Beleid bij het prikkelbaredarmsyndroom

Adaptatie Duodecim-richtlijn aan de Belgische zorgcontext met focus op de behandeling

Eline Vanlangendonck, UGent

Promotor: Prof. Dr. De Sutter An, UGent

Co-promotoren: Dr. Poelman Tom en Dr. Patricia Sunaert, UGent

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde

Academiejaar: 2018 - 2019

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.

Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

Abstract

Inleiding

Het prikkelbaredarmsyndroom (PDS) is een frequent voorkomende aandoening in de huisartsenpraktijk. Het is een aandoening met een variatie aan klachten en presentaties, die ook vaak veranderen met het verloop van de tijd. Verschillende medicamenteuze behandelingen, gaande van paracetamol tot antidepressiva, en dieetmaatregelen kunnen effect hebben op de klachten. Daarom is er nood aan een praktische richtlijn voor huisartsen rondom de behandeling van het PDS. Hiervoor baseerden we ons in deze masterproef op de bestaande Finse Duodecim-richtlijn betreffende functionele darmklachten en het PDS en pasten we deze aan aan de Belgische zorgcontext. In deze masterproef richtten we ons op de medicamenteuze behandeling en op de dieetmaatregelen bij patiënten met PDS. De masterproef van mijn collega-HAIO Elien Cherlet behandelt de diagnostiek en verwijzing.

Methodologie

De eerste fase van de masterproef bestond uit een uitgebreide literatuurstudie volgens het protocol van EBPracticeNet. Als eerste stap werden de twee klinische vragen opgesteld, namelijk 'W*elke medicamenteuze behandelingen zijn aangewezen bij patiënten met het prikkelbaredarmsyndroom?*' en *'Welke dieetadviezen zijn aangewezen bij patiënten met het prikkelbaredarmsyndroom?'.* Vervolgens werd volgens het vooropgestelde protocol van EBPracticeNet gezocht naar reeds bestaande en relevante richtlijnen over het PDS. Hieruit werden drie richtlijnen geselecteerd en geëvalueerd m.b.v. AGREE II, namelijk de NHG-Standaard, de NICE-guideline en een farmacotherapeutische richtlijn van de American Gastroenterological Association. In een volgende stap werd alle info uit de verschillende richtlijnen samengevoegd en werd beslist om de oorspronkelijke aanbevelingen uit de Duodecim-richtlijn al dan niet te adapteren. Waar mogelijk werd aan de geadapteerde aanbevelingen een GRADE toegekend.

De tweede fase bestond uit het toetsen van de geadapteerde richtlijn aan de praktijksituatie, meer bepaald in de twee eigen huisartsenpraktijken, bij 26 huisartsen in twee LOK-groepen en bij 19 HAIO's in twee seminariegroepen.

Resultaten

In de adaptatiefase werden wat betreft de medicamenteuze behandeling enkele kleine aanpassingen gedaan aan de aanbevelingen betreffende spasmolytica, probiotica, antidiarreïca, linaclotide, TCA en SSRI. De aanbeveling rond kruidengeneesmiddelen werd zonder aanpassingen overgenomen van de Duodecim-richtlijn. Uit de NHG-richtlijn werd de aanbeveling over paracetamol en laxativa toegevoegd aan de nieuwe richtlijn. De dieetaanbevelingen werden allen licht aangepast na vergelijking met de andere richtlijnen. Alle aanbevelingen kregen een GRADE 2 toegekend met een matige (B) tot lage (C) kwaliteit van bewijs.

In de adaptatiefase werden de aanbevelingen betreffende de medicamenteuze behandeling getoetst. Hieruit kwamen de volgende aandachtspunten naar voor: beperkt gebruik van paracetamol bij de huisartsen, voorkeur voor het gebruik van otilonium, langdurig gebruik van loperamide met gevaar voor constipatie, te hoge kostprijs van linaclotide voor patiënten en het veelvuldig gebruik van sulpiride ondanks gebrek aan studies bij het PDS.

Discussie

In deze masterproef lag de focus op de medicamenteuze behandeling, maar mede door een groot placebo-effect, gaat de voorkeur steeds naar levensstijl- en dieetadviezen.

Er is nood aan nieuwe studies over de behandeling van PDS in het algemeen en meer specifiek over de behandeling met probiotica en linaclotide, het nut van prebiotica en synbiotica en het gebruik van vitaminesupplementen en stoelgangstransplantaties.

Conclusie

De Duodecim-richtlijn werd met gebruik van het protocol van EBPracticeNet aangepast aan de Belgische zorgcontext.

Voorwoord

Het was bij tijden zeer zwaar om tijdens mijn HAIO-jaren ook nog een masterproef te schrijven. Daarom wil ik graag alle mensen bedanken die mij in deze periode gesteund hebben. Voornamelijk mijn ouders, en specifiek mijn vader voor het nalezen van de masterproef. Ook Elien Cherlet, mijn collega-HAIO, wil ik graag bedanken voor de vlotte en aangename samenwerking.

Ik wil ook graag mijn co-promotoren, Dr. Poelman en Dr. Sunaert, bedanken voor hun hulp.

Eline Vanlangendonck, 2019

Lijst van gebruikte afkortingen

AGA	American Gastroenterological Association
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation
BCFI	Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie
BMJ	British Medical Journal
EBM	evidence based medicine
EMD	Elektronisch Medisch Dossier
FOD	Federale Overheidsdienst
FODMAP	Fermenteerbare Oligosachariden Disachariden Monosachariden en Polyolen
GIN	Guidelines International Network
GMD	Globaal Medisch Dossier
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HAIO	Huisarts-in-opleiding
LOK	Lokale kwaliteitsgroepen
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSAID	Niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen
PDS	prikkelbaredarmsyndroom
PDS-C	prikkelbaredarmsyndroom met constipatie dominantie
PDS-D	prikkelbaredarmsyndroom met diarree dominantie
PDS-G	prikkelbaredarmsyndroom met gemengd stoelgangspatroon
PIPOH	Patient/Population – Interventions – Professionals – Outcomes – Healthcare setting
RCT	Randomnized controlled trial
SSRI	selectieve serotonine-heropnameremmers
STACO	stagecoördinator (huisarts)
TCA	Tricyclische antidepressiva

Inhoudstafel

Inleiding… 6

Adaptatie Duodecim-richtlijn 6

Prikkelbaredarmsyndroom 6

Doelstelling en vraagstelling 7

Deel 1: Adaptatiefase 8

1. Methodologie 8

1.1. Opstellen van de klinische vragen 8

1.2. Zoeken naar relevante richtlijnen 8

1.3. Screening van de gevonden richtlijnen 9

1.4. Waardering van de geselecteerde richtlijnen 10

1.5. Selectie van Duodecim-aanbevelingen voor verdere aanpassing 12

2. Resultaten 12

2.1. Inventarisering van de inhoud van de aanbevelingen 12

2.2. Geadapteerde aanbevelingen 16

Deel 2: Implementatiefase 31

1. Methodologie 31

2.1. Toetsing in twee huisartsenpraktijken 31

2.2. Toetsing in vier gebruikersgroepen 32

2. Resultaten 33

2.1. Toetsing in twee huisartsenpraktijken 33

2.2. Toetsing in vier gebruikersgroepen 35

Discussie 39

Reflectie over de adaptatiefase 39

Reflectie over de implementatiefase 40

Planning voor update 41

Persoonlijke reflectie 41

Conclusie 42

Referenties 43

Bijlages 45

Bijlage 1: GRADE 45

Bijlage 2: Feedback door de EBPracticeNet leescommissie 46

Bijlage 3: Gunstig advies Ethisch Comité 49

Bijlage 4: Vragenlijst deelnemers aan LOK en seminariegroepen 50

Bijlage 5: Geadapteerde richtlijn 53

Inleiding

Adaptatie Duodecim-richtlijn

In 2010 ontstond er op initiatief van het Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (RIZIV) een samenwerking tussen verschillende Belgische organisaties die begaan zijn met evidence based medicine (EBM) (1). Dit initiatief vertaalde zich in EBPracticeNet, een online platform waarop EBM-materiaal op een vlotte manier beschikbaar wordt gemaakt voor Belgische zorgverleners (2). Via dit platform is er ook toegang tot EBM-richtlijnen die ontwikkeld werden door de Finse artsenvereniging Duodecim. De Duodecim-richtlijnen zijn internationaal geaccrediteerd, maar zijn op heden niet aangepast aan de Belgische zorgcontext. EBPracticeNet stelde een procedure op waarmee huisartsen-in-opleiding (HAIO's) op een uniforme manier een Duodecim-richtlijn aan de Belgische context kunnen adapteren en indien mogelijk een correcte GRADE geven (1).

Uit een lijst van Duodecim-richtlijnen waarvoor herziening nodig is, koos ik samen met Elien Cherlet (collega-HAIO) voor de adaptatie van de richtlijn over functionele darmklachten en het prikkelbaredarmsyndroom (PDS) als onderwerp voor deze masterproef (3). Deze Duodecim-richtlijn werd in maart 2017 een laatste keer geüpdatet (3).

Prikkelbaredarmsyndroom

Het PDS (irritable bowel syndrome, functionele darmstoornis, spastisch colon) is een frequent voorkomende aandoening in de huisartsenpraktijk. Wereldwijd zou het bij 10% van de bevolking voorkomen en volgens Belgische cijfers bij 9% van de patiënten in de huisartsenpopulatie (4,5). De incidentie in de huisartsenpraktijk is voor de periode 2005 – 2015 voor mannen 3 tot 4 per 1000 per jaar en voor vrouwen 7 tot 8 per 1000 per jaar (berekend a.d.h.v. de Intego thesaurus) (5). Het PDS komt voornamelijk voor tussen het 15^{e} en het 65^{e} levensjaar, met een gemiddelde leeftijd van 39 jaar (5,6). Twee derde van de patiënten zijn vrouwen (5).

De klachten waarvoor de PDS-patiënt consulteert kunnen sterk variëren en zijn vaak ook wisselend in de loop van de tijd. Zo kunnen er maandenlange periodes zijn zonder klachten en periodes met sterk invaliderende klachten. Voor de diagnostische criteria van het PDS wordt klassiek verwezen naar de Rome-criteria, welke voornamelijk in studieverband worden gebruikt (7). In zowat alle richtlijnen en studies die in deze masterproef werden geïncludeerd, wordt verwezen naar de Rome-III criteria uit 2006. In 2016 werden de Rome-IV criteria uitgebracht, de derde herziening van de oorspronkelijke criteria opgesteld in 1990 (8).

Volgens Rome-III spreekt men van het PDS wanneer aan volgende voorwaarden wordt voldaan (3,6):

1. Patiënten hebben recidiverende buikpijn of een ongemakkelijk gevoel in de buik (niet omschreven als pijn) gedurende minstens drie dagen per maand in de afgelopen drie maanden, terwijl de klachten ten minste zes maanden voor de diagnose zijn begonnen.
2. Deze klachten zijn geassocieerd met twee of meer van de volgende criteria:
    a. de klachten verminderen na defecatie;
    b. de klachten zijn geassocieerd met een verandering in de frequentie van defecatie;
    c. de klachten zijn geassocieerd met een verandering in de consistentie van de ontlasting.

Andere mogelijke klachten zijn slijm bij de ontlasting, flatulentie, meer of minder klachten na eten, meer of minder klachten na ontlasting, misselijkheid en dyspepsie (6).
In de huisartsenpraktijk worden de tijdscriteria wat minder strikt gebruikt, aangezien in de eerste lijn ook bij korter bestaande klachten de voorafkans op een niet-organische aandoening (zoals PDS) veel groter is dan de kans op een organische aandoening (6).

In de literatuur wordt het PDS in drie categorieën onderverdeeld: PDS met constipatie dominantie (PDS-C), PDS met diarree dominantie (PDS-D) en PDS met gemengd stoelgangspatroon (PDS-G).

Doelstelling en vraagstelling

Het doel van deze masterproef is het opstellen van een praktische richtlijn omtrent het PDS, die toepasbaar is in de Belgische eerste lijn. De masterproef van collega-HAIO Elien Cherlet handelt over de diagnostiek en verwijzing. Deze masterproef gaat over de behandeling van het PDS en geeft een antwoord op de volgende twee vragen:

Vraagstelling 1: Welke medicamenteuze behandelingen zijn aangewezen bij patiënten met PDS?

Het doel van de behandeling van het PDS is om de symptomen te verlichten aangezien genezing niet mogelijk is. Daarom wordt in deze masterproef gekeken naar medicatie die zorgt voor symptoomcontrole. Voor buikpijn worden pijnstilling (paracetamol en niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID)) en spasmolytica geanalyseerd, voor de behandeling van diarree gaat de aandacht naar antidiarreïca en probiotica en voor het verhelpen van constipatie worden laxativa en linaclotide beoordeeld. Er wordt kort gesproken over de behandeling met kruidengeneesmiddelen en als laatste gaan we dieper in op de medicamenteuze behandeling van therapieresistente klachten van het PDS, namelijk met tricyclische antidepressiva (TCA) en selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI).

Vraagstelling 2: Welke dieetadviezen zijn aangewezen bij patiënten met PDS?

Hierbij gaat de aandacht naar de algemene voedingsadviezen, het FODMAP dieet, het glutenvrij dieet en het gebruik van vezels.

De masterproef bestaat uit twee delen. In het eerste luik, de adaptatiefase, werd de Duodecim-richtlijn aangepast volgens het protocol van EBPracticeNet zoals omschreven in het handboek voor HAIO's (1). In het tweede luik, de implementatiefase, werd de geadapteerde richtlijn getoetst aan de praktijksituatie.

Deel 1: Adaptatiefase

1. Methodologie

In de adaptatiefase werd de Duodecim-richtlijn aangepast volgens het protocol van EBPracticeNet (1). Dit gebeurde in vijf opeenvolgende stappen, zoals omschreven in het handboek (1).

1.1. Opstellen van de klinische vragen

In overleg met de begeleidingsgroep van EBPracticeNet werden twee klinische vragen opgesteld omtrent de medicamenteuze behandeling en de dieetadviezen. Per klinische vraag werden de PIPOH-elementen verduidelijkt: Patiënt/Populatie (P)– Interventies (I)– Professionals(P) – Uitkomsten (Outcomes, O) – Zorgsetting (Healthcare Setting, H).

1.1.1. Welke medicamenteuze behandelingen zijn aangewezen bij patiënten met PDS?

Populatie: Patiënten in de huisartsenpraktijk met een klachtenpatroon passend bij het PDS. Personen jonger dan 18 jaar of zwangere vrouwen werden geëxcludeerd.

Interventies: De medicamenteuze behandeling omhelst zowel chronische als 'on demand' medicatie. In deze masterproef gaat het specifiek over pijnmedicatie, spasmolytica (ook anticholinergica genoemd), antidiarreïca, laxativa, probiotica, linaclotide, kruidengeneesmiddelen en antidepressiva.

Professionals: De beoogde gebruikersgroep van de richtlijn zijn in eerste instantie huisartsen. De richtlijn zal onrechtstreeks ook betrekking hebben op andere medewerkers in de eerste lijn en gastro-enterologen.

Uitkomsten: Het doel van de richtlijn is het verbeteren van het beleid van huisartsen bij patiënten met het PDS, met als einddoel het significant verbeteren van de klachten in ernst, duur en frequentie en bijkomend het verminderen van arbeidsongeschiktheid ten gevolge van het PDS. Er werd ook aandacht gegeven aan de bijwerkingen.

Zorgsetting: Eerste lijn.

1.1.2. Welke dieetadviezen zijn aangewezen bij patiënten met PDS?

Populatie: Patiënten in de huisartsenpraktijk met een klachtenpatroon passend bij het PDS. Personen jonger dan 18 jaar of zwangere vrouwen werden geëxcludeerd. Ook patiënten met aangetoonde voedingsintoleranties werden geweerd uit de studies.

Interventies: De dieetadviezen gaan zowel over algemene adviezen als over patiënt-specifieke adviezen zoals het FODMAP dieet, het glutenvrij dieet en de beperking van de vezelinname.

Professionals: De beoogde gebruikersgroep van de richtlijn zijn in eerste instantie huisartsen. De richtlijn zal onrechtstreeks ook betrekking hebben op andere medewerkers in de eerste lijn en gastro-enterologen.

Uitkomsten: Het doel van de richtlijn is het verbeteren van het beleid van huisartsen bij patiënten met PDS, met als einddoel het significant verbeteren van de klachten in ernst, duur en frequentie en bijkomend het verminderen van arbeidsongeschiktheid ten gevolge van het PDS.

Zorgsetting: Eerste lijn.

1.2. Zoeken naar relevante richtlijnen

Vervolgens werd in de maand december 2017 volgens het vooropgestelde protocol van EBPracticeNet gezocht naar reeds bestaande en relevante richtlijnen over het PDS (1). Hierbij werden

de hierboven beschreven PIPOH-elementen in acht genomen. Studies ouder dan 2007 werden geëxcludeerd en enkel Engels- en Nederlandstalige richtlijnen werden geïncludeerd.

In de database van het Guidelines International Network (GIN) werd gezocht met de zoekterm “irritable bowel syndrome”, wat zes resultaten opleverde. Hiervan werden vier richtlijnen weerhouden (zie onderstaande lijst). De vijfde richtlijn werd niet weerhouden want deze dateerde uit 2006 en de zesde richtlijn werd niet weerhouden wegens Duitstalig (9).

In de database van het National Guideline Clearinghouse (guideline.gov) werd eerst gezocht met de zoekterm “irritable bowel syndrome”, wat 27 resultaten opleverde. Hiervan werden vier richtlijnen weerhouden (idem als bij GIN), twee richtlijnen werden vluchtig bekeken en geëxcludeerd wegens onderwerpen coeliakie en medicatie bij constipatie en 21 richtlijnen werden meteen geëxcludeerd wegens niet relevant voor patiënten met het PDS in de eerste lijn. In dezelfde database werd ook gezocht met de zoekterm “functional bowel disorders”, wat 32 hits opleverde. Hiervan werd één richtlijn weerhouden die al beschikbaar was via GIN, één richtlijn werd na lezing van het abstract geëxcludeerd (want handelde vooral over coeliakie) en twee artikels werden weerhouden als achtergrondinformatie over SeHCAT en calprotectine. De rest werd geëxcludeerd omdat het PDS niet het primaire onderwerp was.

In de database van de Britse National Health Service (nice.org.uk) werd gezocht met zoekterm “irritable bowel syndrome”, wat 60 resultaten opleverde. Vaak betrof dit afgeleiden van de basisrichtlijn van NICE uit 2008, daarom werden deze niet weerhouden. Bij het zoeken met zoekterm “functional bowel disorder” leverde dit bijkomend 75 hits op. Hierbij werd één nieuwe richtlijn gevonden van de British Medical Journal (BMJ) en vier richtlijnen die reeds gevonden werden via GIN. De overige werden geëxcludeerd omdat het PDS niet het primaire onderwerp was.

Op de site guidelinecentral.com werd gezocht met de zoekterm “irritable bowel syndrome”, wat 17 hits opleverde. Hierbij werd één nieuwe richtlijn gevonden van de American Gastroenterological Association (AGA), één richtlijn werd reeds gevonden via GIN en de overige waren niet van toepassing.

Uiteindelijk werden zes richtlijnen weerhouden:

1. Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) Standaard Prikkelbaredarmsyndroom 2011 (6)
2. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guideline Irritable bowel syndrome in adults: diagnosis and management 2008 (7)
3. National Collaborating Centre for Nursing and Supportive Care: Irritable bowel syndrome in adults: diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care 2008 (10)
4. World Gastroenterology Organisation: Irritable Bowel Syndrome: a Global Perspective 2016 (11)
5. BMJ Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management 2007 (12)
6. AGA Institute Guideline on the Pharmacological Management of Irritable Bowel Syndrome 2014 (13)

1.3. Screening van de gevonden richtlijnen

Uit de zes weerhouden richtlijnen werden vervolgens de richtlijnen geselecteerd die we aan een uitgebreide inhoudelijke beoordeling zouden onderwerpen. Hiervoor gebeurde een eerste screening van de richtlijnen.

De richtlijn van het National Collaborating Centre for Nursing and Supportive Care werd niet weerhouden aangezien deze richtlijn inhoudelijk hetzelfde is als de NICE Guideline, maar dan herschreven voor verpleegkundigen als gebruikersgroep (10).

Voor de screening van de overige vijf richtlijnen werd de methodologie wat meer in detail bekeken. Er werd getoetst aan items 7, 9 en 23 van de AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation) om te checken of de richtlijnen van goede kwaliteit zijn (voor uitleg over AGREE II: zie verder onder punt 2.1.4):

- Item 7: Er zijn systematische methoden gebruikt voor het zoeken naar wetenschappelijk bewijsmateriaal.
- Item 9: De sterke punten en beperkingen van het wetenschappelijk bewijs zijn beschreven.
- Item 23: Conflicterende belangen van leden van de richtlijnwerkgroep zijn vastgelegd en besproken.

Deze items werden vlot teruggevonden voor de NHG-Standaard, de NICE Guideline en de richtlijn van AGA. Voor de richtlijn van BMJ werden items 7 en 23 slechts gedeeltelijk teruggevonden en item 9 bleek onvindbaar (12). Voor de richtlijn van de World Gastroenterology Organisation werd amper een beschrijving van methodologie teruggevonden, waardoor dus ook aan items 7, 9 en 23 van AGREE II niet werd voldaan (11).

Uiteindelijk werden drie richtlijnen weerhouden voor verdere beoordeling:

- NHG-Standaard Prikkelbaredarmsyndroom 2011 (6)
- NICE Guideline Irritable bowel syndrome in adults: diagnosis and management 2008 (7)
- AGA Institute Guideline on the Pharmacological Management of Irritable Bowel Syndrome 2014 (13)

1.4. Waardering van de geselecteerde richtlijnen

1.4.1. Beoordeling van de geselecteerde richtlijnen met AGREE II

Deze drie weerhouden richtlijnen werden vervolgens beoordeeld met behulp van het AGREE II instrument. Dit is een hulpmiddel om de methodologie en transparantie van de richtlijnontwikkeling te beoordelen, waardoor de kwaliteit van de richtlijn beter kan worden ingeschat (15). De beoordeling van een richtlijn m.b.v. AGREE II bestaat uit een scoring op 23 items, onderverdeeld in 6 domeinen (14). Aan elk item wordt een score toegekend tussen 1 (zeer oneens) en 7 (zeer eens). Collega-HAIO Elien Cherlet en ikzelf scoorden de richtlijnen eerst elk apart, als onafhankelijke beoordelaars. Daarna vergeleken we per richtlijn onze scores en overlegden we om tot een consensus te komen. Zowel de NHG-Standaard, de NICE Guideline als de farmacotherapeutische richtlijn van AGA behaalden goede tot zeer goede scores volgens het AGREE II systeem, daarom werden alle drie de richtlijnen weerhouden voor de verdere gedetailleerde beoordeling per individuele aanbeveling.

1.4.2. Gedetailleerde beoordeling per aanbeveling, per richtlijn

In vier opeenvolgende stappen werden per klinische vraag vervolgens alle individuele aanbevelingen per richtlijn verder in detail beoordeeld. Deze vier stappen werden voor deze masterproef toegepast op de vier reeds beschreven richtlijnen (3,6,7,13). Er werd dus bij deze vier richtlijnen gezocht naar de achterliggende evidentie van elke individuele aanbeveling die bij één van de klinische vragen hoort. Dit proces verliep voor elke richtlijn volgens dezelfde vier stappen:

1. **Inventarisatie van de inhoud van elke aanbeveling**
   Per klinische vraag werden de betreffende aanbevelingen uit de richtlijn overgenomen. Het was belangrijk om dit letterlijk te doen (o.a. geen vertalingen), want ook de woordkeuze speelt een rol. Indien beschikbaar werden ook de graad van aanbeveling en het niveau van de bewijskracht hierbij in beschouwing genomen. Dit is in detail te bekijken in paragraaf 2.1. inventarisering van de inhoud van de aanbevelingen.
2. **Waardering van de aanbevelingen op samenhang**
   Hiervoor werd eerst nagekeken of de gehanteerde zoekstrategie consistent is met de klinische vraag. Daarna werd beoordeeld of er voldoende samenhang bestaat tussen de geselecteerde evidentie en de wijze waarop de auteurs deze hebben samengevat en geïnterpreteerd. Tot slot werd de samenhang tussen de interpretatie van de evidentie en de formulering van de aanbeveling geëvalueerd. Van de Duodecim-richtlijn en de NHG richtlijn is de zoekstrategie niet gekend. Van de NICE richtlijn is er bij de meeste aanbevelingen een uitgebreide zoekstrategie beschikbaar. Voor de AGA richtlijn werd gekeken naar de technische review van AGA (15).
3. **Waardering van de aanbevelingen op courantheid**

   Voor het onderzoeken van de courantheid werd vooreerst gekeken naar de publicatiedatum van de artikels gebruikt door de verschillende richtlijnen. Van de NHG richtlijn is geen zoekperiode gekend, door NICE werden artikels gebruikt die gepubliceerd werden tussen 1966 en juni 2007 en voor de AGA richtlijn artikels van 1995 tot 2014. In 2016 voerde de NICE werkgroep een surveillance review uit van de oorspronkelijke richtlijn uit 2008 (16). Hierin werden 156 studies geïncludeerd. Voor de waardering van de aanbevelingen op courantheid werd dus in eerste instantie rekening gehouden met de studies die in dit surveillance report worden besproken. Om daarnaast ook de recentste nieuwe publicaties van de voorbije tien jaar in overweging te kunnen nemen, werd er in januari tot en met april 2018 een bijkomende literatuursearch uitgevoerd via de Cochrane database en PubMed (telkens met publicatiejaren 2008-2018 als filter). De methodologie van deze bijkomende zoektocht is analoog aan de beschrijving onder punt 1.2.
4. **Waardering van de aanbevelingen op toepasbaarheid**
   Voor elke aanbeveling werd nagegaan of deze toepasbaar is in de Belgische zorgcontext. Voor de toepasbaarheid van de adviezen betreffende medicatie werd gekeken naar de site van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI). Er werden tevens d.m.v. onderstaande zoekstrategie zes extra artikels met achtergrondinformatie gevonden.
   - Op de site van het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg werd gezocht met de volgende zoektermen: "IBS", "irritable bowel syndrome", "functionele darmstoornissen" en "prikkelbaredarmsyndroom", welke allen geen hits opleverden.
   - Op de site van de Belgische Hoge Gezondheidsraad werd gezocht met de zoektermen "prikkelbaredarmsyndroom" en "irritable bowel syndrome". Dit leverde vijf hits op. Deze werden allen niet weerhouden omdat het PDS niet vermeld werd in de uiteindelijke tekst.
   - Op de site van Minerva werden met dezelfde zoektermen acht resultaten gevonden. Hieruit werden vijf extra, relevante artikels weerhouden (geen richtlijnen).
   - De sites van Farmaka en van het RIZIV werden doorzocht met meerdere zoektermen: "prikkelbaredarmsyndroom", “IBS", "Irritable bowel syndrome" "functionele darmstoornis", welke allen geen zoekresultaten opleverden.
   - Op de site van het BCFI werden met de zoekterm “prikkelbare darmsyndroom” 14 artikels gevonden. Hiervan werd één extra artikel weerhouden dat relevant leek voor

de behandeling van het PDS, vier artikels waren herwerkingen van dit artikel en de overige werden geëxcludeerd wegens gedateerd of omdat het PDS niet het primaire onderwerp van het artikel was.

- Ook op de site van de Federale Overheidsdienst (FOD) Volksgezondheid werd gezocht met de zoekterm “irritable bowel syndrome”, wat 29 hits opleverde. Deze werden allen niet weerhouden wegens niet van toepassing op het onderwerp van deze masterproef.

1.5. Selectie van Duodecim-aanbevelingen voor verdere aanpassing

Als laatste stap werd alle informatie uit de bovenstaande stappen aan een samenvattende evaluatie onderworpen. Op basis van deze evaluatie werd beslist om de oorspronkelijke aanbevelingen uit de Duodecim-richtlijn al dan niet te adapteren. De keuze om een aanbeveling wel of niet te adapteren werd zorgvuldig toegelicht en beargumenteerd. De richtlijn(en) en bijkomende referenties waarop deze keuze steunt worden bij de resultaten in het volgende hoofdstuk telkens bij de betreffende aanbeveling vermeld. Oorspronkelijke Duodecim-aanbevelingen werden enkel geadapteerd indien deze wijziging belangrijk zou zijn voor het klinisch handelen of voor het beleid bij een individuele patiënt met het PDS. Uiteindelijk werden de bekomen aanbevelingen gegradeerd met behulp van het Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) systeem (zie bijlage nummer 1).

Hierna werd de volledig uitgewerkte matrix (een Excel-map waarin het inhoudelijke werk van de hierboven vermelde stappen 1.1. tot en met 1.5 uitgebreid werd gedocumenteerd) nagekeken door de leescommissie van EBPracticeNet. In bijlage nummer 2 is te zien hoe de matrix werd goedgekeurd met positief commentaar, mits enkele kleine aanpassingen.

2. Resultaten

2.1. Inventarisering van de inhoud van de aanbevelingen

In onderstaande tabel worden per klinische vraag de aanbevelingen uit de verschillende richtlijnen weergegeven (tabel 1). De medicamenteuze behandelingen worden opgedeeld volgens de beoogde symptoomcontrole. In de Duodecim-richtlijn wordt geen aanbeveling gegeven betreffende het gebruik van laxativa en pijnstilling. Er werd echter beslist deze aanbevelingen toch te evalueren aangezien deze behandelingen wel in andere richtlijnen geanalyseerd worden. Waar mogelijk wordt de gegeven graad van aanbeveling toegevoegd. Dit is mogelijk voor de meeste aanbevelingen van de richtlijnen van NICE, NHG en AGA. Aan de aanbevelingen van Duodecim, zoals besproken in de inleiding, werd door Duodecim soms een graad van aanbeveling gegeven (A, B, C of D) maar is er geen achtergrondinformatie of classificatiesysteem beschikbaar.

Tabel 1: Overzicht aanbevelingen

	Aanbeveling van Duodecim **(classificatiesysteem van niveau van bewijskracht niet gekend)**	Aanbeveling van NHG **(niveau van bewijskracht wordt gegeven volgens de normen van de American College of Gastroenterology)**	Aanbeveling van NICE **(niveau van bewijskracht volgens GRADE)**	Aanbeveling van AGA **(classificatiesysteem volgens GRADE)**
Pijnstilling	*Geen aanbeveling beschikbaar in Duodecim*	Wanneer bij aanzienlijke pijnklachten de behoefte bestaat om pijnstillers te gebruiken, kunnen (hoewel niet specifiek onderzocht voor patiënten met PDS) paracetamol of een NSAID overwogen worden.	*Geen aanbeveling*	*Geen aanbeveling*
Spasmolytica	Anticholinergics either alone or in combination with sedatives have been used in the treatment of gastrointestinal spasms. **(B)**	Wanneer bij patiënten met PDS met aanzienlijke pijnklachten een proefbehandeling met een spasmolyticum gestart wordt, dient de arts samen met de patiënt op basis van werkzaamheid, bijwerkingen en patiëntkenmerken een keuze te maken tussen mebeverine en scopolaminebutyl. **(2)**	Healthcare professionals should consider prescribing antispasmodic agents for people with IBS. **(moderate level of evidence)**	The AGA suggests using antispasmodics (over no drug treatment) in patients with IBS. **(Conditional recommendation with low-quality evidence)**
Antidiarreïca	Loperamide can be used as a regular medication or as needed for diarrhoea-predominant IBS. Preparations containing codeine should be avoided because of the risk of dependence. **(B)**	Overweeg wanneer diarree een belangrijk onderdeel van het klachtenpatroon bij PDS vormt loperamide (onderhoudsdosering 2 tot 12 mg per dag) maar ook volumevergrotende laxantia (bijvoorbeeld psylliumvezels). **(redelijk sterk bewijs)**	Loperamide should be the first choice of antimotility agent for diarrhoea in people with IBS. **(low level of evidence)**	The AGA suggests using loperamide (over no drug treatment) in patients with IBS-D. **(Conditional recommendation with very low-quality evidence)**
Probiotica	Probiotics are more effective than placebo in the treatment of IBS (reduction of flatulence), but the effect is different with different products and the research results are conflicting. **(C)**	Bepaalde probiotica lijken effectief te zijn bij patiënten met PDS. **(matige hoeveelheid bewijs van matig sterke kwaliteit)**	People with IBS who choose to try probiotics should be advised to take the product for at least 4 weeks while monitoring the effect. Probiotics should be taken at the dose recommended by the manufacturer. **(weak level of evidence)**	*Geen aanbeveling*
Laxativa	*Geen aanbeveling beschikbaar in Duodecim*	Hoewel niet specifiek onderzocht bij patiënten met PDS kan bij obstipatie gerelateerde PDS een volumevergrotend én osmotisch werkzaam laxans (bijvoorbeeld macrogol 1 à 2 zakjes per dag, niet langer	Laxatives should be considered for the treatment of constipation in people with IBS, but people should be discouraged from taking lactulose. **(low level of evidence)**	The AGA suggests using laxatives (over no drug treatment) in patients with IBS-C. **(Conditional recommendation with low-**

		dan 2 weken) overwogen worden.		**quality evidence)**
Linaclotide	Linaclotide is more effective than placebo in the treatment of constipation-predominant IBS.	*Geen aanbeveling*	Consider linaclotide for people with IBS only if: optimal or maximum tolerated doses of previous laxatives from different classes have not helped and they have had constipation for at least 12 months. Follow up people taking linaclotide after 3 months.	The AGA recommends using linaclotide (over no drug treatment) in patients with IBS-C. **(Strong recommendation with high-quality evidence)**
Kruidengeneesmiddelen	There is insufficient scientific evidence on the effect of the so-called natrual remedies. Because of possible adverse effects, these remedies cannot be recommended for the treatment of IBS. **(D)**	*Geen aanbeveling*	*Nog geen aanbeveling, wel een aanbeveling tot verder onderzoek.*	*Geen aanbeveling*
TCA	Abdominal pain is also treated with tricyclic antidepressants (amitriptyline, trimipramine, clomipramine, doxepine) and with the tetracyclic antidepressant mianserin**. (A)**	Overweeg bij langdurig persisterende klachten en een ernstig verminderde kwaliteit van leven ter verlichting van symptomen een antidepressivum voor te schrijven. **(1)**	Consider tricyclic antidepressants (TCAs) as second-line treatment for people with IBS if laxatives, loperamide or antispasmodics have not helped. **(moderate level of evidence)**	The AGA suggests using tricyclic antidepressants (over no drug treatment) in patients with IBS. **(Conditional recommendation with low-quality evidence)**
SSRI	Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) improve the quality of life in patients with chronic refractory IBS. **(C)**	Overweeg bij langdurig persisterende klachten en een ernstig verminderde kwaliteit van leven ter verlichting van symptomen een antidepressivum voor te schrijven. **(1)**	Consider selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for people with IBS only if TCAs are ineffective. **(low level of evidence)**	The AGA suggests against using selective serotonin reuptake inhibitors for patients with IBS. **(Conditional recommendation with low-quality evidence)**
Algemene voedingsadviezen	Diet is the essential treatment mode.The abdominal complaints are worsened by eating in more than half of patients with IBS.	Het is niet mogelijk om specifieke voedingsrichtlijnen op te stellen die bij een groot deel van de patiënten PDS-klachten zouden verminderen. Voor iedereen, dus ook voor patiënten met PDS, gelden de algemene richtlijnen Gezonde Voeding, met uitzondering van het minimale vezeladvies. Dit advies (om minimaal 30-40 gram vezels per dag te gebruiken) geldt niet voor patiënten met PDS. Daarnaast kunnen	Diet and nutrition should be assessed for people with IBS and the following general advice given *(uitgebreid algemeen voedingsadvies, zie tekst in paragraaf 3.2.11.)*	*Geen aanbeveling*

		patiënten individueel hun voedingspatroon aanpassen als ze een duidelijke relatie met PDS-klachten ervaren.		
FODMAP dieet	A 4- to 6- week dietary trial with avoidance of FODMAP carbohydrates is recommended for patients who suffer from abdominal distansion and pain.	*Geen aanbeveling*	If a person's IBS symptoms persist while following general lifestyle and dietary advice, offer advice on further dietary management. Such advice should include single food avoidance and exclusion diets (for example, a low FODMAP and schould only be given by a healthcare professional with expertise in dietary management. **(weak evidence)**	*Geen aanbeveling*
Glutenvrij dieet	Gluten-free diet meant for persons with coeliac disase has been shown to alleviate symptoms of IBS.	*Geen aanbeveling*	*Geen aparte aanbeveling*	*Geen aanbeveling*
Vezelinname	Intake of soluble fibre or psyllium is recommended in constipation-predominant IBS. Soluble fibre improves overall symptoms and constipation but not abdominal pain in irritable bowel syndrome. In the long-term management of constipation-predominant IBS, also insoluble fibre is recommended (whole grain bread, bran, linseed etc). **(A)**	Overweeg wanneer obstipatie op de voorgrond staat een volumevergrotend laxans voor te schrijven (bijvoorbeeld psylliumvezels 1 tot 3 zakjes per dag) **(2 - zwakke aanbeveling bij lage kwaliteit van het bewijs)**	Healthcare professionals should review the fibre intake of people with IBS, adjusting (usually reducing) it while monitoring the effect on symptoms. People with IBS should be discouraged from eating insoluble fibre (for example, bran). If an increase in dietary fibre is advised, it should be soluble fibre such as ispaghula powder or foods high in soluble fibre (for example, oats). **(weak level of evidence)**	*Geen aanbeveling*

2.2. Geadapteerde aanbevelingen

In wat volgt wordt volgens de twee vraagstellingen een overzicht gegeven van welke aanbevelingen uit de oorspronkelijke Duodecim-richtlijn werden geadapteerd en welke niet. Hierbij wordt ook kort toegelicht hoe de beslissing en de concrete formulering tot stand kwamen. Dit wordt opgedeeld volgens de twee vraagstellingen.

Vraagstelling 1: Welke medicamenteuze behandelingen zijn aangewezen bij patiënten met PDS?

2.2.1. Pijnstilling

Oorspronkelijke aanbeveling (Duodecim)	*Geadapteerde aanbeveling*
Geen aanbeveling beschikbaar in Duodecim	Hoewel niet specifiek onderzocht bij patiënten met het PDS kan bij pijnklachten het gebruik van paracetamol overwogen worden.

Toelichting tot de aanbeveling

Paracetamol dient ingenomen te worden volgens de BCFI-aanbevelingen met aandacht voor het bijwerkingenprofiel.

Basis voor de aanbeveling

Deze aanbeveling is gebaseerd op de aanbeveling van NHG. In Duodecim, NICE en AGA wordt dit niet besproken. Deze aanbeveling is bij NHG gebaseerd op experten consensus. In de aanvullende zoektocht naar extra studies van paracetamol of NSAID bij patiënten met het PDS werden geen studies gevonden. De toepasbaarheid in België zal geen probleem vormen aangezien de geneesmiddelen beschikbaar zijn in België aan een lage kostprijs en er ervaring is met het gebruik van pijnstillers bij huisartsen.

Wegens onvoldoende onderbouwing en gezien de mogelijke bijwerkingen werd beslist om de aanbeveling rond het gebruik van NSAID weg te laten uit de aanbeveling.

Gezien de afwezigheid van onderbouwende studies wordt er geen GRADE toegekend.

2.2.2. Spasmolytica

Oorspronkelijke aanbeveling (Duodecim)	*Geadapteerde aanbeveling*
Anticholinergics either alone or in combination with sedatives have been used in the treatment of gastrointestinal spasms. **(B)**	Spasmolytica kunnen als 'indien nodig' medicatie gebruikt worden in de behandeling van buikpijn bij patiënten met het PDS (**GRADE 2B**). Er is enige evidentie dat pepermuntolie een veilige therapeutische optie is voor de behandeling van buikpijn bij patiënten met PDS wanneer aanpassing van de levensstijl niet volstaat.

Toelichting tot de aanbeveling

De huisarts maakt in overleg met de patiënt een keuze tussen de beschikbare spasmolytica op basis van de bijwerkingen, de contra-indicaties en de werkzaamheid. Voor de dosering wordt verwezen naar het BCFI.

Basis voor de aanbeveling

Zowel Duodecim als NHG baseren hun aanbeveling op de review van Ruepert et al. uit 2011 met 29 studies (publicatiedatum 1977- 2007) (17). De NICE-aanbeveling is gebaseerd op 13 referenties van een Cochrane review uit 2005, allen met een publicatiedatum tussen 1979 en 2002 (18). De AGA-

aanbeveling is gebaseerd op 22 randomnized controlled trials (RCT) over algemene verlichting van symptomen en 13 RCT's over verlichting van abdominale pijn. Alle richtlijnen raden het gebruik van spasmolytica aan bij patiënten met buikpijn en het PDS wegens bewezen effectief. De tussenzin "in combination with sedatives" wordt weggelaten omdat dit in geen enkele onderbouwende studie voor deze aanbeveling werd bestudeerd (3). NHG, NICE en Duodecim raden een gebruik 'indien nodig' aan maar AGA laat de patiënten dit continu gebruiken (3,6,7,13).

De courantheid werd nagekeken in Cochrane en in Pubmed met de zoektermen "Irritable bowel syndrome" (MESH term) + "Parasympatholytics" (MESH term). Dit leverde de reeds gekende Cochrane-review op uit 2011 en twee nieuwe reviews (17,19,20). De review van Ford en de review van Ruepert werden beiden, samen met 15 andere studies geanalyseerd in de surveillance review van NICE in 2016 en de aanbeveling werd hierna niet veranderd (16). De review van Trinkley toonde een effect aan van spasmolytica bij patiënten met PDS. Aangezien deze reviews een effect aantoonden van spasmolytica bij het PDS in vergelijking met placebo werd er bijkomend niets veranderd aan de aanbeveling en was deze nog steeds up-to-date.

Deze aanbeveling is toepasbaar in België omdat ook in het BCFI wordt aanbevolen om spasmolytica kortdurend te gebruiken bij spastische pijntoestanden zoals het PDS . De meerderheid van de studies of reviews waarop de aanbeveling is gebaseerd bestuderen medicatie die beschikbaar is in Belgie, zoals butylhyoscine (Buscopan), alverine (Spasmine), mebeverine (Duspatalin) en pepermuntolie (Tempocol). Sommige geneesmiddelen zijn relatief duur (kostprijs variërend van ongeveer 7.5 euro voor 40 comprimés tot 17 euro voor 60 comprimés).

Door de vele subgroepen van spasmolytica is pooling van de resultaten bij spasmolytica riskant en is het moeilijk om tot een duidelijke aanbeveling te komen met een voorkeur voor een bepaald spasmolyticum. Daarom wordt in deze aanbeveling, net zoals in de andere richtlijnen, geen voorkeur gegeven en laten we de keuze aan de huisarts zelf. NHG geeft aan om te kiezen tussen mebeverine en butylhyoscine, hoewel er volgens NHG voor butylhyoscine een beperkt bewijs van werkzaamheid (NNT 4 (2 tot 25)) is en er voor mebeverine geen bewijs van effectiviteit is (6).

Wat betreft pepermuntolie werd de aanbeveling licht aangepast in 2019 wegens het verschijnen van een nieuwe update van BCFI die stelt dat pepermuntolie bij het PDS doeltreffender is dan placebo en minder ongewenste effecten veroorzaakt dan de andere spasmolytica, maar dat er geen vergelijkende studies zijn die de werkzaamheid van de verschillende spasmolytica vergelijken (21). Ook volgens NHG is pepermuntolie het meest effectief spasmolyticum (RR 2,3 en NNT 2,5 (2 tot 3)) (6). Volgens de oudere Belgische Folia was het niveau van bewijskracht van de studies met pepermuntolie zwak (22).

Bijwerkingen zijn niet systematisch onderzocht en er is dus weinig evidentie rond beschikbaar (6,7). Als bijwerkingen werden een droge mond, duizeligheid, constipatie en wazig zien gerapporteerd met een NNH van 18 (7 tot 27) (6). NICE vermeldt als probleem dat veel van de bijwerkingen ook gelijkend zijn op de symptomen van het PDS zelf (7). Mebeverine geeft eerder weinig bijwerkingen en butylhyoscine eerder meer (potentieel gevaarlijke) bijwerkingen (6). Pepermuntolie geeft als (weinig gevaarlijke) bijwerkingen hoofdpijn, brandend maagzuur, brandend gevoel perianaal en monddroogte (21).

GRADE 2B wordt toegekend aan de aanbeveling betreffende spasmolytica. In de originele aanbevelingen werd ook een matig niveau van bewijskracht gegeven met een zwakke graad van aanbeveling. De aanbeveling is gebaseerd op RCT's maar er is een onzekere balans tussen de voor- en nadelen (gevaar voor pooling van verschillende spasmolytica, gevaarlijke bijwerkingen maar wel bewezen effectief).

2.2.3. Antidiarreïca

Oorspronkelijke aanbeveling (Duodecim)	*Geadapteerde aanbeveling*
Loperamide can be used as a regular medication or as needed for diarrhoea-predominant IBS. Racecadotril (Thiorfix) is an alternative. Preparations containing codeine should be avoided because of the risk of dependence. **(B)**	Loperamide kan gebruikt worden als 'indien nodig' medicatie bij patiënten met het PDS en klachten van diarree **(GRADE 2B)**. Er is enige evidentie dat het langdurig gebruik van loperamide effect kan hebben op klachten van buikpijn bij patiënten met het PDS.

Toelichting tot de aanbeveling

De dosering wordt bij voorkeur aangepast naargelang de kliniek met behulp van de Bristol Stool Form Scale tot een Bristol Stool Form Scale 4 wordt bereikt. Meestal wordt een onderhoudsdosis van 2 tot 12 mg per dag gebruikt.

Basis voor de aanbeveling

De Duodecim-richtlijn baseert de aanbeveling op de review van Jailwala uit 2000 (23). De NHG richtlijn baseert zich op vier placebogecontroleerde RCT's, publicatiedatum tussen 1987 en 1997. NICE is gebaseerd op 15 studies, waarvan tien bij patiënten met acute diarree (geen PDS) en vijf bij patiënten met PDS (publicatiedatum tussen 1968 en 2004). De surveillance review van NICE in 2016 bevestigde de huidige aanbeveling (16). De AGA-aanbeveling baseert zich op twee RCTs uit 1987 die ook gebruikt worden in de NICE richtlijn (13). De conclusie van de RCT's van NHG, AGA en NICE was dat de defecatiefrequentie wordt verlaagd en de consistentie van faeces verbeterd wordt bij het gebruik van loperamide. Drie studies toonden ook een effect op de buikpijn aan bij patiënten met PDS in vergelijking met placebo (6,7). AGA stelt dat er niet genoeg data zijn om de verbetering in buikpijn te evalueren bij patiënten met PDS (13).

Er werd gezocht naar bijkomende studies in Cochrane en in Pubmed met de zoektermen "Irritable bowel syndrome" (MESH term) + "Antidiarrheals" (MESH term). In Pubmed leverde dit 69 studies op die allen niet van toepassing waren wegens te breed, niet Engels- of Nederlandstalig, het PDS niet het voornaamste onderwerp of reeds weerhouden geweest. In Cochrane werd één nieuwe review gevonden uit 2011 die niet bestudeerd werd in de surveillance review en die ook een verbetering in PDS-symptomen aantoonde bij gebruik van loperamide (20). Daarom werd beslist dat de aanbeveling nog courant is.

De aanbevelingen van NHG en AGA zijn gebaseerd op studies met loperamide (7,13). In de aanbeveling van NICE wordt loperamide door de studies soms vergeleken met co-phenotrope of morfine wat enerzijds niet beschikbaar is in België en anderzijds niet beschikbaar is voor die indicatie in België (7). Daarom werd de zin "preparations containing codeine" weggelaten. Racecadotril (Tiorfix) wordt kort besproken in de Duodecim-richtlijn. De Duodecim-richtlijn baseerde zich voor hun algemene aanbeveling op de review van Jailwala, maar in deze review zelf is er geen sprake van racecadotril (23). Daarom, en omdat racecadotril niet wordt besproken in de andere richtlijnen, werd dit niet weerhouden in de geadapteerde richtlijn.

NICE geeft het advies om de dosering van loperamide aan te passen naargelang de klinische respons en dit best door titratie van de dosis naargelang de consistentie van de stoelgang (7). Daarom wordt ook door ons het gebruik van de Bristol Stool Form Scale aangeraden. Dit is een handig hulpmiddel zowel bij het gebruik van loperamide als bij het gebruik van laxativa. Het is een gevalideerd instrument, bestaande uit illustraties om het type stoelgang en de consistentie te definiëren (7). Het werd ontwikkeld door Dr. KW Heaton in de universiteit van Bristol (7).

De aanbeveling is toepasbaar in België omdat loperamide beschikbaar is en relatief haalbaar is van kostprijs. De kostprijs varieert tussen 8 euro voor 60 comprimés en ongeveer 17 euro voor 200 comprimés (BCFI). Loperamide wordt deels terugbetaald bij chronische diarree in bepaalde gevallen, maar niet bij het PDS (BCFI).

NICE zegt over de bijwerkingen dat er geen duidelijk bewijzen voor zijn en geeft als mogelijke bijwerkingen abdominale krampen, duizeligheid, sufheid, urticaria, paralytisch ileus en abdominale gasvorming (7). BCFI spreekt bijkomend van centraal deprimerende effecten, hoofdpijn, urineretentie en toxisch megacolon (BCFI). De andere aanbevelingen stellen dat er weinig bijwerkingen zijn. BCFI geeft als contra-indicaties het gebruik bij kinderen, bij bloederige of slijmerige ontlasting met koorts of bij actieve colitis ulcerosa (BCFI).

GRADE 2B wordt gegeven als gradering aan de aanbeveling betreffende loperamide 'indien nodig' omdat de aanbeveling gebaseerd is op RCT's met beperkingen (slechts weinig studies bij patiënten met PDS). NICE en AGA spreken respectievelijk van een laag tot zeer laag niveau van bewijskracht. Van de NHG-aanbeveling is het niet duidelijk hoe ze aan een waardering komen van redelijk sterk bewijs, er zijn geen overzichten beschikbaar maar er is een gevaar op overwaardering aangezien er een beperkt aantal patiënten (tot 34 patiënten) bestudeerd werd in de gebruikte studies. Aan de aanbeveling omtrent het langdurig gebruik van loperamide wordt nog geen GRADE gegeven aangezien deze aanbeveling gebaseerd is op slechts enkele studies en er ook in NHG en NICE geen GRADE wordt gegeven.

2.2.4. Probiotica

Oorspronkelijke aanbeveling (Duodecim)	*Geadapteerde aanbeveling*
Probiotics are more effective than placebo in the treatment of IBS (reduction of flatulence), but the effect is different with different products and the research results are conflicting. **(C)**	Er kan overwogen worden om probiotica te gebruiken bij de behandeling van het PDS, maar het effect verschilt naargelang de dosis, de bacteriestam, de duur van inname en de toedieningsvorm (**GRADE 2C)**.

Toelichting tot de aanbeveling

Probiotica worden bij voorkeur vier weken gebruikt vooraleer het effect wordt geëvalueerd. Voor de dosering wordt verwezen naar de bijsluiter van de verschillende producten. Het gebruik van probiotica met Saccharomyces boulardii is gecontra-indiceerd bij ernstig zieke patiënten en patiënten met immuundepressie.

Basis voor de aanbeveling

De Duodecim-richtlijn baseert zich op de review van Wilhelm uit 2008, die zich baseert op 14 RCT's over het gebruik van probiotica in vergelijking met placebo bij patiënten met PDS en waaruit een effect werd geconcludeerd op de symptomen (24). De NHG richtlijn baseert zich op de review van Moayyedi uit 2010, gebaseerd op 19 RCT's (2001-2007 publicatiedatum) en deze review toonde een statistisch significant effect aan op de symptomen van het PDS (25). Deze review wordt ook gebruikt in de surveillance review van NICE in 2016 met 39 nieuwe studies (publicatiedatum 2007 - 2016) die de aanbeveling van NICE uit 2008 niet veranderde (16). Veel studies tonen een effect aan en veel studies tonen geen effect aan bij patiënten met PDS (16). In de oorspronkelijke NICE richtlijn werden 13 studies geïncludeerd, drie in eerste lijn en de rest in tweede lijn (publicatiedata 1989-2006) welke aantoonden dat sommige probiotica soms een effect hebben op algemene symptomen en op buikpijn (7). Er zijn ook geen effecten op lange termijn gekend (7). In de AGA richtlijn werden probiotica niet onderzocht (13).

Voor de inschatting van de courantheid werd er bijkomend gezocht met de zoektermen "Irritable bowel syndrome" (MESH term) + "probiotics" (MESH term) in Cochrane en Pubmed. In Pubmed leverde dit (zoekperiode vanaf 2016) 154 items op. Deze werden niet allemaal overlopen aangezien er reeds via Cochrane systematische reviews werden gevonden. De review van Clarke toont aan dat probiotica gebruikt kunnen worden bij patiënten met PDS en dat verder onderzoek nodig is (26). Ook de review van Trinkley die bij een andere aanbeveling werd gevonden toonde een effect aan van probiotica op de symptomen van het PDS (20). In de Belgische bronnen werd probiotica besproken in een Minerva artikel over een review van Ford die eveneens besproken wordt in de surveillance review van NICE (27). Het toont aan dat probiotica een significant gunstig effect hebben op klachten van buikpijn bij patiënten met PDS (27).

Volgens twee studies toont Bifidobacterium infantis een verbetering aan van de PDS-symptomen (6,7). Ook volgens Duodecim werd de meeste research gedaan naar Bifidobacterium infantis en is er hiervoor dus het meeste evidentie (3). Lactobacillus had volgens vier studies in NHG geen effect en ook NICE kon hiervan geen effect vinden (6,7). Volgens NICE kon er geen significant verschil aangetoond worden tussen Bifidobacterium infantis en Lactobacillus op de symptomen van het PDS (7). Omwille van het gebrek aan vergelijkende studies tussen de verschillende probiotica en het resultaat van NICE wordt ook door ons geen voorkeur gegeven voor een bepaald probioticum.

NICE en NHG raden aan om probiotica minimum vier weken te gebruiken vooraleer het effect te evalueren (6,7). Het effect hangt onder andere af van de bacteriestam, dosis en toedieningsvorm (6). Aangezien BCFI slechts de dosering geeft van enkele probiotica wordt door ons geen aanbeveling voor dosering gegeven.

De bestudeerde probiotica zijn beschikbaar in België en dat maakt de aanbeveling toepasbaar in de Belgische zorgcontext. Ook probiotica met de Bifidobacterium stam zijn beschikbaar in België, maar weinig gekend onder de huisartsen (zie resultaten implementatiefase).

Bijwerkingen zijn niet gekend. BCFI gaf recent wel een waarschuwing voor het gebruik van Saccharomyces boulardii bij ernstig zieke patiënten wegens het risico op een systemische infectie met soms levensbedreigende fungemie (28). Daarom is het gebruik van probiotica met Saccharomyces boulardii gecontra-indiceerd bij ernstig zieke patiënten en patiënten met immuundepressie (28).

Er wordt een GRADE 2C gegeven omdat er door de inconsistentie tussen de studies een laag vertrouwen is in het geschatte effect. Nieuwe studies kunnen onze mening hierover doen veranderen. Ook Duodecim geeft de aanbeveling een C, NICE geeft een laag niveau van bewijskracht en NHG geeft een matig niveau van bewijskracht.

2.2.5. Laxativa

Oorspronkelijke aanbeveling (Duodecim)	*Geadapteerde aanbeveling*
Geen aanbeveling beschikbaar in Duodecim.	Hoewel niet specifiek onderzocht bij patiënten met het PDS kan bij patiënten met klachten van constipatie een laxativum overwogen worden **(GRADE 2B)**.

Toelichting tot de aanbeveling

De voorkeur gaat naar een volumevergrotend en osmotisch werkzaam laxativum zoals macrogol 1 à 2 zakjes per dag. De dosering wordt aangepast naargelang de kliniek met behulp van de Bristol Stool Form Scale tot een Bristol Stool Form Scale 4 wordt bereikt.

Basis voor de aanbeveling

Er is geen Duodecim-richtlijn over het gebruik van laxativa. Deze aanbeveling is gebaseerd op de aanbeveling van NHG. De NHG-aanbeveling is gebaseerd op de NICE richtlijn van 2008 en is eigenlijk gewoon een vertaling (6). De NICE-aanbeveling zelf is gebaseerd op 12 studies (publicatiedatum 1991-2007, zeven studies in eerste lijn en vijf studies in tweede lijn) over constipatie, waarvan één studie gebeurde bij patiënten met PDS (7). NHG geeft als opmerking dat constipatie bij patiënten met PDS niet volledig los kan worden gezien van het totale symptoombeeld van het PDS en vindt de resultaten van NICE (slechts 1 studie bij patiënten met PDS) daarom niet vanzelfsprekend toepasbaar op patiënten met PDS (6). NICE geeft als resultaat een significante verbetering van constipatie bij het gebruik van osmotisch werkzame laxativa (7). Er is in vergelijking met placebo een significante vermindering van het opgeblazen gevoel en een toename van defecatie maar geen significant verschil in pijn en discomfort (7). De surveillance review van NICE in 2016 besprak bijkomend twee studies (publicatiedatum 2011 en 2013) en veranderde de oorspronkelijke aanbeveling niet (16). De aanbeveling van AGA is gebaseerd op een RCT uit 2013 die ook gebruikt werd in de surveillance review van NICE (29). Deze RCT toonde aan dat laxativa de buikpijn bij patiënten met PDS-C niet zal verminderen maar AGA besliste, wegens het klinisch akkoord dat laxativa effectief zijn bij constipatie in het algemeen, laxativa toch aan te bevelen (13).

Er werd voor de inschatting van de courantheid gezocht naar bijkomende studies met de zoektermen "Irritable bowel syndrome" (MESH term) + "laxatives" (MESH term). Dit leverde via Cochrane één nuttige review op die een effectiviteit aantoont van laxativa bij chronische constipatie, maar bij patiënten zonder het PDS (30). Via Pubmed werd één nuttige overzichtsstudie weerhouden die eveneens stelt dat osmotische laxativa nuttig zijn om constipatie te behandelen maar dat dit geen effect heeft op de buikpijn (31).

NICE beveelt aan om de dosissen van laxativa aan te passen naargelang de klinische respons, met behulp van de Bristol Stool Form Scale (7). Laxativa worden volgens de NHG-aanbeveling bij voorkeur niet langer dan twee weken gebruikt (6). NICE geeft geen advies over de duur van gebruik en baseert zijn aanbeveling op studies die het gebruik van macrogol minimum 4 weken bestudeerden (7). Ook AGA geeft hierover geen advies (13). NHG geeft geen wetenschappelijke onderbouwing voor zijn advies, maar er is de vrees voor elektrolytenstoornissen bij langdurig gebruik. Wegens de beperkte wetenschappelijke onderbouwing werd beslist om deze aanbeveling weg te laten.

De aanbeveling is toepasbaar in de Belgische zorgcontext aangezien de bestudeerde laxativa beschikbaar zijn. De kostprijs is sterk variërend en kan hoog oplopen indien patiënten dit dagelijks gebruiken (kostprijs variërend van 14 euro voor 30 zakjes tot 26 euro voor 50 zakjes).

De bijwerkingen komen minder vaak voor indien er een lagere dosis wordt gebruikt (7). De voornaamste bijwerking is gasvorming in de buik, welke klachten van buikpijn kunnen geven (7). Lactulose geeft meer abdominale bijwerkingen (door gasvorming) dan macrogol, daarom wordt bij patiënten met PDS macrogol geprefereerd boven lactulose (6,7). Ook kunnen laxativa zorgen voor elektrolytenstoornissen. Zo kan overdosage van lactulose (en in mindere mate van macrogol) zorgen voor hypokaliëmie (7,BCFI). NICE geeft als bijkomende bijwerkingen van lactulose en macrogol flatulentie, buikkrampen, diarree, nausea en dehydratatie (7).

Er wordt een GRADE 2B gegeven omdat de onderbouwende studies RCT's met beperkingen zijn. De grote meerderheid van de RCT's, waarop de aanbevelingen gebaseerd waren, gebeurden namelijk bij patiënten zonder het PDS. NHG gaf aan dat de aanbeveling van matige kwaliteit was en NICE gaf, net als AGA, een laag niveau van bewijskracht.

2.2.6. Linaclotide

Oorspronkelijke aanbeveling (Duodecim)	*Geadapteerde aanbeveling*
Linaclotide is more effective than placebo in the treatment of constipation-predominant IBS.	Linaclotide kan gebruikt worden in de behandeling van PDS bij patiënten met hardnekkige constipatie waarbij de andere aanbevolen laxativa geen effect hebben gehad en indien de patiënten meer dan 12 maanden last hebben van constipatie (**GRADE 2B**).

Toelichting tot de aanbeveling

Gezien er nog beperkte ervaring is met het gebruik in de eerste lijn wordt aanbevolen om linaclotide in tweede lijn te gebruiken. Linaclotide wordt bij voorkeur drie maanden ingenomen vooraleer het effect wordt geëvalueerd.

Basis voor de aanbeveling

Deze aanbeveling heeft in de Duodecim-richtlijn geen onderbouwing of GRADE (3). In de NHG-richtlijn wordt het niet besproken (6). De NICE-aanbeveling komt uit de update van de richtlijn in 2015 en is gebaseerd op acht studies uit de surveillance review uit 2013 met een publicatiedatum van 2011 t.e.m. 2013 (32). Deze acht studies zijn allen preklinische studies of vergelijkingen met placebo (32). NICE concludeert dat linaclotide eventueel nuttig kan zijn bij patiënten met klachten van constipatie en beveelt aan om linaclotide enkel te gebruiken in specifieke omstandigheden (verschillende soorten laxativa aan maximale dosissen hebben niet geholpen en constipatie in de afgelopen 12 maanden) (32). In het surveillance report uit 2016 wordt de aanbeveling van 2015 niet veranderd (16). De AGA-aanbeveling is gebaseerd op drie studies die het gebruik van linaclotide vergeleken met placebo (publicatiedatum 2010-2012) en raadt het gebruik van linaclotide bij patiënten met PDS-C aan (13). Linaclotide heeft volgens AGA een effect op de abdominale pijn, zorgt voor een toename van het aantal spontane defecaties en voor een vermindering van de algemene symptomen van het PDS (13).

De courantheid werd onderzocht met de zoektermen "irritable bowel syndrome" (MESH term) + Linaclotide (Geen MESH term). Er werden twee andere reviews gevonden (33,34). Deze twee reviews bevestigen dat linaclotide werkzaam kan zijn bij patiënten met PDS en klachten van constipatie (33,34).

NICE raadt aan om linaclotide minimum drie maanden te gebruiken vooraleer het effect te evalueren (32).

De voornaamste bijwerkingen van linaclotide zijn diarree en flatulentie (3,13). In de Folia van 2016 worden ook nausea en abdominale pijn als bijwerkingen gegeven (35).

Linaclotide heeft in België als indicatie matig tot ernstig PDS met constipatie bij volwassenen (BCFI). Het wordt in de Folia van 2016 echter niet aangeraden als middel van eerste keuze wegens de hoge kostprijs (56,50€ voor 28 comprimés) en het gebrek aan vergelijkende gegevens met andere laxativa (35). De toepasbaarheid in België is dus beperkt in de eerste lijn en bijgevolg wordt momenteel aanbevolen om linaclotide in tweede lijn te gebruiken.

GRADE 2B wordt toegekend omdat er nog onduidelijkheid is over het gebruik van linaclotide bij patiënten met PDS en klachten van constipatie. Dit is voornamelijk omdat er geen vergelijkende studies zijn met andere laxativa (7,13). Ook zijn de werkzaamheid en de veiligheid van linaclotide op lange termijn nog niet gekend (35). Het betreft dus RCT's met beperkingen. NICE en Duodecim geven geen GRADE maar AGA geeft een hoog niveau van bewijskracht. Hierdoor wordt een vermoeden van

publicatiebias gegenereerd. Er is een onzekere balans tussen de voor- en nadelen, het is een zeer duur geneesmiddel en er is nog weinig expertise in de eerste lijn.

2.2.7. Kruidengeneesmiddelen

Oorspronkelijke aanbeveling (Duodecim)	*Vertaalde aanbeveling*
There is insufficient scientific evidence on the effect of the so-called natrual remedies. Because of possible adverse effects, these remedies cannot be recommended for the treatment of IBS. **(D)**	Wegens onvoldoende wetenschappelijk bewijs en het risico op bijwerkingen wordt het gebruik van kruidengeneesmiddelen niet aangeraden in de behandeling van het PDS.

Basis voor de aanbeveling

De Duodecim-aanbeveling is gebaseerd op een Cochrane review uit 2006 (36). Deze review toonde aan dat sommige kruidengeneesmiddelen de symptomen kunnen verbeteren maar dat de resultaten van bepaalde onderzoeken met voorzichtigheid dienen te worden geïnterpreteerd wegens slechte methodologie, kleine onderzoeksgroepen en geen bevestigende gegevens (36). NICE geeft geen aanbeveling maar wel een suggestie tot verder onderzoek (7). Er wordt gesteld dat de resultaten uit de reviews soms een klinisch effect op de symptomen van het PDS aangeven maar dat de evidentie beperkt is en onvoldoende om aanbevelingen te doen wegens heterogene data (7).

De courantheid werd gecontroleerd met de zoektermen "irritable bowel syndrome" (MESH term) + “herbal medicine” (MESH term) met een zoekperiode van 2006-2018. In Cochrane werden geen nieuwe reviews gevonden. In PubMed werd één nieuwe RCT gevonden (37). Deze RCT toonde aan dat Chinese kruidengeneesmiddelen de symptomen van PDS-D verminderen, de tevredenheid over de darmen en de consistentie van de stoelgang doet toenemen en krampen en harde stoelgang doet verminderen (37). Het betrof een kleine studie met 50 patiënten die kruiden kregen en 58 patiënten die placebo kregen (37).

Gezien de zeer lage GRADE bij Duodecim en de afwezigheid van een GRADE bij NICE wordt beslist om geen GRADE te geven.

2.2.8. Antidepressiva

Hieronder volgt eerst de algemene informatie over antidepressiva uit de richtlijnen en vervolgens worden TCA en SSRI apart besproken.

Het gebruik van antidepressiva wordt door alle richtlijnen aanbevolen bij patiënten met PDS zoals te zien in tabel 1 op pg. 13. Duodecim en AGA bevelen een gebruik aan zonder voorwaarden maar NHG geeft twee voorwaarden voor het gebruik van antidepressiva (langdurig persisterende klachten en een ernstig verminderde kwaliteit van leven) (3,6,13). Ook de NICE-richtlijn geeft aan om antidepressiva enkel te gebruiken als behandeling in de tweede lijn indien laxativa, loperamide en spasmolytica niet helpen (7).

Duodecim raadt het gebruik van TCA aan bij buikpijn en het gebruik van SSRI bij een vermindering van de levenskwaliteit (3). De Duodecim-aanbeveling rond TCA is gebaseerd op de meta-analyse van Jackson uit 2000 die gebaseerd is op twaalf RCT’s met TCA en mianserine (38). Deze meta-analyse geeft als resultaat dat de behandeling van pijn bij het PDS effectief (NNT 3.2) lijkt te zijn, maar dat verder onderzoek nodig blijft om te zien of dit effect onafhankelijk is van het effect van de behandeling op depressie als comorbiditeit (38). De Duodecim-aanbeveling rond SSRI is gebaseerd op meerdere studies die concluderen dat SSRI in vergelijking met placebo effect hebben op de angst, depressieve gevoelens en somatische klachten, kortom het algemeen welbevinden van de patiënt met PDS, maar geen rechtstreeks effect op de gastro-intestinale symptomen van het PDS (3).

De NHG-aanbeveling is gebaseerd op de Cochrane review van Ruepert uit 2011 (17). Deze review geeft als resultaat dat antidepressiva een gunstig effect hebben op het algemeen welbevinden, de symptomen en in mindere mate op de buikpijn (17). NHG geeft geen voorkeur voor een bepaald antidepressivum, maar de review van Ruepert geeft aan dat SSRI significant beter scoren op algemeen welbevinden en dat TCA significant beter scoren op buikpijn en symptoomscores (3,17). De NHG-aanbeveling raadt aan om bij de keuze tussen SSRI en TCA rekening te houden met het specifieke bijwerkingenprofiel van de antidepressiva en met de patiëntenkenmerken (6). Met het bijwerkingenprofiel bedoelt NHG vooral het mogelijks toenemen van constipatie bij gebruik van TCA en het gevaar op zowel diarree als constipatie bij gebruik van SSRI (6).

De oorspronkelijke aanbeveling van NICE rond TCA en SSRI is gebaseerd op dertien studies waarvan één Cochrane review (publicatiedatum 1982-2007) en de conclusie is dat TCA effectief zijn in de behandeling van abdominale symptomen van het PDS (7). Slechts vier studies gebeurden in eerste lijn (7). SSRI bleken geen significante reductie te geven op het opgeblazen gevoel, de stoelgang, de levenskwaliteit (als er geen co-morbiditeit depressie is) en de buikpijn (7). In de surveillance review van NICE werden drie studies geëvalueerd (2014-2015) met als besluit dat TCA mogelijk effectief zijn maar dat SSRI mogelijk niet effectief zijn in de behandeling van de algemene symptomen van het PDS (16). Daarom werd door NICE beslist om SSRI enkel te gebruiken indien TCA geen effect geven bij de patiënt (16).

De AGA-aanbeveling over TCA is gebaseerd op acht RCT's die allen geanalyseerd werden in de review van Ruepert (13,17). Zoals hierboven besproken geeft deze review aan dat TCA significant beter scoren op buikpijn en symptoomcontrole en SSRI significant beter scoren op algemeen welbevinden (17). AGA adviseert tegen het gebruik van SSRI en baseert zich hiervoor op vijf RCT'S (publicatiedatum 2003-2010) (13). Deze RCT's concludeerden dat SSRI niet significant de algemene symptomen, het algemeen welbevinden of de buikpijn verbeteren bij patiënten met PDS en de kwaliteit van evidentie is laag door inconsistentie en imprecisie (13).

Mede voor de toepasbaarheid in de Belgische zorgcontext werd gekeken naar het Belgische artikel van Minerva (39). Dit artikel bespreekt de review van Ford uit 2009 die ook door de richtlijn van AGA gebruikt werd en geeft als conclusie dat er enkele argumenten te vinden zijn in het voordeel van TCA en SSRI voor de behandeling van het PDS (39).

In het kader naar het onderzoek van de courantheid werd bijkomend gezocht met de zoektermen "Irritable bowel syndrome" (MESH term) + "Antidepressive Agents" (MESH term). Dit gaf in Cochrane geen nieuwe reviews maar wel drie nuttige studies. Deze studies dateren echter van voor de surveillance review uit 2016 en werden niet weerhouden. Ook in Pubmed werden geen nieuwe studies gevonden.

2.2.8.1. TCA

Oorspronkelijke aanbeveling (Duodecim)	*Geadapteerde aanbeveling*
Abdominal pain is also treated with tricyclic antidepressants (amitriptyline, trimipramine, clomipramine, doxepine) and with the tetracyclic antidepressant mianserin. **(A)**	Overweeg het gebruik van tricyclische antidepressiva bij PDS-patiënten met therapieresistente klachten van buikpijn. **(GRADE 2B)**

Toelichting tot de aanbeveling

Er wordt aangeraden om te starten met een lage dosis (10 mg 's avonds), die langzaam verhoogd kan worden naar een target level van 25 tot 100 mg (meestal ligt de dagelijkse dosis onder de 30 mg).

Het effect van de TCA kan pas na vier weken worden geëvalueerd. Er wordt aangeraden om de behandeling gedurende 6 tot 12 maanden te continueren en hierna langzaam af te bouwen.

Basis voor de aanbeveling

De langzame opbouw van de dosering met een normale dagelijkse dosis onder de 30 mg wordt zowel aangeraden door Duodecim als door NICE (3,7). In de studies worden vaak hoge doseringen gebruikt (doseringen die gebruikt worden bij depressies, niet bij neuropathische pijn) (6). Zowel Duodecim als NICE raden aan om de behandeling met TCA 6 tot 12 maanden te continueren en de patiënten regelmatig op te volgen (3,7).

Nadeel van TCA zijn de vele bijwerkingen, die zorgen voor enige terughoudendheid in het gebruik (3,6). De bijwerkingen van antidepressiva bij patiënten met PDS in de huisartsenpraktijk zijn ook niet goed onderzocht (6). AGA gebruikt enkel studies die bijwerkingen van TCA bij patiënten zonder het PDS onderzochten (13). Bijwerkingen zijn de gekende anticholinergische bijwerkingen zoals toename van constipatie, droge mond, vermoeidheid en verwarring en komen volgens Duodecim voor bij 30% van de gebruikers (3,6). In onderzoeken bij neuropathische pijn werden NNH's gevonden van 28 (18 tot 69) voor amitriptyline en 16 (8 tot 436) voor venlafaxine (6). NICE stelt dat de bijwerkingen van TCA minder zullen voorkomen omdat er met lagere dosissen behandeld wordt bij patiënten met het PDS dan bij patiënten met een depressie (7).

De aanbeveling is toepasbaar in de Belgische zorgcontext. TCA zijn gekend, worden regelmatig gebruikt bij neuropathische pijn en hebben een lage kostprijs. De onderliggende RCT's handelen meestal over TCA die beschikbaar zijn in België. Mianserine wordt in België niet geklasseerd onder TCA en wordt niet vaak gebruikt. BCFI geeft als indicatie neuropathische pijn of depressie voor TCA en enkel depressie als indicatie voor mianserine (BCFI). Het gebruik van TCA bij het PDS is dus een off-label gebruik.

GRADE 2B wordt gegeven voor het gebruik van TCA bij buikpijn omdat het gebaseerd is op RCT's met beperkingen. NHG geeft een bewijs van goede kwaliteit, Duodecim geeft een A, NICE geeft een matig niveau van evidentie en AGA een lage kwaliteit van evidentie. Er is een onzeker evenwicht tussen de voor- en nadelen, de kostprijs is haalbaar en het is toepasbaar in België.

2.2.8.2. SSRI

Oorspronkelijke aanbeveling (Duodecim)	*Geadapteerde aanbeveling*
Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) improve the quality of life in patients with chronic refractory IBS. **(C)**	Overweeg het gebruik van SSRI bij patiënten met therapieresistente klachten van het PDS en een gedaalde levenskwaliteit **(GRADE 2C)**

Toelichting tot de aanbeveling

Er wordt aangeraden om de SSRI gedurende vier weken in te nemen vooraleer het effect kan worden geëvalueerd en de behandeling hierna gedurende 6 tot 12 maanden te continueren.

Basis voor de aanbeveling

Zowel NICE als Duodecim raden aan om de behandeling 6 tot 12 maanden te continueren en de patiënten regelmatig op te volgen (3,7).

De bijwerkingen van SSRI zijn volgens studies bij patiënten zonder het PDS minder frequent dan bij het gebruik van TCA (7). Echter, zoals eerder vermeld, vermoedt NICE dat deze bijwerkingen minder zullen voorkomen aangezien er bij TCA behandeld wordt met lagere dosissen (7). De bijwerkingen

van SSRI zijn gastro-intestinale ongewenste effecten (nausea, diarree), centrale ongewenste effecten (hoofdpijn, slapeloosheid, duizeligheid, agitatie, sedatie), hyponatriëmie, serotoninesyndroom, beven, bloedingen en bij citalopram en escitalopram het gevaar op verlenging van het QT interval (BCFI).

De aanbeveling is toepasbaar in de Belgische zorgcontext. SSRI zijn gekend, worden regelmatig gebruikt bij patiënten met depressie en hebben een lage kostprijs. De onderliggende RCT's handelen over SSRI die beschikbaar zijn in België, zoals citalopram, paroxetine en fluoxetine. Het gebruik van SSRI als behandeling van het PDS gebeurt off-label.

GRADE 2B wordt toegekend omdat het gebaseerd is op RCT's met beperkingen. Duodecim geeft een C, NHG geeft een bewijs van goede en matige kwaliteit, NICE geeft een matig niveau van evidentie en AGA een lage kwaliteit. Er is een onzeker evenwicht tussen de voor- en nadelen, de kostprijs is haalbaar en het is toepasbaar in België.

2.2.9. Overige geneesmiddelen

Twee aanbevelingen uit de Duodecim-richtlijn werden van in het begin niet weerhouden in de geadapteerde richtlijn. Deze beslissingen worden hieronder kort toegelicht voor de volledigheid.

Oorspronkelijke aanbeveling (Duodecim)	*Geadapteerde aanbeveling*
Treatment-refractory diarrhoea may sometimes be caused by bile acid malabsorption, which is treated with cholestyramine.	Aanbeveling niet overgenomen

Toelichting

Cholestyramine is in België gekend als Colestyramine, met als indicatie diarree door malabsorptie van galzouten (BCFI). In België bestaat er dus geen indicatie tot het gebruik van colestyramine bij patiënten met het PDS. Tevens werd colestyramine in geen enkele andere richtlijn bestudeerd of besproken (niet in NHG, niet in NICE en niet in AGA). In de Folia uit 2002 wordt vermeld dat colestyramine soms wordt gebruikt bij refractaire diarree, maar eveneens dat er geen degelijke studies beschikbaar zijn (40). Daarom werd beslist om deze aanbeveling niet te weerhouden.

Oorspronkelijke aanbeveling (Duodecim)	*Geadapteerde aanbeveling*
Rifaximin alleviates the symptoms of non-constipation type IBS.	Aanbeveling niet overgenomen

Toelichting

Rifaximine wordt door de Duodecim en de AGA richtlijn voorgesteld bij de behandeling van de symptomen van niet-constipatie gerelateerd PDS (3,13). Dit wordt echter niet besproken in de NICE of de NHG richtlijn en in het BCFI bestaat het PDS niet als indicatie tot gebruik van rifaximine (BCFI). De enige indicatie in België is het gebruik ter preventie van recidieven van episoden van hepatische encefalopathie bij patiënten met chronische leverinsufficiëntie (41). Daarom werd beslist om deze aanbeveling niet te weerhouden.

Vraagstelling 2: Welke dieetadviezen zijn aangewezen bij patiënten met PDS?

2.2.10. Algemene voedingsadviezen

Oorspronkelijke aanbeveling (Duodecim)	*Geadapteerde aanbeveling*
Diet is the essential treatment mode. The abdominal complaints are worsened by eating in more than half of patients with IBS. Caffeine-containing drinks, dietary supplements, fatty foods as well as bran may worsen the symptoms. Sometimes a decrease in dietary fat intake may alleviate the symptoms.	Voor patiënten met het PDS gelden de algemene richtlijnen van het Vlaams Instituut Gezond Leven (omgekeerde voedingsdriehoek), met uitzondering van het minimale vezeladvies. Deze adviezen kunnen individueel aangepast worden indien patiënten een duidelijke relatie ervaren tussen de inname van bepaalde voedingsmiddelen en de klachten van het PDS.

Toelichting tot de aanbeveling

Bijkomende tips zijn het aanraden van het gebruik van havermout en lijnzaad (één lepel per dag) en het beperken van het gebruik van tarwe, resistent zetmeel, sorbital (artificiële zoetstof in suikervrije voeding), cafeïne-houdende dranken, alcohol en bruisende dranken, vettig voedsel en zemelen.

Basis voor de aanbeveling

De Duodecim-richtlijn geeft enkele adviezen zonder onderbouwende studies. De geadapteerde aanbeveling in deze masterproef is gebaseerd op de aanbeveling van NHG (6). Deze stelt dat er primair aan alle patiënten met PDS algemene voedingsadviezen dienen gegeven te worden omdat het niet mogelijk is om specifieke voedingsrichtlijnen op te stellen die bij een groot deel van de patiënten PDS-klachten zouden verminderen (6). Deze voedingsrichtlijnen zijn gebaseerd op de Nederlandse richtlijnen Goede Voeding van de Gezondheidsraad uit 2006 (6). De NICE-aanbeveling geeft algemene voedingsadviezen die bekomen zijn via consensus. Deze aanbevelingen zijn (7): Eet op regelmatige tijdstippen en neem tijd om te eten; vermijd om maaltijden over te slaan of een lange tijd tussen maaltijden te laten. Drink minimum acht glazen vocht per dag, voorkeur voor water of niet-cafeïne houdende dranken zoals kruidenthee. Beperk thee en koffie tot drie tassen per dag. Beperk alcohol en bruisende dranken. Er worden ook specifieke voedingsadviezen voor patiënten met PDS gegeven in de NICE-aanbeveling, namelijk: Beperk vers fruit tot drie porties van gemiddeld 80 gram per dag. Beperk de inname van resistant starch (resistent zetmeel, zetmeel dat niet verteerd wordt en intact de dikke darm bereikt). Dit zetmeel wordt vaak gevonden in verwerkt voedsel of voedsel dat opnieuw opgewarmd wordt. Patiënten met diarree dienen sorbital te vermijden, dit is een artificiële zoetstof die gevonden wordt in suikervrij snoep (zoals kauwgom) en suikervrije dranken. Patiënten met gasvorming en een opgeblazen buik kunnen nut hebben van het eten van havermout (zoals in havermoutpap of bepaalde ontbijtgranen) en lijnzaad (tot één lepel per dag).

De algemene voedingsadviezen zijn toepasbaar in België aangezien de Nederlandse adviezen grotendeels overeen komen met de Belgische voedingsadviezen, afkomstig van het Vlaams Instituut Gezond Leven (42). Deze zijn gebaseerd op de aanbevelingen van de Hoge Gezondheidsraad van België (42). De NICE adviezen komen ook overeen, zoals de inname van water, het aantal stukken fruit (maximum drie), beperken van frisdranken, koffie en alcohol. Uitzonderingen zijn de beperkingen specifiek voor patiënten met PDS en diarree of gasvorming. Voor het gebruik van havermout en lijnzaad wordt verwezen naar paragraaf 2.2.12. NICE geeft aan dat normale voedingsadviezen over het gebruik van vezels en melkproducten de symptomen bij patiënten met PDS juist kunnen verergeren (7). Dit komt deels overeen met de adviezen van Duodecim, namelijk dat cafeïne-houdende dranken, dieetsupplementen, vettig voedsel en zemelen de symptomen van het PDS kunnen verergeren (3). Duodecim geeft als bijkomend advies dat het verminderen van vetinname de symptomen kan verbeteren (3).

Er wordt geen GRADE gegeven omdat er geen wetenschappelijke onderbouwing is voor deze richtlijn. Duodecim, NHG en NICE bekwamen hun aanbeveling d.m.v. consensus en geven ook geen GRADE.

2.2.11. Eliminatiedieet

De Duodecim-richtlijn splitst deze aanbeveling op in twee diëten, namelijk het FODMAP dieet en het glutenvrij dieet, en geeft geen voorkeur voor een bepaald dieet (3). Ook NICE stelt dat er verschillende eliminatiediëten mogelijk zijn en dat deze allen een kans hebben om de symptomen van het PDS te verbeteren (16). Afhankelijk van het type patiënt en de voorkeur van de patiënt kan het ene dieet de voorkeur krijgen over het andere dieet (16). Bijgevolg wordt ook door ons geen voorkeur gegeven.

Voor de Duodecim-aanbeveling wordt geen bron gegeven (3). NHG geeft geen aanbevelingen over eliminatiediëten (6). De NICE-aanbeveling handelt over alle eliminatiediëten samen en is gebaseerd op twee RCT's, drie reviews en 14 niet-gerandomniseerde studies (7). Deze gebeurden allen in de tweede lijn (7). Er werd geconcludeerd dat er (zwakke) evidentie was voor het gebruik van eliminatiediëten bij patiënten met PDS (7). In de surveillance report van NICE uit 2016 staat dat nieuwe evidentie de aanbeveling wellicht niet zal veranderen (16).

2.2.11.1. FODMAP dieet

Oorspronkelijke aanbeveling (Duodecim)	*Geadapteerde aanbeveling*
A 4- to 6- week dietary trial with avoidance of FODMAP carbohydrates is recommended for patients who suffer from abdominal distansion and pain.	Het volgen van een proefbehandeling met het 4 à 6 weken durend FODMAP dieet kan overwogen worden bij patiënten met het PDS indien gewone voedings-en levensstijladviezen niet helpen.

Toelichting tot de aanbeveling

De term FODMAP is een afkorting van Fermenteerbare Oligosachariden (o.a. in tarweproducten, ui), Disachariden (in zuivel), Monosachariden (in fruit en groenten) en Polyolen (in zoetstoffen, fruit en groenten) (3). Het dieet bestaat eruit om deze FODMAP-koolhydraten gedurende vier tot zes weken volledig te vermijden (3). Hierna worden de koolhydraten stap voor stap opnieuw toegevoegd op geleide van de klachten (3). Het FODMAP dieet wordt best onder begeleiding van een diëtist uitgevoerd.

Basis voor de aanbeveling

Twee recente publicaties toonden het effect aan van het FODMAP dieet op symptomen van het PDS. De surveillance review van NICE uit 2016 is gebaseerd op vijf nieuwe studies (publicatiedatum 2008-2015) die aangeven dat het FODMAP dieet leidt tot een reductie van de ernst van de symptomen bij patiënten met PDS (16). Minerva publiceerde in 2017 een nuttig artikel over de studie van Eswaran uit 2016 (43). Hieruit kwam naar voor dat zowel het FODMAP dieet als de algemene voedingsadviezen de klachten van het PDS kunnen verminderen (43).

Duodecim en NICE raden de hulp van een diëtist aan bij eliminatiediëten om tekorten te vermijden (3,7).

Voor de toepasbaarheid in de Belgische zorgcontext dient men rekening te houden met het feit dat de kosten voor de hulp van diëtisten momenteel nog niet terugbetaald worden voor de behandeling van patiënten met het PDS. Voor het FODMAP dieet zijn veel opvolgafspraken nodig. Bijgevolg is dit een dure behandeling indien men dit onder begeleiding van een diëtist dient te doen. Mede daarom,

en met inachtneming van het resultaat van het artikel van Minerva en de aanbeveling van NICE, werd beslist om het FODMAP dieet als bijkomende behandeling te beschouwen na het proberen van algemene voedings-en levensstijladviezen. Er zijn ook geen studies voorhanden die de langetermijneffecten van het FODMAP dieet hebben onderzocht (geen studies die langer dan 6 weken duurden) (16).

Door Duodecim wordt geen GRADE gegeven en NICE geeft een zwak niveau van bewijskracht. Aangezien er ook door ons weinig onderbouwende studies werden gevonden, wordt beslist om geen GRADE toe te kennen.

2.2.11.2. Glutenvrij dieet

Oorspronkelijke aanbeveling (Duodecim)	*Geadapteerde aanbeveling*
Gluten-free diet meant for persons with coeliac disase has been shown to alleviate symptoms of IBS.	Het volgen van een glutenvrij dieet kan overwogen worden bij patiënten met het PDS indien gewone voedings-en levensstijladviezen niet helpen.

Toelichting tot de aanbeveling

Het glutenvrij dieet wordt best onder begeleiding van een diëtist uitgevoerd.

Basis voor de aanbeveling

Duodecim geeft mee dat het glutenvrij dieet bij patiënten met PDS zonder coeliakie gebaseerd is op de sensitiviteit van deze patiënten voor proteïnes of koolhydraten in haver (3). De aanbeveling werd aangepast zodat deze overeenkomt met de aanbeveling van het FODMAP dieet en is gebaseerd op de aanbeveling van NICE.

Duodecim en NICE raden de hulp van een diëtist aan bij eliminatiediëten om tekorten te vermijden (3,7).

Voor de toepasbaarheid in de Belgische zorgcontext dient men rekening te houden met het feit dat de kosten voor de hulp van diëtisten momenteel nog niet terugbetaald worden voor de behandeling van patiënten met het PDS.

Door Duodecim wordt geen GRADE gegeven, NICE geeft een zwak niveau van bewijskracht en er zijn geen andere onderbouwende studies beschikbaar. Daarom wordt beslist om geen GRADE toe te kennen.

2.2.12.Vezelinname

Oorspronkelijke aanbeveling (Duodecim)	*Geadapteerde aanbeveling*
Intake of soluble fibre or psyllium is recommended in constipation-predominant IBS. Soluble fibre improves overall symptoms and constipation but not abdominal pain in irritable bowel syndrome. In the long-term management of constipation-predominant IBS, also insoluble fibre is recommended (whole grain bread, bran, linseed etc). **(A)**	Er kan overwogen worden om oplosbare vezels (zoals isphagula, psylliumvezels of zwelmiddelen) te gebruiken bij patiënten met het PDS met buikkrampen en/of constipatie (**GRADE 2C**). In de lange termijn behandeling van PDS-C is ook het gebruik van onoplosbare vezels mogelijk (zoals mais, haver, zemelen, lijnzaad of volle granen brood).

Toelichting tot de aanbeveling

Het gebruik van oplosbare vezels dient na enkele weken geëvalueerd te worden.

Bij het gebruik van onoplosbare vezels dient men de inname gradueel op te bouwen.

Basis voor de aanbeveling

De Duodecim-aanbeveling is gebaseerd op de review van Bijkerk uit 2004 (44). Deze review handelt niet over de eerstelijnszorg en concludeert dat oplosbare vezels de algemene symptomen en constipatie verminderen maar geen effect hebben op de buikpijn bij patiënten met PDS (44). Duodecim raadt daarom het gebruik van oplosbare vezels en psylliumvezels aan bij patiënten met het PDS én constipatie (3). Bijkerk et al. concludeert dat onoplosbare vezels de symptomen van het PDS kunnen verergeren maar Duodecim raadt de inname op lange termijn toch aan mits graduele opbouw van de inname (3,44).

De NHG-aanbeveling is gebaseerd op de Cochrane review van Ruepert 2011 met twaalf studies over zwelmiddelen (publicatiedatum 1976 en 2005) (17). Ruepert concludeerde dat er geen evidentie is voor het effect van zwelmiddelen bij patiënten met PDS en er was hierbij geen verschil tussen het gebruik van oplosbare of onoplosbare vezels (17). NHG raadt aan om het gebruik van vezels in het algemeen te beperken bij patiënten met PDS maar raadt het gebruik van zwelmiddelen (met sterke voorkeur voor psylliumvezels) aan bij alle patiënten met PDS, zowel met constipatie als met diarree (6).

De NICE-aanbeveling is gebaseerd op 20 studies (publicatiedatum 1977- 2005) waarvan slechts één studie in eerste lijn werd uitgevoerd en waarvan tien studies ook gebruikt werden in de Cochrane review waarop de NHG-aanbeveling is gebaseerd (7). Deze studies toonden het effect aan van oplosbare vezels en waren gebaseerd op de inname van supplementen zoals isphagula (7). NICE besliste om voeding die oplosbare vezels bevat aan te bevelen, zoals haver, en raadt het gebruik van onoplosbare vezels af bij patiënten met PDS (7). De surveillance review van NICE uit 2016 is gebaseerd op vier extra studies (publicatiedatum 2008-2015) die concludeerden dat oplosbare vezels effect hebben in vergelijking met placebo maar onoplosbare vezels niet (16). Er werd door ons een bijkomende zoektocht uitgevoerd met de zoektermen "irritable bowel syndrome" (MESH term) + "Dietary Fiber" (MESH term) wat twee nieuwe reviews opleverde. De review van Chouinard concludeert dat er beperkte evidentie is om psylliumvezels aan te raden als behandeling van symptomen van het PDS (45). Er werd ook een update gevonden van de review van Bijkerk uit 2004 (46). Deze studie in de huisartsenpraktijk wordt besproken in het artikel van Minerva uit 2009 en toonde aan dat oplosbare vezels zoals psylliumvezels mogelijk effectief zijn voor de behandeling van abdominale pijn bij patiënten met PDS (47). In de Folia van 2009 wordt verwezen naar de review van Ford waaruit werd geconcludeerd dat oplosbare vezels een gunstig effect hebben op de symptomen van het PDS, maar onoplosbare vezels de symptomen zelfs kunnen verergeren (21).

De toepasbaarheid is in de Belgische zorgcontext afhankelijk van de soort oplosbare vezels die gebruikt worden. Wat betreft zwelmiddelen komt dit overeen met de toepasbaarheid in Nederland. NHG geeft aan dat zwelmiddelen vaak worden voorgeschreven in Nederland, relatief goedkoop zijn maar soms aanleiding geven tot relevante bijwerkingen zoals gasvorming (6). Psylliumvezels zijn momenteel nog moeilijker beschikbaar in België, ze worden niet besproken in het BCFI en er zijn bijgevolg geen doseringen beschikbaar.

De bijwerkingen van zwelmiddelen zijn winderigheid, darmkrampen en een opgeblazen gevoel (NHG, BCFI).

Aan de aanbeveling rond oplosbare vezels geeft Duodecim graad A als niveau van bewijskracht. NHG spreekt van een zwakke aanbeveling bij een lage kwaliteit van bewijs en NICE geeft ook vooral een laag niveau van evidentie. Daarom wordt ook aan onze aanbeveling over oplosbare vezels een laag niveau van bewijskracht gegeven (GRADE 2C). Er is inconsistentie tussen de verschillende richtlijnen over het gebruik van onoplosbare vezels, daarom wordt aan deze aanbeveling geen GRADE gegeven.

Deel 2: Implementatiefase

1. Methodologie

Het onderzoek in dit tweede deel bestond uit een toetsing van de geadapteerde richtlijn aan de praktijksituatie. In overleg met de promotoren werd alleen het medicamenteuze beleid getoetst en niet de dieetmaatregelen. De toetsing gebeurde in twee opeenvolgende stappen, namelijk eerst in onze eigen twee opleidingspraktijken en vervolgens in vier gebruikersgroepen. Hiervoor werd goedkeuring aangevraagd en verkregen bij het Ethisch Comité van de Universiteit Gent (zie bijlage nummer 3).

1.1. Toetsing in twee huisartsenpraktijken

Het doel van deze toetsing was nakijken in welke mate het therapeutisch beleid bij de patiënten in onze twee opleidingspraktijken overeenkomt met het beleid zoals het voorgesteld wordt in de geadapteerde richtlijn. Vervolgens werden deze gegevens omtrent het huidige beleid verzameld en meegenomen naar de presentatie in de gebruikersgroepen. Op die manier konden praktijkgegevens en aanbevelingen uit de richtlijn naast elkaar gepresenteerd worden voor feedback en commentaar van de deelnemende artsen.

De praktijktoetsing gebeurde in onze twee opleidingspraktijken, namelijk in huisartsenpraktijk De RinG en in huisartsenpraktijk De Tandem. De RinG is gelegen in stedelijk gebied en heeft 4 artsen (Dr. Regine Vantieghem, Dr. Dominique Saint Guilain, Dr. Mathias Cortvriendt en Dr. Julie Bakelandt) en 1 HAIO (Elien Cherlet). Deze praktijk heeft ongeveer 2500 patiënten. De tweede huisartsenpraktijk is huisartsenpraktijk De Tandem, is gelegen in landelijk gebied en heeft 2 artsen (Dr. Saskia Folens en Dr. Stéphanie Goigne) en 1 HAIO (Eline Vanlangendonck). Deze praktijk heeft ongeveer 1400 patiënten.

Per praktijk werden 10 patiënten geselecteerd. Dit gebeurde in overleg met de behandelende arts. Het voornaamste inclusiecriterium was dat het patiënten waren waarvan het PDS als actief zorgelement werd opgenomen. Andere inclusiecriteria waren patiënten die in het laatste jaar werden gezien in de praktijk en waarbij er (bij voorkeur) reeds één of meerdere keren werd verwezen naar de specialist met klachten gerelateerd aan het PDS. Al deze patiënten hadden een Globaal Medisch Dossier (GMD) in de praktijk. Het voornaamste exclusiecriterium was een leeftijd < 18 jaar. De rekrutering gebeurde door de behandelende arts en er werd ongeveer een zelfde aantal patiënten gerekruteerd door de verschillende huisartsen. Eén arts had geen patiënten die voldeden aan de zoekcriteria.

De patiënten werden opgebeld om toestemming te vragen en om een informed consent te ondertekenen. Van de 20 geïncludeerde patiënten werden volgende algemene gegevens uit het dossier overgenomen en geanonimiseerd: leeftijd, geslacht, praktijk, tijdstip diagnose en het type PDS. Vervolgens werd hun Elektronisch Medisch Dossier (EMD) verder nagekeken om de nuttige dossiergegevens betreffende de behandeling van het PDS te registreren. Dit gebeurde door middel van onderstaande tabellen:

Tabel 2: Welke geneesmiddelen werden/worden bij deze patiënt voorgeschreven door de **huisarts** voor klachten betreffende het prikkelbaredarmsyndroom?

Medicatie (frequentie inname, dosis)	Duur inname	Effect	Bijwerkingen	Waarom stop?

Tabel 3: Welke geneesmiddelen werden/worden bij deze patiënt voorgeschreven door een **specialist (gastro-enteroloog,** ….) voor klachten betreffende het prikkelbaredarmsyndroom?

Medicatie (frequentie inname, dosis)	Duur inname	Effect	Bijwerkingen	Waarom stop?

De verzamelde gegevens rond therapeutische aanpak werden vervolgens getoetst aan de geadapteerde richtlijn. Er werd in het bijzonder gelet op punten (de zgn. 'aandachtspunten') waar het beleid in de realiteit overeenkomt of afwijkt van hetgeen in de geadapteerde richtlijn wordt aanbevolen.

1.2. Toetsing in vier gebruikersgroepen

Het doel van deze toetsing was onderzoeken in welke mate het therapeutisch beleid bij de artsen in de vier gebruikersgroepen overeenkomt of afwijkt met het beleid zoals het voorgesteld wordt in de nieuwe richtlijn. Zo werd gecontroleerd of de aanbevelingen toepasbaar zijn op de Belgische zorgcontext. Bijkomend werd er bij de deelnemende artsen gepeild naar opmerkingen over de voorgestelde richtlijn. Met deze opmerkingen werden de uiteindelijke aanbevelingen in beschouwing genomen en aangepast.

De vier gebruikersgroepen bestonden uit twee lokale kwaliteitsgroepen (LOK) en twee seminariegroepen. In de twee LOK-groepen zaten in totaal 25 deelnemers. In de twee seminariegroepen namen in totaal 21 deelnemers deel (Seminariegroep 1 bevat 10 HAIO's en één stagecoördinator (STACO) en seminariegroep 2 bevat 9 HAIO's en 1 STACO). Eén STACO nam zowel deel aan de LOK als aan de seminariegroep en deze resultaten werden bijgevolg slechts éénmaal meegeteld. De resultaten worden opgedeeld tussen HAIO's en huisartsen en beide STACO's worden meegeteld in de huisartsengroep. Voor de specificaties van de gebruikersgroepen wordt verwezen naar paragraaf 2.2.

Aan het begin van de bijeenkomst vulden de deelnemers een vragenlijst in waarin werd gepeild naar hun voorstel van behandeling bij twee PDS-casussen (zie bijlage nummer 4). De antwoorden werden geanonimiseerd. Dit waren de opgaves van de casussen:

1. Vrouw 45 jaar. Sinds een 3-tal maanden af en toe episodes van buikpijn, krampend, over de volledige buik. Ong. 2 van dergelijke episodes per maand. Gaat gepaard met constipatie, soms 3 tot 5 dagen lang geen stoelgang. Maakt zich wat zorgen want tante (zus van haar vader) werd geopereerd aan darmkanker op 72-jarige leeftijd. Geen bloed in de stoelgang, geen melaena. Niet vermagerd, normale eetlust.

2. Man 25 jaar. Regelmatig consultaties in uw praktijk omwille van enkele dagen diarree en krampen, hierdoor problemen op het werk. Andere dagen normale stoelgang. Je vermoedt prikkelbaredarmsyndroom met diarree.

Na het invullen van de vragenlijsten werd de geadapteerde richtlijn voorgesteld. Deze presentatie verliep volgens een vast stramien. Per symptoom werd eerst een mondelinge rondvraag gehouden om te horen welke behandelingen de huisartsen meestal voorstellen. Vervolgens werden de aandachtspunten die uit het nazicht van de patiëntendossiers naar voor waren gekomen, voorgesteld en werd hierop een mondelinge discussie gevoerd. Tot slot werd onze geadapteerde richtlijn (per symptoom) voorgesteld en werd gevraagd of de huisartsen hiermee akkoord konden gaan of wat hun opmerkingen hierbij zouden zijn.

2. Resultaten

2.1. Toetsing in twee huisartsenpraktijken

In de huisartsenpraktijk De Tandem werden 4 patiënten gerekruteerd door Dr. Goigne, 4 patiënten door Dr. Folens en 2 patiënten door HAIO Eline Vanlangendonck. In de huisartsenpraktijk de R.in.G werden 3 patiënten gerekruteerd door Dr. Saint Guilain, 3 door Dr. Cortvriendt, 3 door Dr. Bakelandt en 1 door HAIO Elien Cherlet. De onderzoekspopulatie bestond uit vijf patiënten met PDS-D, elf patiënten met PDS-C en vier patiënten met PDS-G. De leeftijd varieerde van 19 tot 76 jaar, met een gemiddelde van 48 jaar. Er waren 17 vrouwen en 3 mannen.

Bij patiënten met **buikpijn** gaat de voorkeur naar een spasmolyticum in onze huisartsenpraktijken. Drie van de vijf patiënten met PDS-D, drie van de vier patiënten met PDS-G en zeven van de elf patiënten met PDS-C (totaal 13 van de 20 patiënten) kregen spasmolytica voorgeschreven ter vermindering van de krampen. Vaak werd er gewisseld tussen de verschillende spasmolytica.

Tabel 4: Medicamenteuze behandeling van buikpijn (resultaten uit de registratieformulieren):

Behandeling buikpijn	Totaal: 20	PDS-C: 11/20	PDS-D: 5/20	PDS-G: 4/20	Effect volgens patiënt
Otilonium (Spasmomen)	10/20 (50%)	4/11	3/5	3/4	4/10 effect 3/10 geen effect 3/10 effect niet gekend
Pepermuntolie (Tempocol)	7/20 (35%)	5/11	1/5	1/4	2/7 weinig effect 4/7 geen effect 1/7 effect niet gekend
Mebeverine (Duspatalin)	5/20 (25%)	1/11	3/5	1/4	3/5 effect 2/5 effect niet gekend
Butylhyoscine (Buscopan)	4/20 (20%)	1/11	3/5	0/4	1/4 effect 1/4 geen effect 2/4 effect niet gekend
Alverine (Spasmine)	3/20 (15%)	1/11	1/5	1/4	2/3 geen effect 1/3 effect niet gekend
Paracetamol	1/20 (5%)	1/11	0/5	0/4	

Bij patiënten met **diarree** gaat de voorkeur naar loperamide in onze huisartsenpraktijken. Probiotica worden ingenomen door vier van de vijf patiënten met PDS-D.

Tabel 5: Medicamenteuze behandeling van diarree (resultaten uit de registratieformulieren):

Behandeling diarree	Totaal: 9	PDS-D: 5/20	PDS-G: 4/20	Effect volgens patiënt
Loperamide (Imodium)	6/9 (67%)	4/5	2/4	3/6 effect 3/6 effect niet gekend
Probiotica met S. boulardii (Enterol)	2/9 (33%)	2/5	-	Effect niet gekend
Probiotica met lactobacillus	2/9 (33%)	2/5	-	1/2 geen effect 1/2 effect niet gekend

(Lacteol, Protectis)				
Racecadotril (Tiorfix)	1/9 (11%)	1/5	-	Effect niet gekend

In onze praktijken rapporteren 15 patiënten frequent **constipatie** (11 met PDS-C en 4 met PDS-G). Hierbij merken we dat de voorkeur gaat naar macrogol als behandeling.

Tabel 6: Medicamenteuze behandeling van constipatie (resultaten uit de registratieformulieren):

Behandeling constipatie	Totaal: 15	PDS-C: 11/20	PDS-G: 4/20	Effect volgens patiënt
Osmotisch werkende laxativa, type Macrogol	12/15 (80%)	9/11	3/4	11/12 effect 1/12 geen effect
Osmotisch werkende laxativa, type Lactulose	4/15 (27%)	2/11	2/4	3/4 effect 1/4 geen effect
Rectale laxativa	6/15 (40%)	6/11	-	Effect niet gekend
Zwelmiddelen (Colofiber)	1/15 (7%)	1/20	-	Effect niet gekend
Prucalopride (Resolor)	3/15 (20%)	3/11	-	2/3 effect 1/3 geen effect
Linaclotide (Constella)	3/15 (20%)	3/11	-	2/3 effect niet gekend 1/3 niet ingenomen want prijs
Kruidengenees-middelen	1/15 (7%)	1/11	-	Geen effect

Er wordt bij de patiënten met **therapieresistente klachten van het PDS** soms geopteerd voor een magistraal product dat bestaat uit een mengeling van buscopan en sulpiride (2/5 patiënten met PDS-D). Dit had bij één patiënt effect en bij de andere patiënt is het effect niet gekend. Bij zes andere patiënten werd sulpiride voorgeschreven (4/11 PDS-C en 2/4 PDS-G). Bij twee patiënten had dit effect, bij twee patiënten gaf dit geen effect en bij twee patiënten is het effect niet gekend. Bij één patiënt met PDS-D werd uiteindelijk een SSRI voorgeschreven door de specialist. Dit had een goed effect bij deze patiënt.

De aandachtspunten uit implementatiefase deel 1 die werden meegenomen naar implementatiefase deel 2 waren bijgevolg:

- Navraag naar het gebruik van paracetamol in de huisartsenpraktijken. Want wordt weinig gebruikt in onze praktijken en we vermoeden een onderrapportage.

- Is er bij de huisartsen in de gebruikersgroepen een voorkeur voor een bepaald spasmolyticum? Want er is een duidelijke voorkeur voor otilonium in onze praktijken.

- Hoe staan de huisartsen tegenover het gebruik van loperamide? Want dit wordt gebruikt bij twee derde van de patiënten met diarree en het PDS in onze praktijken.

- Bij onze praktijken is er een sterke voorkeur voor het gebruik van macrogol, is dit ook het geval in de andere gebruikersgroepen?

- Worden linaclotide en prucalopride vaak voorgeschreven door de huisartsen in de gebruikersgroepen?

- Hoe staan de huisartsen in gebruikersgroepen tegenover het gebruik van kruidengeneesmiddelen?

- Hoe staan ze tegenover gebruik van magistrale bereidingen bij patiënten met therapieresistente klachten van het PDS? En tegenover het gebruik van sulpiride of antidepressiva bij deze patiënten?

2.2 Toetsing in vier gebruikersgroepen

2.2.1. Demografische kenmerken van de deelnemers

		Huisartsen (LOK + STACO = 26)		**HAIO's** (N=19)	
		LOK Roeselare (N=11)	LOK Brugge + STACO (N=15)	Seminarie Aalter (N=10)	Seminarie Brugge (N=9)
Vrouwen / Mannen		11 / 0	11 / 4	9 / 1	3 / 6
Gem. leeftijd (range)		31 (27 – 33)	38 (31 – 61)	26 (25 – 27)	34 (26 – 59)
Stedelijk / Landelijk		5 / 6	10 / 5	4 / 6	7 / 2
Praktijk	Solo	0	1	2	1
	Duo	4	1	1	1
	Groep	7	13	7	6
	WGC	0	0	0	1

2.2.2. Resultaten uit vragenlijsten

Tabel 7: Medicamenteuze behandeling van buikpijn:

Behandeling buikpijn	Keuze	Totaal: 45	HAIO: 19	Huisarts: 26
Paracetamol	1e 2e 3e	15% (7/45) 4% (2/45) 2% (1/45)	5/19 - 1/19	2/26 2/26 -
NSAID	1e 2e 3e	- 2% (1/45) -	- 1/19 -	- - -
Otilonium (Spasmomen)	1e 2e 3e	58% (26/45) 18% (8/45) 4% (2/45)	9/19 6/19 1/19	17/26 2/26 1/26
Butylhyoscine (Buscopan)	1e 2e 3e	29% (13/45) 7% (3/45) 13% (6/45)	6/19 3/19 4/19	7/26 - 2/26
Pepermuntolie (Tempocol)	1e 2e 3e 4e	22% (10/45) 18% (8/45) 2% (1/45) 2% (1/45)	3/19 1/19 1/19 1/19	7/26 7/26 - -
Mebeverine (Duspatalin)	1e 2e 3e 4e	20% (9/45) 4% (2/45) - 2% (1/45)	2/19 1/19 - 1/19	7/26 1/26 - -
Alverine (Spasmine)	1e	2% (1/45)	-	1/26

	3e 5e	2% (1/45) 2% (1/45)	- 1/19	1/26 -
Antipsychotica (Sulpiride)	1e 2e 3e	- 2% (1/45) -	- 1/19 -	- - -

Tabel 8: Medicamenteuze behandeling van diarree:

Behandeling diarree	Keuze	Totaal: 45	HAIO: 19	Huisarts: 26
Loperamide (Imodium)	1e 2e 3e	29% (13/45) 10% (5/45) 4% (2/45)	7/19 1/19 1/19	6/26 4/26 1/26
Racecadotril (Tiorfix)	1e 2e	24% (11/45) 4% (2/45)	7/19 1/19	4/26 1/26
Probiotica met S. boulardii (Enterol)	1e 2e 3e	35% (16/45) 15% (7/45) 2% (1/45)	5/19 4/19 -	11/26 3/26 1/26
Probiotica met lactobacillus (Lacteol, Protectis)	1e 2e 3e	27% (12/45) 4% (2/45) 2% (1/45)	3/19 - -	9/26 2/26 1/26
Gelatinetannaat (Tasectan)	1e 2e	7% (3/45) 7% (3/45)	3/19 2/19	- 1/26
Blanco		2% (1/45)	-	1/26
Kruidengeneeskunde		2% (1/45)	-	1/26

Tabel 9: Medicamenteuze behandeling van constipatie:

Behandeling constipatie	Keuze	Totaal: 45	HAIO: 19	Huisarts: 26
Osmotisch werkende laxativa, type Macrogol	1e 2e	64% (29/45) 18% (8/45)	12/19 4/19	17/26 4/26
Osmotisch werkende laxativa, type Lactulose	1e 2e 3e	30% (14/45) 13% (6/45) 2% (1/45)	7/19 3/19 1/19	7/26 3/26 -
Zwelmiddelen (Colofiber)	1e 2e 4e	7% (3/45) 10% (5/45) 2% (1/45)	- 1/19 1/19	3/26 4/26 -
Prucalopride (Resolor)		-	-	-
Linaclotide (Constella)		-	-	-
Psylliumvezels	1e 2e 3e	10% (5/45) - 2% (1/45)	2/19 - 1/19	3/26 - -
Kruidengeneesmiddelen		2% (1/45)	-	1/26

Tabel 10: Medicamenteuze behandeling van therapieresistente klachten van PDS:

Behandeling	Keuze	Totaal: 45	HAIO: 19	Huisarts: 26
Linaclotide (Constella)	1e 2e	4% (2/45) 2% (1/45)	- 1/19	2/26 -
TCA	1e	27% (12/45)	4/19	8/26

SSRI	1e 2e	29% (13/45) 2% (1/45)	7/19 -	6/26 1/26
Verwijzing		6% (3/45)	0/19	3/26
Blanco/geen ervaring		13% (14/45)	7/19	7/26
Antipsychotica (Sulpiride)		2% (1/45)	0/19	1/26

2.2.3. Mondelinge feedback tijdens de presentatie

Pijnstilling en spasmolytica

Paracetamol werd vooral in de seminariegroepen spontaan geopperd als pijnstilling bij buikkrampen (voorgeschreven door 6 van de 19 deelnemers). Bij navraag in de LOK-groepen werd ervan uitgegaan dat paracetamol door de patiënten zelf soms spontaan wordt ingenomen.

NSAID werd door slechts één arts voorgesteld als behandeling van pijnklachten. Uit één LOK-groep (Brugge) kwamen sterke tegenkantingen tegen het gebruik van NSAID als pijnstilling bij het PDS, wegens de kans op gastro-intestinale bijwerkingen. Ook de andere gebruikersgroepen hadden vragen bij het gebruik van NSAID bij patiënten met PDS, vooral omdat ze vermoedden dat de gastro-intestinale bijwerkingen vaker zullen voorkomen bij patiënten met PDS.

De keuze gaat bij 58% van de deelnemers in de eerste plaats naar otilonium. Enkele artsen stelden dat otilonium vaak (op aanraden van de firma) langdurig wordt gegeven, gedurende drie maanden, want dan zou het erna nog enkele maanden doorwerken. Overigens wordt er gekozen voor pepermuntolie, psylliumvezels, mebeverine en butylhyoscine. Er wordt, zoals te zien in tabel 7, vaak overgeschakeld tussen de producten. De huisartsen stonden bij navraag allemaal open voor het gebruik van andere spasmolytica en gaven aan de spasmolytica onderling vaak te wisselen, zoals in de aanbeveling wordt aangeraden. Pepermuntolie was in één seminariegroep niet gekend en door enkele andere deelnemers werd dit gegeven bij flatulentie en diarree, niet bij pijn. Bij pepermuntolie klagen patiënten vaak over muntsmaak en op basis van ervaringen in de praktijk werd door enkele artsen opgemerkt dat dit weinig effect heeft.

Diarree

Loperamide wordt gebruikt als eerste keuze product door één derde van de huisartsen. Echter kwam uit de mondelinge feedback naar voor dat er een zekere weerstand is bij artsen t.o.v. het gebruik van loperamide, vooral vanuit de ervaring dat patiënten met infecties langer ziek zijn indien ze loperamide gebruiken. De deelnemers hadden het moeilijk met de aanbeveling om loperamide langdurig in te nemen in de behandeling van PDS-D. Er kwam de kanttekening dat patiënten met het PDS vaak afwisselend diarree en constipatie hebben (PDS-G) en dat loperamide in die gevallen te vermijden valt. Een andere opmerking is dat dit moeilijk te titreren is.

Men is in de gebruikersgroepen duidelijk geneigd om probiotica voor te schrijven, met een voorkeur voor probiotica met Lactobacillus (27% eerste keuze) en met S. Boulardii (35% eerste keuze). Probiotica met Bifidobacterium infantis (zoals Alflorex) waren slechts door één arts gekend.

Racecadotril (Tiorfix) wordt vooral voorgeschreven in de seminariegroepen. In totaal kiezen 24% van de artsen voor racecadotril als eerste keuze product. Bij de mondelinge feedback werd als tegenkanting gegeven dat dit product heel duur is en dat de werking niet goed gekend is.

Constipatie

Twee derde van de deelnemers kozen voor macrogol als eerste keuzemiddel. Een derde van de artsen geeft lactulose als eerste keuze. Soms hebben patiënten liever een siroop en dan wordt geopteerd voor lactulose. Ook indien macrogol niet werkt wordt veranderd naar lactulose. Een opmerking die gegeven werd is dat er vooral veel voedings- en bewegingsadvies wordt gegeven bij constipatie en de medicamenteuze behandeling pas in de tweede plaats dient te komen. Vaak stoppen patiënten ook met het innemen van de laxativa zodra ze slappe stoelgang hebben, met als gevolg dat er meestal een snel herval is. Over Prucalopride (Resolor) zijn patiënten vaak niet tevreden en het is volgens de deelnemers veel te duur. Ook wat betreft linaclotide (Constella) kwamen opmerkingen dat dit geneesmiddel te duur is (zeker om dit in eerste lijn voor te schrijven), de werking niet gekend is en dat het soms niet werkt (of dat patiënten het niet innemen). Zowel linaclotide als prucalopride waren amper gekend bij de HAIO's in de seminariegroepen. Psylliumvezels worden door 12% van de huisartsen voorgeschreven.

De deelnemers waren grotendeels akkoord met de richtlijn. Enkel over de restrictie van het gebruik van macrogol (gebruik niet langer dan twee weken) kwamen tegenkantingen in alle groepen. De Bristol Stool Scale is gekend maar wordt enkel gebruikt bij kinderen.

Kruidengeneesmiddelen

Dit zijn volgens de deelnemers vaak dure geneesmiddelen maar sommige patiënten nemen deze graag in en voelen zich er goed mee. De deelnemers ondervinden dat de patiënten deze vaak reeds meekregen van de apotheek en hier tevreden mee zijn. Eén arts schreef deze zelf soms voor.

Therapieresistente klachten van het PDS

Er wordt door de deelnemers eerder geopteerd voor psychologische interventies dan medicatie, met voorkeur voor motivationele gesprekken en dieetadviezen. Enkel bij invloed op kwaliteit van leven en beperkingen in het dagelijkse leven wordt gekozen voor medicamenteuze behandelingen. De gebruikersgroepen verschillen van mening in de keuze voor welk antidepressivum, maar TCA en SSRI worden beiden door iets minder dan één derde van de gebruikers voorgeschreven. In de LOK-groep van Roeselare wordt vooral gekozen voor TCA en in de LOK-groep van Brugge voor SSRI. Sulpiride wordt in de vragenlijsten slechts door één arts voorgeschreven maar uit de mondelinge feedback bleek dat dit door meerdere deelnemers wordt voorgeschreven. Het heeft volgens de huisartsen nog meer effect als het magistraal wordt voorgeschreven, maar men dient altijd op te letten voor bijwerkingen. Eén arts opperde het gebruik van stoelgangstransplantaties. De HAIO's uit de seminariegroepen hadden nog weinig tot geen ervaring met de behandeling van therapieresistente klachten en verwijzen meestal in die gevallen.

Als feedback op deze aanbeveling kwam dat afbouw na zes maanden wat vervelend lijkt omdat genezing niet mogelijk is. Anderzijds lijkt het voor de deelnemers ook niet ideaal om deze geneesmiddelen levenslang in te nemen.

Discussie

In deze masterproef werd de Duodecim-richtlijn over functionele darmklachten en het PDS aangepast aan de Belgische zorgcontext, volgens het vooropgestelde protocol van EBPracticeNet. Het was de bedoeling om een praktische richtlijn op te stellen omtrent de behandeling van het PDS, die toepasbaar is in de Belgische eerste lijn. De Duodecim-richtlijn werd geadapteerd door vergelijking met drie andere relevante richtlijnen die weerhouden werden na een strenge selectieve literatuurstudie. De geadapteerde richtlijn is te vinden in bijlage 5.

De geadapteerde richtlijn over de medicamenteuze behandeling werd vervolgens getoetst in twee huisartsenpraktijken en vier gebruikersgroepen, om na te gaan op welke vlakken het beleid bij het PDS in de praktijk momenteel overeenkomt of afwijkt van de voorgestelde richtlijn. Aan de deelnemende artsen werd feedback gevraagd op de aanbevelingen, om bepaalde drempels of andere moeilijkheden bij de praktijktoepassing van de richtlijn te identificeren.

Reflectie over de adaptatiefase

1. Medicamenteuze behandeling

In deze masterproef lag de focus op de medicamenteuze behandeling van het PDS. Het is echter belangrijk om te vermelden dat de voorkeur altijd eerst dient te gaan naar levensstijlaanpassingen en dieetadviezen. Eén van de redenen hiervoor is dat de medicamenteuze behandelingen vaak een beperkt effect hebben bij patiënten met het PDS. Er is een groot placebo-effect (40%) zoals aangetoond in een studie uit 2005 (48). Dit verklaart voor een deel waarom bij de medicamenteuze behandeling meestal zal geopteerd worden voor eenvoudige en veilige middelen (21). Het doel van de medicamenteuze behandeling is om de symptomen te verlichten want genezing van het PDS is momenteel niet mogelijk.

De aanbevelingen rond paracetamol en laxativa werden gebaseerd op de aanbevelingen van NHG omdat er geen oorspronkelijke Duodecim-richtlijn beschikbaar was. Bij de aanbeveling rond laxativa is er een overeenkomst tussen NHG, NICE en AGA over het gebruik van macrogol bij patiënten met PDS en constipatie.

Alle richtlijnen waren het eens over het nut van het gebruik van spasmolytica bij patiënten met PDS en buikpijn. In de richtlijnen wordt geen voorkeur gegeven voor een bepaald spasmolyticum. Er werd beslist om een bijkomende aanbeveling toe te voegen aan de Duodecim-aanbeveling over pepermuntolie. Dit gebeurde op basis van een nieuwe update in het BCFI.

Er is een consensus tussen alle richtlijnen over het gebruik van loperamide ‘indien nodig’ bij patiënten met PDS en diarree. Op basis van NHG en NICE werd de aanbeveling over het langdurig gebruik van loperamide bij buikpijn toegevoegd.

Er zijn aanwijzingen dat probiotica een gunstig effect hebben op de klachten van het PDS bij patiënten. Het is momenteel echter nog onduidelijk naar welk probiotica de voorkeur dient uit te gaan en er zijn recente aanwijzingen dat bepaalde probiotica gevaarlijke bijwerkingen kunnen geven. Daarom werd de aanbeveling van Duodecim licht aangepast.

De aanbeveling rond linaclotide werd geadapteerd op basis van de NICE-aanbeveling en wegens de matige toepasbaarheid in de Belgische zorgcontext.

Kruidengeneesmiddelen werden nog te weinig onderzocht om hierover specifieke aanbevelingen te kunnen formuleren. De aanbeveling van Duodecim werd daarom ongewijzigd overgenomen.

De aanbeveling rond TCA werd licht aangepast met verwijdering van het antidepressivum mianserine. De aanbeveling rond SSRI werd ook licht aangepast met toevoeging van de voorwaarde bij therapieresistente klachten en een gedaalde levenskwaliteit. Dit gebeurde bij beiden op basis van de NICE- en AGA-aanbeveling.

2. Dieetadviezen

De aanbeveling omtrent algemene voedingsadviezen werd gebaseerd op de NHG-aanbeveling, maar de andere richtlijnen kwamen hierin grotendeels overeen. Ook voor de eliminatiediëten waren er geen tegenstrijdigheden tussen de verschillende richtlijnen en ze waren allen akkoord dat deze diëten nuttig kunnen zijn in de behandeling van het PDS. De aanbeveling rond het FODMAP dieet werd overgenomen van de Duodecim-richtlijn mits toevoeging van de voorwaarde om dit als bijkomende behandeling te beschouwen. De aanbeveling van het glutenvrij dieet werd aangepast naar analogie met de aanbeveling rond het FODMAP dieet. Deze aanpassing is gebaseerd op de aanbeveling van NICE.

Bij de aanbeveling rond het vezeladvies waren er wat tegenstrijdigheden tussen de verschillende studies. Dit was voornamelijk het geval rond het gebruik van onoplosbare vezels, daarom werd beslist om deze aanbeveling geen GRADE te geven en deze aanbeveling niet te adapteren maar ongewijzigd over te nemen.

Reflectie over de implementatiefase

Paracetamol werd in onze praktijken slechts bij één patiënt voorgeschreven, wellicht doordat dit middel als thuismedicatie wordt beschouwd en vrij verkrijgbaar is. Vermoedelijk gaat het hier dus om een onderrapportage. Uit onze toetsing in de gebruikersgroepen blijkt dat huisartsen paracetamol wel vaker als behandeloptie gebruiken (15% paracetamol als eerste keuze pijnstiller). De nieuwe richtlijn kan hierbij een meerwaarde bieden om voor huisartsen ook paracetamol als behandeloptie te bieden.

De reden voor de duidelijke voorkeur voor het gebruik van otilonium in de gebruikersgroepen (58%) en opleidingspraktijken (50%) is onbekend. Dit komt niet overeen met onze aanbeveling en otilonium wordt ook niet specifiek aangeraden in de onderbouwende aanbevelingen in tegenstelling tot pepermuntolie of butylhyoscine .

De titratie van zowel loperamide als laxativa blijft moeilijk, zowel voor patiënten als voor huisartsen. Dit kwam vooral naar voor tijdens de mondelinge feedback over het advies rond langdurig gebruik van loperamide. Daarin kan deze aanbeveling een verschil maken voor huisartsen. Uit de studies blijkt dat langdurig gebruik van loperamide een mogelijkheid is bij patiënten met PDS en dat dit zelfs hun kwaliteit van leven kan verbeteren.

Wat betreft het gebruik van loperamide en macrogol komt het gebruik in de gebruikersgroepen en in onze eigen praktijken overeen met wat aangeraden wordt in de geadapteerde richtlijn. Probiotica daarentegen worden veelvuldig gebruikt in onze opleidingspraktijken (66%) en bij de gebruikersgroepen (62% eerste keuze) maar het gebruik ervan wordt niet specifiek aangeraden in onze richtlijn.

Linaclotide wordt in onze opleidingspraktijken en gebruikersgroepen respectievelijk zelden tot nooit gebruikt bij constipatie. Dit komt overeen met onze aanbeveling, namelijk dat het gebruik van linaclotide momenteel enkel bij bepaalde voorwaarden en in tweede lijn wordt aangeraden.

Zoals gehoord in de gebruikersgroepen en merkbaar in onze eigen praktijken worden kruidengeneesmiddelen niet vaak voorgeschreven maar wordt dit wel graag gebruikt door de

patiënten zelf. Wegens het beperkte wetenschappelijke bewijs is het belangrijk om bij het gebruik van kruidengeneesmiddelen terughoudend te blijven zoals ook aanbevolen in onze geadapteerde richtlijn.

De voorkeur voor het gebruik van sulpiride is zowel in de vier gebruikersgroepen als in onze opleidingspraktijken opmerkelijk te noemen. Er is geen wetenschappelijke onderbouwing hiervoor en daarom wordt hierover geen aanbeveling gegeven. In de gebruikersgroepen en in de opleidingspraktijken werd ook vaak gesproken over het gebruik van prucalopride (Resolor). Dit wordt echter in geen van onze geconsulteerde richtlijnen aanbevolen als behandeling van het PDS. Daarom werd hieromtrent geen aanbeveling gegeven.

Het gebruik van antidepressiva is in onze praktijken (één patiënt) en in de gebruikersgroepen (30%) nog weinig gekend. De keuze tussen TCA en SSRI is ook moeilijk te maken voor de huisartsen in onze gebruikersgroepen. Hierin kan onze richtlijn een hulpmiddel zijn met specifieke voorwaarden voor het gebruik.

In de gebruikersgroepen werd het gebruik van stoelgangstransplantaties bij patiënten met PDS geopperd. Hiervoor verwijzen we graag naar de richtlijn van de Hoge Gezondheidsraad. Het PDS bestaat (nog) niet als indicatie voor een stoelgangstransplantatie (49).

Planning voor update

Er blijft nood aan nieuwe studies die de behandelingen specifiek bij patiënten met het PDS onderzoeken. Meer concreet is er nood aan studies over de behandeling met probiotica zodat er een voorkeur kan gegeven worden voor een bepaald probioticum en dat er duidelijker advies kan gegeven worden over de manier waarop men probiotica dient in te nemen. Er is tevens nood aan vergelijkende studies tussen linaclotide en andere laxativa. Het nut van prebiotica en synbiotica is een nieuw gegeven in de behandeling van PDS en ook hierover wachten we op nieuwe adviezen. Het gebruik van voedingssupplementen door patiënten met PDS is eveneens iets dat volop in evolutie is. NICE rapporteerde in zijn surveillance review in 2016 dat het gebruik van vitamine D supplementen veelbelovend lijkt te zijn maar er was op dat moment nog maar één kleine studie beschikbaar waardoor NICE zijn aanbevelingen nog niet heeft aangepast (16). Ook de evolutie van stoelgangstransplantaties dient opgevolgd te worden omdat PDS mogelijks ooit als indicatie kan bestaan.

Persoonlijke reflectie

Bij de totstandkoming van deze richtlijn heb ik nauw samengewerkt met mijn collega-HAIO Elien Cherlet. Onze keuze voor het onderwerp PDS was weloverwogen. Onze voornaamste drijfveer was dat het zo'n vaak voorkomende aandoening is en dat wijzelf in onze eerste weken als HAIO in de praktijk al verschillende patiënten met PDS op consultatie ontvingen. We merkten op die manier zelf al snel dat er nood was aan een richtlijn. Mijn voorkeur ging naar de behandeling, omdat ik merkte dat ik hierbij het vaakst vast liep in de consultaties. Ik heb veel bijgeleerd door zelf een richtlijn op te stellen. Dit zal ervoor zorgen dat ik andere richtlijnen kritischer zal lezen en beter zal interpreteren. Anderzijds heb ik ondervonden hoe arbeidsintensief het proces van adaptatie van een richtlijn kan zijn. Het was tijdrovend en zwaar omdat we dit moesten combineren met onze werklast als HAIO.

De implementatiefase was een interessant en noodzakelijk vervolg op de adaptatiefase. Er werden kanttekeningen geplaatst bij de voorgestelde aanbevelingen, waardoor we gedwongen werden om nog verder na te denken en te blijven zoeken naar studies en onderbouwingen.

Het is ook voor mijn eigen praktijkvoering een meerwaarde geweest om zoveel op te zoeken over geneesmiddelen specifiek en de behandeling van het PDS in het algemeen. Ik heb reeds gemerkt dat ik anders nadenk over het gebruik van spasmolytica, sneller geneigd ben om voedingsadviezen te geven en ook mijn collega's in de praktijk aanspoor om sneller voor bepaalde behandelingen te kiezen. In de toekomst ben ik van plan om bij patiënten met PDS vaker te overwegen om loperamide ook langdurig voor te schrijven. Ik zal wat terughoudender worden in het gebruik van probiotica, zeker probiotica met S. boulardii. In onze praktijk was reeds één patiënt zeer tevreden van het FODMAP dieet en dankzij deze masterproef zal ik eliminatiediëten nu zeker vaker voorstellen aan patiënten waarbij de algemene voedingsadviezen niet helpen.

Conclusie

De Duodecim-richtlijn werd met gebruik van het protocol van EBPracticeNet aangepast aan de Belgische zorgcontext. Zoals gebleken uit de implementatiefase was er zeker nood aan een richtlijn rond het PDS en waren de huisartsen grotendeels akkoord met de voorgestelde richtlijn.

De voorkeur gaat altijd eerst naar levensstijl- of dieetadviezen vooraleer men overschakelt op medicatie. Met de geadapteerde aanbevelingen is het voor huisartsen mogelijk om eenvoudige voedingsadviezen te geven en gericht advies te geven over het gebruik van eliminatiediëten.

De geadapteerde richtlijn over de medicamenteuze behandeling geeft adviezen over de symptoombehandeling van patiënten met het PDS. De voorkeur gaat naar eenvoudige en veilige middelen, zoals paracetamol, spasmolytica, laxativa en antidiarreïca. Er werd met deze richtlijn eveneens een hulpmiddel gegeven aan huisartsen betreffende de medicamenteuze behandeling van patiënten met therapieresistente klachten van het PDS.

Referenties

1. Delvaux N, Van de Velde S, Philips H, Van Royen P, Vanschoenbeek J, Goossens M. Adaptatie Duodecim Richtlijnen. Leuven: EBMPracticeNet; 2017. p. 19.
2. EBMPracticeNet vzw. Internet site EbPracticeNet 2018. Beschikbaar via: https://www.ebpnet.be/nl/Pages/default.aspx.
3. Markku Voutilainen. Functional bowel disorders and the irritable bowel syndrome (IBS). EBM Guidelines 30.3.2017. Beschikbaar via: http://www.ebm-guidelines.com/dtk/ebmg/home. Geraadpleegd 2018.
4. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012; 10: 712-721.
5. Clevers E, Vaes B, Henrard S, et al. Health problems associated with irritable bowel syndrome: analysis of a primary care registry. Aliment Pharmacol Ther. 2018; 00: 1-9.
6. Nederlands Huisartsen Genootschap. Multidisciplinaire richtlijn Diagnostiek en behandeling van het prikkelbaredarmsyndroom. Utrecht: Nederlands Huisartsen Genootschap; 2011. p. 109.
7. National Collaborating Centre for Nursing and Supportive Care. Irritable bowel syndrome: full guideline. National Institute for Health and Clinical Excellence; February 2008. p. 554.
8. Douglas A. Drossman, William L. Hasler. Rome IV - Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. Gastroenterology 2016; 150: 1257-1492.
9. Layer P et al. S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Z Gastroenterol 2011; 49: 237–293.
10. Dalrymple J, Bullock I. Diagnosis and management of irritable bowel syndrome in adults in primary care: summary of NICE guidance. BMJ 2008; 336(7643): 556–558.
11. Quigley EM et al. Irritable Bowel Syndrome: a Global Perspective. J Clin Gastroenterol. 2016; 50(9): 704-13.
12. Spiller R et al. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. Gut 2007; 56(12): 1770-98.
13. Weinberg DS, Smalley W, Heidelbaugh JJ, Sultan S. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Pharmacological Management of Irritable Bowel Syndrome. Gastroenterology 2014;147: 1146–1148.
14. AGREE Next Steps Consortium. AGREE II. Instrument voor de beoordeling van richtlijnen. Mei 2009.
15. Chang L, Lembo A, Sultan S. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Pharmacological Management of Irritable Bowel Syndrome. Gastroenterology 2014;147:1149–1172.
16. NICE. Appendix A: Summary of evidence from surveillance 8-year surveillance. National Institute for Health and Clinical Excellence; 2016. p. 43.
17. Ruepert L, Quartero AO, de Wit NJ et al. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2011; (8): CD003460.
18. Quartero AO, Meineche-Schmidt V, Muris J, Rubin G, de Wit N. Bulking agents, antispasmodic and antidepressant medication for the treatment of irritable bowel syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Apr 18;(2):CD003460.
19. Ford AC, Talley NJ, Spiegel BM 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.

20. Trinkley KE, Nahata MC. Treatment of irritable bowel syndrome. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics.2011; 36(3): 275-82.
21. BCFI. Nieuwigheden 2013: stand van zaken 5 jaar later. Folia Pharmacotherapeutica 2019.
22. BCFI. Behandeling van het prikkelbaredarmsyndroom. Folia Pharmacotherapeutica 2009; 36: 98-99.
23. Jailwala J, Imperiale TF, Kroenke K. Pharmacologic treatment of the irritable bowel syndrome: a systematic review of randomized, controlled trials. Ann Intern Med 2000; 133(2): 136-47.
24. Wilhelm SM, Brubaker CM, Varcak EA, Kale-Pradhan PB. Effectiveness of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. Pharmacotherapy 2008; 28(4): 496-505.
25. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, Cremonini F, Foxx-Orenstein AE, Brandt LJ et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. Gut 2010; 59: 325-32.
26. Probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome - focus on lactic acid bacteria. Clarke G , Cryan JF , Dinan TG and Quigley EM. Alimentary Pharmacology and Therapeutics, 2012, 35(4), 403-413
27. Cohen R. Prikkelbaredarmsyndroom en chronische, idiopathische constipatie: probiotica, prebiotica of synbiotica? Minerva België 2015.
28. BCFI. Probiotica op basis van Saccharomyces boulardii (het geneesmiddel Enterol® en diverse voedingssupplementen): nu gecontra-indiceerd bij ernstig zieke patiënten en patiënten met immunodepressie. Goed om te weten 23 januari 2018.
29. Chapman RW, Stanghellini V, Geraint M, et al. Randomized clinical trial: macrogol/PEG 3350 plus electrolytes for treatment of patients with constipation associated with irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol 2013; 108: 1508–1515.
30. Ford AC, Suares NC. Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. Gut.2011; 60(2): 209-218.
31. Mearin F, Ciriza C, Mínguez M, Rey E, Mascort JJ, Peña E, Cañones P, Júdez J. Clinical Practice Guideline: Irritable bowel syndrome with constipation and functional constipation in the adult. Rev Esp Enferm Dig 2016; 108(6): 332-63.
32. NICE. Irritable bowel syndrome in adults: surveillance review decision National Institute for Health and Clinical Excellence; 2013. p. 24.
33. 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. Neurogastroenterology and Motility.2014; 26(4): 499-509.
34. Corsetti M, Tack J. Linaclotide: a new drug for the treatment of chronic constipation and irritable bowel syndrome with constipation. United European Gastroenterology Journal.2013; 1(1): 7-20.
35. BCFI. Recente informatie december 2016. Folia Pharmacotherapeutica 2017; 44 (01).
36. Liu JP, Yang M, Liu YX, Wei ML, Grimsgaard S. Herbal medicines for treatment of irritable bowel syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2006;(1): CD004116.
37. Bensoussan A, Kellow JE, Bourchier SJ, Fahey P, Shim L, Malcolm A, Boyce P. Efficacy of a Chinese Herbal Medicine in Providing Adequate Relief of Constipation-predominant Irritable Bowel Syndrome: A Randomized Controlled Trial. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015; 13(11): 1946-54.
38. Jackson JL, O'Malley PG, Tomkins G, Balden E, Santoro J, Kroenke K. Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: a meta-analysis. Am J Med 2000; 108(1): 65-72.
39. Bouüaert C. Prikkelbaredarmsyndroom: antidepressiva of psychotherapie? Minerva 2010; 9 (1): 6-7.

40. BCFI. Behandeling van het prikkelbare-darmsyndroom. Folia Pharmacotherapeutica 2002; 29: 4-5.
41. BCFI. Recente informatie juli 2013: aflibercept, rifaximine, Cassia senna. Folia Pharmacotherapeutica 2013; 40: 70.
42. Vlaams Instituut Gezond Leven. Voeding. Internet site Vlaams Instituut Gezond Leven. 2019. Beschikbaar via: https://www.gezondleven.be/.
43. Mullie P. Laag-FODMAP-dieet nuttig voor prikkelbaredarmsyndroom? Minerva 2017; 16 (4): 92-95.
44. 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(3): 245-51.
45. Chouinard LE. The role of psyllium fibre supplementation in treating irritable bowel syndrome. Canadian Journal of Dietetic Practice and Research 2011; 72(1): e107-e114.
46. Bijkerk CJ, de Wit NJ, Muris JW, 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.
47. De Jonghe M. Prikkelbaredarmsyndroom: psyllium of tarwezemelen? Minerva 2010; 9 (6): 68-69.
48. Patel SM, Stason WB, Legedza A, Ock SM, Kaptchuck TJ, Conboy L, et al. The placebo effect in irritable bowel syndrome trials: a meta-analysis. Neurogastroenterol Motil 2005; 17: 332-40.
49. Hoge Gezondheidstraad. ADVIES VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD nr. 9202: Aanbevelingen betreffende de therapeutische indicaties, de procedures, de veiligheid en de kwaliteit van de transplantatie van fecaal materiaal. Hoge gezondheidsraad 2015; p 50.

Bijlages

Bijlage 1: GRADE

		Voordelen vs nadelen en risico's	Methodologische kwaliteit van de studies	Implicaties
1 A	Sterke aanbeveling Hoog niveau van bewijskracht	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigend bewijs van observationele studies	Sterke aanbeveling, kan toegepast worden bij de meeste patiënten en in de meeste omstandigheden
1 B	Sterke aanbeveling Matig niveau van bewijskracht		RCT's met beperkingen of sterk bewijs vanuit observationele studies	
1 C	Sterke aanbeveling Laag of zeer laag niveau van bewijskracht		Observationele studies of case studies	Sterke aanbeveling, maar dit kan veranderen als er nieuwer bewijs beschikbaar komt
2 A	Zwakke aanbeveling Hoog niveau van bewijskracht	Evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigend bewijs van observationele studies	Zwakke aanbeveling, de beste actie kan verschillen afhankelijk van omstandigheden, patiënten of

2 B	Zwakke aanbeveling Matig niveau van bewijskracht		RCT's met beperkingen of sterk bewijs van observationele studies	maatschappelijke waarden
2 C	Zwakke aanbeveling Laag of zeer laag niveau van bewijskracht	Onzekerheid over voor- of nadelen – evenwicht tussen beide is mogelijk	Observationele studies of case studies	Erg zwakke aanbeveling, alternatieven kunnen evengoed te verantwoorden zijn

Bijlage 2: Feedback door de EBPracticeNet leescommissie

Feedback stappen 1 t/m 5 adaptatie Duodecim-aanbevelingen ikv MANAMA-thesis jaar 1 - fase 1			
Titel Duodecim-richtlijn: Functionele darmstoornissen en IBS.			
Naam haio: Eline Vanlangendonck			
Naam lid leescomité: Hanne Cloetens			
Vragen			
Stap 1	**Ja/Nee?**	**Reden**	**Feedback voor haio**
Zijn de klinische vragen concreet (duidelijk afgelijnd)?	ja		evt kunnen spasmolytica nog toegevoegd worden aan mogelijke medicamenteuze behandeling
Kunnen er klinische vragen geschrapt worden?	nee		
Zijn alle klinische vragen uit de Duodecim-richtlijn opgelijst?	ja		
Stap 2	**Ja/Nee?**	**Reden**	**Feedback voor haio**
Werd in alle relevante internationale bronnen gezocht?	ja		
Werd in alle relevante Belgische bronnen gezocht?	ja		
Werden alle mogelijke trefwoorden in aanmerking genomen bij het zoeken naar richtlijnen?	ja		
Zijn de richtlijnen waarmee vergeleken wordt up-to-date?	ja	Vermoedelijk wel, maar onzeker. NHG standaard dateert van 2015 maar search NHG wel 2008 - feb 2010, dus niet zo recent.	Check is zeker nodig gezien datum RL, maar ik vermoed dat jullie dit gedaan hebben, gezien jullie search naar aanvullende recente artikels.
Stap 3	**Ja/Nee?**	**Reden**	**Feedback voor haio**

Worden de redenen van exclusie en inclusie van de richtlijn(en) voldoende* aangegeven?	ja	Zowel in stap 2 als stap 3 wordt commentaar gegeven over waarom selectie. Toch is het onduidelijk hoe tot de 7 RL in stap 3 gekomen wordt.	Graag in stap 2 toch nog wat aanvullen zodat het duidelijk wordt waarom vanaf stap 3 met 7 richtlijnen verdergegaan wordt. Voor mij onduidelijk waarom in stap 2 Duitstalige RL al geëxcludeerd, en toch meegenomen naar stap 3 waar opnieuw geëxcludeerd.
Wordt in voldoende mate aangegeven in welke periode de auteurs van de richtlijn naar literatuur hebben gezocht?	ja		
Stap 4.1 (enkel van toepassing voor screening door studenten)	**Ja/Nee?**	**Reden**	**Feedback voor haio**
Is de AGREE II-procedure correct toegepast door ten minste 2 beoordelaars?	ja		
Is bij negatieve scores voldoende duidelijk wat de majeure kritieken zijn?	ja		
Stap 4.2-4.5			
4.2 inhoud van elke aanbeveling	**Ja/Nee?**	**reden**	**Feedback voor haio**
Zijn de geïnventariseerde antwoorden op de klinische vragen gericht op klinisch handelen (achtergrond-informatie hoeft niet in de tabel te staan)?	ja		
Worden de niveaus van bewijskracht en/of grades of recommendation aangegeven en is het duidelijk welk classificatiesysteem er gebruikt wordt?	ja		Evt classificatiesysteem evidence Duodecim nog toevoegen (als dit terug te vinden is).
4.3 courantheid	**Ja/Nee?**	**reden**	**Feedback voor haio**
Is de geciteerde evidence als onderbouwing voor de aanbeveling(en) actueel genoeg?	nee	Niet alle onderbouwing van NHG, Duodecim en NICE is actueel genoeg, maar er werd aanvullende search gedaan.	Goed dat aanvullende search uitgevoerd werd om te checken of inhoud guidelines nog up-to-date is!
Zo niet, is er een quick search gebeurd naar recentere evidentie met hoog niveau van bewijskracht?	ja		
Zo ja, worden deze referenties in het raster vermeld?	ja		
4.4 samenhang	**Ja/Nee?**	**reden**	**Feedback voor haio**
Is de beoordeling van samenhang tussen zoekstrategie, evidence en aanbeveling goed uitgevoerd en	ja		

helder geformuleerd?			
4.5 toepasbaarheid	**Ja/Nee?**	**reden**	**Feedback voor haio**
Is de conclusie correct mbt het al dan niet extrapoleerbaar zijn van de aanbeveling naar de Belgische zorgcontext?	ja		Voor Duodecim best toch ook je besluit noteren. Nu verwijs je naar je de andere RL. Gezien van Duodecim vertrokken wordt in deze adaptatieprocedure, lijkt het me zinvol om ook je besluiten rond toepasbaarheid van de Duodecim aanbevelingen te noteren.
Stap 5	**Ja/Nee?**	**Reden**	**Feedback voor haio**
Zijn de redenen voor adaptatie voldoende duidelijk?	ja	goed geargumenteerd	Enkel voor TCA/SSRI vraag ik me af of er voldoende argumenten zijn om aanpassing te doen aan adviezen Duodecim.
Is de conclusie tot het al dan niet adapteren van de aanbevelingen KLINISCH/METHODOLOGISCH correct?	ja		Enkel voor TCA/SSRI vraag ik me af of er voldoende argumenten zijn om aanpassing te doen aan adviezen Duodecim.
Werd voldoende vergeleken met Belgische informatie?	ja	oa BCFI, Folia	
Is de keuze van de richtlijn voor adaptatie van de aanbeveling gefundeerd?	ja	over het algemeen wel	
Eindoordeel	**Ja/Nee?**	**Reden**	**Feedback voor haio**
Het resultaat van fase 1 vormt een accurate basis voor de eventuele adaptatiefase, en wordt zonder aanpassingen goedgekeurd.	ja	Methodologisch mooi uitgewerkt!	Proficiat. Jullie hebben een degelijke matrix afgeleverd!
Het resultaat van fase 1 vormt mits aanpassingen een accurate basis voor de eventuele adaptatiefase, maar wordt voorlopig nog niet goedgekeurd.			
Het resultaat van fase 1 voldoet niet (als basis voor de eventuele verdere adaptatiefase), en dient opnieuw te worden doorlopen.			
Advies mbt adaptatie	**Advies**	**Commentaar**	
Wat is uw advies met betrekking tot het al dan niet adapteren van deze Duodecim-richtlijn?	mineure adaptatie	Adaptatie zal nodig zijn: zeker contextadaptatie, mogelijks ook enkele contentadaptaties.	

Bijlage 3: Gunstig advies Ethisch Comité

Afz.: Commissie voor Medische Ethiek

Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg
Prof. dr. An DE SUTTER
Kliniekgebouw 3 - 1ste Verdieping
ALHIER

contact	telefoon	e-mail
Ann Haenebalcke Commissie voor medische Ethiek	+32 (0)9 332 22 66	Ethisch.comite@uzgent.be ann.haenebalcke@uzgent.be

Ons kenmerk	Uw kenmerk	datum	pagina
2018/1350		3-dec-18	1/2

Betreft :

Advies voor monocentrische studie met als titel:
Adaptatie Duodecim-Richtlijn Prikkelbaredarmsyndroom aan de Belgische zorgcontext, medicamenteus beleid bij huisartsen. (MaNaMa Eline VanLangendonck)

Belgisch Registratienummer: B670201837867

* Adviesaanvraagformulier dd. 11/10/2018, (volledig ontvangen dd. 25/10/2018)
* Diverse : Registratieformulier EMD
* CV : Eline Vanlangendonck
* Antwoord onderzoekers dd. 28/11/2018 op opmerkingen EC dd. 23/11/2018
* (Patiënten)informatie- en toestemmingsformulier dd. 30/11/2018
  (versie 03)
  deelnemers LOK en seminariegroep (versie 02)

Advies werd gevraagd door:
Prof. dr. A. DE SUTTER ; Hoofdonderzoeker

BOVENVERMELDE DOCUMENTEN WERDEN DOOR HET ETHISCH COMITÉ BEOORDEELD. ER WERD EEN POSITIEF ADVIES GEGEVEN OVER DIT PROTOCOL OP 30/11/2018. INDIEN DE STUDIE NIET WORDT OPGESTART VOOR 30/11/2019, VERVALT HET ADVIES EN MOET HET PROJECT TERUG INGEDIEND WORDEN.
Vooraleer het onderzoek te starten dient contact te worden genomen met Bimetra Clinics (09/332 05 00).

THE ABOVE MENTIONED DOCUMENTS HAVE BEEN REVIEWED BY THE ETHICS COMMITTEE.A POSITIVE ADVICE WAS GIVEN FOR THIS PROTOCOL ON 30/11/2018. IN CASE THIS STUDY IS NOT STARTED BY 30/11/2019, THIS ADVICE WILL BE NO LONGER VALID AND THE PROJECT MUST BE RESUBMITTED.
Before initiating the study, please contact Bimetra Clinics (09/332 05 00).

DIT ADVIES WORDT OPGENOMEN IN HET VERSLAG VAN DE VERGADERING VAN HET ETHISCH COMITE VAN 18/12/2018
THIS ADVICE WILL APPEAR IN THE PROCEEDINGS OF THE MEETING OF THE ETHICS COMMITTEE OF 18/12/2018

* *Het Ethisch Comité werkt volgens 'ICH Good Clinical Practice' - regels*
* *Het Ethisch Comité beklemtoont dat een gunstig advies niet betekent dat het Comité de verantwoordelijkheid voor het onderzoek op zich neemt. Bovendien dient U er over te waken dat Uw mening als betrokken onderzoeker wordt weergegeven in publicaties, rapporten voor de overheid enz., die het resultaat zijn van dit onderzoek.*
* *In het keder van 'Good Clinical Practice' moet de mogelijkheid bestaan dat het farmaceutisch bedrijf en de autoriteiten inzage krijgen van de originele data. In dit verband dienen de onderzoekers erover te waken dat dit gebeurt zonder schending van de privacy van de proefpersonen.*
* *Het Ethisch Comité benadrukt dat het de promotor is die garant dient te staan voor de conformiteit van de anderstalige informatie- en toestemmingsformulieren met de nederlandstalige documenten.*

ALGEMENE DIRECTIE
Commissie voor Medische Ethiek

VOORZITTER:
Prof.dr. D. Matthys

SECRETARIS
Prof.dr. J. Decruyenaere

STAFMEDEWERKER
Muriel Fouquet
T +32(09) 332 33 36
Sara De Smet
T +32(09) 332 68 55
Sabine Van de Moortele
T +32(09) 332 68 54

SECRETARIAAT
Wendy Van de Velde
T +32(09) 332 56 13
Sandra De Peepe
T +32(09) 332 28 88
Ann Haenebalcke
T +32(09) 332 22 66

INGANG 75
ROUTE 7522

UZ GENT
UNIVERSITEIT GENT
Universitair Ziekenhuis Gent
C. Heymanslaan 10 | B 9000 Gent
www.uzgent.be

- *Geen enkele onderzoeker betrokken bij deze studie is lid van het Ethisch Comité.*
- *Alle leden van het Ethisch Comité hebben dit project beoordeeld. (De ledenlijst is bijgevoegd)*
- *The Ethics Committee is organized and operates according to the 'ICH Good Clinical Practice' rules.*
- *The Ethics Committee stresses that approval of a study does not mean that the Committee accepts responsibility for it. Moreover, please keep in mind that your opinion as investigator is presented in the publications, reports to the government, etc., that are a result of this research.*
- *In the framework of 'Good Clinical Practice', the pharmaceutical company and the authorities have the right to inspect the original data. The investigators have to assure that the privacy of the subjects is respected.*
- *The Ethics Committee stresses that it is the responsibility of the promotor to guarantee the conformity of the non-dutch informed consent forms with the dutch documents.*
- *None of the investigators involved in this study is a member of the Ethics Committee.*
- *All members of the Ethics Committee have reviewed this project. (The list of the members is enclosed)*

Namens het Ethisch Comité / On behalf of the Ethics Committee

Prof. dr. D. MATTHYS
Voorzitter / Chairman

CC: De heer T. VERSCHOORE - UZ Gent - Bimetra Clinics
FAGG - Research & Development; Victor Hortaplein 40, postbus 40 1060 Brussel

Bijlage 4: Vragenlijst deelnemers aan LOK en seminariegroepen

Vragenblad deelnemers LOK / Seminarie

Algemene informatie

Geslacht:

- ○ Man
- ○ Vrouw

Leeftijd: ……

Praktijkvorm:

- ○ Solo-praktijk
- ○ Duo-praktijk
- ○ Groepspraktijk
- ○ Wijkgezondheidscentrum
- ○ Andere (vul aan): ……

Lokalisatie praktijk (stad/gemeente volstaat): ……..

Hierna volgen 2 patiëntencasussen met telkens 4 meerkeuzevragen. Gelieve bij elke vraag één of meerdere opties aan te kruisen. We zijn hierbij vooral geïnteresseerd in wat u zou doen als deze patiënten bij u op consultatie zouden komen.

Alvast bedankt voor uw medewerking.

Eline Vanlangendonck en Elien Cherlet

Casus 1

Vrouw 45 jaar. Sinds een 3-tal maanden af en toe episodes van buikpijn, krampend, over de

volledige buik. Ong. 2 van dergelijke episodes per maand. Gaat gepaard met constipatie, soms 3 tot 5 dagen lang geen stoelgang. Maakt zich wat zorgen want tante (zus van haar vader) werd geopereerd aan darmkanker op 72-jarige leeftijd. Geen bloed in de stoelgang, geen melaena. Niet vermagerd, normale eetlust.

Vraag 1: Welke **aanvullende diagnostiek** voert u uit? (meerdere antwoorden mogen aangeduid worden)

- ○ Geen
- ○ Beperkt labo: PBO, CRP, sedimentatie
- ○ Uitgebreider labo met PBO, CRP, sedimentatie, TSH, elektrolyten, leverset, andere (vul evt. aan……..)
- ○ Coeliakie serologie
- ○ Fecescultuur
- ○ Parasieten-testing in feces
- ○ iFOBT
- ○ Fecaal calprotectine
- ○ Lactose ademtest
- ○ Echo abdomen
- ○ RX overzicht abdomen
- ○ CT abdomen
- ○ Totale coloscopie
- ○ Sigmoidoscopie
- ○ Andere: ……

Vraag 2: **Verwijst u** deze patiënt door naar een gastro-enteroloog? Ja / Neen

Indien ja: omwille van welke reden of met welk doel? Vul aan: ……

……

Vraag 3: Alle bijkomende onderzoeken waren geruststellend. Je weerhoudt de diagnose van prikkelbaredarmsyndroom (PDS). Patiënte heeft veel **buikkrampen**, storend in haar dagelijkse leven. Welke medicatie heeft hierbij uw voorkeur? (meerdere antwoorden mogen aangeduid worden, eventueel met nummering volgens voorkeur met 1: eerste keuze, 2: tweede keuze enz.)

- ○ Paracetamol
- ○ NSAID
- ○ Buscopan (butylhyoscine)
- ○ Tempocol (pepermuntolie)
- ○ Duspatalin (mebeverine)
- ○ Spasmine (alverine)
- ○ Spasmomen (otilonium)
- ○ Sulpiride
- ○ Andere: ……

Vraag 4: Deze patiënt klaagt tevens van episodes van **constipatie**. Welke medicatie heeft hierbij uw voorkeur? (meerdere antwoorden mogen aangeduid worden, eventueel met nummering volgens voorkeur met 1: eerste keuze, 2: tweede keuze enz.)

- ○ Osmotisch werkende laxativa, type Lactulose
- ○ Osmotisch werkende laxativa, type Macrogol
- ○ Resolor (prucalopride)
- ○ Constella (linaclotide)
- ○ Colofiber (zwelmiddelen)
- ○ Psylliumvezels
- ○ Andere: ……

Casus 2

Man 25 jaar. Regelmatig consultaties in uw praktijk omwille van enkele dagen diarree en krampen, hierdoor problemen op het werk. Andere dagen normale stoelgang.
Je vermoedt prikkelbaredarmsyndroom met diarree.

Vraag 1: Welke **aanvullende diagnostiek** voert u uit? (meerdere antwoorden mogen aangeduid worden)

- ○ Geen
- ○ Beperkt labo: PBO, CRP, sedimentatie
- ○ Uitgebreider labo met PBO, CRP, sedimentatie, TSH, elektrolyten, leverset, andere (vul evt. aan……..……..)
- ○ Coeliakie serologie
- ○ Fecescultuur
- ○ Parasieten-testing in feces
- ○ iFOBT
- ○ Fecaal calprotectine
- ○ Lactose ademtest
- ○ Echo abdomen
- ○ RX overzicht abdomen
- ○ CT abdomen
- ○ Totale coloscopie
- ○ Sigmoidoscopie
- ○ Andere: .....

Vraag 2: **Verwijst u** deze patiënt door naar een gastro-enteroloog? Ja / Neen

Indien ja: omwille van welke reden of met welk doel? Vul aan:

……....……

Vraag 3: Deze patiënt heeft voornamelijk klachten van **diarree**. Welke medicatie heeft hierbij uw voorkeur? (meerdere antwoorden mogen aangeduid worden, eventueel met nummering volgens voorkeur met 1: eerste keuze, 2: tweede keuze enz.)

- ○ Tasectan (gelatinetannaat)
- ○ Tiorfix (racecadotril)
- ○ Imodium (loperamide)
- ○ Enterol
- ○ Lacteol
- ○ Protectis
- ○ Andere: ……

Vraag 4: Bij deze patiënt met aanhoudende buikklachten zonder effect van de symptomatische behandeling wordt een volgende stap in de behandeling overwogen. Welke medicatie heeft bij u de voorkeur bij een **therapieresistente PDS-patiënt**? (meerdere antwoorden mogen aangeduid worden)

- ○ Linaclotide (Constella)
- ○ TCA
- ○ SSRI
- ○ Andere: ……

Bijlage 5: Geadapteerde richtlijn

Medicamenteuze behandeling

- Pijnstilling: Hoewel niet specifiek onderzocht bij patiënten met het PDS kan bij pijnklachten het gebruik van paracetamol overwogen worden.
- Spasmolytica: Spasmolytica kunnen als ‘indien nodig’ medicatie gebruikt worden in de behandeling van buikpijn bij patiënten met het PDS (**GRADE 2B**). Er is enige evidentie dat pepermuntolie een veilige therapeutische optie is voor de behandeling van buikpijn bij patiënten met PDS wanneer aanpassing van de levensstijl niet volstaat.
- Antidiarreïca: Loperamide kan gebruikt worden als 'indien nodig’ medicatie bij patiënten met het PDS en klachten van diarree (**GRADE 2B**). Er is enige evidentie dat het langdurig gebruik van loperamide effect kan hebben op klachten van buikpijn bij patiënten met het PDS.
- Probiotica: Er kan overwogen worden om probiotica te gebruiken bij de behandeling van het PDS, maar het effect verschilt naargelang de dosis, de bacteriestam, de duur van inname en de toedieningsvorm (**GRADE 2C**).
- Laxativa: Hoewel niet specifiek onderzocht bij patiënten met het PDS kan bij patiënten met klachten van constipatie een laxativum overwogen worden (**GRADE 2B**).
- Linaclotide: Linaclotide kan gebruikt worden in de behandeling van PDS bij patiënten met hardnekkige constipatie waarbij de andere aanbevolen laxativa geen effect hebben gehad en indien de patiënten meer dan 12 maanden last hebben van constipatie (**GRADE 2B**).
- Kruidengeneesmiddelen: Wegens onvoldoende wetenschappelijk bewijs en het risico op bijwerkingen wordt het gebruik van kruidengeneesmiddelen niet aangeraden in de behandeling van het PDS.
- Antidepressiva
    - Overweeg het gebruik van tricyclische antidepressiva bij PDS-patiënten met therapieresistente klachten van buikpijn (**GRADE 2B**).
    - Overweeg het gebruik van SSRI bij patiënten met therapieresistente klachten van het PDS en een gedaalde levenskwaliteit (**GRADE 2C**).

Dieetadviezen

- Algemene voedingsadviezen: Voor patiënten met het PDS gelden de algemene richtlijnen van het Vlaams Instituut Gezond Leven (omgekeerde voedingsdriehoek), met uitzondering van het minimale vezeladvies. Deze adviezen kunnen individueel aangepast worden indien patiënten een duidelijke relatie ervaren tussen de inname van bepaalde voedingsmiddelen en de klachten van het PDS.
- Eliminatie dieet
    - FODMAP dieet: Het volgen van een proefbehandeling met het 4 à 6 weken durend FODMAP dieet kan overwogen worden bij patiënten met het PDS indien gewone voedings-en levensstijladviezen niet helpen.
    - Glutenvrij dieet: Het volgen van een glutenvrij dieet kan overwogen worden bij patiënten met het PDS indien gewone voedings-en levensstijladviezen niet helpen.
- Vezelinname :Er kan overwogen worden om oplosbare vezels (zoals isphagula, psylliumvezels of zwelmiddelen) te gebruiken bij patiënten met het PDS met buikkrampen en/of constipatie (**GRADE 2C**). In de lange termijn behandeling van PDS-C is ook het gebruik van onoplosbare vezels mogelijk (zoals mais, haver, zemelen, lijnzaad of volle granen brood).