewogen worden.

Nadelen: Bij onderzoek naar psychologische behandelingen is blinderen per definitie niet mogelijk. De gevonden effecten zijn vaak klein en de kwaliteit van bewijs is laag. Er is in Nederland geen standaard-CGT voor PDS en er zijn ook geen scripts, protocollen of draaiboeken. In de onderzoeken naar CGT worden verschillende technieken en elementen gebruikt, waardoor het lastig is om deze onderling te vergelijken. Ook zijn er in Nederland geen standaard relaxatietherapieën voor PDS, maar er is wel een uitgeschreven protocol (Van der Veek, 2007).

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs was zeer laag tot laag. Er werd afgewaardeerd in verband met risico op vertekening vanwege grote heterogeniteit (verschil in effect tussen onderzoeken), onnauwkeurigheid (brede betrouwbaarheidsintervallen, laag aantal patiënten en/of events) en kans op publicatiebias. Blindering is per definitie niet mogelijk in psychologisch onderzoek. In de GRADE-methodiek leidt een gebrek aan blindering meestal tot verdere afwaardering van het onderzoek.

Waarden en voorkeuren van patiënten

Veel patiënten met PDS zullen een psychologische behandeling willen overwegen om minder last te hebben van hun klachten of er beter mee om te gaan. Sommige PDS-patiënten vinden het lastig om een psychologische behandeling te volgen voor fysieke klachten. Toelichting dat PDS-klachten multifactorieel worden bepaald en uitleg over de darm-hersenas kan hun bezwaren misschien wegnemen. Een deel van de PDS-patiënten voelt zich niet serieus genomen als de arts een psychologische behandeling voorstelt voor lichamelijke klachten. Ook hier kan heldere uitleg over mogelijke oorzakelijke factoren van PDS en vooral over de werking van de therapie (bijvoorbeeld dat je er daadwerkelijk lichamelijke processen mee kunt beïnvloeden) helpen.

Iedere patiënt zal een eigen voorkeur hebben voor een bepaald soort psychologische behandeling. In die voorkeur moet ook de tijd, energie en motivatie van de patiënt meegewogen worden: welk psychologisch behandeltraject is haalbaar?

Kosten

De kosten van een psychologische behandeling hangen af van wie de behandeling geeft. Voor psychotherapie in de eerste lijn gelden de tarieven van de poh-ggz. Eerstelijnspsychologen met een eigen praktijk hebben vaak hogere tarieven. De (zeer variabele) tarieven van vrijgevestigde psychologen, psychotherapeuten en hypnotherapeuten zijn mede afhankelijk van de verrekening: via de generalistische basis-ggz dan wel de gespecialiseerde ggz. Na het intakegesprek zijn ongeveer 6 sessies nodig. Niet alle psychologische behandelingen worden voor alle patiënten vergoed; dit is afhankelijk van de zorgverzekering van de patiënt. Behandelingen door klinisch psychologen in het ziekenhuis, alleen na verwijzing door de mdl-artsen, worden meestal betaald uit het ziekenhuisbudget voor psychosociale hulp.

Aanvaardbaarheid

Het wordt algemeen aanvaardbaar geacht dat mensen een psychologische behandeling ondergaan wanneer ze psychische klachten hebben, maar het volgen van een psychologische behandeling voor fysieke klachten kan soms onbegrip oproepen (zie Waarden en voorkeuren van patiënten).

Haalbaarheid

De haalbaarheid van de beschreven therapieën hangt af van de beschikbaarheid van therapeuten met de juiste expertise (de wachttijden zijn afhankelijk van de gekozen therapievorm).

Rationale van de aanbeveling: Waarom deze aanbeveling?

Psychologische behandelingen en psychotherapeutische interventies lijken zowel op korte termijn (tijdens de interventie) als op langere termijn (na het beëindigen van de interventie) te zorgen voor althans gedeeltelijke vermindering van PDS-klachten en hebben weinig tot geen bijwerkingen. Ook in afwezigheid van affectieve klachten zoals gegeneraliseerde angst of depressie kunnen psychologische behandelingen effectief zijn bij

PDS-klachten. Met name de fysieke en geestelijke ontspanning lijkt effectief te zijn [Flik 2018]. Daarom hebben behandelingen met die insteek de voorkeur; denk hierbij aan derdegeneratie gedragstherapie zoals mindfulnessbased cognitieve therapie (gericht op concentratie en acceptatie), relaxatietherapie en hypnotherapie.

Onderbouwing

Achtergrond

Psychologische behandelingen werken ook in op de darm-hersenas. Op deze theoretische grond kan verwacht worden dat psychotherapie lichamelijke klachten bij PDS zou kunnen verlichten. Cognitieve gedragstherapie, hypnotherapie en relaxatie worden genoemd als mogelijke therapieën bij PDS, gericht op klachtenvermindering, het kunnen omgaan met darmgerelateerde klachten en met de bijkomende onzekerheid, angsten of functionele beperkingen. In deze module beschrijven we het klinische bewijs voor deze therapieën. Voor verdere informatie over verschillende psychologische behandelingen zie [link toevoegen].

Conclusies

Cognitive behavioral therapy (CBT)

- We are uncertain whether cognitive behavioral therapy (CBT) improves or worsens the overall response (effect or no effect) [relief of symptoms] and mean improvement in abdominal pain by patients with IBS (certainty of the evidence: very low);
- CBT may result more often in improvement in IBS symptoms [global improvement] for patients with IBS than in a control-group, this difference is clinically relevant (certainty of the evidence: low);
- CBT may increase the quality of life for patients with IBS compared to other psychological interventions, this difference is clinically relevant (certainty of the evidence: low).

Hypnotherapy

- Hypnotherapy may have little or no effect on the overall response (effect or no effect) and mean improvement in abdominal pain by patients with IBS (certainty of the evidence: low);
- Hypnotherapy may result more often in improvement in IBS symptoms for patients with IBS than in a control-group, however this difference isn't clinically relevant (certainty of the evidence: low);
- Hypnotherapy may not improve quality of life for patients with IBS (certainty of the evidence: low).

Relaxation

- Relaxation may have little or no effect on the overall response (effect or no effect), mean improvement in abdominal pain and quality of life by patients with IBS (certainty of the evidence: low);
- We are uncertain whether relaxation improves or worsens IBS symptoms (certainty of the evidence: very low).

Samenvatting literatuur

Description of studies

Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables (Attachment 3). The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables (Attachment 4).

Billings (2020) included 21 RCT's about *psychological therapies* for adults with IBS: 9 RCT's with respect to CBT (duration therapies 2-12 weeks; 1075 patients; mean age 38 year; women 87%), 4 RCT's with respect to hypnotherapy (duration therapy 12 weeks; 560 patients; mean age 41 year; women 79%) and 8 RCT's with respect to relaxation (duration therapy 4-10 weeks; 308 patients; mean age 43 year; women 67%). Patients with all subtypes of IBS were included; diagnose IBS was based on ROME I, II or III criteria, 'symptoms without organic disease' or the Manning criteria. Coexisting depression or anxiety was not reported. The setting of the studies was not described by Billings. The studies were carried out in the Netherlands, Sweden, Austria, Spain, France, Germany, USA, Canada, Japan and Korea. The control-group received psychoeducation, 'attention', group-discussion or 'supportive listening'. Outcome measures were 'mean improvement in abdominal pain' (SMD) and 'overall response' (as defined by each RCT: effect / no effect).

Ford (2019) included 22 RCT's about *psychological interventions* for PDS: 9 RCT's with respect to CBT (face-to-face; duration intervention: 6-12 weeks; 610 patients; mean age unknown; 85% women), 5 RCT's with respect to hypnotherapy (duration intervention 6-12 weeks; 278 patients; mean age unknown; 78% women) and 8 RCT's about relaxation (NOT: stress-management or mindfulness and meditation) (duration interventions: 2-8 weeks; 360 patients; mean age unknown; 73% women). Control-groups were physician's "usual management", symptom monitoring or supportive therapy.

There were also RTC's included about self-administered / minimal contact CBT and CBT via internet. The effects of those studies will only be mentioned here, not fully described. Patients with all subtypes of IBS were included; IBS diagnose was based on clinical diagnose or Rome I, II or III criteria. Coexisting depression or anxiety was not reported. The setting was mainly third line, only five of the 22 RCT's were set in primary or secondary care. Studies were carried out in: the USA, Canada, the Netherlands, Sweden, Austria, England, Australia, Japan and Israel. Outcome measure was 'no improvement in IBS symptoms'.

Li (2014) included 18 RCT's about CBT for 288 patients with IBS (diagnose based on ROME I, II or III criteria; subtype IBS unknown), of which in 4 RCT's another psychological therapy (psycho-education support, stress monitoring or -management, relaxation) as control-group was used. This comparison will be used for our PICO. Coexisting depression or anxiety was not reported, but psychological state (measured with HADS or BDI) was in some RCT's an outcome measure. The setting of the studies is unknown (probably secondary care). The studies were carried out in the USA (2x), Australia and Sweden. CBT was individual, via internet or in a group and existed of a 1-hour-session or a few exercises in a week, during 8-10 weeks. Mean age of the patients was between 38 and 50 year and 73-81% of the patients was female. The outcome measure quality of life will be described.

Lee (2014) included 7 RCT's (2 from UK, 2 from the USA, 2 from Sweden, 1 from Austria) with 374 IBS patients (diagnose based on Rome I, II or III criteria, or diagnosed by the general practitioner; subtype IBS unknown). The RCT's compared hypnotherapy with another therapy (diet + education, psychotherapy, medication) or no therapy (only monitoring of symptoms). Patients were between 18 and 70 year of age (mean age unknown) and 80% of the patients was female. Coexisting depression or anxiety was not reported,

but psychological state (measured with HADS) was in some RCT's an outcome measure. Setting of studies was mainly secondary care. The hypnotherapy-intervention consisted of 5-12 sessions of 30-60 minutes. During the intervention medication as usual was allowed to take. Outcome measure used: quality of life.

Park (2014) included 8 RCT's about relaxation therapy for IBS (5x progressive muscle-relaxation, 1x meditation, 1x self-relaxation, 1x yoga (not a psychological treatment); duration interventions: 8-12 weeks; setting unknown) compared with a control-group. Patients in control-groups was given social support, diet + education, enhanced medical care + counselling interviews, care as usual or medication (p.e. loperamide). 445 patients with IBS (diagnose based on Rome I or II, or Manning criteria, or based on specific symptoms; subtype IBS unknown) were included. Mean age of patients was between 30 and 50 year, and 50-100% was female. Coexisting depression or anxiety was not reported, but psychological state (measured with HADS, STAI or BSI) was in some RCT's an outcome measure. Studies were carried out in Japan, USA, Germany, the Netherlands, India, Australia, UK and Spain. Outcome measure used: quality of life (described in 1 RCT with a mindfulness-based stress reduction program; measured with IBS-QoL (34 items; likert-score 1-5 (range sumscore: 34-170))).

RCT's published after the search date of the systematic reviews:

- **Lackner (2018 & 2019; USA)** included 436 IBS patients (diagnose based on ROME III criteria; 80% women, mean age 41 year; tertiary centres) who were randomly assigned to groups that received the following: standard-CBT (S-CBT, n = 146, comprising 10 weekly, 60-minute sessions that emphasized the provision of information about brain-gut interactions; self-monitoring of symptoms, their triggers, and consequences; muscle relaxation; worry control; flexible problem solving; and relapse prevention training), or 4 sessions of primarily home-based CBT requiring minimal therapist contact (MC-CBT, n = 145), in which patients received home-study materials covering the same procedures as S-CBT), or 4 sessions of IBS education (EDU, n = 145) that provided support and information about IBS and the role of lifestyle factors such as stress, diet, and exercise. Outcome measure was global improvement of IBS symptoms, based on the IBS-version of the Clinical Global Impressions-Improvement Scale: "Compared to how you felt prior to entering the study, how would you rate the IBS symptoms for which you sought treatment during the past week?" (1 = substantially worse, 7 = substantially improved). Patients with score 6 or 7 were 'responders'. And outcome measure: IBS-SSS (score range: 5 items of 0-100, total 0-500 (lower score is less symptoms)). Follow-up data were collected 2 weeks, 3 months, 6 months and 12 months after treatment completion.
- **Everitt (2019a-c; UK)** included 558 IBS patients (diagnose based on ROME III criteria; 76% women, mean age 43 year; primary and secondary care) who were randomised over: telephone-delivered CBT (TCBT: 6 1-hour-sessions during 9 weeks), web-based CBT (WCBT: 3 telephone calls of 30 minutes during 9 weeks) with minimal therapist support, and treatment as usual (TAU: continuation of current medications and usual GP or consultant follow-up with no psychological therapy). Follow-up data were collected 3, 6, 12 en 24 months after randomisation. Outcome measure: IBS-SSS.
- **Peter (2018; Austria)** included 74 IBS patients (diagnose based on ROME III criteria; 73% women, mean age 44 year; primary and secondary care) were randomised over: 7-10 (gut directed) hypnotherapy-sessions and the other group received care as usual. Follow-up data were collected 10 months after the last hypno-session. Outcome measures: quality of life (based on 3 visual analogue scales (VAS) (3 items with score 0-100, total 0-300 (higher is better))) and IBS severity (based on sub-scale of IBS-SSS).

- **Jang (2017; Korea)** included 43 patients with IBS-C (based on ROME III criteria; 100% women, mean age 22 year ; secondary care) and randomised the patients over: 8 weeks CBT (8 weekly sessions of 80 minutes) or receiving face-to-face general medical information about IBS for 50 minutes in the first week (control group). In both groups participants were assigned to a group of 4-6 people which are interviewed by the investigator about their GI symptoms. Questionnaires were filled in after 8, 16 and 24 weeks. Outcome measure: GI symptoms (GI Symptom Rating Scale (GSRS; 13 items with scale 1-7 (low better), total score 13-91).

Results

Table 1 show the summary of findings for the various outcome measures.

Table 1 Cognitive behavioural therapy (CBT) compared with psychoeducation or otherrelevant (not primarily therapeutic, sham) intervention for patients with IBS

Population: Patients with IBS

Intervention: CBT

Comparator: Psycho-education or other relevant (not primarily therapeutic, sham) intervention

Outcome Timeframe	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain text summary
		Psycho- education or other relevant (not primarily therapeutic, sham) intervention	CBT		
Overall response (effect or no effect) [Relief of symptoms]	Relative risk: 1.85 (CI 95% 0.91 – 3.75) Based on data from 858 patients in 6 studies Follow up 2-12 weeks	336 per 1000	622 per 1000	Very Low Due to serious risk of bias, Due to serious inconsistency, Due to serious imprecision ¹	We are uncertain whether CBT improves or worsens the overall response (effect or no effect) by patients with IBS.
No improvement in IBS symptoms [Global improvement]	Relative risk: 0.60 (CI 95% 0.44 – 0.83) Based on data from 610 patients in 9 studies Follow up 6-12 weeks	636 per 1000	382 per 1000	Low Due to serious risk of bias, Due to serious inconsistency ²	CBT may more often result in improvement in IBS symptoms for patients with IBS than in a control- group.

Outcome Timeframe	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain text summary
		Psycho- education or other relevant (not primarily therapeutic, sham) intervention	CBT		
Mean improvement in abdominal pain	Based on data from 1050 patients in 8 studies Follow up 2-12 weeks			Very Low Due to serious risk of bias, Due to serious inconsistency, Due to serious imprecision ³	We are uncertain whether CBT improves or worsens the mean improvement in abdominal pain by patients with IBS.
Quality of life	Based on data from 86 patients in 1 studies Follow up 10 weeks			Low Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision ⁴	CBT may increase the quality of life for patients with IBS compared to other psychological interventions.
IBS-symptom severity score (IBS-SSS)	Studies with this outcome were not found.				

1. **Risk of bias: Serious.** blinding not possible, loss-to-follow-up; **Inconsistency: Serious.** The magnitude of statistical heterogeneity was high, with I^2 : 61%; **Imprecision: Serious.** Wide confidence intervals
2. **Risk of bias: Serious.** blinding not possible; **Inconsistency: Serious.** The magnitude of statistical heterogeneity was high, with I^2 : 70%.
3. **Risk of bias: Serious.** blinding not possible, loss-to-follow-up; **Inconsistency: Serious.** The magnitude of statistical heterogeneity was high, with I^2 : 85%; **Imprecision: Serious.** Wide confidence intervals
4. **Risk of bias: Serious.** blinding not possible ; **Imprecision: Serious.** Low number of patients

Tabel 2 Hypnotherapy compared with psychoeducation or other relevant (not primarily therapeutic, sham) intervention for patients with IBS

Population: Patients with IBS

Intervention: Hypnotherapy

Comparator: Psycho-education or other relevant (not primarily therapeutic, sham) intervention

Outcome Timeframe	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain text summary
		Psycho- education or other relevant (not primarily therapeutic, sham) intervention	Hypnotherapy		
Overall response (effect or no effect) [Relief of symptoms]	Relative risk: 1.67 (CI 95% 0.82 – 3.38) Based on data from 560 patients in 4 studies Follow up 12 weeks	268 per 1000 Difference: 180 more per 1000 (CI 95% 48 fewer – 638 more)	448 per 1000	Low Due to serious risk of bias, Due to serious inconsistency ¹	Hypnotherapy may have little or no effect on the overall response (effect or no effect) by patients with IBS.
No improvement in IBS symptoms [Global improvement]	Relative risk: 0.74 (CI 95% 0.63 – 0.87) Based on data from 278 patients in 5 studies Follow up 6-12 weeks	774 per 1000 Difference: 201 fewer per 1000 (CI 95% 286 fewer – 101 fewer)	573 per 1000	Low Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision ²	Hypnotherapy may more often result in improvement in IBS symptoms for patients with IBS than in a control-group.
Mean improvement in abdominal pain	Based on data from 460 patients in 3 studies Follow up 12 weeks			Low Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision ³	Hypnotherapy may have little or no effect on the mean improvement in abdominal pain by patients with IBS.
Quality of life	Based on data from 309 patients in 4 studies Follow up 5-12 weeks	One of the four included RCTs showed after 3 months a difference in quality of life, the other 3 RCTs did not. Same result after 1 year.		Low Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision ⁴	Hypnotherapy may not improve quality of life for patients with IBS.
IBS-symptom severity score (IBS-SSS)	Studies with this outcome were not found.				

1. **Risk of bias: Serious.** blinding not possible, loss-to-follow-up; **Inconsistency: Serious.** The magnitude of statistical heterogeneity was high, with I^2 : 81%
2. **Risk of bias: Serious.** blinding not possible; **Imprecision: Serious.** Low number of patients

3. **Risk of bias: Serious.**blinding not possible, loss-to-follow-up; **Inconsistency: No serious.** The magnitude of statistical heterogeneity was high, with I^2 : 52%.; **Imprecision: Serious.** Wide confidence intervals
4. **Risk of bias: Serious.**blinding not possible ; **Imprecision: Serious.** Low number of patients

Tabel 3 Relaxation compared with psychoeducation or other relevant (not primarily therapeutic, sham) intervention for patients with IBS

Population: Patients with IBS

Intervention: Relaxation

Comparator: Psycho-education or other relevant (not primarily therapeutic, sham) intervention

Outcome Timeframe	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain text summary
		Psycho- education or other relevant (not primarily therapeutic, sham) intervention	Relaxation		
Overall response (effect or no effect) [Relief of symptoms]	Relative risk: 1.32 (CI 95% 0.89 – 1.95) Based on data from 270 patients in 6 studies Follow up 4-10 weeks	400 per 1000	528 per 1000	Low Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision ¹	Relaxation may have little or no effect on the overall response (effect or no effect) by patients with IBS.
No improvement in IBS symptoms [Global improvement]	Relative risk: 0.8 (CI 95% 0.65 – 0.98) Based on data from 360 patients in 8 studies Follow up 2-8 weeks	840 per 1000	672 per 1000	Very Low Due to serious risk of bias, Due to serious inconsistency, Due to serious imprecision ²	We are uncertain whether relaxation improves or worsen IBS symptoms.
Mean improvement in abdominal pain	Based on data from 308 patients in 8 studies Follow up 4-10 weeks			Low Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision ³	Relaxation may have little or no effect on the mean improvement in abdominal pain by patients with IBS.

Outcome Timeframe	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain text summary
		Psycho- education or other relevant (not primarily therapeutic, sham) intervention	Relaxation		
Quality of life	Measured by: IBS QoL Scale: 34-170 High better Based on data from 139 patients in 2 studies Follow up 12 weeks	71 Mean	75.8 Mean	Low Due to very serious imprecision ⁴	Relaxation may have little or no effect on quality of life for patients with IBS.
IBS-symptom severity score (IBS-SSS)	Studies with this outcome were not found.				

1. **Risk of bias: Serious.** blinding not possible; **Imprecision: Serious.** Low number of patients/ events
2. **Risk of bias: Serious.** blinding not possible ; **Inconsistency: Serious.** The magnitude of statistical heterogeneity was high, with I^2 : 61%.; **Imprecision: Serious.** Low number of patients in studies
3. **Risk of bias: Serious.** blinding not possible; **Imprecision: Serious.** Low number of patients / events
4. **Imprecision: Very Serious.** Low number of patients

Results if only using 'high quality' studies (see table 4 and 5)

If only 'high quality' studies (that is: studies with a 'high quality' control group) will be included in the analyses to keep bias as low as possible, relaxation therapy seems to be more effective than the control intervention, while CBT is not. 'High quality' control groups are therapist-delivered interventions focused on IBS with direct contact with a trained therapist in a comparable number of sessions, with similar length and frequency as the treatment under study. The analysis was based on 4 studies (3 on CBT, 1 on relaxation therapy; with 3 times psycho education as control group and one study used a support group as control. (Hypnosis was not included in this analysis). Probably, this difference in effectivity is because CBT direct at IBS related thoughts and behaviour, while relaxation aims at body and mind relaxation (Flik, 2018).

Looking at 'high quality' studies with respect to hypnotherapy, hypnosis may have a positive effect on improvement and adequate relief (Moser, 2013; Flik, 2019).

Table 4 Results CBT and relaxation therapy (Flik, 2018)

Intervention*	Outcome	Intervention			Control			SMD (95%CI)
		Mean	SD	N total	Mean	SD	N total	
Cognitive therapy ¹	CPRS	0.132	0.44	120	0.246	0.4	46	-0.26 (-0.61-0.08)
Cognitive therapy ²	CPRS	0.67	0.24	12	0.31	0.42	12	1.02 (0.16-1.88)
Cognitive behavioural therapy ³ IE	BSS index	0.54	0.74	47	0.25	0.98	22	-0.35 (-0.86-0.16)
Cognitive behavioural therapy ³ SM	BSS index	0.25	0.83	41	0.25	0.98	22	0.00 (-0.52-0.52)
		Positive treatment effect			Positive treatment effect			Odds ratio (95%CI)
Relaxation therapy ⁴	Adequate relief	9		11	3		10	10.50 (1.36-81.05)

*compared with psychoeducational support (cognitive therapies and relaxation) / 1 = Blanchard 2007, 2 = Payne 1995, 3 = Craske 2011, 4 = Shinozaki 2010. / CPRS = Composite primary symptom reduction score, high score is better; BSS = Bowel symptom severity index, low score is better / IE = Interoceptive Exposure, SM = Stress Management.

Table 5 Results Hypnotherapy (Moser, 2013; Flik, 2019)

Intervention*	Outcome	Intervention			Control			OR (95%CI)
		Positive treatment effect	N total		Positive treatment effect	N total		
Hypnosis ⁶	Improve-ment	28	46		18	44		2.25 (0.97 – 5.22)
Hypno-therapy ⁷	Adequate relief	31	91		6	35		2.50 (0.94 – 6.65)
		Mean	SD	N total	Mean	SD	N total	
Hypnosis ⁶	IBS-IS	4.8	1.0	46	3.9	1.1	44	p < 0.001
Hypno-therapy ⁷	IBS-SSS	258.7	89.3	84	269.4	83.4	31	n.s.

*group hypnotherapy compared with educational supportive therapy / 6 = Moser 2013, 7 = Flik 2019 / IBS-IS = IBS Impact Scale (score: 1-7), IBS-SSS = IBS-Symptom Severity Scale (score: max. 500) / n.s. = not significant difference

CBT (RCT's):

- Lackner (2019) also shows a decrease in IBS symptoms 12 months after CBT: 58-70% of the IBS patients receiving CBT state they feel an improvement in IBS symptoms, compared to 46-52% in the control-

group (receiving education). Also the IBS-SSS reduces in the CBT groups (103 -120 points) compared to the score in the control-group (89-103). Jang (2017) described a same pattern: a reduction in GI symptoms after CBT, compared to the control-group (GSRS-score after 8-24 weeks: resp. 19-24 (sd 1) and 34-35 (sd 1)). And Everitt (2019) also: a decrease of 85-133 points on the IBS-SSS in the CBT-group 12 months after randomisation, compared to a 22-53 decrease in points for patients who received care as usual. After 24 months the decrease is still 97-108 points for patients with IBS who received CBT, and 61 points for patients with IBS receiving care as usual.

- Lackner (2019) shows no difference in effect between minimal contact CBT and CBT as usual (face to face), as opposed to Ford (2019) who state that self-administered / minimal contact CBT and CBT via internet may not result in improvement in IBS symptoms and seems to be less effective than face to face CBT. Everitt (2019) shows nearly no difference between CBT by telephone or via web.

Hypnotherapy (RCT):

Peter (2018) shows an increase in quality of life for patients with IBS after hypnotherapy compared to care as usual (score 179 (sd 78) vs 115 (sd 61)), next to a lower IBS severity (score 197 (sd 117) vs 304 (sd 79)).

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

Patients	Patients with IBS (primary and secondary care; all subgroups of IBS)
Intervention	Psychological therapies (CBT, hypnotherapy, relaxation)
Control	Psychoeducation or other relevant (not primarily therapeutic, sham) intervention
Outcomes	Global improvement (crucial) Abdominal pain (crucial) IBS-symptom severity score (IBS-SSS) (crucial) Quality of life (crucial) Relief of symptoms (number of days without symptoms) (crucial)
Other selection criteria	Study design: systematic reviews and RCT's

Relevant outcome measures

The working group defined 20% as a minimal clinically (patient) important difference (MCID) for all outcome measures, next to a Standardized Mean Difference (SMD) > 0.50, OR or RR < 0.75 or > 1.25 and a change of 20% of the total score on a questionnaire. If there is a specific minimal clinically (patient) important difference for a questionnaire, than that MCID will be used.

- Global improvement: can be measured by asking patients if their symptoms were adequately controlled in the past 7 days (adequate relief). The IBS-SSS and GI symptoms rating scale (GSRS) can be used also (for numeric improvement on continuous scale). A 10% (50 points) change on the IBS-SSS is considered a minimal clinically (patient) important difference (based on literature).
- Abdominal pain: one review used the outcome 'mean improvement abdominal pain' with SMD.
- Quality of life: measured with a general questionnaire (SF 36) or disease-specific (IBS-QoL), reviews reported in SMD, narrative statements or with IBS-QoL.

- Relief of symptoms: the reviews used, reported effect / no effect and improvement / no improvement of symptoms and calculated relative ratios.

Search and select (Methods)

The databases PubMed and Embase were searched with relevant search terms from 2009 until November 2020. The detailed search strategy is depicted in the Annex (Totstandkoming)/ under the tab Methods. Studies were selected based on the criteria as described in the PICO. Attachment 1 contains the PRISMA flowchart showing the number of hits, and Attachment 2 contains the reasons of exclusion.

Results

Five systematic reviews (Billings, 2020; Ford, 2019; Lee, 2014; Li, 2014; Park, 2014) and seven RCT's (Lackner, 2019; Everitt, 2019a; Everitt, 2019b; Everitt, 2019c; Peter, 2018; Lackner, 2018; Jang, 2017) (about four studies) (published after the search date of the systematic reviews (June 2020 and July 2017)) were included in the analysis of the literature.

	Psychological therapies			
Systematic reviews	CBT	Hypnotherapy	Relaxation	Outcome
Billings 2020	x	x	x	Mean improvement abd. pain Overall response
Ford 2019	x	x	x	No improvement IBS symptoms
Li 2014	x			Quality of life
Lee 2014		x		Quality of life
Park 2014			x	Quality of life
RCT / studies	CBT	Hypnotherapy	Relaxation	Outcome
Lackner 2019	x			IBS symptoms
Everitt 2019	x			IBS SSS
Peter 2018		x		Quality of life + IBS severity
Jang 2017	x			GI symptoms

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 07-11-2022

Laatst geautoriseerd : 07-11-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referentie

References

- Billings W, Mathur K, Craven HJ, Xu H, Shin A. Potential Benefit With Complementary and Alternative Medicine in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021 Aug;19(8):1538-1553.e14. doi: 10.1016/j.cgh.2020.09.035. Epub 2020 Sep 19. PMID: 32961342; PMCID: PMC8112831.
- Blanchard EB, Lackner JM, Sanders K, Krasner S, Keefer L, Payne A, Gudleski GD, Katz L, Rowell D, Sykes M, Kuhn E, Gusmano R, Carosella AM, Firth R, Dulgar-Tulloch L. A controlled evaluation of group cognitive therapy in the treatment of irritable bowel syndrome. *Behav Res Ther*. 2007 Apr;45(4):633-48. doi: 10.1016/j.brat.2006.07.003. Epub 2006 Sep 18. PMID: 16979581.
- Craske MG, Wolitzky-Taylor KB, Labus J, Wu S, Frese M, Mayer EA, Naliboff BD. A cognitive-behavioral treatment for irritable bowel syndrome using interoceptive exposure to visceral sensations. *Behav Res Ther*. 2011 Jun;49(6-7):413-21. doi: 10.1016/j.brat.2011.04.001. Epub 2011 Apr 19. PMID: 21565328; PMCID: PMC3100429.
- Dehkordi AH, Solati K. The effects of cognitive behavioral therapy and drug therapy on quality of life and symptoms of patients with irritable bowel syndrome. *J Adv Pharm Technol Res*. 2017 Apr-Jun;8(2):67-72. doi: 10.4103/japtr.JAPTR_170_16. PMID: 28516059; PMCID: PMC5416658.
- Everitt HA, Landau S, O'Reilly G, Sibelli A, Hughes S, Windgassen S, Holland R, Little P, McCrone P, Bishop F, Goldsmith K, Coleman N, Logan R, Chalder T, Moss-Morris R; 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 Sep;68(9):1613-1623. doi: 10.1136/gutjnl-2018-317805. Epub 2019 Apr 10. PMID: 30971419; PMCID: PMC6709776.
- Everitt H, Landau S, Little P, Bishop FL, O'Reilly G, Sibelli A, Holland R, Hughes S, Windgassen S, McCrone P, Goldsmith K, Coleman N, Logan R, Chalder T, Moss-Morris R. Therapist telephone-delivered CBT and web-based CBT compared with treatment as usual in refractory irritable bowel syndrome: the ACTIB three-arm RCT. *Health Technol Assess*. 2019 Apr;23(17):1-154. doi: 10.3310/hta23170. PMID: 31042143; PMCID: PMC6545494.
- Everitt HA, Landau S, O'Reilly G, Sibelli A, Hughes S, Windgassen S, Holland R, Little P, McCrone P, Bishop FL, Goldsmith K, Coleman N, Logan R, Chalder T, Moss-Morris R. Cognitive behavioural therapy for irritable bowel syndrome: 24-month follow-up of participants in the ACTIB randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019 Nov;4(11):863-872. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30243-2. Epub 2019 Sep 3. PMID: 31492643; PMCID: PMC7026694.
- Flik et al. Effectiveness of psychological treatments for Irritable Bowel Syndrome when compared to high-quality placebo control conditions: a systematic review, in: *Hypnotherapy in the management of Irritable Bowel Syndrome*, Utrecht, the Netherlands, 2018.
- Flik CE, Laan W, Zuithoff NPA, van Rood YR, Smout AJPM, Weusten BLAM, Whorwell PJ, de Wit NJ. Efficacy of individual and group hypnotherapy in irritable bowel syndrome (IMAGINE): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jan;4(1):20-31. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30310-8. Epub 2018 Nov 23. PMID: 30473202.
- Ford AC, Lacy BE, Harris LA, Quigley EMM, Moayyedi P. Effect of Antidepressants and Psychological Therapies in Irritable Bowel Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2019 Jan;114(1):21-39. doi: 10.1038/s41395-018-0222-5. PMID: 30177784.
- Gaylord SA, Palsson OS, Garland EL, Faurot KR, Coble RS, Mann JD, Frey W, Leniek K, Whitehead WE. Mindfulness training reduces the severity of irritable bowel syndrome in women: results of a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2011 Sep;106(9):1678-88. doi: 10.1038/ajg.2011.184. Epub 2011 Jun 21. PMID: 21691341; PMCID: PMC6502251.
- Jang A, Hwang SK, Padhye NS, Meininger JC. Effects of Cognitive Behavior Therapy on Heart Rate Variability in Young Females with Constipation-predominant Irritable Bowel Syndrome: A Parallel-group Trial. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017 Jul 30;23(3):435-445. doi: 10.5056/jnm17017. PMID: 28480684; PMCID: PMC5503294.
- Lackner JM, Jaccard J, Radziwon CD, Firth RS, Gudleski GD, Hamilton F, Katz LA, Keefer L, Krasner SS, Ma CX, Sitrin MD, Brenner DM. Durability and Decay of Treatment Benefit of Cognitive Behavioral Therapy for Irritable Bowel Syndrome: 12-Month Follow-Up. *Am J Gastroenterol*. 2019 Feb;114(2):330-338. doi: 10.1038/s41395-018-0396-x. PMID: 30429592; PMCID: PMC6737527.
- Lee HH, Choi YY, Choi MG. The Efficacy of Hypnotherapy in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Neurogastroenterol Motil*. 2014 Apr 30;20(2):152-62. doi: 10.5056/jnm.2014.20.2.152. PMID: 24840368; PMCID: PMC4015203.
- Li L, Xiong L, Zhang S, Yu Q, Chen M. Cognitive-behavioral therapy for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *J*

Psychosom Res. 2014 Jul;77(1):1-12. doi: 10.1016/j.jpsychores.2014.03.006. Epub 2014 Mar 26. PMID: 24913335.

Moser G, Trägner S, Gajowniczek EE, Mikulits A, Michalski M, Kazemi-Shirazi L, Kulnigg-Dabsch S, Führer M, Ponocny-Seliger E, Dejacó C, Miehsler W. Long-term success of GUT-directed group hypnosis for patients with refractory irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2013 Apr;108(4):602-9. doi: 10.1038/ajg.2013.19. Epub 2013 Feb 19. PMID: 23419384.

Palsson OS, van Tilburg M. Hypnosis and Guided Imagery Treatment for Gastrointestinal Disorders: Experience With Scripted Protocols Developed at the University of North Carolina. *Am J Clin Hypn.* 2015 Jul;58(1):5-21. doi: 10.1080/00029157.2015.1012705. PMID: 26046714.

Park et al. Relaxation Therapy for Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review. *Asian Nursing Research* 2014;8:182-192.

Payne A, Blanchard EB. A controlled comparison of cognitive therapy and self-help support groups in the treatment of irritable bowel syndrome. *J Consult Clin Psychol.* 1995 Oct;63(5):779-86. doi: 10.1037//0022-006x.63.5.779. PMID: 7593870.

Peter J, Tran US, Michalski M, Moser G. The structure of resilience in irritable bowel syndrome and its improvement through hypnotherapy: Cross-sectional and prospective longitudinal data. *PLoS One.* 2018 Nov 12;13(11):e0202538. doi: 10.1371/journal.pone.0202538. PMID: 30419026; PMCID: PMC6231615.

Shinozaki M, Kanazawa M, Kano M, Endo Y, Nakaya N, Hongo M, Fukudo S. Effect of autogenic training on general improvement in patients with irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2010 Sep;35(3):189-98. doi: 10.1007/s10484-009-9125-y. PMID: 19997775.

van der Veek PP, van Rood YR, Masclee AA. Clinical trial: short- and long-term benefit of relaxation training for irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Sep 15;26(6):943-52. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03437.x. PMID: 17767479.

Organisatie van zorg (randvoorwaarden bij de zorg van patiënten met PDS)

Uitgangsvraag

Hoe ziet gedeelde zorg eruit bij patiënten met het prikkelbaredarmsyndroom?

Welke voorlichting kan worden gegeven aan patiënten?

Aanbeveling

Gedeelde zorg

- Begeleid PDS zoveel mogelijk in de eerste lijn. Laagdrempelig contact voor consultatie met een mdl-arts is wenselijk, in bijvoorbeeld een model van anderhalvelijnszorg.
- Sluit aan bij regionale samenwerkingsverbanden.
- Daarnaast bevelen we aan om regionaal met modellen voor gedeelde zorg te experimenteren en dat in onderzoeksverband te evalueren.
- Verwijs naar de bedrijfsarts wanneer de klachten impact hebben op werk (bijvoorbeeld frequent verzuim, verergering van klachten door stress vanuit het werk, omgaan met klachten tijdens het werk).

Voorlichting aan patiënten

- Bied voorlichtingsmateriaal aan en verwijs naar de informatie op [Thuisarts.nl](https://thuisarts.nl). De informatie op [Thuisarts.nl](https://thuisarts.nl) is gebaseerd op deze richtlijn en de NHG-Standaard.
- Attendeer de patiënt op de Prikkelbare Darm Syndroom Belangenorganisatie en de mogelijkheden van lotgenotencontact.

Overwegingen

Gedeelde zorg

Voor- en nadelen van de interventie

De hierboven beschreven zorgmodellen zijn onderzocht in andere zorgstelsels dan het Nederlandse. De zorg voor PDS-patiënten in Nederland vindt primair plaats in de eerste lijn. In de Nederlandse situatie is het daarom van groot belang dat er duidelijke afspraken worden gemaakt tussen de huisarts en andere betrokken zorgverleners over de behandeling van PDS in de zorgketen. Die afspraken kunnen worden vastgelegd in een zorgpad of in een regionale transmurale afspraak. Binnen de eerstelijnszorg kan dat gaan om samenwerkingsafspraken tussen de huisarts en diëtist, eerstelijnspsycholoog of hypnotherapeut over PDS-behandeling. Ook de bedrijfsarts kan betrokken worden als de klachten invloed hebben op werk, er sprake is van (frequent) verzuim, stress van werk waardoor klachten verergeren of als er sprake is van klachten waar lastig mee kan worden omgegaan tijdens het werk.

De specialistische zorg aan PDS-patiënten kan binnen dat zorgpad op verschillende manieren worden aangeboden; bijvoorbeeld door de individuele mdl-arts, of multidisciplinair via een 'zorgteam functionele buikklachten' in het ziekenhuis, vaak gecoördineerd door een mdl-verpleegkundige.

Er zijn diverse ziekenhuizen in Nederland die multidisciplinaire PDS-zorg aanbieden en waar patiënten besproken worden in het multidisciplinair overleg gericht op functionele MDL-aandoeningen. Deze ziekenhuizen werken samen in een landelijk netwerk, waar patiënten met moeilijk te behandelen klachten

door zowel huisarts als mdl-arts naar toe verwezen kunnen worden voor verdere uitleg, bespreking en uitvoering van behandeling en begeleiding.

In het kader van gedeelde PDS-zorg zijn er op veel plaatsen regionale initiatieven ontstaan waarbij samenwerking tussen huisarts en mdl-arts op een andere wijze wordt ingericht. Dat gaat vaak in de vorm van zogenaamde anderhalvelijnszorg. Hierbij wordt zorg die door een medisch specialist wordt verleend verplaatst van het ziekenhuis naar huisartsenpraktijk of gezondheidscentrum. Er zijn diverse manieren waarop deze zorg kan worden ingericht:

- de medisch specialist verricht een eenmalig consult in de eerste lijn en stelt daarna een advies op voor de huisarts, die de patiënt (met PDS) verder opvolgt
- teleconsultatie, waarbij huisartsen laagdrempelig een mdl-arts kunnen consulteren over een PDS-patiënt. Op basis van patiëntengegevens die worden uitgewisseld kan de mdl-arts een advies formuleren
- meekijkconsult of gezamenlijk consult, waarbij de mdl-arts en huisarts(en) samen het consult doen, eventueel via een videoverbinding.

Hoewel een aantal van deze initiatieven goed is gedocumenteerd, is er (nog) geen wetenschappelijk onderzoek verricht naar de effectiviteit ervan in de Nederlandse situatie. Een evaluatie van anderhalvelijnszorg in verschillende 'proeftuinen' door Maastricht UMC+ laat zien dat patiënten en zorgverleners tevreden zijn over deze aanpak, dat de verbetering in ervaren gezondheid gelijk is aan die in reguliere zorg en dat er geen nadelige gevolgen zijn.

Bij alle vormen van gedeelde zorg is het belangrijk dat de huisarts samen met de patiënt het verdere beleid bespreekt op grond van contact met de mdl-arts.

Landelijke ontwikkelingen zoals gepaste en doelmatige zorg en taakherschikking krijgen aandacht en verdienen ruimere toepassing binnen de PDS-zorg. Diverse initiatieven en projecten zijn gestart in regionaal of lokaal verband. Het is van belang dat deze projecten wetenschappelijk worden geëvalueerd op (kosten)effectiviteit, kwaliteit van zorg en duurzaamheid.

Wat betreft taakherschikking wordt de PDS-zorg in de tweede lijn in toenemende mate mede verleend door mdl-verpleegkundigen en verpleegkundig specialisten wat betreft intakes, behandeling, begeleiding en als contactpersoon en coördinator van multidisciplinair overleg. Dat gebeurt onder supervisie van een mdl-arts. Een dergelijke constructie kan in de toekomst ook in de eerste of anderhalve lijn worden georganiseerd. Bepaalde behandelingen kunnen worden begeleid door andere (para)medici, waar het gaat om complexere diëten of psychologische behandelingen zoals cognitieve gedragstherapie of hypnotherapie. Zie hiervoor de module Voeding, de module Psychologische behandelingen en de verwijscriteria onder Consultatie en verwijzing (NHG-Standaard).

Waarden en voorkeuren van patiënten

Zoals in elk arts-patiëntcontact is het ook bij PDS van groot belang om goede voorlichting en advies te geven die aansluit bij wensen en voorkeuren van patiënten. In Nederlands onderzoek noemen PDS-patiënten de volgende onderwerpen als belangrijk: open communicatie met hun behandelaar(s), breed toegankelijke informatie en – indien nodig – toegang tot een multidisciplinair behandelteam en PDS-expertisecentra.

Bovendien onderstrepen patiënten het belang van wetenschappelijk onderzoek over PDS (Masclee, 2021).

Uit ervaringen van PDS-patiënten (via de patiëntenorganisatie PDSB) blijkt dat patiënten regelmatig uit ongerustheid of onbegrip om een verwijzing naar de tweede lijn vragen. Patiënten zijn dan bang dat ze een andere aandoening hebben of zijn in de veronderstelling dat de huisarts niet voldoende kennis en ervaring heeft om de diagnose PDS te kunnen stellen. Gedeelde zorg, waarbij de huisarts met een mdl-arts overlegt over de patiënt, zorgt ervoor dat de patiënt zich meer serieus voelt genomen. Voor de patiënten is goede uitleg waarom een verwijzing niet nodig is belangrijk. Uit wetenschappelijk onderzoek komt naar voren dat PDS-patiënten behoefte hebben aan meer informatie over PDS, met name wat betreft oorzaken, ziektebeloop, diagnostiek, behandelmogelijkheden, voeding, psychische factoren en manieren om beter met de aandoening te leren omgaan (Flik, 2015). Gegevens over voorlichting aan PDS-patiënten zijn verder uitgewerkt in submodule 2.

Kosten

Zorg in het ziekenhuis is momenteel duurder dan eerstelijnszorg. Gedeelde zorg tussen eerste en tweede lijn kan bijdragen aan lagere kosten omdat er minder patiënten naar het ziekenhuis worden verwezen en anderhalvelijnszorg een goedkoper alternatief is. Uit de evaluatie door het Maastricht UMC+ blijkt dat de gemiddelde zorgkosten van patiënten verwezen naar de anderhalvelijnszorg significant lager liggen dan zorgkosten van patiënten die rechtstreeks verwezen zijn naar het ziekenhuis [Van den Bogaart 2019]. Of dit ook betekent dat anderhalvelijnszorg ook daadwerkelijk kostenbesparend is op de langere termijn en of dit meer specifiek ook geldt voor PDS-zorg, is onbekend. Er is in 2022 nog geen structurele financiering voor anderhalvelijns PDS-zorg.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid

Diagnostiek, begeleiding en behandeling van PDS-patiënten vindt grotendeels al in de eerste lijn plaats. Als dat niet het gewenste effect heeft, kan de PDS-patiënt voor advies verwezen worden naar de tweede lijn. De bovengenoemde initiatieven voor anderhalvelijns zorg vormen daar mogelijk een goed alternatief voor, vanuit het perspectief van doelmatigheid en passende zorg. Meer wetenschappelijk onderzoek is nodig om vast te stellen of anderhalvelijnszorg werkelijk tot substitutie van zorg leidt.

Uit de evaluatie van het Maastricht UMC+ over anderhalvelijnszorg blijkt dat zowel huisartsen als specialisten aangeven dat er nog verbetering kan plaatsvinden op het gebied van communicatie, samenwerking en kennis delen tussen huisartsen en specialisten. Het was bijvoorbeeld niet voor alle huisartsen duidelijk welke patiënten terecht kunnen bij de anderhalvelijnscentra en beide partijen hadden gehoopt meer te leren van elkaars expertise.

Uitgangspunt is dat de PDS zoveel mogelijk in de eerste lijn wordt behandeld. Verwijzing is alleen noodzakelijk bij twijfel over de diagnose, vastlopend behandeltraject in de eerste lijn of bij complexe achtergrond), maar dan bij voorkeur consultatief, en niet ter overname van de behandeling en liefst buiten het ziekenhuis, bijvoorbeeld via anderhalvelijnszorg.

Onderbouwing

Achtergrond

De diagnostiek van PDS is gestoeld op de anamnese, met lichamelijk onderzoek en eventueel beperkt aanvullend onderzoek. Diagnostiek en behandeling vinden in principe plaats in de eerste lijn. Alleen bij specifieke indicaties (twijfel over de diagnose of onvoldoende effect van behandeling) wordt een patiënt ter consultatie verwezen naar de tweede lijn (en daarna met advies in principe weer terugverwezen). PDS-zorg moet kwalitatief goede en doelmatige zorg zijn. Huisartsen, mdl-artsen en internisten met ervaring in de gastro-enterologie zijn bevoegd en bekwaam om PDS te behandelen en hun kennis is complementair bij PDS. Daarom wordt steeds meer toegewerkt naar 'gedeelde zorg' tussen huisarts en mdl-arts en naar samenwerking met niet-medische disciplines zoals diëtist en psycholoog (zie submodule 1).

PDS is een symptoomgebaseerde diagnose zonder zichtbare anatomische afwijkingen en met meerdere pathofysiologische verklaringen. Patiënt en arts kunnen verschillende verwachtingen of ideeën hebben over de ziekte en de onderliggende verklaringen. In de klinische praktijk kan dit een belemmering zijn die de diagnosestelling, communicatie en begeleiding bemoeilijkt [Hungin 2015]. Ook blijkt er vaak miscommunicatie te zijn tussen wat de patiënt denkt dat de oorzaak van de klachten is en hoe de arts dat ziet (zie submodule 2).

Om deze redenen is het van groot belang dat PDS-zorg wordt geboden in een zorgcontinuüm, waarin de betrokken zorgprofessionals dezelfde uitgangsprincipes ten aanzien van de aandoening en het beleid hebben, er goede onderlinge communicatie bestaat en er duidelijke samenwerkingsafspraken zijn gemaakt over ieders bijdrage in het zorgtraject. Dit shared care-principe kan op verschillende manieren worden ingevuld. Daarom hebben we in de wetenschappelijke literatuur gekeken naar bewijs van effectiviteit van de verschillende samenwerkingsvormen in de PDS-zorg.

Zoeken en selecteren

Voor de subvraag over gedeelde zorg is een systematische search verricht. Er werd gezocht naar modellen voor gedeelde zorg bij PDS (shared care, integrated delivery of health care, health care coalitions, extramural, multidisciplinary or interdisciplinary care or model). Van de 228 gevonden artikelen zijn 9 artikelen geïnccludeerd die modellen voor gedeelde zorg beschreven.

Voor de subvraag over patiëntenvoorlichting is geen systematisch literatuuronderzoek verricht. De aanbevelingen zijn gebaseerd op de beschreven overwegingen. Deze overwegingen zijn opgesteld door de werkgroepleden op basis van kennis uit de praktijk en waar mogelijk onderbouwd door niet-systematisch literatuuronderzoek.

Gedeelde zorg

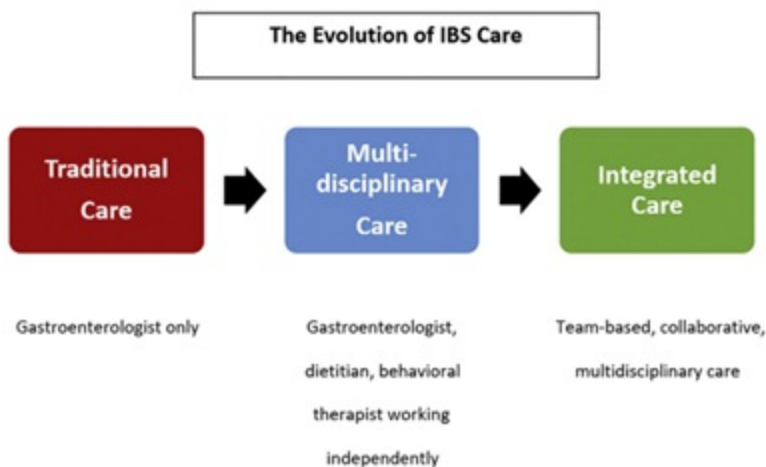
In het Nederlandse zorgstelsel presenteert de patiënt zich in eerste instantie bij de huisarts. De huisarts is primair degene die de diagnosestelling, behandeling en begeleiding van de patiënt uitvoert. Alleen op indicatie (diagnostische twijfel, vastlopend behandeltraject, complexe achtergrond) volgt verwijzing voor kortdurende specialistische consultatie (dus in principe geen overname van behandeling). Laagdrempelig contact van huisarts met de tweede lijn is nodig wanneer er twijfel is over de diagnose of bij ernstige PDS-klachten wanneer eerstelijnsbehandelingen niet het gewenste effect hebben.

De hieronder beschreven zorgmodellen over gedeelde zorg bij PDS zijn onderzocht in zorgstelsels die duidelijk verschillen van de Nederlandse situatie, waarbij de huisarts, anders dan in Nederland, geen poortwachtersfunctie heeft.

In de literatuur worden 3 verschillende zorgmodellen voor functionele maag-darmaandoeningen (FGID) en PDS beschreven, waarbij altijd een mdl-arts is betrokken:

- zorg door mdl-arts
- niet-geïntegreerde multidisciplinaire zorg: mdl-arts plus ≥ 1 disciplines
- geïntegreerde multidisciplinaire zorg: mdl-arts plus ≥ 1 disciplines

In figuur 3.1 worden de modellen als opeenvolgend weergegeven (Berry, 2021).



Figuur 3.1 De evolutie van PDS-zorg (Berry, 2021)

In het traditionele monodisciplinaire zorgmodel wordt de patiënt door de huisarts verwezen naar de mdl-arts, en deze is de enige die PDS-zorg verleent. Basnayake (2020) noemt in zijn review dat onderzoek liet zien dat een minderheid van de patiënten verbetering rapporteerde en dat een meerderheid van de patiënten in het onderzoek (die alleen zorg van een mdl-arts kregen) het gevoel had dat hun klachten hetzelfde waren of dat er verslechtering was.

In het multidisciplinaire zorgmodel verlenen naast de mdl-arts ook andere individuele zorgverleners een deel van de PDS-zorg. Bijvoorbeeld psychologische therapie door een psycholoog (Basnayake, 2020) of onafhankelijke diagnostiek en management door een verpleegkundige (Linedale, 2020). De effecten van deze gecombineerde zorg lijken iets beter dan in het monodisciplinaire model: een deel van de patiënten geeft aan dat hun klachten verminderd zijn en er zijn minder medische procedures nodig wanneer naast de gebruikelijke zorg een andere vorm van zorg gegeven wordt, zoals cognitieve gedragstherapie of hypnotherapie (de review beschrijft geen getallen) (Basnayake, 2020; Linedale, 2020). Er zijn echter niet minder bezoeken aan de mdl-arts, waarschijnlijk omdat dit 2 losse trajecten zijn (Basnayake, 2020; Linedale, 2020).

Het geïntegreerde zorgmodel beschrijft een zorg die meer op samenwerking tussen mdl-arts en andere professionals gebaseerd is. Bijvoorbeeld dat patiënten worden getrieerd, gescreend en gezien door een verpleegkundige of diëtist voor- of nadat ze naar de mdl-arts gaan (Basnayake, 2020; Linedale 2020). Vaak wordt er educatie gegeven tijdens deze consulten. Het effect hiervan is soms verbetering van de klachten, soms ook niet, maar vaak zijn er daarna wel minder ziekenhuisbezoeken en minder verwijzingen (Basnayake, 2020; Linedale, 2020; Mutsekwa, 2019; Novak, 2020; Williams, 2020). Wanneer een mdl-arts en psycholoog samen een consult met de patiënt hebben, is er een positiever effect dan wanneer de patiënt in een traject met alleen de mdl-arts of alleen de psycholoog zou samenzitten (Basnayake, 2020; Gerson, 2003). Dit komt waarschijnlijk doordat de eventuele psychologische comorbiditeit ook aandacht krijgt en behandeld wordt (Basnayake, 2020). Wanneer patiënten tijdens hetzelfde ziekenhuisbezoek meerdere disciplines (diëtist, psychiater, biofeedback-therapeut, hypnotherapeut) kunnen spreken en therapie ontvangen, en in een multidisciplinair overleg worden besproken, zijn de uitkomsten (symptomen, kwaliteit van leven) beter dan bij gebruikelijke zorg van alleen de mdl-arts (Basnayake, 2020b).

Volgens 2 onderzoeken (Chey, 2021; Berry, 2021). is in theorie een tertiair zorgteam bestaand uit mdl-arts plus een verpleegkundig specialist, diëtist, psycholoog, psychotherapeut, fysiotherapeut en huisarts het meest ideaal (Chey, 2021; Berry, 2021). Het is (nog) niet exact beschreven hoe dit praktisch te realiseren is en de waarde van het model is (nog) niet wetenschappelijk onderzocht.

Er zijn nog geen multidisciplinaire zorgmodellen of modellen van gedeelde zorg beschreven vanuit de eerste lijn. Het ligt voor de hand dat in de Nederlandse situatie deze zorgmodellen voor PDS ook vanuit de eerste lijn opgezet gaan worden.

Submodule 3.2 Voorlichting aan patiënten

Voor veel patiënten met PDS is het feit dat er geen duidelijke aantoonbare medische oorzaak voor hun klachten is en er soms geen eenduidige behandeling bestaat, lastig te begrijpen en soms moeilijk te accepteren. Uit focusgroepen blijkt dat patiënten behoefte hebben aan duidelijke en open communicatie, adequate voorlichting en breed beschikbare informatie over PDS [Masclee 2021]. Dat vraagt een goede vertrouwensrelatie met hun behandelaar en gezamenlijke besluitvorming. Vooral erkenning en herkenning zijn voor veel PDS-patiënten heel belangrijk. Bij PDS is het belangrijk om als professional de juiste insteek te kiezen: benader PDS als een diagnose die op basis van bepaalde criteria kan worden gesteld en niet als een 'uitsluitingsdiagnose' (zie Bijlage: korte uitleg voor de patiënt over PDS). Uit wetenschappelijk onderzoek blijkt dat de positieve benadering even effectief is, even acceptabel voor de patiënt en tot aanzienlijk lagere kosten leidt.

Vanuit patiënten is er behoefte aan duidelijke uitleg over de betekenis van factoren die in de verklaring van een 'multidimensionale' ziekte als PDS een rol kunnen spelen: verstoord microbioom, verhoogde darmgevoeligheid, verstoorde peristaltiek, verstoorde werking van de darm-hersenas, copingmechanismen, voedselintolerantie enzovoort. Goede uitleg en aansluiting op de beleving van de patiënt zorgt ervoor dat patiënten niet naar huis gaan met het idee dat het 'tussen de oren zit' of geen idee hebben wat ze ermee moeten. De arts moet in ieder geval voldoende tijd nemen om uitleg te geven en de patiënt handvatten te geven om zelf aan de slag te gaan, zodat de patiënt ervaart zelf de regie te hebben over de eigen gezondheid. Over de verschillende mogelijke behandelingen is uitleg nodig. Patiënten kunnen verwezen

worden naar Thuisarts.nl, de Keuzehulp PDS en de PDSB-website. Patiënten kunnen baat hebben bij lotgenotencontact met andere PDS-patiënten via de PDSB.

Submodule 3.2 Voorlichting aan patiënten

Voor veel patiënten met PDS is het feit dat er geen duidelijke aantoonbare medische oorzaak voor hun klachten is en er soms geen eenduidige behandeling bestaat, lastig te begrijpen en soms moeilijk te accepteren. Uit focusgroepen blijkt dat patiënten behoefte hebben aan duidelijke en open communicatie, adequate voorlichting en breed beschikbare informatie over PDS [Masclee 2021]. Dat vraagt een goede vertrouwensrelatie met hun behandelaar en gezamenlijke besluitvorming. Vooral erkenning en herkenning zijn voor veel PDS-patiënten heel belangrijk. Bij PDS is het belangrijk om als professional de juiste insteek te kiezen: benader PDS als een diagnose die op basis van bepaalde criteria kan worden gesteld en niet als een 'uitsluitingsdiagnose' (zie Bijlage: korte uitleg voor de patiënt over PDS). Uit wetenschappelijk onderzoek blijkt dat de positieve benadering even effectief is, even acceptabel voor de patiënt en tot aanzienlijk lagere kosten leidt.

Vanuit patiënten is er behoefte aan duidelijke uitleg over de betekenis van factoren die in de verklaring van een 'multidimensionale' ziekte als PDS een rol kunnen spelen: verstoord microbioom, verhoogde darmgevoeligheid, verstoorde peristaltiek, verstoorde werking van de darm-hersenas, copingmechanismen, voedselintolerantie enzovoort. Goede uitleg en aansluiting op de beleving van de patiënt zorgt ervoor dat patiënten niet naar huis gaan met het idee dat het 'tussen de oren zit' of geen idee hebben wat ze ermee moeten. De arts moet in ieder geval voldoende tijd nemen om uitleg te geven en de patiënt handvatten te geven om zelf aan de slag te gaan, zodat de patiënt ervaart zelf de regie te hebben over de eigen gezondheid. Over de verschillende mogelijke behandelingen is uitleg nodig. Patiënten kunnen verwezen worden naar Thuisarts.nl, de Keuzehulp PDS en de PDSB-website. Patiënten kunnen baat hebben bij lotgenotencontact met andere PDS-patiënten via de PDSB.

Voorlichting en advies

Informeer de patiënt in een zo vroeg mogelijk stadium over mogelijke verklaringen voor PDS, de prognose en de bijbehorende klachten.

Mogelijke verklaringen

Geef voorlichting over de mogelijke oorzaak van PDS en leg het volgende uit

- Er is tot nu toe geen eenduidige verklaring voor de klachten van PDS gevonden.
- Er zijn verschillende theoretische verklaringen voor het ontstaan van PDS, waaronder verhoogde gevoeligheid van de darmen, veranderingen in de darmbeweeglijkheid, verstoorde balans tussen verschillende soorten darmbacteriën, veranderingen in de darmafweerfunctie en in de doorlaatbaarheid van darmcellen, veranderingen in de communicatie tussen darmen en hersenen (darm-hersenas, zie Etiologie).
- De diagnose wordt gesteld op basis van symptomen en klachten.
- Er bestaan verschillende vormen van PDS: bij PDS met diarree op de voorgrond werken de darmen te snel, bij PDS met obstipatie op de voorgrond werken de darmen te langzaam en er

- is een mengvorm waarbij de ene keer diarree en de andere keer obstipatie op de voorgrond staat.
- De koliekachtige pijn ontstaat doordat de darm sterk kan samentrekken.
- Er is geen verhoogd risico op het ontstaan van ernstige darmziekten.
- De klachten lijken soms te ontstaan na een heftige darminfectie of bij een periode van grote spanning.

Beloop en prognose

- Leg uit dat het individuele beloop van de klachten niet te voorspellen valt. Sommige mensen hebben periodiek klachten van wisselende aard, bij anderen houden de klachten lang aan.
- Geef aan dat er verschillende theoretische verklaringen zijn voor het voortduren van de klachten.
- Mensen met PDS zijn gevoeliger voor pijn in de darmen en merken meer van de werking van de darmen dan mensen zonder PDS. De exacte oorzaak van deze pijngevoeligheid is niet bekend, mogelijk speelt overgevoeligheid van de zenuwen in de darmen en hersenen een rol.
- Spanningen kunnen de klachten verergeren; veel mensen zijn ongerust over hun PDS-klachten en ook dat kan de klachten in stand houden of verergeren; darmklachten kunnen een signaal zijn dat men (langdurig) in een stressvolle situatie zit.

Aanvullend onderzoek

- Leg uit dat aanvullend onderzoek naar de oorzaak van PDS, bijvoorbeeld coloscopie, niet zinvol is omdat mogelijke oorzaken hiermee niet aan te tonen zijn. Coloscopie heeft geen consequenties voor het beleid en is niet zonder risico's.

Mogelijke behandelingen van PDS

- Leg uit dat elke behandeling bij slechts een deel van de patiënten werkt (de effectiviteit van de behandelingen is onzeker).
- Leg uit dat welke behandeling het beste bij de patiënt past, afhangt van diens eigen klachten en voorkeuren. Ook mét behandeling kunnen klachten blijven bestaan of terugkomen.

Thuisarts

- Bied voorlichtingsmateriaal aan en verwijs naar de informatie op Thuisarts.nl. De informatie op Thuisarts.nl is gebaseerd op deze NHG-Standaard.
- Patiëntenorganisatie
- Attendeer de patiënt op de Prikkelbare Darm Syndroom Belangenorganisatie en de mogelijkheden van lotgenotencontact.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 07-11-2022

Laatst geautoriseerd : 07-11-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Basnayake C, Kamm MA, Salzberg MR, Wilson-O'Brien A, Stanley A, Thompson AJ. Delivery of care for functional gastrointestinal disorders: A systematic review. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020 Feb;35(2):204-210. doi: 10.1111/jgh.14830. Epub 2019 Sep 3. PMID: 31411755.
- Basnayake C, Kamm MA, Stanley A, Wilson-O'Brien A, Burrell K, Lees-Trinca I, Khera A, Kantidakis J, Wong O, Fox K, Talley NJ, Liew D, Salzberg MR, Thompson AJ. Standard gastroenterologist versus multidisciplinary treatment for functional gastrointestinal disorders (MANTRA): an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 Oct;5(10):890-899. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30215-6. Epub 2020 Jul 14. PMID: 32679040.
- Berry SK, Chey WD. Integrated Care for Irritable Bowel Syndrome: The Future Is Now. *Gastroenterol Clin North Am.* 2021 Sep;50(3):713-720. doi: 10.1016/j.gtc.2021.04.006. Epub 2021 Jul 3. PMID: 34304796.
- Van den Bogaart E, Quanjel T, Kroese M, et al. Monitoring en evaluatie van substitutie van zorg in drie Limburgse proeftuinen – Evaluatierapport, 2019
- Chey WD, Keefer L, Whelan K, Gibson PR. Behavioral and Diet Therapies in Integrated Care for Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology.* 2021 Jan;160(1):47-62. doi: 10.1053/j.gastro.2020.06.099. Epub 2020 Oct 19. PMID: 33091411.
- Flik CE, van Rood YR, de Wit NJ. Systematic review: knowledge and educational needs of patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015 Apr;27(4):367-71. doi: 10.1097/MEG.0000000000000252. PMID: 25874506.
- Gerson CD, Gerson MJ. A collaborative health care model for the treatment of irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2003 Nov;1(6):446-52. doi: 10.1016/s1542-3565(03)00218-0. PMID: 15017644.
- Keszthelyi D, Troost FJ, Simrén M, Ludidi S, Kruimel JW, Conchillo JM, Masclee AA. Revisiting concepts of visceral nociception in irritable bowel syndrome. *Eur J Pain.* 2012 Nov;16(10):1444-54. doi: 10.1002/j.1532-2149.2012.00147.x. Epub 2012 Apr 13. PMID: 22504901.
- Linedale EC, Mikocka-Walus A, Gibson PR, Andrews JM. The Potential of Integrated Nurse-Led Models to Improve Care for People With Functional Gastrointestinal Disorders: A Systematic Review. *Gastroenterol Nurs.* 2020 Jan/Feb;43(1):53-64. doi: 10.1097/SGA.0000000000000379. PMID: 31990873.
- Ludidi S, Conchillo JM, Keszthelyi D, Van Avesaat M, Kruimel JW, Jonkers DM, Masclee AA. Rectal hypersensitivity as hallmark for irritable bowel syndrome: defining the optimal cutoff. *Neurogastroenterol Motil.* 2012 Aug;24(8):729-33, e345-6. doi: 10.1111/j.1365-2982.2012.01926.x. Epub 2012 May 16. PMID: 22591192.
- Masclee GMC, Snijkers JTW, Boersma M, Masclee AAM, Keszthelyi D. Patient preferences of healthcare delivery in irritable bowel syndrome: a focus group study. *BMC Gastroenterol.* 2021 Nov 23;21(1):438. doi: 10.1186/s12876-021-02030-x. PMID: 34814846; PMCID: PMC8609738.
- Mutsekwa RN, Larkins V, Canavan R, Ball L, Angus RL. A dietitian-first gastroenterology clinic results in improved symptoms and quality of life in patients referred to a tertiary gastroenterology service. *Clin Nutr ESPEN.* 2019 Oct;33:188-194. doi: 10.1016/j.clnesp.2019.05.016. Epub 2019 Jun 6. PMID: 31451260.
- Novak KL, Halasz J, Andrews C, Johnston C, Schoombie W, Tanyingoh D, Kaplan GG, van Zanten SV, Swain M. Nurse-Led, Shared Medical Appointments for Common Gastrointestinal Conditions-Improving Outcomes Through Collaboration With Primary Care in the Medical Home: A Prospective Observational Study. *J Can Assoc Gastroenterol.* 2020 Apr;3(2):59-66. doi: 10.1093/jcag/gwy061. Epub 2018 Oct 24. PMID: 32328544; PMCID: PMC7165260.
- Williams M, Barclay Y, Harper L, Marchant C, Seamark L, Hickson M. Feasibility, acceptability and cost efficiency of using webinars to deliver first-line patient education for people with Irritable Bowel Syndrome as part of a dietetic-led gastroenterology service in primary care. *J Hum Nutr Diet.* 2020 Dec;33(6):758-766. doi: 10.1111/jhn.12799. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32816367.