

Prikkelbaredarmsyndroom: is amitriptyline een optie in de eerste lijn?

Kernboodschap

- **ATLANTIS** is een placebogecontroleerde, gerandomiseerde studie (RCT) die verschenen is in het tijdschrift *The Lancet*. De studie onderzocht de werkzaamheid in de eerste lijn van een lage dosis amitriptyline (10 tot 30 mg per dag) bij patiënten met prikkelbaredarmsyndroom (PDS) bij wie de eerstekeuzemaatregelen onvoldoende waren.¹
- De resultaten tonen dat een lage dosis amitriptyline de symptomen van PDS na 6 maanden licht verbeterde. Amitriptylinegebruik ging gepaard met talrijke, meestal lichte, ongewenste effecten, vooral anticholinerg van aard.
- Hoewel de studie correct werd uitgevoerd en opgezet, lijkt de verkregen therapeutische winst ten opzichte van de placebo beperkt en is de klinische relevantie van het effect van amitriptyline onduidelijk.^{2,3}

Waarom is deze studie belangrijk?

- PDS is een chronische aandoening die gekenmerkt wordt door buikpijn en maag-darmstoornissen zoals opgeblazen gevoel en diarree en/of obstipatie. De ziekte heeft een impact op de levenskwaliteit en de dagelijkse activiteit van de patiënten. Aanpassingen van de voeding en de symptomatische behandelingen van eerste keuze (tegen de obstipatie/diarree en buikkrampen) volstaan vaak niet.
- De richtlijn van het *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) over PDS beveelt amitriptyline - op basis van studies in de tweedelijnszorg - aan als tweedekeuzebehandeling bij patiënten bij wie de eerstekeuzemaatregelen onvoldoende zijn (zie "Opzet van de studie").⁴
- Het gaat hier om de eerste studie uitgevoerd in de eerste lijn over het gebruik van een tricyclisch antidepressivum bij PDS.
- De duur van 6 maanden is langer dan die van de meeste andere studies naar PDS.

Opzet van de studie

- ATLANTIS was een **dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie**.¹
- Deze studie werd gefinancierd door het *National Institute for Health and Care Research* en werd dus niet gesponsord door de farmaceutische industrie.
- Er werden 463 volwassen deelnemers in de studie opgenomen. Ze vertoonden een PDS dat niet reageerde op de eerstekeuzebehandelingen die aanbevolen worden door het NICE (aanpassing van de voeding en van de levensstijl, oplosbare vezels, spasmolytica, laxeermiddelen en middelen tegen diarree).
- In het begin van de studie kregen de deelnemers in de amitriptylinegroep 10 mg amitriptyline per dag. Die dosis mocht verhoogd worden tot 20 of 30 mg per dag, afhankelijk van de tolerantie en de symptomen die de deelnemers vertoonden.
- Alle deelnemers kregen bij de start van de studie een fiche met uitleg over de mogelijkheid van dosisaanpassing. Verder kregen ze allemaal voedingsadvies en er was een verpleegkundige beschikbaar die voor een telefonische follow-up zorgde.
- De deelnemers werden gedurende 6 maanden opgenomen in de studie. Ze kregen de mogelijkheid om nogmaals 6 maanden door te gaan met de behandeling, maar als gevolg van de COVID-19-pandemie kon de mogelijke winst na 12 maanden niet onderzocht worden.
- Het primaire eindpunt was de **verbetering van de symptomen van PDS, gemeten met de IBS-SSS-score** (*Irritable Bowel Syndrome Severity Scoring System*), na 6 maanden. Een daling van 35 punten (op een score van 500) werd vooraf gedefinieerd als klinisch relevant.



- Een score tussen 75 en 174 punten wijst op lichte symptomen,
- een score tussen 175 en 299 punten wijst op matige symptomen,
- een score tussen 300 en 500 punten wijst op ernstige symptomen.

- Een van de belangrijke secundaire eindpunten was symptoomverlichting na 6 maanden, gemeten met een algemene subjectieve evaluatie (*Subjective Global Assessment, SGA*). Deelnemers werden als responders beschouwd als ze minstens "enige verlichting van hun symptomen" rapporteerden.
- De resultaten werden geanalyseerd volgens de intention to treat.

Resultaten in het kort

- Bij aanvang van de studie:
 - Hadden de deelnemers (gemiddelde leeftijd van 48 jaar) een gemiddelde score op de IBS-SSS van 272,8 punten. De meesten van hen hadden een matige (score tussen 175 en 299 punten) of ernstige (score tussen 300 en 500 punten) vorm van PDS.
 - Meer dan 80% vertoonde een PDS van het subtype 'diarree' of 'gemengd'.
 - De deelnemers hadden sinds gemiddeld 10 jaar een PDS.
- Na 6 maanden:
 - had 73% van de deelnemers de studie voltooid. 23% van de deelnemers stopte de studie voortijdig, meestal wegens ongewenste effecten (13% in de groep met amitriptyline versus 9% in de placebogroep).
 - had 43% van de deelnemers in de groep met amitriptyline hun dosis verhoogd tot 30 mg, versus 57% in de placebogroep.
 - **Primair eindpunt:** in de groep met amitriptyline **daalde de IBS-SSS-score** (-27 punten ten opzichte van placebo; 95%BI: -46,9 tot -7,1). Het verschil van 27 punten is kleiner dan de vooraf gespecificeerde drempelwaarde van 35 punten om een klinisch relevant effect te bekomen, **en is dus niet klinisch relevant**.
 - **Secundair eindpunt:** 61% van de deelnemers in de groep met amitriptyline rapporteerde minstens "enige verlichting van hun symptomen", versus 45% van de deelnemers in de placebogroep (OR=1,78; 95%BI: 1,19 tot 2,66). De berekende NNT (number needed to treat) bedraagt 6,3. Dit wil zeggen dat 6 tot 7 patiënten gedurende 6 maanden moesten worden behandeld om bij 1 van hen symptoomverlichting te zien.
- Wat de veiligheid van amitriptyline betreft, werden er in de groep met amitriptyline vaker **ongewenste effecten** gemeld, en die waren vooral **anticholinerg** (droge mond, sufheid, wazig zicht en urinaire stoornissen). Zie "**+ meer info**".
De meeste ongewenste effecten werden echter als licht beschouwd, hoewel 13% van de deelnemers met de studie gestopt is wegens ongewenste effecten. Zie "**+ meer info**".



- Droge mond: 54% versus 37% in de placebogroep. De berekende NNH (number needed to harm) was 5,8.
- Sufheid: 53% versus 34% in de placebogroep. De berekende NNH was 5,2.
- Wazig zicht: 17% versus 9% in de placebogroep. De berekende NNH was 12,5.
- Urinaire stoornissen: 22% versus 13% in de placebogroep. De berekende NNH was 11,11.

Beperkingen van de studie

- Meer dan 80% van de deelnemers hadden een PDS van het subtype 'diarree' of 'gemengd', en de resultaten kunnen dus niet veralgemeend worden naar de subtypes 'obstipatie' of 'ongeclassificeerd'.
- Op de fiche die de deelnemers kregen, werd obstipatie vermeld als ongewenst effect van amitriptyline. Mogelijk heeft dat deelnemers met het subtype 'obstipatie' ervan weerhouden om aan de studie deel te nemen.
- Het effect kan in de 2 groepen versterkt zijn door de gestructureerde follow-up in de studie (telefoongesprekken, dieetadvies enz.). Het placebo-effect dat waargenomen werd bij de deelnemers, die gemiddeld al 10 jaar een PDS hadden, lijkt hoog. Zo ervaaarde bijna de helft (45%) van de deelnemers die een placebo kregen een verlichting van hun symptomen.

Commentaar van het BCFI

- In vergelijking met placebo lijkt een lage dosis amitriptyline de symptomen van PDS licht te

verbeteren bij patiënten die niet reageren op de eerstekeuzemaatregelen. Een lage dosis amitriptyline zou dan ook een optie kunnen zijn bij patiënten met PDS bij wie de eerstekeuzemaatregelen onvoldoende zijn. Het vooropgestelde minimum verschil in daling van de IBS-SSS-score te opzichte van placebo werd echter niet bereikt, en de klinische relevantie van het effect van amitriptyline is dus onduidelijk. Daarenboven waren zowel het percentage deelnemers dat de studie verliet als het placebo-effect vrij hoog. Wij sluiten ons aan bij de analyse van ons zusterblad Minerva: “*Verder onderzoek met subgroepanalyses en kosten-effectiviteitsanalyses is nodig vooraleer deze behandeling in de eerste lijn breder te implementeren.*”³

- Amitriptyline kan anticholinerge ongewenste effecten veroorzaken, net zoals andere geneesmiddelen die gebruikt worden bij PDS. Amitriptyline werd door de meeste deelnemers goed verdragen, maar die waren jong (gemiddelde leeftijd 48 jaar). Verhoging van de dosis van amitriptyline verhoogt het risico op anticholinerge ongewenste effecten.
- PDS wordt niet als indicatie vermeld in de SKP van de specialiteit op basis van amitriptyline (offlabel gebruik). Voor meer informatie over offlabel voorschrijven, zie Folia december 2021.
- De NICE-richtlijn beveelt een tricyclisch antidepressivum aan wanneer de eerstekeuzemaatregelen onvoldoende effect hebben.⁴ De aanbevolen dosering is 5 tot 10 mg amitriptyline per dag in 1 inname 's avonds, eventueel te verhogen tot 30 mg per dag.
- In België is amitriptyline beschikbaar in de vorm van tabletten van 10 en 25 mg. Een inname van 5 mg per dag is niet mogelijk met de specialiteit op basis van amitriptyline, maar een magistrale bereiding is mogelijk.

Over welke specialiteiten gaat het?

- Amitriptyline: Redomex® 10 en 25 mg (zie Repertorium).

Bronnen

1 Ford AC, Wright-Hughes A, Alderson SL et al.; ATLANTIS trialists. Amitriptyline at Low-Dose and Titrated for Irritable Bowel Syndrome as Second-Line Treatment in primary care (ATLANTIS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 Nov 11;402(10414):1773-1785. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01523-4. Epub 2023 Oct 16. PMID: 37858323.

2 de Wit N and Keszthelyi. Comment: Low-dose amitriptyline in irritable bowel syndrome: ready for primary care? *Lancet* 2023;402:1727-8 (doi: 10.1016/S0140-6736(23)01725-7)

3 Samyn J, Lemmens O en Poelman T. Amitriptyline voor prikkelbaredarmsyndroom? Minerva. Published 19 march 2025. Klik hier.

4 Irritable bowel syndrome in adults: diagnosis and management Clinical guideline [CG61]. Nice. Published: 23 February 2008. Last updated: 04 April 2017.

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.