

Prikkelbaredarmsyndroom: antidepressiva of psychotherapie?

- **Klinische vraag** Wat is het effect van antidepressiva en psychotherapie in vergelijking met placebo op de symptomen van prikkelbaredarmsyndroom bij volwassenen?
- **Achtergrond** Prikkelbaredarmsyndroom (PDS) is een functionele gastro-intestinale stoornis die vaak voorkomt bij volwassenen. Over de werkzaamheid van antidepressiva en van psychotherapie zijn de gegevens niet eenduidig. Vroegere meta-analyses onderzochten het effect van antidepressiva, zwelmiddelen en geneesmiddelen¹, of van psychotherapie². Deze studies toonden een beperkt bewijs van werkzaamheid voor deze interventies.

Analyse
C. Bouüaert

Referentie
Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS, et al. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Cut* 2009;58:367-78.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE (1950 tot mei 2008), EMBASE (1980 tot mei 2008) en Cochrane Controlled Trials Register (2007)
- abstracts van congressen (2001 en 2007)
- referentielijsten van gevonden relevante studies.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's bij volwassenen (>16 jaar) met prikkelbaredarmsyndroom (op basis van diagnostische criteria of van het klinische oordeel van de arts); vergelijking van antidepressiva met placebo; vergelijking van psychotherapie met een controlebehandeling of met de gewone zorg door de arts; minimale behandelingsduur van zeven dagen; minimale follow-up van zeven dagen; als uitkomstmaat: effect op verdwijnen of verbeteren van de PDS-symptomen of van de abdominale pijn, bij voorkeur gerapporteerd door de patiënt of indien dit niet het geval was, op basis van het oordeel van de onderzoeker of op basis van een vragenlijst
- geen taalrestricties
- exclusiecriteria: andere functionele gastro-intestinale klachten of geen vermelding van dichotome gegevens
- 32 studies uiteindelijk geïncludeerd waarvan 19 studies met psychotherapie versus controle, 12 met antidepressiva versus placebo en één studie die psychotherapie + antidepressiva vergeleek met placebo.

Bestudeerde populatie

Antidepressiva (13 studies)

- 789 volwassenen (> zestien jaar), 432 patiënten kregen actieve therapie en 357 placebo
- 44 tot 100% vrouwen naargelang de studie
- zeven studies in de tweedelij, zes in de derdelij en geen enkele in de eerstelij
- onderzochte antidepressiva: tricyclische (N=8), SSRI's (N=4) en beiden (N=1).

Psychotherapie (20 studies)

- 1 278 volwassenen (> zestien jaar)
- 57 tot 100% vrouwen
- één studie in de eerstelij, de overige in de derde lijn
- interventies: cognitieve gedragstherapie, relaxatietherapie,

hypnotherapie, psychologische therapie met verschillende componenten, dynamische psychotherapie, zelfhulp met cognitieve gedragstherapie.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: effect op de globale symptomen van PDS of de abdominale pijn op het einde van de interventie
- secundaire uitkomstmaten: effect in functie van de verschillende soorten antidepressiva of psychotherapeutische interventies, ongewenste effecten van antidepressiva
- analyse volgens **intention to treat** en volgens random effects model.

Resultaten

Antidepressiva versus placebo

- primaire uitkomstmaat: RR=0,66 (95% BI van 0,57 tot 0,78) in het voordeel van antidepressiva, I^2 test=26,4% ($p=0,17$) en NNT van 4 (95% BI van 3 tot 6)
- groter effect in de studies in de tweedelij, maar deze waren methodologisch van mindere kwaliteit
- werkzaamheid van tricyclische antidepressiva (N=9; n=575): RR=0,68 (95% BI van 0,56 tot 0,83); $I^2=26,9\%$
- werkzaamheid van SSRI's (N=5; n=230): RR= 0,62 (95% BI van 0,45 tot 0,87); $I^2=38,1\%$
- ongewenste effecten (vooral slaperigheid en duizeligheid) (N=6; n=301): RR= 1,63 (95% BI van 0,94 tot 2,80); $I^2=0\%$.

Psychotherapie versus controlebehandeling of gewone zorg

- primaire uitkomstmaat: RR=0,67 (95% BI van 0,57 tot 0,79); $I^2=72,9\%$; $p<0,0001$; NNT van 4 (95% BI van 3 tot 5)
- cognitieve gedragstherapie leek meest werkzaam: RR=0,60 (95% BI van 0,42 tot 0,87); $I^2=70,7\%$; $p=0,002$.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat antidepressiva effectief zijn voor de behandeling van prikkelbaredarmsyndroom. Voor een courant gebruik van psychotherapie als behandeling van PDS is het bewijs van minder hoge kwaliteit. De beschikbare gegevens laten veronderstellen dat psychotherapie even werkzaam zou kunnen zijn als antidepressiva.

Financiering: American College of Gastroenterology.

Belangenconflicten: het artikel verwijst voor deze informatie naar een webappendix waarop echter geen gegevens beschikbaar zijn.

1. Quartero AO, Meiniche-Schmidt V, Muris J, et al. Bulking agents, antispasmodic and antidepressant medication for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 2.
2. Zijdenbos IL, de Wit NJ, van der Heijden CJ, et al. Psychological treatments for the management of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 1.

3. Webb AN, Kukuruzovic R, Catto-Smith AC, Sawyer SM. Hypnotherapy for treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 4.
4. Troubles fonctionnels intestinaux récurrents. Une évolution bénigne, des traitements symptomatiques. *Rev Prescr* 2008;28:359-64.

Methodologische beschouwingen

Deze meta-analyse heeft verschillende methodologische sterke kanten: uitgebreid literatuuronderzoek zonder taalrestricties, controle van de validiteit op basis van de volledige publicatie en niet alleen van het abstract (geen 'abstract-effect'). Twee onderzoekers extraheerden onafhankelijk van elkaar de gegevens, onderzochten grondig bias en beperkingen van de studies en vergeleken hun resultaten met deze van andere studies. Voor de evaluatie van de methodologische kwaliteit van de studies gebruikten ze de **Jadad-score**. De heterogeniteit testten ze met behulp van de I^2 -test, waarbij ze een drempelwaarde van 25% gebruikten. De analyses zijn correct uitgevoerd met intention to treat analyse en volgens het random effects model. Ontbrekende gegevens beschouwden ze als therapiefalen. Ze voerden eveneens een sensitiviteitsanalyse uit.

Dit onderzoek heeft ook enkele minpunten: dubbelblindheid is geen inclusiecriteria (wat weliswaar moeilijk is in het geval van psychotherapie) en de studies over psychotherapie zijn van geringe methodologische kwaliteit (waarschijnlijk nul). Slechts één studie vond plaats in de eerste lijn. De samenvatting en de conclusies van de studie wijken enigszins af van het discussiegedeelte.

Resultaten in perspectief

De auteurs tonen in deze meta-analyse een globaal gunstig effect aan voor antidepressiva en psychotherapie als behandeling van PDS. Beide benaderingen geven een NNT van vier voor de symptomen van PDS in studies van vier tot twaalf weken met antidepressiva en van zes weken tot zes maanden met psychotherapie. Het feit dat er geen verschil is tussen tricyclische antidepressiva en SSRI's en dat er weinig ongewenste effecten met antidepressiva voorkomen is hier bevestigd. De resultaten voor psychotherapie tonen aan dat cognitieve gedragstherapie in gespecialiseerde centra waarschijnlijk effectief is bij patiënten die niet reageren op medicamenteuze therapie. Om verschillende redenen zijn we hier toch zeer voorzichtig. Vooreerst zijn er geen studies in de eerste lijn beschikbaar. Verder hypothekeert de zwakke methodologie van de studies in belangrijke mate de betrouwbaarheid van de resultaten. Een laatste punt betreft de vergelijking met andere systematische literatuuroverzichten.

De Cochrane Collaboration publiceerde over dit onderwerp drie systematische reviews. Een eerste review van Quartero et al. (zes RCT's, 423 patiënten) met een evaluatie van het effect van antidepressiva verscheen in 2005¹.

Deze auteurs besloten dat er geen duidelijk effect is met antidepressiva. In een tweede review van Zijdenbos et al. (vier gerandomiseerde of quasi-gerandomiseerde studies, 147 patiënten, gepubliceerd in 2007³) liet de kwaliteit van de studies niet toe om besluiten te formuleren over het effect van hypnotherapie. In een derde review die het effect van psychotherapie analyseerde (Web et al. 2009)² verzamelden de auteurs alle RCT's uit dezelfde tijdsperiode als de meta-analyse van Ford et al. Web et al. includeerden 25 studies (Ford et al. includeerden er 20) over het effect van cognitieve gedragstherapie, interpersoonlijke therapie en relaxatie- of stresstherapie. De auteurs besloten dat het vastgestelde klinisch relevante voordeel ter discussie staat en vermeldde ook de beperkingen van hun meta-analyse (geringe methodologische validiteit van de geïncludeerde studies omwille van heterogeniteit, kleine patiëntenaantallen, verschillende definiëring van de uitkomstmaten). Slechts één studie toonde een superieur effect aan in vergelijking met placebo.

In een synthese over recidieven van functionele intestinale klachten, besloot La Revue Prescrire dat, rekening houdende met de ongewenste effecten, het analgetische effect van imipramine en afgeleiden matig was⁴. Er was geen enkel bewijs voor de effectiviteit van SSRI's en onvoldoende bewijs voor psychologische interventies.

We willen nog wijzen op het risico van gastro-intestinale bloedingen (zowel hogere als lagere) bij gebruik van SSRI's⁵, een risico dat nog toeneemt bij gelijktijdig gebruik van NSAID's.

Alle literatuurgegevens (en literatuuroverzichten) over PDS zijn dus van geringe kwaliteit.

Voor de praktijk

De recente praktijkrichtlijn van NICE beveelt in de eerste plaats laxativa, loperamide en antispasmodica aan, naargelang de symptomen⁶. NICE adviseert om bij falen van de eerstelijns therapie tricyclische antidepressiva in overweging te nemen vanwege hun analgetische effect. De aanvangsdosis zal laag zijn (5 tot 10 mg equivalent aan amitriptyline, inname 's avonds) en kan tot maximum 30 mg verhogen met regelmatige evaluatie van het nut van de behandeling. SSRI's zijn slechts te overwegen indien tricyclische antidepressiva geen effect hebben.

● Besluit Minerva

In deze meta-analyse vinden we enkele argumenten in het voordeel van tricyclische antidepressiva en SSRI's voor de behandeling van het prikkelbaredarmsyndroom. Dit bevestigt de huidige aanbevelingen dat deze antidepressiva in aanmerking komen als tweedekeuzebehandeling. Voor imipramine bestaat het meeste bewijs. Voor psychotherapie is het niveau van bewijskracht veel geringer en de klinische relevantie van het vastgestelde voordeel staat ter discussie, omdat we over onvoldoende studies van goede kwaliteit beschikken.

5. Loke YK, Trivedi AN, Singh S. Meta-analysis: gastrointestinal bleeding due to interaction between selective serotonin uptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:31-40.

6. Irritable bowel syndrome in adults: diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care. *Nice clinical guideline 61*, February 2008.