



OPEN ACCESS

Cercetare originală

Studiu dublu-orb randomizat controlat cu placebo de enterogel (polymethylsiloxane polyhydrate) pentru tratamentul IBS cu diaree (IBS-D).

Carol Angela Howell¹, Anu Kemppinen,² Victoria Allgar,³ Matthew Dodd,⁴ Charles H Knowles,⁵ John McLaughlin,^{6,7} Preeti Pandya,⁸ Peter Whorwell,⁹ Elena Markaryan,¹ Yan Yiannakou^{10,11}

ABSTRACT

Obiectiv Sindromul colonului iritabil cu diaree (IBS-D) este o afecțiune comună și provocatoare, care reduce semnificativ calitatea vieții. Enterogel (polymethylsiloxan polyhydrat) este un adsorbant intestinal care captează moleculele dăunătoare și este sigur și eficient în diareea infecțioasă acută. Acest studiu randomizat controlat multicentric și-a propus să investigheze siguranța și eficacitatea la pacienții cu IBS-D.

Proiectul După o fază de screening de 2 săptămâni, participanții au fost randomizați într-o fază dublu-orb de 8 săptămâni, urmată de o fază deschisă de 8 săptămâni și de urmărire. Participanții au înregistrat consistența scaunului, durerea și simptomele globale în jurnale electronice și chestionare. Rezultatul principal a fost procentul de respondenți la un scor de durere abdominală compusă ($\geq 30\%$ scădere a scorului săptămânal) și consistența scaunului (reducere de 50% în zile pe săptămână cu cel puțin un scaun de tip BSFS de tip 6 sau 7) în timpul a cel puțin 4 săptămâni din perioada de tratament.

Rezultate 440 de pacienți cu IBS-D au fost randomizați la dublu-orb faza cu 393 continuând până la faza deschisă. Rata de răspuns la rezultatul primar în funcție de intenția de tratament pentru enterogel față de placebo a fost de 37,4% față de 24,3% (OR 1,95, NNT 8, $p=0,002$). Enterogel a îmbunătățit, de asemenea, consistența scaunului (48,5% vs 32,5%, $p<0,0001$), durerea abdominală (53,3% vs 40,2%, $p=0,003$), frecvența scaunului (efectul tratamentului -0,32 (-0,62 la -0,02)) și urgența (efectul tratamentului). -0,59 (-0,85 până la -0,33)). 60% dintre pacienți au raportat o ameliorare adecvată a simptomelor după tratamentul deschis. Frecvența evenimentelor adverse a fost similară în ambele grupuri, fără evenimente grave atribuite enterogelului.

Concluzie Enterogel este sigur și eficient în IBS-D, oferind o alternativă la opțiunile limitate de tratament actuale.

Numărul de înregistrare al procesului ISRCTN17149988.

INTRODUCERE, CONTEXT ȘI OBIECTIVE

Sindromul intestinului iritabil (IBS) este una dintre cele mai frecvente tulburări gastro-intestinale observate de clinicieni atât în îngrijirea primară, cât și în cea secundară.¹ Afecțiunea este clasificată după simptome de durere abdominală sau disconfort

CE SE CUNOAȘTE DEJA PE ACEASTĂ TEMA

- ⇒ Tratamentele actuale pentru sindromul colonului iritabil (IBS) se concentrează pe controlul simptomelor, iar satisfacția față de tratament este scăzută..
- ⇒ Pe baza unor mici studii anterioare în IBS și alte afecțiuni, enterogelul poate fi benefic pentru tratamentul simptomelor IBS-D.

CE ADAUGĂ ACEST STUDIU

- ⇒ Enterogel a arătat o rată de răspuns la tratament semnificativ mai mare față de placebo pentru simptomele combinate de durere abdominală și consistența scaunului.
- ⇒ Enterogel a arătat, de asemenea, beneficii semnificative ale tratamentului pentru balonare, frecvența scaunului, urgența și o ușurare adecvată..
- ⇒ Un procent mare de participanți au raportat o ușurare adecvată după faza deschisă, iar 74,1% au arătat beneficii continue ale tratamentului în timpul fazei de urmărire.

CUM AR PUTEA AFECTA ACEST STUDIU CERCETAREA, PRACTICA SAU POLITICA

- ⇒ Enterogel este o opțiune de tratament fără prescripție medicală ușor disponibilă, care ar putea îmbunătăți simptomele globale la pacienții cu IBS-D.

însoțită de alterarea obiceiului intestinal și balonare.^{2,3} Potrivit pacienților, cei mai importanți factori în tratamentul simptomatic al IBS predominant diaree (IBS-D) sunt ameliorarea diareei, urgența și durerile abdominale. Studiile au arătat că pacienții cu IBS-D au o frecvență medie a episoadelor de durere semnificativ mai mare pe lună⁴, scaune mai frecvente consistența moale⁵ și urgența scaunelor⁶ decât alte subtipuri. IBS este o tulburare eterogenă care face managementul dificil, terapiile IBS-D concentrându-se pe tratarea simptomelor predominante. Ghidurile recente¹ recomandă pacienților cu IBS să li se ofere sfaturi alimentare și să facă exerciții fizice regulate. Alte abordări pentru IBS-D includ intervenții psihologice, dieta cu conținut scăzut de FODMAP, probiotice multi-tulpini și intervenții farmacologice. Cu toate acestea, dovezi care susțin

► Materialul suplimentar suplimentar este publicat doar online. Pentru a vizualiza, vă rugăm să vizitați jurnalul online.

(<http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327293>).

Pentru afilieri numerotate

Corespondență către profesorul Yan Yiannakou, Departamentul de gastroenterologie, County Durham și Darlington NHS Foundation Trust, Darlington, Darlington, Marea Britanie; yan.yiannakou@nhs.net

Primit la 3 martie 2022
Acceptat la 12 iunie 2022



© Autor(i) (sau angajatul (ii) 2022. Reutilizarea permisă conform CC BY-NC. Fără reutilizare comercială. Vedeți drepturile și permisiunile. Publicat de BMJ.

Pentru a cita: Howell CA, Kemppinen A, Allgar V și colab. Gut Epub înainte de tipărire: [vă rugăm să includeți Ziua Lună Anul]. doi:10.1136/gutjnl-2022-327293

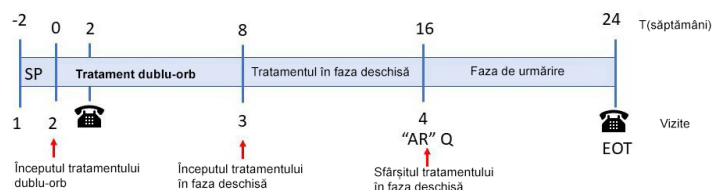


Figura 1 Designul studiului. După o fază de screening de 2 săptămâni, participanții eligibili au fost randomizați în faza de tratament dublu-orb de 8 săptămâni în care participanții au primit fie placebo, fie Enterogel, urmate de faza deschisă în care toți participanții au primit Enterogel. Participanții care au răspuns da pentru o ușurare adecvată la sfârșitul fazei deschise, au fost incluși în faza de urmărire de 8 săptămâni. „AR” Q, întrebare adecvată de relief; DB, dublu-orb; EOT, sfârșitul procesului; OL, deschis; SP, faza de screening.

utilizarea lor sunt amestecate cu unele medicamente care oferă doar o slabă ameliorare a tuturor simptomelor IBS sau au probleme de siguranță. MSunt necesare terapii mai eficiente, deoarece mai puțin de o treime dintre pacienții cu IBS sunt mulțumiți de terapia curentă⁷ și 34% raportează că nu sunt controlate simptomele.⁸

Adsorbanții intestinali, cum ar fi diosmectita o argilă minerală, care sunt clasificate ca dispozitive medicale deoarece nu au acțiune farmacologică, s-au dovedit promițătoare pentru tratamentul afecțiunilor gastrointestinale, inclusiv IBS.^{9,10} Baza utilizării lor în IBS nu este complet înțeleasă, dar se datorează probabil capacității lor de a adsorbi substanțe endogene și exogene, cum ar fi produsele de degradare a bacteriilor (eg, lipopolysaccharides), proteinele imune și acizii biliari, inactivându-le astfel efectele în intestinul.

Enterogel este un adsorbant intestinal certificat CE fără prescripție medicală (OTC) indicat în prezent pentru diareea acută și diareea cronică asociată cu IBS-D. Poate lega produsele bacteriene, acizii biliari și alte substanțe nocive în tractul gastro-intestinal.¹¹ Un studiu recent din Regatul Unit și-a arătat eficacitatea în diareea acută la adulți.¹² htotuși, până în prezent, studiile nu au inclus un control placebo. Scopul nostru a fost de a investiga eficacitatea, tolerabilitatea și siguranța Enterogel ca tratament pentru simptomele IBS-D, printr-un studiu multicentric, randomizat, controlat cu placebo, robust, pragmatic.

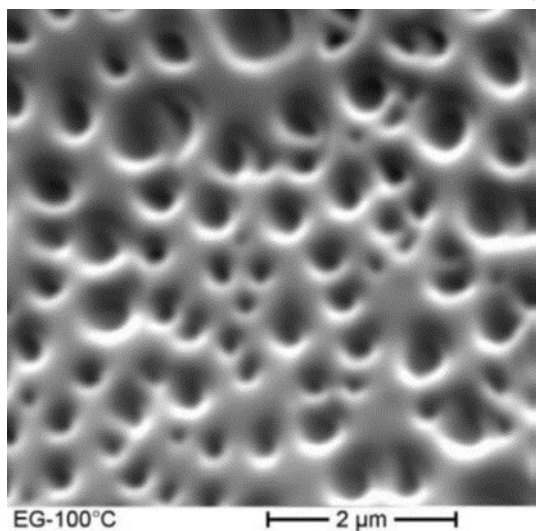


Figura 2 Imagine SEM a suprafeței poroase a xerogelului polymethylsiloxane polyhydrate.

METODE

Proiectul de studiu

Un studiu multicentric, cu brațe paralele, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo a fost utilizat pentru a evalua eficacitatea,

toleranța și siguranța Enterogel în tratamentul IBS-D la adulți.¹³ Studiul a fost conceput în conformitate cu îndrumările FDA pentru

studiile clinice în IBS¹⁴ care permite compararea directă cu alte produse. După o fază de screening de 2 săptămâni, subiecții eligibili au fost randomizați pentru a primi fie enterogel, fie placebo timp de 8 săptămâni. O schemă de dozare incrementală a fost folosită începând cu 15 g de două ori pe zi în primele 5 zile, lucrând până la 30 g de trei ori pe zi, în funcție de ameliorarea simptomelor. După faza dublu-orb, toți participanții au primit tratament cu enterogel deschis timp de 8 săptămâni, urmat de revenirea la îngrijirea standard; cu toate acestea, cei care au răspuns la tratamentul deschis au primit un apel de urmărire 8 săptămâni mai târziu. Inițial, au fost patru vizite față în față (săptămâna - 2, 0, 8 și 16)

— cu vizite telefonice suplimentare în săptămâna 2 pentru a asigura conformitatea și în săptămâna 24 la sfârșitul fazei de urmărire (figura 1). Participanții au înregistrat simptomele într-un jurnal electronic sau de hârtie zilnic, de la vizita de screening până la sfârșitul fazei deschise.

Pacienții adulți cu vârsta cuprinsă între 16 și 75 de ani diagnosticați cu IBS-D au fost recrutați inițial în 14 unități de îngrijire primară, 13 secundare și o clinică privată situată în Anglia, primul participant fiind înrolat pe 20 noiembrie 2018. Studiul a fost suspendat din cauza COVID-19. În martie 2020 și protocolul a fost modificat pentru a permite vizitele la distanță pentru a permite subiecților înscriși să continue cât și recrutarea de noi participanți. Centrul de Recrutare a Pacienților de la Institutul Național pentru Cercetare în Sănătate și Îngrijire (NIHR) – Newcastle, a fost transformat într-un site virtual, recrutând prin intermediul registrului ContactME-IBS, de oriunde în Marea Britanie.

Participanții

Pacienții au fost obligați să îndeplinească criteriile Roma IV pentru

IBS-D.¹⁵ Criteriile de excludere au fost: boală celiacă diagnosticată anterior, boală inflamatorie intestinală, cancer intestinal sau rezecție intestinală, altă tulburare gastrointestinală care contribuie la diaree, scădere în greutate inexplicabilă sau sângerare rectală, utilizare de suplimente probiotice, alți adsorbanți intestinali, medicamente cu eliberare lentă sau opioide puternice.¹⁶ putilizarea anterioară a enterogelului și scorul mediu al durerii abdominale de <3 în timpul screeningului, acesta a fost redus la <2,5 ca răspuns la eșecurile screeningului după 44% dintre participanți. au fost recrutați. Pacienții care au primit o doză stabilă de antidepressiv timp de cel puțin 6 săptămâni au fost eligibili. Tuturor pacientelor aflate la vârsta fertilă li sa cerut să furnizeze un test de sarcină negativ la momentul inițial și să continue utilizarea contracepției. Pacienților nu li sa permis să ia loperamidă în timpul perioadei de screening, dar după randomizare loperamidă a fost furnizată ca medicament de salvare.

Dispozitiv medical de investigație

Enterogel este un dispozitiv medical de clasa IIa certificat CE compus din polymethylsiloxan polyhidrat ași 30% apă în greutate. Hidrogelul poros este amorf, astfel insolubil în apă, cu pori de 2-100 nm în diametru și o suprafață mare cu cea mai mare capacitate de adsorbție către molecule cu greutate moleculară mai mare(figura 2).

Enterogel este un gel incolor și obținerea unui placebo identic s-a dovedit o provocare. Orice substanțe asemănătoare gelului utilizate ca placebo ar putea avea un efect asupra intestinului; utilizarea lor ca placebo ar necesita o validare separată. DDiluarea cu 200 ml apă a mascat în mod adecvat componenta activă, dar

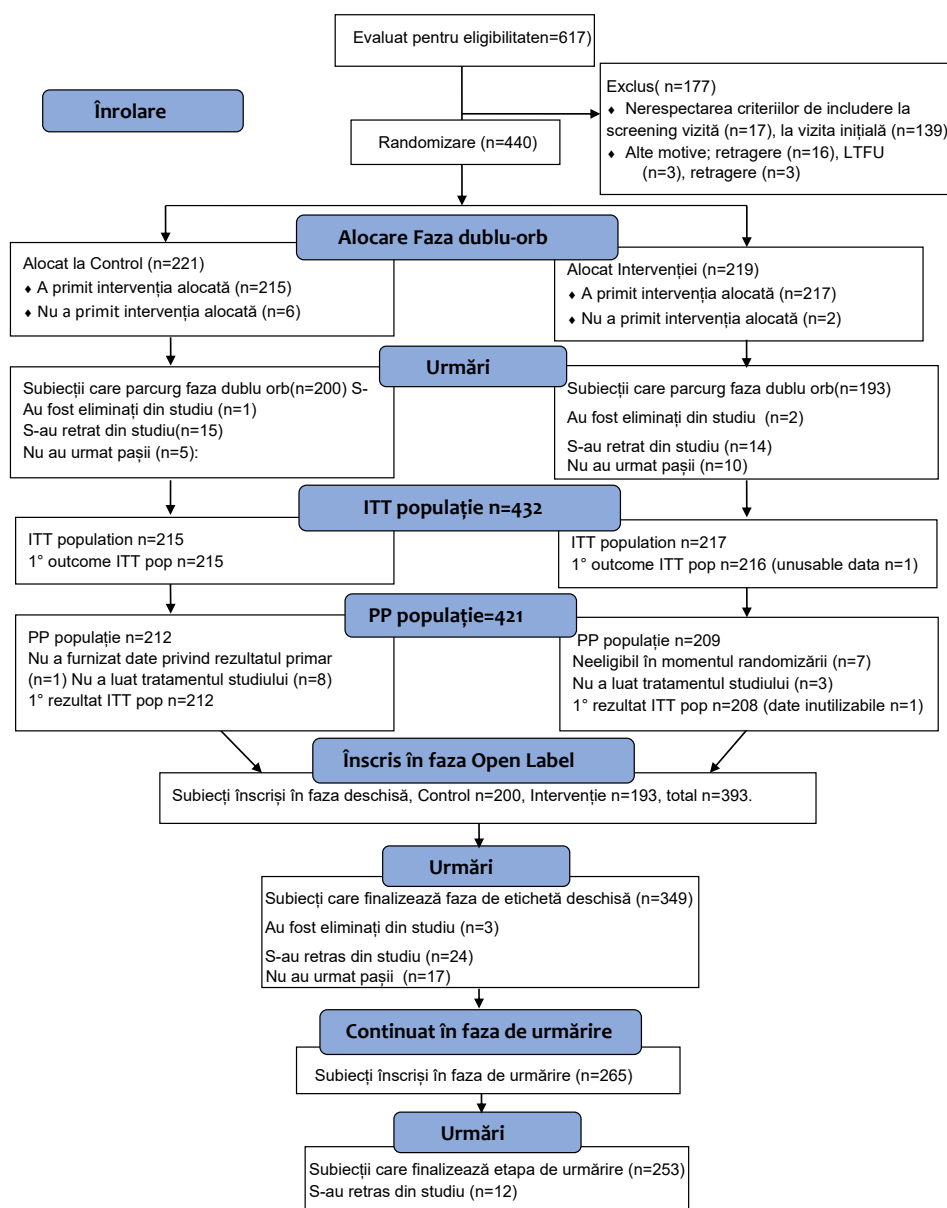


Figure 3 Studiați diagrama de flux CONSORT. CONSORT, Standarde Consolidate de Raportare a Studiilor; ITT, intenție de tratare; LFTU, pierdut pentru urmărire; PP, per- protocol.

vvolumul și greutatea ambalajului au fost excesive. Astfel, enterosgel orb a fost prediluat în tuburi care conțineau 15 g enterosgel (Bioline Products s.r.o., Republica Cehă) în 67,5 ml apă potabilă, formând un lichid insipid, incolor ușor opac, cu 90 ml apă utilizată ca comparator placebo. Pentru a menține orbirea, Enterosgel și placebo au fost ambalate în tuburi identice, opace, etichetate specifice studiului, care au fost amestecate în 100 ml apă de către pacienți înainte de administrare. Pentru faza deschisă, au fost furnizate plicuri enterosgel OTC de 15 g.

Colectare de date

Datele demografice de bază ale participanților și informațiile medicale au fost colectate la vizita de screening (săptămâna -2). Din săptămâna -2 până în 16, participanții au completat un jurnal electronic zilnic pentru a înregistra consistența scaunului (BSFS), durerea abdominală (scor 0=nicio durere, scor 10=cel mai gravă durere posibilă pe care pacientul și-o poate imagina), mișcările intestinale și dozele de tratament de studiu și un jurnal săptămânal pentru a înregistra o ameliorare adecvată în ultima săptămână

scorul de urgență și balonare (scor 0=deloc, 6=foarte mare) și consumul de loperamidă. Participanții au completat, de asemenea IBS Sistemul de notare a severității (IBS-SSS)¹⁷ și Productivitatea Muncii și Deteriorarea Activității^{18,19} și de 4 ori pe săptămână IBS Calitatea vieții (IBS-QOL)^{20,21} și Chestionar pentru sănătatea pacientului²². Pacienții care au raportat o ameliorare adecvată a simptomelor IBS în ultimele 4 săptămâni ale perioadei deschise, au fost incluși în faza de urmărire.

Rezultate

Rezultatul primar compozit a fost procentul de pacienți definiți ca respondenți atât pentru durerea abdominală, cât și pentru consistența scaunului pe parcursul a cel puțin 4 săptămâni în perioada de tratament de 8 săptămâni.^{14,23} Un răspuns săptămânal la intensitatea durerii abdominale a fost definit ca un pacient care a prezentat o scădere $\geq 30\%$ a scorului mediu săptămânal al durerii abdominale în comparație cu perioada de screening.

Table 1 Caracteristicile inițiale ale participanților la studiu în populația ITT

Caracteristică	Placebo (n=221)	Enterosgel (n=219)
Vârstă, ani (IQR)	44.0 (33.3–55.0)	40.0 (29.0–55.0)
Sex feminin, n (%)	162 (73.3)	161 (73.5)
Etnie, n (%)		
Asiatic/AsiaticBritanic	4 (1.8)	3 (1.4)
Negru/African/Caribbean/NegruBritanic	0 (0.0)	1 (0.5)
Alb	212 (95.9)	213 (97.3)
Mixt	3 (1.4)	1 (0.5)
Altele	2 (0.9)	1 (0.5)
Zile ≥ 1 scaun de BSFS 6 sau 7, (IQR)*†	4.5 (3.5–6.0)	4.4 (3.0–6.0)
Scorul durerii abdominale (IQR)*	5.1 (4.1–6.4)	5.0 (3.9–6.1)
Scor IBS-SSS, (SD)	352.3 (80.8)	334.4 (80.3)

*Colectat în timpul fazei de screening.

†Numărul mediu de zile pe săptămână cu cel puțin un scaun de tip BSFS 6 sau 7 BSFS, Bristol Stool Form Scale; IBS- SSS, Scorul total al sistemului de notare a severității sindromului intestinului iritabil; ITT, intenție de tratare.

Un răspuns săptămânal de consistență a scaunului a fost definit ca un pacient care se confruntă cu o reducere $\geq 50\%$ a numărului de zile pe săptămână cu cel puțin un scaun care are o consistență de tip BSFS de tip 6 sau 7 în comparație cu perioada de screening.

Rezultatele secundare ale durerii abdominale, consistența și frecvența scaunului, balonarea, urgența, utilizarea loperamidei și scorurile chestionarului au fost comparate între grupurile randomizate și ajustate pentru valorile inițiale. Ușurarea adecvată a fost definită printr-un răspuns „da” la întrebarea „În ceea ce privește simptomele IBS, în comparație cu felul în care te simțeai înainte de a începe să studiezi medicamentele, ai avut, în ultimele 7 zile, o ameliorare adecvată a simptomelor IBS?”. La săptămâna 24 de urmărire, rezultatele secundare au fost menținerea beneficiului tratamentului și utilizarea de enterosgel și loperamidă.

Randomizare și orbire

Alocarea tratamentului a fost mascată atât pentru participanți, cât și pentru investigatori în faza dublu-orb. Randomizarea a folosit un instrument de proprietate, integrat în eCRF bazat pe web cu acces restricționat găzduit de Sealed Envelope, pentru a genera un cod unic. Investigatorii au trimis codul coordonatorului de consumabile neorbit al Sponsorului, care a verificat lista codurilor de randomizare pentru a obține alocarea tratamentului și a expediat tratamentul neetichetat la domiciliul pacientului. Algoritmul de randomizare s-a bazat pe

metoda de minimizare în care alocarea tratamentului a fost stratificată în funcție de locație.

Metode statistice

Am căutat să demonstrăm că tratamentul cu enterosgel îmbunătățește consistența scaunului și reduce durerea abdominală la pacienții cu IBS-D. Calculul mărimii eșantionului s-a bazat pe demonstrarea superiorității pentru rezultatul compozit primar cu o putere de 90% la un nivel de semnificație de 5%. Presupunând o rată de răspuns la placebo de 20% pe baza studiilor

anterioare^{24 25} și 35% în grupul cu tratament activ, 182 au fost necesari pacienți per grup de tratament. Presupunând o rată de abandon de 15%, am căutat să randomizăm 430 de pacienți. Cu toate acestea, datorită faptului că mai puțini participanți nu au eșuat faza de screening către sfârșitul recrutării, am permis acestor pacienți să continue și am recrutat 440 de participanți.

Analiza și prezentarea datelor au fost în conformitate cu Îndrumările Standardelor Consolidate de Raportare a Studiilor, folosind STATA IC V.15.1. Analizele primare au fost efectuate urmând principiul intenției de tratare (ITT), cu rezultatele pacienților analizate în funcție de grupul lor original randomizat, indiferent de abaterile bazate pe neconformitate. Au fost, de asemenea, efectuate analize per-protocol (PP), în care au fost excluși participanții care nu au fost eligibili la randomizare, nu au urmat niciun tratament de studiu sau nu au furnizat măsuri de rezultat primar. Măsura de rezultat primară a fost analizată folosind atât datele observate, cât și imputarea multiplă prin ecuații înlănțuite pentru a imputa scorurile zilnice lipsă. Valorile lipsă au fost imputate săptămânal, cu următoarele variabile incluse în modelele de imputare: grupul de tratament, măsurarea de bază a rezultatului, vârsta și sexul. Rezultatul principal a fost rezumat descriptiv de brațul de încercare și proporțiile comparate folosind un model de regresie logistică. Proporțiile clasificate ca respondenți în perioada de studiu pentru consistența scaunului și durerea abdominală au fost, de asemenea, comparate utilizând regresia logistică.

Rezultatele secundare au fost comparate între brațele de studiu folosind fie un model liniar cu efecte mixte pentru măsuri repetate, fie un model de regresie logistică cu efecte mixte. Au fost utilizate matrici de varianță-covarianță nestructurate pentru a permite corelația anticipată între măsurătorile repetate ale rezultatului. Pentru analiza deschisă, toate rezultatele au fost analizate separat pentru pacienții care au primit placebo sau enterosgel în faza dublu-orb. Acolo unde a fost necesar, a fost utilizată imputarea multiplă pentru a imputa valorile lipsă și regresia logistică condiționată a fost aplicată pentru a compara proporțiile cu rezultatul primar în ambele faze. Proporțiile clasificate ca respondenți

Table 2 Analiza respondenților din perioada de studiu în faza dublu-orb (populația ITT): tabelul arată ratele de răspuns pentru consistența compozită (rezultat primar) și individuală a scaunului și durerea abdominală

Răspuns la perioada de studiu	Placebo	Enterosgel	OR (95% CI)*	Valoare P
Rezultatul primar				
Date observate (excluzând săptămânile cu valori <4)	52/214 (24.3)	80/214 (37.4)	1.95 (1.28 to 2.99)	0.0020
Date observate (excluzând săptămânile cu valori <7)	37/206 (18.0)	61/204 (29.9)	2.03 (1.26 to 3.25)	0.0035
Consistența scaunului				
Date observate (excluzând săptămânile cu valori <4)	91/214 (42.5)	125/214 (58.4)	1.97 (1.33 to 2.92)	0.0007
Date observate (excluzând săptămânile cu valori <7)	67/206 (32.5)	99/204 (48.5)	2.02 (1.34 to 3.05)	0.0007
Durere abdominală				
Date observate (excluzând săptămânile cu valori <4)	86/214 (40.2)	114/214 (53.3)	1.80 (1.22 to 2.67)	0.0034
Date observate excluzând	70/206 (34.0)	94/204 (46.10)	1.76 (1.16 to 2.65)	0.0074

Datele sunt raportate ca număr de pacienți, proporție (%) și OR (IC 95%).

*Ajustat pentru vârstă și sex.

Tabel 3 Analiza rezultatelor secundare în faza dublu-orb (populația ITT)

Model	Placebo	Enterosgel	Efectul tratamentului(95% CI)*	Valoare P
Consistența scaunului (excluzând săptămânile cu valori <4)				
Zile ≥1 scaun de BSFS 6/7 (săptămâna 1-8)†	3.16 (1.89)	2.46 (1.82)	-0.58 (-0.87 to -0.28)	0.0001
Zile ≥1 scaun de BSFS 6/7 (săptămâna 1-4)†	3.33 (1.85)	2.70 (1.85)	-0.50 (-0.79 to -0.21)	0.0007
Zile ≥1 scaun de BSFS 6/7 (săptămâna 5-8)†	2.92 (2.13)	2.08 (1.86)	-0.67 (-1.02 to -0.32)	0.0002
Dureri abdominale (excluzând săptămânile cu valori <4)				
Scorul mediu săptămânile 1-8	4.02 (1.85)	3.59 (1.84)	-0.35 (-0.62 to -0.09)	0.0086
Scorul mediu săptămânile 5-8	3.70 (1.99)	3.10 (1.96)	-0.50 (-0.83 to -0.18)	0.0026
Consistența scaunului (excluzând săptămânile cu valori <7)				
Zile ≥1 scaun de BSFS 6/7 (săptămâna 1-8)†	3.14 (1.89)	2.47 (1.83)	-0.53 (-0.82 to -0.24)	0.0004
Zile ≥1 scaun de BSFS 6/7 (săptămâna 1-4)†	3.30 (1.87)	2.65 (1.83)	-0.50 (-0.80 to -0.21)	0.0009
Zile ≥1 scaun de BSFS 6/7 (săptămâna 5-8)†	2.94 (2.16)	1.96 (1.89)	-0.76 (-1.13 to -0.39)	<0.0001
Dureri abdominale (excluzând săptămânile cu valori <7)				
Scorul mediu (săptămâna 1-8)	4.02 (1.85)	3.56 (1.83)	-0.36 (-0.63 to -0.10)	0.0079
Scorul mediu (săptămâna 5-8)	3.64 (1.99)	2.93 (1.91)	-0.61 (-0.96 to -0.25)	0.0008
Frecvența scaunului				
Înseamnă că nu există scaune zilnice (săptămâna 1-4)	2.96 (2.74-3.18)	2.67 (2.45-2.89)	-0.30 (-0.60 to 0.01)	0.0554
Înseamnă că nu există scaune zilnice (săptămâna 5-8)	2.81 (2.59-3.03)	2.47 (2.25-2.69)	-0.35 (-0.66 to 0.04)	0.0251
Balonare				
Scorul mediu al balonării (săptămâna 1-8)	3.14 (2.95-3.33)	2.73 (2.54-2.92)	-0.42 (-0.69 to 0.15)	0.0021
Scorul mediu al balonării (săptămâna 5-8)	3.06 (2.86-3.25)	2.50 (2.30-2.69)	-0.57 (-0.85 to 0.29)	<0.0001
Urgență				
Scorul de urgență mediu (săptămâna 1-8)	3.08 (2.89-3.27)	2.51 (2.32-2.70)	-0.59 (-0.85 to 0.33)	<0.0001
Scorul de urgență mediu (săptămâna 5-8)	2.99 (2.79-3.19)	2.29 (2.09-2.48)	-0.72 (-0.99 to 0.44)	<0.0001
Ușurare adecvată				
Ușurare adecvată (săptămâna 1-8)‡	0.22 (0.16-0.31)	0.56 (0.46-0.65)	4.44 (2.49 to 7.91)	<0.0001
Ușurare adecvată (săptămâna 1-4)‡	0.16 (0.10-0.23)	0.45 (0.34-0.56)	4.40 (2.34 to 8.28)	<0.0001
Ușurare adecvată (săptămâna 5-8)‡	0.30 (0.21-0.40)	0.69 (0.58-0.77)	5.21 (2.74 to 9.89)	<0.0001
Utilizarea loperamidei				
Utilizarea loperamidei (săptămâna 1-8)§	1.46 (1.21-1.71)	0.97 (0.73-1.22)	-0.51 (-0.86 to -0.15)	0.0049
Utilizarea loperamidei (săptămâna 5-8)§	1.55 (1.29-1.81)	0.97 (0.72-1.23)	-0.59 (-0.95 to -0.23)	0.0014

Datele sunt raportate ca medie (SD sau interval) și efectul tratamentului (IC 95%).

*Ajustat pentru vârstă, sex și măsura de bază a rezultatului.

†Numărul mediu de zile pe săptămână cu cel puțin un scaun BSFS de tip 6 sau peste 7. ‡Proporția pacienților care au raportat o ușurare adecvată (IC 95%).

§ Numărul mediu de zile pe săptămână în care sa utilizat loperamidă.

BSFS, Bristol Stool Form Scale; ITT, intenție de tratare.

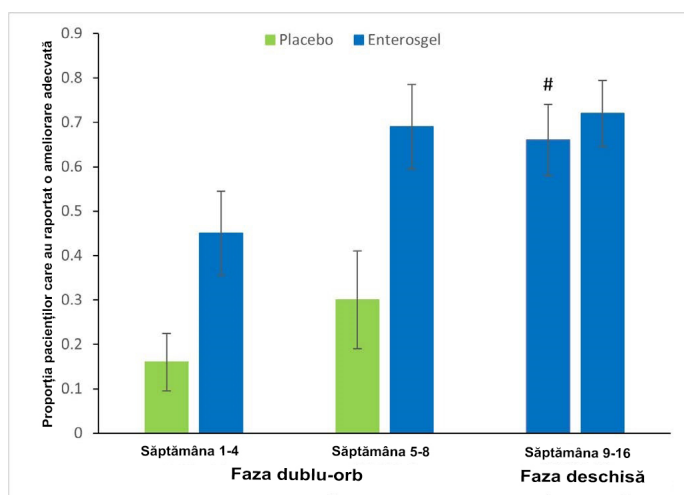


Figura 4 Proporția de pacienți care au raportat o ameliorare adecvată a simptomelor lor în faza dublu-orb (săptămâna 1-4 și săptămâna 5-8) și faza deschisă (săptămâna 9-16), pentru grupul alocat cu enterosgel și grupul alocat cu placebo (media ± 95% CI). # Placebo alocat în faza dublu-orb.

în perioada de studiu pentru consistența scaunului și durerea abdominală au fost, de asemenea, comparate între faze folosind regresia logistică condiționată. Alte rezultate secundare au fost analizate folosind modele de efecte mixte echivalente cu cele implementate în faza dublu-orb. Toate modelele au fost ajustate pentru măsurarea inițială a rezultatului, vârsta și sexul pacientului. Analiza fazei de urmărire și a rezultatelor exploratorii a fost doar descriptivă. Populația de siguranță a inclus toți participanții randomizați care au luat cel puțin o doză din tratamentul de studiu.

Implicarea pacienților

Pacienții au fost implicați în toate etapele studiului, inclusiv revizuirea protocolului și a materialelor procesului și testarea jurnalelor și a chestionarelor. Un sondaj efectuat pe 55 de pacienți din ambulatoriul investigatorului șef a susținut utilizarea unui jurnal electronic cu memento-uri zilnice prin text și structura dozelor. Feedback-ul pacientului a fost esențial în proiectarea generală, sarcina raportării pacientului și înființarea ulterioară a studiului virtual, a fost, de asemenea, colectat la vizita de 2 săptămâni, iar participanții au fost abordați pentru un interviu despre experiența lor. La cerere, am inclus o fază deschisă, astfel încât participanții să poată

Tabel 4 Evenimente adverse (AE) în timpul fazei dublu-orb în populația de siguranță; posibil, probabil sau sigur legat de tratament events (AEs) during the double-blind phase in the safety population; possibly, probably or definitely related to treatment

Eveniment advers	Placebo (n=213)	Enterosgel (n=214)
Greață	8 (3.8%) (1 s, 2 mo, 5 m)*	8 (3.7%) (2 mo, 6 m)
Durere abdominală	4 (1.9%) (2 mo, 2 m)	3 (1.4%) (1 mo, 2 m)
Balonare	3 (1.4%) (2 mo, 1 m)	6 (2.8%) (3 mo, 3 m)
Constipație	2 (0.9%) (1 s, 1 m)	2 (0.9%) (1 s, 1 m)
Durere de cap	2 (0.9%) (2 m)	2 (0.9%) (1 s, 1 m)
Gură uscată	2 (0.9%) (1 mo, 1 m)	1 (0.5%) (1 m)
Dureri de spate	0 (0%)	2 (0.9%) (1 s, 1 mo)
Pierderea poftelor de mâncare	0 (0%)	2 (0.9%) (2 m)

AE enumerate în ordinea descrescătoare a frecvenței în grupul placebo. AE-urile enumerate au fost raportate în două sau mai multe cazuri în oricare dintre grupurile de tratament. *gravitatea AE; s=sever, mo=moderat, m=ușor.

încerca tratamentul. Am diseminat, de asemenea, rezultatele studiului pentru tratamentul participativ.

REZULTATE

Participanții la studiu

În total, 617 pacienți au fost examinați și 440 (71,3%) au fost randomizați (122 la medic generalist și 140 la spitale și 170 prin site virtual) 1:1 pentru a primi fie enterosgel (n=219) fie placebo (n=221). În total, 393 (89,3%) participanți au finalizat faza dublu-orb și au fost înscrși în faza deschisă, dintre care 349 (88,8%) au finalizat faza deschisă, iar 265 (75,9%) au intrat în următoarea - faza de sus (figura 3). Datele privind rezultatele primare au fost disponibile pentru 215 participanți din grupa placebo și 216 din grupa cu enterosgel. Un pacient din grupa de enterosgel a fost exclus din analize, deoarece datele din jurnalul fazei de screening au fost inutilizabile. Astfel, 431 de pacienți au fost incluși în populația ITT pentru analiza obiectivului primar. Doi pacienți din fiecare grupă nu au luat cel puțin o doză de tratament din studiu și au fost excluși din populația de siguranță (n=427).

Caracteristicile demografice și inițiale ale pacienților randomizați din populația ITT au fost similare între grupurile de tratament la momentul inițial (tabelul 1). Finalizarea jurnalului și aderarea la tratamentul de studiu au fost ridicate atât în faza dublu-orb, cât și în faza deschisă și au fost comparabile între grupurile de tratament. Numărul mediu de doze de tratament luate a fost de două doze în ambele brațe și faze (fișierele suplimentare online S1 și S2).

Rezultatul primar

După 8 săptămâni de tratament dublu-orb, la populația ITT, procentul de respondenți la tratament a fost mai mare în grupul cu enterosgel decât grupul placebo (tabelul 2). Excluzând săptămânile cu date pentru <4 zile, 37,4% dintre pacienții din grupul cu enterosgel și 24,3% din grupul placebo au fost clasificați ca respondenți (Numărul necesar de tratat (NNT): 8; OR 1,95 (IC 95% 1,28 până la 2,99, p. =0,0020)). Rezultate similare au fost observate la excluderea săptămânilor cu date pentru <7 zile, în analizele de imputare multiplă și în populația PP (fișiere suplimentare online S3 și S4), indicând faptul că datele lipsă au avut un impact redus asupra rezultatelor.

Rezultate secundare pentru faza dublu-orb

Tabelul 2 arată că ratele de răspuns categoric pentru consistența scaunului au fost mai mari pentru grupul cu enterosgel decât pentru grupul placebo (58,4% față de 42,5%, NNT 6, SAU 1,97). Numărul mediu de zile pe săptămână cu cel puțin un scaun de tip BSFS 6 sau 7 a fost redus de

intervenție (2,46 vs 3,16 zile) (tabelul 3). Efectul tratamentului pentru ultimul obiectiv a fost mai mare ca magnitudine în săptămânile 4-8 ale fazei dublu-orb de 8 săptămâni (-0,67 vs -0,50). În mod similar, analiza durerii abdominale a arătat rate de răspuns mai mari în grupul cu enterosgel decât în grupul placebo (53,3 față de 40,2%, NNT 8, OR 1,80); acest lucru s-a manifestat și prin scoruri medii mai scăzute ale durerii abdominale (3,59 vs 4,02). Efectul tratamentului pentru scorul durerii a fost, de asemenea, mai mare ca magnitudine în ultimele 4 săptămâni, comparativ cu cele 8 săptămâni totale (-0,50 vs -0,35). Similar cu rezultatul primar, rezultatele au fost consecvente atunci când au fost analizate folosind imputarea multiplă (fișiere suplimentare online S3 și S5).

Au fost găsite diferențe semnificative statistice pentru celelalte rezultate bazate pe jurnal de frecvență a scaunului, balonare, urgență și utilizarea loperamidei, toate indicând o îmbunătățire mai mare în grupul cu enterosgel comparativ cu grupul placebo (tabelul 3). Datele chestionarului pe parcursul celor 8 săptămâni au arătat diferențe semnificative pentru scorul chestionarului IBS-SSS (207,29 vs 255,17, efectul tratamentului -37,27, p=0,0002) și scorul chestionarului IBS-QOL (60,88 vs 55,24, efectul tratamentului 5,01, p= 0,0024), indicând o îmbunătățire mai mare în grupul cu enterosgel în comparație cu placebo, care a fost, de asemenea, mai mare în săptămâna 5-8, decât în săptămânile 1-4 (fișier suplimentar online S6). Nu a existat nicio diferență semnificativă statistic în chestionarul WPA:IBS pentru timpul de muncă ratat din cauza simptomelor IBS, semnificația statistică scăzută a deficienței în timpul lucrului și deficiența generală a muncii, cu toate acestea, afectarea activității a fost semnificativă (p=0,0005), în favoarea enterosgelului.

Ameliorarea adecvată a simptomelor

Proporția de pacienți care au raportat o ușurare adecvată pe parcursul a 8 săptămâni a fost mai mare în grupul cu enterosgel comparativ cu grupul placebo (0,56 față de 0,22). **Figura 4** sarată că o ușurare adecvată a fost mai mare în grupul cu enterosgel în săptămâna 5-8 a fazei dublu-orb (0,69 vs 0,45) și a continuat să se îmbunătățească în continuare pentru ambele grupuri în faza deschisă (săptămânile 9-16).

Rezultatele fazei deschise și de urmărire

După 8 săptămâni de tratament deschis, 349 de pacienți au finalizat faza deschisă. Comparația cu rezultatele secundare raportate în timpul fazei dublu-orb a confirmat efectul continuat al tratamentului pentru aceleași variabile observate (fișiere suplimentare online S7-S10). Zilele medii pe săptămână de utilizare a loperamidei au scăzut în grupul Enterosgel, spre deosebire de placebo (săptămâna 1: 0,83 vs 1,14, săptămâna 8: 0,77 vs 1,47) și a continuat să scadă în timpul etichetei deschise (săptămâna 16: 0,68 vs 0,87), sugerând că pacienții au experimentat o îmbunătățire continuă a simptomelor.

La finalizarea fazei deschise, 264 (75,9%) (săptămâna 16 **figura 2**) dintre pacienți au raportat o ameliorare adecvată a simptomelor în ultimele 4 săptămâni și au continuat în faza de urmărire, reprezentând 60% din toți pacienții care au început procesul. 253 de pacienți au finalizat faza de urmărire, dintre care 186 (74,1%) au raportat un beneficiu crescut sau menținut al tratamentului, 203 (80,6%) au raportat că au ales să continue tratamentul cu enterosgel (folosind provizii rămase din faza deschisă sau produs OTC achiziționat). Majoritatea pacienților care au continuat tratamentul au raportat că l-au folosit în majoritatea zilelor (106 (52,2%)) și 133 (53,2%) au spus că au utilizat mai puțină loperamidă decât înainte de studiu (fișierul suplimentar online 11).

Date de siguranță

Proporții similare de pacienți au raportat cel puțin un AE în timpul fazei dublu-orb în grupul placebo comparativ cu grupul cu enterosgel (24,4% vs 21,0%). AE considerate de către

investigatori ca fiind posibil, probabil sau sigur legate de tratament au fost raportate de 8,9% în grupul placebo și 7,0% în grupa cu enterosgel (tabel 4). Numărul total de AE a fost similar (33 de enterosgel față de 32 placebo) și nu au existat diferențe clare în termeni de eveniment între grupuri. Toate celelalte AE-uri și cele raportate în timpul fazei deschise, sunt enumerate în fișierul suplimentar online 12. Au fost raportate șase evenimente adverse grave la cinci pacienți, dar niciunul nu a fost considerat legat de enterosgel.

Dezbateri

În ciuda faptului că IBS-D este comun și provoacă multă suferință, tratamentele pentru această afecțiune sunt limitate, iar satisfacția pacientului cu tratamentul este scăzută.²⁶ Studiul actual este cel mai mare până în prezent care investighează eficacitatea și siguranța enterosgelului în tratamentul pacienților cu IBS-D și reprezintă primul RCT multicentric, dublu-orb. În conformitate cu recomandările Administrației pentru

Alimente și Medicamente (FDA),¹⁴ eficacitatea a fost evaluată pe o perioadă de tratament de 8 săptămâni. Am inclus alte 8 săptămâni deschise și faze de urmărire pentru a potrivi durata tratamentului cu alte studii IBS-D²⁷ pentru a evalua orice beneficiu cumulativ al tratamentului și pentru evaluarea siguranței.

Studiul a arătat că enterosgelul a îmbunătățit semnificativ obiectivul primar compus al durerii abdominale și al consistenței scaunului, comparativ cu placebo. Analiza a fost efectuată atât pe datele observate, cât și pe baza imputației multiple, deși nu au existat diferențe distinctive în ceea ce privesc rezultatele. Efectul tratamentului a fost mai mic doar pentru durerea abdominală decât pentru obiectivul compozit sau numai pentru consistența scaunului, în concordanță cu modul de acțiune ipotetizat în IBS-D, care este legarea și îndepărtarea moleculelor inductoare de diaree din intestin. La momentul inițial, numărul mediu de zile pe săptămână cu scaun moale a fost de 4,4 zile, care a scăzut la 2,1 zile în săptămânile 5-8 în grupul cu enterosgel,

adică o reducere de peste 50%. Ca și în cazul multor studii IBS,²⁸ am observat un efect placebo semnificativ (18%–24,5%) în datele observate, deși acesta a fost comparabil cu o meta-analiză recentă (16,2%) pentru același obiectiv compozit²⁹ și s-a potrivit cu rata de 20% utilizată pentru a estima dimensiunea eşanionului.

Îmbunătățirea semnificativă cu tratamentul cu enterosgel a fost observată și în rezultatele frecvenței scaunului, balonare și urgență, în comparație cu grupul placebo, precum și în simptomele IBS, QOL și măsurătorile activității înregistrate în chestionarele IBS-SSS și IBS-QOL. WPA: IBS a arătat un efect mai mic, în afară de afectarea activității, pandemia COVID-19 care a avut loc în timpul ~50% din studiu și de lucru de la domiciliu ar putea avea un impact asupra rezultatelor. Aceste rezultate individuale susțin rezultatul primar compozit și sugerează că, spre deosebire de loperamidă, gama de simptome IBS-D poate beneficia de acest tratament. În faza deschisă, obiectivele primare și secundare au confirmat că efectul tratamentului a fost îmbunătățit în continuare în grupul alocat tratamentului și că, în grupul i s-a alocat placebo, îmbunătățirea semnificativă a obiectivelor finale a urmat răspunsul așteptat. Fiind neorbit, aceste îmbunătățiri ar putea reprezenta răspunsuri fiziologice la tratament sau pot reprezenta puterea credinței în tratament asupra rezultatului.

Măsura compozită a rezultatului primar a fost dezvoltată ca răspuns la ratele istorice ridicate de răspuns la placebo în studiile IBS30 și stabilește un prag ridicat. Deși această măsură reușește scăderea răspunsului la placebo, nu reflectă în totalitate satisfacția pacientului.^{29 31} Ușurarea adecvată este o măsură binară, prezentată pentru a se corela cu mai multe puncte finale³² și poate oferi un rezultat secundar valid pentru a susține eficacitatea terapiei IBS.³³

Am arătat că proporția de ameliorare adecvată a fost considerabil mai mare în grupul de tratament în faza dublu-orb (0,56) și faza deschisă (0,66 și 0,72), decât a sugerat rata de răspuns compus (37,4%). Analiza adecvată a ameliorării în cele trei faze a arătat că a existat un beneficiu progresiv în timp și sugerează că alte simptome, cum ar fi urgența, au un impact mai mare asupra QOL. În timpul fazei de urmărire, o proporție semnificativă de pacienți (80,9%) a ales să continue cu enterosgel OTC după terminarea tratamentului de probă, indicând satisfacția generală a pacienților și toleranța față de tratament.

Enterosgel a prezentat un profil de siguranță favorabil, demonstrat de un procent scăzut de pacienți cu evenimente adverse. Acest lucru nu este surprinzător, deoarece există o supraveghere de peste 10 ani după introducerea pe piață a acestui tratament în Europa, unde este utilizat la copii mici și în timpul sarcinii, fără semnale de evenimente adverse.

Limitări

Deoarece eligibilitatea a fost evaluată conform criteriilor Roma IV actuale, aplicabilitatea constatărilor noastre la aproximativ 50% dintre pacienții cu IBS care nu se potrivesc cu criteriile Roma IV,³⁴ inclusiv cei cu durere mai ușoară, nu este cunoscută. S-ar putea, totuși, să fi diminuat din acești pacienți prin recrutarea unei proporții de cazuri direct din cadrul comunității și atunci când am redus scorul de eligibilitate al durerii abdominale la screening pentru a reduce eșecurile de screening.

Studiile privind dispozitivele medicale nu au în mod obișnuit un grup placebo, deși am utilizat un grup placebo, am recunoscut că, chiar și atunci când s-a utilizat tratamentul diluat, nu a fost posibil să se reproducă exact cu un placebo identic. Am diminuat acest lucru prin excluderea oricărui pacienți cu utilizare anterioară de enterosgel, care ar putea recunoaște o diferență, cu toate acestea, este posibil să fi existat o oarecare dez-ordine pentru pacienții inițial tratați cu placebo odată ce au intrat în faza deschisă. Nu am reușit să întrebăm pacienții dacă erau în tratament sau placebo pentru a evalua gradul de dezbăluire.

Acesta a fost un studiu pragmatic cu instrucțiuni de tratament flexibile într-un model de dozare incrementală, pentru a permite participanților să găsească doza cea mai potrivită pentru a-și trata simptomele. O astfel de flexibilitate a împiedicat capacitatea noastră de a găsi o schemă de dozare stabilită pentru un beneficiu maxim al tratamentului și, deoarece doza medie de tratament a fost de numai două doze pe zi pe parcursul studiului, acest lucru ar fi putut împiedica pacienții să ia un tratament suficient pentru a fi clasificați ca respondenți. La început am recunoscut că aceasta poate fi o limitare, dar am vrut să oferim un scenariu cât mai „real” posibil în care respectarea pacientului la tratament variază, iar simptomele IBS fluctuează în timp.

Analiza noastră principală a rezultatului a folosit imputarea multiplă pentru înregistrările lipsă din jurnal atât pentru consistența scaunului, cât și pentru durerea abdominală. Deși această metodă a fost adoptată pe scară largă pentru a gestiona datele lipsă³⁵, poate introduce părtinire, dar este liniștitor că rezultatele OR-urilor au fost comparabile cu datele observate.

Deși am urmat îndrumările FDA cu o fază oarbă de 8 săptămâni, mai multe studii IBS-D publicate recent au durate de tratament de 12 săptămâni,^{36 37} care ar putea limita comparațiile.

CONCLUZIE

Rezultatele acestui studiu arată că enterogel este sigur și eficient pentru tratamentul principalelor simptome de IBS-D, în special al urgenței, care este atât de incapacitantă. Deși acțiunea primară este pe consistența scaunului, oferă beneficii simptomelor globale și îmbunătățirea QOL și oferă potențial o alternativă validă la puținele opțiuni de tratament disponibile în prezent pentru pacienții cu această afecțiune.

Afilierea autorului

- ¹Research, Enteromed Ltd, London, UK
- ²Clever Cookie Ltd, Hove, UK
- ³Faculty of Health, Peninsula Medical School, Plymouth, UK
- ⁴Department of Medical Statistics, School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK
- ⁵Queen Mary University Faculty of Medicine and Dentistry, Bizard Institute, London, UK
- ⁶Division of Diabetes, Endocrinology and Gastroenterology, The University of Manchester, Manchester, UK
- ⁷Gastroenterology, Northern Care Alliance NHS Foundation Trust, Salford, UK
- ⁸The Village Practice, Thornton-Cleveleys, UK
- ⁹Neurogastroenterology Unit, Wythenshawe Hospital, Manchester, UK
- ¹⁰Department of Gastroenterology, County Durham and Darlington NHS Foundation Trust, Darlington, UK
- ¹¹School of Health and Life Sciences, University of Teesside, Middlesbrough, UK

Recunoașterea Mulțumim producătorului legal Bioline Products s.r.o pentru finanțarea acestui studiu. Mulțumim în mod special echipei investigatorului nostru șef, prof. Yan Yiannakou, de la NIHR PRC Newcastle, care a creat și a condus site-ul virtual. Mulțumim Dr. John Gregson de la London School of Hygiene and Tropical Medicine pentru validarea sa a analizei statistice. Mulțumim Dr. Maria Eugénico de la Universitatea din Edinburgh pentru contribuția sa în prezidarea DMC. De asemenea, dorim să recunoaștem și să mulțumim tuturor investigatorilor principali și asistentelor medicale de cercetare care ne-au ajutat la recrutare, inclusiv, Prof Yan Yiannakou, University Hospital of North Durham; Dr Peter Isaacs, Dr Shelly Soo, Blackpool Victoria Hospital; Dr Preeti Pandya, The Village Practice; Dr Vanessa Short, Newton Place Surgery NHS General Practice, Dr David Graham, Queens Road Surgery; Dr Stephen Doherty, Well Close Medical Group; Dr Siobhan Macintyre, Dr Abigail Gallagher, Bodey Medical Centre; Dr Sam Davies, West Walk Surgery; Dr David Lewis, Vauxhall Primary Health Care; Dr Anurag Agrawal, Doncaster Hospital; Dr Mark Blagden, Dr Adrian Beltran-Martinez, Ashgate Medical Practice; Dr Priya Ganeshkumar, Pound Hill Medical Group; Dr Anthony Hobson, The Functional Gut Clinic; Prof Ramesh Arasaramnam, University Hospitals of Coventry and Warwickshire; Dr Justine Norman, Redburn Park Medical Centre; Dr Swaminathan Thiagarajan, Pickering Medical Practice; Dr Steve Lewis, University Plymouth Hospitals NHS Trust; Dr Adam Farmer, Royal Stoke University Hospital; Dr Farzan Kamali, Branch End Surgery; Dr Mary Philipsz, Castlegate and Derwent Surgery; Dr Tim Patani, Warrington Hospital; Prof Ahmet Fuat, Carmel Medical Practice; Dr Zahid Mahmood, Stepping Hill Hospital; Dr Safa Al-Shamma, The Royal Bournemouth Hospital; Dr Jamal Hayat, St Georges Hospital; Dr Sukhdev Chatu, King's College Hospital NHS Foundation Trust; Prof Peter Whorwell, Manchester NHS Foundation Trust.

Colaboratori CAH și AK: conceptul și proiectarea studiului, analiza și interpretarea datelor, suport administrativ și material și supravegherea studiului. EM: studiu concept și design, aranjarea finanțării, suport administrativ și material și supravegherea generală a studiului. PP, PW: investigator principal, proiectarea studiului, supravegherea studiului și recrutarea. CHK: proiectarea studiului, supravegherea studiului, analiza și interpretarea datelor și suport tehnic. JM: proiectarea studiului, supravegherea studiului, analiză și suport tehnic. MD, VA: analiza statistică și interpretarea datelor. YY: investigator șef, garant, concept și design de studiu, interpretarea datelor, supravegherea studiului, recrutare. Toți autorii au avut acces la datele studiului și au revizuit și au aprobat manuscrisul final. CAH și YY au contribuit în egală măsură la scrierea acestui manuscris.

Finanțare Studiul a fost finanțat de Bioline Products s.r.o, producătorul legal al dispozitivului medical Enterosgel în UE.

Interese concurente EM este CEO al Enteromed, sponsorul studiului, și distribuitor exclusiv al Enterosgel în Marea Britanie. CAH este angajat de Enteromed. YY a fost investigatorul șef și a fost recompensat cu taxe de plăte instituției sale. PW, JM, PP, CHK au fost membri ai comitetului director al procesului și au primit un mic onorariu pentru timpul lor. AK a fost subcontractat de către sponsor în calitate de manager de studiu. VA, MD, JG au fost subcontractate de către sponsor pentru efectuarea analizei.

Implicarea pacientului și a publicului Pacienții și/sau publicul au fost implicați în proiectarea, sau efectuarea, sau raportarea, sau planurile de diseminare ale acestei cercetări. Consultați secțiunea Metode pentru mai multe detalii.

Consimțământul pacientului pentru publicare Nu este cazul.

Aprobare etică Acest studiu implică participanți umani și a fost aprobat de către Comitetul de etică: North East-Tyne & Wear South Research Ethics Committee Număr de referință: Referință REC: 18/NE/0023. Participanții și-au dat consimțământul informat pentru a participa la studiu înainte de a participa

Proveniență și evaluare inter pares: Nu este comisionat; revizuit extern.

Declarație de disponibilitate a datelor Datele sunt disponibile la cerere rezonabilă.

Material suplimentar Acest conținut a fost furnizat de către autori. Nu a fost verificat de BMJ Publishing Group Limited (BMJ) și este posibil să nu fi fost revizuit de colegi. Orice opinii sau recomandări discutate sunt exclusiv

ale autorului (autorilor) și nu sunt susținute de BMJ. BMJ își declină orice răspundere și responsabilitate care decurg din orice întrebare acordată conținutului. În cazul în care conținutul include orice material tradus, BMJ nu garantează acuratețea și fiabilitatea traducerilor (inclusiv, dar fără a se limita la reglementări locale, ghiduri clinice, terminologie, nume de medicamente și doze de medicamente) și nu este responsabil pentru nicio eroare și/sau omisiuni care decurg din traducere și adaptare sau altfel.

Acces deschis Acesta este un articol cu acces deschis distribuit în conformitate cu licența Creative Commons Attribution Non-Commercial (CC BY-NC 4.0), care permite altora să distribuie, să remixeze, să adapteze, să construiască pe această lucrare fără scop comercial și să licențieze lucrările lor derivate, în termeni diferiți, cu condiția ca lucrarea originală să fie citată în mod corespunzător, să se acorde un credit corespunzător, să fie indicate orice modificări efectuate și utilizarea să fie necomercială.. **Consultați:** <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

ORCID ID

Carol Angela Howell <http://orcid.org/0000-0001-5713-6177>

REFERINȚE

- 1 Vasant DH, Paine PA, Black CJ, et al. British Society of gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. *Gut* 2021;70:1214–40.
- 2 Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable bowel syndrome: a clinical review. *JAMA* 2015;313:949–58.
- 3 Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480–91.
- 4 Hellström PM, Saito YA, Bytzer P, et al. Characteristics of acute pain attacks in patients with irritable bowel syndrome meeting Rome III criteria. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1299–307.
- 5 Weinland SR, Morris CB, Hu Y, et al. Characterization of episodes of irritable bowel syndrome using ecological momentary assessment. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1813–20.
- 6 Su AM, Shih W, Presson AP, et al. Characterization of symptoms in irritable bowel syndrome with mixed bowel habit pattern. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26:36–45.
- 7 International Foundation for Functional Gastrointestinal Disorders. *Ibs in the real world survey. summary findings*, 2002. <https://www.iffgd.org/images/pdfs/IBSRealWorld.pdf>
- 8 IBS global impact report, 2018. Available: <https://badgut.org/wp-content/uploads/IBS-Global-Impact-Report.pdf> [Accessed 01 Nov 2021].
- 9 Chang F-Y, Lu C-L, Chen C-Y, et al. Efficacy of dioctahedral smectite in treating patients of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:2266–72.
- 10 Tack JF, Miner PB, Fischer L, et al. Randomised clinical trial: the safety and efficacy of AST-120 in non-constipating irritable bowel syndrome - a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:868–77.
- 11 Howell CA, Mikhailovsky SV, Markaryan EN, et al. Investigation of the adsorption capacity of the enterosorbent Enterosgel for a range of bacterial toxins, bile acids and pharmaceutical drugs. *Sci Rep* 2019;9:5629.
- 12 Howell CA, Markaryan E, Allgar V, et al. Enterosgel for the treatment of adults with acute diarrhoea in a primary care setting: a randomised controlled trial. *BMJ Open Gastroenterol* 2019;6:e000287.
- 13 Kempinen A, Howell C, Allgar V, et al. Randomised, double-blind, placebo controlled multi-centre study to assess the efficacy, tolerability and safety of Enterosgel® in the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhoea (IBS-D) in adults. *Trials* 2020;21:122.
- 14 US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry. Irritable bowel syndrome - clinical evaluation of drugs for treatment, 2012. Available: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM205269.pdf> [Accessed 01 Nov 2021].
- 15 Mearin F, Lacy BE, Chang L. Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016;S0016-5085:00222-5.
- 16 Stannard C, ed. *Opioids for persistent pain: Information for patients*. The British Pain Society, 2010.
- 17 Francis CY, Morris J, Whorwell PJ. The irritable bowel severity scoring system: a simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:395–402.
- 18 Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics* 1993;4:353–65.
- 19 Reilly MC, Bracco A, Ricci J-F, et al. The validity and accuracy of the Work Productivity and Activity Impairment questionnaire-irritable bowel syndrome version (WPAI:IBS). *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:459–67.
- 20 Patrick DL, Drossman DA, Frederick IO, et al. Quality of life in persons with irritable bowel syndrome: development and validation of a new measure. *Dig Dis Sci* 1998;43:400–11.
- 21 Drossman DA, Patrick DL, Whitehead WE, et al. Further validation of the IBS-QOL: a disease-specific quality-of-life questionnaire. *Am J Gastroenterol* 2000;95:999–1007.
- 22 Spiller RC, Humes DJ, Campbell E, et al. The patient health questionnaire 12 somatic symptom scale as a predictor of symptom severity and consulting behaviour in patients with irritable bowel syndrome and symptomatic diverticular disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:811–20.

- 23 European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of medicinal products for the treatment of irritable bowel syndrome. 25 September 2014. CPMP/EWP/785/97 Rev. 1, 2014. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-medicinal-products-treatment-irritable-bowel-syndrome-revision-1_en.pdf [Accessed 01 Nov 2021].
- 24 Garsed K, Chernova J, Hastings M, *et al.* A randomised trial of ondansetron for the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Gut* 2014;63:1617–25.
- 25 Lacy BE, Chey WD, Cash BD, *et al.* Eluxadoline efficacy in IBS-D patients who report prior loperamide use. *Am J Gastroenterol* 2017;112:924–32.
- 26 Rangan V, Ballou S, Shin A, *et al.* Use of treatments for irritable bowel syndrome and patient satisfaction based on the IBS in America survey. *Gastroenterology* 2020;158:786–8.
- 27 Black CJ, Burr NE, Camilleri M, *et al.* Efficacy of pharmacological therapies in patients with IBS with diarrhoea or mixed stool pattern: systematic review and network meta-analysis. *Gut* 2020;69:74–82.
- 28 Shah E, Pimentel M. Placebo effect in clinical trial design for irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil* 2014;20:163–70.
- 29 Barberio B, Savarino EV, Black CJ, *et al.* Placebo response rates in trials of licensed drugs for irritable bowel syndrome with constipation or diarrhea: meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20:e923–44.
- 30 Lacy BE, Lembo AJ, Macdougall JE, *et al.* Responders vs clinical response: a critical analysis of data from linaclotide phase 3 clinical trials in IBS-C. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26:326–33.
- 31 Chey WD, Dove LS, Andrae DA, *et al.* Early response predicts a sustained response to eluxadoline in patients with irritable bowel syndrome with diarrhoea in two phase 3 studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:1319–28.
- 32 Mangel AW, Hahn BA, Heath AT, *et al.* Adequate relief as an endpoint in clinical trials in irritable bowel syndrome. *J Int Med Res* 1998;26:76–81.
- 33 Drossman DA, Chang L, Chey W, *et al.*, eds. *Rome IV: Functional gastrointestinal disorders*. Fourth ed. Raleigh, NC: Rome foundation, 2016.
- 34 Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, *et al.* Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome Foundation global study. *Gastroenterology* 2021;160:99–114.
- 35 Jakobsen JC, Gluud C, Wetterslev J, *et al.* When and how should multiple imputation be used for handling missing data in randomised clinical trials - a practical guide with flowcharts. *BMC Med Res Methodol* 2017;17:162.
- 36 Dove LS, Lembo A, Randall CW, *et al.* Eluxadoline benefits patients with irritable bowel syndrome with diarrhea in a phase 2 study. *Gastroenterology* 2013;145:329–38.
- 37 Chang L, Ameen VZ, Dukes GE, *et al.* A dose-ranging, phase II study of the efficacy and safety of alosetron in men with diarrhea-predominant IBS. *Am J Gastroenterol* 2005;100:115–23.