Geneeskundige Dagen van Antwerpen

19 september 2024

Prikkelbare darmsyndroom: nieuwe inzichten en behandelingen

Prof. Heiko De Schepper

Afdeling gastro-enterologie en Hepatologie

Koninklijke Artsenvereniging van Antwerpen

Wat is een functionele GI aandoening?

- Specifieke symptomatologie
- Geen organische pathologie bij standaard onderzoek die de klachten kan verklaren
  - 50% van de patiënten die onderzocht worden bij een gastro-enteroloog toont geen afwijkingen bij technisch onderzoek

- Disorder of Gut Brain Interaction (DGBI)

Wat is een functionele GI aandoening?

Clinical features	Organic disease — cause evident; secondary to defined aetiology	Functional disease — cause not evident; probable primary aetiology
Age	Older (>45 years)	Younger (<45 years)
Sex	Equal incidence in men and women	More common in women than in men (in white populations)
Timing of onset	Defined onset	Poorly defined onset
Symptoms	Specific symptoms; pain rarely prominent	Multiple, diffuse symptoms; pain often prominent
Comorbidities	No other issues	Other functional syndromes common
Psychiatric comorbidities or psychological stress	Equivalent to or slightly elevated compared with in the general population	Much more common than in the general population
Intolerances	No history of intolerance to medications or diet	Self-reported intolerance to medications and diet
Therapeutic response	Response to specific therapy	Poor response to therapy
Diagnosis and outcome	Doctor and patient usually satisfied with diagnosis and outcome	Doctor and patients often unsatisfied or frustrated with diagnosis and outcome owing to nonspecific symptoms and lack of specific and effective treatments

Epidemiologie van prikkelbare darmsyndroom

- Prevalentie 7-16%
- 2 vrouwen > 1 man
- Jong > Oud
- Dure aandoening
  - Diagnostische testen
  - Therapie pogingen (geen biomerkers)
  - Absenteisme, presenteisme

Pathofysiologie van PDS: gut-brain as

Waarom is de diagnose van PDS vaak zo moeilijk?

- **Aandoening**
  - Aspecifieke symptomen
  - Geen biomerkers
  - Heterogene symptomatologie per patiënt
- **Arts**
  - Misperceptie van PDS als een uitsluitings-diagnose
  - Onvoldoende kennis van diagnostische criteria
- **Patiënt**
  - Wantrouwen t.o.v. artsen
  - Wil vooral testen om de echte oorzaak van de klachten op te sporen

Diagnose van PDS volgens Rome

- Recurrente abdominale pijn, gemiddeld ten minste 1 dag per week gedurende de afgelopen 3 maanden, geassocieerd aan 2 van volgende criteria:
  - Gerelateerd aan defecatie
  - Verandering in stoelgangsfrequentie
  - Verandering in stoelgangsconsistentie

Criteria voldaan gedurende de afgelopen 3 maanden met begin van de klachten minstens 6 maanden voor de diagnose

Diagnose van PDS: subtypes

De zin en onzin van coloscopie

Universiteit Antwerpen UZA

Key Findings for Patients With Suspected Non-Constipated IBS vs Controls

Finding	Suspected IBS (n = 466) n (%)	Controls (n = 451) n (%)	*P* Value
Colonoscopic			
Polyps	68 (14.6)	155 (34.4)	< .0001
Mucosal erythema or ulceration	23 (4.9)	8 (1.8)	< .01
Diverticulosis	41 (8.8)	96 (21.3)	< .0001
Histological			
Adenomas	36 (7.7)	118 (26.1)	< .0001
IBD	2 (0.4)	0	NS

TABLE 3. Univariate results that compare mental and physical HRQOL stratified by colonoscopy status

Patient group	Mental HRQOL	Physical HRQOL
No previous colonoscopy, N = 378	42.5 ± 10.6	44.7 ± 10.0
Distant normal colonoscopy (beyond 12 mo), N = 55	44.0 ± 10.7	44.6 ± 11.1
Recent normal colonoscopy (within 12 mo), N = 25	41.6 ± 12.5	42.7 ± 10.0

HRQOL, Health related quality of life.
$p = 0.57$ for Mental HRQOL comparison; $p = 0.78$ for Physical HRQOL comparison.

TABLE 4. Univariate results that compare proportion endorsing reassurance item stratified by colonoscopy status

Patient group	Proportion reassured,* % ±SD
No previous colonoscopy, N = 378	66.6 ± 47.2
Distant normal colonoscopy (beyond 12 mo), N = 55	67.2 ± 48.7
Recent normal colonoscopy (within 12 mo), N = 25	69.3 ± 48.0

SD, Standard deviation.
$p = 0.85$ for chi-square test.
*Reassurance is a negative response to question "Do you think something serious is wrong with your body?"

- Enkel verhoogde diagnostische opbrengst indien >50 jaar en/of alarmsymptomen
- Patienten met een negatieve coloscopie en chronische IBS-like klachten zijn niet méér gerustgesteld

Spiegel Gastrointest Endoscopy 2005
Chey Am J Gastroenterol 2010

Diagnose van PDS: coloscopie

- **Alarm symptomen, of wanneer verwijzen voor coloscopie**
  - Leeftijd > 45-50
  - RBPA
  - Onintentioneel gewichtsverlies
  - Familiale voorgeschiedenis darmkanker of IBD
  - Ferriprieve anemie
  - Nachtelijke klachten

Welke testen zijn nodig om PDS vast te stellen?

- Klachten die passen bij Rome criteria
- Bloedonderzoek
  - Coeliackie antistoffen
  - Ontstekingsparameters
  - Nuchtere glycemie
  - TSH
- Stoelgang
  - Fecaal calprotectine bij non-constipatie IBS
    - <50 µg/g: geen IBD
    - 50-250 µg/g: herhalen na 3 maanden
    - >250 µg/g: verwijzen voor coloscopie
  - Coprocultuur?

Positieve diagnostiek bij PDS

Behandeling van IBS anno 2024

Let's go →

Behandeling van pijn: spasmolytica

- Otilonium bromide (Spasmomen®)
- Alverine (Spasmine®), Alverine+Simeticone (Simalviane®)
- Hyoscine (Buscopan®) – anticholinerge nevenwerkingen
- Mebeverine (Duspatalin®)

Treatment	Studies (N)	Patients (N)	NNT	Target symptom
ANTISPASMODICS	22	1779	5.0	Abdominal pain
Otilonium	4	435	4.5	
Alverine	1	109	NS	
Hyoscine	3	426	3.5	
Mebeverine	1	80	NS	

Efficacy +
NNT = 5
Strength of evidence: low

Ford BMJ 2008

Behandeling van pijn: antidepressiva

- Geduldig uitleggen
- TCA voor PDS-D, SSRI voor PDS-C
- Start met een lage dosis
- Geen risico op verslaving!
- Effect op gastro-intestinale klachten vraagt tijd
- Nevenwerkingen

Drossman Gastroenterology 2018

Behandeling van constipatie: Linaclotide

- Constella ®
- Guanylaat cyclase C agonist: productie cGMP
  - Secretagoog en prokinetisch: Chloor en bicarbonaat secretie
  - Antinociceptief
- Nevenwerkingen
  - Diarree, electrolietstoornissen
  - Bloating
  - Kostprijs

Efficacy + (3 RCT)
NNT = 6
Strength of evidence: high
Price +

Corsetti UEGJ 2013

Behandeling van diarree: galzoutbinders

- 25-30% van PDS-D patienten hebben een galzout malabsorptie
- Galzout binders
  - Colestyramine
- Nevenwerkingen:
  - Smaak/inname
  - Nausea, constipatie
  - Vermindert biobeschikbaarheid van andere farmaca

Sadowski Clin Gastroenterol Hepatol 2020

Psychologische interventies

- Cognitieve gedragstherapie (CBT)
- Medische hypnose

Voeding als prikkel: FODMAPs

- Fermenteerbare oligo-, di- en monosacchariden en polyolen

Staudacher Gut 2017

Intestinale en centrale respons op fructanen

Wu Aliment Pharmacol Ther 2022

Intestinale en centrale respons op fructanen

IBS

control

Wu Aliment Pharmacol Ther 2022

Voeding en PDS pathofysiologie: meer dan FODMAPs

Aguilera-Lizarraga Nature 2021

Voeding en PDS pathofysiologie: meer dan FODMAPs

Aguilera-Lizarraga Nature 2021

Voeding en PDS pathofysiologie: meer dan FODMAPs

Aguilera-Lizarraga Nature 2021

Voedsel antigenen en permeabiliteit

Fritscher-Ravens Gastroenterology 2019

Voedsel antigenen en permeabiliteit

Figure 6. Clinical response to customized exclusion diet after food challenge. The *solid line* represents the progress of CLE+, and the *broken line* represents the progress of CLE- patients during 1 year of follow-up evaluation. Data are shown as means ± SE.

Fritscher-Ravens Gastroenterology 2014, 2019

Mestcellen en abdominale pijn

Behandeling van pijn: H1 antihistaminica

- Multicentrische RCT bij patiënten met IBS-D
- 20 mg ebastine vs placebo (n=101 per groep)

Clinical Responder[6/12]

Weekly Clinical Responders

IBS-D: weekly change in number of days with ≥1 stool type 6 or 7

Decraecker Gut 2024

Ebastine versus mebeverine

- **UZ Leuven (Prof. Guy Boeckxstaens)**
- **UZ Antwerpen (Prof. Heiko De Schepper)**
- Sint-Lucas Brugge (Prof. Joris Arts)
- GZA association Antwerpen (Dr. Sara Nullens)
- Sint-Maarten Mechelen (Dr. Jurgen Van Dongen)

- heiko.deschepper@uza.be

Multidisciplinaire behandeling van PDS

- Farmacologisch
  - Behandeling van pijn
  - Behandeling van stoelgang
  - Mechanistische behandeling
- Psychotherapie
  - Cognitieve gedragstherapie
- Dieettherapie
  - FODMAP “light”
  - Laag FODMAP dieet

Chey Gastroenterology 2021

Belgian consensus on irritable bowel syndrome

S. Kindt[1], H. Louis[2], H. De Schepper[3], J. Arts[4,5], P. Caenepeel[4,6,7], D. De Looze[8], A. Gerkens[9], T. Holvoet[8,10], P. Latour[11], T. Mahler[12], F. Mokaddem[13], S. Nullens[3], H. Piessevaux[14], P. Poortmans[1], G. Rasschaert[1], M. Surmont[1], H. Vafa[15], K. Van Malderen[3], T. Vanuytsel[4], F. Wuestenberghs[16], J. Tack[4]

(1) Department of gastroenterology and Hepatology, Universitair Ziekenhuis Brussel, Vrije Universiteit Brussel, Brussel, Belgium; (2) Department of Gastroenterology, Hepatopancreatology and Digestive Oncology, Erasme University Hospital, Université Libre de Bruxelles, Route de Lennik 808, 1070 Brussels, Belgium; (3) Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital Antwerp, Antwerp, Belgium; (4) Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium; (5) Department of Gastroenterology, AZ Sint-Lucas, Brugge, Belgium; (6) Department of Gastroenterology, Ziekenhuis Oost-Limburg, Campus Sint-Jan, Genk, Belgium; (7) UHasselt, Hasselt, Belgium; (8) Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital Ghent, Gent, Belgium; (9) Boitsfort Medical Center, Brussels, Belgium; (10) Department of Gastroenterology, AZ Nikolaas, Sint Niklaas, Belgium; (11) Department of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Oncology, Centre Hospitalier Universitaire de Liège, Liège, Belgium; (12) Department of Pediatrics, Universitair Ziekenuis Brussel, Brussel, Belgium; (13) Department of Gastroenterology and Hepatology, Vivalia-Centre Sud Luxembourg, Arlon, Belgium; (14) Department of Hepato-gastroenterology, Cliniques universitaires St-Luc, Université catholique de Louvain, Brussels, Belgium; (15) Department of Gastroenterology and Hepatology, Chirec-Site Delta, Brussels, Belgium; (16) Department of Gastroenterology and Hepatology, CHU UCL Namur, Université catholique de Louvain, Yvoir, Belgium.

Kindt Acta Gastroenterol Belg 2023

Stoelgangstransplantatie??

Figure 3. Meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs) on the role of FMT in IBS. (a) Risk ratio or relative ratio: events indicate number of cases with improvement of symptoms. (b) Changes in IBS Severity Scoring System (IBS-SSS) after treatment at 12 weeks; negative values indicate decrease in IBS-SSS after treatment or improvement. (c) Crude changes in IBS Quality of Life (IBS-QOL) after treatment.

Figure 4 Responses of patients with IBS to placebo, 30 g FMT and 60 g FMT at different intervals after transplantation. **, p<0.001; ****, p<0.0001 compared with placebo. *, p<0.001; ***, p<0.0001 for 30 g FMT compared with 60 g FMT. IBS, irritable bowel syndrome; FMT, faecal microbiota transplantation.

Myneedu UEGJ 2019
El-Salhy Gut 2019