

DE BELICHAMING VAN PDS

Meer pathofysiologische wortels voor het prikkelbaredarmsyndroom

Het prikkelbaredarmsyndroom is hot. Dat blijkt wel uit de vele recente publicaties.

Onderzoekers vinden steeds meer mogelijke oorzaken en risicofactoren, zodat langzamerhand een beeld opdoemt van een multifactorieel bepaald syndroom. Somatische factoren horen hier in toenemende mate bij.

SANNE HIJLKEMA

Vezels zijn weinig effectief bij de behandeling van het prikkelbaredarmsyndroom (PDS). Ook het in Nederland veelvuldig voorgeschreven psylliumzaad heeft zich niet kunnen bewijzen. Dit concluderen huisarts René Bijkerk en collega's naar aanleiding van hun systematische review, die ze in april in Huisarts en Wetenschap beschrijven.¹

De werkzaamheid van vezels bij PDS staat al jaren ter discussie. De oorspronkelijke gedachte dat in onze westerse cultuur een tekort aan vezels leidt tot meer functionele buikklachten - zoals PDS - houdt niet langer stand. Met het vervagen van deze vezelhypothese lijkt de enige vaste pijler onder het syndroom weg te vallen.

In Nederland kampt naar schatting 15 tot 20 procent van de vrouwen en 5 tot 20 procent van de mannen met PDS-klachten: periodes van buikpijn in combinatie met klachten zoals een veranderd ontlastingspatroon of een opgeblazen gevoel in de buik. Een huisarts ziet per week gemiddeld één tot twee patiën-

sche benadering aan. Henriëtte van der Horst, huisarts en eerste auteur van de NHG-standaard: 'Ongerustheid is een belangrijke factor bij het prikkelbaredarmsyndroom. Het loont als huisartsen hier veel aandacht aan besteden. Door ongerustheid weg te nemen kun je soms voorkómen dat patiënten zich fixeren op hun klachten en er daardoor veel hinder van ondervinden.'

Tot de behandelmogelijkheden behoren verschillende vormen van psychotherapie. Cognitieve gedragstherapie, hypnose en psychodynamische therapie hebben in de praktijk bewezen dat ze PDS-symptomen en de kwaliteit van patiëntenlevens positief beïnvloeden. Dit effect is vaak van lange duur. Van der Horst: 'Cognitieve gedragstherapie kan vermijdingsgedrag verhelpen. Dit gedrag komt regelmatig voor bij patiënten met PDS en kan klachtenbevestigend werken. Ook ontspanningstraining blijkt effectief. Het werkt vooral goed bij patiënten die kampen met stress of angst. Een Leidse studie die binnenkort uitkomt, bevestigt het al eerder geobserveerde positieve effect van hypnotherapie op PDS.'

Toch zijn psychosociale factoren waarschijnlijk niet de directe oorzaak van PDS - zoals men lang heeft gedacht. Ze hebben echter wel invloed op de gevoeligheid voor het syndroom en de ernst van de symptomen. Depressie, stress en angst komen bijvoorbeeld vaak voor bij PDS-patiënten en kunnen buikklachten verergeren.

BRAIN-IMAGING

Onderzoekers dragen in toenemende mate somatische oorzaken aan voor PDS, variërend van infecties tot genetische factoren. Talloze recente publicaties laten zien dat het syndroom de laatste jaren vaak onderwerp van studie is geweest. Het tijdschrift *Gastroenterology Clinics of North America* wijdde er zelfs het gehele juni-nummer aan.²

Een aspect dat de laatste jaren veel in de belangstelling staat, is de verstoorde viscerale pijnperceptie van patiënten met PDS. Ballondilatatie van het rectum laat zien dat zij gevoeliger zijn voor uitzetting van de darm dan controlepersonen. Onze ker is nog of deze overgevoeligheid vooral perifere of juist centrale mechanismen betreft. Brain-imagingtechnieken zoals PET en fMRI wijzen op een belangrijke rol van het centrale

De behandeling richt zich vooral op symptoombestrijding

ten met PDS. Controle op vast omschreven alarmsymptomen moet andere aandoeningen - zoals colorectale maligniteiten en inflammatoire darmaandoeningen - uitsluiten. De behandeling richt zich vooral op symptoombestrijding.

ONGERUST

Naast de - op dit moment wankelende - vezelhypothese, bestaat er al lang de gedachte dat somatisering een belangrijke rol speelt bij PDS. In de NHG-standaard uit 2001 staat geruststelling van de patiënt centraal. De richtlijn beveelt een gedragstherapeuti-

zenuwstelsel in het moduleren van viscerale stimuli. Guy Boeckxstaens, gastro-enteroloog en medisch hoofd van het Motiliteitscentrum in het AMC: 'We beginnen steeds meer in te zien hoe signalen uit de darm in hersencentra worden geïntegreerd en geïnterpreteerd. De bevindingen die we doen met brain-imaging duiden steeds sterker op een organisch substraat voor het syndroom.'

Serotoninereceptoren in de darm spelen een belangrijke rol bij de pijnperceptie via de hersen-darmas. Er wordt wereldwijd veel onderzoek gedaan naar de werkzaamheid van medicijnen die aangrijpen op deze receptoren. Amerikaanse artsen schrijven reeds een aantal serotoninemodulatoren aan patiënten met PDS voor. In Nederland zijn dergelijke middelen nog niet beschikbaar voor deze doelgroep. Boeckxstaens: 'De drie medicijnen die hier mogelijk op de markt zullen komen, zijn tegaserod, alosetron en cilansetron. Maar ze liggen nog bij de betreffende Europese instanties ter goedkeuring voor registratie.'

Een andere neuromodulaire behandeling zou kunnen bestaan uit antidepressiva. Vanwege de werkzaamheid daarvan bij het chronisch pijnsyndroom, is er ook bij PDS-gerelateerde

pijn mee geëxperimenteerd. In sommige gevallen hebben tricyclische antidepressiva een positief effect op de PDS-symptomen maar de resultaten zijn vooralsnog tegenstrijdig.

GASTRO-ENTERITIS

Steeds meer aandacht gaat uit naar de rol van ontsteking in de darm. 'Een deel van de patiënten krijgt voor het eerst PDS-klachten na een voorgaande gastro-enteritis,' vertelt Boeckxstaens. 'Deze subgroep is tot nu toe het best beschreven en beslaat waarschijnlijk 15 tot 20 procent van de patiëntengroep. Bij hen ligt een persisterende ontsteking aan de basis van de klachten.'

Engels onderzoek bij PDS-patiënten met voorafgaande gastro-enteritis laat echter geen verbetering van symptomen zien na een ontstekingsremmende behandeling met prednison.³ Het blijft dus maar de vraag of de identificatie van deze subgroep zal leiden tot klinische consequenties.

Ook zonder voorafgaande gastro-enteritis is in het immuunsysteem van PDS-patiënten soms verandering te zien. Immunohistochemische studies laten zien dat het immuunsysteem bij deze subgroep geactiveerd is. In het verlengde hiervan is PDS te zien als een vorm van *inflammatory bowel disease* (IBD), maar dan met een lagere graad van ontsteking. Bovendien vertonen sommige patiënten met IBD - voorafgaande aan een ziekteperiode of juist tijdens het herstel daarvan - PDS-symptomen. Boeckxstaens vindt deze vergelijking te vergezocht: 'Ik zie wel degelijk parallellen. Maar ik betwijfel of je deze twee over één kam kunt scheuren. Daar zijn nog veel te weinig argumenten voor. Bovendien is er zowel over PDS als over IBD nog veel onzekerheid en kan er dus nog geen sprake zijn van een dergelijke vergelijking.'

SMAKELIJK TUSSENDOORTJE

Vroeger - en soms ook nu nog - werd PDS 'spastisch colon' genoemd. Deze naam verwijst naar de gedachte dat aan PDS een verstoorde darmmotiliteit ten grondslag ligt. Recente reviews stellen dat de darmmotiliteit slechts bij sommige patiënten - en dan niet alleen in het colon, maar ook in de dunne darm - verstoord is. Aan de universele werkzaamheid van spasmolytica bij PDS-patiënten wordt dan ook sterk getwijfeld.

René Bijkerk, huisarts en werkzaam bij het Universitair Medisch Centrum Utrecht, vertelt: 'Patiënten denken zelf vaak dat ze voedselallergie hebben omdat ze na het eten hun darmen voelen. Als ze bij de huisarts komen hebben ze vaak al producten zoals kool, tomaten of kruiden uit hun voeding verwijderd.'

Maar alleen al het ruiken van een smakelijk tussendoortje, kan de darm aanzetten tot extra activiteit. En ook tijdens het eten neemt de motiliteit van de darm toe. Aangezien verhoogde darmmotiliteit kan samenhangen met PDS-symptomen, kan eten - onafhankelijk van wat wordt gegeten - dus leiden tot extra klachten. Bijkerk: 'Allergie komt zelden voor en exclusie van voedingsproducten uit het dieet is nog niet zinvol gebleken. Wat wel kan helpen, is regelmatig eten en vooral ook >>

Röntgenfoto van colon en rectum van een PDS-patiënt. Het uitzetten van het rectum komt door constipatie of door gasophoping.



BEHOLD-ZEWA

BACTERIËLE WILDGROEI IN DUNNE DARM

De verscheidenheid aan symptomen van het prikkelbaredarmsyndroom (PDS) brengt sommige onderzoekers ertoe om te zoeken naar een allesomvattend kader. C. Henry en M.D. Lin van de universiteit van Southern California schrijven in JAMA van augustus vorig jaar dat een overvloed aan bacteriën in de dunne darm dit kader zou kunnen vormen. Ze stellen dat veranderde gevoeligheid en motiliteit van de darm, veranderingen in het centraal zenuwstelsel en immuunactivatie het gevolg kunnen zijn van deze bacteriële wildgroei.

Uit lactulose ademtesten blijkt dat patiënten met PDS na inname van lactulose meer waterstof produceren dan controlepersonen. Dit wijst op een verhoogd aantal bacteriën in de dunne darm. Hierdoor stijgt de gasproductie op deze plek. Ook röntgenfoto's van de darmen van patiënten laten gasophopingen zien. Dit gas bevindt zich vooral in de dunne en niet in de dikke darm. De overmatige gasproductie van bacteriën kan het opgeblazen gevoel - waar veel patiënten met PDS last van hebben - prima verklaren, menen Henry c.s. En onderzoek laat zien dat antibiotica de wildgroei van bacteriën in de darm corrigeren, daarmee de uitkomst van de ademtest normaliseren en ook de PDS-symptomen verminderen. Ten slotte wijzen auteurs nog op het feit dat aanwezigheid van bacteriën de immuunactivatie in de darm van patiënten kan verklaren, invloed heeft op de darmperistaltiek en de gevoeligheid van de darm kan veranderen. Meer begrip van de interactie tussen mens en darmbacteriën is noodzakelijk om bovenstaand kader te toetsen. << SH



BEELD: WHITNEY SHERMAN

<< rustig. Door te snel eten kan aërofagie namelijk zorgen voor overmatig gas in de buik.

WINST

Samenvattend lijkt het zo te zijn dat bij PDS een ontsteking of infectie in samenspel met psychosociale factoren leidt tot een verstoorde motiliteit en sensitiviteit van de darm (zie kader). Tweelingstudies suggereren ook nog een genetische component voor het syndroom. Eeneiige tweelingen hebben namelijk vaker gezamenlijk PDS dan twee-eiige tweelingen. Maar gegevens

Eeneiige tweelingen hebben vaker gezamenlijk PDS dan twee-eiige tweelingen

over hun ouders en eventuele PDS-klachten duiden erop dat waarschijnlijk ook *social learning* een rol speelt. Boeckxstaens: 'De winst die de wetenschap de laatste jaren heeft geboekt, is dat we weten dat zowel psychische als somatische factoren invloed hebben. Men heeft altijd gedacht dat het alleen psychisch was. Maar de psyche en het lichaam zijn niet los te koppelen. Zo kan stress bijvoorbeeld ontsteking en overgevoeligheid van de darm

veroorzaken, maar voedselallergie kan dat ook. Ik denk dan ook dat alle beschreven oorzaken juist kunnen zijn: één juiste theorie bestaat niet.' Bovendien, vult Boeckxstaens aan, 'is de groep patiënten met PDS heel divers en kunnen meerdere oorzaken in één patiënt aanwezig zijn. Men probeert nu allerlei subgroepen te identificeren en te karakteriseren. De verschillende mechanismen die bij deze groepen een rol spelen, zijn van belang voor het ontwikkelen van specifieke behandelingen.'

Gebrek aan bewezen effectiviteit beperkt op dit moment het gebruik van medicamenten bij PDS. Artsen schrijven nog vaak vezels voor, ondanks gebrek aan wetenschappelijk substraat. Bijkerk: 'Patiënten verwachten tenslotte een behandeling of een recept als ze bij de dokter komen. Dat is voor huisartsen een reden om vezels voor te schrijven. Bovendien kunnen vezels soms obstipatieklachten verlichten.'

Bijkerk zelf heeft - ondanks de conclusies van zijn review - nog steeds vertrouwen in de toekomst van vezels bij het behandelen van PDS: 'Geen van de ontmoedigende onderzoeksresultaten komt uit de eerste lijn. En dat terwijl daar de meeste patiënten met PDS aankloppen. Sinds april zijn wij hier in Utrecht bezig met een grote placebogecontroleerde studie naar de werkzaamheid van vezels bij patiënten uit de eerste lijn. Hopelijk geeft deze studie uitsluitsel over het effect van de verschillende soorten vezels. Ik verwacht dat in ieder geval een subgroep van patiënten baat zal hebben bij oplosbare vezels. Helaas blijft het symptoombestrijding.' ■

Referenties:

1. Bijkerk CJ, Muris JW, Knottnerus JA, Hoes AW, De Wit NJ. Vezels zijn maar weinig effectief bij het prikkelbaredarmsyndroom: een systematisch review. *Huisarts & Wetenschap* 2005; 48(4):158-64.
2. *Gastroenterology Clinics of North America*, Volume 34, Juni 2005.
3. Dunlop SP, Jenkins D, Neal KR, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of prednisolone in postinfectious irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003; 18(1):77-84.

Medisch Contact publiceerde begin 2002 een serie artikelen over onbegrepen lichamelijke klachten. Deze vindt u via www.medischcontact.nl/dezeweek.

