

Oplosbare of niet-oplosbare vezels: wat werkt beter bij het prikkelbaredarmsyndroom?

René Bijkerk, Niek de Wit, Jean Muris, Peter Whorwell, André Knottnerus, Arno Hoes

Inleiding

Het prikkelbaredarmsyndroom (PDS) of *irritable bowel syndrome* (IBS) is een chronische gastro-intestinale aandoening die wordt geken-

merkt door intermitterende of continue buikpijn die gedurende langere tijd optreedt, met daarbij een opgeblazen gevoel in de buik en een wisselend ontlastingspatroon.¹ De prevalentie in de

Samenvatting

Bijkerk CJ, de Wit NJ, Muris JWM, Whorwell PJ, Knottnerus JA, Hoes AW. Oplosbare of niet-oplosbare vezels: wat werkt beter bij het prikkelbaredarmsyndroom? *Huisarts Wet* 2010;53(4):195-202.

Achtergrond Dieetadvies is voor de huisarts een belangrijk instrument ter behandeling van het prikkelbaredarmsyndroom (PDS). De meeste huisartsen adviseren een vezelrijk dieet, eventueel aangevuld met bulkvormende psylliumvezels. Of deze behandelingen werkelijk effectief zijn, is echter onduidelijk.

Method Wij vergeleken in een gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek in de huisartsenpraktijk het effect van oplosbare vezels (psyllium) met dat van niet-oplosbare vezels (tarwezemelen) bij patiënten met PDS. Wij wezen in totaal 275 huisartsenpatiënten met PDS toe aan drie onderzoeksgroepen: 85 patiënten kregen drie maanden lang dagelijks 10 g psyllium, 97 patiënten gebruikten dagelijks 10 g tarwezemelen en de 93 patiënten in de placebogroep gebruikten rijstbloem. Onze primaire uitkomstmaat was *adequate relief*: algemene vermindering van buikpijn of ongemak in ten minste twee van de afgelopen vier weken. Secundaire uitkomstmaten waren ernst van de PDS-symptomen, ernst van de buikpijn en kwaliteit van leven. We analyseerden deze effecten na één maand, op basis van het *intention-to-treat* principe, en ook na twee en drie maanden om de resultaten op langere termijn te kunnen beoordelen. Op de tussentijds uitgevallen patiënten voerden wij een *worst-case* analyse uit.

Resultaten Op ons primaire eindpunt, *adequate relief*, bleek psyllium – in tegenstelling tot tarwezemelen – effectiever dan placebo. Het percentage patiënten bij wie buikpijn of ongemak in algemene zin afnam, was na één maand behandeling 57% in de psylliumgroep versus 35% in de placebogroep (relatief risico (RR) 1,60; 95%-betrouwbaarheidsinterval (95%-BI) 1,13-2,26). Na twee maanden was dit 59% versus 41% (RR 1,44; 95%-BI 1,02-2,06) en na drie maanden 46% versus 32% (RR 1,36; 95%-BI 0,90-2,04). Dit laatste verschil was niet langer statistisch significant. Tarwezemelen waren na drie maanden effectiever dan placebo, met een percentage van 32% versus 19% (RR 1,70; 95%-BI 1,12-2,57), maar dit verschil bleek

niet langer statistisch significant als men de uitvallers meerekent (RR 1,45; 95%-BI 0,79-2,16). Psyllium verlichtte ook de ernst van de PDS-symptomen na drie maanden het best: gemiddeld 90 punten versus 49 in de placebogroep ($p = 0,03$) en 58 in de tarwezemelengroep ($p = 0,61$ versus placebo). Op de andere twee secundaire uitkomstmaten (buikpijn en kwaliteit van leven) vonden wij geen verschillen. In de psylliumgroep voltooiden 54 (64%) patiënten, in de tarwezemelengroep 54 (56%) patiënten en in de placebogroep 56 (60%) patiënten de behandeling. De tarwezemelengroep telde de meeste uitvallers, veelal omdat de PDS-symptomen verergerden.

Conclusie In de huisartsenpraktijk is psyllium een bruikbaar middel tegen PDS, maar met het voorschrijven van tarwezemelen moet men terughoudend zijn.

UMC Utrecht, Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde, Postbus 85500, 3508 GA Utrecht: dr. C.J. Bijkerk, huisarts; dr. N.J. de Wit, huisarts en universitair docent; prof.dr. A.W. Hoes, hoogleraar Klinische epidemiologie en huisartsgeneeskunde. Care And Public Health Research Institute (CAPHRI), vakgroep Huisartsgeneeskunde, Universiteit Maastricht: dr. J.W.M. Muris, huisarts en universitair hoofddocent; prof.dr. J.A. Knottnerus, hoogleraar Huisartsgeneeskunde. South Manchester Functional Bowel Service, School of Medicine, University of Manchester, Manchester, Engeland: P.J. Whorwell BSc MB BS MD PhD FRCP, hoogleraar Interne geneeskunde en gastro-enterologie. Correspondentie: c.j.bijkerk-2@umcutrecht.nl

Mogelijke belangenverstremgeling: dit onderzoek is gefinancierd door de Nederlandse Organisatie voor Gezondheidsonderzoek en Zorginnovatie (ZonMw Fonds Alledaagse Ziekten; subsidie nummer 4200.0020). Pfizer Nederland BV droeg bij in een deel van de kosten van de in dit onderzoek gebruikte psyllium. De sponsors van dit onderzoek speelden geen rol in het onderzoeksontwerp, de inzameling, analyse en interpretatie van gegevens of het schrijven van het manuscript.

Bewerkte vertaling van: Bijkerk CJ, De Wit NJ, Muris JWM, Whorwell PJ, Knottnerus JA, Hoes AW. Soluble or insoluble fibre in irritable bowel syndrome in primary care? Randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2009; 339: b3154. Publicatie gebeurt met toestemming van de uitgever.

Wat is bekend?

- ▶ De toevoeging van vezels aan het dieet wordt in de huisartsenpraktijk bijna universeel toegepast als middel tegen PDS.
- ▶ De effectiviteit van deze behandeling is tot nog toe onduidelijk, want onvoldoende onderzocht.
- ▶ Oplosbare vezels hebben mogelijk een ander effect op PDS dan niet-oplosbare vezels.

Wat is nieuw?

- ▶ De toevoeging van oplosbare vezels (psyllium) aan het dieet is een effectief middel bij de behandeling van PDS in de huisartsenpraktijk.
- ▶ Psyllium biedt iets méér voordeel aan patiënten die voldoen aan de Rome-II-criteria.
- ▶ Niet-oplosbare vezels, zoals tarwezemelen, zijn niet effectief tegen PDS. Niet-oplosbare vezels kunnen zelfs de symptomen doen verergeren, vooral aan het begin van de behandeling, en moeten daarom met terughoudendheid worden geadviseerd.

bevolking is ongeveer 10%, en hoger bij vrouwen dan bij mannen. Een kwart van de patiënten zoekt medische hulp.²

De prevalentie van PDS in de huisartsenpraktijk is 4 tot 13 per 1000 patiënten per jaar, van wie minder dan 5% wordt doorverwezen naar de tweede lijn.³ Meer dan de helft van de patiënten heeft chronische recidiverende symptomen.⁴ Veel huisartsen stellen de diagnose op basis van uitsluiting. Men kan een 'positieve' diagnose stellen op basis van de Rome-criteria, maar deze zijn het resultaat van internationale consensus en hoofdzakelijk bedoeld voor onderzoeksdoeleinden. Daarom is hun validiteit in de praktijk niet duidelijk en gebruiken de meeste huisartsen ze niet.⁵⁻⁸

Veel huisartsen geven patiënten met PDS een dieetadvies. Meestal adviseren zij de patiënt dan om het dagelijkse dieet vezelrijker te maken door er niet-oplosbare vezels (tarwezemelen) aan toe te voegen.⁹ Ongeveer de helft van de patiënten krijgt daarbij nog een medicamenteuze behandeling in de vorm van oplosbare vezels (psylliumsupplementen).¹⁰ Tot nu toe leverde onderzoek beperkt bewijs dat deze zogeheten bulkvormers de symptomen van PDS verminderen, waar niet-oplosbare vezels de symptomen zelfs kunnen verergeren.¹¹⁻¹³ De meeste van deze onderzoeken hebben echter ernstige methodologische beperkingen, zoals een te kleine onderzoekspopulatie en het ontbreken van een placebogroep. Bovendien werden zij alle uitgevoerd in de tweede lijn, terwijl de meeste patiënten met PDS juist door de huisarts worden behandeld. Er zijn aanwijzingen dat patiënten in de eerste lijn meer baat hebben bij de behandeling met psylliumvezels dan die in de tweede lijn.^{3,9,14,15}

Ons onderzoek naar de effectiviteit van oplosbare vezels (psyllium) en die van niet-oplosbare vezels (tarwezemelen) in de behandeling van PDS vond plaats in de eerste lijn (de huisartsenpraktijk) en was gerandomiseerd en placebogecontroleerd.

Methode

Onderzoekspopulatie

Wij recruteerden onze deelnemers uit de patiënten van huisartsennetwerken verbonden aan het Universitair Medisch Centrum Utrecht en de Universiteit Maastricht. In de elektronische dossiers van de deelnemende praktijken selecteerden wij patiënten tussen 18 en 65 jaar die in de afgelopen twee jaar de diagnose PDS (ICPC-code D93) hadden gekregen of in wier dossier de woorden 'IBS' of 'spastische darm' voorkwamen.¹⁶ De geselecteerde patiënten ontvingen een door hun huisarts ondertekende brief met de uitnodiging om deel te nemen. Non-responders stuurden wij één herinnering. Naast deze 'prevalente' patiënten kregen ook 'incidente' patiënten – patiënten die tijdens de inclusieperiode hun huisarts consulteerden met een (nieuwe) diagnose PDS – een uitnodiging.

De inclusieperiode duurde van april 2004 tot oktober 2006. Patiënten waren geschikt voor deelname als zij ten minste vier weken symptomen hadden die de diagnose PDS rechtvaardigden volgens de Rome-II-criteria of volgens de pragmatische definitie uit de NHG-Standaard (zie *kader*).^{1,17} Ongeschikt waren patiënten bij wie de symptomen een organische verklaring bleken te hebben (bijvoorbeeld chronische inflammatoire darmziekte, coeliakie of colorectale maligniteit), patiënten die in de afgelopen vier weken een behandeling met vezels hadden gekregen, patiënten die medicatie gebruikten in verband met een depressie of angststoornis, patiënten die in de afgelopen twee jaar in de tweede lijn behandeld waren voor PDS en patiënten die geen Nederlands verstonden. Alle patiënten gaven *informed consent*. Het onderzoek werd goedgekeurd door de medisch-ethische commissie van het UMC Utrecht.

Definities van het prikkelbaredarmsyndroom

Rome-II-criteria¹

Minstens twaalf opeenvolgende weken van buikpijn of ongemak in de voorgaande twaalf maanden, met minstens twee van de volgende eigenschappen:

- vermindering van de symptomen na defecatie;
- aanvang van de symptomen gerelateerd aan verandering in de frequentie van de ontlasting;
- aanvang van de symptomen gerelateerd aan verandering in de consistentie van de ontlasting.

Pragmatische definitie¹⁷

Chronische gastro-intestinale aandoening die wordt gekenmerkt door gedurende langere tijd intermitterende of continue buikpijn, met daarbij een opgeblazen gevoel in de buik en een wisselend ontlastingspatroon. Slijm zonder bloed in de ontlasting, de aanwezigheid van bij palpatie gevoelige darm en ongemak tijdens het rectaal onderzoek ondersteunen de diagnose.

Onderzoekopzet

Wij wezen de patiënten in blokken van zes willekeurig toe aan één van de twee groepen die een actieve behandeling kregen of

aan de placebogroep. De apotheek van het UMC Utrecht maakte de randomisatielijst. De randomisatie werd uitgevoerd zodra het informed consent en de baselinemeting waren ontvangen. De praktijkondersteuner of praktijkassistente randomiseerde de patiënten door een gesloten, ondoorzichtige envelop te trekken met instructies voor de behandeling. Hen was op het hart gedrukt de randomisatie-envelop pas ná het baselinebezoek bij de huisarts te openen.

De patiënten kregen gedurende drie maanden dagelijks a) 10 g oplosbare vezels (psyllium), b) 10 g niet-oplosbare vezels (tarwezemelen) of c) placebo (rijstemeel). Deze moesten zij in twee doses innemen bij de maaltijd, bij voorkeur vermengd met yoghurt. Alle deelnemers kregen de opdracht hun dieetgewoonten niet te veranderen en voldoende vocht in te nemen. Men schat dat de Nederlandse bevolking van 25 tot 65 jaar per dag gemiddeld 24,0 g (SD 6,9) aan voedingsvezels binnenkrijgt, dat is 10,5 g per 4,18 MJ of 1000 kcal (SD 2,6). Een toevoeging van 10 g vezels aan het dieet, die de totale dagelijkse inname op 30 tot 40 g brengt, wordt gewoonlijk als voldoende beschouwd.¹⁸

De praktijkondersteuner verstreekte de supplementen in identieke verpakkingen aan de deelnemers. Dit gebeurde driemaal: bij de start van de behandeling, na één en na twee maanden. Het onderzoek werd geblindeerd op drie niveaus (patiënt, arts en onderzoekers). Alleen de praktijkondersteuner was zich bewust van de toegewezen behandeling.

Gegevensverzameling

Voor de follow-up gebruikten wij een strikt protocol. De deelnemers hielden dagelijks een voedingsdagboekje bij en vulden wekelijks een algemene symptoomscore in. Daarnaast brachten zij drie controlebezoeken aan de huisarts, één, twee, en drie maanden na het begin van de behandeling, bij welke gelegenheid zij telkens drie uitgebreide vragenlijsten invulden: de Irritable Bowel Syndrome Symptom Severity Score, de Irritable Bowel Syndrome Quality of Life Scale en een gemodificeerde EPIC-vragenlijst (zie verder). Wij droegen de praktijkondersteuners op om deze vragenlijsten op volledigheid te controleren. Patiënten die niet op controle verschenen, kregen een geschreven herinnering en wanneer zij ook daarop niet reageerden volgde er een telefoontje.

Als primaire uitkomstmaat definieerden wij 'een algemene vermindering van symptomen in ten minste twee van de afgelopen vier weken'. Dit stemt overeen met aanbevelingen voor onderzoek naar de effectiviteit van behandelingen bij functionele gastro-intestinale aandoeningen.^{19,20} De vraag naar *adequate relief* ('Had u algemene vermindering van PDS-gerelateerde buikpijn of ongemak in de afgelopen week?') is voor zulk onderzoek een eenvoudig, maar gevalideerd en algemeen aanvaard eindpunt met een dichotome score. Omdat wij niet alleen de kortetermijneffecten van de onderzochte behandelingen klinisch relevant achtten – in het bijzonder symptoomreductie tijdens perioden dat de klachten verergerden –, maar ook de langetermijneffecten, kozen wij ervoor om onze primaire uitkomstmaat driemaal te bepalen: na één, twee, en drie maanden behandeling.²¹ Tijdens de drie maanden

die het onderzoek in beslag nam, beantwoordden de deelnemers wekelijks in een dagboek de adequate relief-vraag. Deze dagboekjes werden ingezameld tijdens de geplande vervolgbezoeken aan de huisarts, één, twee, en drie maanden na de start van de behandeling, en vervolgens door ons geanalyseerd.

Als secundaire uitkomstmaten namen wij de ernst van de PDS-symptomen, de ernst van de buikpijn en de kwaliteit van leven. De ernst van de symptomen scoorden wij aan de hand van de Irritable Bowel Syndrome Symptom Severity Score, een gevalideerde symptoomscore die met behulp van visuele analoge schalen vijf aspecten van de darmdisfunctie in kaart brengt en relateert aan de ernst van de PDS-symptomen. De eerste vraag van deze score levert tevens een maat voor de ernst van de buikpijn.²² De ziektespecifieke kwaliteit van leven maten wij met de Irritable Bowel Syndrome Quality of Life Scale (dertig items in negen subschalen), die in diverse populaties is gevalideerd.²³

De opname van voedingsvezels registreerden wij aan de hand van een vragenlijst die is afgeleid van de EPIC-vragenlijst over de voedingsfrequentie en gevalideerd voor het meten van de opname van voedingsvezel. Deze lijst bevat 78 vragen over vezelopname en 24 vragen over vochtopname.^{24,25} De deelnemers noteerden bovendien in hun dagboekje het aantal dagelijks gebruikte scheppen vezelsupplement, zodat wij inzicht hadden in de therapietrouw. Bijwerkingen van de behandeling registreerden we op basis van deel B van de IBS Symptom Severity Score.²² Wij beschouwden bijwerkingen als matig ernstig als de symptomen in de afgelopen maand meer dan de helft van de tijd aanwezig waren.

Aangezien onderzoeken met een dieetinterventie moeilijk te blinden zijn, vroegen wij de deelnemers nadat het onderzoek voltooid was om te raden welke behandeling zij hadden ontvangen.

Gegevensanalyse

Om klinisch relevant te zijn, moest het verschil in respons tussen de actieve behandelstrategie en placebo minimaal 20% bedragen. Wij schatten de respons op placebo op 40%.²⁶ Ons streven was 285 patiënten in te sluiten, want voor een *power* van 80% en een type-I-fout van 5% moest elk van de onderzoeksgroepen minimaal 95 patiënten bevatten.

Bij de statistische analyses gingen wij uit van het intention-to-treatprincipe. Wij berekenden het percentage responders in elk van de drie groepen na één, twee en drie maanden behandeling en bepaalden de relatieve risico's (RR) en de risicoverschillen in vergelijking tot placebo, en de 95%-betrouwbaarheidsintervallen (BI) daarbij. Voor de ontbrekende waarden maakten wij een *worst-case* analyse: wij wezen deze toe aan het primaire resultaat door de patiënten die de vraag naar *adequate relief* niet beantwoordden in het dagboekje als non-responders te definiëren. Ook de secundaire uitkomstmaten (ernst van symptomen, ernst van de buikpijn en kwaliteit van leven) vergeleken wij driemaal met de baselinemeting. Om de stabiliteit van het behandelingseffect in de tijd te beoordelen, pasten we een factoranalyse toe op de herhaalde metingen. Voor mogelijke verschillen in relevante patiëntenkenmerken tussen de drie groepen corrigeerden wij met multiële

logistische regressieanalyses. Tevens maakten wij subgroepanalyses voor deelnemers die voldeden aan de Rome-II-criteria en deelnemers bij wie obstipatie overheerste.

Resultaten

Deelnemers

In totaal 296 patiënten wilden deelnemen aan het onderzoek: 193 'prevalente' en 103 'incidente' patiënten. Om diverse redenen (bij nader inzien niet gemotiveerd of geen tijd), ontvingen wij van 21 patiënten geen informed consent. In totaal konden wij 275 patiënten randomiseren: 85 werden toegewezen aan de psylliumgroep, 97 aan de tarwezemelengroep en 93 aan de placebogroep (figuur 1). De meeste patiënten waren blank (94%) en vrouw (78%), met een gemiddelde leeftijd van 34,4 jaar (SD 10,9). Bij 25% van de patiënten was in de voorgaande twee jaar PDS gediagnosticeerd. Bij meer dan de helft (56%) van de patiënten overheerste obstipatie het PDS, 39% voldeed aan de Rome-II-criteria. Op de baseline was de gemiddelde inname van voedingsvezels 26,9 g/dag (SD 18) en de gemiddelde vochtinname 2,4 l/dag (SD 1,0). De patiënten die aan de psylliumgroep werden toegewezen, meldden op de baseline minder ernstige buikpijn dan die in de tarwezemelen- en de placebogroep. De twee interventiegroepen verschilden niet in andere kenmerken (tabel 1).

Op het eerste controlebezoek, na één maand behandeling, verschenen 234 (85%) patiënten, op het tweede controlebezoek verschenen er 195 (71%) en op het derde controlebezoek verschenen er 164 (60%) (figuur 1). Over de volledige behandelingsperiode gerekend waren er 111 (40%) uitvallers: 31 (36%) in de psylliumgroep, 43 (44%) in de tarwezemelengroep en 37 (40%) in de placebogroep. Van 61 deelnemers was de reden van uitval bekend: verhuizing naar een andere stad (n = 15), verondersteld gebrek aan effect (n = 10), geen klachten (n = 2) en intolerantie voor de behandeling (n = 34, waarvan 7 uit de psylliumgroep, 18 uit de tarwezemelengroep en 9 uit de placebogroep). Van de overige vijftig was de reden van uitval onbekend. De demografische en

ziektespecifieke kenmerken van de uitvallers verschilden niet van die van de deelnemers die het onderzoek wél afrondden.

Primaire uitkomst

Het aantal responders (dat wil zeggen, bij wie de algemene symptomen gedurende ten minste twee van de afgelopen vier weken verminderd waren) was na één maand behandeling in de psylliumgroep 45/79 (57%), versus 27/78 (35%) in de placebogroep. Het relatief risico was 1,60 (95%-BI 1,13-2,26), het risicoverschil 22% (95%-BI 7-38%) en het *number needed to treat* 4 (men zou vier patiënten met psyllium moeten behandelen om de symptomen bij één patiënt te doen afnemen). Na twee maanden behandeling zagen wij voor de psylliumgroep een vergelijkbaar positief effect: aantal responders 39/66 (59%) versus 27/66 (41%) in de placebogroep; RR 1,44 (95%-BI 1,02-2,06). Na drie maanden behandeling was het verschil tussen psyllium en placebo 25/54 (46%) versus 18/56 (32%). Dit verschil was niet langer statistisch significant (RR 1,36; 95%-BI 0,90-2,04).

De behandeling met tarwezemelen werd pas na drie maanden effectiever dan placebo: het aantal responders was 31/54 (57%) versus 18/56 (32%), met een RR van 1,70 (95%-BI 1,12-2,57) (tabel 2).

Op de baseline waren de drie onderzoeksgroepen vergelijkbaar, met uitzondering van een enigszins mindere ernst van buikpijn in de psylliumgroep. Toen wij echter hiervoor corrigeerden in een multivariate logistische regressieanalyse, bleek dit het geobserveerde positieve effect van psyllium na één maand behandeling juist te vergroten: het relatieve risico voor algemene symptoomvermindering in de psylliumgroep versus placebo steeg tot 2,70 (95%-BI 1,33-5,46).

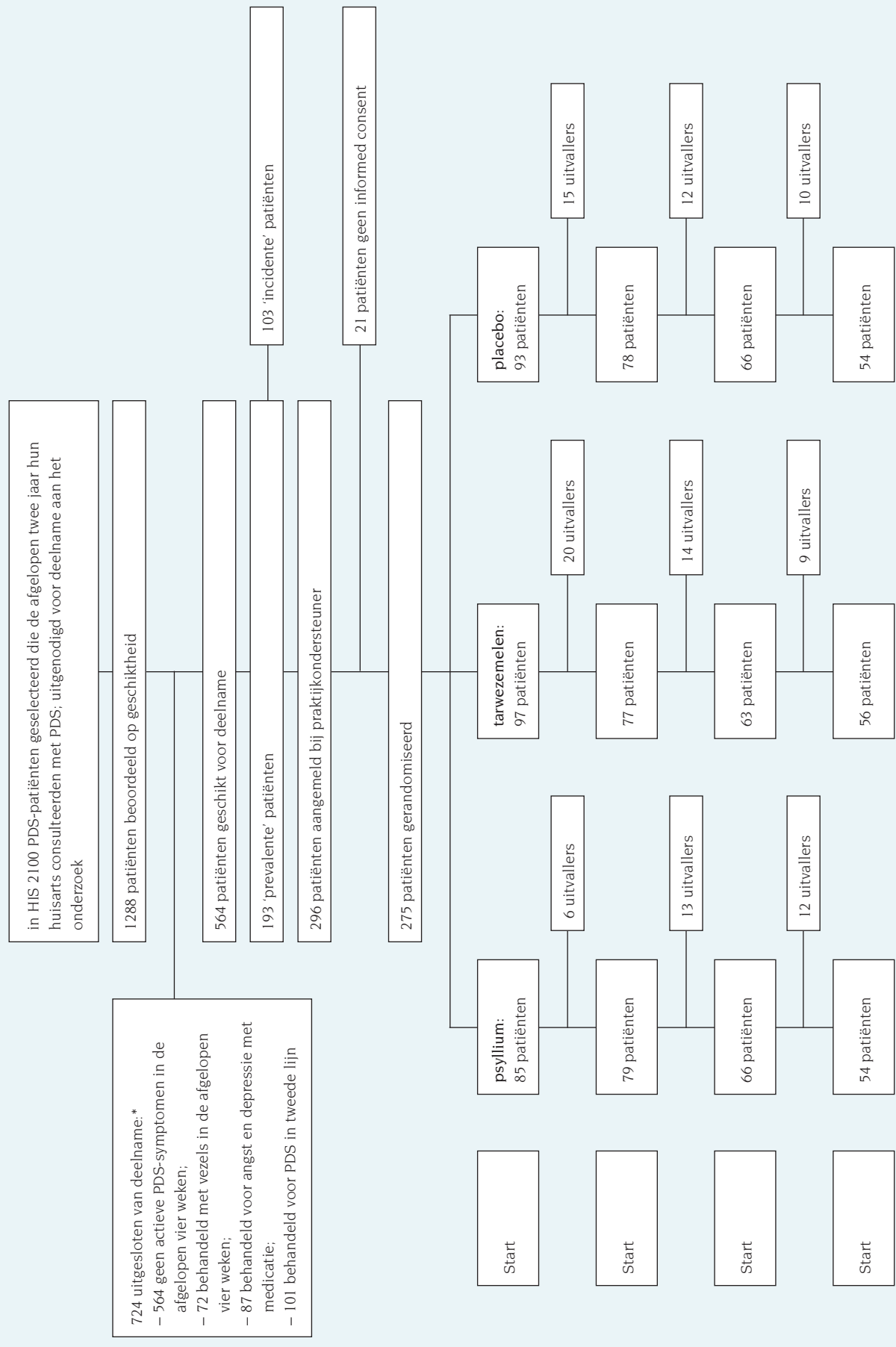
In onze *worst-case* analyse telden we de uitvallers mee als non-responders. In deze analyse bleek psyllium na één en ook nog na twee maanden behandeling effectiever dan placebo, maar het positieve effect van tarwezemelen na drie maanden bleek niet langer aanwezig: RR ten opzichte van placebo 1,45 (95%-BI 0,97-2,16) (tabel 3).

Tabel 1 Patiëntenkenmerken bij inclusie

	Psyllium			Tarwezemelen			Placebo				
	SD	n	n	SD	n	SD	n				
n		85	97		97		93				
Gemiddelde leeftijd in jaren	35	10	81	34	12	89	35	18	86		
Geslacht											
	vrouw	75%	64	76%	74	83%	77				
	man	25%	21	24%	23	17%	16				
Etniciteit	kaukasisch	93%	79	93%	87	97%	84				
	overig	7%	7	7%	7	3%	3				
Duur van de symptomen	< 2 jaar	22%	19	33%	31	19%	17				
	2-5 jaar	32%	27	25%	24	21%	18				
	5-10 jaar	15%	13	18%	17	21%	18				
	> 10 jaar	31%	26	24%	23	40%	35				
PDS volgens de Rome-II-criteria		41%	35	40%	39	36%	33				
Dominante klacht (PDS-subtype)	obstipatie	53%	45	58%	56	58%	54				
	diarree	29%	25	19%	18	27%	25				
	gemengd	18%	15	24%	23	15%	14				
IBS Symptom Severity Score (0-500)	262	68	80	270	77	82	279	70	82		
Ernst van de buikpijn (0-100)	43	29	82	54	32	86	55	37	77		
IBS Quality Of Life Scale (0-100)	72	16	77	74	16	83	74	15	79		
Dieetinname (g/dag)	vezels	28	12	85	28	15	96	27	15	90	
	(l/dag)	vocht	2,3	1,0	85	2,4	1,0	96	2,4	1,0	91

PDS = prikkelbaredarmsyndroom. SD = Standaarddeviatie.

Figuur 1 Verloop van de patiënten door het onderzoek



Geen van de patiënten toegewezen aan psyllium, tarwezemelen of placebo ontving een andere behandeling.
 HIS = Huisartsinformatiesysteem.
 * Meer dan één reden kon worden vermeld.

Tabel 2 Responders op de primaire uitkomstmaat: vermindering van algemene symptomen in ten minste twee van de afgelopen vier weken

Follow-up		Responders		Relatief risico		Risicoverschil		NNT
			%		95%-BI	%	95%-BI	
1 maand	psyllium	45/79	57	1,60	1,13-2,26	22	7-38	4,5
	tarwezemelen	31/77	40	1,13	0,81-1,58	5	-10-21	20,0
	placebo	27/78	35	NB		NB		NB
2 maanden	psyllium	39/66	59	1,44	1,02-2,06	18	14-35	5,6
	tarwezemelen	32/63	51	1,22	0,86-1,72	10	-7-27	10,0
	placebo	27/66	41	NB		NB		NB
3 maanden	psyllium	25/54	46	1,36	0,90-2,04	14	-4-32	7,1
	tarwezemelen	31/54	57	1,70	1,12-2,57	25	7-43	4,0
	placebo	18/56	32	NB		NB		NB

Analyse op basis van intention to treat.
NB = Niet te bepalen. NNT = Number Needed to Treat.

Tabel 3 Worst-case analyse van de primaire uitkomstmaat (vermindering van algemene symptomen in ten minste twee van de afgelopen vier weken) met inbegrip van de ontbrekende waarden

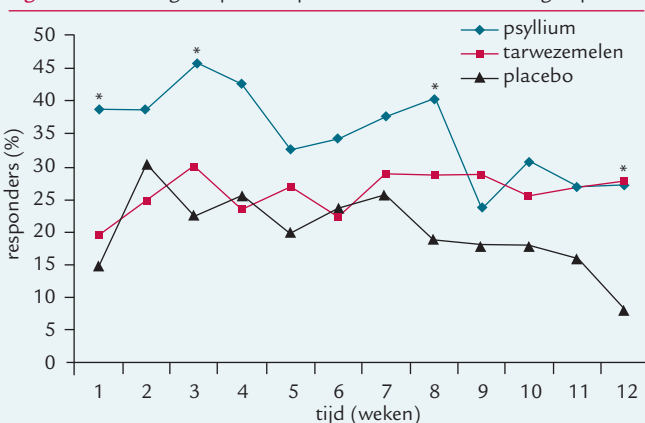
Follow-up		Responders		Relatief risico		Risicoverschil		NNT
			%		95%-BI	%	95%-BI	
1 maand	psyllium	45/85	53	1,66	1,19-2,31	24	10-38	4,2
	tarwezemelen	31/97	32	1,07	0,78-1,49	3	-10-16	33,3
	placebo	27/93	29	NB		NB		NB
2 maanden	psyllium	39/85	46	1,44	1,04-2,00	17	3-31	5,9
	tarwezemelen	32/97	33	1,10	0,80-1,53	4	-9-17	25,0
	placebo	27/93	29	NB		NB		NB
3 maanden	psyllium	25/85	29	1,32	0,91-1,95	10	-3-23	10,0
	tarwezemelen	31/97	32	1,45	0,97-2,16	13	0,3-25	7,7
	placebo	18/93	19	NB		NB		NB

Ontbrekende waarden zijn opgevat als non-responders.
NB = Niet te bepalen. NNT = Number Needed to Treat.

Tevens voerden wij een subgroepanalyse uit op de patiënten die voldeden aan de Rome-II-criteria. In deze subgroep bleek het effect van psyllium ten opzichte van placebo na één maand behandeling (RR 1,81; 95%-BI 1,12-2,94) groter dan in de algemene patiëntengroep (RR 1,60; 95%-BI 1,13-2,26). Ook de subgroep bij wie het PDS overheerst werd door obstipatie had iets meer baat bij psyllium ten opzichte van placebo na één maand behandeling (RR 1,65; 95%-BI 1,05-2,62).

Figuur 2 toont per week het percentage responders in elke onderzoeksgroep tijdens de behandelingsperiode.

Figuur 2 Percentage responders per week in elke onderzoeksgroep



Analyse op basis van intention to treat; *p < 0,05.

Secundaire uitkomsten

De ernst van de PDS-symptomen nam in de psylliumgroep significant sterker af dan in de placebogroep. De IBS Symptom Severity Score was na drie maanden behandeling gemiddeld 90 punten lager in de psylliumgroep, in de placebogroep 49 punten lager (p = 0,03). In de tarwezemelengroep was de score ongeveer evenveel verlaagd als in de placebogroep.

Op de twee andere secundaire uitkomstmaten (buikpijn en kwaliteit van leven) vonden wij geen significante verschillen tussen de drie onderzoeksgroepen (tabel 4).

Therapietrouw

De therapietrouw was in beide interventiearmen gelijk. De patiënten in de psylliumgroep gebruikten gemiddeld 7,1 g/dag psyllium (SD 3,1), bij een totale opname van 35,1 g/dag voedingsvezel (SD 14,9). De patiënten in

de tarwezemelengroep voegden per dag gemiddeld 6,5 g (SD 3,3) toe aan hun dieet en brachten daarmee hun totaal aan voedingsvezel op 34,1 g/dag (SD 17,2). De vezelopname via het normale dieet, zoals gecontroleerd met de voedingsfrequentievragenlijst, veranderde niet tijdens de behandelingsperiode. De totale vochtinname, gemiddeld 2,5 l/dag (SD 0,8), was voor alle onderzoeksgroepen gelijk.

Bijwerkingen

Een aanzienlijk aantal deelnemers meldde tijdens de behandeling minstens één matig ernstige bijwerking: 63/85 (74%) in de psylliumgroep, 62/97 (64%) in de tarwezemelengroep en 61/93 (66%) in de placebogroep (tabel 5). Diarree en obstipatie waren de meest voorkomende bijwerkingen. Het percentage patiënten met diarree en obstipatie in de interventiegroepen was vergelijkbaar met dat in de placebogroep. In de tarwezemelengroep meldde één patiënt ernstige obstipatie.

Beschouwing

Ons gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoek toont aan dat het voorschrijven van psyllium aan patiënten met PDS in de huisartsenpraktijk bij een significant groter deel van de patiënten adequate relief geeft dan placebo, ook wanneer obstipatie geen overheersend symptoom is. De patiënten die psyllium gebruikten, meldden tevens een significante vermindering van de ernst van de PDS-symptomen. Voor tarwezemelen konden wij

Tabel 4 Verandering in de secundaire uitkomstmaten ten opzichte van baseline na één, twee en drie maanden behandeling

Follow-up		IBS Symptom Severity Score (0-500)			Ernst van de buikpijn (0-100)			IBS Quality Of Life Scale (0-100)		
		gem	%	p	gem	%	p	gem	%	p
1 maand	psyllium	-69	26	0,19	-8	19	0,95	5	7	0,95
	tarwezemelen	-61	22	0,47	-12	23	0,61	4	5	0,93
	placebo	-49	18	NB	-9	15	NB	3	4	NB
2 maanden	psyllium	-69	26	0,92	-10	24	0,58	6	8	0,58
	tarwezemelen	-53	20	0,32	-11	20	0,63	5	7	0,85
	placebo	-71	25	NB	-14	26	NB	5	7	NB
3 maanden	psyllium	-90	34	0,03	-14	32	0,79	7	10	0,79
	tarwezemelen	-58	22	0,61	-12	21	0,98	4	5	0,07
	placebo	-49	18	NB	-12	21	NB	4	6	NB

NB = niet te bepalen. PDS = prikkelbaredarmsyndroom.

Tabel 5 Meest voorkomende bijwerkingen van matige ernst, over de gehele onderzoeksperiode

Bijwerking	Psyllium (n = 85)		Tarwezemelen (n = 97)		Placebo (n = 93)		p
		%		%		%	
Diarree	50/81	62	59/94	63	62/87	71	0,35
Obstipatie	51/82	62	53/92	58	59/85	69	0,26
Misselijkheid/braken	12/85	14	20/94	21	18/92	20	0,46
Dysfagie	9/85	11	17/95	18	12/92	13	0,35
Rugpijn	41/85	48	41/95	43	40/91	44	0,63
Hoofdpijn	28/85	33	36/95	38	29/92	32	0,75
Moeheid	30/85	35	35/95	37	34/90	38	0,96
Winderigheid	59/83	71	68/91	75	70/90	78	0,60
Zuurbranden	23/83	28	26/91	29	22/90	24	0,81
Mictieklachten	33/83	40	46/91	51	39/90	43	0,34
Bekkenpijn	9/83	11	15/90	17	18/90	20	0,25
Spier- of gewrichtspijn	38/83	46	37/91	41	42/89	47	0,65

geen klinisch relevant voordeel aantonen. Bovendien bleken veel patiënten tarwezemelen niet goed te verdragen. De beide onderzochte interventies hebben geen significant effect op de ernst van de buikpijn of op de kwaliteit van leven.

Beperkingen

Het selectieproces kan de generaliseerbaarheid van de resultaten beïnvloed hebben. Elders hebben wij in een gedetailleerde vergelijking van gerandomiseerde patiënten (n = 275) met geschikte maar niet gerandomiseerde patiënten (n = 371) en patiënten met PDS die uitgesloten werden van deelname (n = 724) beschreven dat de gerandomiseerde patiënten meer buikpijn hadden, een hogere consultatiefrequentie en een langere historie met PDS.²⁶ Om de resultaten zo veel mogelijk generaliseerbaar te maken voor de huisartsenpraktijk, lieten wij ook patiënten toe met een pragmatische diagnose PDS. Een aanzienlijk deel (61%) van onze patiënten voldeed niet aan de Rome-II-criteria. Subgroepanalyses toonden aan dat psyllium een klinisch relevant effect had in de volledige onderzoekspopulatie en nog iets meer voordeel bood aan patiënten die voldeden aan de Rome-II-criteria, zoals mocht worden verwacht. De Rome-criteria zijn echter hoofdzakelijk ontwikkeld voor onderzoeksdoeleinden en worden niet gebruikt in de huisartsenpraktijk.⁵⁻⁸

Dieetinterventies in onderzoeken zijn moeilijk te blinderen. Als voorzorgsmaatregel hebben wij ervoor gezorgd dat de behandelingen niet van elkaar te onderscheiden waren waar het verpakking en inhoud betrof. Achteraf wist ongeveer driekwart van de patiënten correct te vertellen welke behandeling zij hadden gekre-

gen. Wij hebben hiervoor geen duidelijke verklaring. Wellicht hebben zij de behandeling herkend aan de structuur van de vezels of aan de smaak, maar het is ook mogelijk dat zij het effect van oplosbare dan wel niet-oplosbare vezelsupplementen uit eerdere ervaring kenden.

Veertig procent van onze onderzoekspopulatie lukte het niet om drie maanden behandeling te volbrengen. De belangrijkste reden om te stoppen was dat zij meer klachten ervoeren na het nemen van het vezelsupplement. Het uitvalpercentage is aanzienlijk, maar vergelijkbaar met dat in soortgelijke onderzoeken.²⁷⁻²⁹ De motivatie van deelnemers daalt in het algemeen snel wanneer de interventie hinderlijk of tijdrovend is, vooral wanneer deze niet direct effect heeft of moeilijk te verdragen is. Wel kan de hoge uitval de onderzoeksresultaten negatief beïnvloed hebben, omdat wij de uitvallers als non-responders hebben geclassificeerd. Een worst-case scenario is weliswaar de aangewezen manier om de effectiviteit van een behandeling te analyseren, maar kan leiden tot onderschatting van het werkelijke effect.²⁰

De uitval was het hoogst in de tarwezemelengroep, vooral in de eerste maand. De voornaamste reden was dat de symptomen verergerden, zoals ook beschreven is in onderzoek in de tweede lijn.³¹ Dat strookt met de bevinding dat in de tarwezemelengroep bijna tweemaal zoveel patiënten de behandeling stopten wegens intolerantie als in de psyllium- en de placebogroep. Waarschijnlijk vormden de overblijvende deelnemers in de tarwezemelengroep een kleine subgroep die het supplement goed kon verdragen. Dit wordt bevestigd doordat in de drie onderzoeksgroepen over de gehele behandelingsduur vergelijkbare bijwerkingen werden gemeld.

Implicaties

Ons onderzoek bewijst dat het voorschrijven van oplosbare vezels, zoals psyllium, voor huisartsen een effectieve eerste benadering is bij patiënten met PDS, en dat dit niet geldt voor niet-oplosbare vezels zoals tarwezemelen. Het adagium van vezelrijk eten bij PDS lijkt aan precisering toe: het zijn niet de tarwezemelen, maar vooral de oplosbare vezels die de symptomen verlichten. Oplosbare vezels zijn trouwens ook ruimschoots aanwezig in groenten en fruit.

Dankwoord

Wij danken alle deelnemende patiënten en huisartsen, de praktijkondersteuners en praktijkassistenten in de deelnemende praktijken zonder wie de uitvoering van dit onderzoek niet mogelijk was geweest. Wij danken Bernard Slotboom voor zijn waardevolle hulp bij het opzetten van de gegevensverzameling en Peter Zuithoff voor zijn statistisch advies.

Literatuur

- 1 Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mea-rin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480-91.
- 2 Jones R. Treatment of irritable bowel syndrome in primary care. *BMJ* 2008;337:a2213.
- 3 Thompson WG, Heaton KW, Smyth GT, Smyth C. Irritable bowel syndrome in general practice: prevalence, characteristics, and referral. *Gut* 2000;46:78-82.
- 4 Ruigomez A, Wallander MA, Johansson S, Garcia Rodriguez LA. One-year follow-up of newly diagnosed irritable bowel syndrome patients. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1097-102.
- 5 Mearin F, Badia X, Balboa A, Baro E, Caldwell E, Cucala M, et al. Irritable bowel syndrome prevalence varies enormously depending on the employed diagnostic criteria: comparison of Rome II versus previous criteria in a general population. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:1155-61.
- 6 Vandvik PO, Aabakken L, Farup PG. Diagnosing irritable bowel syndrome: poor agreement between general practitioners and the Rome II criteria. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:448-53.
- 7 Janssen HA, Borghouts JA, Muris JW, Metsemakers JF, Koes BW, Knottnerus JA. Health status and management of chronic non-specific abdominal complaints in general practice. *Br J Gen Pract* 2000;50:375-9.
- 8 Oberndorff-Klein Woolthuis AH, Brummer RJ, de Wit NJ, Muris JW, Stockbrugger RW. Irritable bowel syndrome in general practice: an overview. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2004;241:17-22.
- 9 Bijkerk CJ, De Wit NJ, Stalman WA, Knottnerus JA, Hoes AW, Muris JW. Irritable bowel syndrome in primary care: the patients' and doctors' views on symptoms, etiology and management. *Can J Gastroenterol* 2003;17:363-8.
- 10 Miller V, Lea R, Agrawal A, Whorwell PJ. Bran and irritable bowel syndrome: the primary care perspective. *Dig Liver Dis* 2006;38:737-40.
- 11 Francis CY, Whorwell PJ. Bran and irritable bowel syndrome: time for reappraisal. *Lancet* 1994;344:39-40.
- 12 Bijkerk CJ, Muris JW, Knottnerus JA, Hoes AW, De Wit NJ. Systematic review: the role of different types of fibre in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:245-51.
- 13 Ford AC, Tally NJ, Spiegel BMR, Foxx-Orenstein AC, Schiller L, Quigley EMM, et al. Effect of fibre, antispasmodics and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;337:a2313.
- 14 Longstreth GF, Hawkey CJ, Mayer EA, Jones RH, Naesdal J, Wilson IK, et al. Characteristics of patients with irritable bowel syndrome recruited from three sources: implications for clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:959-64.
- 15 Van der Horst HE, Van Dulmen AM, Schellevis FG, Van Eijk JT, Fennis JF, Bleijenberg G. Do patients with irritable bowel syndrome in primary care really differ from outpatients with irritable bowel syndrome? *Gut* 1997;41:669-74.
- 16 Classification Committee of WONCA. ICHPPC-2 defined: international classification of health problems in primary care. Oxford: Oxford University Press, 1983.
- 17 Van der Horst HE, Boukes FS, Assendelft WJ. De standaard 'Prikkelba-redarmsyndroom' van het Nederlands Huisartsen Genootschap. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:1516-7.
- 18 Van Staveren WA, Hautvast JG, Katan MB, Van Montfort MA, Van Oosten-Van Der Goes HG. Dietary fibre consumption in an adult Dutch population. *J Am Diet Assoc* 1982;80:324-30.
- 19 Bijkerk CJ, De Wit NJ, Muris JW, Jones RH, Knottnerus JA, Hoes AW. Outcome measures in irritable bowel syndrome: comparison of psychometric and methodological characteristics. *Am J Gastroenterol* 2003;98:122-7.
- 20 Irvine EJ, Whitehead WE, Chey WD, Matsueda K, Shaw M, Talley NJ, et al. Design of treatment trials for functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1538-51.
- 21 Mangel AW, Hahn BA, Heath AT, Northcutt AR, Kong S, Dukes GE, et al. Adequate relief as an endpoint in clinical trials in irritable bowel syndrome. *J Int Med Res* 1998;26:76-81.
- 22 Francis CY, Morris J, Whorwell PJ. The irritable bowel severity scoring system: a simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:395-402.
- 23 Patrick DL, Drossman DA, Frederick IO, DiCesare J, Puder KL. Quality of life in persons with irritable bowel syndrome: development and validation of a new measure. *Dig Dis Sci* 1998;43:400-11.
- 24 Ocke MC, Bueno-de-Mesquita HB, Goddijn HE, Jansen A, Pols MA, Van Staveren WA, et al. The Dutch EPIC food frequency questionnaire. I. Description of the questionnaire, and relative validity and reproducibility for food groups. *Int J Epidemiol* 1997;26:S37-48.
- 25 Ocke MC, Bueno-de-Mesquita HB, Pols MA, Smit HA, Van Staveren WA, Kromhout D. The Dutch EPIC food frequency questionnaire. II. Relative validity and reproducibility for nutrients. *Int J Epidemiol* 1997;26:S49-58.
- 26 Bijkerk CJ, Muris JWM, Knottnerus JA, Hoes AW, De Wit NJ. Randomised patients in irritable bowel syndrome research had different disease characteristics compared to eligible unrecruited patients. *J Clin Epidemiol* 2008;11:1176-81.
- 27 Parisi G, Bottona E, Carrara M, Cardin F, Faedo A, Goldin D, et al. Treatment effects of partially hydrolyzed guar gum on symptoms and quality of life of patients with irritable bowel syndrome: a multicenter randomized open trial. *Dig Dis Sci* 2005;50:1107-12.
- 28 Rees G, Davies J, Thompson R, Parker M, Liepins P. Randomised-controlled trial of a fibre supplement on the symptoms of irritable bowel syndrome. *J R Soc Health* 2005;125:30-4.
- 29 Snook J, Shepherd HA. Bran supplementation in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:511-4.
- 30 Agrawal A, Whorwell PJ. Irritable bowel syndrome: diagnosis and management. *BMJ* 2006;332:280-3.
- 31 Dalrymple J, Bullock I. Diagnosis and management of irritable bowel syndrome in adults in primary care: summary of the NICE guidance. *BMJ* 2008;336:556-8.