

## SAMENVATTING

Het prikkelbaredarmsyndroom (PDS) is een van de meest voorkomende gastro-intestinale aandoeningen. De geschatte prevalentie is wereldwijd 14-24% voor vrouwen en 5-19% voor mannen. PDS wordt gekenmerkt door terugkerende episodes van buikpijn, ongemak en veranderde stoelgang, meestal samen met symptomen van opgeblazenheid en winderigheid. Daar er bij de individuele patiënt geen structurele of biochemische afwijkingen geconstateerd kunnen worden, wordt de diagnose gesteld op grond van door consensus vastgestelde criteria, bekend als de Rome criteria. De laatste versie, de Rome IV, dateert uit 2016.

Herhaaldelijk optredende buikpijn, gemiddeld ten minste een dag per week in de laatste drie maanden, samengaand met twee of meer van de volgende criteria:

- 1 samenhangend met de stoelgang
- 2 samenhangend met een verandering in frequentie van de stoelgang
- 3 samenhangend met een verandering in de verschijningsvorm van de stoelgang

Aan de criteria moet in de laatste drie maanden voldaan zijn, met het begin van de symptomen ten minste zes maanden voor de diagnose.

Er kunnen drie typen PDS onderscheiden worden: PDS met voornamelijk obstipatie, PDS met voornamelijk diarree en PDS met afwisselende perioden van obstipatie en diarree. PDS-patiënten kunnen ernstige klachten hebben, leidend tot een lage kwaliteit van leven en een grote impact op het dagelijks functioneren. Niet alle PDS-patiënten zoeken medische hulp. De patiënten die hulp vragen, hebben over het algemeen een langere ziektegeschiedenis en meer psychosociale co-morbiditeit.

Op dit moment wordt PDS als een bio-psycho-sociale aandoening van de brein-darm-as beschouwd, met een verhoogde gevoeligheid van zowel het perifere darmzenuwstelsel als het centrale zenuwstelsel, met een andere manier van pijnverwerking, afwijkingen in gastro-intestinale beweging en abnormale stress responsen, die interacteren met psychosociale factoren.

Een goede behandeling van PDS begint met het geven van goede informatie over de aandoening en leefstijladviezen. Bij patiënten bij wie de klachten voortduren, kan medicatie overwogen worden, maar deze kunnen bijwerkingen hebben, welke het gebruik beperken. Psychologische behandelingen zijn ook een optie. Verscheidene systematische literatuuroverzichten concludeerden dat cognitieve gedragstherapie, kortdurende psychodynamische therapie en hypnotherapie ef-

fectieve behandelmethoden kunnen zijn voor moeilijk te genezen patiënten. Van hypnotherapie is aangetoond dat het effectief is maar meer onderzoek door middel van ‘randomised controlled trials’ (RCTs) met grote patiënten aantallen uit eerste en tweedelijns zorg is werd aanbevolen. Daartoe werd de IMAGINE studie ontworpen om de effectiviteit van hypnotherapie bij PDS-patiënten van de eerste en tweede lijn vast te stellen en de effectiviteit van hypnotherapie in een groep te vergelijken met individuele hypnotherapie.

In **hoofdstuk 2** worden de opzet van de IMAGINE studie en de methodologische uitdagingen die hiermee gepaard gingen, besproken. De hypothesen die in deze studie getest werden waren (1) dat er aan het einde van de therapie meer patiënten die met hypnotherapie behandeld zouden worden voldoende verlichting van hun PDS-klachten zouden hebben dan patiënten in de educatieve ondersteunende therapie (controlebehandeling) en (2) dat hypnotherapie aangeboden in een groep even effectief zou zijn als individueel aangeboden hypnotherapie. In de RCT zouden 354 patiënten met PDS, in de leeftijd van 18-65 jaar en verwezen door de eerste en tweede lijn, in perifere ziekenhuizen of in psychologische eerstelijnspraktijken, behandeld worden met zes sessies individuele hypnotherapie, zes sessies hypnotherapie in een groep of zes sessies educatieve ondersteunende therapie. Als primaire uitkomstmaat werd de mate van respons op de ‘adequate klachtenverlichting vragenlijst’ voor PDS-klachten gekozen. Methodologische uitdagingen die wij bij de opzet van de studie tegenkwamen betroffen de selectie van de studipopulatie, de diagnostische inclusiecriteria, het ontwerp voor een goede placebogroep, het placebo-effect en de uitkomstmaten voor de studie. Om de generaliseerbaarheid van de resultaten van de studie zo optimaal mogelijk te maken, moesten PDS-patiënten verwezen worden door eerste en tweedelijnspraktijken verspreid over het land. Om de diagnose PDS te standaardiseren en vergelijking van onderzoekspopulaties mogelijk te maken, werd gekozen voor het gebruik van de vragenlijst van het comité van Rome. In de opzet van een RCT over psychologische interventies is het ontwerpen van een goede placebocontroleconditie heel belangrijk. Deze moet alle componenten van de therapie welke men wil onderzoeken bevatten, behalve het specifieke therapeutische deel. Het moet een activiteit zijn met evenveel therapietijd, aandacht en aantal contacten met de therapeut. Om dat doel te bereiken, werd voor deze RCT een educatief programma ontworpen. Om een blijvend effect te kunnen vaststellen moet de ‘follow-up’ tijd meer dan zes maanden beslaan. Ook moeten er uitkomstmaten gebruikt worden waarbij de patiënt zelf rapporteert. Voor adequate uitkomstmetingen kozen wij, in lijn met de aanbevelingen van het Rome comité, voor de ‘adequate verlichting vragenlijst’, de PDS-symptomenlijst en de PDS-kwaliteit-van-leven-vragenlijst.

Om het educatieprogramma, dat wij als placebocontrole in onze RCT gebruikten, optimaal in te richten, onderzochten we de beschikbare literatuur. In **hoofdstuk 3** beschrijven we de resultaten van een systematisch onderzoek van acht studies betrekking hebbende op 2.132 PDS-patiënten, dat werd uitgevoerd om uit te zoeken wat de informatie behoeften van PDS-patiënten waren. We onderzochten de opvattingen (en misvattingen) die PDS-patiënten over hun aandoening hebben en wat hun wensen ten aanzien van informatie waren. Het bleek dat de patiënten veel misvattingen over PDS hebben: ze denken dat dieetfactoren de meest belangrijke oorzaak zijn, dat PDS erger zal worden met het ouder worden en niet kan verbeteren en dat PDS zich zal ontwikkelen tot een ernstige darmziekte en het leven zal verkorten. Wij concluderen dat een educatief programma een basisuitleg over PDS, het bio-psycho-sociale model, leefstijlmaatregelen en manieren van omgaan met stress en symptomen zou moeten bevatten. Een educatief programma dat deze onderdelen bevat kan dienen als een goede placebocontrole in RCTs over psychologische behandelmethodes.

In Nederland wordt 90% van de PDS-patiënten in de eerste lijn behandeld. Wij waren geïnteresseerd in de gevolgen van dit behandeluitgangspunt in termen van omvang van gebruik van de gezondheidszorg voorzieningen en kosten door PDS-patiënten. Gedetailleerd inzicht in ziekte-specifieke kosten kan aanwijzingen geven voor specifieke behandeluitgangspunten en –methoden. Voor dat doel vergeleken wij de kosten voor PDS-patiënten die alleen in de eerste lijn behandeld werden met patiënten die in de tweede lijn behandeld werden en vergeleken deze kosten met de uitgaven voor gezondheidszorg voor patiënten zonder PDS. In **hoofdstuk 4** worden de resultaten van deze studie beschreven. We vergeleken alle jaarlijkse medische kosten die gemaakt werden in de drie jaar nadat de diagnose PDS gesteld werd, met alle jaarlijkse medische kosten die gemaakt werden in de drie jaar voordat de diagnose gesteld werd. We specificerden deze kosten naar kosten voor de huisarts, de medisch specialistische ziekenhuiskosten en kosten voor voorgeschreven medicatie. Per eerstelijns PDS-patiënt namen de gemiddelde totale gezondheidskosten in de drie jaar na diagnose, vergeleken met de drie jaar voor de diagnose toe met 29% (EUR 486). Voor tweedelijns patiënten bedroeg deze toename 116% (EUR 2.328). Deze kosten bleven hoog gedurende de drie jaren na diagnose. De kosten waren significant hoger voor tweedelijnspatiënten dan voor eerstelijnspatiënten en dit werd specifiek veroorzaakt door hogere kosten geassocieerd met consultatie van de specialist in het ziekenhuis en met de medicatie. Voor de huisarts bleven deze kosten nagenoeg gelijk. In de controle-groep was er geen significant verschil tussen de drie jaar na en voor diagnose en geen significant verschil tussen eerste- en tweedelijnspatiënten. We concludeerden dat als er geen alarmsymptomen zijn en geen diagnostische onzekerheid bestaat,

PDS-patiënten in de eerste lijn behandeld dienen te worden, conform de richtlijnen. Dit bevordert het doelmatig gebruik van gezondheidszorg.

Het is mogelijk dat het effect van een psychologische interventie veroorzaakt wordt door de reactie van de patiënt op de context waarin de therapie geleverd wordt en niet door de inhoud van de psychologische behandeling zelf. Zoals we beschreven in hoofdstuk 2 kan het effect veroorzaakt zijn door de aandacht en tijdinvestering van de therapeut en daarom moet er in RCTs gebruik gemaakt worden van een placebogroep. Vanwege de grotere aandacht in psychologische behandelsessies, verwachtten we dat het placebo-effect groter zou zijn bij psychologische interventies dan bij interventies met medicatie, vezels of complementaire middelen. In **hoofdstuk 5** beschrijven we de resultaten van een systematisch literatuur onderzoek naar het placebo-effect van psychologische interventies bij de behandeling van het prikkelbaredarmsyndroom. We includeerden alleen RCTs met adequate placebo-interventies, waarin men evenveel tijd met de therapeut doorbracht als in de behandeling die onderzocht werd. De grootte van het placebo-effect bij behandelingen met medicatie, vezels of complementaire middelen varieerde tussen 37,5% en 47%. De grootte van het placebo-effect bij de bestudeerde onderzoeken met psychologische behandelmethoden bedroeg 41,4%. Kennelijk is het niet de inhoud van de interventie, maar zijn het patiëntgerelateerde factoren zoals verwachtingen m.b.t. de werkzaamheid van de behandeling, die de grootte van het placebo-effect bepalen.

Om de resultaten van onze interventiestudie met hypnotherapie in de context van de resultaten van andere psychologische interventies voor PDS te plaatsen, waren we geïnteresseerd in de effectiviteit van deze interventies wanneer ze, zoals in onze studies, als vergelijking gebruik hadden gemaakt van een placebo-controlegroep van hoge kwaliteit. Dat laatste hebben we gedefinieerd als hebbende een actieve component, met inhoud relevant voor de PDS-patiënt en gegeven door een therapeut in een vergelijkbaar aantal sessies van gelijke duur. In **hoofdstuk 6** worden de resultaten van een systematisch literatuuronderzoek naar deze effecten beschreven. Van de 110 studies die in aanmerking kwamen, voldeden er maar vijf aan de vastgestelde criteria; drie over (cognitieve) gedragstherapie, een over 'mindfulness' en een over ontspanningstherapie. Alleen 'mindfulness' en ontspanningstherapie bleken effectiever dan de placebocontrole. Het doel van deze interventies is de ontspanning van lichaam en geest, welke mogelijk de fysiologische stressreacties verminderen die een rol spelen bij PDS-klachten.

In **hoofdstuk 7** beschrijven we de resultaten van onze RCT waarin we individuele hypnotherapie (IHT) voor PDS vergeleken met hypnotherapie in een groep (GHT) en educatieve ondersteunende therapie (EOT). In totaal werden 354 patiënten van 18-65 jaar, die voldeden aan de Rome III criteria en waren

verwezen vanuit de eerste en tweede lijn, geïnccludeerd in de studie. Zij werden in 13 ziekenhuizen in Nederland behandeld. Na drie maanden had 40,2% van de patiënten in de IHT, 34,1% in de GHT en 17,1% in de EOT een positief resultaat op de primaire uitkomstmaat 'adequate klachtenverlichting'. Na 12 maanden waren dat respectievelijk 41,8%, 50,0% en 22,6% van de patiënten. De analyse over alle patiënten die voor de behandeling geïnccludeerd waren, liet zien, dat het behandel-effect van hypnotherapie significant beter was dan voor de EST, zowel na drie als na 12 maanden. Het aantal patiënten dat behandeld moet worden opdat er een verbetering is na drie maanden 4,9 en na 12 maanden 4,4. Analyse van de resultaten van diegenen die de behandeling ook daadwerkelijk hebben afgemaakt, liet zien dat hypnotherapie in een groep niet inferieur was aan de individuele hypnotherapie. Na drie maanden hadden 49,9% van de IHT-patiënten en 42,7% van de GHT-patiënten voldoende verlichting van hun klachten. Na 12 maanden waren deze cijfers: 55,5% voor de IHT en 51,7% voor de GHT-patiënten. Wij concludeerden dat hypnotherapie voor patiënten uit de eerste en tweede lijn een effectieve behandelingsmethode is en dat hypnotherapie in een groep niet inferieur is aan individuele hypnotherapie. Hypnotherapie in een groep maakt de therapie bereikbaar voor meer patiënten, tegen lagere kosten.

In **hoofdstuk 8** bespraken we de implicaties van onze bevindingen voor de klinische praktijk en voor toekomstig onderzoek. In de klinische praktijk kan hypnotherapie, na het geven van adequate informatie en leefstijladvies en het voorschrijven van medicatie, de derde stap in de behandeling voor PDS-patiënten zijn. Het kan ingezet worden voor patiënten uit alle leeftijdsgroepen, verwezen vanuit eerste, tweede en derde lijn.

Het placebo-effect wordt meer bepaald door patiënt-gerelateerde factoren dan door de inhoud van de therapie en daarom zouden in toekomstig onderzoek de verwachtingen van patiënten in alle RCT-armen gemeten moeten worden om zo de invloed van deze verwachtingen op de uitkomsten van behandeling te onderzoeken. Ook kan in toekomstig onderzoek het effect van hypnotherapie in een groep vergeleken worden met het effect van een combinatie van groepshypnotherapie en informatie en uitwisseling over PDS. We stellen ook een vergelijkende studie voor naar de uitkomsten van behandeling met wisselende aantallen sessies hypnotherapie. Daar in onze RCT de ernst van de psychologische symptomen voorspellend leek te zijn voor de uitkomst van de hypnotherapie, zou in toekomstig onderzoek stratificatie naar de ernst van de psychologische symptomen overwogen kunnen worden.