



Evidence Based RichtlijnOntwikkeling



Nederlandse
Vereniging voor
Kindergeneeskunde

**Richtlijn Functionele obstipatie bij kinderen van
0 tot 18 jaar**

Oktober 2024

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

FINANCIERING

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

Colofon

Richtlijn Obstipatie bij kinderen van 0 tot 18 jaar © 2024

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Mercatorlaan 1200

3528 BL Utrecht

088 282 3306

nvk@nvk.nl

www.nvk.nl

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Samenstelling kernwerkgroep 2024

- Mw. dr. M.M. Tabbers, kinderarts MDL, EKZ/ Amsterdam UMC, locatie AMC
- Mw. A. de Geus, PhD student kinder-MDL, Amsterdam UMC, locatie AMC

In samenwerking met: Prof Morris Gordon and Vasiliki Sinopoulou, Cochrane Gut Group

Samenstelling werkgroep update richtlijn (2025)

- Prof. dr. M.A. Benninga, kinderarts MDL, EKZ/Amsterdam UMC, locatie AMC, voorzitter
- Prof. dr. M.Y. Berger, huisarts en klinisch epidemioloog, NHG Utrecht
- Mw. E. Cingir-Doganer, projectmanager Stichting Kind en Ziekenhuis, Utrecht
- Mw. dr. M. Ernst-Kruis, kinderarts, Meander Medisch Centrum, Amersfoort
- Mw. K. Wagenaar, GZ-psycholoog, Erasmus MC/Sophia kindziekenhuis, afdeling kinder- en jeugdpsychiatrie/psychologie
- Mw. dr. M.M. Tabbers, kinderarts MDL, EKZ/Amsterdam UMC, locatie AMC, penvoerder

Primaire betrokken wetenschappelijke verenigingen

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Secundaire betrokken wetenschappelijke verenigingen

Nederlandse Vereniging voor Radiologie

Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

Overige Organisaties

Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)

Koninklijk Nederlands Genootschap Fysiotherapie (KNGF)

Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland

Nederlandse Vereniging voor Kinderchirurgie

Nederlandse Vereniging van Artsen voor Verstandelijk Gehandicapten (NVAVG)
Artsen Jeugdgezondheidszorg Nederland Landelijke Vereniging voor Medische Psychologie (LVMP)
Emma Kinderziekenhuis (Amsterdam UMC)

Patiëntenorganisaties

Stichting Kind en Ziekenhuis

De werkgroep is multidisciplinair samengesteld: zoveel mogelijk beoefenaars uit uiteenlopende disciplines, betrokken bij diagnostiek en behandeling van functionele obstipatie bij kinderen in de eerste, tweede en derde lijn, zijn verzocht te participeren, als ook vertegenwoordigers vanuit patiëntenvereniging. Leden van de werkgroep werden via de betreffende (wetenschappelijke) verenigingen verzocht zitting te nemen in de werkgroep op grond van hun persoonlijke expertise en/of affiniteit met het onderwerp. Zij ontvingen voor hun aanwezigheid bij werkgroepvergaderingen vacatiegelden en een reiskostenvergoeding. De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging voor deelname aan de werkgroep. Er zijn geen voor deze richtlijn relevante relaties van werkgroepleden met de farmaceutische industrie gemeld.

Inhoudsopgave

Inhoudsopgave.....	4
Veranderingen aanbevelingen ten opzichte van de NVK richtlijn uit 2016	7
Samenvatting aanbevelingen per uitgangsvraag	9
Stroomdiagrammen	20
1. Algemene Inleiding	22
1.1. Aanleiding	22
1.2. Doelgroep en doelstelling	22
1.3. Definities en symptomen	23
1.4. Pathofysiologie	26
1.5. Werkwijze van de werkgroep	27
1.5.1. Literatuuronderzoek	27
1.5.2. Beoordeling artikelen met GRADE: therapeutische uitgangsvragen 5 en 6	29
1.5.3. Totstandkoming van de aanbevelingen	30
1.6. Uitgangsvragen	31
1.7. Patiëntenperspectief	32
1.8. Consultatieronde en autorisatie	32
1.9. Kostenimplicaties	32
1.10. Implementatie	32
1.11. Juridische betekenis van richtlijnen	33
1.12. Herziening van richtlijn	33
1.13. Onafhankelijkheid werkgroepleden	33
2. Resultaten	34
2.1 Uitgangsvraag 1: Definitie	34
Inleiding	34
Resultaten	34
Conclusie	35
Overige overwegingen	35
Aanbeveling	39
2.2 Uitgangsvraag 2: Diagnostiek	40
Inleiding	40
2.2.1 Rectaal toucher	42
2.2.2 Buikoverzichtsfoto	52
2.2.3 Markerstudie	62
2.2.4 Echografie	69

2.3 Uitgangsvraag 3: Alarmsymptomen	74
Inleiding	74
Resultaten	74
Conclusie	81
Aanbeveling	81
2.4 Uitgangsvraag 4: Aanvullend onderzoek	83
Inleiding	83
2.4.1 Bloedonderzoek: (koemelk)allergie, coeliakie, hypothyreoïdie en hypercalciëmie	85
2.4.2. Anorectale manometrie of rectumzuigbiopsie	96
2.5 Uitgangsvraag 5: Medicamenteuze behandeling	97
Inleiding	97
2.5.1 Initiële behandeling	101
2.5.2 Onderhoudstherapie	103
2.5.3 Duur behandeling	142
2.6 Uitgangsvraag 6: Niet-medicamenteuze behandeling	143
Inleiding	143
2.6.1 Koemelkvrij dieet (zie vraag 2.4.1)	145
2.6.2 Vezels	147
2.6.3 Vocht	151
2.6.4 Beweging	152
2.6.5 Pre-, pro- en synbiotica	153
2.6.6 Toiletttraining	164
2.6.7 Gedragstherapie	169
2.6.8 Biofeedbacktraining	172
2.6.9 Multidisciplinaire behandeling	175
2.6.10 Fysiotherapie	175
2.6.11 Neurostimulatie	180
2.6.12 Alternatieve geneeswijze	186
2.7 Uitgangsvraag 7: Prognose en prognostische factoren	195
Inleiding	195
Resultaten	196
Conclusie	212
Overige overwegingen	213
Aanbeveling	214
2.8 Uitgangsvraag 8: Verwijzen	214
Inleiding	214
2.8.1 Jeugdarts	216
2.8.2 Huisarts / arts VG	218
2.8.3 Kinderarts	221
3. Aanbevelingen voor verder onderzoek.....	224
3.1 Algemene aanbevelingen	224

3.2 Specifieke aanbevelingen voor verder onderzoek	224
4. Bijlagen.....	226
Bijlage 1. Poepdagboek en Bristol ontlastingsschaal	226
Bijlage 2. AGREE instrument invulformulier	228
Bijlage 3. Tabel geïnccludeerde richtlijnen	230
Bijlage 4. Beoordelingsformulier diagnostiek	236
Bijlage 5. Beoordelingsformulier systematische review	240
Bijlage 6. Beoordelingsformulier therapie en preventie	246
Bijlage 7. Beoordelingsformulier cohortonderzoek	250
Bijlage 8. Patiëntenversie van de richtlijn obstipatie bij kinderen	253
Bijlage 9. Belangen	257
Bijlage 10. Lijst met afkortingen	258
Bijlage 11. Referenties	259
5. Appendix	270

VERANDERINGEN AANBEVELINGEN TEN OPZICHTE VAN DE NVK RICHTLIJN UIT 2016

Het kind heeft obstipatie wanneer het voldoet aan 2 of meer van de volgende criteria (Rome IV criteria) minimaal 1 keer per week gedurende minimaal 1 maand:

A. Leeftijd 0-4 jaar

1. Defecatiefrequentie ≤ 2 per week
2. Ophouden van ontlasting
3. Pijnlijke of harde, keutelige defecatie
4. Grote hoeveelheid ontlasting
5. Grote fecesmassa palpabel in abdomen en/of rectum

De volgende twee aanvullende criteria mogen worden gehanteerd bij kinderen die zindelijk zijn:

6. Fecesincontinentie ≥ 1 episode per week indien zindelijk
7. Grote hoeveelheid ontlasting die het toilet verstopt

B. Ontwikkelingsleeftijd vanaf 4 jaar *

1. Defecatiefrequentie ≤ 2 per week
2. Fecesincontinentie ≥ 1 episode per week
3. Ophouden van ontlasting
4. Pijnlijke of harde, keutelige defecatie
5. Grote hoeveelheid ontlasting die het toilet verstopt
6. Grote fecesmassa palpabel in abdomen en/of rectum

Na volledige anamnese en lichamelijk onderzoek kunnen de symptomen niet worden verklaard door een andere medische oorzaak.

* Mogen niet voldoen aan prikkelbaar darmsyndroom (PDS)-criteria

Door de werkgroep wordt het gebruik van lactulose en magnesiumhydroxide als tweede keus medicijn geadviseerd in de behandeling van functionele obstipatie.

De werkgroep is van mening dat bisacodyl overwogen kan worden in de behandeling van functionele obstipatie bij kinderen indien eerste en tweede keus medicatie onvoldoende effectief zijn.

De werkgroep kan het gebruik van linaclotide niet adviseren in de standaard behandeling van functionele obstipatie bij kinderen.

De werkgroep is van mening dat linaclotide overwogen kan worden bij kinderen van ≥ 6 jaar oud door een ervaren kinderarts MDL werkzaam in de derde lijn, indien medicamenteuze en niet-medicamenteuze behandeling onvoldoende effectief zijn.

Voor de initiële en onderhoudsdosering van de verschillende soorten laxantia en klysma's wordt verwezen naar het landelijk kinderformularium (www.kinderformularium.nl).

De werkgroep kan behandeling met synbiotica alleen of als toevoeging aan laxeermiddelen niet adviseren in de behandeling van functionele obstipatie bij kinderen.

Op basis van overige overwegingen kan fysiotherapie deel uitmaken van de standaardbehandeling bij kinderen vanaf een cognitieve leeftijd van 6 jaar met obstipatie. Zie uitgangsvraag 8 voor verwijfsindicaties.

Door de werkgroep wordt behandeling door transcutane elektrische stimulatie alleen of als toevoeging aan laxeermiddelen geadviseerd in de behandeling van functionele obstipatie bij kinderen indien medicamenteuze behandeling onvoldoende effectief is.

De werkgroep kan behandeling met percutane tibiale neurostimulatie alleen of als toevoeging aan laxeermiddelen niet adviseren in de behandeling van functionele obstipatie bij kinderen aangezien dit niet beschikbaar is in Nederland.

SAMENVATTING AANBEVELINGEN PER UITGANGSVRAAG

Nieuwe aanbevelingen of aanbevelingen die inhoudelijk verschillen ten opzichte van de NVK richtlijn uit 2016, zijn **rood** getypt.

Uitgangsvraag 1. Definitie van functionele obstipatie

- 1.1 Wat is de definitie van functionele obstipatie op de zuigelingenleeftijd en kinderleeftijd?
1.2 Moet voor kinderen met een verstandelijke beperking (IQ<70) de definitie worden aangepast?

Uitgaande van de Rome IV criteria en met in achtneming van de overige overwegingen wordt door de werkgroep geadviseerd om bij kinderen van 0-18 jaar de definitie voor functionele obstipatie te gebruiken zoals beschreven in **stap 1, 2 en 3**.

Stap 1

De arts denkt aan obstipatie wanneer het kind consulteert voor klachten zoals bijvoorbeeld niet (kunnen) defeceren, ophoudgedrag en pijn bij de ontlasting, (acute) buikpijn of fecesincontinentie.

Stap 2

Het kind heeft **obstipatie** wanneer het voldoet aan 2 of meer van de volgende criteria minimaal 1 keer per week gedurende minimaal 1 maand (Rome IV-criteria):

A. Leeftijd 0-4 jaar

1. Defecatiefrequentie ≤ 2 per week
2. Ophouden van ontlasting
3. Pijnlijke of harde, keutelige defecatie
4. Grote hoeveelheid ontlasting
5. Grote fecesmassa in het rectum

De volgende twee aanvullende criteria mogen worden gehanteerd bij kinderen die zindelijk zijn:

6. Fecesincontinentie ≥ 1 episode per week indien zindelijk
7. Grote hoeveelheid ontlasting die het toilet verstopt

B. Ontwikkelingsleeftijd vanaf 4 jaar *

1. Defecatiefrequentie ≤ 2 per week
2. Fecesincontinentie ≥ 1 episode per week
3. Ophouden van ontlasting
4. Pijnlijke of harde, keutelige defecatie
5. Grote hoeveelheid ontlasting die het toilet verstopt
6. Grote fecesmassa palpabel in abdomen of rectum

Na volledige anamnese en lichamelijk onderzoek kunnen de symptomen niet worden verklaard door een andere medische oorzaak

* Mogen niet voldoen aan de prikkelbare darm syndroom (PDS) criteria:

Minimaal 2 maanden klachten van alle volgende symptomen:

1. Minimaal 4 dagen per maand abdominale discomfort of pijn samen met ≥ 1 van de volgende symptomen:
 - a. Symptomen zijn gerelateerd aan defecatie
 - b. Symptomen gaan samen met verandering in defecatiefrequentie
 - c. Symptomen gaan samen met verandering in vorm van de ontlasting
2. Bij kinderen met obstipatie verdwijnt de buikpijn niet als de obstipatie is verholpen
3. Na volledige anamnese en lichamelijk onderzoek kunnen de symptomen niet worden verklaard door een andere medische oorzaak.

Stap 3

Het kind heeft functionele obstipatie wanneer er geen alarmsymptomen zijn (zie aanbeveling uitgangsvraag 3 voor alarmsymptomen).

De definitie is in overeenstemming met de ROME-IV criteria. De werkgroep is van mening dat het rectaal toucher (RT) aanvullende diagnostische waarde heeft wanneer het kind aan slechts één van de anamnestic Rome IV criteria (zie stap 2) voldoet. Een positieve bevinding bij RT bevestigt de diagnose obstipatie, een lege ampul of normale feces bij RT geeft geen informatie.

Wanneer een kind aan twee of meer anamnestic Rome IV criteria voldoet heeft het RT geen aanvullende waarde.

Wanneer het kind aan geen van de Rome IV criteria voldoet heeft het RT geen aanvullende waarde.

Deze aanbeveling geldt ook voor kinderen met een verstandelijke beperking.

Uitgangsvraag 2. Wat is de aanvullende waarde van de hier onder genoemde onderzoeken in het stellen van de diagnose functionele obstipatie?

2.1 Rectaal toucher (RT)

De werkgroep is van mening dat het rectaal toucher (RT) aanvullende diagnostische waarde heeft wanneer het kind aan slechts één van de anamnestic Rome IV criteria (zie uitgangsvraag 1) voldoet. Een positieve bevinding bij RT bevestigt de diagnose obstipatie, een lege ampul bij RT geeft geen informatie.

Wanneer een kind aan twee of meer anamnestic Rome IV criteria voldoet heeft het RT geen aanvullende waarde.

Wanneer het kind aan geen van de Rome IV criteria voldoet heeft het RT geen aanvullende waarde.

De werkgroep is van mening dat bij de uitvoering van het RT aan een aantal randvoorwaarden moet worden voldaan:

1/Er moet een beschrijving zijn van wanneer de bevindingen afwijkend zijn (passend bij obstipatie) en niet afwijkend (niet passend bij obstipatie).

2/De uitvoerend arts moet over voldoende technische vaardigheid beschikken om het RT uit te voeren.

3/ De uitvoerend arts moet in staat zijn om de belasting voor het kind te kunnen inschatten.

Er is sprake van een positief RT bij palpabele harde feces in de ampul. Bimanuele palpatie van abdomen en rectum geeft aanvullende informatie over de aanwezigheid van scybala in het rectosigmoïd. Beide bevindingen passen bij de diagnose obstipatie.

Een lege ampul en het palperen van zachte feces in de ampul geven geen informatie over de diagnose obstipatie.

De werkgroep is van mening dat inschatting van de belasting voor het kind een belangrijke overweging is voor het al dan niet uitvoeren van het RT als aanvullende test.

De werkgroep is van mening dat bij een vermoeden van seksueel misbruik een RT niet moet worden uitgevoerd.

2.2 Buikoverzichtsfoto (X-BOZ)

Een buikoverzichtsfoto wordt niet aanbevolen als aanvullende test voor het stellen van de diagnose obstipatie.

2.3 Markerstudie

De werkgroep adviseert om geen colon passagetijd (CPT) te bepalen met behulp van markers en een buikoverzichtsfoto (X-BOZ), als aanvullende test bij de initiële diagnostiek van obstipatie.

2.4 Echografie

De werkgroep beveelt aan geen meting van de diameter van het rectum door middel van echografisch onderzoek te verrichten voor de diagnose obstipatie bij kinderen.

Uitgangsvraag 3. Welke alarmsymptomen uit de anamnese en bevindingen bij lichamelijk onderzoek wijzen op een organische oorzaak van obstipatie?

Door de werkgroep wordt geadviseerd om bij de volgende (alarm)symptomen, naast obstipatie, aan een *organische oorzaak* te denken:

Anamnese: meconiumlozing > 48 uur na de geboorte, bloederige diarree, vermoeidheid, koorts, gallig braken, eczeem,

Lichamelijk onderzoek: failure to thrive, koorts, forse distensie abdomen, peri-anale fistel, abnormale anus, afwezige anusreflex, verminderde kracht/tonus/ reflexen benen, pluk haar op wervelkolom, sacrale dimple (indeuking), (eventueel scheve bilnaad).

Door de werkgroep wordt geadviseerd om bij de volgende (alarm)symptomen, naast obstipatie, aan *seksueel misbruik* te denken:

Anamnese: smeren met ontlasting,

Lichamelijk onderzoek: extreme angst voor anale inspectie / rectaal toucher, littekens anus, fissuren, hematomen.

Bij aanwezigheid van onverklaarde alarmsymptomen of combinaties van alarmsymptomen het kind verwijzen naar de kinderarts.

Voor beleid zie richtlijnen Artsen en kindermishandeling. KNMG Meldcode kindermishandeling en huiselijk geweld (2023).

Uitgangsvraag 4. Wanneer is het volgend aanvullend onderzoek noodzakelijk bij kinderen met obstipatie om organische oorzaken uit te sluiten?

4.1 Bloedonderzoek voor allergie, coeliakie, hypothyreoïdie en hypercalciëmie

Door de werkgroep wordt geadviseerd om niet standaard onderzoek naar allergie te verrichten bij kinderen met obstipatie. Op indicatie (< 3 jaar met positieve familie-anamnese en/of atopische klachten) dient wel onderzoek verricht te worden.

Een koemelkvrij dieet gedurende 2-4 weken kan overwogen worden bij een zuigeling* met therapieresistente obstipatie. (zie ook uitgangsvraag 6.1)

*Kinderen < 1 jaar

Daar coeliakie, hypothyreoïdie of hypercalciëmie zich niet alleen zullen presenteren met obstipatie, zal men bij bijkomende symptomen en/of een positieve familie-anamnese gericht bloedonderzoek moeten inzetten naar coeliakie, hypothyreoïdie of hypercalciëmie.

Bij kinderen met obstipatie met het syndroom van Down zal gericht onderzoek ingezet moeten worden naar coeliakie en hypothyreoïdie.

Bij kinderen met obstipatie en het syndroom van Turner of Williams wordt gericht onderzoek geadviseerd naar coeliakie.

4.2 Anorectale manometrie en rectumzuigbiopsie voor de ziekte van Hirschsprung

Door de werkgroep wordt geadviseerd om bij kinderen met obstipatie en een verdenking op de Ziekte van Hirschsprung **geen anorectale manometrie** te verrichten.

Door de werkgroep wordt geadviseerd om bij verdenking op de Ziekte van Hirschsprung een zuigeling/kind met ernstige obstipatie door te verwijzen naar een kinderchirurg of kinderarts MDL voor **rectumzuigbiopsie**. Bij sterke verdenking op de Ziekte van Hirschsprung dient er direct doorverwezen te worden naar een kinderchirurgisch centrum voor verdere diagnostiek en behandeling (zie ook uitgangsvraag 8 voor verwijsindicaties en tabel 2.8.1 voor symptomen van Hirschsprung)

Uitgangsvraag 5. Wat is bij kinderen met obstipatie de meest effectieve en veilige medicamenteuze behandeling?

5.1 Initiële behandeling

Door de werkgroep wordt aanbevolen om bij kinderen met fecesimpactie* polyethyleen-glycol (PEG) oraal met of zonder elektrolyten 1-1.5 gr/kg/dag gedurende 3-6 dagen te gebruiken als eerste keus.

Een klysma 1x per dag gedurende 3-6 dagen wordt aanbevolen bij kinderen met fecesimpactie indien PEG niet beschikbaar is of niet wordt verdragen.

* = Harde massa palpabel in de onderbuik bij lichamelijk onderzoek en/of een uitgezet rectum gevuld met een grote hoeveelheid ontlasting bij rectaal toucher.

5.2. Onderhoudstherapie

Door de werkgroep wordt PEG aanbevolen als eerste keus in de behandeling van functionele obstipatie. PEG kan zowel met als zonder elektrolyten worden voorgeschreven.

Door de werkgroep wordt het gebruik van lactulose en magnesiumhydroxide als tweede keus medicijn geadviseerd in de behandeling van functionele obstipatie.

De werkgroep is van mening dat bisacodyl overwogen kan worden in de behandeling van functionele obstipatie bij kinderen indien eerste en tweede keus medicatie onvoldoende effectief zijn.

De werkgroep kan het gebruik van linaclotide niet adviseren in de standaard behandeling van functionele obstipatie bij kinderen.

De werkgroep is van mening dat linaclotide overwogen kan worden bij kinderen van ≥ 6 jaar oud door een ervaren kinderarts MDL werkzaam in de derde lijn, indien medicamenteuze en niet-medicamenteuze behandeling onvoldoende effectief zijn.

Door de werkgroep wordt geadviseerd om bij kinderen met obstipatie orale laxantia te gebruiken daar deze minder belastend voor het kind zijn. Indien ondanks initiële of optimale onderhoudstherapie gedurende 3 dagen niet gepoept is, kan er ook een klysma overwogen worden.

** NOOIT een Colex klysma bij verdenking op de Ziekte van Hirschsprung. Het Colex klysma bevat fosfaat wat tot hoge fosfaatspiegels kan leiden bij deze patiëntengroep.

Er zijn kinderen met of zonder een verstandelijke beperking die nooit spontane defecatie hebben ondanks het gebruik van goed ingestelde laxantia. Er kan dan gekozen worden voor standaard bisacodyl om de dag of dagelijks, of klysmen of rectaal spoelen.

Voor de initiële en onderhoudsdosering van de verschillende soorten laxantia en klysma's wordt verwezen naar het landelijk kinderformularium (www.kinderformularium.nl).

5.3 Duur behandeling

De werkgroep adviseert kinderen altijd 2 maanden te behandelen met laxantia. Indien na 2 maanden het kind $\geq 3x$ per week defeceert zonder problemen en de eventuele fecesincontinentie verdwenen is, kan er geprobeerd worden de medicatie af te bouwen. Ouders en het kind moeten geïnstrueerd worden dat obstipatie vaak een chronisch karakter heeft en een wisselend beloop van klachten (zie uitgangsvraag 7). Goede uitleg zal waarschijnlijk de compliance verhogen.

Na start behandeling dient een kind afhankelijk van de ernst na 1-2 weken met de arts contact te hebben. Twee maanden na staken behandeling dient een kind in ieder geval contact te hebben met de arts ter evaluatie.

Tegelijk met de start van de behandeling dient een poepdagboek/defecatielijst bijgehouden te worden door het kind of door ouders/begeleiders van het kind (afhankelijk van leeftijd of ontwikkelingsniveau bij verstandelijke beperking).

Uitgangsvraag 6. Wat is bij kinderen met obstipatie het (additionele) effect van niet-medicamenteuze behandeling.

6.1 Koemelkvrij dieet

Een koemelkvrij dieet gedurende 2-4 weken kan overwogen worden bij een zuigeling* met therapieresistente obstipatie.

*Kinderen < 1 jaar

6.2 Vezels

De werkgroep kan behandeling door middel van extra vezels (zowel oplosbaar als niet oplosbaar) alleen of als toevoeging aan laxermiddelen niet adviseren in de behandeling van functionele obstipatie bij kinderen.

Door de werkgroep wordt een normale vezelinname geadviseerd aan elk kind met of zonder obstipatie.

6.3 Vocht

Door de werkgroep wordt geadviseerd om in de behandeling bij kinderen met obstipatie geen **extra** vocht te adviseren. De werkgroep is van mening dat een normale vochtinname overigens aan elk kind met of zonder ziekte aanbevolen dient te worden.

6.4 Beweging

Door de werkgroep wordt geadviseerd om in de behandeling bij kinderen met obstipatie geen extra beweging als behandeling te adviseren. De werkgroep is van mening dat een normaal bewegingspatroon (= dagelijks een uur matig intensieve lichamelijke activiteit*) overigens aan elk kind met of zonder ziekte aanbevolen dient te worden.

* Nederlandse beweegrichtlijn voor kinderen van 4 – 18 jaar:

Doe minstens elke dag een uur aan matig intensieve inspanning, zoals fietsen, wandelen of zwemmen. Langer, vaker of intensiever bewegen is nog gezonder. Doe minstens driemaal per week spier- en botversterkende activiteiten, zoals springen, dansen of krachtoefeningen. Bron: Gezondheidsraad, Beweegrichtlijnen (2017)

6.5 Pre-en pro- en **syn**biotica

De werkgroep kan behandeling met prebiotica alleen of als toevoeging aan laxeermiddelen niet adviseren in de behandeling van functionele obstipatie bij kinderen.

De werkgroep kan behandeling met probiotica alleen of als toevoeging aan laxeermiddelen niet adviseren in de behandeling van functionele obstipatie bij kinderen.

De werkgroep kan behandeling met synbiotica alleen of als toevoeging aan laxeermiddelen niet adviseren in de behandeling van functionele obstipatie bij kinderen.

6.6 Toiletttraining

Door de werkgroep wordt geadviseerd om in de behandeling bij kinderen met obstipatie toiletttraining als onderdeel van behandeling te adviseren bij kinderen met obstipatie met een minimale ontwikkelingsleeftijd van 4 jaar.

6.7 Gedragstherapie

Door de werkgroep wordt geadviseerd om in de behandeling bij kinderen met obstipatie geen gedragstherapie te adviseren in plaats van standaardtherapie. De werkgroep beveelt aan om gedragstherapie toe te voegen aan de medische behandeling bij kinderen waarbij:

- sprake is van gedragsproblemen, ontwikkelingsstoornissen of een sterk verstoorde ouder-kind interactie rond de defecatie
- gedragsfactoren aanwezig zijn die een effectieve medische behandeling in de weg staan.

Indien standaard medische behandeling in de tweede of derde lijn onvoldoende effectief is, adviseert de werkgroep een psycholoog te consulteren voor diagnostiek en zo nodig behandeladvies en behandeling.

6.8 Biofeedbacktraining

De werkgroep kan behandeling door middel van biofeedback alleen of als toevoeging aan laxeermiddelen niet adviseren in de behandeling van functionele obstipatie bij kinderen.

6.9 Multidisciplinaire behandeling

De werkgroep adviseert om in de behandeling bij kinderen met obstipatie geen standaard multidisciplinaire behandeling toe te passen. De werkgroep adviseert om kinderen waarbij de standaard medische behandeling in de tweede of derde lijn onvoldoende effect heeft, door te verwijzen voor diagnostiek en behandeladvies naar een multidisciplinair team met daarin een psycholoog. Zie uitgangsvraag 8 voor verwijfsindicaties.

6.10 Fysiotherapie

Op basis van overige overwegingen kan bekkenfysiotherapie deel uitmaken van de standaardbehandeling bij kinderen vanaf een cognitieve leeftijd van 6 jaar met obstipatie. Zie uitgangsvraag 8 voor verwijfsindicaties.

6.11 Neurostimulatie

Door de werkgroep wordt behandeling door transcutane elektrische stimulatie alleen of als toevoeging aan laxeermiddelen geadviseerd in de behandeling van functionele obstipatie bij kinderen indien medicamenteuze behandeling onvoldoende effectief is.

De werkgroep kan behandeling door middel van percutane tibiale neurostimulatie alleen of als toevoeging aan laxeermiddelen niet adviseren in de behandeling van functionele obstipatie bij kinderen aangezien dit niet beschikbaar is in Nederland.

6.12 Alternatieve geneeswijze

De werkgroep kan behandeling door middel van alternatieve geneeswijzen alleen of als toevoeging aan laxeermiddelen niet adviseren in de behandeling van functionele obstipatie.

Uitgangsvraag 7. Prognose en prognostische factoren van functionele obstipatie

7.1 Hoe is de prognose van functionele obstipatie?

7.2 Wat zijn prognostische factoren bij kinderen met obstipatie?

De werkgroep doet de aanbeveling om kinderen die met functionele obstipatie consulteren altijd uitleg te geven over het beloop van obstipatie en de kansen op het verdwijnen van de klachten. Hierbij moet worden benadrukt dat de klachten niet altijd binnen een jaar verdwijnen en dat de klachten kunnen recidiveren (40% van de 2^e/3^e lijns kinderen heeft nog klachten na 6 tot 12 maanden). Goede uitleg zal waarschijnlijk de compliance verhogen. Er wordt geadviseerd om duidelijke afspraken te maken met de patiënt wat te doen bij recidieven en wanneer contact opgenomen dient te worden met de behandelend arts.

Uitgangsvraag 8. Wanneer moet een kind met obstipatie doorverwezen worden naar huisarts, kinderarts, kinderpsycholoog of kinderchirurg?

In de volledige tekst van uitgangsvraag 8 staan aanbevelingen per verwijzer (jeugdarts, arts VG, huisarts en kinderarts) uitgeschreven. Voor de leesbaarheid zijn hier de aanbevelingen samengevat voor alle verwijzers tezamen.

Aanbeveling voor verwijzing voor aanvullende diagnostiek

Verwijzer: Huisarts, jeugdarts/ arts verstandelijk gehandicapten (VG)

Bij aanwezigheid van alarmsymptomen of combinaties van alarmsymptomen verwijst de huisarts / jeugdarts/ arts VG het kind naar de kinderarts en wordt de huisarts geïnformeerd.

Bij verdenking op voedselallergie (op basis van familie anamnese en/of atopie), coeliakie, hypothyreoidie of hypercalciemie (op basis van symptomen en familieanamnese) verwijst de jeugdarts naar de huisarts voor aanvullend bloedonderzoek.

Bij verdenking op voedselallergie (op basis van familie anamnese en/of atopie), coeliakie, hypothyreoidie of hypercalciemie (op basis van symptomen en familieanamnese) verricht de huisarts / arts VG aanvullend bloedonderzoek.

Bij afwijkende resultaten van aanvullend bloedonderzoek verwijst de huisarts / arts VG naar de kinderarts.

Verwijzer: Kinderarts

Door de werkgroep wordt geadviseerd om bij kinderen met obstipatie geen **anorectale manometrie** te verrichten.

Door de werkgroep wordt geadviseerd om bij verdenking op de Ziekte van Hirschsprung een zuigeling/kind met ernstige obstipatie door te verwijzen naar een kinderchirurg of kinderarts maag-darm-leverziekten (MDL) voor **rectumzuigbiopsie**. Bij sterke verdenking op de Ziekte van Hirschsprung dient er direct doorverwezen te worden naar een kinderchirurgisch centrum voor verdere diagnostiek en behandeling.

Bij abnormale positie van de anus verwijst de kinderarts naar de kinderarts MDL of kinderchirurg voor verdere diagnostiek en zonodig behandeling.

Aanbeveling voor verwijzing voor reguliere behandeling

Verwijzer: Huisarts, jeugdarts / arts verstandelijk gehandicapten (VG)

Bij een indicatie voor medicamenteuze behandeling kan de jeugdarts overwegen om zelf “over the counter” medicatie voor te schrijven of om te verwijzen naar de huisarts.

Wanneer de jeugdarts geen adequaat follow-up beleid kan geven (controle afspraken en advies terug te komen bij recidieflachten) heeft verwijzing naar de huisarts altijd de voorkeur.

Wanneer de huisarts / arts VG geen adequaat follow-up beleid kan geven (controle afspraken en advies terug te komen bij recidieklachten) heeft verwijzing naar de kinderarts altijd de voorkeur.

Aanbeveling voor verwijzing bij falend beleid

Verwijzer: Huisarts, jeugdarts/ arts verstandelijk gehandicapten (VG)

Als de toilettraining en standaard medische behandeling geen of onvoldoende effect hebben, is het van belang dat de behandelaar onderzoekt hoe dit komt. Mogelijkheden hiervoor zijn onjuiste toepassing van de gegeven adviezen, verkeerde toilethouding, verkeerd toiletgedrag, inadequate perstechniek en/of kind- en systeemfactoren.

Verwijzing naar huisarts

Bij falend medicamenteus beleid zonder aanknopingspunten voor de reden hiervan wordt door de jeugdarts naar de huisarts verwezen.

Verwijzing naar kinderarts

Kinderen met moeilijk instelbare obstipatie en die dus onvoldoende effect van behandeling ervaren kunnen doorverwezen worden naar de kinderarts.

Verwijzing naar kinderpsycholoog

Indien standaard medische behandeling onvoldoende effectief is, maakt de jeugdarts / huisarts / arts VG de inschatting op welk gebied mogelijk een onderliggende oorzaak ligt. Indien sprake is van gedragsproblematiek en tijd en kennis ontbreekt om voldoende aandacht te besteden aan gedragsaspecten (denk aan pedagogiek, angsten, gedragsstoornis, systeemfactoren), zorgt de jeugdarts / huisarts / arts VG voor verwijzing naar orthopedagoog of kinderpsycholoog. De psycholoog wordt medebehandelaar en verdere behandeling vindt plaats in overleg tussen verwijzend arts en psycholoog.

Verwijzer: Huisarts/Kinderarts

Verwijzing naar gespecialiseerde fysiotherapeut bij kinderen met problemen in de zindelijkheid

Indien de huisarts/kinderarts twijfelt aan de juiste toepassing van de gegeven adviezen, de juiste uitvoering van de toilettraining of perstechniek, kan men verwijzen naar de gespecialiseerde fysiotherapeut bij kinderen met problemen in de zindelijkheid als het kind een cognitieve leeftijd van ≥ 6 jaar heeft. De fysiotherapeut wordt medebehandelaar en verdere behandeling vindt plaats in overleg met huisarts/kinderarts.

Verwijzer: Kinderarts

Verwijzing naar multidisciplinair team

Bij falend beleid samenhangend met complexe problematiek (twijfel over oorzaken obstipatie, ernstige psychosociale problematiek of gedrags- en ontwikkelingsstoornissen, onvermogen adviezen te kunnen of willen opvolgen) adviseert de werkgroep om door te verwijzen voor diagnostiek en behandeladvies naar een multidisciplinair team waar een psycholoog, orthopedagoog of andere gedragsdeskundige deel van uit maakt.

Aanbeveling voor verwijzing naar psycholoog (algemeen)**Verwijzer: Huisarts, jeugdarts, arts verstandelijk gehandicapten (VG), kinderarts**

De werkgroep beveelt aan om gedragstherapie toe te voegen aan de medische behandeling bij kinderen waarbij:

- sprake is van forse gedragsproblemen, ontwikkelingsstoornissen of een sterk verstoorde ouder-kind interactie rond de defecatie
- gedragsfactoren aanwezig zijn die een effectieve medische behandeling in de weg staan.

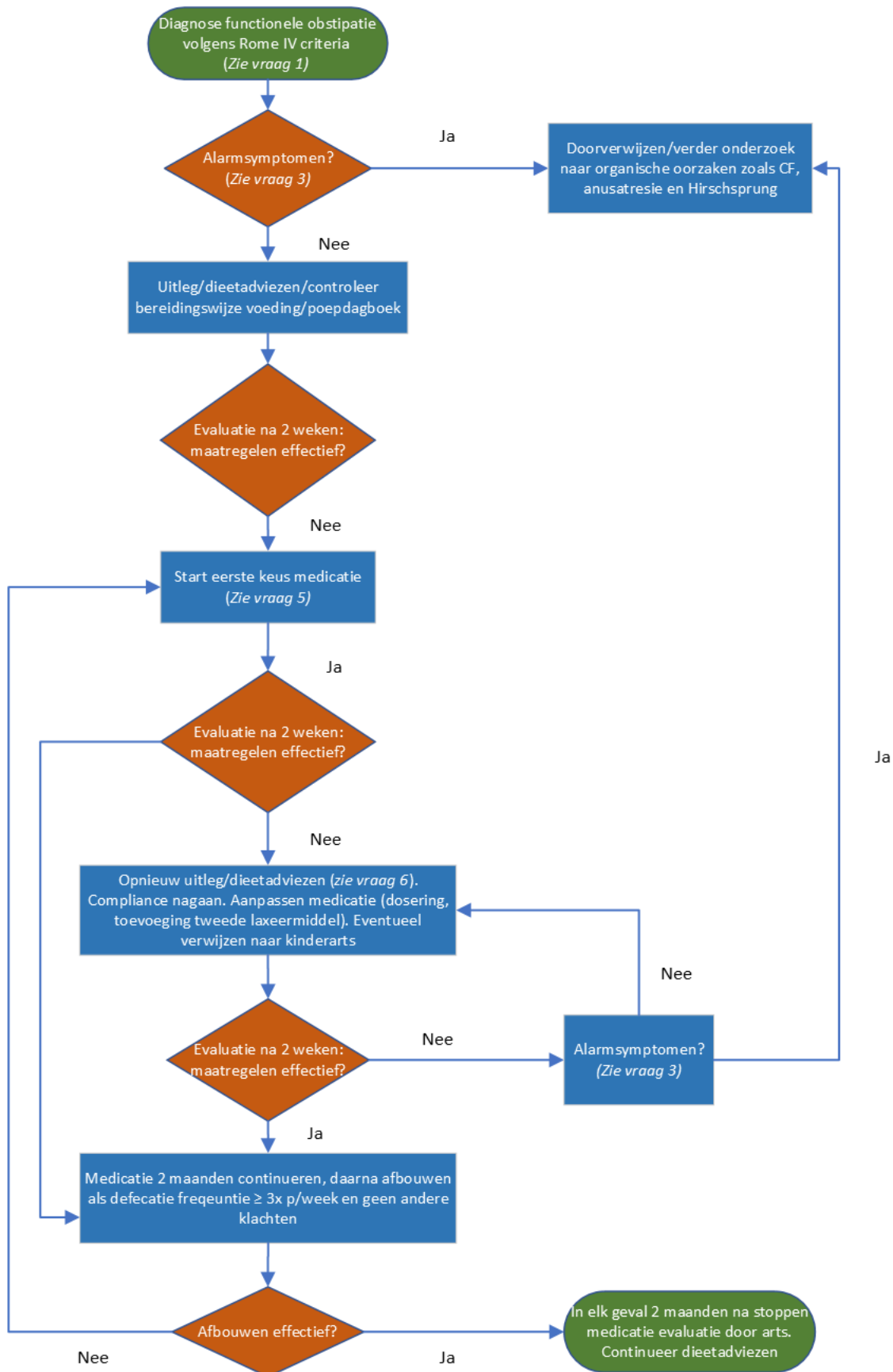
Bij verwijzing in de eerste lijn wordt de huisarts hiervan op de hoogte gesteld. Jeugdarts, arts VG, huisarts en psycholoog (1^e lijn), dan wel kinderarts en psycholoog (2^e en 3^e lijn) behandelen kind en ouders in onderling overleg en houden elkaar op de hoogte van de behandelresultaten.

Aanbeveling voor terugverwijzing naar huisarts of arts verstandelijk gehandicapten (VG)**Verwijzer: Kinderarts**

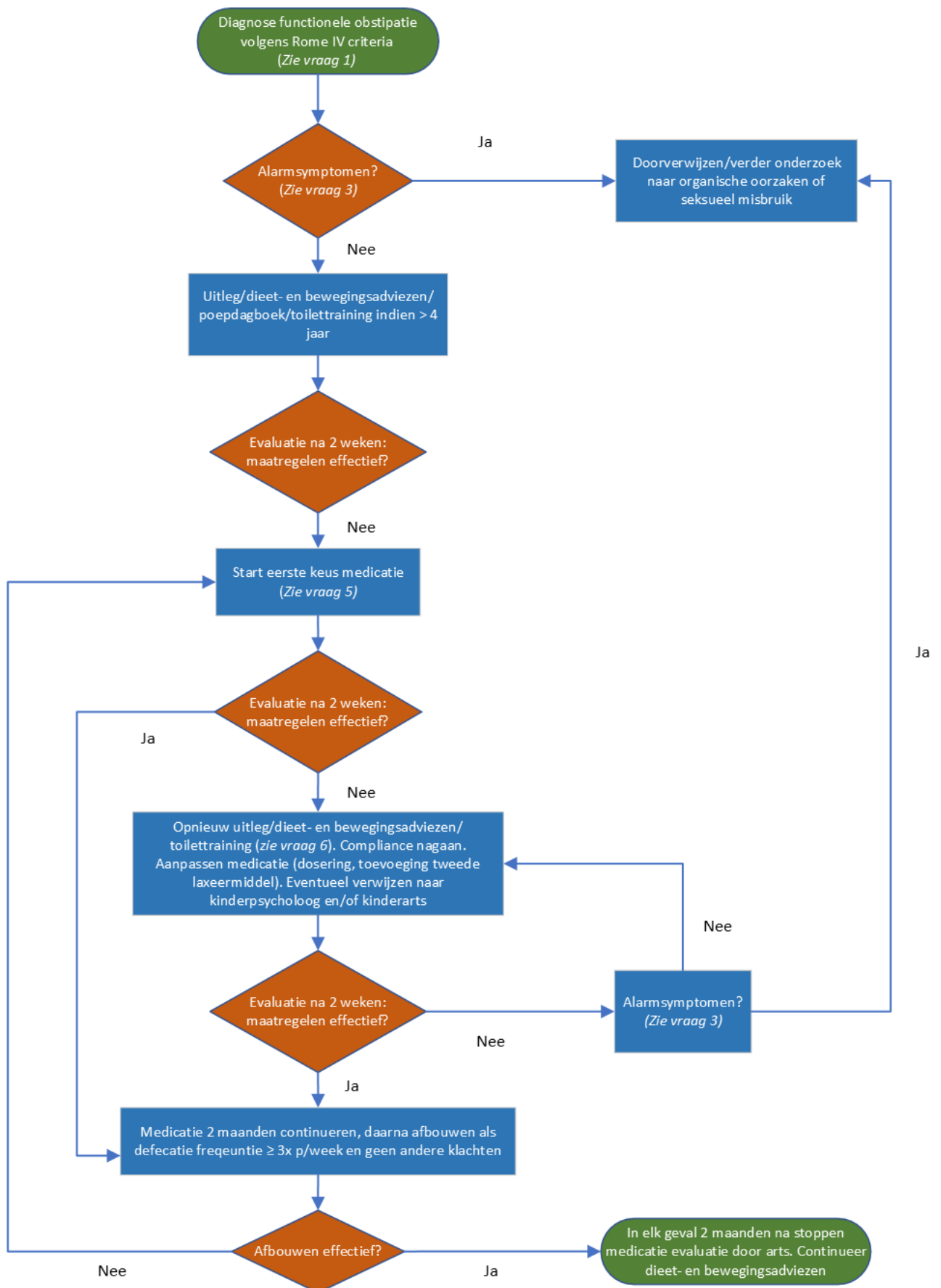
Bij ongecompliceerd beloop verwijst de kinderarts kind en ouders terug naar de huisarts, jeugdarts of arts (VG).

STROOMDIAGRAMMEN

Behandeling van kinderen met functionele obstipatie van < 1 jaar oud



Behandeling van kinderen met functionele obstipatie van ≥ 1 jaar oud



1. ALGEMENE INLEIDING

1.1. Aanleiding

Obstipatie is de meest voorkomende gastro-intestinale aandoening op de kinderleeftijd. Geschat wordt dat tenminste 100.000 kinderen in Nederland functionele obstipatie of solitaire fecesincontinentie hebben. Kinderen met functionele obstipatie kenmerken zich door een vaak pijnlijke harde en infrequente defecatie (< 3x / week) vaak in combinatie met fecesincontinentie (onvrijwillig verlies van ontlasting) en buikpijn. Kinderen met solitaire fecesincontinentie, het onvrijwillig verliezen van ontlasting in het ondergoed na de leeftijd van 4 jaar, hebben alleen fecesincontinentie en geen andere symptomen van obstipatie. Dit is een aparte klinische entiteit. Wij beperken ons in deze richtlijn tot kinderen met functionele obstipatie.

Een systematische review toonde een prevalentie van obstipatie op de kinderleeftijd variërend van 0.5% tot 32.2% in Westerse en niet-Westerse landen, met een gepoolde prevalentie van 9.5% (1). Amerikaans onderzoek toonde aan dat 3% van alle kinderen die naar een kinderarts wordt verwezen obstipatie heeft (2). Dit percentage neemt toe tot 25% bij alle kinderen verwezen naar een kinderarts maag-darm-leverziekten (MDL). Bij kinderen met cerebrale parese (= cerebral palsy) of autisme wordt obstipatie gerapporteerd tussen 26% en 74%. Daarnaast heeft 32% van de extreme dysmaturen (< 750 g) obstipatie (3). Obstipatie leidt veelvuldig tot potentieel invaliderende gevolgen, zoals buikpijn en frequent schoolverzuim en soms zelfs tot sociaal isolement en depressiviteit, en tot hoge kosten. Deze potentieel ernstige gevolgen maken een optimale en snelle aanpak van het probleem noodzakelijk. Desondanks is de kennis over de oorzaak en behandeling van obstipatie bij kinderen in zowel de eerste-, tweede-, en derdelijnsgezondheidszorg beperkt. Dit heeft tot gevolg dat er grote variatie bestaat in het beleid met betrekking tot diagnostiek, behandeling en follow-up van kinderen met obstipatie tussen de verschillende behandelaren in de eerste-, tweede-, en derdelijnsgezondheidszorg. Daarom is een up to date evidence based richtlijn wenselijk.

1.2. Doelgroep en doelstelling

De doelgroep omvat alle kinderen van 0 tot 18 jaar met obstipatie. De richtlijn is geschreven voor alle behandelaren die te maken hebben met deze groep kinderen in zowel de eerste-, tweede-, als derdelijnsgezondheidszorg. Voor de huisarts is de NHG-standaard Obstipatie leidend. De preventieve aspecten vallen buiten het bestek van deze richtlijn. Het doel van deze richtlijn is te komen tot een betere herkenning, optimalisering van de diagnostiek en behandeling van kinderen van 0 tot 18 jaar met obstipatie. Om hierover gefundeerde aanbevelingen te kunnen doen, wordt een samenvatting gegeven van de wetenschappelijke stand van zaken en kennis uit de praktijk betreffende obstipatie bij kinderen volgens de methode van evidence-based richtlijnontwikkeling.⁵ De richtlijn kan dienen als ondersteuning in het besluitvormingsproces, moet leiden tot een verbetering van de kwaliteit en doelmatigheid van het medisch handelen en moet meer uniformiteit in de praktijkvoering teweegbrengen. De aanbevelingen die in de richtlijn staan vermeld, zijn te vertalen naar lokale protocollen die zijn toegespitst op de plaatselijke situatie. De behandelaar heeft de

autonomie om, wanneer hij/zij dat nodig acht, beargumenteerd van de geformuleerde richtlijn af te wijken.

1.3. Definities en symptomen

Definities

Van functionele obstipatie is sprake wanneer er geen organische oorzaak aan obstipatie ten grondslag ligt. Functionele obstipatie wordt gedefinieerd volgens de Rome IV criteria (4, 5) (REF). Deze zijn samengesteld op basis van meningen van internationale deskundigen op het gebied van aandoeningen van de darm-hersen-as, ook wel bekend als *disorders of gut-brain interaction* (DGBI). **Wanneer wij in deze richtlijn over obstipatie spreken, dan wordt er functionele obstipatie bedoeld.** Obstipatie ten gevolge van een organische oorzaak, zoals bijvoorbeeld de ziekte van Hirschsprung, valt buiten het bestek van deze richtlijn. Wel zal in deze richtlijn aan de orde komen bij welk symptoomcomplex men aan welke organische oorzaken moet denken en kinderen moet doorverwijzen.

Fecesiscontinentie is het onvrijwillig verlies van ontlasting dat vaak voorkomt bij obstipatie. Regelmatig worden de termen encopresis (*copros* is het Griekse woord voor *poep*) en soiling (*to soil* betekent in het Engels *vies maken*) gebruikt om het verlies van een grotere hoeveelheid cq kleinere hoeveelheid ontlasting aan te geven. In de praktijk is het echter lastig voor ouders om tussen deze twee begrippen onderscheid te maken en bovendien bestaat er in de internationale literatuur verwarring betreffende de betekenis van deze twee begrippen. Experts op het gebied van de MDL bij kinderen zijn overeengekomen om de termen encopresis en soiling te verlaten en slechts van fecesiscontinentie te spreken.

Door sommigen wordt soms de term occulte obstipatie gebruikt. Bij deze groep kinderen staat buikpijn op de voorgrond en wordt de diagnose obstipatie op basis van een buikoverzichtsfoto gesteld (6). In die gevallen wordt door verschillende centra geadviseerd om met orale laxantia te starten. Er zijn echter geen gerandomiseerde studies verricht of deze wijze van diagnostiek en behandeling gerechtvaardigd is.

Daarnaast wordt er soms gesproken over borstvoedingsobstipatie. Het mechanisme waar deze “fysiologische” vorm van obstipatie aan ten grondslag ligt is onbekend. Deze zuigelingen defeceren eens in de 7-10 dagen, maar hebben geen enkele andere klacht van obstipatie. Behandeling is dan ook niet nodig. Tijdens of na het staken van de borstvoeding treedt spontane verbetering op van de defecatiefrequentie. De borstvoeding behoeft vanwege deze infrequente defecatie zeker niet gestaakt te worden.

Infant dyschezia (zie uitgangsvraag 1) is een vorm van obstipatie welke tussen de leeftijd van 0 en 6 maanden kortdurend aanwezig is en spontaan na weken tot maanden verdwijnt. Het betreft gezonde kinderen die tenminste 10 minuten persen en huilen voorafgaand aan de defecatie (5). Deze aandoening behoeft geen behandeling.

Bij solitaire fecesiscontinentie, het onvrijwillig verliezen van ontlasting in het ondergoed na de leeftijd van 4 jaar, hebben kinderen geen symptomen van obstipatie.

Definitie Rome criteria

De diagnose obstipatie is een klinische diagnose. Echter, in de literatuur worden verschillende soorten definities gebruikt, waardoor de resultaten van studies vaak moeilijk met elkaar vergeleken kunnen worden en de toepasbaarheid bij kinderen die niet voldoen aan deze definitie van obstipatie onbekend is. Derhalve is het van groot belang te komen tot uniforme definities. In 1999 werd door experts op het gebied van MDL-ziekten bij kinderen de eerste internationale consensus bereikt over de definitie van obstipatie bij kinderen op basis van klinische ervaring en een literatuurstudie: Rome II-criteria (7). Vervolgens werd de definitie voor obstipatie op de kinderleeftijd in 2004 in Parijs gereviseerd. Deze revisie werd vervolgens in 2006 door de Rome commissie geaccepteerd en in de nieuwe Rome-III criteria opgenomen. In vergelijking met de Rome-II criteria werd de duur van symptomen verkort van 3 naar 2 maanden en een aantal belangrijke symptomen van obstipatie werden aan de bestaande definitie toegevoegd: de Rome III-criteria (8, 9). De duur van symptomen werd verkort omdat er aanwijzingen zijn dat de kans op een succesvolle behandeling significant toeneemt wanneer een zuigeling / kind met obstipatie binnen 3 maanden na het stellen van de diagnose adequaat met laxantia behandeld wordt (10, 11). Tevens werden in vergelijking met de Rome-II criteria het symptoom fecesincontinentie en het vinden van een grote fecesmassa in abdomen en rectum aan de vernieuwde criteria van obstipatie toegevoegd. In 2016 zijn de Rome III-criteria wederom gereviseerd en zijn de Rome IV-criteria opgesteld (4, 5). Allereerst is voor alle DGBI de criteria 'er mogen geen aanwijzingen zijn voor inflammatoire, anatomische, metabole, of neoplastische ziekten die de symptomen verklaren' weggelaten (4). In plaats hiervan is het nu 'na volledige anamnese en lichamelijk onderzoek kunnen de symptomen niet worden verklaard door een andere medische oorzaak'. Dit maakt het mogelijk om de diagnose van functionele aandoeningen ook te stellen zonder dat er aanvullend onderzoek is gedaan om medische oorzaken uit te sluiten. Een andere aanpassing is dat bij kinderen ouder dan vier jaar de duur van symptomen is verkort van twee maanden naar één maand, omdat een duur van twee maanden zou leiden voor een onnodige diagnostische vertraging en behandeling (4). Verder wordt bij kinderen onder de vier jaar nu onderscheid gemaakt tussen kinderen die wel of niet zindelijk zijn (5). De reden hiervoor is dat uit onderzoek is gebleken dat de meerderheid van de peuters jonger dan 2,5 jaar nog niet zindelijk is en het niet mogelijk is om fecesincontinentie te herkennen bij kinderen die een luier dragen (12, 13).

Rome IV-criteria

Kinderen hebben obstipatie wanneer ze voldoen aan 2 of meer van de volgende criteria minimaal 1 keer per week gedurende minimaal 1 maand:

A. Leeftijd 0-4 jaar

1. Defecatiefrequentie ≤ 2 per week
2. Ophouden van ontlasting
3. Pijnlijke of harde, keutelige defecatie
4. Grote hoeveelheid ontlasting
5. Grote fecesmassa in het rectum

De volgende twee aanvullende criteria mogen worden gehanteerd bij kinderen die zindelijk zijn:

6. Fecesincontinentie ≥ 1 episode per week indien zindelijk

7. Grote hoeveelheid ontlasting die het toilet verstopt

B. Ontwikkelingsleeftijd vanaf 4 jaar *

1. Defecatiefrequentie ≤ 2 per week
2. Fecesindecontinentie ≥ 1 episode per week
3. Ophouden van ontlasting
4. Pijnlijke of harde, keutelige defecatie
5. Grote hoeveelheid ontlasting die het toilet verstopt
6. Grote fecesmassa palpabel in abdomen of rectum

Na volledige anamnese en lichamelijk onderzoek kunnen de symptomen niet worden verklaard door een andere medische oorzaak.

* Mogen niet voldoen aan de prikkelbare darm syndroom (PDS) criteria:

Minimaal 2 maanden klachten van alle volgende symptomen:

1. Minimaal 4 dagen per maand abdominale discomfort of pijn samen met ≥ 1 van de volgende symptomen:
 - a. Symptomen zijn gerelateerd aan defecatie
 - b. Symptomen gaan samen met verandering in defecatiefrequentie
 - c. Symptomen gaan samen met verandering in vorm van de ontlasting
2. Bij kinderen met obstipatie verdwijnt de buikpijn niet als de obstipatie is verholpen
3. Na volledige anamnese en lichamelijk onderzoek kunnen de symptomen niet worden verklaard door een andere medische oorzaak..

Overige symptomen

De meeste kinderen met obstipatie hebben een verminderde defecatiefrequentie eventueel in combinatie met fecesindecontinentie, productie van een grote hoeveelheid feces eens in de 7-10 dagen, harde feces, ophoudgedrag en pijnlijke defecatie. Tabel 1.3 geeft de meest voorkomende klinische presentaties weer van obstipatie.

Tabel 1.3: Klinische presentatie van obstipatie:

Symptoom	Percentage (%)
Fecesindecontinentie	75–90
Defecatiefrequentie <3 /week	75
Grote hoeveelheid feces	75
Persen tijdens defecatie	35
Pijnlijke defecatie	50–80
Benen kruisen/aanspannen	35–45
Buikpijn	10–70
Opgezette buik	20–40
Anorexia	10–25
Overgeven	10
Slechte eetlust	25
Urine- incontinentie/urinewegsinfectie	30
“Psychologische problemen”	20

Bevindingen bij lichamelijk onderzoek

Abdominale fecesmassa	30–50
Anale prolaps	3
Fissuren/hemorrhoïden	5–25
Rectale fecesmassa	40-100

1.4. Pathofysiologie

Normale fysiologie

De normale anorectale functie is afhankelijk van een complex samenspel tussen het autonome en somatische zenuwstelsel, de bekkenbodemspieren, en de interne- en externe anale sfincters. Normale defecatie is een proces dat in gang gezet wordt door één of meer “high amplitude propagated contractions” (HAPC’s) die leiden tot vulling van het rectum en reflectoire relaxatie van de interne anale sfincter. Deze relaxatie van de interne anale sfincter is beter bekend als de recto-anale inhibitie reflex (RAIR). Rectumvulling en contact van feces met receptoren in het proximale deel van het anale kanaal leiden tot het gevoel van aandrang. Wanneer men wil defeceren, vindt er relaxatie plaats van de musculus puborectalis en musculus levator ani. Door te persen wordt de intra-abdominale druk verhoogd waardoor ontlasting naar buiten wordt gedreven. Als men nog niet wil defeceren, vindt er contractie plaats van de externe anale sfincter en de bekkenbodem totdat het rectum zich heeft aangepast aan het toegenomen rectale volume.

Veel kinderen worden zindelijk voor ontlasting rond de leeftijd van 18 maanden, maar de leeftijd waarop volledige zindelijkheid wordt verworven is wisselend. Rond de leeftijd van 3 jaar is 98% van de kinderen zindelijk voor zowel de urine en de ontlasting (14). Tabel 1.4 geeft de normale defecatiefrequentie (def. freq.) per leeftijd weer (15).

Tabel 1.4: Defecatiefrequentie per leeftijd

Leeftijd	Def.freq. p/week (gemiddelde, range)	Def.freq. p/dag (gemiddelde, range)
0-3 maanden:		
-Borstvoeding	23.2 (8.8-38.1)	3.3 (1.3-5.4)
-Kunstvoeding	13.7 (5.4-23.9)	2.0 (0.8-3.4)
3 maanden – 4 jaar	10.9 (6.7- 16.7)	1.6 (0.8- 2.4)
> 3 jaar	3-14	1.0

Pathofysiologie

De pathofysiologie van obstipatie is multifactorieel. Defecatieproblemen kunnen optreden door abnormale functie van de verschillende betrokken systemen zoals het colon, de bekkenbodemspieren, het rectum, het sfinctercomplex en de wil van het kind.

Op de zuigelingenleeftijd veroorzaakt de overgang van borst- naar flesvoeding nog al eens voor tijdelijke defecatieproblemen die uiteindelijk tot obstipatie kunnen leiden. Het bewust of onbewust “tegenhouden” van ontlasting lijkt de belangrijkste oorzaak van het ontwikkelen en in stand houden van obstipatie op de kinderleeftijd (3). Als een kind niet wil defeceren spant het de externe anale sfincter en wordt feces hogerop in het rectum geduwd, waarmee de defecatie-drang vermindert. Indien een kind meermalen vermijdt te defeceren, dan rekt uiteindelijk het rectum op om de grotere hoeveelheid feces te kunnen omvatten. Hierdoor

nemen de propulsieve eigenschappen van het rectum af. Als gevolg is er een groter volume nodig in het rectum om tot aandrang bij het kind te leiden. Ophoping van ontlasting in het rectum en het colon en de continue opname van water leidt ertoe dat de ontlasting harder wordt en defeceren nog moeilijker gaat. Moeilijke en pijnlijke defecatie leiden weer tot ophoudgedrag bij de volgende keer dat een kind aandrang krijgt. Op deze manier komt een kind in een viscieuze cirkel terecht. Aan dit ophoudgedrag kan een aantal redenen ten grondslag liggen: pijnlijke defecatie bij de productie van harde of grote hoeveelheid ontlasting of bij anale fissuren zoals die voorkomen in de eerste 2 levensjaren. Ook primaire gedragsmechanismen kunnen “ophoudgedrag” veroorzaken, zoals het niet genoeg tijd nemen voor de defecatie en het weigeren een onbekend toilet (school, bij vreemden) te bezoeken. Vaak wordt gesuggereerd dat kinderen met obstipatie minder vezelrijke voeding gebruiken. Uit een onderzoek in Nederland bleek echter geen verschil tussen vezelinname bij gezonde kinderen en bij kinderen met chronische obstipatie (16). Slechts bij 5% van de kinderen wordt een organische oorzaak gevonden. Zeldzame oorzaken voor obstipatie zijn ziekte van Hirschsprung, cystic fibrose, anorectale misvormingen, hypothyreoïdie en het gebruik van motiliteitsvertragende medicatie.

1.5. Werkwijze van de werkgroep

Het project richtlijn obstipatie bij kinderen is gefinancierd door ZonMw binnen het programma Kennisbeleid Kwaliteit Curatieve Zorg (KKCZ). Gedurende anderhalf jaar (november 2007-mei 2009) is aan de ontwikkeling van de richtlijn gewerkt door leden van de werkgroep en de kernwerkgroep. In 2015 (zoekactie tot januari 2015) en 2025 (zoekactie tot december 2022 voor uitgangsvraag 5 en tot mei 2023 voor uitgangsvragen 1, 6 en 8) vond de laatste update plaats van deze richtlijn die gefinancierd werd door Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialist. Beide keren werd door de leden van de werkgroep een knelpuntenanalyse uitgevoerd om de huidige werkwijze ten aanzien van de diagnostiek en behandeling bij functionele buikpijn in Nederland in kaart te brengen. Op basis van de resultaten van de knelpuntenanalyse werden met de werkgroep de uitgangsvragen opgesteld. Vervolgens werd volgens de methode van Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling (EBRO) of de GRADE methode per vraag een uitgebreid literatuuronderzoek verricht.

1.5.1. Literatuuronderzoek

In eerste instantie werd gezocht naar evidence-based richtlijnen. Hierbij werd gebruik gemaakt de volgende databases: SUMSEARCH, Clinical evidence van BMJ, Scottish Intercollegiate Guidelines Network en de TRIP DATABASE. Inclusiecriteria waren als volgt: 1) het betreft een evidence-based richtlijn of practical guideline, waarbij minimaal één zoekstrategie hoe naar evidence is gezocht vermeld dient te zijn, 2) de populatie betreft kinderen van 0-18 jaar of aparte aanbevelingen voor kinderen dienen te zijn opgenomen in het geval het een richtlijn voor volwassen patiënten betreft, 3) Gezonde kinderen of kinderen met een verstandelijke beperking (“otherwise healthy children”), 4) de richtlijn moet gaan over functionele obstipatie, fecesincontinentie (waaronder de oudere termen, encopresis, soiling en coprostasis, 5) bij de update was het jaar van publicatie tot mei 2023.

De gevonden richtlijnen werden op kwaliteit beoordeeld door de kernwerkgroepleden met behulp van het AGREE-instrument (zie bijlage 2) Wanneer er een valide richtlijn werd gevonden werd de evidence uit de richtlijn gebruikt om de vragen te beantwoorden. De met AGREE vastgestelde domeinscores werden gebruikt als houvast voor de beoordeling van de

richtlijn.

Wanneer er geen geschikte richtlijn werd gevonden, werd gezocht naar systematische literatuuroverzichten in Medline en Embase. Details over zoekstrategie en in- en exclusiecriteria per populatie, interventie, controle en uitkomst (PICO) zijn op te vragen bij de NVK. Ook de systematische reviews werden op inhoudelijke en methodologische kwaliteit beoordeeld door de kernwerkgroepleden. Vervolgens werd naar aanvullende originele studies gezocht vanaf het moment waar de zoekactie in de review eindigde. Zoekstrategieën werden uitgevoerd met behulp van een informatiespecialist. Deze specifieke zoekacties zullen bij de resultaten van de afzonderlijke vragen worden besproken (zie hoofdstuk 5). Aan elk geselecteerd artikel werd een mate van bewijskracht toegekend volgens onderstaande tabel 1a. Alleen literatuur die voldoende valide en toepasbaar was, werd meegenomen in de richtlijn. De verschillende in- en exclusiecriteria worden bij de resultaten van de afzonderlijke vragen besproken.

Tabel 1a. Indeling van onderzoeksresultaten naar mate van bewijskracht:

A1	Systematische reviews die tenminste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van de afzonderlijke onderzoeken consistent zijn
A2	Gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang en consistentie
B	Gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohort-onderzoek, patiënt-controle-onderzoek)
C	Niet-vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

Het wetenschappelijk materiaal werd samengevat in een conclusie, waarbij het niveau van het meest relevante bewijs werd weergegeven. Hiervoor is onderstaande indeling gehanteerd (tabel 1b):

Tabel 1b. Niveau van bewijskracht van de conclusie op basis van het aan de conclusie ten grondslag liggend bewijs

1	Gebaseerd op 1 systematische review (A1) of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
2	Gebaseerd op tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	Gebaseerd op 1 onderzoek van niveau A2 of B, of op onderzoek van niveau C
4	Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

Voor drie vragen was het echter niet mogelijk om door middel van literatuuronderzoek volgens de bovenstaande EBRO methode op systematische wijze de antwoorden te zoeken, namelijk voor uitgangsvraag 1 (definitie), uitgangsvraag 3 (alarmsymptomen) en uitgangsvraag 7 (verwijzing). De formulering van de conclusie ter beantwoording van deze vragen is tot stand gekomen op basis van consensus binnen de werkgroep. De therapeutische uitgangsvragen 5 (medicamenteuze behandeling) en 6 (niet-medicamenteuze behandeling) zijn beantwoord met de GRADE methode, waarbij het niveau van bewijskracht is samengevat per uitkomstmaat.

1.5.2. Beoordeling artikelen met GRADE: therapeutische uitgangsvragen 5 en 6

De GRADE methode heeft als doel om de kwaliteit van evidence transparant weer te geven. Aan het begin van het richtlijntraject werden uitkomstmaten gedefinieerd. Resultaten werden per uitkomstmaat samengevat, waarbij tevens de 'overall' kwaliteit van de onderliggende bewijslast (evidence) werd aangegeven. De gekozen uitkomstmaten zijn overeenkomstig met de internationaal ontwikkelde core outcome set: *defecatiefrequentie, consistentie van ontlasting, pijnlijke defecatie, kwaliteit van leven, bijwerkingen van de behandeling, fecesincontinentie, buikpijn en schoolafwezigheid* (17). Bij elke behandeling werd een tabel met studiekarakteristieken, een tabel met de beoordeling van het bewijs ("GRADE evidence profile"), een tabel met de secundaire uitkomsten en een tabel met de gerapporteerde bijwerkingen gemaakt. Deze tabellen zijn per behandeling te vinden in appendix 1 tot en met 12).

GRADE kent vier niveaus: 'high', 'moderate', 'low' en 'very low'. Per uitkomstmaat werd voor de kwaliteit van het bewijs met behulp van GRADE-pro een GRADE niveau toegekend.

'High' ofwel 'hoog':

Wanneer de kwaliteit van bewijs voor een uitkomst als 'high' ofwel 'hoog' geclassificeerd werd, wil dit zeggen dat het onwaarschijnlijk is dat toekomstig onderzoek de schatting van de uitkomst zal veranderen. Met andere woorden, er is veel vertrouwen in de juistheid van de schatting van de uitkomst.

'Moderate' ofwel 'matig':

Wanneer de kwaliteit van bewijs voor een uitkomst als 'moderate' ofwel 'matig' geclassificeerd werd, wil dit zeggen dat het waarschijnlijk is dat toekomstig onderzoek effect heeft op het vertrouwen in de schatting van de uitkomst en zou de schatting van de uitkomst kunnen veranderen. Met andere woorden, er is matig vertrouwen in de juistheid van de schatting van de uitkomst.

'Low' ofwel 'laag':

Wanneer de kwaliteit van bewijs voor een uitkomst als 'low' ofwel 'laag' geclassificeerd werd, wil dit zeggen dat het heel waarschijnlijk is dat toekomstig onderzoek effect heeft op het vertrouwen in de schatting van de uitkomst en zal deze schatting waarschijnlijk veranderen. Met andere woorden, er is beperkt vertrouwen in de juistheid van de schatting van de uitkomst.

'Very low' ofwel 'zeer laag':

Een 'very low' ofwel 'zeer lage' classificatie wil zeggen dat er veel onzekerheid is over de juistheid van de uitkomst.

De onderzoeksopzet is een belangrijke factor binnen GRADE. Gerandomiseerde en gecontroleerde studies krijgen daarom in beginsel de kwalificatie 'hoog'. Er zijn vijf factoren die kunnen zorgen voor een lagere kwalificatie:

1. Beperkingen in de onderzoeksopzet.
2. Inconsistentie: onverklaarde heterogeniteit van de resultaten.
3. Indirectheid: PICO waarop de evidence gebaseerd is wijken op een of meer punten af van de PICO die men wil onderzoeken. Ook het gebruik van surrogaatmarkers valt onder indirectheid.
4. Imprecisie: wijde betrouwbaarheidsintervallen rond een geschat effect duiden op onzekerheid in de grootte van het effect. Er is sprake van imprecisie bij een te kleine steekproef (lage statistische power), weinig gebeurtenissen (events) en een

betrouwbaarheidsinterval (BI) dat wel statistisch significant is maar, zowel in het gebied van klinische relevantie als in het gebied van een verwaarloosbaar effect ligt.

5. Publicatiebias.

Observationele studies daarentegen krijgen in beginsel de kwalificatie 'laag'. Er zijn drie factoren die kunnen zorgen voor een hogere kwalificatie:

1. Groot effect.
2. Aanwezigheid van dosisresponsrelatie.
3. Confounding die het werkelijke effect onderschat of een in werkelijkheid niet bestaand effect overschat.

Iedere beperkende (of bevorderende) factor kan leiden tot het verlagen (of verhogen) van de classificatie met een of twee niveaus. Indien de resultaten niet gepoold konden worden, werd volstaan met een globale inschatting van de kwaliteit van de onderliggende bewijslast.

Voor een uitgebreidere beschrijving van GRADE verwijzen we naar

www.gradeworkinggroup.org en het artikel van Guyatt (18).

1.5.3. Totstandkoming van de aanbevelingen

Tijdens de vergaderingen van de werkgroep werd de evidence in de context van de dagelijkse praktijk besproken en werden de voor- en nadelen van de verschillende beleidsopties afgewogen. Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijk bewijs vaak andere factoren van belang, bijvoorbeeld: patiënten voorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties, veiligheid of kosten. Deze aspecten vallen onder het kopje "overige overwegingen". De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van het beschikbare bewijs uit de literatuur in combinatie met deze aspecten. De aanbevelingen zijn onder te verdelen in:

De werkgroep beveelt een interventie aan

Dit betekent dat de werkgroep van mening is dat het beschikbare bewijs voldoende sterk is, alleen, of in combinatie met andere aspecten zoals hierboven benoemd, om te concluderen dat deze interventie zeker genoeg een positief effect oplevert voor de patiënt om aanbeveling te rechtvaardigen.

De werkgroep adviseert een interventie

Dit betekent dat de werkgroep van mening is dat het beschikbare bewijs, alleen, of in combinatie met andere aspecten zoals hierboven benoemd, matig/zwak is. De werkgroep is echter van mening dat wel kan worden geconcludeerd dat deze interventie waarschijnlijk een positief effect oplevert voor de patiënt om aanbeveling te rechtvaardigen.

De werkgroep kan een interventie niet aanbevelen

Dit betekent dat de werkgroep van mening is dat er onvoldoende bewijs of overige aspecten zijn om zeker genoeg te zijn dat de interventie een positief effect oplevert voor de patiënt. Er is echter ook onvoldoende bewijs om de interventie af te raden.

De werkgroep raadt de interventie af

Dit betekent dat er ofwel in de ogen van de werkgroep voldoende bewijs is dat de interventie niet het beoogde effect zal opleveren, ofwel dat het effect onvoldoende bewezen is en de (potentiële) nadelen/bijwerkingen van de interventie niet opwegen tegen de kans op effect.

De resultaten van het literatuuronderzoek en de uiteindelijke conclusies en aanbevelingen worden per vraag uitgewerkt in hoofdstuk 2.

1.6. Uitgangsvragen

Op basis van de resultaten van de knelpuntenanalyse werden vragen 1, 5, 6 en 8 tijdens de laatste update meegenomen.

1. Definitie

1.1 Wat is de definitie van functionele obstipatie op de zuigelingenleeftijd en kinderleeftijd?

1.2 Moet voor kinderen met een verstandelijke beperking (IQ<70) de definitie worden aangepast?

2. Diagnostiek Wat is de aanvullende waarde van de hier onder genoemde onderzoeken in het stellen van de diagnose functionele obstipatie?

2.1 Rectaal toucher (diagnostiek / behandeling)

2.2 Buikoverzichtsfoto (diagnostiek / behandeling / prognose)

2.3 Markerstudie (diagnostiek / behandeling / prognose)

2.4 Echografie (diagnostiek)

3. Organische oorzaken obstipatie Welke alarmsymptomen uit de anamnese en bevindingen bij lichamelijk onderzoek wijzen op een organische oorzaak van obstipatie?

4. Wanneer is het volgend aanvullend onderzoek noodzakelijk bij kinderen met obstipatie om organische oorzaken uit te sluiten?

4.1 Bloedonderzoek voor allergie, coeliakie, hypothyreoïdie en hypercalciëmie?

4.2 Anorectale manometrie en rectumzuigbiopsie voor de ziekte van Hirschsprung?

5. Wat is bij kinderen met obstipatie de meest effectieve en veilige medicamenteuze behandeling?

5.1 Welk medicijn moet initieel gegeven worden?

5.2 Welk medicijn moet als onderhoudstherapie gegeven worden?

5.3 Hoe lang moet behandeld worden?

6. Wat is bij kinderen met obstipatie het (additionele) effect van niet-medicamenteuze behandeling?

6.1 Koemelkvrij dieet (zie vraag 2.4.1)

6.2 Vezels

6.3 Vocht

6.4 Beweging

6.5 Pre-, pro- en synbiotica

6.6 Toiletraining

6.7 Gedragstherapie

6.8 Biofeedbacktraining

6.9 Multidisciplinaire behandeling

6.10 Fysiotherapie

6.11 Neurostimulatie

6.12 Alternatieve geneeswijze

7. Prognose en prognostische factoren

7.1 Hoe is de prognose van functionele obstipatie?

7.2 Wat zijn prognostische factoren bij kinderen met obstipatie?

8 Wanneer moet een kind met obstipatie doorverwezen worden naar huisarts, kinderarts, kinderpsycholoog of kinderchirurg?

1.7. Patiëntenperspectief

Het perspectief van patiënten wat betreft de zorg rondom obstipatie vormt een waardevolle aanvulling bij de totstandkoming van een richtlijn over obstipatie bij kinderen. Er is geen patiëntenvereniging specifiek voor kinderen met obstipatie. Om het patiëntenperspectief te borgen zijn derhalve voor participatie in de werkgroep benaderd de Vereniging Ziekte van Hirschsprung en de Vereniging Anusatresie. Deze verenigingen zijn hiervoor benaderd gezien hun ervaringsexpertise met obstipatie als zijnde één van de symptomen van de ziekte van Hirschsprung en anusatresie. Beide verenigingen hebben ieder 1 werkgroeplid afgevaardigd om mee te werken aan de totstandkoming van de richtlijn.

1.8. Consultatieronde en autorisatie

De conceptrichtlijn, is in een consultatieronde voorgelegd aan de betrokken wetenschappelijke- en beroepsverenigingen en onder de aandacht van de beoogde gebruikers gebracht. De commentaren die hieruit zijn voortgekomen zijn verwerkt tot de definitieve richtlijn. De conceptrichtlijn is vervolgens ter autorisatie voorgelegd aan alle betrokken wetenschappelijke en beroepsverenigingen. De richtlijn is door de autoriserende vereniging(en) zoals aangegeven op de eertse pagina geautoriseerd. De richtlijn is verspreid via de websites van deze betrokken partijen. De herziene versie van de richtlijn is in aan alle participerende verenigingen voorgelegd voor commentaar.

1.9. Kostenimplicaties

Door de toenemende aandacht voor de kosten in de gezondheidszorg neemt het belang van richtlijnen die doelmatig handelen bevorderen toe. In deze richtlijn is nog geen analyse gemaakt van de verwachte effecten op de kosten.

1.10. Implementatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. De definitieve richtlijn is onder de verenigingen verspreid en via de website van de NVK (www.nvk.nl) en via de website van de Federatie Medisch Specialisten (www.richtlijnen database.nl) elektronisch beschikbaar gesteld. Op wetenschappelijke bijeenkomsten van de betrokken wetenschappelijke verenigingen zijn de aanbevelingen van de richtlijn gepresenteerd. Op www.thuisarts.nl zal voor patiënten informatie over de richtlijn te vinden zijn.

1.11. Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar op 'evidence' gebaseerde inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Omdat deze aanbevelingen hoofdzakelijk gebaseerd zijn op de 'gemiddelde patiënt', kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zonedig afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd en gedocumenteerd te worden.

1.12. Herziening van richtlijn

Modules van de richtlijn dienen elke 3 jaar gereviseerd te worden indien de richtlijn niet meer actueel is.

1.13. Onafhankelijkheid werkgroepleden

De werkgroepleden hebben een belangenverklaring ingevuld waarin ze hun banden met de farmaceutische industrie hebben aangegeven. De verklaringen liggen ter inzage bij de NVK.

2. RESULTATEN

Zie bijlage 3 voor de resultaten van de zoekactie naar richtlijnen omtrent functionele obstipatie bij kinderen. Het complete resultaat van alle zoekstrategieën is op te vragen bij M.M. Tabbers. De zoekactie leverde vier artikelen die voldeden aan de inclusiecriteria. Zij werden beoordeeld met behulp van het AGREE- instrument (zie bijlage 2). Bijlage 3 toont de belangrijkste gegevens van de richtlijnen. Bij de oudere richtlijnen was een zwakke methodologie de grootste tekortkoming en kregen ze van beide beoordelaars het predicaat “niet aan te bevelen”. De ESPGHAN/NASPGHAN richtlijn en de NICE richtlijn betreffende functionele obstipatie bij kinderen kregen het predicaat “aan te bevelen”. Uit de search tot augustus 2022 kwamen twee richtlijnen die voldeden aan de inclusiecriteria, echter beide kregen het predicaat “niet aan te bevelen”. In dit hoofdstuk zijn we daarom uitgegaan van de ESPGHAN/NASPGHAN richtlijn en de NICE richtlijn functionele obstipatie bij kinderen en de versie van de NVK-richtlijn “Functionele obstipatie” uit 2016. We hebben beschikbare literatuur, conclusies, en aanbevelingen waar nodig geüpdatet voor de uitgangsvragen 1 (definitie), 5 (farmacologische behandeling), 6 (niet-farmacologische behandeling) en 8 (verwijzen).

2.1 Uitgangsvraag 1: Definitie

Inleiding

De beantwoording van deze vraag berust op consensus tussen (internationale) experts. Obstipatie is een klinische diagnose, bestaande uit een combinatie van symptomen en bevindingen bij lichamelijk onderzoek. De klachten variëren per leeftijd: zo zal de moeder van een zuigeling komen met de klacht dat het kind huult en niet poept, peuters komen met ophoudgedrag, fecesincontinentie en pijn bij de ontlasting, oudere kinderen presenteren zich met infrequente harde en pijnlijke defecatie, en/of fecesincontinentie en vaak buikpijn. Er is geen “gouden standaard” om de diagnose te stellen, wat het onderscheid tussen “ziek” en “niet ziek” minder duidelijk maakt.

De uitgangsvraag is onderverdeeld in de volgende twee vragen:

1.1 Wat is de definitie van functionele obstipatie op de zuigelingenleeftijd en kinderleeftijd?

1.2 Moet voor kinderen met een verstandelijke beperking (IQ<70) de definitie worden aangepast?

Resultaten

ROME IV criteria

In de literatuur worden verschillende soorten definities voor functionele obstipatie gebruikt, waardoor studies moeilijk te vergelijken zijn. Onduidelijkheid over de definitie van obstipatie maakt onderzoek naar prognose en effect van behandeling moeilijk. Als de definitie van functionele obstipatie verschilt tussen onderzoeken, is het moeilijk om de resultaten met elkaar te vergelijken. Daarbij is het daardoor ook moeilijk om in te schatten wat de resultaten voor kliniek betekenen. Dit komt de kwaliteit van zorg niet ten goede. Daarom is het van groot belang om tot een uniforme definitie te komen. Internationale experts hebben op basis van ervaring en literatuur de Rome IV-criteria opgesteld (4, 5) (zie hoofdstuk 1 voor een beschrijving van de Rome IV criteria). Drie studies uit Italië (n=214, 0-17 jaar oud), Ecuador

(n=951, 8-15 jaar oud) en Colombia (n=3567, 8-18 jaar oud) lieten geen verschil zien in prevalentie van functionele obstipatie bij kinderen wanneer Rome IV criteria vergeleken werden met de Rome III criteria (19-21). Een Amerikaanse studie (n=1255, 0-18 jaar oud) liet alleen een stijging zien in prevalentie van functionele obstipatie bij baby's en peuters in vergelijking met Rome III (22). Echter was dit volgens hen niet toe te schrijven aan de verandering van Rome IV naar Rome III criteria, maar omdat ouders vaker in de vragenlijsten hadden ingevuld dat er sprake was van 'een grote hoeveelheid ontlasting die het toilet verstopt'.

De Rome IV criteria worden in de 2^e en 3^e lijn in Nederland over het algemeen goed geaccepteerd en zijn goed toe te passen. Artsen werkzaam in de eerste lijn, waaronder de huisarts, gebruiken geen duidelijk omschreven definitie. Fecesindecontinentie en ophoudgedrag zijn bij de meeste kinderen met ernstige meervoudige beperkingen niet objectiveerbaar; slechts 4% is "zindelijk". In de literatuur worden geen aparte criteria voor deze groep kinderen beschreven. De bij de richtlijnen betrokken artsen voor verstandelijk gehandicapte kinderen herkennen de overige Rome IV criteria echter wel in hun populatie. Daarom is er gekozen om de Rome IV-criteria te gebruiken als uitgangspunt voor een eenduidige definitie van functionele obstipatie.

Conclusie

Niveau 4	De definitie van functionele obstipatie wordt gebaseerd op de Rome IV criteria. Het is een definitie gebaseerd op consensus tussen (inter-) nationale experts. <i>Benninga 2016, Hyams 2016</i>
-----------------	--

Niveau 4	Er zijn geen gegevens bekend over het voorkomen van de symptomen van de ROME IV criteria bij kinderen met een verstandelijke beperking. Ervaringsdeskundigen kennen geen aanvullende symptomen. Er bestaat consensus om de definitie van functionele obstipatie bij kinderen met een verstandelijke beperking te baseren op de Rome IV criteria.
-----------------	--

Overige overwegingen

Er lijkt in de praktijk weinig overlap te zijn tussen de "diagnose functionele obstipatie" van de huisarts en de "diagnose functionele obstipatie" volgens de Rome **IV** criteria. Hieronder worden de criteria besproken waarop deze discrepantie mogelijk gebaseerd kan zijn. Tevens wordt besproken of de criteria toepasbaar zijn voor kinderen met een verstandelijke beperking.

Tijds criterium

De Rome-IV criteria kennen een tijds criterium: de klachten moeten tenminste 1 maand bestaan alvorens over obstipatie wordt gesproken. Dit tijds criterium geldt voor alle leeftijden en is toegevoegd in de veronderstelling dat acute obstipatieklachten veel voorkomen en meestal vanzelf overgaan. Deze acute klachten moeten niet als “een ziekte” worden geïnterpreteerd. Er is echter geen onderbouwing voor deze veronderstelling. Er zijn wel (summiere) aanwijzingen dat het op tijd starten met behandeling de kans op succes van behandeling verbetert (10, 11, 23). Dit was een van de redenen om in 2006 de Rome II - criteria te herzien. De duur van symptomen werd verkort van 3 naar 2 maanden. Bovendien vonden kinderartsen het toen geldende tijds criterium van 3 maanden te lang, veel kinderen presenteerden zich met een kortere duur van hun klachten. Deze kinderen werden door een strikte interpretatie van het tijds criterium behandeling onthouden. Bij de revisie van de Rome III criteria is besloten om het tijds criterium voor kinderen onder en boven 4 jaar gelijk te trekken naar 1 maand. Volgens de internationale ESPGHAN/NASPGHAN richtlijn functionele obstipatie bij kinderen werd twee maanden als te lang beschouwd, omdat het leidt tot onnodige vertraging in de behandeling (24). Vooralsnog is het echter niet duidelijk hoe het beloop van obstipatie is bij kinderen met kortdurende klachten en of behandeling dit beloop gunstig kan beïnvloeden.

Er moet worden voldaan aan 2 criteria voordat over obstipatie wordt gesproken

Kinderen in de 1^e lijn komen vaak op het spreekuur met klachten zoals veel huilen (zuigelingen) en buikpijn. Als bij navraag blijkt dat het kind slechts aan één van de criteria van de definitie van obstipatie voldoet, is het de vraag of er dan géén sprake is van obstipatie. Buikpijn is echter niet opgenomen als criterium dat past bij obstipatie. Dit is niet in overeenstemming met ervaringen uit de 1^e lijn en het is ook nooit onderzocht of laxantia effect hebben bij kinderen met functionele buikpijn. Vooralsnog moet buikpijn niet worden toegevoegd als criterium voor obstipatie. Wel moet bij kinderen met buikpijn aan obstipatie worden gedacht. Voldoet een kind niet aan 2 of meer van de criteria uit de definitie van obstipatie dan kan obstipatie vooralsnog worden uitgesloten en moet ook niet als zodanig behandeld worden. Ook ‘veel huilen’ is niet opgenomen in de criteria voor obstipatie bij zuigelingen. Kinderen hebben dan ook geen obstipatie als ze niet aan criteria voor obstipatie voldoen en het starten van behandeling voor obstipatie is dan ook niet geïndiceerd als kinderen alleen veel huilen.

Criterium “fecesmassa in abdomen en/of rectum / rectaal toucher”

Er is geen bewijs voor de diagnostische waarde van het rectaal toucher (RT, zie uitgangsvraag 2). Bij artsen (vooral huisartsen) is er terughoudendheid om het RT uit te voeren. Dit komt deels voort uit het vermoeden dat de belasting voor het kind niet opweegt tegen de extra diagnostische informatie die het RT oplevert. Dit is in tegenstelling met de overtuiging uit de 2^e en 3^e lijn dat de belasting voor het kind bij een goed uitgevoerd RT wél opweegt tegen de diagnostische informatie die het RT oplevert. Het RT heeft aanvullende diagnostische waarde indien het kind slechts aan één van de zes Rome IV criteria voldoet. Wanneer een kind aan twee of meer anamnestiche Rome IV criteria voldoet of aan geen van de criteria, heeft het RT geen aanvullende waarde. Het is van belang om kritisch na te blijven denken of een dergelijk invasief onderzoek zinvol is. Daarbij moet ook de wens van

ouders en zo mogelijk van het kind worden meegenomen in de overweging om een RT uit te voeren.

Het criterium “na volledige anamnese en lichamelijk onderzoek kunnen de symptomen niet worden verklaard door een andere medische oorzaak”.

Voorheen was dit criterium “er mogen geen aanwijzingen zijn voor inflammatoire, anatomische, metabole, of neoplastische ziekten die de symptomen verklaren”. Deze beperking was opgenomen vanuit de intentie de aandoening functionele obstipatie te beschrijven. Door het herschrijven van dit criterium is het nu ook mogelijk om de diagnose van functionele obstipatie te stellen zonder aanvullend onderzoek te doen om medische oorzaken uit te sluiten als hier geen indicaties voor zijn. Daarbij kan functionele obstipatie ook tegelijk aanwezig zijn met andere medische aandoeningen.

Voor de hanteerbaarheid van dit criterium voor behandelaars uit zowel 1^e als 2^e en 3^e lijn wordt de verantwoordelijkheid voor in te zetten diagnostiek bij de behandelend arts neergelegd. Het is aan elke behandelend arts om met de middelen die hem/haar ter beschikking staan vermoedelijke organische oorzaken van obstipatie uit te sluiten, alvorens te kunnen spreken over functionele obstipatie. Richtlijnen voor diagnostiek om organiciteit uit te sluiten staan beschreven in uitgangsvraag 5 en 8. Richtlijnen voor verwijzing bij twijfel over een diagnose staan beschreven in uitgangsvraag 8.

Zijn deze criteria ook toepasbaar voor kinderen met een verstandelijke beperking?

De items “ophouden van ontlasting” en “grote hoeveelheid ontlasting die het toilet kan verstoppert” zijn items die lastig te objectiveren zijn bij kinderen met een verstandelijke beperking. Daarnaast is fecesincontinentie moeilijk vast te stellen bij een deel van deze groep, daar de meeste kinderen met een ernstige verstandelijke beperking niet zindelijk zijn en incontinentiemateriaal dragen. De waarde van de Rome IV criteria bij kinderen met een verstandelijke beperking is voorsnog onbekend. Er bestaat binnen de werkgroep consensus om de Rome IV criteria als uitgangspunt te nemen bij deze groep kinderen.

Samenvattend kan het diagnostisch proces worden beschreven in 3 stappen:

Stap 1

De arts denkt aan obstipatie wanneer het kind consulteert voor klachten zoals bijvoorbeeld infrequente defecatie, harde ontlasting, ophoudgedrag, pijn bij de ontlasting, fecesincontinentie of (acute)buikpijn.

Stap 2

Het kind heeft obstipatie wanneer het voldoet aan 2 of meer van de volgende criteria (Rome IV-criteria) minimaal 1 keer per week gedurende minimaal 1 maand:

A. Leeftijd 0-4 jaar

1. Defecatiefrequentie ≤ 2 per week
2. Ophouden van ontlasting
3. Pijnlijke of harde, keutelige defecatie
4. Grote hoeveelheid ontlasting
5. Grote fecesmassa palpabel in abdomen en/of rectum

De volgende twee aanvullende criteria mogen worden gehanteerd bij kinderen die zindelijk zijn:

6. Fecesindecontinentie ≥ 1 episode per week indien zindelijk
7. Grote hoeveelheid ontlasting die het toilet verstopt

B. Ontwikkelingsleeftijd vanaf 4 jaar*

1. Defecatiefrequentie ≤ 2 per week
2. Fecesindecontinentie ≥ 1 episode per week
3. Ophouden van ontlasting
4. Pijnlijke of harde, keutelige defecatie
5. Grote hoeveelheid ontlasting die het toilet verstopt
6. Grote feces massa palpabel in abdomen en/of rectum

Na volledige anamnese en lichamelijk onderzoek kunnen de symptomen niet worden verklaard door een andere medische oorzaak

*Mogen niet voldoen aan de prikkelbare darm syndroom (PDS) criteria:

Minimaal 2 maanden klachten van alle volgende symptomen:

1. Minimaal 4 dagen per maand abdominale discomfort of pijn samen met ≥ 1 van de volgende symptomen:
 - a. Symptomen zijn gerelateerd aan defecatie
 - b. Symptomen gaan samen met verandering in defecatiefrequentie
 - c. Symptomen gaan samen met verandering in vorm van de ontlasting
2. Bij kinderen met obstipatie verdwijnt de buikpijn niet als de obstipatie is verholpen
3. Na volledige anamnese en lichamelijk onderzoek kunnen de symptomen niet worden verklaard door een andere medische oorzaak.

Stap 3

Het kind heeft *functionele obstipatie* wanneer er geen alarmsymptomen zijn.

Toelichting op stap 1 t/m 3:

NB1. Definitie is gebaseerd op Rome IV criteria (zie hoofdstuk 1.3) (4, 5). Deze zijn samengesteld op basis van meningen van internationale deskundigen op het gebied van aandoeningen van de darm-hersen-as, ook wel bekend als *disorders of gut-brain interaction* (DGBI). Het effect van het opstellen van definities voor verschillende aandoeningen van de darm-hersen-as op prognose en behandeling dient onderzocht te worden. Tevens dient onderzocht te worden of deze definities toepasbaar zijn voor de verschillende patiëntengroepen zoals bijvoorbeeld pre- en dysmaturen en kinderen met een verstandelijke beperking.

NB2. Voor kinderen met een verstandelijke beperking bestaan er in de literatuur geen aparte criteria voor obstipatie. Daarom is er voor gekozen om de Rome IV criteria te gebruiken.

NB3. Associatie tussen buikpijn en obstipatie is niet altijd duidelijk. In studies moet onderzocht worden of buikpijn als criterium in de definitie van obstipatie opgenomen moet worden.

NB4. Er is een vorm van obstipatie bij kinderen tussen de 0 en 6 maanden waarbij verder gezonde kinderen minimaal 10 minuten persen en huilen voorafgaand aan de defecatie. Dit heet “infant dyschezia”. Klachten beginnen in de eerste levensmaanden en verdwijnen spontaan na weken tot maanden (5).

Aanbeveling

Uitgaande van de Rome IV criteria en met in achtneming van de overige overwegingen wordt door de werkgroep geadviseerd om bij kinderen van 0-18 jaar de definitie voor functionele obstipatie te gebruiken zoals beschreven in **stap 1, 2 en 3**.

Stap 1

De arts denkt aan obstipatie wanneer het kind consulteert voor klachten zoals bijvoorbeeld, infrequente defecatie, harde ontlasting, ophoudgedrag, pijn bij de ontlasting, fecesincontinentie, of (acute)buikpijn.

Stap 2

Het kind heeft obstipatie wanneer het voldoet aan 2 of meer van de volgende criteria (Rome IV criteria) minimaal 1 keer per week gedurende minimaal 1 maand:

A. Leeftijd 0-4 jaar

1. Defecatiefrequentie ≤ 2 per week
2. Ophouden van ontlasting
3. Pijnlijke of harde, keutelige defecatie
4. Grote hoeveelheid ontlasting
5. Grote fecesmassa palpabel in abdomen en/of rectum

De volgende twee aanvullende criteria mogen worden gehanteerd bij kinderen die zindelijk zijn:

6. Fecesincontinentie ≥ 1 episode per week indien zindelijk
7. Grote hoeveelheid ontlasting die het toilet verstopt

B. Ontwikkelingsleeftijd vanaf 4 jaar *

1. Defecatiefrequentie ≤ 2 per week
2. Fecesincontinentie ≥ 1 episode per week
3. Ophouden van ontlasting
4. Pijnlijke of harde, keutelige defecatie
5. Grote hoeveelheid ontlasting die het toilet verstopt
6. Grote fecesmassa palpabel in abdomen en/of rectum

Na volledige anamnese en lichamelijk onderzoek kunnen de symptomen niet worden verklaard door een andere medische oorzaak

* Mogen niet voldoen aan de prikkelbare darm syndroom (PDS) criteria:

Minimaal 2 maanden klachten van alle volgende symptomen:

1. Minimaal 4 dagen per maand abdominale discomfort of pijn samen met ≥ 1 van de volgende symptomen:
 - a. Symptomen zijn gerelateerd aan defecatie

- b. Symptomen gaan samen met verandering in defecatiefrequentie
- c. Symptomen gaan samen met verandering in vorm van de ontlasting
- 2. Bij kinderen met obstipatie verdwijnt de buikpijn niet als de obstipatie is verholpen
- 3. Na volledige anamnese en lichamelijk onderzoek kunnen de symptomen niet worden verklaard door een andere medische oorzaak.

Stap 3

Het kind heeft *functionele obstipatie* wanneer er geen alarmsymptomen zijn (zie aanbeveling uitgangsvraag 3 voor alarmsymptomen).

De definitie is in overeenstemming met de ROME IV criteria. Daarnaast is de werkgroep van mening dat het rectaal toucher (RT) aanvullende diagnostische waarde heeft wanneer het kind aan slechts één van de anamnestiche Rome IV criteria (zie stap 2) voldoet. Een positieve bevinding bij RT bevestigt de diagnose obstipatie, een lege ampul of normale feces bij RT geeft geen informatie.

Wanneer een kind aan twee of meer anamnestiche Rome IV criteria voldoet heeft het RT geen aanvullende waarde.

Wanneer het kind aan geen van de Rome IV criteria voldoet heeft het RT geen aanvullende waarde.

Deze aanbeveling geldt ook voor kinderen met een verstandelijke beperking.

2.2 Uitgangsvraag 2: Diagnostiek

Uitgangsvraag 2: wat is de waarde van de hieronder genoemde onderzoeken bij het stellen van de diagnose functionele obstipatie?

5.2.1 Rectaal toucher (RT)

5.2.2 Buikoverzichtsfoto (X-BOZ)

5.2.3 Bepalen van colon passagetijd (CPT) met behulp van een X-BOZ na inname van markers

5.2.4 Echografie

Inleiding

Men spreekt van obstipatie bij de aanwezigheid van een aantal anamnestiche symptomen. Het kind heeft last van deze symptomen. De symptomen die kenmerkend zijn voor obstipatie zijn beschreven door experts en vormen tezamen de criteria waarop de diagnose obstipatie wordt gesteld (zie uitgangsvraag 1).

Soms heeft een kind te weinig kenmerkende symptomen om de diagnose obstipatie te kunnen stellen. Dan ontstaat de vraag of aanvullend diagnostisch onderzoek zinvol is. In het hiernavolgende bespreken we de diagnostische waarde van de meest gebruikte testen bij de diagnostiek van obstipatie.

Zoekstrategie.

Zoekstrategieën werden uitgevoerd met behulp van een literatuurspecialist van het CBO. Er werd in eerste instantie gezocht naar systematische literatuuroverzichten van diagnostisch onderzoek. De systematische literatuurstudies zijn beoordeeld op methodologische kwaliteit met behulp van een aantal gestructureerde criteria (zie paragraaf 1.5.1). Wanneer een

systematisch literatuuroverzicht als valide werd beoordeeld, werd aanvullend naar diagnostisch onderzoek gezocht vanaf het jaartal waarin de zoekactie in de review eindigde. Er werd naar (aanvullende) onderzoeken gezocht in de databases Medline en Embase tot 27 januari 2015. Aanvullend werden de referentielijsten van de geïnccludeerde artikelen geraadpleegd.

Selectie van artikelen

Gezocht werd naar (systematische literatuuroverzichten van) onderzoek naar de diagnostische waarde van het rectaal toucher, de buikoverzichtsfoto, markers en de echo. Obstipatie moest gedefinieerd zijn. De indextest moest vergeleken worden met een gouden standaard: een duidelijk vooraf gedefinieerde klinische diagnose obstipatie of een goed gedefinieerde uitkomst van follow-up. Een selectieformulier werd voor elk abstract door twee beoordelaars onafhankelijk ingevuld. Bij onduidelijkheid werden het full-text artikel opgevraagd en gelezen. Bij verschil van mening werd in overleg een beslissing genomen over in- of exclusie.

In- en exclusiecriteria van het literatuuronderzoek

Inclusiecriteria:

1. origineel, gecontroleerd onderzoek;
2. kinderen 0-18 jaar;
3. doel van onderzoek is bepalen van diagnostische waarde van rectaal toucher, buikoverzichtsfoto, markers en echo voor diagnose van obstipatie, en/of fecesincontinentie;
4. referentietest als gedefinieerd door de auteur;
5. definitie van obstipatie of fecesincontinentie.

Exclusiecriteria:

1. Er is een organische oorzaak voor de obstipatie of fecesincontinentie;
2. Solitaire fecesincontinentie.

Kwaliteitsbeoordeling van geselecteerde artikelen

Bij het interpreteren van de validiteit van de gemeten testkarakteristieken in een onderzoek naar een diagnostische test, kun je drie belangrijke vragen stellen:

1. Is de test getoetst bij de patiënten bij wie je de test wilt gebruiken (klinisch relevante populatie) oftewel,
Is er sprake van een vertekende selectie van patiënten:
 - Tengevolge van selectie van bijvoorbeeld veel ziekere patiënten dan in welke je de test zal gaan gebruiken (hoger percentage terecht positieven)
 - Tengevolge van selectie van de “sickest of the sick” patiënten (geeft een vertekend hoog percentage terecht positieven) en de “wellest of the well” patiënten als controles (geeft een vertekend laag percentage fout positieven)
 - Tengevolge van selectie van patiënten op basis van de uitslag van de indextest (vertekening onvoorspelbaar)
2. Was de persoon die de uitslag van de indextest interpreteerde geblindeerd voor de uitslag van de referentietest en vice versa?

Wanneer degene die een test interpreteert op de hoogte is van de uitslag van de andere test zal de overeenstemming tussen beide uitslagen toenemen. Hierdoor neemt het percentage terecht positieven toe en het percentage fout positieven af.

3. Was de referentietest een goede maat voor de werkelijke status (ziek of niet-ziek) van de patiënt?

Bij het evalueren van testen die het onderscheid moeten maken tussen een kind met obstipatie en een kind zonder obstipatie treden een paar problemen op. Wat is een goede referentietest? Obstipatie is een klinisch syndroom, gedefinieerd door de aanwezigheid van klachten. De klinische diagnose zou dus de referentietest moeten zijn. Maar de klinische definitie varieert en het is onbekend welke definitie het best voorspelt hoe het beloop van de klachten zal zijn. Waarbij het beloop van de klachten aangeeft of het daadwerkelijk om obstipatie gaat of niet. Omdat er geen optimale referentietest voor obstipatie is selecteren we in het navolgende niet op gebruikte referentietest.

Een tweede moeilijkheid treedt op wanneer je een bevinding van bijvoorbeeld lichamelijk onderzoek wilt testen op het discriminerend vermogen ten aanzien van kinderen met en zonder obstipatie en waarbij dit kenmerk deel uitmaakt van de definitie van obstipatie. Zoals bijvoorbeeld bij het rectaal toucher (RT). Wanneer een positieve bevinding bij RT een criterium is voor de klinische diagnose obstipatie hebben kinderen met een positieve test meer kans om obstipatie te hebben. Dit geeft een vertekend hoog percentage terecht positieven en een vertekend laag percentage fout positieven.

Door in een onderzoek naar een diagnostische test zieken te kiezen met alleen maar obstipatie die voldoen aan de ROME III criteria en controles zonder een enkele obstipatie klacht kies je de 'sickest of the sick' en de 'wellest of the well' en zal de terecht positieve ratio vertekend hoog zijn en de fout positieve ratio vertekend laag.

Onderzoek waarin niet geblindeerd is of waar het onduidelijk is of er geblindeerd is zijn beoordeeld als van slechte kwaliteit. Onderzoek waar wel geblindeerd is maar waar de mogelijkheid van selectiebias bestaat zijn beoordeeld als van matige kwaliteit.

Resultaten

2.2.1 Rectaal toucher

Wat is de waarde van het rectaal toucher bij het stellen van de diagnose functionele obstipatie?

In totaal zijn 4 studies geïncludeerd die de diagnostische waarde van het RT onderzochten.

Patel et al. onderzochten 102 kinderen van 1 tot 18 jaar die zich met defecatieproblemen gediid als "obstipatie" of "buikpijn" op de spoedeisende hulp (SEH) van een tertiaire kinderkliniek presenteerden (25). Zij belden de kinderen na 48 uur met de vraag of er nog klachten waren. Bij de aanwezigheid van 2 of meer van tevoren gedefinieerde klachten van obstipatie, sprak men van een slechte uitkomst (zie de tabel diagnostiek rectaal toucher voor beschrijving van de klachten). De auteurs geven niet aan of een slechte uitkomst indicatief was voor obstipatie of juist niet. Een RT werd slechts uitgevoerd bij 52 kinderen, 19 kinderen hadden fecesimpactie bij RT (37%); 67 van de 102 kinderen hadden een palpabele massa in

de onderbuik (66%). De auteurs geven in de tekst aan dat er *geen* relatie was tussen de uitkomst van RT of het hebben van een palpabele massa in de onderbuik en een slechte uitkomst. Het is niet duidelijk of de onderzoeker die belde met het kind geblindeerd was voor de uitkomst van het RT. Er zijn onvoldoende gegevens om testkarakteristieken van RT te berekenen. (slechte kwaliteit)

In een retrospectieve analyse van patiëntendossiers onderzochten Rockney et al. in 60 verwezen kinderen van 4 tot 18 jaar, de relatie tussen de uitkomst van RT of het hebben van een massa in de onderbuik en een buikoverzichtsfoto (X-BOZ) (26). De kinderen waren allemaal verwezen in verband met fecesincontinentie. Alleen de kinderen van wie ook een X-BOZ beschikbaar was kwamen in aanmerking voor inclusie. Een X-BOZ werd niet routinematig verricht. De X-BOZ werd gescoord volgens Barr en een score van 10 of meer betekende fecesretentie. Deze score werd gebruikt als referentietest. Een fecesmassa bij RT kwam 1.5 keer zo vaak voor bij kinderen met fecesretentie op de X-BOZ als bij kinderen zonder deze bevinding (Likelihood ratio (LR) 1.5). Een massa in de onderbuik kwam vaker voor bij kinderen zonder fecesretentie op een X-BOZ dan bij kinderen met fecesretentie op de X-BOZ (LR 0.9). Bij kinderen bij wie een X-BOZ werd verricht bestond mogelijk twijfel over de diagnose obstipatie. Het lijkt daarmee een klinisch relevante populatie. Door de retrospectieve analyse van patiëntendossiers blijft selectiebias echter goed mogelijk. De radioloog was geblindeerd voor de uitkomst van het lichamelijk onderzoek. (matige kwaliteit).

Beckmann et al. onderzochten 410 opeenvolgende kinderen die zich op de spoedeisende hulp van een kinderziekenhuis presenteerden met buikpijn of obstipatieklachten (27). Bij 251 kinderen werd een X-BOZ verricht op aanvraag van de SEH-arts. Bij 170 van deze kinderen werd ook een RT verricht. De X-BOZ werd gescoord volgens Blethyn, fecesretentie werd gedefinieerd als een score van 1-3. De X-BOZ diende als referentietest in dit onderzoek. Het is niet bekend in hoeverre de kinderen bij wie een RT werd verricht verschilden van de kinderen bij wie dit niet werd verricht. Mogelijk waren de kinderen met RT meer verdacht voor het hebben van obstipatie. De kans op vertekening door selectie is aanwezig. Zowel radioloog als klinicus waren geblindeerd. Kinderen met een positief rectaal toucher hadden 1.8 keer zo vaak fecesretentie op de X-BOZ als kinderen met een negatieve X-BOZ (LR 1.8) (matige kwaliteit).

Joensson et al onderzochten 27 verwezen kinderen met obstipatie en 24 gezonde kinderen van het ziekenhuispersoneel (28). De 27 kinderen met obstipatie voldeden aan de ROME III criteria. Deze diagnose was de referentietest. De kans op vertekening door selectiebias is groot in dit onderzoek. De onderzoekers waren niet geblindeerd. Een fecesprop werd bijna 9 keer zo vaak gezien bij kinderen met obstipatie als bij kinderen zonder obstipatie (LR 9.0). Omdat een positief RT deel uitmaakt van de ROME III criteria kan men aannemen dat de cases zijn geselecteerd mede op basis van een positief RT, door selectie van 'the sickest of the sick' en 'the weldest of the well' zijn de testkarakteristieken vertekend. (slechte kwaliteit)

Conclusie

Niveau 2	Er zijn onvoldoende valide gegevens om de waarde van het rectaal toucher (RT) bij de diagnostiek van obstipatie bij kinderen in te kunnen schatten. Twee gecontroleerde studies van matige kwaliteit vinden dat het RT slecht discrimineert tussen kinderen met en zonder fecesretentie op een buikoverzichtsfoto (X-BOZ) (LR 1.5 en 1.8). Selectiebias doet een overschatting van de LR vermoeden. <i>B Rockney 1995, Beckmann 2001</i>
-----------------	--

Niveau 2	Eén onderzoek van slechte kwaliteit laat zien dat het rectaal toucher (RT) een onderscheid kan maken tussen kinderen die voldoen aan de Rome III criteria en kinderen die hier niet aan voldoen (LR 9). Selectiebias doet een ernstige overschatting van de LR vermoeden. <i>B Joensson 2008</i>
-----------------	--

Overige overwegingen

Behalve de slechte methodologische kwaliteit van bestaand onderzoek naar de diagnostische waarde van obstipatie, zijn er een aantal aanvullende kanttekeningen te maken. Geen van de auteurs beschrijft wat wordt verstaan onder een 'positief' RT. De referentietesten waarmee het RT is vergeleken staan ter discussie. Patel gebruikt follow-up gegevens maar beschrijft niet of een slechte uitkomst nu vóór of tegen het bestaan van obstipatie pleit. Rockney en Beckmann vergelijken de uitkomst van RT met bevindingen op X-BOZ. Het is de vraag of fecesretentie op een X-BOZ een aanwijzing voor het bestaan van klinische obstipatie is. De onderzoeken zijn uitgevoerd bij verwezen kinderen of bij kinderen met acute klachten (SEH) en deze kinderen zijn niet altijd representatief voor kinderen die zich met obstipatieklachten presenteren in de eerste lijn, of voor kinderen met een verstandelijke beperking (mogelijk verschil in presentatie) en hun onderzoekende artsen (mogelijk verschil in technische vaardigheden). Daarmee blijft het onduidelijk wat de waarde van het RT is bij het discrimineren tussen kinderen met en zonder obstipatie in de verschillende settings.

Er bestaat daarnaast terughoudendheid voor het aanbevelen van een RT als aanvullend diagnosticum. Met name in de eerste lijn wordt verondersteld dat het uitvoeren van een RT erg belastend is voor het kind zonder dat het diagnostische informatie geeft. Er wordt dan ook zelden of nooit een RT bij kinderen uitgevoerd. In 2^e en 3^e lijn en bij de artsen voor verstandelijk gehandicapten (VG's) is de algemene ervaring dat het RT wél iets toevoegt aan de diagnostiek van obstipatie. Omdat er geen onderzoek is waarin de diagnostische waarde van het RT op een valide manier is getoetst is de werkgroep van mening dat vooralsnog gebruik moet worden gemaakt van de ervaringen uit 2^e en 3^e lijn. Daarbij komt dat een arts bij het ontbreken van een valide anamnese behoefte heeft aan een eenvoudige diagnostische test zoals bijvoorbeeld het RT (denk aan kinderen met een verstandelijke beperking of zuigelingen).

Bij de uitvoering van het rectaal toucher als aanvullend diagnostisch onderzoek moet (naast de veronderstelde diagnostische waarde) aan een aantal randvoorwaarden worden voldaan:

1. Er moet een beschrijving zijn van wanneer de bevindingen afwijkend zijn (passend bij obstipatie) en niet afwijkend (niet passend bij obstipatie)
2. De uitvoerend arts moet over voldoende technische vaardigheid beschikken om het RT uit te voeren
3. De uitvoerend arts moet in staat zijn om de belasting voor het kind te kunnen inschatten

Om de belasting voor het kind te kunnen inschatten moet zoveel mogelijk rekening worden gehouden met de impact van het onderzoek om angst of trauma te voorkomen. Dit kan door het kind op een begrijpelijke manier voor te bereiden, het onderzoek zo comfortabel mogelijk uit te voeren in een veilige omgeving en na afloop ruimte te geven om vragen of zorgen te bespreken. Hiervoor is een infosheet getiteld 'Middelen, technieken & interventies voor comfort en afleiding voor kinderen tijdens medische handelingen' beschikbaar van Stichting Kind & Ziekenhuis. Daarbij is het ook belangrijk om tijdens het onderzoek alert te zijn op signalen van ongemak of angst.

Bij de diagnostiek van obstipatie hoeft het RT alleen zonodig en slechts eenmaal uitgevoerd te worden. Er is geen plaats voor het RT ter evaluatie van beleid.

De werkgroep is van mening dat bij een vermoeden van seksueel misbruik geen RT moet worden verricht om de diagnose obstipatie te kunnen stellen.

Het rectaal toucher bij de diagnostiek van obstipatie

Het rectaal toucher is naast anale inspectie een onderdeel van het rectale onderzoek. Bij anale inspectie kunnen bij kinderen met obstipatie de volgende afwijkingen worden aangetroffen: perianale roodheid, blauwe verkleuring van de perianale huid, anale tags, anale fissuren. Tevens kan de anus enigszins open staan (al dan niet reflexmatig opgewekt). Geen van deze bevindingen zijn echter specifiek voor obstipatie. Alertheid op seksueel misbruik blijft geboden.

De techniek van het RT

Na anale inspectie volgt rectaal toucher. Kinderen tot 1 jaar kunnen het best in rugligging getoucheerd worden, waarbij bij voorkeur de pink wordt gebruikt. Het oudere kind wordt getoucheerd in linker zijligging en bij hen gebruikt men de wijsvinger. Na uitleg aan kind en ouder(s)/vertegenwoordigers van het kind wordt het kind gevraagd met opgetrokken knieën op de linkerzijde of op de rug te gaan liggen. Belangrijk is om tijdens het onderzoek oogcontact met het kind te hebben. Na het aanbrengen van een ruime hoeveelheid glijmiddel op de toucherende vinger en de anus vraagt men het kind licht te persen wanneer de vinger wordt ingebracht. Eerst wordt de vinger op de anus geplaatst. Door deze stimulatie zal de externe anale sfincter zich enigszins ontspannen, waarna met lichte druk de vinger kan worden opgevoerd. Na het ontspannen van de interne sfincter kan de vinger verder worden geïntroduceerd in het rectum. Het is in het belang van de patiënt en in het belang van de kwaliteit van het onderzoek, om het RT niet te snel of te onachtzaam uit te voeren. Houd daarbij rekening met eventuele angst en spanning van het kind. Zorg ervoor dat er van

tevorens een plan is gemaakt samen met het kind en de ouders over hoe het onderzoek wordt uitgevoerd en welke begeleiding/uitleg tijdens het onderzoek voor het kind nodig is.

Interpretatie van de bevindingen bij RT

Er is sprake van een positief rectaal toucher bij palpabele harde feces in de ampul. Bimanuele palpatie van abdomen en rectum geeft aanvullende informatie over de aanwezigheid van scybala in het rectosigmoid. Beide bevindingen passen bij de diagnose obstipatie.

Indien het kind met obstipatie, korte tijd voordat het lichamelijk onderzoek plaatsvindt, defecceert, wordt bij lichamelijk onderzoek geen feces gevonden. Een lege ampul en het palperen van zachte feces in de ampul geven geen informatie over de diagnose obstipatie.

Overige informatie die het RT kan geven

Het toucher geeft informatie over eventuele pijn bij het inbrengen van de vinger (als gevolg van bijvoorbeeld angst of fissuren). In het eerste levensjaar (en met name gedurende de eerste 6 levensmaanden) bestaat er een indicatie voor het verrichten van een rectaal toucher bij de verdenking op de ziekte van Hirschsprung (zie hoofdstuk 5.4). Een lege ampul (bij een baby die niet net voor het onderzoek ontlasting heeft gehad) of een “explosie” van feces na het verwijderen van de toucherende vinger zijn suggestief voor de ziekte van Hirschsprung).

Aanbevelingen rectaal toucher (RT)

De werkgroep is van mening dat het rectaal toucher (RT) aanvullende diagnostische waarde heeft wanneer het kind aan slechts één van de anamnestic Rome III criteria (zie uitgangsvraag 1) voldoet. Een positieve bevinding bij RT bevestigt de diagnose obstipatie, een lege ampul bij RT geeft geen informatie.

Wanneer een kind aan twee of meer anamnestic Rome IV criteria voldoet heeft het RT geen aanvullende waarde.

Wanneer het kind aan geen van de Rome IV criteria voldoet heeft het RT geen aanvullende waarde.

De werkgroep is van mening dat bij de uitvoering van het rectaal toucher (RT) aan een aantal randvoorwaarden moet worden voldaan:

- 1/Er moet een beschrijving zijn van wanneer de bevindingen afwijkend zijn (passend bij obstipatie) en niet afwijkend (niet passend bij obstipatie)
- 2/De uitvoerend arts moet over voldoende technische vaardigheid beschikken
- 3/ De uitvoerend arts moet in staat zijn om de belasting voor het kind te kunnen inschatten

Er is sprake van een positief rectaal toucher (RT) bij palpabele harde feces in de ampul. Bimanuele palpatie van abdomen en rectum geeft aanvullende informatie over de aanwezigheid van scybala in het rectosigmoid. Beide bevindingen passen bij de diagnose obstipatie.

Een lege ampul en het palperen van zachte feces in de ampul geven geen informatie over de diagnose obstipatie.

De werkgroep is van mening dat inschatting van de belasting voor het kind een belangrijke overweging is voor het al dan niet uitvoeren van het rectaal toucher (RT) als aanvullende test.

De werkgroep is van mening dat bij een vermoeden van seksueel misbruik een rectaal toucher (RT) niet moet worden uitgevoerd.

Tabel 2.2.1 Bewijsklasse diagnostiek: rectaal toucher

Bibliografische referentie	Mate van bewijs	Studietype	Aantal patiënten	Prevalentie	Patiënt kenmerken	Indextest	Referentietest	Sens	Spec	Overige uitkomstmaten	Overige opmerkingen
Patel H 2000	B	Cross sectioneel	N=102	Slechte uitkomst: 58/102 56.9%	Kinderen van 1 tot 18 jaar die zich met defecatieproblemen gediuid als “obstipatie” of “buikpijn” op de SEH van een tertiäre kinderkliniek presenteerden. Inclusiecriteria: tenminste 2 kenmerken: buikpijn, ontlastingsfrequentie < om de dag, harde ontlasting, verlies van ontlasting, pijn bij defecatie, klinische aanwijzingen voor ophopen ontlasting. Exclusie: organische oorzaak klachten, niet frans of engelstalig, geen informed consent	Ophoping van ontlasting: geïmpacteerd de feces bij RT, een gedilateerd rectum, palpabele abdominale massa.	Succes: geen of 1 van de inclusie klachten na 48uur Slechte uitkomst: meer dan 1 van de inclusieklachten na 48uur			Aanwezigheid van ophoping van ontlasting had geen relatie met slechte uitkomst	Kans op vertekening door selectie-bias: ja Blinding: niet vermeld
Rockney 1995	B	Retrospectief analyse	1986 - 1992		Kinderen van 4 tot 18 jaar, 72% jongens, verwezen	RT: feces in rectum	Herevaluatie	RT: 39/44 88.6	RT: 5/12 41.6	RT: PVpos 84.8 PVneg 50.0	Overeenstemming tussen 3

Bibliografische referentie	Mate van bewijs	Studietype	Aantal patiënten	Prevalentie	Patiënt kenmerken	Indextest	Referentietest	Sens	Spec	Overige uitkomstmaten	Overige opmerkingen
		medische dossiers	Van de 78 kinderen was van N=60 kinderen een X-BOZ beschikbaar		naar 2 incontinentiekliniek en: 1 tertiair ziekenhuis en een 2elijns ziekenhuis, ter evaluatie en behandeling van feces of urine incontinentie en met een beschikbare X-BOZ 92 % van de kinderen voldeed aan de DSM III criteria voor encopresis Exclusie: Organische oorzaak klachten.	Palpabele massa in abdominale li-onderkwadrant (PM)	X-BOZ volgens Barr gescored: Totaal score: 0 tot 25. Score van 10 of meer betekent fecesretentie.	PM: 14/47 29.8	PM: 8/12 66.7	LR 1.5 PM: PVpos 77.8 PVneg 19.5 LR 0.90	radiologen in 77.8% van de beoordelingen van fecesretentie ($\kappa=0.53$, $z=7.04$) Kans op vertekening door selectie-bias: ja Radioloog geblind-eerd, onderzoeker niet vermeld, wel aannemelijk.
Beckmann 2001	B	Cross sectioneel	410 kinderen eligible, 251 kinderen met voldoende beschikbare gegevens, bij 170 van deze kinderen is	141/251 56,2% op X-BOZ 102/170 60% op X-BOZ bij kinderen met RT	Kinderen die zich presenteerden met buikpijn op de SEH van het Children's Hospital of Wisconsin van Jan 1997 tot Jan 1998, die een X-BOZ kregen op basis van routine praktijk. Kinderen met buikoperaties in de	RT	Radiologisch aangetoonde fecesretentie gedefinieerd als grade 1-3. Fecal loading on abdominal radiograph according to Blethyn	70/102 68.6% (95%CI 59.6-77.6)	42/68 61.8% (95%CI 49.2-73.3)	LR 1.8	Kans op vertekening door selectie: ja Zowel radioloog als clinicus geblind-eerd

Bibliografische referentie	Mate van bewijs	Studietype	Aantal patiënten	Prevalentie	Patiënt kenmerken	Indextest	Referentietest	Sens	Spec	Overige uitkomstmaten	Overige opmerkingen
			een RT verricht	180/251 71,7% klinische diagnose met kennis van X-BOZ 109/251 43,4% klinische diagnose zonder kennis van X-BOZ	vg, bekende buikpathologie, menarche of sikkcelziekte werden geëxcludeerd. Gem leeftijd 7 jaar (range 4.4-11) 48% jongens		<u>Grade 0</u> : feces located in the rectum and cecum only. <u>Grade 1</u> : feces in the rectum, cecum and discontinuous elsewhere <u>Grade 2</u> : feces in the rectum and cecum with continuous feces affecting all segments but allowing for gas <u>Grade 3</u> : continuous feces with dilated colon and rectal impaction. Radiological proven constipation defined as grade 1-3.				

Bibliografische referentie	Mate van bewijs	Studietype	Aantal patiënten	Prevalentie	Patiënt kenmerken	Indextest	Referentietest	Sens	Spec	Overige uitkomstmaten	Overige opmerkingen
Joensson 2008	C	case-controlle	Cases 27 Controles 24		Kinderen 4-12 jaar verwezen ivm obstipatie, fecasincontinentie evt in combi met urineincontinentie/ UWI, voldeden rome 3 criteria Exclusie: organische oorzaak of medicatie die darmfunctie beïnvloeden. Controle: vrijwilligers. Gezonde kinderen van ziekenhuis-personeel, zonder gastrointestinale problematiek. Een kind bleek achteraf toch klinisch obstipatie te hebben.	RT: fecesprop palpabel	Klinische diagnose (rome3)	20/27 74.1% (95%C I 33.7-88.9)	22/24 91.3% (95%C I 73.0-99.0)	LR 8.9	Metten van diagnostische waarde RT was geen studiedoel. Kans op vertekening door selectie-bias: ja Blinding: nee

2.2.2 Buikoverzichtsfoto

Wat is de waarde van een buikoverzichtsfoto bij het stellen van de diagnose functionele obstipatie?

Er zijn twee systematische reviews geïnccludeerd die de diagnostische waarde van een buikoverzichtsfoto (X-BOZ) hebben beoordeeld (29, 30). Inclusiecriteria waren: gecontroleerde, observationele onderzoeken die de relatie onderzochten tussen fecesretentie op een buikoverzichtsfoto en klachten van obstipatie bij kinderen tussen 1 en 18 jaar. De referentietest kon een buikoverzichtsfoto zijn met vooraf gestelde definities, of een (vooraf gestelde) klinische diagnose obstipatie. Er werden 6 onderzoeken geïnccludeerd, welke allen in de tweede lijn werden verricht. Twee van deze onderzoeken waren van goede kwaliteit (Beckmann en Benninga). De diagnostische waarde van de buikoverzichtsfoto was gerelateerd aan de methodologische kwaliteit van de onderzoeken. Onderzoeken van mindere kwaliteit lieten een betere diagnostische waarde zien.

De sensitiviteit en specificiteit van de buikoverzichtsfoto kon worden berekend in 6 studies en varieerde respectievelijk van 60 tot 80% en 43 tot 99% (zie tabel 2.2.2 diagnostische waarde van buikoverzicht).

Tabel 2.2.2 Diagnostische waarde van buikoverzicht in studies die testkarakteristieken presenteren.

Auteur; jaar	Sensitiviteit (%)	Specificiteit (%)	Likelihoodratio
Beckmann; 2001	61	55	1.4 (-)
Leech; 1999	76	75	3.0 (1.6-4.3)
Benninga; 1995	60	43	1.0 (0.5-1.6)
Barr; 1979	80	90	8.2 (0.7-17.1)
De Lorijn; 2006	75	59	1.8
Çayan; 2001	70	99	Niet bepaald

De auteurs concluderen dat er conflicterend bewijs is voor een associatie tussen klinische symptomen van obstipatie en fecesretentie op een buikoverzichtsfoto. De auteurs bevelen aan om geen buikoverzichtsfoto te maken bij twijfel over de diagnose obstipatie. (goede kwaliteit)

In een patiënt-controle onderzoek onderzochten De Lorijn et al. de Leech-methode ter beoordeling van de buikoverzichtsfoto (31). Alle kinderen die in 2001 en 2002 naar een derde lijns kliniek waren verwezen in verband met obstipatie die voldeden aan ROME-III criteria, werden geïnccludeerd. Als controlegroep onderzocht men 37 kinderen met feces incontinentie zonder andere symptomen van obstipatie of buikpijn. De beoordelaars van de buikoverzichtsfoto's waren niet op de hoogte van de klinische informatie. De Leech-methode verdeelt het colon in drie segmenten, het rechter colon, linker colon en het rectosigmoid. Elk segment kan gescoord worden van 0-5. Bij 0 zijn er geen zichtbare feces, bij 5 ernstige fecesretentie met darmdilatatie. Dit resulteert in een score van 0 tot 15 (maximum). Een totale score van 9 of meer is als cut-off waarde genomen voor de diagnose obstipatie. In dit onderzoek is de sensitiviteit en specificiteit 75% respectievelijk 59% (LR 1.8). De positief

voorspellende waarde en de negatief voorspellende waarde waren respectievelijk 72% en 37% (31). (De Lorijn 2006). (goede kwaliteit)

In Turkije werden 6500 vragenlijsten opgestuurd naar kinderdagverblijven en scholen om de relatie tussen primaire enuresis nocturna en obstipatie te onderzoeken (32).²⁴ Er waren 5350 respondenten waarvan 679 met primaire enuresis nocturna. Deze groep werd uitgenodigd voor onderzoek op een polikliniek urologie, waarvan 125 patiënten daadwerkelijk kwamen. De auteurs geven geen verklaring voor deze lage opkomst (18%). Van de responders had 8% obstipatie. De definitie van obstipatie was een defecatiefrequentie minder dan 3x/week gedurende tenminste 6 maanden. Van de groep die alleen de vragenlijst had ingevuld, had 7% van de kinderen met primaire enuresis nocturna obstipatie. Van de groep kinderen zonder enuresis nocturna was dat 1,5%. Overigens werd bij kinderen zonder primaire enuresis nocturna geen aanvullend onderzoek verricht. De auteurs vermeldten niet of de beoordelaar van de buikoverzichtsfoto's op de hoogte was van de klinische informatie. De auteurs berekenden een sensitiviteit van 87,5%, maar na eigen herberekening van de data bleek de sensitiviteit van de buikoverzichtsfoto 70% te zijn. Dit onderzoek werd niet geïnccludeerd in de review van Reuchlin-Vroklage et al. (29). Mogelijk komt dit door het feit dat het onderzoek van Cayan et al. kinderen betreft met primaire enuresis nocturna. Een van de inclusiecriteria van de review was dat de kinderen, behoudens obstipatie, gezond moesten zijn. (slechte kwaliteit)

Conclusie

Niveau 1	Twee systematische review van goede kwaliteit laten zien dat een buikoverzichtsfoto (X-BOZ) geen waarde heeft voor het stellen van de diagnose obstipatie. A1 <i>Reuchlin-Vroklage, 2005, Berger, 2012</i>
-----------------	--

Overige overwegingen

Uit verschillende hierboven genoemde onderzoeken blijkt dat de reproduceerbaarheid van het scoren van fecesretentie op een X-BOZ slecht is. Eenzelfde onderzoeker scoorde eenzelfde foto niet altijd gelijk en verschillende onderzoekers scoorden eenzelfde X-BOZ verschillend.

Er zijn geen onderzoeken verricht in de eerste lijn. Het is niet te verwachten dat in de eerste lijn de diagnostische waarde van een buikoverzichtsfoto groter zal zijn. Fecesretentie is mogelijk minder ernstig waardoor het percentage fout-negatieven groter is. Bovendien is de populatie verdacht voor obstipatie meer divers waarmee het percentage fout-positieve bevindingen mogelijk groter is.

Een buikoverzichtsfoto is eenvoudig te maken en is toegankelijk voor eerste en tweede lijn, maar een kind wordt hiermee (onnodig) blootgesteld aan stralenbelasting.

Aanbeveling buikoverzichtsfoto (X-BOZ)

Een buikoverzichtsfoto (X-BOZ) wordt niet aanbevolen als aanvullende test voor het stellen van de diagnose obstipatie.

Tabel 2.2.3 Bewijsklasse diagnostiek: buikoverzicht, Berger systematische review 2012

Bibliografische referentie	Mate van bewijs	Studietype	Aantal patiënten	Prevalentie	Patiënt kenmerken	Index-test	Referentie test	Sens	Spec	Overige uitkomst-maten	Overige opmerkingen
Cayan 2001	C	Cross-sectioneel	N=5350 kinderen van kinderdagv erblijven waarvan 679 met primaire enuresis nocturna hiervan responderden 125 kinderen op uitnodiging deelname onderzoek	8% obstipatie	Kinderen 5-19 jr, dmv vragenlijsten naar scholen/kdv, voor onderzoek naar relatie primaire enuresis nocturna en obstipatie . Exclusie: neurologische, metabole aandoening, Hirschsprung, ontwikkelingsacht erstand of abdominale chirurgie	X-BOZ (score Blethyn)	Definitie obstipatie: < 3 def per week, gedurende 6 maanden	70% (87,5%)	99%	/	Twijfel over sensitiviteit, wrs selectiebias x-boz, waardoor hoge sensitiviteit. Auteurs melden hogere sensitiviteit. Onduidelijk hoeveel x-boz daadwerkelijk zijn verricht.
Lorijn 2006	B	Patiënt-controle	N=89	52 cases 37 controles	Alle kinderen verwezen naar 3 ^{de} lijn met obstipatie die voldeden aan ROME III-criteria. Controle groep; kinderen met fecesincontinentie of buikpijn	X-BOZ (score Leech)	Obstipatie volgens de Rome III criteria	75%	59%	Pvw: 72% Nvw: 63% Intraobserver variability 1,2,3 resp 0.7, 0.03, -1.6 (p resp: 0.89,	X-BÖZ tweemaal gescoord door 3 beoordelaars

Bibliografische referentie	Mate van bewijs	Studietype	Aantal patiënten	Prevalentie	Patiënt kenmerken	Index-test	Referentie test	Sens	Spec	Overige uitkomst-maten	Overige opmerkingen
										0.0005, <0.0001) Interobserver variability" mean of difference: 2 tov 1: 2.9 (p<0.0001), 3 tov 1: 2.7 (p<0.0001).	

Tabel 2.2.4: Diagnostiek buikoverzicht, Reuchlin-Vroklage, systematische review 2005, Berger systematische review 2012

Bibliografische referentie	Mate van bewijs	Studietype	Aantal patiënten	Prevalentie (obstipatie)	Patiënt kenmerken	Index-test	Referentie-test	Sensitiviteit	Specificiteit	Overige uitkomst maten	Overige opmerkingen
Beckmann 2001	A2/B	Cohort	N=251	180/251 (71%)	Kinderen die zich presenteerden op seh met buikpijn waarbij x-boz werd verricht. gemiddelde leeftijd 7 jr (range 4.4-11 jr, 48% jongen)	X-BOZ, obstipatie score volgens Blethyn.	Symptomen (vg met gastro-intestinale probl, duur van buikpijn, defecatiepatroon, persen bij def, consistentie, medicatie) Signalen, bij lo.	61%	55%	nvt	Sens/spec van diagnostische waarde zelf berekent. In review: diagnostische waarde van symptomen, nu diagnostische waarde x-boz

Bibliografische referentie	Mate van bewijs	Studietype	Aantal patiënten	Prevalentie (obstipatie)	Patiënt kenmerken	Index-test	Referentie-test	Sensitiviteit	Specificiteit	Overige uitkomstmaten	Overige opmerkingen
Leech 1999	B	Patiëntcontrole	N=100	33 cases 66 controles	Kinderen (1 mnd-14 jaar) verwezen met obstipatie naar tweede lijn. Controlegroep : kinderen die IVP ondergingen ivm verdenking nierpathologie Exclusie: neurologische aandoeningen en aandoeningen van wk.	X-BOZ, score volgens Leech, score > 8 obstipatie	Klinische diagnose obstipatie, niet nader gespecificeerd	76%	75%	Intra-observer overeenstemming (Wilcoxon matched-pairs signed ranks test: p=0.12-0.69) Interobserver variabiliteit (by Friedman two-way analysis of variance) Chi-square=44.205, df=2, p<0.05	Intra en interobserver overeenstemming, door 3 beoordelaars
Blethyn 1999	C	Patiëntenserieel	N=20 Van 15 kinderen informatie bekend over defecatie frequentie	Onbekend	Kinderen 5-14 jr met x-boz in 2 ^{de} lijn vanwege obstipatie, uwi, hematurie	X-BOZ, score volgens Blethyn (grade 0-3)	Klinische diagnose gebaseerd op defrequentie	/	/	Interobserver variabiliteit tussen ervaren beoordelaars (overeenstemming 18 van 20)	sens en spec niet te berekenen.

Bibliografische referentie	Mate van bewijs	Studietype	Aantal patiënten	Prevalentie (obstipatie)	Patiënt kenmerken	Index-test	Referentietest	Sensitiviteit	Specificiteit	Overige uitkomstmaten	Overige opmerkingen
										$\kappa=0.95$, $p<0.001$) Interobserver variabiliteit tussen 4 minder ervaren beoordelaars en 1 ervaren beoordelaar (overeenstemming 60 van 80) $\kappa=0.8434$, $p<0.001$)	
Rockney 1995	B	Retrospectief dossieronderzoek Patiëntcontrole	N=72 Cases 60 Controles 12	Nvt	Kinderen 4-18 jaar verwezen naar incontinentiekliniek (2 ^{de} en 3 ^{de} lijn), voor evaluatie feces- en urineincontinentie. Controlegroep : kinderen met normale X-BOZ	X-BOZ , score volgens Barr, >10 obstipatie	Definitie van fecesincontinentie (DSM-III)	78%	83%	Intraobserver Betrouwbaarheid: κ 0.52-0.63. Interobserver overeenstemming 87.4% ($\kappa=0.63$, $p<0.0001$).	3 beoordelaars

Bibliografische referentie	Mate van bewijs	Studietype	Aantal patiënten	Prevalentie (obstipatie)	Patiënt kenmerken	Index-test	Referentietest	Sensitiviteit	Specificiteit	Overige uitkomstmaten	Overige opmerkingen
					Exclusie: neurologische aandoeningen						

Benninga 1995	A2/B	Patiëntcontrole	N=206, waarvan 101 X-Boz	57 cases 44 controles	Kinderen (5-17 jaar) verwezen ivm wisselend def. patroon, soiling, encopresis en buikpijn 3 groepen: 1. Obstipatie: 2 van 4 criteria: def <3 pw, > 2 soiling/encopresis pw, grote hoeveelheid en def. elke 7-30 dgn, een palpabele abdominale of rectale massa. (n=129, X-BOZ:57) 2. encopresis /soiling, geen andere criteria obstipatie (n=54, X-BOZ 30) 3. controle groep: recidiverend buikpijn (n=23, X-BOZ 14).	X-BOZ (score volgens Barr; >9 obstipatie)	Klinische diagnose obstipatie: 2 van 4 criteria: def < 3 per week, soiling/encopresis > 2 pw, grote hoeveelheid en def. elke 7-30 dgn., een palpabele abdominale of rectale massa. Klinische diagnose encopresis: onwillekeurige defecatie in onderbroek of andere ongebruikelijke locatie > 2 maal per week, leeftijd > 4 jaar, geen andere organische oorzaak.	60%	43%	Inter-observer overeenstemming voor 2 verschillen de X-BOZ waarbij verschillen de segmenten van colon werden gescoord: $\kappa=0.28$ 1^{ste} beoordeelaar, $\kappa=0.60$ 2^{de} beoordeelaar. Interobserver overeenstemming Barr-score >9: $\kappa=0.22$ 1^{ste} beoordeelaar, $\kappa=0.25$ 2^{de} beoordeelaar	2 beoordelaars
---------------	------	-----------------	--------------------------	-----------------------	---	---	--	-----	-----	---	----------------

Bibliografische referentie	Mate van bewijs	Studietype	Aantal patiënten	Prevalentie (obstipatie)	Patiënt kenmerken	Index-test	Referentietest	Sensitiviteit	Specificiteit	Overige uitkomstmaten	Overige opmerkingen
Barr 1979	B	Patiëntcontrole	30 cases 12 controles	30/42	Kinderen verwezen 2^{de} lijn ivm obstipatie of recidiverende buikpijn met volgende klachten: 'pellet stools', persen, def. freq < 3 per week, rectaal bloedverlies, grote hoeveelheden, palpabele abdominale of rectale fecesmassa. Controles: Kinderen van 3 tot 12 jaar verwezen op verdenking van lood intoxicatie waarbij een X-BOZ was gemaakt, die geen buikpijn of obstipatie	X-Boz (score volgens Barr > 9 obstipatie)	Klinische diagnose	80%	90%	Intra-observer betrouwbaarheid: >0.84 Interobserver betrouwbaarheid >0.79	

Bibliografische referentie	Mate van bewijs	Studietype	Aantal patiënten	Prevalentie (obstipatie)	Patiënt kenmerken	Index-test	Referentietest	Sensitiviteit	Specificiteit	Overige uitkomstmaten	Overige opmerkingen
					hadden en een serum loodspiegel van <50µg/ml Exclusie: soiling						

2.2.3 Markerstudie

Wat is de waarde van het bepalen van colonpassagetijd met behulp van markers en een buikoverzichtsfoto bij het stellen van de diagnose functionele obstipatie?

De colonpassagetijd (CPT) kan gemeten worden met behulp van radio-opaque markers. Bij dit onderzoek slikt een kind op een aantal achtereenvolgende dagen een capsule die radio-opaque markers bevat. Op de dag na de laatste inname wordt een buikoverzichtsfoto (X-BOZ) gemaakt. Aan de hand van het aantal markers op de foto, wordt de colonpassagetijd berekend. Het aantal ingenomen markers, het aantal dagen waarop markers worden ingenomen en de dag waarop de foto wordt gemaakt verschillen per ziekenhuis en in de geïnccludeerde onderzoeken.

Er werd 1 systematisch literatuuroverzicht gevonden die 3 studies includeerde (30). Daarnaast werd er nog een additionele studie gevonden.

In het eerder beschreven patiënt-controle onderzoek van De Lorijn et al. werd tevens de aanvullende diagnostische waarde van CPT onderzocht (31). Deze studie toonde een sensitiviteit van 71% en specificiteit van 95 % bij een cutoff waarde voor de CPT van 62 uur. Twee patiënt-controle onderzoeken selecteerden verder gezonde kinderen met obstipatie en vergeleken de CPT met de CPT van niet-geobstipeerde gezonde controles (33, 34). Een cross-sectionele studie onderzocht kinderen met een cerebrale parese met en zonder obstipatie (35).²⁷ Het betrof alleen kinderen verwezen naar de 2^e of 3^e lijn.

In een patiënt-controle onderzoek onderzochten Zaslavsky et al. 26 verwezen kinderen van 12 tot 18 jaar; 13 kinderen met obstipatie en 13 zonder, 9 jongens en 4 meisjes in elke groep (33). De selectie procedure wordt niet goed beschreven. Obstipatie was gedefinieerd als: harde ontlasting, bemoeilijkte defecatie, < 3 defecaties/week en geen palpabele rectale feces. CPT was bepaald volgens de methode van Metcalf. Er werd één X-BOZ gemaakt op dag 4. "Slow transit" was gedefinieerd als een vertraagde passage in rechter colon, linker colon of beiden. Passage was vertraagd als de passagetijd boven de 95 percentiel waardes van de controles lag. De radioloog wist niet of het kind obstipatie had. De kans dat een kind met obstipatie een "slow transit" had was 69.2% (95% CI 38.6 tot 90.9) (sensitiviteit). Er waren onvoldoende data om de specificiteit te berekenen. Er zijn geen uitspraken gedaan over de reproduceerbaarheid van de metingen. (matige kwaliteit)

In een patiënt-controle onderzoek, onderzochten Gutierrez et al 68 verwezen kinderen van 2 tot 14 jaar; 38 kinderen met obstipatie en 30 zonder (34). De selectie van de controles wordt niet goed beschreven. Cases zijn opeenvolgende verwijzingen. Obstipatie werd gedefinieerd als idiopathische obstipatie >6 maanden met of zonder secundaire fecesincontinentie die niet reageerde op behandeling. CPT werd bepaald volgens een modificatie van de methode van Arhan. Er werd één X-BOZ gemaakt op dag 7. Een verlengde Totale colonpassagetijd (TCPT) werd gedefinieerd als een TCPT boven de hoogste waarde van TCPT in de controle groep (45.68u). Er werd geen informatie over blinding van de radioloog gegeven. De kans dat een kind met obstipatie een "slow transit" had was 50% (95% CI 33.4-66.7) (sensitiviteit). Er waren onvoldoende data om de specificiteit te berekenen. Er werden geen uitspraken gedaan over de reproduceerbaarheid van de metingen. (slechte kwaliteit)

In een cross-sectioneel onderzoek onderzocht Park et al. 38 kinderen met een cerebrale parese verwezen naar een revalidatieziekenhuis (25 jongens en 13 meisjes, gemiddelde leeftijd 5.0 ± 2.9 jaar); 10 van deze kinderen hadden obstipatie (35). De selectie procedure is niet goed beschreven. Obstipatie werd gedefinieerd als tenminste 1 van de 3 symptomen: <3 defecaties per week, harde ontlasting, of bemoeilijkte ontlasting. CPT was bepaald volgens de methode van Metcalf. Op dag 4 werd een X-BOZ gemaakt. Er bestaat een verlengde passage wanneer de CPT verlengd is in tenminste 1 colon segment. Bij een CPT hoger dan het gemiddelde plus 2 SD van een controlegroep van patiënten zonder cerebrale parese met recidiverende buikpijn, sprak men van een verlengde CPT. Er werd geen informatie over blinding gegeven. De kans dat een kind met obstipatie een verlengde passage tijd had was 100% (95% CI 69.2-100) (sensitiviteit). De kans dat een kind geen obstipatie had bij een 'normale CPT' was 39.3% (95% CI 21.5-59.4) (specificiteit) (LR 1.6). In dit onderzoek was de priori kans op obstipatie 26.3% en de posterior kans bij een verlengde CPT 37.0%. Dit verschil is niet statistisch significant. Er werden geen uitspraken gedaan over de reproduceerbaarheid van de metingen. (slechte kwaliteit)

Conclusie colon passage tijd (CPT) met behulp van markers en een buikoverzichts-foto

Niveau 1	Er is onvoldoende evidence om iets te zeggen over de waarde van het bepalen van colon passage tijd (CPT) door middel van markerstudie en een buikoverzichtsfoto (X-BOZ). A1 <i>Berger 2012</i> B <i>Park 2004</i>
-----------------	--

Overige overwegingen

In alle studies wordt de gemiddelde CPT van kinderen met en kinderen zonder obstipatie vergeleken. De keuze van de controlegroepen varieert van niet verder beschreven verwezen kinderen zonder obstipatie tot kinderen met chronische buikpijn. Slechts in één onderzoek bij kinderen met een cerebrale parese, worden gegevens gepresenteerd over percentages fout positieve en fout negatieve metingen (35). In dit onderzoek is de diagnostische waarde laag. Daarbij zijn de studies onderling moeilijk vergelijkbaar door de verschillen in patiëntselectie, de definitie van obstipatie en de gebruikte indextest (elk onderzoek maakt de X-BOZ op een andere follow-up dag, per onderzoek zitten er verschillende aantallen markers in een capsule, de cut-off voor een verlengde passage is niet eensluidend). Door deze heterogeniteit zijn de resultaten moeilijk te generaliseren. Er zijn geen 1^e lijns kinderen onderzocht.

Onderzoek naar CPT met behulp van markers en een X-BOZ geeft stralenbelasting. Wel kan incidenteel bij twijfel over de betrouwbaarheid van een anamnese van zeer infrequente defecatie (bijvoorbeeld minder dan 1x per 2 weken, zoals bijvoorbeeld bij kinderen met anorexia nervosa) een X-BOZ met markers een bruikbaar diagnosticum zijn.

Er is een onderzoek van goede kwaliteit naar de prognose van obstipatie waarbij de CPT is onderzocht. In een groep kinderen behandeld met laxantia of biofeedback bleken kinderen met een totale CPT langer dan 100 uur, na 12 maanden minder succesvol behandeld te zijn dan kinderen met een lagere totale CPT (36).

Aanbeveling colon passage tijd (CPT) met behulp van markers en een buikoverzichtsfoto (X-BOZ)

De werkgroep adviseert om geen colon passage tijd (CPT) te bepalen met behulp van markers en een buikoverzichtsfoto (X-BOZ), als aanvullende test bij de initiële diagnostiek van obstipatie.

Tabel 2.2.5: Bewijsklasse diagnostiek: marker, 3 studies geïncludeerd in systematische review Berger 2012

Bibliografische referentie	Mate van bewijs	Studietype	Aantal patiënten	Prevalentie (obstipatie)	Patiënt kenmerken	Indextest	Referentietest	Sensitiviteit	Specificiteit	Overige uitkomstmaten	Overige opmerkingen
Lorijn 2006	B	Patiëntcontrole	N=89	52 cases 37 controles	Alle kinderen verwezen naar 3 ^{de} lijn met obstipatie die voldeden aan ROME III-criteria. Controle groep; kinderen met fecesincontinentie of buikpijn	CPT (Bouchacha). X-BOZ dag 7 om aantal markers te tellen in colon: cutoff waarde voor obstipatie is CPT > 62 uur	Obstipatie volgens de Rome III criteria	71%	95%	Zie X-BOZ	X-BÖZ tweemaal gescoord door 3 beoordelaars
Gutierrez 2000	B	Patiëntcontrole	N=68 Cases 40 (2 loss to follow-up) Controles 30	Nvt	2-14jaar verwezen naar tweede lijn, Cases: chronische idiopathische obstipatie >6mnd, Exclusie: organische oorzaak obstipatie, Hirschsprung, anale of spinale malformaties,	CPT volgens Arhan, aangepast door Chaussade, Metcalf en Bouchacha. : dag 1 t/m 6 markers, 1 capsule met 10 markers. Op dag 7 x-boz. Geen laxans vanaf 1 week voor	Chronische idiopathische obstipatie >6 mnd met of zonder secundaire encopresis die niet reageert op behandeling	19/38 50% (95% CI 33.4-66.7)	?	TCPT: patiënten: 49.57u (15,6-122,4); controle 29.08u (14,4-50) Van de 38 kinderen met obstipatie hadden de kinderen met verlengd TCPT (n=19) in vergelijking tot de kinderen zonder (n=19):	Blinding wordt niet genoemd, Onduidelijkheid definitie obstipatie

Bibliografische referentie	Mate van bewijs	Studietype	Aantal patiënten	Prevalentie (obstipatie)	Patiënt kenmerken	Indextest	Referentietest	Sensitiviteit	Specificiteit	Overige uitkomstmaten	Overige opmerkingen
					metabole aandoeningen , colon chirurgie, mentale retardatie. Controle: normaal defpatroon, normaal dieet, normaal x-boz Exclusie: abdominale chirurgie, medicatie met effect op tractus digestivus	onderzoek. Klysma bij start onderzoek. Verlengd TCPT wanneer boven de hoogste waarde van TCPT in de controle groep (45.68u)				een eerder begin van de klachten (1.7 versus 2.54jr) vaker een positieve familieanamnese voor obstipatie (79 vs 21%) vaker een palpabele abdominale massa bij l.o. (93.8% vs 60%) meer nachtelijke fecesincontinentie (0.6 vs 0.10 episodes/nacht)	
Park 2004	B	Cross-sectioneel	N=38	26.3% (10/38)	patiënten met cerebral palsy opgenomen voor revalidatie gemiddeld 5±2.9 jaar oud. Exclusie: Congenitale afwijking GI-tractus	CPT, volgens metcalf: dag 1 t/m drie 1 capsule (elk 24 markers), dag 4 x-boz Verlengde passage wanneer de	Klinisch obstipatie: met tenminste 1 van de 3 symptomen: <3 def/week harde ontlasting bemoeilijkte ontlasting (n=10)	(10/10) 100% (95% CI 69.2-100)	(11/28) 39.3% (95% CI 21.5-59.4)	Likelihood ratio 1.6 TCPT: patiënten met obstipatie: 63.0 ±8.4u, zonder obstipatie : 17.3±16.0u. controles zonder cerebral palsy	Onduidelijkheid obstipatie wordt twee keer verschillend gedefinieerd

Bibliografische referentie	Mate van bewijs	Studietype	Aantal patiënten	Prevalentie (obstipatie)	Patiënt kenmerken	Indextest	Referentietest	Sensitiviteit	Specificiteit	Overige uitkomstmaten	Overige opmerkingen
					Medicatie die motiliteit beïnvloed	CPT hoger dan het gem plus 2 SD van een controlegroep van kinderen met recidiverende buikpijn was Positieve test: abnormal CPT in tenminste 1 colon segment				met recidiverende buikpijn: $15.6 \pm 9.4u$ Rolstoelafhankelijk: langere TPCT dieet geen invloed op TPCT.	
Zaslavsky 1998	B	Patiëntcontrole	13/13	Nvt	Patient kinderen van 12 tot 18 jaar, 9 jongens 4 meisjes verwezen tussen nov '93 en nov '94, naar 2 ziekenhuizen in Porto Alegre, Brazilië met harde ontlasting, bemoeilijkte	1 capsule bevatte 20 markers van verschillende lengte en gewicht. 1 capsule/dag gedurende 3 dagen. X-BOZ na 72 uur. Laxantia waren tenminste 7	Klinische criteria: harde ontlasting, bemoeilijkte defecatie, < 3 defcs/week, geen palpabele rectale faeces	(9/13) 69.2% (95% CI 38.6 - 90.9)	?	TCPT: PvsC Median: 68.4 Range: 27.6-72 Mean (SD): 58.25 ± 17.46 Median: 27.5 Range: 10.8-50.4 Mean (SD): 30.18 ± 13.15	Radioloog was blind voor status patient .

Bibliografische referentie	Mate van bewijs	Studietype	Aantal patiënt en	Prevalentie (obstipatie)	Patiënt kenmerken	Indextest	Referentietest	Sensitiviteit	Specificiteit	Overige uitkomstmaten	Overige opmerkingen
					defecatie, < 3 defecaties/week, geen palpabele rectale faeces, duur van de klachten $\geq$ 1 jaar Controle Geen gastrointestinale klachten, dagelijkse ontlasting Exclusie: Neurologische of metabole aandoeningen Hirschsprung, spinale en anale afwijkingen, chirurgie van colon, mentale retardatie, drugs misbruik	dagen van tevoren gestopt. Totale en segmentale CPT berekend volgens Metcalf Normale transit time waren de 95 percentiel waarden van de controles Slow transit: vertraagde passage in rechter colon, linker colon of beiden.				P<0.001 Rectosigmoid: NS	

CPT: colon passage tijd

2.2.4 Echografie

Wat is de waarde van echografie bij het stellen van de diagnose functionele obstipatie?

Er werd 1 systematisch literatuuroverzicht gevonden die 4 patiënt-controle onderzoeken includeerden (30).

Bijos et al. onderzochten een nieuwe echografische onderzoekstechniek bij 120 kinderen verwezen naar de tweede lijn (37). Er werd onderzocht of echografie een diagnosticum kan zijn bij de evaluatie van obstipatie en specifiek om een megarectum vast te stellen. Voor de definitie obstipatie hanteerden de onderzoekers de ROME II-criteria. De controle groep bestond uit niet verder omschreven verwezen kinderen zonder obstipatie. De dwarsdoorsnede van de ampulla recti werd gemeten en de rectopelvic ratio werd bepaald. De ratio van de dwarsdoorsnede van de ampulla recti en de dwarsdoorsnede van de pelvis (afstand tussen externe randen van de spina iliaca anterior superior) is de rectopelvic ratio. De onderzoekers vermeldden niet of er blinding heeft plaatsgevonden. Bij kinderen met obstipatie was de gemiddelde dwarsdoorsnede van de ampulla recti 43 (± 9.68) mm, en bij de controlegroep 32 (± 8.24) mm. Er was een significant verschil in alle leeftijdsgroepen (<3, 3-6, 6-12, >12 jaar). In beide groepen nam de dwarsdoorsnede toe met de leeftijd. De gemiddelde rectopelvic ratio was bij kinderen met obstipatie 0.22 (± 0.05) en bij de controlegroep 0.15 (± 0.04). Voor de diagnose megarectum werd voor de rectopelvic ratio de cut-off waarde 0.189 bepaald. (slechte kwaliteit).

Ook in Groot-Brittannië werd onderzocht of echografie een diagnosticum kan zijn voor het vaststellen van een megarectum (38). Kinderen met de klinische diagnose obstipatie verwezen naar de derde lijn werden onderzocht. Controles waren niet verder omschreven voor verwezen kinderen zonder obstipatie. Een onderzoeker verrichtte alle echo's, maar het is niet duidelijk of deze onderzoeker op de hoogte was van klinische informatie. Leeftijd, gewicht en lengte waren vergelijkbaar tussen de groep patiënten en de controlegroep. De mediane rectale diameter was bij patiënten met obstipatie significant groter dan bij de controlegroep (34 mm resp. 24 mm), ook na correctie voor lengte en leeftijd (38). (slechte kwaliteit).

Joensson et al. onderzochten de dwarsdoorsnede van de ampulla recti bij geobstipeerde kinderen verwezen naar de 2e lijn (Rome III-criteria) en bij een controlegroep van gezonde kinderen zonder gastrointestinale problematiek en evalueerden de dwarsdoorsnede tijdens behandeling (28). Ook dit onderzoek beschrijft geen blinding van de beoordelaars. De groep kinderen met obstipatie hadden een grotere rectale diameter dan de controlegroep (40.5 ± 7.9 mm. resp. 21.0 ± 4.2 mm.). Er werd een cut-off waarde bepaald van 29.4 mm. De sensitiviteit en specificiteit konden berekend worden als de cut-off waarde werd afgerond naar 30 (96% resp 91%; LR 12). In dit onderzoek was er geen relatie tussen leeftijd en rectale diameter bij geobstipeerde en gezonde kinderen. Na behandeling (3 dagen disimpactie, gevolgd door 4 weken laxantia en gedragstherapie), nam de rectale diameter af (26.9 ± 5.6 mm.). (slechte kwaliteit)

In een Nederlands patiënt-controle onderzoek bij urologische patiënten werd de rectum-diameter onderzocht. De controlegroep bestond uit urologische patiënten, die geen urineweginfecties en obstipatie hadden. Bij alle kinderen was het mogelijk een betrouwbare

meting van de blaas te verrichten. Het is niet duidelijk of de beoordelaars op de hoogte waren van klinische informatie over de patiënt. Ook bij dit onderzoek was de gemiddelde rectale diameter significant groter dan bij de controlegroep (49 ± 10.1 respectievelijk 21 ± 6.4 mm). Leeftijd en het tijdstip waarop de laatste defecatie had plaatsgevonden correleerden niet met de grootte van de rectale diameter (39). (slechte kwaliteit)

Conclusie

Niveau 1	Er zijn onvoldoende gegevens om een uitspraak te kunnen doen over het discriminerend vermogen van een echografisch gemeten diameter van het rectum tussen kinderen met en zonder obstipatie. A1 <i>Berger 2012</i>
-----------------	--

Overige overwegingen

Er zijn vier onderzoeken van slechte kwaliteit die hebben gekeken naar de diameter van het rectum bij geobstipeerde kinderen en bij kinderen zonder obstipatie. De niet-geblindeerde onderzoeken werden verricht in de tweede lijn met kleine populaties. De diameter van het rectum van kinderen met obstipatie was in alle onderzoeken significant groter dan bij kinderen zonder obstipatie. Slechts één onderzoek berekende de kans op fout positieve- en fout negatieve bevindingen (28). Door selectie van de “sickest of the sick” en de “wellest of the well” zijn deze percentages waarschijnlijk vertekend hoog.

Het is te verwachten dat de gemeten diameter van het rectum afhankelijk is van het al dan niet gedefecerd hebben voor uitvoeren van de echografie. De onderzoeken maken onvoldoende duidelijk of hier rekening mee is gehouden in de beoordeling van de echo.

Maximale blaasvulling belemmert een betrouwbare meting van de rectumdiameter. De reproduceerbaarheid van de resultaten van het bestaande onderzoek staan hierdoor ter discussie. Ook de waarde van de echografie in de dagelijkse praktijk kan hierdoor minder goed zijn dan verwacht.

Aanbeveling

De werkgroep beveelt aan geen meting van de diameter van het rectum door middel van echografisch onderzoek te verrichten voor de diagnose obstipatie bij kinderen.

Tabel 2.2.6: Bewijsklasse diagnostiek: echografie, systematische review Berger 2012

Biblio- grafische referentie	Mate van be- wijs	Studietype	Aantal patiën- ten	Prevalen- tie	Patiënt kenmerken	Indextest	Referentie- test	Sensiti- viteit	Spec ifici- teit	Overige uitkomst- maten	Overige op- merkingen
Bijos 2007	B	Patiëntcontrole	N=225 120 cases 105 controles	Nvt	Kinderen (1,6-17,9 jr) verwezen 2 ^{de} lijn ivm chronische obstipatie, voldeden aan Rome 2 criteria gedurende 6 mnd. Exclusie: anatomische oorzaak, neurologische, psychiatrische, metabole, endocriene aandoeningen, in vg thorax of abdominale chirurgie. Controle groep, gemiddelde leeftijd 8,25 jr.: normaal defecatiepatroon (chronische buikpijn, voedselallergie etc0	Transverse diameter van rectal ampulla Vulling van rectal ampulla (aan- of afwezig) Darmvulling ter hoogte van 'splenic flexure' Bij licht gevulde blaas. (aan- of afwezig) Vulling colon transversum (aan- of af wezig)	Obstipatie volgens Rome II criteria sinds 6 maanden			Diameter ampulla recti patiënten 43 mm vs controle 32. (p<0.001) Rectopelvic ratio patiënten 0.22 vs controle 0.15. Nieuwe onderzoeks methode. Sensitiviteit en Specificiteit niet te berekenen. Niet geblindeerd.	
Joensson 2008	B	Patiënt- controle	N=51 27 cases 24 controles	Nvt	Kinderen 4-12 jaar verwezen ivm obstipatie, fecesincontinentieev t in combi met	Transverse rectale diameter volgens Kliin	Obstipatie volgens de Rome III criteria	96%	91%	Diameter rectum bij obstipatie: gemiddeld 39.6±8.2,	Sensitiviteit en specificiteit zelf berekend;

Biblio- grafische referentie	Mate van be- wijs	Studietype	Aantal patiën- ten	Prevalen- tie	Patiënt kenmerken	Indextest	Referentie- test	Sensiti- viteit	Spec ifici- teit	Overige uitkomst- maten	Overige op- merkingen
					urineincontinentie/ UWI, voldeden rome 3 criteria Exclusie: organische oorzaak of medicatie die darmfunctie beïnvloeden. Controle: gezonde kinderen, gerecruiteerd uit ziekenhuis zonder gastrointestinale problematiek.	Gedeeltelijk volle blaas				controle 21.4±6 (p<0.001). Na behandeling 26.9±5.6 (p<0.001)	cutoff waarde 30 mm. Niet geblindeerd
Klijn 2004	B	Patiënt controle	N=49 23 cases 26 controles	Nvt	Kinderen 5-13 jr met urologische klachten (voiding dysfunction) met obstipatie: minstens 2 van: <3 def per week, >2 soiling per week, grote hoeveelheden def 7-30 dgn, palp. abd of rectale massa. Exclusie: gebruik laxantia, organische oorzaak obstipatie. Controles: urologische patiënten met normaal defecatiepatroon	Diameter rectum : 2cm boven symphyse in een hoek van 15 graden naar beneden in transversaal vlak gemeten bij matig gevulde blaas	Klinische diagnose: minstens 2 van: <3 def per week, >2 soiling per week, grote hoeveelheden def 7-30 dgn, palpabele abdominale of rectale massa.			Gemiddelde diameter bij obstipatie 4.9, controle 2.1 cm (p<0.001)	Leeftijd, en tijd tussen def en meting: geen significant verschil Niet geblindeerd

Biblio- grafische referentie	Mate van be- wijs	Studietype	Aantal patiën- ten	Prevalen- tie	Patiënt kenmerken	Indextest	Referentie- test	Sensiti- viteit	Spec ifici- teit	Overige uitkomst- maten	Overige op- merkingen
Singh 2005	B	Patiënt controle	N=177 95 cases 82 controles	Nvt	Kinderen (3mnd-16,4 jr), verwezen naar 3^{de} lijn, Cases: met obstipatie: minstens 2 van: <3 def per week, >2 soiling per week, grote hoeveelheden def 7-30 dgn, palpabele abdominale of rectale massa. Controles: anamnestiche geen obstipatie of andere anorectale of gastrointestinale problematiek, Exclusie: anorectale chirurgie	1-2cm boven symphysis in hoek van 90 graden op de buikwand gemeten bij gedeeltelijk tot geheel gevulde blaas	Klinische diagnose: minstens 2 van: <3 def per week, >2 soiling per week, grote hoeveelheden def 7-30 dgn, palpabele abdominale of rectale massa.			Rectale diameter obstipatie: mediaan 3.4 cm, controle groep: 2.4 cm (p<0.001). Leeftijd en lengte correleerden met diameter. De beide groepen verschilden niet significant.	Een onderzoeker verrichtte alle echos

Samenvatting

De diagnose obstipatie wordt gesteld op basis van een goede anamnese. Ondanks dat er onvoldoende onderzoek is gedaan naar de diagnostische waarde van het rectaal toucher (RT) bestaat er in de tweede en derde lijn consensus over de diagnostische waarde van dit onderzoek. De werkgroep doet dan ook de aanbeveling een RT te verrichten wanneer het kind aan slechts één van de anamnestic ROME IV criteria voldoet. Een positieve bevinding bij RT bevestigt de diagnose obstipatie, een lege ampul bij RT geeft geen informatie. De arts dient voldoende technisch vaardig te zijn, zodat het RT volwaardig en met minimale belasting voor de patiënt plaatsvindt. Daarbij dient de arts rekening te houden met de impact van het onderzoek om angst of trauma te voorkomen en alert te zijn op signalen van ongemak of angst tijdens het onderzoek.

Wanneer de arts inschat dat een RT te belastend is voor het kind wordt een RT afgeraden. Bij een vermoeden van seksueel misbruik dient het RT niet te worden verricht.

In goed onderzoek is aangetoond dat een buikoverzichtsfoto (X-BOZ) geen diagnostische waarde heeft voor het aantonen van obstipatie. Mede gezien de onnodige stralingsbelasting moet een X-BOZ dan ook niet meer worden gebruikt bij de diagnostiek van obstipatie.

Naar alle andere diagnostische tests is onvoldoende onderzoek gedaan om een uitspraak te kunnen doen over hun diagnostische waarde. Er bestaat geen consensus over de meerwaarde van het bepalen van de colon passage tijd (CPT) met behulp van markers en een buikoverzichtsfoto (X-BOZ), of het echografisch bepalen van de rectale diameter. Geen van deze tests kan vooralsnog worden aanbevolen bij de diagnostiek van obstipatie. Gebruik van deze testen zou zich moeten beperken tot gebruik in een wetenschappelijke onderzoekssetting.

2.3 Uitgangsvraag 3: Alarmsymptomen

Uitgangsvraag 3: Welke alarmsymptomen uit de anamnese en bevindingen bij lichamelijk onderzoek wijzen op een organische oorzaak van obstipatie?

Inleiding

Deze richtlijn gaat over functionele obstipatie, dat wil zeggen dat er geen organische oorzaak voor de obstipatie is. Obstipatie kan echter ook één van de symptomen zijn passend bij een organische oorzaak. Gedegen anamnese en lichamelijk onderzoek zijn van essentieel belang om deze organische oorzaken uit te sluiten.

Zoekstrategie

Een dergelijke vraag leent zich moeilijk voor een evidence-based benadering. Daarom is voor het beantwoorden van deze vraag gebruik gemaakt van consensus tussen (internationale) experts op dit terrein (24).

Resultaten

Anamnese

In het algemeen is alleen het zorgvuldig afnemen van een anamnese en het lichamelijk onderzoek voldoende voor het stellen van de diagnose functionele obstipatie.

Om een goed inzicht te krijgen in de klachten en het effect van therapie, kan het laten bijhouden van een poepdagboek door het kind of ouders waardevol zijn. Bij kinderen met een verstandelijke beperking kunnen defecatielijsten worden bijgehouden. Om inzicht in de

consistentie van de ontlasting te krijgen, kan de Bristol ontlastingsschaal worden gebruikt: zie tabel 2.3.1. (Zie ook bijlage 1 voor het poepdagboek en de Bristol ontlastingsschaal). Deze schaal bevat 7 mogelijkheden om de consistentie te typeren, variërend van harde, keutelige ontlasting (nr 1) tot diarree (nr 7).

De anamnese moet beginnen met de vraag wanneer de eerste meconiumlozing na de geboorte heeft plaatsgevonden. Dit is van belang om een onderscheid te kunnen maken tussen functionele obstipatie, de ziekte van Hirschsprung en cystic fibrosis. Bij gezonde à term geboren kinderen vindt in 94% van de gevallen de eerste meconiumlozing plaats binnen 24 uur, terwijl dit percentage stijgt tot 99% binnen 48 uur. Bij gezonde dysmatuur en prematuur geboren zuigelingen kan de meconiumlozing soms langer uitblijven, maar behoeft geen behandeling. Bij de ziekte van Hirschsprung is er in meer dan 90% van de zuigelingen sprake van een vertraagde meconiumlozing, terwijl dit in 25% van de gevallen bij zuigelingen met cystic fibrosis optreedt. Wanneer defecatieproblemen beginnen wanneer het kind overgaat van borstvoeding naar flesvoeding is bijna altijd sprake van functionele obstipatie. Men dient te vragen naar: aanvang van klachten, defecatiefrequentie, consistentie van de ontlasting, pijnlijke defecatie, bloed of slijm bij de ontlasting en ophoudgedrag van het kind. Daarnaast is het zeer belangrijk het optreden van fecesincontinentie in kaart te brengen, waarbij het van belang is wanneer dit optreedt (overdag /'s nachts) en in welke situatie (tijdens het buitenspelen of achter de computer bijvoorbeeld). Ook buikpijn, misselijkheid, verminderde eetlust, gewichtsverlies, urine-incontinentie, neuromusculaire ontwikkeling en psychische problemen of gedragsproblemen dienen in de anamnese ter sprake te komen. Uiteraard moet de medische voorgeschiedenis uitgevraagd worden, inclusief dieetanalyse, en medicatiegebruik. Tenslotte blijkt uit ervaring dat life-events, zoals fysiek geweld, seksueel misbruik, verlies van dierbaren, geboorte van broer of zus en schoolproblemen een oorzaak kunnen zijn van obstipatie en dienen daarom besproken te worden (3).

Lichamelijk onderzoek

Een volledig lichamelijk onderzoek inclusief een neurologisch onderzoek hoort bij elk kind met defecatieproblemen te gebeuren. Naast het onderzoeken van de buik, moet er altijd naar de anus worden gekeken om te zien of er fissuren zijn, peri-anale feces of peri-anale roodheid, littekens bij de anus of hemorroïden. Het aanwezig of afwezig zijn van de anusreflex dient in elk geval één keer getest te worden. Een scheve bilnaad kan op spinale afwijkingen wijzen. Amerikaanse experts op het gebied van kinder MDL stellen dat bij kinderen met defecatiestoornissen tenminste 1 keer een RTuitgevoerd moet worden.⁹ Door het RT krijgt men onder andere informatie over de tonus van de anale kringspier en over de aanwezigheid en consistentie van feces in het rectum. Daarnaast kan er informatie worden verkregen over de defecatietechniek indien het kind coöperatief is. Zie ook vraag 2.2.1

In deze paragraaf worden overige (alarm)symptomen besproken waarbij aan een organische of andere oorzaak (bijvoorbeeld seksueel misbruik) moet worden gedacht, als ook de bijbehorende differentiaal diagnose. In dergelijke gevallen zal gerichte aanvullende diagnostiek moeten worden ingezet. Tot slot wordt er een overzicht gegeven van bij kinderen veel gebruikte geneesmiddelen waarbij obstipatie een bijwerking kan zijn.

Tabel 2.3.1 Anamnese en lichamelijk onderzoek

Anamnese en l.o.	Suggestief voor obstipatie	Alarmsymptoom (zie tabel 2.3.2)
Meconiumlozing	≤ 48 uur na geboorte	> 48 uur
Defecatiefrequentie	≤ 2 per week, grote hoeveelheid	
Consistentie	Hard, keutelig (zie nr 1 en 2 van de Bristol ontlastingsschaal*)	
Problemen rondom defecatie	Pijn voor, tijdens en na de defecatie, ophoudgedrag, bloed bij de ontlasting	Bloederige diarree
Fecesncontinentie	> 1/week, elk moment van de dag mogelijk	Smeren met ontlasting (cave seks.misbruik)
Overig	Verminderde eetlust, toename buikpijn voor defecatie en afname na defecatie, urine-incontinentie urinewegsinfecties	Vermoeidheid, koorts, gallig braken, eczeem
Medicatiegebruik		
Psychosociale anamnese, life events (ook seks. misbruik)		
Familie-anamnese		

Lichamelijk onderzoek

Algemeen

Failure to thrive,
koorts, bloed door
ontlasting.
Extreme angst voor
anale inspectie/
rectaal toucher (cave
seks.misbruik)

Abdomen

Feces palpabel

Forse distensie

Anus

Vol rectum (zie uitgangsvraag 2),
peri-anale roodheid, peri-anale feces

littekens anus,
hematomen, peri-
anale fissuren,
hemorroïden
(seks.misbruik),
Peri-anale fistel,
abnormale anus

Neurologisch onderzoek

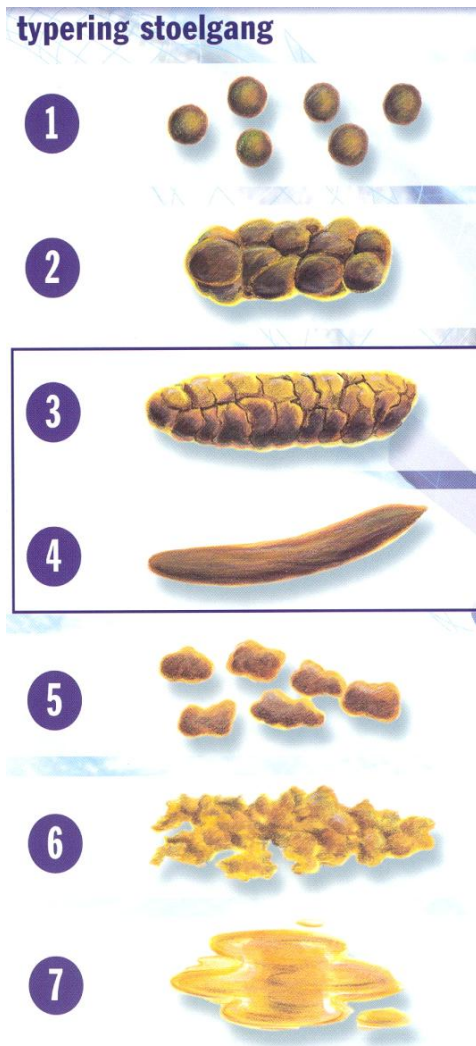
Aanwezige anusreflex
(Hoeft niet standaard door
huisarts verricht te worden)

Afwezige
anusreflex,
verminderde
kracht/tonus/
reflexen benen

Huid/bot

Hematomen
(seks.misbruik)
Wervelkolom: pluk
haar, sacrale
dimple (indeuking),
spina (event.
scheve bilnaad)

* **BRISTOL ONTLASTINGSSCHAAL**



Nr 1 en 2: Harde, keutelige ontlasting, passend bij obstipatie

Nr 3 en 4: Normaal aspect ontlasting

Nr 5-7: Brijige vloeibare ontlasting, passend bij diarree: cave overloopdiarree bij obstipatie

Tabel 2.3.2 Differentiaaldiagnose alarmsymptomen: organische oorzaken en verhoogde risicofactoren voor obstipatie.

Diagnosen

Bijbehorende symptomen

Neurogeen

1. Ziekte van Hirschsprung	1. Meconiumlozing > 48 uur na geboorte, failure to thrive, bloederige diarree, gallig braken, leeg rectum, na rectaal toucher “explosie” van ontlasting
2. Pseudo-obstructie syndroom	2. Distensie abdomen, gallig braken, ileus, prenataal vastgestelde megablaas
3. Afwijkingen wervelkolom	3. Veranderde reflexen aan benen, afwezige (o.a. myelomeningocèle, tethered cord) anusreflex, sacrale dimple (indeuking), pluk haar, lage sfincterspanning, afwezige knijpkracht, scheve bilnaad

Metabool en gastro-intestinaal

1. Hypothyreoïdie	1. Moe, koud hebben, bradycardie, matige groei
2. Diabetes insipidus	2. Polyurie, polydipsie
3. Cystic fibrosis	3. Diarree, failure to thrive, koorts, pneumonie
4. Coeliakie	4. Diarree, failure to thrive, bolle buik
5. Koemelkeiwitallergie	5. Diarree, failure to thrive, eczeem

Anatomisch

1. Anusatresie
2. Stenose van de anus
3. Abnormale positie anus

Ontwikkeling/Gedrag/ Sociaal

1. Verstandelijke beperking	Algemene ontwikkelingsachterstand. Risicofactoren voor obstipatie: verminderde mobiliteit (o.a. rolstoelgebonden); uitblijven zindelijkheid/ polyfarmacie
2. Autisme spectrum stoornissen (ASS)	Atypische of beperkte communicatieve vaardigheden; beperkte of atypische sociale interacties; atypische gedragingen (repetitief); zich vasthouden aan routine; taal- spraakstoornis
3. Seksueel misbruik of fysiek geweld	Verdenking tijdens anamnese en lichamelijk onderzoek (o.a. smeren met ontlasting, extreme

	angst voor anale inspectie/ rectaal toucher, littekens anus, hematomen)
4. Depressie	Somber, vlak affect, lusteloos, moe, geen eetlust, slaapstoornis
5. aandachtstekortstoornis met/zonder hyperactiviteit	Problemen met aandacht, hyperactiviteit en impulsiviteit
6. Oppositioneel opstandige gedragsstoornis	Negatief, vijandig, gaat vaak in discussie met volwassenen, dwangmatige gedachte of handelingen
7. Eetstoornissen	Anorexia, boulimie, Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder (ARFID), pica
Medicamenteus	
Gebruik van/blootstelling aan	Zie tabel 2.3.3

Tabel 2.3.3 Overzicht geneesmiddelen met obstipatie als bijwerking

Het onderstaande overzicht met geneesmiddelen en groepen is niet volledig. Geneesmiddelen die niet tot nauwelijks worden toegepast bij kinderen, zijn bewust achterwege gelaten. Indien zich echter de vraag voordoet of obstipatie door een bepaald geneesmiddel dat niet in deze lijst voorkomt wordt veroorzaakt, dan kan de bijsluiter of een geneesmiddelhandboek (bijvoorbeeld Farmacotherapeutisch Kompas of het Kinderformularium) worden geraadpleegd.

In het algemeen¹:

- Opioiden
- Anticholinergica (= Parasympathicolitica)
- IJzerpreparaten
- Aluminiumbevattende antacida

Specifieke geneesmiddelen en groepen²:

- | | |
|-----------------------|-----------------------------------|
| • Acetylcysteine | • Cisapride |
| • Alginezuur | • Clioquinol |
| • Aluminium | • Clonidine |
| • Antacida | • Codeine |
| • Antihistaminica | • Dextropropoxyfeen |
| • Atropine | • Oestrogenen |
| • Bariumsulfaat | • Fentanyl |
| • Beta-blokkers | • 5-HT ₃ -antagonisten |
| • Buprenorfine | • Granisetron |
| • Calciumantagonisten | • H ₂ -antagonisten |

- Galzuurbindende harsen
- IJzerzouten
- Itraconazol
- Itraconazol + vinca-alkaloiden
- Ketoconazol
- Methadon
- Morfine
- Antipsychotica
- Nifedipine
- Opioiden
- Oxycodon
- Pantoprazol
- Polystyreensulfonzuur
- Propafenon
- Protonpompremmers
- Ranitidine
- SSRIs
- SSRIs + neuroleptica
- Thalidomide
- Topiramaat
- Topoisomerase remmers
- Tramadol
- Tricyclische antidepressiva
- Venlafaxine
- Verapamil
- Vinca alkaloiden

Literatuur

1. Informatorium Medicamentorum 2008
2. Meyler's side effects of drugs. The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions. 15th Edition. Edited by Jeffrey K. Aronson, Department of Clinical Pharmacology, Radcliffe Infirmary, Oxford, UK; 2006

Conclusie

Niveau 4	Daar deze vraag zich slecht leent voor een evidence-based benadering, is voor het beantwoorden van deze vraag gebruik gemaakt van consensus tussen (internationale) experts op dit terrein. ...Felt 2006
-----------------	--

Aanbeveling

Door de werkgroep wordt geadviseerd om bij de volgende (alarm)symptomen, naast obstipatie, aan een *organische oorzaak* te denken:

Anamnese: meconiumlozing > 48 uur na de geboorte, bloederige diarree, vermoeidheid, koorts, gallig braken, eczeem,

Lichamelijk onderzoek: failure to thrive, koorts, forse distensie abdomen, peri-anale fistel, abnormale anus, afwezige anusreflex, verminderde kracht/tonus/ reflexen benen, pluk haar op wervelkolom, sacrale dimple (indeuking), (eventueel scheve bilnaad)

Door de werkgroep wordt geadviseerd om bij de volgende (alarm)symptomen, naast obstipatie, aan *seksueel misbruik* te denken:

Anamnese: smeren met ontlasting,

Lichamelijk onderzoek: extreme angst voor anale inspectie/ rectaal toucher, littekens anus, fissuren, hematomen.

Bij aanwezigheid van onverklaarde alarmsymptomen of combinaties van alarmsymptomen het kind verwijzen naar de kinderarts.

Voor beleid zie richtlijnen Artsen en kindermishandeling. KNMG Meldcode kindermishandeling en huiselijk geweld (2023).

2.4 Uitgangsvraag 4: Aanvullend onderzoek

Uitgangsvraag 4: Wanneer is het volgende aanvullend onderzoek noodzakelijk bij kinderen met obstipatie om organische oorzaken uit te sluiten?

5.4.1 Bloedonderzoek voor allergie, coeliakie, hypothyreoïdie en hypercalciëmie?

5.4.2 Anorectale manometrie en rectumzuigbiopsie voor de ziekte van Hirschsprung?

Inleiding

In het algemeen is alleen het zorgvuldig afnemen van een anamnese en het lichamelijk onderzoek voldoende voor het stellen van de diagnose functionele obstipatie. Op indicatie kunnen diverse onderzoeken worden verricht ter uitsluiting van organische oorzaken van obstipatie. Hiervoor dienen dan specifieke alarmsymptomen te zijn bij anamnese en/of lichamelijk onderzoek (zie uitgangsvraag 3). In deze paragraaf worden enkele onderzoeken besproken die ingezet kunnen worden ter uitsluiting van organische oorzaken. De zoekstrategie beperkt zich tot bloedonderzoek voor allergie, coeliakie, hypothyreoïdie en hypercalciëmie en anorectale manometrie en rectumzuigbiopsie. Eerst volgt er extra achtergrondinformatie over anorectale manometrie en rectumzuigbiopsie. Hoewel er geen literatuurstudie naar is verricht, zal er toch ook wat achtergrondinformatie gegeven worden over MRI, colonmanometrie en een coloninloophfoto. Dit zijn namelijk ook onderzoeken die incidenteel gebruikt worden bij het uitsluiten van organische oorzaken.

Met behulp van *anorectale manometrie* is het mogelijk de abdominale druk en de druk in de kringpier te meten. Daarnaast is het mogelijk om met behulp van een in het rectum ingebrachte ballon, welke geïnsuffleerd wordt met lucht, de recto-anale inhibitie reflex op te wekken. De belangrijkste indicatie om bij kinderen met obstipatie een anorectale manometrie te verrichten is het uitsluiten van de ziekte van Hirschsprung. Echter, een recente systematische review heeft aangetoond dat *rectumzuigbiopsie* een hogere sensitiviteit en specificiteit hebben dan anorectale manometrie of een coloninloophfoto (40). Daarom zal bij verdenking op de ziekte van Hirschsprung eerst een rectumzuigbiopsie door de kinderarts MDL of de kinderchirurg uitgevoerd moeten worden. Indien de rectumzuigbiopsie niet conclusief zijn, kan een anorectale manometrie worden overwogen. Wanneer er sprake is van de ziekte van Hirschsprung zal de recto-anale inhibitie reflex (rair) afwezig zijn (relaxatie van de interne sfincter). De rair kan ook afwezig zijn bij kinderen met een megarectum (41). Verder komen vals-positieve resultaten voor door technische oorzaken zoals bijvoorbeeld door een verkeerde positie van de catheter.

Een *Magnetic Resonance Imaging (MRI)* van de lumbosacrale wervelkolom kan intraspinaal pathologie aantonen zoals spina bifida occulta, sacrale agenesie, lipomen en tumoren. *Colonmanometrie* en een *coloninloophfoto* kunnen in zeldzame gevallen zinvol zijn. Indien bij colonmanometrie duidelijke contracties van het colon te zien zijn, kan een onderliggende neuropathie of myopathie worden uitgesloten (42). De resultaten van de colonmanometrie worden gebruikt om eventuele chirurgie, het aanleggen van een malonestoma, te overwegen. Een coloninloophfoto kan anatomische afwijkingen van het rectum en colon aantonen. Bij ongeveer 70% van de kinderen met de ziekte van Hirschsprung wordt met behulp van dit onderzoek een kalibersprong gezien.

Zoekstrategie

Zoekstrategieën werden uitgevoerd met behulp van een literatuurspecialist van het CBO. Er werd gezocht naar prospectieve studies die als doel hadden om de relatie tussen obstipatie en organische ziekten, namelijk allergie, coeliakie, hypothyreoïdie, hypercalciëmie en ziekte van Hirschsprung vast te stellen. Er werd gezocht in de databases Medline en Embase tot 27 januari 2015. Aanvullend werden de referentielijsten van de geïnccludeerde artikelen geraadpleegd.

Selectie van artikelen

Er werd gezocht naar prospectieve studies waarbij in een cohort kinderen met obstipatie werd gekeken hoe vaak deze kinderen allergie, coeliakie, hypothyreoïdie, hypercalciëmie of de ziekte van Hirschsprung hadden. Obstipatie moest gedefinieerd zijn. Zie de tabel voor de in- en exclusiecriteria. Een op de in- en exclusiecriteria gebaseerd selectieformulier werd voor elk abstract door twee beoordelaars onafhankelijk ingevuld. Bij onduidelijkheden werd het full-text artikel opgevraagd en gelezen. Bij verschil van mening werd in overleg een beslissing genomen over in- of exclusie.

In- en exclusiecriteria voor het literatuuronderzoek

Inclusiecriteria

1. Prospectieve studie, cohortonderzoek;
2. Kinderen 0-18 jaar of aparte documentatie over kinderen indien studie ook volwassenen betreft;
3. Studie moet gaan over obstipatie (elke definitie) of fecesincontinentie (waaronder ook de oudere termen vallen van encopresis, soiling en coprostasis);
4. Obstipatie moet gedefinieerd zijn;
5. Het aanvullend onderzoek moet zijn bloedonderzoek naar allergie, coeliakie, hypothyreoïdie, hypercalciëmie of anorectale manometrie of rectumzuigbiopsie ter uitsluiting van de ziekte van Hirschsprung.

Exclusiecriteria:

1. Solitaire fecesincontinentie;
2. Organische oorzaak voor obstipatie.

Kwaliteitsbeoordeling van geselecteerde artikelen

Elke studie werd door twee onderzoekers onafhankelijk beoordeeld aan de hand van de mede door het CBO ontwikkelde en vertaalde formulier voor het beoordelen van de kwaliteit van medische artikelen betreffende cohortonderzoek of gerandomiseerde studies (zie bijlagen 4 tot en met 7). Bij een verschil van mening werd een derde onderzoeker gevraagd het betreffende artikel te beoordelen. Aan elk geselecteerd artikel werd een mate van bewijskracht toegekend volgens tabel 1.1. Er werd een samenvattend oordeel gegeven over de kwaliteit van de beschouwde 'evidence'. Aan elke conclusie werd een niveau van bewijskracht toegekend volgens tabel 1.2. Verder worden er aanbevelingen geformuleerd. Hierbij spelen altijd ook "andere overwegingen" een rol, die expliciet genoemd zullen worden.

Resultaten

2.4.1 Bloedonderzoek: (koemelk)allergie, coeliakie, hypothyreoïdie en hypercalciëmie *Wanneer is bloedonderzoek nodig om allergie, coeliakie, hypothyreoïdie en hypercalciëmie bij kinderen met obstipatie uit te sluiten?*

De zoekactie leverde 7 artikelen op (43-49). Er gingen 6 studies over koemelkallergie en 1 over Coeliakie.

A. Allergie

De eerste studie is een prospectieve studie uitgevoerd bij 27 kinderen in Italië (leeftijd 5-36 maanden) die verwezen waren naar een kinderarts MDL in verband met chronische idiopathische obstipatie (43). Het doel was om de relatie te onderzoeken tussen chronische obstipatie en koemelkeiwitallergie bij deze groep jonge kinderen. Gedurende 4 weken werd aan alle kinderen een koemelkvrij dieet gegeven. Ouders hielden een dagboek bij waarin de defecatiefrequentie genoteerd werd en gaven een cijfer (1=vloeibaar; 2=zacht; 3=hard en pijnlijk) voor de consistentie van de ontlasting. Bij het eerste bezoek en na 4 weken het koemelkvrije dieet gevolgd te hebben, werd in het bloed IgG anti- β -lactoglobuline, totaal IgE (indien verhoogd ook specifiek IgE) en het aantal eosinofielen bepaald. Wanneer na 4 weken de klachten onveranderd waren, werd er weer overgegaan op een koemelkbevattend dieet. Bij verbetering werd er gedurende “maximaal 10 dagen” opnieuw koemelk geïntroduceerd, waarna opnieuw gestart werd met een koemelkvrij dieet voor 30 dagen. De follow-up duur was gemiddeld 18 maanden. Op basis van een vage definitie van verbetering, namelijk “de klinische respons op het koemelkvrije dieet en de eventuele herintroductieperioden van koemelk” werden de kinderen uiteindelijk in twee groepen onderverdeeld: de groep “genezen” (n=21) en de groep “niet verbeterd” (n=6). In de ‘genezen’ groep hadden 15 (van de 21) kinderen een voorgeschiedenis of huidige klachten passend bij koemelkeiwitallergie gedefinieerd door de auteurs als koliekpijn, atopische dermatitis en recidiverende bronchospasmen, versus 1 van de 6 patiënten in de groep “niet verbeterd” ($p < 0.05$). De familie-anamnese was positief voor atopie bij 24% in de “genezen” groep versus 0% in de “niet verbeterde” groep. De gemiddelde defecatiefrequentie per dag in de “genezen” groep was 0.24 per dag bij aanvang van de studie, 1.04 tijdens de eerste koemelkvrije periode, 0.31 tijdens de eerste koemelk reïntroductie en vervolgens 1.05 na het opnieuw instellen van een koemelkvrij dieet. Bij de “niet verbeterde groep” was de gemiddelde defecatiefrequentie per dag 0.18 bij aanvang en 0.20 tijdens het koemelkvrije dieet. Ook was het cijfer voor de ontlasting significant verbeterd in de “genezen” groep, maar niet in de “niet verbeterde” groep. De frequentie van positieve bloedsuitslagen was niet significant verschillend tussen beide groepen. De auteurs concludeerden dat bij jonge kinderen met chronische obstipatie een koemelkeiwitallergie vaak de oorzaak is van chronische obstipatie. Kanttekeningen bij deze studie zijn de vage definitie voor “klinische respons”. De huidige gouden standaard om een koemelkeiwitallergie vast te stellen is de dubbelblinde provocatietest. In dit onderzoek werd een andere definitie gehanteerd. De ouders waren niet geblindeerd voor de behandeling (koemelkbevattend of koemelkvrij dieet), terwijl de ouders wel de dagboekjes en score voor ontlasting bijhielden, wat subjectieve uitkomstmaten zijn. Bovendien betrof het slechts een kleine groep (n=27) kinderen.

De tweede studie is een dubbelblinde cross-over studie waarbij het geven van koemelk werd vergeleken met sojamelk aan 65 Italiaanse kinderen (11-72 maanden) die verwezen waren naar een kinderarts MDL in verband met chronische obstipatie (44). Alle medicatie werd gestopt bij het eerste bezoek. Na 15 dagen van observatie, kregen de kinderen koemelk of sojamelk voor twee weken. Na 1 week van onderbreking werd vervolgens de andere voeding, koemelk of sojamelk, gegeven. Respons was gedefinieerd als een defecatiefrequentie van ≥ 8 per behandelingsperiode. De ouders hielden een dagboek bij met de defecatiefrequentie en een cijfer voor de ontlasting (1=vloeibaar; 2= zacht; 3=hard en pijnlijk). Er werd bloed afgenomen (totaal serum IgE, eosinofielen, melk specifiek IgE) en er werden huidtesten gedaan voor koemelk. De follow-up duur wordt niet duidelijk beschreven. In totaal hadden 44/65 kinderen (68%) een respons (defecatiefrequentie van ≥ 8 in twee weken) op sojamelk. Tijdens de eerste studieperiode hadden 21/32 kinderen die sojamelk kregen een respons versus 0/33 kinderen die koemelk kregen ($p < 0.001$). In de tweede studieperiode hadden 23/33 kinderen die sojamelk kregen een respons versus 0/32 kinderen die koemelk kregen ($p < 0.001$). Het gemiddelde aantal defecaties (4 tijdens aanvang en 10 tijdens sojamelkperiode) en de ontlastingsscore namen significant toe tijdens het sojadieet. De 44 kinderen met een respons op sojamelk ondergingen een dubbelblinde placebo-gecontroleerde studie met koemelk na 1 maand van sojadieet. Niemand had een klinische reactie op koemelk, maar de aan “obstipatie gerelateerde klachten van harde ontlasting en pijnlijke defecatie” keerden na 5-10 dagen terug. Bij aanvang van de studie hadden 10 van de 44 kinderen in de responsgroep een positieve huidpriktest vs 1 van de 21 in de niet-respons groep ($p=0.07$). Melk specifiek IgE antilichamen werd significant vaker aangetoond in de respons groep: 18 van de 44 versus 2 van de 21, $p=0.009$. De auteurs concludeerden dat obstipatie een symptoom is van koemelkallergie in de meeste patiënten. Ze merken hier wel bij op dat hun ziekenhuis gespecialiseerd is in voedselallergieën en er daardoor misschien een overschatting is van het voorkomen van obstipatie als symptoom van koemelkallergie.

Een andere prospectieve studie van goede kwaliteit van Simeone et al. includeerde 69 kinderen in Italië (leeftijd 6 maanden - 6 jaar) met chronische obstipatie. De controlegroep bestond uit 69 leeftijd en geslacht gemaakte kinderen (45). Alle kinderen werden getest op diverse specifieke IgE antilichamen (waaronder melk) en/of ondergingen een huidpriktest. Indien één van de testen positief was en het kind daarnaast al bekend was met atopie, werd het als atopisch beschouwd: 12/69 (17,3%) geobstipeerde kinderen waren atopisch versus 13/69 (18,8%) van de gezonde controles. Na het geven van een koemelkvrijdieet gedurende 4 weken aan alle kinderen met obstipatie niet reagerend op laxantia na 4 weken, waren er geen significante veranderingen wat betreft het aantal defecaties of de consistentie van de ontlasting tussen de atopische en niet-atopische kinderen. De relatie tussen koemelkallergie en het optreden van obstipatie kon dus niet worden bevestigd. El-Hodhod includeerde in Egypte 60 kinderen (leeftijd 8-48 maanden) met chronische obstipatie (46). 27/60 kinderen die niet reageerden op laxantia na 2 maanden werden vergeleken met 30 leeftijd en geslacht gemaakte gezonde kinderen. Allen werden getest op melk specifieke IgE antilichamen en β -lactoglobuline. Deze gemiddelde waarden waren significant hoger in de geobstipeerde groep vergeleken met de gezonde kinderen. Daarnaast kregen de 27 geobstipeerde gedurende 1 maand een koemelkvrijdieet met aansluitend herintroductie van koemelk gedurende 2 weken. Kinderen die “klinisch verbeterden na eliminatie van koemelk en verslechterde na re-introductie” werden beschouwd koemelkallergie te hebben. Dit waren 21 van de 27 kinderen.

De auteurs concludeerden dat koemelkallergie overwogen moet worden in de etiologie bij zuigelingen en oudere kinderen. Kanttekeningen zijn dat de definitie van koemelkallergie vaag is en dat de gouden standaard om een koemelkeiwitallergie vast te stellen de dubbelblinde provocatietest is. Bovendien betrof het slechts een kleine groep (n=27) kinderen. Irastorza stelde in een cohort van 69 geobstipeerde kinderen (leeftijd 6 maanden-14 jaar) een prevalentie van koemelkallergie vast van 51% maar er waren geen significante verschillen tussen de groep responders en non-responders op een koemelkvrij dieet voor 3 weken wat betreft atopische/allergische voorgeschiedenis en uitslagen van bloedonderzoek (47). Als laatste voerde Dehghani een gerandomiseerde studie in Iran uit onder 140 kinderen (leeftijd 1-13 jaar) met functionele obstipatie (48). Alle kinderen ondergingen een huidpriktest. De interventiegroep kreeg een koemelkvrijdieet voor 4 weken en hierna 2 weken herintroductie van koemelk. De controlegroep geobstipeerde kinderen kreeg een normaal koemelkbevattend dieet voor 6 weken. De auteurs concludeerden dat er significant meer kinderen met een koemelkvrijdieet “reageerden” (gedefinieerd als niet meer voldoen aan ROME III criteria na 4 weken koemelkvrij dieet en wel weer voldoen na herintroductie van koemelk): 56/70 (80%) in de interventiegroep versus 24/56 (43%) in de controlegroep, $p < 0.01$. Overigens kregen beide groepen laxantia voorgeschreven gedurende 4 weken. Echter bij herintroductie van koemelk na 4 weken in de interventiegroep werd dat niet meer gegeven wat tot een vertekening van de resultaten kan hebben geleid. Ook waren ouders/verzorgers niet geblindeerd voor het type voeding. Daarnaast is de follow-up van korte duur. Verder was er slechts bij 1 van de 140 kinderen een positieve huidpriktest. Ander bloedonderzoek werd niet verricht. Concluderend kunnen we stellen dat er tegenstrijdig bewijs is voor het verrichten van bloedonderzoek om koemelkallergie te diagnosticeren bij kinderen met functionele obstipatie.

Toepasbaarheid

Enkele studies zijn in ziekenhuizen verricht die gespecialiseerd zijn in voedselallergieën. Daardoor is er waarschijnlijk een overschatting van het voorkomen van obstipatie als symptoom van koemelkeiwitallergie.

B. Coeliakie

Er is 1 prospectieve Nederlandse cohortstudie gepubliceerd die de prevalentie wilde bepalen van coeliakie, hypothyreoïdie en hypercalciëmie bij 370 kinderen met functionele obstipatie volgens de ROME III-criteria (49). Allen reageerden niet op laxantia zoals voorgeschreven door de huisarts waarvoor verwijzing naar een kinderarts volgde. Alle kinderen moesten minimaal 3 maanden gluten ingenomen hebben. Coeliakiescreening bestond uit het bepalen van totaal IgA en IgA- tissue transglutaminase (IgA-ttg). Daarnaast werd ook in het serum calcium, vrij thyroxine (fT4) en thyroïd stimulerend hormoon (TSH) bepaald. Kinderen met een abnormale waarde van IgA-ttg of een te lage IgA ondergingen een biopsie van de dunne darm. Biopten werden beoordeeld door 1 patholoog gebruikmakend van de Marsh criteria. Kinderen met Marsh 3 werden beschouwd als hebbende Coeliakie. 7/370 (1,9%) kinderen bleken Coeliakie te hebben. De auteurs concludeerden dat dit significant hoger is dan de prevalentie van Coeliakie vastgesteld op basis van een enquête onder 6127 Nederlandse kinderen, $p < 0.001$. (gepubliceerd in 1999) (50). Uiteindelijk hadden 2 van de 7 kinderen geen laxantia meer nodig na introductie van een glutenvrij dieet. Bij 3 kinderen konden de

laxantia verminderd worden en 2 kinderen hadden nog steeds dezelfde dosering nodig. Niemand uit deze groep had hypercalciëmie. 2/370 (0,5%) kinderen hadden afwijkende schildklierwaarden: allebei bleken ze een auto-immuun thyroïditis te hebben. De auteurs meldden dat deze prevalentie niet significant verschillend is ten op zichte van de prevalentie in de algemene praktijk bij kinderen, namelijk 0,3%. Kanttekening bij deze studie is dat er geen gezonde controlegroep is. Ook wordt niet beschreven wat “abnormale” waarden precies zijn. Daarnaast is de vergelijking met een prevalentie op basis van een historisch cohort (door middel van enquête) uit 1999 minder betrouwbaar. Recentere literatuur laat zien dat de prevalentie van Coeliakie lange tijd onderschat is en dat de huidige prevalentie in Europa wordt geschat tussen de 1–3% (51).⁴⁴ Dit komt overeen met de gevonden 1.9% van de auteurs en duidt erop dat er geen verhoogd risico is op Coeliakie bij kinderen met obstipatie.

Toepasbaarheid

Deze studie is verricht in Nederland. De kinderen werden verwezen vanuit de eerste naar de tweede lijn. Prevalentiecijfers over kinderen uit de derde lijn ontbreken vooralsnog.

Conclusie

Niveau 2	Er is 1 prospectieve studie van goede kwaliteit en voldoende grote omvang en 1 prospectieve studie van matige kwaliteit en kleine omvang waarbij de prevalentie van atopie is onderzocht bij een groep jonge kinderen met obstipatie mede op basis van aanvullend bloedonderzoek. In de eerste studie was de frequentie van positieve bloedsuitslagen niet significant verschillend tussen beide groepen. In de tweede studie werden alleen bij aanvang de melk specifieke IgE antilichamen significant vaker aangetoond in de responsgroep. Deze studies laten beiden zien dat bij kinderen met obstipatie die een koemelkvrij dieet krijgen de defecatiefrequentie toeneemt en de consistentie van de ontlasting verbetert. Daar beide studies zijn verricht in een ziekenhuis gespecialiseerd in voedselallergieën, is de kans groot dat er een overschatting is van de prevalentie van koemelkeiwitallergie bij kinderen met obstipatie. Daarnaast zijn er nog 4 prospectieve studie verschenen in 4 verschillende landen van matige tot goede kwaliteit met conflicterende resultaten.
Niveau 3	<i>B Lacono 1995, Lacono 1998, Simeone 2008, El-Hodhod 2009, Irastorza 2010, Dehghani 2012</i> Er is 1 prospectieve studie die de prevalentie onderzocht van Coeliakie, hypothyreoïdie en hypercalciëmie bij kinderen met obstipatie mede op basis van bloedonderzoek. Vooralsnog is er geen duidelijke relatie aangetoond

	tussen obstipatie en het voorkomen van Coeliakie, hypothyreoïdie of hypercalciëmie
	C <i>Pelleboer, 2012</i>

Overige overwegingen

Alle patiënten met syndroom van Down, syndroom van Turner en Williams moeten gescreend worden op coeliakie overeenkomstig de CBO-richtlijn Coeliakie en Dermatitis Herpetiformis (NVMDL, 2008). De screening dient te worden verricht door de behandelend kinder-arts of behandelend arts voor verstandelijk gehandicapten (VG). Deze screening bestaat uit het testen van het kind in het begin van het vierde levensjaar op totaal IgA, op tTGA en EMA (ter bevestiging van tTGA), alsmede op HLA-DQ2 en -DQ8.

Het syndroom van Down is geassocieerd met een verhoogd voorkomen van schildklierdysfunctie. Periodieke screening van de schildklierfunctie wordt geadviseerd.

Aanbeveling

Door de werkgroep wordt geadviseerd om niet standaard onderzoek naar allergie te verrichten bij kinderen met obstipatie. Op indicatie (< 3 jaar met positieve familie-anamnese en/of atopische klachten) dient wel onderzoek verricht te worden.

Een koemelkvrij dieet gedurende 2-4 weken kan overwogen worden bij een jong kind met therapieresistente obstipatie.

Daar coeliakie, hypothyreoïdie of hypercalciëmie zich niet alleen zullen presenteren met obstipatie, zal men bij bijkomende symptomen en/of een positieve familie-anamnese gericht bloedonderzoek moeten inzetten naar coeliakie, hypothyreoïdie of hypercalciëmie.

Bij kinderen met obstipatie en het syndroom van Down zal gericht onderzoek ingezet moeten worden naar coeliakie en hypothyreoïdie.

Bij kinderen met obstipatie en het syndroom van Turner of Williams wordt gericht onderzoek geadviseerd naar coeliakie.

Tabel 2.4.1: Bewijsklasse bloedonderzoek: allergie/coeliakie/hypothyreoïdie/hypercalciëmie

Study	Quality of evidence	Design	Participants	Patient characteristics	Intervention	Outcome	Follow-up and Remarks
Lacono et al, 1995	B	Cohort	N=27	Children (5-36 months) referred to a pediatric gastroenterologist in "allergy center". Chronic constipation: def.freq. 1x p/ 3-7 days and painful, hard stools.	Diet free of cow milk protein (CMP-free diet) during 4 weeks. If not improved: children received again CMP diet as before study. If cured: cow milk challenge with a maximum of 10 days. After challenge, these children again started with an CMP-free diet for 1 month and then a 2nd milk challenge was performed. At start and after 4 weeks, a blood sample was taken to determine serum levels of IgG anti-β-lacto-globulin, total serum IgE and peripheral eosinophils.	"Cured": 21/27, "Not improved": 6/27 Prevalence: 21/27= 78% Def.freq/day "Cured": 0.24 at baseline, during first CMP-free diet 1.04, during CMP challenge 0.31 and 1.05 after herintroduction CMP-free diet. (p<0.0005) "Not improved": 0.18 at baseline and 0.20 during CMP-free diet (ns). Score of feces (1=mushy or liquid; 2= soft, no pain; 3=hard feces, difficulty and pain in passing stools) "Cured": During cow milk protein feeding: 2.85 and 2.75, and fell during CMP-free diet to 1.90 en 1.85, p<0.001. "Not improved": "No improvement in scores, absolute numbers not reported. The frequency of positive test results in the two groups was not significantly different.	Follow-up 18 months (10-30 months) Allergy center: overestimation prevalence Not using the gold standard: double-blind provocation test. Parents not blinded although they were filling in the diary. Not using clear definition for clinical response.

Lacono et al, 1998	B	Double-blind cross-over study	N=65	Children (11-72 months) referred to a pediatric gastroenterologist in "allergy center" Chronic constipation: def.freq. 1x p/3-15 days	2 weeks soy milk or cow's milk. After one-week washout period, the feedings were reversed. At baseline were measured: total serum IgE, erythrocyte sedimentation rate, eosinophil count and white-cell and red-cell counts, protein C reaction test, milk-specific IgE antibody assay and skin tests with whole cow's milk, lactalbumin, casein, and β-lactalbumin.	Response (=def freq ≥ 8 per treatment period): First treatment period: 21/32 children had a response to soy milk vs 0/33 children with cow's milk. ($p < 0.001$) Second treatment period: 23/33 children had a response to soy milk vs 0/children with cow's milk. ($p < 0.001$) At entry, there was no difference in frequency of positive skin tests among the patients with a response (10 of 44 vs. 1 of 21, $P=0.07$) but there was a higher frequency of specific IgE antibodies to cow's milk antigens (18 of 44 vs. 2 of 21, $P=0.009$). At entry, 31 of the children with a response had positive results for one or more of the immunologic tests, as compared with 4 of the children with no response ($P < 0.001$). During the follow-up, after 4-8 months, there was a normalisation or a significant	Not reported. Allergy center: overestimation prevalence. Not using the gold standard: double-blind provocation test.
--------------------	---	-------------------------------	------	---	--	---	---

Study	Quality of evidence	Design	Participants	Patient characteristics	Intervention	Outcome	Follow-up and Remarks
						reduction in serum immunologic values (data not given) in the children with a response.	
Irastorza et al, 2010	B	Cohort	N=69	Children (6 months-14 years) referred to a tertiary pediatric gastroenterology clinic. Chronic constipation: according to Rome III criteria	4 phases: Phase 1: diet not modified for 1 week. Phase 2: cow's milk (CM) withdrawn from diet for 3 weeks. Phase 3: Only those children who resolved in phase 2, continued onto phase 3. CM was reintroduced 3 weeks. If children did not become constipated, they finished the study. Those in whom constipation relapsed: phase 4 started: CM withdrawn for the next 3 weeks. Blood was taken in phase 1 to measure eosinophils, lymphocytes, immunoglobulines, total IgE, specific IgE against CM proteins and IgA against tissue transglutaminase.	Resolved: ≥ 3 or bowel movements p/week without using laxatives and no discomfort, pain, or irritability during defecation. Children not resolving during phase 2 were nonresponders (NR); those who resolved during phase 2, relapsed during phase 3, and resolved during phase 4 were responders (R); children who resolved during phase 2 but not relapsed during phase 4 were indeterminate responders (IR). Resolved 35 children (51%), resolved in phase 2. In 27 of 35 (77%) patients resolving in phase 2, relapse occurred after reintroduction of CM in phase 3 but subsequently resolved in all during phase 4 (R group). 8 patients improved with CM-free diet in phase 2 but did	Follow-up not reported. No blinding including parents, although they filled in the diary.

						not develop constipation after reintroduction of in phase 3 (IR group). No significant differences were found between the R and NR children regarding atopic/allergic history and all laboratory results.	
Simeone et al, 2008	B	Cohort	N=138	Children (6 months- 6 years) with chronic constipation referred to primary care pediatricians All patients with chronic constipation were evaluated for atopy. Chronic constipation : history of at least 2 months of painful defecation and /or reduced bowel movement frequency ($\leq 2/$ week) and / or fecal incontinence	Subject affected by refractory constipation (unresponsive to osmotic laxatives after 4 weeks) started a diet free of cow milk protein during 4 weeks. During this period they kept a defecation calendar. All subjects were tested for specific serum IgE levels and / or skin prick test. Subjects with specific IgE and / or prick tests positive for at least one allergen and personal history of atopy were considerate as atopic children.	No significant changes in the number of bowel movements / week or in fecal consistency score	Follow-up not reported. Not using the gold standard: double-blind provocation test.
El-Hodhod et al, 2010	B	Case-control	N=60	Children (8-48 months) with chronic functional constipation. Constipation:at least 2 months history of passing firm or hard stools, < 3/week. 27 of whom did not respond to 2 months laxative therapy (group I). 30 age and sex	Serum specific IgE to cow's milk proteins was measured. Withdrawal of cow milk and dairy products for a 1 month period was then followed by cow's milk rechallenger over 2 weeks. Patients were classified into: responders to this	Frequency of CMA constipated patients:77.7% (21/27). Mean values of serum specific IgE to whole cow milk protein and b-lactoglobulins: significantly higher in constipated patients ($0.82 \pm$	Follow-up not reported. Unclear definition of children with cow's milk allergy or not. Not using the gold standard: double-blind provocation test

				matched apparently healthy infants and children were studied as a control group (group II).	schedule (cow milk allergic=group Ia; n=21) and non-responders (non-cow milk allergic=group Ib; n=6). Responders: Patients showing clinical improvement after withdrawal and clinical worsening after re-challenge were considered to have CMA	0.08, 0.79 ± 0.13 IU/ml, resp. compared with controls (0.26 ± 0.14, 0.27 ± 0.14 IU/ml, resp.) and in group Ia (0.99 ± 0.08, 0.95 ± 0.14 IU/ml, resp.) compared with group Ib (0.39 ± 0.06, 0.37 ± 0.10 IU/ml, resp.). Serum specific IgE: positive in 85.7% of CMA group. Tolerance to cow milk: achieved after 6 months in only 22.2% compared with 88.8% after 12 months of elimination.	
Dehghani et al, 2012	B	Randomized trial	N=140	Children (age range, 1-13 years) with chronic functional constipation, referred to a pediatric gastroenterology clinic and previously treated with laxatives for at least 3 months without success Chronic constipation: According to ROME III criteria	Diet free of cow milk (CMFD) during 4 weeks following by 2 weeks of cow's milk diet (CMD) in case group, 6 weeks cow's milk diet in control group. All children received PEG solution 0.5 gr/kg/day during 4 weeks. All 140 patients performed skin prick test.	Response (= decreased in signs and symptoms that not fulfilled Rome III criteria after 4 weeks of CMFD and came back to Rome III criteria after 2 weeks of CMD challenge. After 4 weeks: 56 (80%) patients of the case group responded in comparison to 33 (47.1%) patients in the control group ($P=0.0001$). In the case group after 2 weeks challenge 24 out of 56 (42.8%) responders developed constipation according to Rome III criteria. Only one patient had positive skin prick test.	Not reported. Allergy center: overestimation prevalence. Not using the gold standard: double-blind provocation test. Parents not blinded. No PEG solution during challenge of 2 weeks

Study	Quality of evidence	Design	Participants	Patient characteristics	Intervention	Outcome	Follow-up and remarks
Pelleboer et al, 2012	C	Cohort	N=370	Children (age range 1-18 years) with chronic constipation, referred by a general practitioner to a pediatrician because of failure of laxative treatment. Chronic constipation: According to ROME III criteria	Serum total IgA, IgA-human tissue transglutaminase, calcium, free thyroxine (fT4), and thyroid stimulating hormone (TSH)was measured. Patients with abnormal IgA-tTG, or a low serum IgA, underwent a small intestinal biopsy. Final evaluation was done by a single pediatric pathologist using Marsh criteria	Prevalence of: Celiac disease: 7/370 (1,9%) Hypercalcemia: 0/370 (0%) Auto-immune thyroiditis: 2/370 (0,5%)	No control group. Missing data (age of included children, follow-up)

2.4.2. Anorectale manometrie of rectumzuigbiopsie

Wanneer is anorectale manometrie of rectumzuigbiopsie noodzakelijk bij kinderen met obstipatie om de ziekte van Hirschsprung uit te sluiten?

Voor het gebruik van anorectale manometrie als onderdeel van biofeedbacktraining: zie uitgangsvraag 6.8. Er zijn geen prospectieve studies waarin de prevalentie van de ziekte van Hirschsprung is onderzocht met behulp van anorectale manometrie of rectumzuigbiopsie bij kinderen met obstipatie.

Conclusie

	Er zijn geen prospectieve studies waarin de prevalentie van de ziekte van Hirschsprung is onderzocht met behulp van anorectale manometrie of rectumzuigbiopsie bij kinderen met obstipatie
--	--

Overige overwegingen

De specificiteit en sensitiviteit van rectumzuigbiopsien zijn het hoogst vergeleken met andere onderzoeken zoals anorectale manometrie of een coloninloofoto (40). Om deze reden dienen rectumzuigbiopsien verricht te worden bij verdenking op de ziekte van Hirschsprung.

Indien bij kinderen met therapieresistente obstipatie ganglioncellen worden gevonden in het rectumzuigbiopt is een anorectale manometrie te overwegen. In zeldzame gevallen wordt na insufflatie van de in het rectum gelegen ballon geen anorectale inhibitierflex gezien. In dit geval is er zeer waarschijnlijk sprake van anale achalasie. Dit zeer zeldzame ziektebeeld is te behandelen met botox-injecties. Verder onderzoek is nodig om de prevalentie, beloop en optimale behandeling van deze entiteit te onderzoeken.

Aanbeveling

Door de werkgroep wordt geadviseerd om bij kinderen met obstipatie en verdenking op de ziekte van Hirschsprung **geen anorectale manometrie** te verrichten.

Door de werkgroep wordt geadviseerd om bij verdenking op de ziekte van Hirschsprung een zuigeling/kind met ernstige obstipatie door te verwijzen naar een kinderchirurg of kinderarts MDL voor **rectumzuigbiopsie**. Bij sterke verdenking op de Ziekte van Hirschsprung dient er direct doorverwezen te worden naar een kinderchirurgisch centrum voor verdere diagnostiek en behandeling (zie ook uitgangsvraag 8 voor verwijsindicaties en tabel 2.8.1 voor symptomen van Hirschsprung)

2.5 Uitgangsvraag 5: Medicamenteuze behandeling

Uitgangsvraag 5: Wat is bij kinderen met functionele obstipatie de meest effectieve en veilige medicamenteuze behandeling?

De uitgangsvraag is onderverdeeld in de volgende vragen:

5.1 Welk medicijn moet initieel gegeven worden?

5.2 Welk medicijn moet als onderhoudstherapie gegeven worden?

5.3 Hoe lang moet behandeld worden?

Inleiding

Er is gekozen om het wetenschappelijk bewijs in het Engels te beschrijven, omdat de hoeveelheid aan wetenschappelijk bewijs het niet toeliet om dit in zijn geheel te vertalen naar het Nederlands. De inleiding, overige overwegingen en de uiteindelijke aanbevelingen zijn in het Nederlands. Bij deze uitgangsvraag wordt bij iedere deelvraag (5.1, 5.2 en 5.3) per medicijn een samenvatting gegeven van het wetenschappelijke bewijs voor de primaire uitkomstmaten en wordt er per medicijn een aanbeveling gedaan. Aan het eind van iedere deelvraag staan de algehele overwegingen en aanbevelingen voor desbetreffende deelvraag.

Voor alle behandeligen geldt dat samen beslissen essentieel is en zo ook moet comfort van het kind centraal staan bij elke handeling.

Medicamenteuze therapie

Indien een kind aan de criteria voor functionele obstipatie voldoet, kan -afhankelijk van de ernst van de klachten- in eerste instantie worden volstaan met uitleg, dieetadviezen, toilettraining, beloningssysteem en een poepdagboek gedurende 2 weken. Daarna kan bij onvoldoende effect van deze maatregelen en bij geobjectiveerde obstipatie (volgens poepdagboek of defecatielijst bij kinderen met een verstandelijke beperking waarop frequentie en consistentie worden gescoord) gestart worden met laxantia. Hierbij is het doel om de ontlasting te verzachten en vervolgens zacht te houden. Aan ouders en het kind moet tevoren uitgelegd worden dat het langdurig gebruik van laxantia niet leidt tot het zogenoemde 'luie darm'-fenomeen of gewenning. Daarnaast moet besproken worden dat als de defecatiefrequentie $\geq 3x/\text{week}$ is en er geen andere klachten zijn, de medicatie na 2 maanden mag worden afgebouwd. Echter, indien medicamenteuze therapie nodig is, is dat in de meerderheid van de kinderen voor minimaal 6 maanden nodig, maar dit kan zelfs oplopen tot jaren (52). Dit behoren het kind en ouders te weten voor start van medicatie.

Disimpactie

Indien er sprake is van fecesimpactie, dat wil zeggen dat er een harde massa palpabel is in de onderbuik bij lichamelijk onderzoek en/of het kind een uitgezet rectum heeft gevuld met een grote hoeveelheid ontlasting bij rectaal toucher, kan er geprobeerd worden dit eerst schoon te krijgen (24). Doel van disimpactie is het legen van het rectum en daarmee een toename van buikpijn en fecesincontinentie (ten gevolge van overloopdiarree) te voorkomen bij het starten van de onderhoudsbehandeling.

Onderhoudstherapie: orale en rectale laxantia, rectaal darmspoelen

Voor de behandeling van functionele obstipatie zijn onder andere osmotische werkende en volumevergrotende laxantia, contactlaxantia, emollientia en glijmiddelen beschikbaar. Voor de juiste doseringen en bijwerkingen van onderstaande middelen voor initiële behandeling en onderhoudstherapie verwijzen wij naar het Kinderformularium. Doseringen zijn niet opgenomen in de richtlijn, omdat aanbevelingen in doseringen kunnen veranderen na publicatie van de richtlijn. Het kinderformularium geeft onafhankelijke informatie over geneesmiddelgebruik bij kinderen en is up to date. Aanbevelingen voor gebruik volgen uit de literatuurstudies en de overige overwegingen uit de praktijk.

Darmspoelen (rectaal)

Bij therapie-resistente obstipatie met vaak fecesincontinentie als gevolg is darmspoelen een goede alternatieve/aanvullende behandeling. De indicatie voor rectaal darmspoelen wordt door de behandelend arts gesteld. In de meeste ziekenhuizen zal de voorlichting, nazorg en begeleiding gebeuren op de polikliniek door de kinderarts MDL verpleegkundige of incontinentieverpleegkundige. De instructie van een spoelsysteem kan ook thuis gegeven worden door de verpleegkundige van het desbetreffende bedrijf dat het spoelsysteem levert. De hoeveelheid te gebruiken spoelvloeistof is 20ml/kg.

Darmspoelen kan op verschillende manieren:

Zuigelingen en kinderen die nog niet kunnen zitten

Bij deze groep kinderen wordt gebruik gemaakt van een rectaalslang waar een 50cc blaasspuit op gaat, sinds kort bestaat er ook een mini conus (tuitvormige trechter, die ongeveer 1 cm in de anus gaat) met een slang eraan waar ook een 50cc blaasspuit op past. Het spoelen gebeurt terwijl het kind op de linkerzijde ligt met opgetrokken/gebogen benen. Bij kinderen onder het 1^e levensjaar wordt fysiologisch zout gebruikt als spoelvloeistof, bij kinderen ouder dan 1 jaar kraanwater. De spoelvloeistof moet op lichaamstemperatuur zijn en de rectaalslang dient voor gebruik even in warm water gelegd te worden, zodat deze soepel wordt.

Voorafgaand aan het inbrengen van de katheter moet met de ouders (en waar mogelijk het kind) de wensen besproken worden van begeleiding en afleiding van het kind tijdens de darmspoeling. Het is van belang dat voordat de rectaal katheter wordt ingebracht deze en de anus wordt ingesmeerd met glijmiddel (vaseline of olie). Als de katheter is ingebracht wordt de hoeveelheid spoelvloeistof met een 50cc blaasspuit ingebracht. Het kan prettig zijn te zorgen voor wat afleiding in de vorm van speeltjes, muziek, boekjes en dergelijke. Het spoelen neemt ongeveer 15 tot 45 minuten in beslag.

Grotere kinderen

Bij grotere kinderen die goed en lang genoeg op het toilet kunnen zitten kan gebruik gemaakt worden van een spoelsysteem. Dit is een waterzak met slangen en een spoelpomp, die ook elektrisch verkrijgbaar is. Je kunt kiezen voor een systeem met een conus (tuitvormige trechter, die ongeveer 1 cm in de anus gaat) of een systeem met een ballonkatheter. Een conus moet je vasthouden, maar een ballonkatheter blijft hangen door het ballonnetje dat na

inbrengen wordt gevuld met water. Aan zowel de conus als de ballon katheter zit glijmiddel die actief wordt als je deze nat maakt. Op de wc is het belangrijk dat een kind zit met de benen in een hoek van 90 graden, eventueel gebruik makend van een voeten bankje. Als de katheter/conus wordt ingebracht kun je aan het kind vragen om op de hand te blazen, dit zorgt ervoor dat het kringspiercomplex ontspant zodat de katheter/conus makkelijk kan worden ingebracht. Bij kinderen boven het 1^e levensjaar wordt altijd gespoeld met kraanwater.

Het spoelsysteem wordt voorgeschreven door de arts en besteld door de kinderarts MDL verpleegkundige of incontinentieverpleegkundige. Geadviseerd wordt om te starten met dagelijks spoelen op een vast tijdstip. Indien mogelijk, wordt vervolgens heel langzaam de frequentie van het spoelen afgebouwd. Dit gaat in overleg met de behandelend arts, kinderarts MDL verpleegkundige of incontinentieverpleegkundige.

Er zijn geen gerandomiseerde studies naar rectaal spoelen. Wel is er een aantal observationele studies bij kinderen gepubliceerd. Een systematische review uit 2024 naar rectaal spoelen bij kinderen met functionele obstipatie includeerde vijf artikelen, met in totaal 192 kinderen met een gemiddelde leeftijd variërend tussen 7 en 12 jaar oud (53). Er werden vier verschillende spoelsystemen gebruikt in de vijf studies. Succesvolle behandeling werd gerapporteerd in 62% (95% CI 52% – 71%) van de kinderen. Definities van succes varieerden tussen studies, van niet meer voldoen aan de Rome criteria tot afname van fecesincontinentie. 11 (5.7%) kinderen stopten met rectaal spoelen, omdat ze de behandeling niet verdroegen. Negen hiervan kwamen uit dezelfde studie.

Botox

Bij ernstige therapieresistente obstipatie worden in sommige centra botulinetoxine (botox) injecties gegeven. De indicatie voor botox wordt door de behandelend arts gesteld. Botox injecties worden in vier kwadranten in het sfinctercomplex geplaatst. Botox zorgt ervoor dat het sfinctercomplex relaxeert. Dit effect houdt gemiddeld 3 tot 6 maanden stand, waardoor herhaling van de behandeling vaak noodzakelijk is. Kinderen moeten onder algehele anesthesie voor deze ingreep. Wetenschappelijk bewijs voor de effectiviteit en de veiligheid van botox injecties bij kinderen met functionele obstipatie is beperkt. Een systematische review over behandelopties voor kinderen met therapieresistente functionele obstipatie includeerde twee RCT's waarbij botox werd vergeleken met orale laxeermiddelen in de ene studie en met myectomie van de interne anale sfincter in de andere studie (54). Het bewijs was van zeer lage zekerheid, waardoor er op basis van het wetenschappelijk bewijs geen conclusies kunnen worden getrokken over de effectiviteit en veiligheid van botox bij kinderen met functionele obstipatie (54). Dit laat ook zien dat er meer onderzoek nodig is.

A. Zoekstrategie

Zoekstrategieën werden uitgevoerd met behulp van een literatuurspecialist. Er werd in eerste instantie gezocht naar systematische literatuuroverzichten van gerandomiseerde studies die beoordeeld werden met een standaard methodologische vragenlijst (zie paragraaf 1.5.1). Wanneer een valide systematisch literatuuroverzicht werd gevonden, werd aanvullend naar gerandomiseerde studies gezocht vanaf het jaartal waarin de zoekactie in de review eindigde. Er werd naar (aanvullende) RCTs gezocht in de databases Medline en Embase tot december 2022. Aanvullend werden de referentielijsten van de geïnccludeerde artikelen geraadpleegd.

B. Selectie van artikelen

Gezocht werd naar (systematische literatuuroverzichten van) gerandomiseerde studies betreffende de medicamenteuze behandeling van kinderen met obstipatie, inclusief kinderen met een verstandelijke beperking. Zie hieronder de in- en exclusiecriteria:

In- en exclusiecriteria voor het literatuuronderzoek:

Inclusiecriteria

1. Gerandomiseerde gecontroleerde studie (RCT)
2. Kinderen 0-18 jaar of aparte documentatie over kinderen indien studie ook volwassenen betreft;
3. Studie moet gaan over obstipatie (elke definitie), fecesincontinentie (waaronder ook de oudere termen vallen van encopresis, soiling en coprostasis), of fecesimpactie of therapieresistente obstipatie;
4. Kinderen werden behandeld met een van de volgende medicijnen: osmotisch werkende laxantia, contactlaxantia, glijmiddelen, klysma's, prucalopride, lubiprostone of linaclotide (gecombineerde therapieën werden ook geïnccludeerd)

Exclusiecriteria:

1. Geen definitie van obstipatie, fecesimpactie of therapieresistente obstipatie;
2. Organische oorzaak voor obstipatie of darmoperaties in de voorgeschiedenis;
3. Solitaire fecesincontinentie.

Resultaten

2.5.1 Initiële behandeling

Welk medicijn moet initieel gegeven worden?

Resultaten

Er zijn geen placebogecontroleerde studies die het effect evalueerden van orale laxantia of klysma's voor disimpactie. Negen RCT's kwamen in aanmerking om opgenomen te worden in de richtlijn. Echter gaven zeven van deze negen studies geen definitie van fecesimpactie. Dit was een van de inclusiecriteria om opgenomen te kunnen worden in de richtlijn. Eén andere studie was een dosis-respons studie waarin PEG niet werd vergeleken met een controle groep en dus ook niet geïncludeerd kon worden. Eén studie voldeed daardoor aan de criteria (55). Zie hieronder de samenvatting van het wetenschappelijke bewijs en de aanbevelingen.

1a. Rectal enema vs oral medication

One study (Bekkali 2009) compared treatment of fecal impaction with rectal enemas to high dose oral PEG (N=90, age 4 – 16 years) (55). The rectal enema consisted of dioctylsulfosuccinate sodium, once daily for 6 days (60 ml children < 6 years, and 120 ml for children of 6 years and older). PEG was administered as 1.5 gr/kg per day for 6 days. Both groups received maintenance treatment with PEG3350 + electrolytes 0.5 g/kg/day for at least 2 weeks (follow-up period) after the 6 days disimpaction period.

Primary outcomes

Treatment success

Treatment success was predefined as 'absence of a fecaloma on digital rectal examination (DRE), if children were too scared to undergo second DRE, an X-ray was performed'. Treatment success was measured after 6 days. Treatment success was reported in 37/46 patients in the enema group and in 30/44 patients in the PEG group. No significant difference in treatment success as found between both groups (RR 1.18, 95% CI 0.92 – 1.51).

Withdrawals due to adverse events

Withdrawals due to adverse events were reported at study end, after 3 weeks (after disimpaction and maintenance phase). 4/46 patients were counted as withdrawals due to adverse events in the enema group. Reasons were no compliance to the diaries (n=1), no show on follow-up (n=2), and hospitalization (n=1). 2/44 patients in the PEG group were counted as withdrawals due to adverse events in the PEG group. Reasons were no compliance (n=1) and no show on follow up (n=1). There was no significant difference between both groups (RR 1.91, 95% CI 0.37 to 9.92).

Defecation frequency

Defecation frequency was reported as mean frequency per week after 3 weeks (after disimpaction and maintenance phase). There was no significant difference in defecation frequency of rectal enema compared to oral PEG (MD 1.00 lower, 95% CI from 3.58 lower to 1.58 higher).

Quality

Performance and assessment bias were rated as high risk of bias due to the open label nature of the study and no blinding of the clinician and outcome assessors. Selective reporting was rated as high risk because no safety data was reported.

See the GRADE evidence profiles of the included studies.

Conclusions with overall certainty of evidence

Very low	<i>Outcome measure: treatment success (as defined by the authors)</i> No conclusion can be drawn for treatment success regarding treatment with rectal enemas compared to oral high dose PEG in children aged 4 – 16 years old with FC.
Very low	<i>Outcome measure: withdrawal due to adverse events</i> No conclusion can be drawn for the occurrence of withdrawals due to adverse events regarding the treatment with rectal enema compared to high dose oral PEG in children aged 4 – 16 years old with FC.
Low	<i>Outcome measure: defecation frequency</i> There may be no difference in defecation frequency for treatment with rectal enemas compared to high dose oral PEG in children aged 4 – 16 years old with FC.
Overall certainty of evidence* = very low	

* The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence

Overige overwegingen

Bekkali 2009 rapporteerde dat de gemiddelde frequentie van fecesincontinentie per week na 6 dagen disimpactie bij de PEG groep significant hoger was in vergelijking met de klysma groep (MD 10.20 hoger, 95% CI van 6.28 hoger tot 14.12 hoger). Het gemiddelde na 6 dagen was 13.6 (SD 12.6) per week voor PEG versus 3.4 (SD 4.3) voor klysma's. Na de follow-up periode van 2 weken waarin alleen onderhoudsmedicatie met PEG werd gegeven in een dosering van 0.5 g/kg was er geen significant verschil meer in frequentie van fecesincontinentie per week tussen beide groepen (MD 0.80 hoger, 95% CI van 1.68 lager tot 3.28 hoger voor PEG). Bekkali 2009 liet geen verschil zien in angst bij de kinderen tijdens disimpactie behandeling. Ook werd er geen verschil gezien tussen beiden groepen in het aantal kinderen waarbij moeite met toediening van de recatle medicatie was gerapporteerd.

De praktijk laat zien dat het toedienen van rectale medicatie als erg belastend kan worden ervaren bij sommige kinderen met functionele obstipatie. De werkgroep is van mening dat daarom de voorkeur uitgaat naar orale medicatie als eerste keus behandeling van fecesimpactie.

Aanbeveling

Door de werkgroep worden klysma's geadviseerd in de behandeling van fecesimpactie indien PEG niet beschikbaar is of als PEG niet effectief is.

Algehele overige overwegingen deelvraag

Er zijn goede ervaringen voor de behandeling van fecesdisimpactie met PEG 1-1,5 g/kg/dag in 1 of meerdere verdeelde doses. Behandelduur 3-6 dagen.

Indien een klysma wordt gegeven, is het aan te raden om de klysma voor het inbrengen in warm water te leggen. Het klysma dat op kamertemperatuur is gebracht is prettiger voor de patiënt. Ook mag niet vergeten te worden om zowel de anus als het klysma goed in te vetten, zodat de introductie in de anus gemakkelijker gaat. Bijwerkingen van deze toepassingen zijn niet onderzocht in studies.

Algehele aanbeveling deelvraag

Door de werkgroep wordt aanbevolen om bij kinderen met fecesimpactie* polyethyleenglycol (PEG) oraal met of zonder elektrolyten 1-1.5 gr/kg/dag gedurende 3-6 dagen te gebruiken als eerste keus.

Een klysma 1x per dag gedurende 3-6 dagen wordt aanbevolen bij kinderen met fecesimpactie indien PEG niet beschikbaar of niet effectief is.

Voor de initiële en onderhoudsdosering van de verschillende soorten laxantia en klysma's wordt verwezen naar het landelijk kinderformularium (www.kinderformularium.nl).

* = Harde fecesmassa palpabel in de onderbuik bij lichamelijk onderzoek en/of een uitgezet rectum gevuld met een grote hoeveelheid ontlasting bij rectaal toucher.

2.5.2 Onderhoudstherapie

Welk medicijn moet als onderhoudstherapie worden gegeven bij kinderen met obstipatie?

Wat is de effectiviteit en veiligheid van medicamenteuze behandeling bij kinderen met functionele obstipatie tussen 0 en 18 jaar oud?

- a) Osmotische laxantia
 - i. Polyethyleen glycol
 - ii. Lactulose
 - iii. Lactitol
 - iv. Magnesium hydroxide
- b) Contactlaxantia
 - i. Bisacodyl
 - ii. Senna
 - iii. Natrium picosulfaat
- c) Glijmiddelen
 - i. Paraffine olie (mineral oil)
- d) Klysma's (Natrium docusaat)
- e) Nieuwe therapieën
 - i. Prucalopride
 - ii. Lubiprostone
 - iii. Linaclotide

Resultaten

1. PEG

Evidence

32 RCT's investigating the efficacy and/or safety of PEG met the pre-specified inclusion criteria. PEG was compared to placebo, other laxatives, enemas, fibers, prebiotics, herbal medicine, and alternative therapies.

1.a PEG vs placebo

Three studies compared PEG with placebo (N=269, age 2 to 16 years) (56-58). Thomson 2007 (N=51) used a cross-over design and pre-cross-over data were obtained from the systematic review of Gordon 2016 (59). Nurko 2008 studied three different groups based on three different dosages of PEG: 0.2 g/kg, 0.4 g/kg, and 0.8 g/kg. Data of the 0.2 g/kg group was left out of the analysis, because this dosage is not used in clinical practice and would affect the results. The other two dosages were combined for further analysis.

Primary outcomes

Treatment success

Two studies predefined 'treatment success' in their study (56, 57). Both studies (N=193, age 2 to 16 years) reported data for treatment success and were included in a meta-analysis. Modin 2018 defined treatment success as 'the absence of any Rome III criteria, with or without use of medication' and Nurko 2008 as 'three or more bowel movements during the second week of treatment'. Time of measurement ranged from 2 weeks after start of treatment to 24 weeks. Meta-analysis found a significant difference in treatment success in favor of PEG compared to placebo RR 1.74, 95% CI 1.25 – 2.41 and NNT 4, range 2 – 10).

Withdrawals due to adverse events

Two studies reported withdrawals due to adverse events at the study end and were included in a meta-analysis (N=193, age 2 to 16 years) (56, 57). Follow-up duration of the included studies was 2 weeks and 24 weeks. In the PEG group 4/112 withdrawals due to adverse events were reported, compared to 3/81 in the placebo group. Meta-analysis did not show a significant difference between both interventions (RR 0.92, 95% CI 0.06 – 14.92). Two patients in the PEG group were lost to follow-up and two patients in the PEG group withdrew due to bad compliance. Three patients withdrew due to a reported adverse events in the placebo group (abdominal pain (N=1), fever, headache, and malaise (N=1), and an exacerbation of a bipolar disorder (N=1)).

Defecation frequency

Two studies (Modin 2018, Thomson 2007) reported data on defecation frequency, measured 2 weeks and 24 weeks after start of treatment (56, 58). Both studies were included in a meta-analysis (N=166, age 2 to 16 years). Both studies reported defecation frequency as mean per week. Meta-analysis did not show a statistically significant increase of defecation frequency per week for PEG compared to placebo (MD 1.32, 95% CI -0.15 to 2.79).

Quality of evidence

Method of allocation was not properly described in two studies and therefore rated as unclear (56, 57). No protocol was available for two studies and therefore risk of selective reporting was rated as unclear (57, 58).

See the GRADE evidence profiles of the included studies.

Conclusions with overall certainty of evidence

Moderate	<i>Outcome measure: treatment success (as defined by the authors)</i> Treatment with PEG probably leads to more treatment success at study end compared to placebo in children aged 2 – 16 years old with FC.
Very low	<i>Outcome measure: withdrawal due to adverse events</i> No conclusions can be drawn for withdrawals due to adverse events regarding treatment with PEG does compared to placebo in children aged 2 – 16 years old with FC.
Very low	<i>Outcome measure: Defecation frequency</i> No conclusions can be drawn for improvement of defecation frequency per week regarding the treatment with PEG compared to placebo in children aged 2 – 16 years old with FC.

1b. PEG vs lactulose

Eight studies compared PEG with lactulose (N=868, age 6 months to 18 years) (60-67).

Primary outcomes*Treatment success*

Six studies predefined 'treatment success'. Five of these studies (N=585, age 6 months to 18 years) reported data for treatment success and were therefore included in a meta-analysis (60, 62, 65-67). Definitions of treatment success varied among studies (see table 4). Time of measurement ranged from 2 weeks after start of treatment to 12 months. Meta-analysis found a significant difference in treatment success in favor of PEG compared to lactulose (RR 1.35, 95% CI 1.11 – 1.64, NNT 5, range 3 – 16).

Withdrawals due to adverse events

Six studies (N=544, age 6 months to 15 years) reported withdrawals due to adverse events and were included in a meta-analysis (60-62, 64-66). Follow-up duration ranged from 2 weeks to 12 months. In the PEG group 19/272 withdrawals due to adverse events were reported, compared to 20/272 in the lactulose group. Meta-analysis did not show a significant difference between both interventions (RR 0.97, 95% CI 0.47 – 2.00). Reasons for withdrawal were poorly reported and most reasons were unknown and therefore reported as withdrawals due to adverse events. Treepongkaruna 2014 reported 3 patients discontinued due to poor compliance, 1 due to vomiting and diarrhea, and 1 due to fever and vomiting associated with sinusitis in the PEG group (64). Three patients discontinued the study due to poor compliance in the lactulose group. Voskuil 2004 reported 2 withdrawals due to h. pylori infections (66).

Defecation frequency

Six studies (N=500, age 6 months to 15 years) reported data on defecation frequency, measured 4 weeks to 3 months after start of treatment (60-64, 66). All studies were included in a meta-analysis. Treepongkaruna 2014 reported the defecation frequency per day and all other studies reported frequency per week (64). Therefore, the standardized mean difference (SMD) was used. Meta-analysis showed a statistically significant increase of defecation frequency for PEG compared to lactulose (SMD 1.10, 95% CI 0.13 – 2.06).

Quality of evidence

Risk of bias was graded as very serious for all outcomes. Five out of eight studies (63%) were open label (60, 62, 63, 65, 66). One study had high risk of selective reporting (63). Randomization and allocation methods, attrition bias and selective reporting were rated as unclear in multiple studies, mainly caused by lack of information.

See the GRADE evidence profiles of the included studies.

Overall quality of the evidence for defecation frequency was graded as 'very low' due to serious risk of bias, very serious inconsistency, and serious imprecision. Inconsistency was graded as very serious, because heterogeneity was very high ($I^2 = 96\%$). Therefore, sensitivity analysis was performed, excluding Jarzebicka 2019 from the meta-analysis, still resulting in a significant difference favoring PEG (SMD 0.34, 95% CI 0.14 to 0.53) (62).

Heterogeneity was $I^2=0\%$ and inconsistency would therefore be graded as 'not serious'. Without Jarzebicka, imprecision would also be graded as 'not serious', leading to an overall quality assessment of 'moderate' instead of 'very low'. No clinical explanation was found for the heterogeneity, therefore Jarzebicka could not be excluded from the primary analysis.

Conclusions with overall certainty of evidence

Low	<i>Outcome measure: treatment success (as defined by the authors)</i> Treatment with PEG may lead to more treatment success at study end compared to lactulose in children aged 6 months – 18 years old with FC.
Low	<i>Outcome measure: withdrawal due to adverse events</i> There may be no difference in the occurrence of withdrawals due to adverse events for treatment with PEG compared to lactulose in children aged 6 months – 15 years old with FC.
Very low	<i>Outcome measure: Defecation frequency</i> No conclusions can be drawn for improvement of defecation frequency per week regarding the treatment with PEG compared to lactulose in children aged 6 months – 15 years old with FC.
Overall certainty of evidence* = very low	

* The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence

1.c PEG vs magnesium hydroxide

Four studies compared PEG with magnesium hydroxide (N=271, age 1 to 18 years) (63, 68-70).

Primary outcomes

Treatment success

Two studies predefined 'treatment success' (63, 70). Saneian 2012 did not report data for treatment success. Ratanamongkol 2009 (N=94, age 1 to 4 years) defined treatment success as 'the proportion of patients who had three or more bowel movements per week, two or less episodes of fecal incontinence per month, and no painful defecation, with or without laxative therapy' measured after 4 weeks of treatment. The study reported a significant difference in treatment success favoring PEG, with 42/47 in the PEG group and 28/47 in the magnesium hydroxide group (RR 1.50, 95% CI 1.16 - 1.94).

Withdrawals due to adverse events

Three studies (N=211, age 1 to 18 years) reported withdrawals due to adverse events at study end and were included in a meta-analysis (68-70). Follow-up duration ranged from 4 weeks to 12 months. 6/103 withdrawals due to adverse events were reported for PEG and 18/108 for magnesium hydroxide. Meta-analysis showed a significant difference favoring PEG (RR 0.38, 95% CI 0.16 – 0.92). If reasons of withdrawals were not provided it was assumed that patients withdrew due to an adverse event, which was the case in 4 patients for PEG and for 14 patients using magnesium hydroxide. Gomes 2011 reported 5 adverse events in the magnesium hydroxide group (vomiting upon administration N=5). Loening-Baucke reported 1 patient who was allergic to PEG and therefore withdrew from the study. Ratanamongkol et al reported 1 adverse event (acute bronchitis) in the PEG group.

Defecation frequency

Four studies (N=271, age 1 to 18 years) reported data on defecation frequency, measured 4 weeks to 12 months after start of treatment (63, 68-70). All studies reported defecation frequency per week and were included in a meta-analysis. Meta-analysis did not show a statistically significant increase of defecation frequency per week for PEG compared to magnesium hydroxide (MD -0.02, 95% CI -1.20 to 1.16).

Quality of evidence

All studies were open label and therefore given high risk for performance and detection bias. Saneian 2012 was rated high risk for selective reporting and Gomes 2011 was rated high risk for attrition bias. There were no studies with low risk of bias across all domains.

See the GRADE evidence profiles of the included studies.

Conclusions with overall certainty of evidence

Very low	<i>Outcome measure: treatment success (as defined by the authors)</i> No conclusion can be drawn for treatment success regarding the treatment with PEG compared to magnesium hydroxide in children aged 1 – 4 years with FC.
Low	<i>Outcome measure: withdrawal due to adverse events</i> Treatment with PEG may lead to less withdrawals due to adverse events compared to magnesium hydroxide in children aged 1 – 18 years with FC.
Very low	<i>Outcome measure: Defecation frequency</i> No conclusion can be drawn for improvement of defecation frequency per week regarding the treatment with PEG compared to magnesium hydroxide in children aged 1 – 18 years with FC.
Overall certainty of evidence* = very low	

* The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence

1.d PEG vs Sodium picosulfate

One study (Cassettari 2019) compared PEG with sodium picosulfate (N=33, age 5 to 10 years) (71).

Primary outcomes

Treatment success

Treatment success was not reported.

Withdrawals due to adverse events

Withdrawals due to adverse events were not reported.

Defecation frequency

Defecation frequency was reported as a dichotomous outcome, defined as the number of patients with more than 3 bowel movements per week after 8 weeks of treatment. No significant difference was found between both interventions (RR 1.33, 95% CI 0.71 – 2.50).

Quality of evidence

Method of allocation was not properly described and therefore rated unclear risk of bias for allocation concealment. All other domains were rated low risk of bias.

See the GRADE evidence profiles of the included study.

Conclusions with overall certainty of evidence

Low	<i>Outcome measure: Defecation frequency</i> There may be no difference for improvement of defecation frequency per week regarding the treatment with PEG compared to sodium picosulfate in children aged 5 – 10 years with FC.
Overall certainty of evidence* = low	

* The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence

1.e PEG vs sodium picosulfate + fibers

One study (Cassettari 2019) compared PEG with the combination of sodium picosulfate and fibers (N=32, age 5 to 10 years) (71). Cassettari 2019 compared PEG with green banana biomass, with sodium picosulfate and green banana biomass in combination with either of the laxatives. Green (unripe) banana contains a high amount of fiber and a high concentration of amylase-resistant starch, which is not digested or absorbed in the intestine, resulting in an increase of intraluminal fluid.

Primary outcomes

Treatment success

Treatment success was not reported.

Withdrawals due to adverse events

Withdrawals due to adverse events were not reported.

Defecation frequency

Defecation frequency was reported as a dichotomous outcome, defined as the number of patients with more than 3 bowel movements per week after 8 weeks of treatment. A significant difference was found in favor of the group treated with sodium picosulfate and fiber (RR 0.67 95% CI 0.45 – 0.99).

Quality of evidence

Method of allocation was not properly described and therefore rated unclear risk of bias for allocation concealment. All other domains were rated low risk of bias.

See the GRADE evidence profiles of the included study.

Conclusions with overall certainty of evidence

Low	<i>Outcome measure: Defecation frequency</i> The combination of sodium picosulfate with fibers may lead to more patients with 3 or more bowel movements per week compared to the treatment with PEG in children aged 5 – 10 years with FC.
Overall certainty of evidence* = low	

* The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence

1.f PEG + fibers vs sodium picosulfate

One study (Cassettari 2019) compared treatment with the combination of PEG and fibers with treatment of sodium picosulfate alone (N=33, age 5 to 10 years) (71).

Primary outcomes

Treatment success

Treatment success was not reported.

Withdrawals due to adverse events

Withdrawals due to adverse events were not reported.

Defecation frequency

Defecation frequency was reported as a dichotomous outcome, defined as the number of patients with more than 3 bowel movements per week after 8 weeks of treatment. No significant difference was found between both interventions (RR 0.63, 95% CI 0.35 – 1.12).

Quality of evidence

Method of allocation was not properly described and therefore rated unclear risk of bias for allocation concealment. All other domains were rated low risk of bias.

See the GRADE evidence profiles of the included study.

Conclusions with overall certainty of evidence

Low	<i>Outcome measure: Defecation frequency</i> There may be no difference for improvement of defecation frequency per week regarding the treatment with PEG compared to sodium picosulfate in children aged 5 – 10 years with FC.
Overall certainty of evidence* = low	

* The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence

1.g PEG vs Liquid paraffin

Two studies compared PEG with liquid paraffin (N=286, age 1 to 12 years). Liquid paraffin is also known as mineral oil and is classified as a lubricant (72, 73).

Primary outcomes

Treatment success

Rafati et al defined treatment success in their study, however the definition was unclear and results could not be interpreted (72). Therefore, no data on treatment success for the comparison of PEG and liquid paraffin is available.

Withdrawals due to adverse events

One study reported withdrawals due to adverse events at study end (N=160, age 2 to 12 years) (72). Follow-up was 4 months. If reasons for withdrawals were not provided it was assumed that patients withdrew due to an adverse event. This was the case for two patients in the liquid paraffin group. Rate of withdrawals due to adverse reactions after four months was reported in the study as mean (SD), with 0.3 (0.5) and 1.5 (1.1) for PEG and liquid

paraffin respectively. No absolute numbers per group were provided after contacting the authors.

Defecation frequency

Two studies (N=261, age 1 to 12 years) reported data on defecation frequency, measured 1 month and 4 months after start of treatment (72, 73). Both studies reported defecation frequency per week and were included in a meta-analysis. Meta-analysis did not show a statistically significant increase of defecation frequency per week for PEG compared to liquid paraffin (MD 0.65, 95% CI -0.33 to 1.62).

Quality of evidence

See the GRADE evidence profiles of the included studies.

Conclusions with overall certainty of evidence

Very low	<i>Outcome measure: withdrawal due to adverse events</i> No conclusion can be drawn for withdrawals due to adverse events regarding the treatment with PEG compared to liquid paraffin in children aged 2 – 12 years with FC.
Very low	<i>Outcome measure: Defecation frequency</i> No conclusion can be drawn for improvement of defecation frequency per week regarding the treatment with PEG compared to liquid paraffin in children aged 1 – 12 years with FC.
Overall certainty of evidence* = very low	

* The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence

1.h PEG vs microenema

One study compared PEG to a microenema (N=158, age 6 months – 4 years) (74). This study investigated Promelaxin microenema (volume 4ml), containing honey and polysaccharides. The microenema is believed to enhance bowel movement and to protect the rectal mucosa during passage of stool. The product was investigated as maintenance therapy: children were treated daily for 2 weeks with either PEG or microenema and consequently for 6 more weeks with 'on demand' treatment by either PEG or microenema. On demand treatment was defined as the need for PEG or Promelaxin (according to the randomized arm) after 48 hours without a defecation.

Treatment success

Treatment success was predefined as 'at least 3 defecations per week and an average increase of at least one evacuation per week as compared to baseline after two weeks of treatment' and measured after 2 weeks of treatment. Treatment success was reported in 43/77 of the patients in the PEG group and 55/76 in the enema group. Significant difference was reported in favor of enemas (RR 0.77, 95% CI 0.61 – 0.98).

Withdrawals due to adverse events

17/77 withdrawals due to adverse events were reported in the PEG group. Reasons for withdrawal included 14 consent withdrawals (N=14), not returning for visit (N=2) and safety reason not further explained (N=1). 24/76 withdrawals due to adverse events were reported in the enema group. Reasons for withdrawal included 21 consent withdrawals (N=21), adverse event or severe adverse event not further explained (N=2), not returning to visit (N=1). No significant differences were reported (RR 0.70, 95% CI 0.41 – 1.19).

Defecation frequency

No data reported on defecation frequency as separate outcome.

Quality of evidence

The study could not be blinded, therefore performance and assessment bias were rated as high risk. Other bias was rated as high risk because after the initial 14 days of treatment, the participants received self-directed variable amounts of the agent, which could have affected the composition of the treatment groups.

See the GRADE evidence profiles of the included studies.

Conclusions with overall certainty of evidence

Very low	<i>Outcome measure: treatment success (as defined by the authors)</i> No conclusion can be drawn for treatment success regarding the treatment with PEG compared to microenemas in children aged 6 months – 4 years with FC.
Very low	<i>Outcome measure: withdrawal due to adverse events</i> No conclusion can be drawn for the occurrence of withdrawals due to adverse events regarding the treatment with PEG compared to microenemas in children aged 6 months – 4 years with FC.
Overall certainty of evidence* = very low	

* The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence

1.i PEG4000 vs PEG3350 + electrolytes

Two studies compared PEG4000 to PEG3350 with electrolytes (N=197, age 6 months to 16 years) (75, 76). Bekkali 2018 treated children 52 weeks and Savino 2012 4 weeks.

Treatment success

Both studies predefined 'treatment success' (75, 76). Bekkali 2018 (N=97, age 6 months to 16 years) defined treatment success as 'defecation frequency of ≥ 3 per week with < 1 episode of fecal incontinence per week' and Savino 2012 as 'resolution of fecal impaction and adequate relief of constipation in terms of normalized frequency (≥ 3 defecations per week)'. Savino 2012 did not report any absolute numbers that could be used for analysis (76). Bekkali 2018 reported treatment success in 22/49 children in the PEG4000 group and 24/48 in the group with electrolytes, resulting in no significant difference between both groups (RR 0.90, 95% CI 0.59 – 1.37) (75).

Withdrawals due to adverse events

Both studies reported withdrawals due to adverse events at study end (75, 76). Follow-up duration ranged from 4 to 52 weeks. Of all withdrawals, four patients were counted as withdrawals due to an adverse in the PEG4000 group (N=99). Reasons were unclear. In the group with electrolytes 10 patients were counted as withdrawals due to an adverse event. One patients was non-compliant to the treatment and one patient reported abdominal pain. Reasons were unclear for the remaining patients. Meta-analysis of both studies did not show a significant difference between both groups (RR 0.42, 95% CI 0.15 – 1.19).

Defecation frequency

Both studies reported data on defecation frequency per week, measured after 4 weeks of treatment and 52 weeks of treatment (75, 76). Both studies were included in a meta-analysis, reporting no significant difference between both groups (MD 0.15, 95% CI -3.37 – 3.08).

Quality of evidence

Bekkali 2018 did not report reasons for all dropouts so attrition bias was rated as high risk (75). All other domains were rated as low risk. Savino 2012 was an open label study and therefore performance and assessment bias were rated as high risk (76). Other bias was rated as unclear, because baseline demographics of dropout were not included.

See the GRADE evidence profiles of the included studies.

Conclusions with overall certainty of evidence

Low	<i>Outcome measure: treatment success (as defined by the authors)</i> There may be no difference for treatment success regarding treatment with PEG4000 without electrolytes compared PEG3350 with electrolytes in children aged 6 months – 16 years with FC.
Very low	<i>Outcome measure: withdrawal due to adverse events</i> No conclusion can be drawn for the occurrence of withdrawals due to adverse events regarding the treatment with PEG4000 without electrolytes compared to PEG3350 with electrolytes in children aged 6 months – 16 years with FC.
Very low	<i>Outcome measure: Defecation frequency</i> No conclusion can be drawn for improvement of defecation frequency regarding treatment with PEG4000 without electrolytes compared to PEG3350 with electrolytes in children aged 6 months – 16 years with FC.
Overall certainty of evidence* = very low	

* The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence

1.j PEG vs fibers

Two studies compared PEG with fibers (N=180, age 4 to 10 years) (71, 77). Different types of fibers were investigated in the included studies. Quitadamo 2012 compared PEG to a mixture of acacia fiber, psyllium fiber (67.7% and 17.3%, respectively), and fructose (77). Cassettari 2019 compared PEG with green banana biomass (71).

Primary outcomes

Treatment success

Quitadamo 2012 was the only study who predefined 'treatment success' (N = 100, age 4 to 10 years), therefore meta-analysis was not possible (77). Treatment success was defined as '3 or more bowel movements per week, 2 or higher stool consistency grade on Bristol Stool Form Scale, absence of fecal incontinence, abdominal pain, pain on defecation, and rectal bleeding' and was measured at 8 weeks after start of intervention. Treatment success was reported in 39/50 patients in the PEG group and in 28/50 patients in the fiber mixture group, showing a significant difference between both groups in favor of PEG (RR 1.39, 95% CI 1.05 – 1.85).

Withdrawals due to adverse events

Quitadamo 2012 (N = 100, age 4 – 10 years) reported withdrawals due to adverse events and was included in a meta-analysis (77). Follow-up duration was 8 weeks. In the PEG group 1/50 patients was lost to follow up and no reason was provided and therefore counted withdrawal due to an adverse event. No withdrawals due to adverse events were reported in the fiber group (RR 1.50, 95% CI 0.20 – 12.42).

Defecation frequency

Both studies (N=180, age 4 to 10 years) reported data on defecation frequency, measured 8 weeks after start of treatment (71, 77). Cassettari 2019 reported defecation frequency as a dichotomous outcome, defined as the number of patients with more than 3 bowel movements per week after 8 weeks of treatment (71). No significant difference was found between both interventions (RR 1.04, 95% CI 0.59 - 1.83). Quitadamo 2012 reported mean defecation frequency per week after 8 weeks of treatment and showed no significant difference between both groups (MD 0.20, 95% CI -0.64 – 1.04) (77).

Cassettari 2019 also compared the additional effect of PEG to treatment with green banana biomass (N = 31, age 5 to 10 years), but no significant difference was reported for defecation frequency after 8 weeks of treatment (RR 1.25, 95% CI 0.76 – 2.06) (71).

Quality of evidence

Quitadamo 2012 was an open label study and therefore was rated high risk for performance and assessment bias (77). No protocol was available and therefore selective reporting was rated as unclear. Quitadamo 2012 and Cassettari 2019 did not properly explain their method of allocation and were rated as unclear risk of allocation concealment (71, 77).

See the GRADE evidence profiles of the included studies.

Conclusions with overall certainty of evidence

Very low	<i>Outcome measure: treatment success (as defined by the authors)</i> No conclusion can be drawn for treatment success regarding the treatment with PEG compared to a mixture of fibers in children aged 4 - 10 years with FC.
Very low	<i>Outcome measure: withdrawal due to adverse events</i> No conclusion can be drawn for withdrawals due to adverse events regarding the with PEG compared to a mixture of fibers in children aged 4 – 10 years with FC.
Low	<i>Outcome measure: Defecation frequency</i> There may be no difference in improvement of defecation frequency per week regarding the treatment with PEG compared to different fibers in children aged 4 – 10 years with FC.

Overall certainty of evidence* = very low

* The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence

1.k PEG + fibers vs fibers alone

One study compared PEG combined with green banana biomass to green banana biomass alone (N=31, age 5 to 10 years) (71).

Primary outcomes

Treatment success

Not reported

Withdrawals due to adverse events

Not reported

Defecation frequency

Defecation frequency was reported as a dichotomous outcome, defined as the number of patients with more than 3 bowel movements per week after 8 weeks of treatment. No significant difference was reported for defecation frequency after 8 weeks of treatment (RR 1.25, 95% CI 0.76 – 2.06).

Quality of evidence

Method of allocation was not properly described and therefore rated unclear risk of bias for allocation concealment. All other domains were rated low risk of bias.

See the GRADE evidence profiles of the included studies.

Conclusions with overall certainty of evidence

Low	<i>Outcome measure: Defecation frequency</i> There may be no difference in improvement of defecation frequency per week regarding the treatment with PEG additional to fibers compared to fibers alone in children aged 5 – 10 years with FC.
Overall certainty of evidence* = low	

* The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence

1.l PEG vs prebiotic / 1.m PEG vs prebiotics + probiotics / 1.n PEG + probiotics vs prebiotics

One study (N=144, age 2 – 12 years) compared PEG to prebiotics (78). The same study also compared the addition of probiotics to both groups, so four groups were compared: (1) PEG alone, (2) prebiotics alone, (3) PEG + probiotics, and (4) probiotics + prebiotics. Probiotics consisted of a mixture of different strains: *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus*, and *Bifidobacterium infantis*. Prebiotics consisted of psyllium.

Treatment success

Not reported.

Withdrawals due to adverse events

Not reported

Defecation frequency

Mean defecation frequency per week was reported after three weeks of treatment. Significant difference was reported for PEG compared to prebiotics in favor of PEG (MD 1.41, 95%CI 1.20 - 1.62). Significant difference was also reported for PEG compared to prebiotics + probiotics in favor of PEG (MD 0.75, 95% CI 0.36 - 1.14). PEG + probiotics compared to prebiotics alone also showed significant difference in favour of PEG + probiotics (MD 1.55, 95% CI 1.37 - 1.73).

Quality of evidence

Randomization and allocation methods were not properly described and therefore rated unclear risk of bias. No information regarding dropouts was provided and attrition is rated therefore as unclear risk. No protocol was available and safety data was not reported, therefore selective reporting was rated unclear risk of bias.

See the GRADE evidence profiles of the included studies.

Conclusions with overall certainty of evidence

PEG vs prebiotics

Low	<i>Outcome measure: Defecation frequency</i> Treatment with PEG may lead to higher defecation frequency per week compared to prebiotics in children aged 2 – 12 years with FC.
Overall certainty of evidence* = low	

* The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence

PEG vs prebiotics + probiotics

Low	<i>Outcome measure: Defecation frequency</i> Treatment with PEG may lead to higher defecation frequency per week compared to a combination of prebiotics and probiotics in children aged 2 – 12 years with FC.
Overall certainty of evidence* = low	

* The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence

PEG + probiotics vs prebiotics

Low	<i>Outcome measure: Defecation frequency</i> Treatment with PEG with the addition of probiotics may lead to higher defecation frequency per week compared to prebiotics in children aged 2 – 12 years with FC.
Overall certainty of evidence* = low	

* The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence

1.o PEG vs herbal medicine

Seven studies compared PEG with herbal medicines (N=741, age 1 to 18 years) (79-85). Different types of herbal medicines were included in the studies. Dehghani 2019 investigated black strap molasses, which is a sugarcane extract and used in Persian medicine (79). Esmaeilidooki 2016 investigated Cassia fistula, which contains antioxidants such as flavonoids, flavan-3-ol derivatives, and anthraquinones and is used in Persian medicine (80). Anthraquinone is probably responsible for the laxative effect. Imanieh 2022 investigated

Rosa damascena with brown sugar (81). Rosa damascena, also known as damask rose, is used in Iran and it is thought that it has an osmotic and prokinetic effect. Saneian 2021 investigated Golghand®, which is composed of honey and petals of Rosa damascena (84). Nasri 2022 investigated LaxaPlus Barij® syrup, which is used in traditional Iranian medicine and prepared from the extract of jujube, rose, asparagus, violet flower, borage, quince seeds, and Cordia myxa fruit (82). Its laxative effect is caused by its mucilage-polysaccharide compounds. Nimrouzi 2015 investigated flaxseed (D. Sophia seed), a commonly used medical herb in traditional Persian medicine (83). Mechanism of action is not clear yet, but it is believed that the seeds may act as a stool softener and bowel smooth muscle relaxant. Tavassoli 2021 investigated Viola Flower Syrup, a medicinal herb used in Persian medicine (85). The exact mechanism of action is still unclear, but it is thought that it has a prokinetic effect.

Primary outcomes

Treatment success

Four studies predefined 'treatment success' (79-81, 83). All studies (N = 421, age 1 to 18 years) reported data for treatment success and were included in a meta-analysis. Definitions of treatment success were 'no longer fulfilling Rome III/IV criteria' and 'improvement of constipation for at least 3 bowel movements, soft stool and convenient defecation, no fecal incontinence and bloody stool per week as well as not meeting the Rome III criteria for constipation anymore after the third week.' Treatment success was measured at 4 weeks in three studies (79-81) and at 8 weeks in one study (83). Meta-analysis did not show a significant difference in treatment success in favor of PEG compared to herbal medicine (RR 0.98, 95% CI 0.86 – 1.12).

Withdrawals due to adverse events

All seven studies (N=741, age 1 to 18 years) reported withdrawals due to adverse events and were included in a meta-analysis (79-85). Follow-up duration ranged from 4 to 8 weeks. In the PEG group 12/374 withdrawals due to adverse events were reported, compared to 8/367 in the herbal medicine group. Meta-analysis did not show a significant difference between both interventions (RR 1.44, 95%CI 0.60 – 3.45). For eight patients in the herbal group and three patients in the PEG group there were no reasons provided for withdrawal. Esmailidooki 2016 reported one patient withdrew due to diarrhea after one day of treatment in the PEG group (80). Tavassoli 2021 reported one patient withdrew due to nausea in the herbal medicine group and two patients due to stomach pain in the PEG group (85). Imanieh 2022 reported one patient withdrew due to abdominal cramps and one due to diarrhea in the PEG group and one patient withdrew due to an oral aphthous ulcer in the herbal group (81).

Defecation frequency

Six studies (N=429, age 2 to 15 years), reported data on defecation frequency, measured 3 weeks to 8 weeks after start of treatment (79-81, 83-85). Four studies reported defecation frequency as a continuous outcome (80, 83-85). Meta-analysis did not show a significant difference between defecation frequency per week for PEG compared to herbal medicine

(MD -1.22, 95% CI -2.79 – 0.34). Two studies reported defecation frequency as a dichotomous outcome (two or fewer defecations per week) and therefore could not be included in the meta-analysis (79, 81). Both studies did not show significant differences between PEG and the herbal intervention for increased defecation frequency after treatment of four weeks.

Quality of evidence

Every study was rated high risk of bias in at least one domain, except for Dehghani 2019. Four studies were open label studies (80, 82, 83, 85). Imanieh 2022 had considerable baseline imbalance between groups for duration of symptoms and was rated high risk for other bias (81).

See the GRADE evidence profiles of the included studies.

Conclusions with overall certainty of evidence

Very low	<i>Outcome measure: treatment success (as defined by the authors)</i> No conclusion can be drawn for treatment success regarding treatment with PEG compared to herbal medicines in children aged 1 – 18 years with FC.
Very low	<i>Outcome measure: withdrawal due to adverse events</i> No conclusion can be drawn for withdrawals due to adverse events regarding treatment with PEG compared to herbal medicines in children aged 1 – 18 years with FC.
Very low	<i>Outcome measure: Defecation frequency</i> No conclusion can be drawn for improvement of defecation frequency regarding treatment with PEG compared to herbal medicines in children aged 1 – 18 years with FC.
Overall certainty of evidence* = very low	

* The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence

1.p PEG vs dry cupping

See the evidence in the non-pharma section (section 5.6.12)

1.q PEG vs manual therapy

See the evidence in the non-pharma section (section 5.6.10)

Overige overwegingen

PEG is een afkorting van polyethyleenglycol. Er zijn twee soorten PEG beschikbaar: PEG 3350 en PEG 4000. Het getal geeft de molecuulgrootte weer. PEG is een macrogol en kan met of zonder elektrolyten worden voorgeschreven. PEG 4000 zonder elektrolyten is ook wel bekend als Forlax®. PEG 3350 met elektrolyten komt voor onder de naam Movicolon Junior®, Movicolon® of Transipeg®. Er zijn twee studies waarbij PEG zonder elektrolyten werd vergeleken met PEG met elektrolyten in kinderen met obstipatie (75, 76). Beide vormen lijken even effectief. Savino 2012 rapporteerde dat 11/42 kinderen in de elektrolytengroep de smaak scoorde als 'slecht' of 'erg slecht' (op een 5 punts Likert schaal van erg goed naar erg slecht) en in de groep zonder elektrolyten was dit maar bij 1/49 kinderen (76).

De studie van Loening-Baucke (PEG vs magnesiumhydroxide) laat verschil zien in het aantal kinderen dat het laxermiddel weigerde tijdens de studie: 2/39 voor PEG 3350 zonder

elektrolyten en 14/40 voor magnesiumhydroxide (69). Ook het aantal kinderen dat stopte tijdens de studies was significant minder voor kinderen die PEG gebruikten: RR 0.38, 95% CI 0.16 - 0.92 (68-70). In alle drie de studies werd PEG zonder elektrolyten gebruikt.

Magnesiumhydroxide en PEG zijn beide osmotische laxantia, maar kans op therapietrouw lijkt op basis van bovengenoemde studies groter voor PEG. Op basis hiervan is het advies om te starten met PEG.

Een studie van lage kwaliteit rapporteerde meer bijwerkingen voor lactulose (35 bijwerkingen in 30 patiënten) in vergelijking met PEG (4 bijwerkingen in 30 patiënten) (63). Een opgeblazen gevoel in de buik (N=17) en buikpijn (N=14) werden het meest frequent gerapporteerd in de lactulose groep.

Het meeste onderzoek is verricht naar de effectiviteit en veiligheid van PEG in vergelijking met andere farmacologische of non-farmacologische interventies. Over het algemeen is kwaliteit van het bewijs laag tot zeer laag. Alleen voor de vergelijking van PEG met placebo kan met redelijke zekerheid gezegd worden dat PEG effectiever is dan placebo. Verder lijkt PEG effectiever dan lactulose wat betreft behandelsucces. De studie van Bekkali 2018 laat zien dat ook langdurig gebruik (52 weken) van PEG bij kinderen vanaf 6 maanden veilig is (75). Er worden geen ernstige bijwerkingen gerapporteerd in de studies. Een grote retrospectieve studie includeerde 13.235 kinderen (jonger dan 2 jaar oud) met obstipatie die waren behandeld met PEG 3350 + elektrolyten in 800 verschillende huisartspraktijken verspreid over het Verenigd Koninkrijk tussen 2003 en 2019 (86). Beschreven bijwerkingen waren buikpijn (0.5%), diarree (3.0%) en braken (4.1%).

Er zijn artikelen verschenen waarin neurologische en gedragsafwijkingen zijn beschreven na inname van PEG. Er is echter geen bewijs dat PEG tot deze afwijkingen leidt. Wel is er een studie die laat zien dat inname van PEG niet leidt tot verhoogde neurotoxinen (glycol) waarden in het bloed (87).

Aanbeveling

Door de werkgroep wordt PEG aanbevolen als eerste keus in de behandeling van functionele obstipatie bij kinderen. PEG kan zowel met als zonder elektrolyten worden voorgeschreven.

2. Lactulose

Evidence

Eighteen RCT's investigating the efficacy and/or safety of lactulose met the pre-specified inclusion criteria. Eight studies investigated the comparison of PEG versus lactulose. Those studies are discussed in question 5.5.2, section 1.b. Lactulose was compared to placebo, lactitol, magnesium hydroxide, liquid paraffin, as addition to PEG, and to fibers.

2.a Lactulose vs placebo

One study compared lactulose to placebo (N=100, age 2 to 6 years) (88).

Primary outcomes

Treatment success

Treatment success was not reported.

Withdrawals due to adverse events

Withdrawals were reported. Follow-up duration was 6 weeks. No exact reasons were reported for the drop outs and therefore counted as withdrawals due to adverse events. In the lactulose group 4/50 patients dropped out, 2 were lost to follow-up and 2 withdrew consent. In the placebo group 5/50 patients dropped out, 2 were lost to follow-up and 3 withdrew consent. There was no significant difference between both groups (RR 0.8, 95% CI 0.23 – 2.81).

Defecation frequency

Defecation frequency per day was reported as change from baseline after six weeks of treatment. Frequency was reported as 'mean $\pm$ standard deviation (range)'. It was unclear which measure of spread was used, therefore it was unclear how to interpret the data.

Quality of evidence

No protocol or trial registration details were available, therefore selective reporting was rated as unclear risk of bias. All other domains were rated as low risk of bias.

See the GRADE evidence profiles of the included studies.

Conclusions with overall certainty of evidence

Low	<i>Outcome measure: withdrawal due to adverse events</i> There may be no difference in the occurrence of withdrawals due to adverse events for treatment with lactulose compared to placebo in children aged 2 – 6 years with FC.
Overall certainty of evidence* = low	

* The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence

2.b Lactulose vs lactitol

One study compared lactulose to lactitol (N=51, age 8 months – 16 years) (89).

Evidence

Treatment success

Treatment success was not reported.

Withdrawals due to adverse events

Withdrawals due to adverse events were not reported.

Defecation frequency

Mean defecation frequency per week was reported after 30 days of treatment. No significant difference was reported between both groups (MD 0.80, 95% CI 2.55 lower to 0.95 more).

Quality of evidence

The study was open label and performance and assessment bias were rated as high risk of bias. All other domains were rated as unclear risk of bias, predominantly due to lack of information.

See the GRADE evidence profiles of the included studies.

Conclusions with overall certainty of evidence

Very low	<i>Outcome measure: defecation frequency</i> No conclusion can be drawn for improvement of defecation frequency regarding treatment with lactulose compared to lactitol in children aged 8 months – 16 years with FC.
Overall certainty of evidence* = very low	

* The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence

2.c Lactulose vs magnesium hydroxide

One study compared lactulose to magnesium hydroxide (N=90, age 1 – 6 years) (63).

Evidence

Treatment success

Treatment success was predefined as defecation equal or more than 3 times a week without pain and bleeding, in addition with fecal incontinence less than twice a month at the end of one month treatment. Data on treatment success was not reported as per the predefined outcome.

Withdrawals due to adverse events

Withdrawals due to adverse events were not reported.

Defecation frequency

Defecation frequency per week was reported as mean increase in frequency per week after four weeks of treatment. A significant difference was reported in favor of magnesium hydroxide (MD 1.51 higher, 95% CI 0.49 higher to 2.53 higher).

Quality of evidence

The study was open label and performance and assessment bias were rated as high risk of bias. Selective reporting was rated as high risk, because data for treatment success was not reported for how the outcome was predefined. Allocation concealment and attrition bias were rated as unclear.

See the GRADE evidence profiles of the included studies.

Conclusions with overall certainty of evidence

Very low	<i>Outcome measure: defecation frequency</i> No conclusions can be drawn for improvement of defecation frequency regarding the treatment with lactulose compared to magnesium hydroxide in children aged 1 – 6 years with FC.
Overall certainty of evidence* = very low	

* The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence

2.d Lactulose vs liquid paraffin

Two studies compared lactulose to liquid paraffin (N=287, age 2 – 12 years) (90, 91).

Evidence

Treatment success

Both studies predefined 'treatment success' (90, 91). Both studies reported data and were included in a meta-analysis. Farahmand 2007 defined treatment success as 'defecation frequency of 3 or more bowel movements per week and fecal incontinence 1 or less every two weeks'(90). Urganci 2005 defined treatment success as 'more than three bowel movements per week and improvement in stool consistency' (91). Both studies measured treatment success after 8 weeks of treatment. Meta-analysis found no significant difference in treatment success for lactulose compared to liquid paraffin (RR 0.53, 95% CI 0.18 – 1.51)

Withdrawals due to adverse events

Urganci 2005 reported no withdrawals (91). Farahmand 2007 reported 17/120 withdrawals in the lactulose group and 20/127 in the liquid paraffin group (90). For all withdrawals the reason was 'lost to follow-up' and therefore counted as withdrawals due to adverse events. Meta-analysis showed no significant difference between both groups (RR 0.90, 95% CI 0.50-1.63).

Defecation frequency

Both studies reported data on mean defecation frequency per week after 8 weeks of treatment (90, 91). Meta-analysis showed a significant difference in favor of liquid paraffin compared to lactulose for defecation frequency per week (MD 4.94 higher, 95% CI 4.28 higher to 5.61 higher).

Quality of evidence

Both studies were open label and performance and assessment bias were rated as high risk (90, 91). Urganci 2005 reported no safety data and selective reporting was rated as high risk (91). All other domains in both studies were rated as unclear, except for the domain 'other bias'.

See the GRADE evidence profiles of the included studies.

Conclusions with overall certainty of evidence

Very low	<i>Outcome measure: treatment success (as defined by the authors)</i> No conclusion can be drawn for treatment success regarding treatment with lactulose compared to liquid paraffin in children aged 2 – 12 years with FC.
Very low	<i>Outcome measure: withdrawal due to adverse events</i> No conclusion can be drawn for the occurrence of withdrawals due to adverse events regarding treatment with lactulose compared to liquid paraffin in children aged 2 – 12 years with FC.
Very low	<i>Outcome measure: Defecation frequency</i>

	No conclusion can be drawn for improvement of defecation frequency regarding treatment with lactulose compared to liquid paraffin in children aged 2 – 12 years with FC.
Overall certainty of evidence* = very low	

* The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence

2.e Lactulose vs fibers

Two studies (Kokke 2008 and Üstündağ 2010) compared lactulose to fibers (N=208, age 1 – 16 years) (92, 93). In one study both groups received a yoghurt drink containing either a fiber mixture or lactulose (92). The fiber mixture consisted of transgalacto-oligosaccharides, inulin, soy fiber, and resistant starch. Üstündağ 2010 investigated partially hydrolyzed guar gum (PHGG), which is a fiber source with low viscosity and is completely fermented in the colon (93).

Evidence

Treatment success

Üstündağ 2010 predefined 'treatment success', however no data were reported (93).

Withdrawals due to adverse events

Both studies reported withdrawals (92, 93). 5/105 withdrawals due to adverse events were reported in the lactulose group, reasons were not reported in 4 patients and 1 patient was lost to follow-up. 5/100 withdrawals due to adverse events were reported in the fiber group, reasons were not reported in 4 patients and 1 patient was lost to follow-up. There was no significant difference between both groups for the occurrence of withdrawals due to adverse events in both groups (RR 0.99, 95% CI 0.29 – 3.36).

Defecation frequency

Kokke 2008 reported defecation frequency per week, however no measure of spread was reported and therefore data could not be included in a meta-analysis (92). Üstündağ 2010 reported mean defecation frequency per week after 4 weeks of treatment (N=61, age 4 – 16 years) (93). Defecation frequency was significantly higher in favor of the lactulose group compared to the PHGG group (MD 1.00 higher, 95% CI 0.28 higher to 1.72 higher).

Quality of evidence

Both studies were rated high risk of bias for selective reporting due to not reporting data for the predefined outcomes (92, 93). Üstündağ 2010 was an open label study and performance and assessment bias were rated as high risk (93). Üstündağ 2010 reported no reasons for drop outs and therefore attrition bias was rated as high risk. Allocation concealment and other bias were rated as unclear risk for both studies.

See the GRADE evidence profiles of the included studies.

Conclusions with overall certainty of evidence

Very low	<i>Outcome measure: withdrawal due to adverse events</i> No conclusion can be drawn for the occurrence of withdrawals due to adverse events regarding treatment with lactulose compared to different fibers in children aged 1 – 16 years with FC.
Very low	<i>Outcome measure: Defecation frequency</i> No conclusion can be drawn for improvement of defecation frequency regarding treatment with lactulose compared to different fibers in children aged 4 – 16 years with FC.
Overall certainty of evidence* = very low	

* The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence

2.f Lactulose as addition to PEG

One study compared treatment with lactulose as addition to PEG to treatment with PEG alone (N=200, age 1 – 12 years) (94).

Evidence

Treatment success

Treatment success was predefined as '3 or more bowel movements per week and 2 or less episodes of fecal incontinence per month without abdominal pain' after one month of treatment. Treatment success was reported in 87/100 children in the PEG + lactulose group, and in 70/100 children in the PEG group, showing a significant difference in favor of PEG + lactulose compared to PEG alone (RR 1.24, 95% CI 1.07 – 1.44).

Withdrawals due to adverse events

7/100 withdrawals due to adverse events were reported in the PEG + lactulose group. Reasons were 'side effects attributed to lactulose', however it was not specified what kind of side effects. No withdrawals due to adverse events were reported for the PEG group. No significant difference between both groups was shown (RR 15.00 (0.87 – 259.16)).

Defecation frequency

Defecation frequency was not reported.

Quality of evidence

The study was open label and performance and assessment bias were rated as high risk. Allocation concealment was not properly described, reasons for drop out were not reported per group and no protocol was available, therefore allocation concealment, attrition bias and selective reporting were rated as unclear risk.

See the GRADE evidence profiles of the included studies.

Conclusions with overall certainty of evidence

Very low	<i>Outcome measure: treatment success (as defined by the authors)</i> No conclusion can be drawn for treatment success regarding treatment with lactulose as addition to PEG compared to PEG alone in children aged 1 - 12 years with FC.
Very low	<i>Outcome measure: withdrawal due to adverse events</i> No conclusion can be drawn for the occurrence of withdrawals due to adverse events regarding treatment with lactulose as addition to PEG compared to PEG alone in children aged 1 - 12 years with FC.
Overall certainty of evidence* = very low	

* The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence

2.g Lactulose vs probiotics

Two studies compared lactulose to different probiotic strains (N=172, age 6 months to 16 years) (95, 96). Lee 2022 studied the use of the probiotic *S. boulardii* and Olgaç 2013 the probiotic *L. reuteri*.

Evidence

Treatment success

One study (N=119, age 6 months – 10 years) predefined treatment success as 3 or more defecations per week, and in toilet trained children having no fecal incontinence episodes (95). Time of measurement was after 12 weeks of treatment. Treatment success was reported in 18/69 patients in the lactulose group and 4/50 patients in the probiotic group, showing a significant difference in favor of lactulose (RR 3.26, 95% CI 1.18 – 9.05).

Withdrawals due to adverse events

Both studies reported withdrawals due to adverse events (N=172, age 6 months to 16 years). 53/97 withdrawals due to adverse events were reported in the lactulose group (95, 96). 47 were lost to follow-up and therefore counted as withdrawals due to adverse events. 3 patients changed medication during the study, which could be due to poor treatment outcome, poor compliance, and/or side effects but this was not specified. 3 patients withdrew due to abdominal pain, flatulence and diarrhea. 50/75 patients withdrew due to adverse events in the probiotic groups. 50 were lost to follow-up and therefore counted as withdrawals due to adverse events. 23 patients changed medication during the study. A significant difference was shown in favor of lactulose for the occurrence of withdrawals due to adverse events (RR 0.76, 95% CI 0.64 – 0.92).

Defecation frequency

Both studies reported mean defecation frequency per week, measured after 2 and 4 weeks of treatment (95, 96). Both studies were included in a meta-analysis, showing no significant difference between both treatments (MD 0.20 lower, 95% CI 0.86 lower to 0.46 higher).

Quality

Both studies were open label and performance and assessment bias were rated as high risk (95, 96). Attrition bias was rated as high risk for Lee 2022, due to a high amount of drop-outs, and imbalance between both groups of more than 20% and because reasons for drop out

were not specified for each group (95). Allocation concealment was rated as unclear risk of bias for both studies.

See the GRADE evidence profiles of the included studies.

Conclusions with overall certainty of evidence

Very low	<i>Outcome measure: treatment success (as defined by the authors)</i> No conclusion can be drawn for treatment success regarding treatment with lactulose compared to probiotics in children aged 6 months – 10 years with FC.
Very low	<i>Outcome measure: withdrawal due to adverse events</i> No conclusion can be drawn for the occurrence of withdrawals due to adverse events regarding treatment with lactulose compared to probiotics in children aged 6 months – 16 years with FC.
Very low	<i>Outcome measure: Defecation frequency</i> No conclusion can be drawn for improvement of defecation frequency regarding treatment with lactulose compared to probiotics in children aged 6 months – 10 years with FC.
Overall certainty of evidence* = very low	

* The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence

Overige overwegingen

Eén studie van lage kwaliteit rapporteerde meer bijwerkingen voor lactulose (35 bijwerkingen in 30 patiënten) in vergelijking met PEG (4 bijwerkingen in 30 patiënten) (63). Een opgeblazen gevoel in de buik (N=17) en buikpijn (N=14) werden het meest frequent gerapporteerd in de lactulose groep. Lactulose wordt in het colon gefermenteerd door bacteriële enzymen. Hierbij komen waterstof en korte ketenvetzuren vrij, wat aanleiding kan geven tot bovenstaande bijwerkingen.

Een andere studie, ook van lage kwaliteit, rapporteerde dat 15/100 kinderen in de groep behandeld met een combinatie van PEG en lactulose, bijwerkingen hadden ervaren (94). Deze bijwerkingen werden niet goed beschreven per patiënt, maar alleen benoemd dat kinderen last hadden van bijwerkingen zoals buikpijn, diarree en winderigheid. De andere groep werd alleen behandeld met PEG en hierbij werden geen kinderen gerapporteerd met buikpijn.

PEG lijkt effectiever dan lactulose (zie sectie PEG). De meta-analyse voor PEG in vergelijking met lactulose voor behandelingsucces laat wel zien dat ook lactulose tot succes leidt in 151/297 (51%) van de patiënten. Er is maar 1 studie, van redelijk goede kwaliteit, die lactulose vergelijkt met placebo (88). In de resultaten van deze studie zijn echter de spreidingsmaten onduidelijk weergegeven. De studie rapporteert dat de lactulose groep na 6 weken behandeling een significant hoger gemiddelde van defecatiefrequentie per dag liet zien en een significant betere Bristol Stool Form Scale score in vergelijking met de placebo groep.

Over het algemeen is het wetenschappelijke bewijs voor lactulose van slechte kwaliteit en zijn bijna alle resultaten met zeer geringe zekerheid te interpreteren. Door het gebrek aan placebogecontroleerde studies is het moeilijk om een uitspraak te doen over de daadwerkelijke effectiviteit van lactulose. Echter laten de studies die PEG met lactulose vergelijken ook een behandelingsucces score van 51% zien in de lactulose groep. Daarbij is er

veel ervaring met het gebruik van lactulose en uit de studies blijkt dat er geen ernstige bijwerkingen van lactulose zijn gerapporteerd.

Aanbeveling

Door de werkgroep wordt het gebruik van lactulose als tweede keus medicijn geadviseerd in de behandeling van functionele obstipatie bij kinderen.

3. *Magnesium hydroxide*

Evidence

See section 1.c for the summary of evidence and conclusions for the comparison of magnesium hydroxide to PEG. See section 2.c for the summary of evidence and conclusions of magnesium hydroxide compared to lactulose.

Two RCT's (Bu 2007 and Kubota 2020) investigating the efficacy and/or safety of magnesium oxide met the pre-specified inclusion criteria (N=105, age 0 – 10 years) (97, 98).

Magnesium oxide and magnesium hydroxide are both discussed below, because magnesium oxide is the active component in magnesium hydroxide.

3.a Magnesium oxide vs probiotics

Two studies compared magnesium oxide with different probiotic strains (N=105, age 0 – 10 years) (97, 98). Bu 2007 investigated the probiotic *L. rhamnosus* and Kubota 2020 *L. reuteri*.

Primary outcomes

Treatment success

One study (N=45, age 0 – 10 years) predefined treatment success as '3 or more spontaneous defecations per week with no episodes of fecal incontinence in the fourth week' (97). No significant difference was found between both interventions (RR 0.93, 95% CI 0.64 - 1.36).

Withdrawals due to adverse events

Kubota 2020 did not report to which group the dropouts were allocated (98). In total, there were 3 dropouts. Bu 2007 (N=45, age 0 – 10 years) reported withdrawals per group (97). 2/18 patients withdrew in the magnesium oxide group and 1/18 in the probiotic group. Reasons were not specified for each patient. In the whole study (also in the placebo group), 2 patients withdrew due to acute gastroenteritis and 2 were lost to follow-up. No significant difference was found (RR. 2.00, 95% CI 0.20 - 20.15) (97).

Defecation frequency

Both studies reported defecation frequency. Kubota 2020 reported defecation frequency as change from baseline to endpoint as least square mean and Bu 2007 as mean defecation frequency per week, both after 4 weeks of treatment. Due to the differences in outcome, studies could not be included in a meta-analysis. Kubota 2020 did not compare the different interventions. Least square mean change from baseline for magnesium oxide and probiotics were 1.54 (95% CI 0.52 – 2.56) and 1.58 (95% CI 0.53 – 2.62), respectively (98). Bu 2007 showed no significant difference between both interventions (MD 0.28 lower, 95% CI 1.14 lower to 0.58 higher) (97).

Quality

Allocation concealment was not described in both studies and therefore rated as unclear risk (97, 98). Both studies did not properly describe reasons for drop out or to which initial groups the dropouts belonged, therefore attrition bias was rated as unclear. No protocol was found for both studies, so selective reporting was rated as unclear risk.

See the GRADE evidence profiles of the included studies.

Conclusions with overall certainty of evidence

Very low	<i>Outcome measure: treatment success (as defined by the authors)</i> No conclusion can be drawn for treatment success regarding treatment with magnesium oxide compared to probiotics in children aged 0 – 10 years with FC.
Very low	<i>Outcome measure: withdrawal due to adverse events</i> No conclusion can be drawn for the occurrence of withdrawals due to adverse events regarding treatment with magnesium oxide compared to probiotics in children aged 0 – 10 years with FC.
Very low	<i>Outcome measure: Defecation frequency</i> No conclusion can be drawn for improvement of defecation frequency regarding treatment with magnesium oxide compared to probiotics in children aged 0 – 10 years with FC.
Overall certainty of evidence* = very low	

* The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence

3.b magnesium oxide vs placebo

One study compared magnesium oxide with placebo (N=27, age 0 – 10 years) (97).

Primary outcomes

Treatment success

Bu 2007 predefined treatment success as '3 or more spontaneous defecations per week with no episodes of fecal incontinence in the fourth week'. A significant difference was found in favor of magnesium oxide (RR 6.50, 95% CI 1.00 - 42.17).

Withdrawals due to adverse events

Bu 2007 (N=45, age 0 – 10 years) reported withdrawals. 2/18 patients withdrew in the magnesium oxide group and 1/9 in the placebo group. Reasons were not specified per patient. In both groups, 2 patients withdrew in total due to acute gastroenteritis and 2 were lost to follow-up. No significant difference was found (RR 1.00, 95% CI 0.10 - 9.61).

Defecation frequency

Bu 2007 reported mean defecation frequency per week, after 4 weeks of treatment. A significant difference was found in favor of magnesium oxide (MD 2.15 higher, 95% CI 1.46 higher to 2.84 higher).

Quality

Allocation concealment was not described and therefore rated as unclear risk. Reasons for drop out were not specified per patient, therefore attrition bias was rated as unclear. No protocol was found, so selective reporting was rated as unclear risk.

See the GRADE evidence profiles of the included studies.

Conclusions with overall certainty of evidence

Very low	<i>Outcome measure: treatment success (as defined by the authors)</i> No conclusion can be drawn for treatment success regarding treatment with magnesium oxide compared to placebo in children aged 0 – 10 years with FC.
Very low	<i>Outcome measure: withdrawal due to adverse events</i> No conclusion can be drawn for the occurrence of withdrawals due to adverse events regarding treatment with magnesium oxide compared to placebo in children aged 0 – 10 years with FC.
Very low	<i>Outcome measure: Defecation frequency</i> No conclusion can be drawn for improvement of defecation frequency regarding treatment with magnesium oxide compared to placebo in children aged 0 – 10 years with FC.
Overall certainty of evidence* = very low	

* The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence

Overige overwegingen

In totaal zijn er 4 studies die PEG met magnesiumhydroxide vergelijken (63, 68-70). Deze studies zijn van lage kwaliteit. Ook is er 1 studie die lactulose met magnesiumhydroxide vergelijkt (63). Op basis van het wetenschappelijke bewijs, kunnen er geen conclusies over de effectiviteit van magnesiumhydroxide worden getrokken. De studie van Loening-Baucke (PEG vs magnesiumhydroxide) laat een verschil zien in het aantal kinderen dat het laxeermiddel weigerde tijdens de studie: 2/39 voor PEG en 14/40 voor magnesiumhydroxide (69). Ook het aantal kinderen dat stopte tijdens de studies was significant lager in kinderen die PEG gebruikten: RR 0.38, 95% CI 0.16 - 0.92 (68-70). Magnesiumhydroxide en PEG zijn beide osmotische laxantia, maar kans op therapietrouw lijkt op basis van bovengenoemde studies groter voor PEG. Op basis hiervan heeft de werkgroep de voorkeur om te starten met PEG.

Aanbeveling

Door de werkgroep wordt het gebruik van magnesiumhydroxide geadviseerd als tweede keus medicijn in de behandeling van functionele obstipatie bij kinderen.

4. Sodium picosulfate

Evidence

4.a. PEG vs Sodium picosulfate

See section 1.d

4.b. Sodium picosulfate vs fibers

One study compared sodium picosulfate with fibers (N=32, age 5 to 10 years) (71). The study compared sodium picosulfate with green banana biomass.

Primary outcomes

Treatment success

Treatment success was not reported.

Withdrawals due to adverse events

Withdrawals due to adverse events were not reported.

Defecation frequency

Defecation frequency was reported as a dichotomous outcome, defined as the number of patients with more than 3 bowel movements per week after 8 weeks of treatment. No significant difference was found between both interventions (RR 0.78, 95% CI 0.41 – 1.51).

Quality of evidence

Method of allocation was not properly described and therefore rated unclear risk of bias for allocation concealment. All other domains were rated low risk of bias.

See the GRADE evidence profiles of the included study.

Conclusions with overall certainty of evidence

Low	<i>Outcome measure: Defecation frequency</i> There may be no difference for improvement of defecation frequency per week regarding treatment with sodium picosulfate compared to fibers (green banana biomass) in children aged 5 – 10 years with FC.
Overall certainty of evidence* = low	

* The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence

4.c. Sodium picosulfate + fibers vs fibers

One study compared the combination of sodium picosulfate with fibers to fibers alone (N=31, age 5 to 10 years) (71). Fibers consisted of green banana biomass.

Primary outcomes

Treatment success

Treatment success was not reported.

Withdrawals due to adverse events

Withdrawals due to adverse events were not reported.

Defecation frequency

Defecation frequency was reported as a dichotomous outcome, defined as the number of patients with more than 3 bowel movements per week after 8 weeks of treatment. A significant difference was found in favor of the combination of sodium picosulfate with fibers (RR 1.56, 95% CI 1.01 – 2.41).

Quality of evidence

Method of allocation was not properly described and therefore rated unclear risk of bias for allocation concealment. All other domains were rated low risk of bias.

See the GRADE evidence profiles of the included study.

Conclusions with overall certainty of evidence

Low	<i>Outcome measure: Defecation frequency</i> Treatment with sodium picosulfate in combination with fibers may lead to more children with an increased defecation frequency per week compared to fibers alone in children aged 5 – 10 years with FC.
Overall certainty of evidence* = low	

* The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence

Overige overwegingen

Er is maar één RCT die het gebruik van natrium picosulfaat vergelijkt met andere interventies (PEG en een vezelrijke suppletie 'Green banana biomass') (71). De studie is van redelijke kwaliteit, maar vergelijkt vijf groepen met elkaar, waardoor het aantal geïncludeerde kinderen per groep laag is (N totaal = 80). Alle uitkomsten zijn hierdoor beoordeeld als 'erg onnauwkeurig'. De studie rapporteerde geen bijwerkingen voor alle groepen. De vergelijking van natrium picosulfaat met PEG liet geen verschil zien in defecatiefrequentie tussen beide groepen na 8 weken behandeling bij kinderen van 5 – 10 jaar oud. De resultaten van het wetenschappelijk bewijs werden beoordeeld als 'lage zekerheid'.

Bijwerkingen zijn niet goed onderzocht.

Aanbeveling

De werkgroep kan het gebruik van natrium picosulfaat niet adviseren in de behandeling van functionele obstipatie bij kinderen.

5. Bisacodyl

Evidence

There are no RCT's included investigating the efficacy or safety of bisacodyl for the treatment of functional constipation in children.

Overige overwegingen

Een retrospectieve studie onderzocht 164 kinderen (mediaan leeftijd 9 jaar oud) die niet reageerden op conventionele therapie en minimaal 4 weken lang behandeld waren met bisacodyl (99). Conventionele therapie werd in deze studie gedefinieerd als regelmatig gebruik van osmotische laxantia en waarbij stimulerende laxantia alleen werden gebruikt als 'rescue medicatie'. De studie laat zien dat het aantal defecaties per week verdubbelde na behandeling met bisacodyl, van 2 naar 4 defecaties per week ($p < 0.001$). Mediane duur van behandeling was 14 maanden (range 1 – 63 maanden). Succesvolle behandeling (3 of meer defecaties per week aan het eind van behandeling) werd in 94/164 (57%) van de patiënten gerapporteerd. Langere behandeling en lagere dosis bisacodyl waren geassocieerd met succes (mediane duur van 14 maanden in de succesvolle groep en 11 maanden in de niet succesvolle groep, $P=0.002$). 13/164 (8%) van de kinderen rapporteerden last te hebben van bijwerkingen. Deze bestonden voornamelijk uit buikpijn ($n=8$), diarree ($n=4$) en misselijkheid ($n=1$). 5/164 kinderen (3%) moest stoppen met de medicatie als gevolg van bijwerkingen. Indien behandeling niet effectief is, ondanks optimale eerste en tweede keus onderhoudstherapie, is de toevoeging van bisacodyl oraal 1x daags soms zeer effectief gebleken in de praktijk.

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat bisacodyl overwogen kan worden indien behandeling met eerste en tweede keus medicatie niet effectief is in de behandeling van functionele obstipatie bij kinderen.

6. Senna

Evidence

There are no RCT's included investigating the efficacy or safety of senna for the treatment of functional constipation in children.

Overige overwegingen

Een niet gerandomiseerde studie uit 1982 die niet geïnccludeerd is, vergeleek behandeling met senna met paraffine olie bij kinderen van 3 -12 jaar oud (N=37) (100). Senna bleek minder effectief met betrekking tot defecatiefrequentie en fecesincontinentie na drie maanden behandeling. 100% van de kinderen had dagelijkse defecatie in de paraffine olie groep in vergelijking met 72% in de senna groep ($p < 0.05$). 11% van de kinderen in de paraffine olie groep had nog last van dagelijkse fecesincontinentie na 3 maanden, in vergelijking met 50% in de senna groep ($p < 0.05$).

Een literatuur review naar bijwerkingen van senna in de behandeling van kinderen met obstipatie (zowel functioneel als met organische oorzaak) includeerde acht artikelen, bestaande uit case reports en case series (101). Gerapporteerde bijwerkingen bestonden uit peri-anale blaren en ernstige perianale uitslag. Dit kwam voornamelijk voor bij jonge kinderen (< 4 jaar) die nog een luier droegen. Mogelijke oorzaak hiervan is dat de medicatie 's avonds werd gegeven en kinderen hierdoor 's nachts defeceerden, met blaren tot gevolg. De blaren verdwenen wanneer gestopt werd met de behandeling. Dezelfde auteurs hebben ook een retrospectief onderzoek verricht bij 796 kinderen met obstipatie (functionele obstipatie en organische oorzaak voor obstipatie) (101). Bij 2.2% van de kinderen uit deze populatie werden ook blaren en perianale uitslag gerapporteerd. Er werd een correlatie gevonden met hogere doseringen (mediaan van 60 mg/dag) en met kinderen die nog een luier droegen. Ook hier verdwenen de blaren wanneer senna gestopt werd en waren makkelijk te behandelen. Er is verder geen bewijs dat senna onveilig is.

Aanbeveling

De werkgroep kan het gebruik van senna niet adviseren in de behandeling van functionele obstipatie bij kinderen.

7. Liquid paraffin (mineral oil)

Evidence

7.a PEG vs liquid paraffin

See section 1.g

7.b Lactulose vs liquid paraffin

See section 2.d

7.c Liquid paraffin vs herbal medicine

One study compared liquid paraffin with a herbal medicine (N=81, age 4 – 13 years) (102). Herbal medicine consisted of cassia fistula emulsion. It's laxative effect is caused by the anthraquinone derivatives isolated from the pulp of its fruits.

Primary outcomes

Treatment success

Treatment success was predefined as 'not fulfilling Rome III criteria anymore', measured after 3 weeks of treatment. 17/40 patients reached treatment success in the liquid paraffin group and 31/41 in the herbal medicine group. A significant difference was found in favor of herbal medicine (RR 0.56, 95% CI 0.38 - 0.84).

Withdrawals due to adverse events

Withdrawals were reported. 1/40 patients withdrew due to adverse events in the liquid paraffin group. Reason was intolerance of drug because of fever and upper respiratory infection. 0/41 patients withdrew in the herbal medicine group.

Defecation frequency

Mean defecation frequency per week was reported after 3 weeks of treatment. No significant difference between groups was found (MD 4.50 lower, 95% CI 6.88 lower to 2.12 higher).

Quality

The study was open label, therefore performance and assessment bias were rated as high risk. Randomization and allocation were not properly described and rated as unclear risk.

See the GRADE evidence profiles of the included studies.

Conclusions with overall certainty of evidence

Very low	<i>Outcome measure: treatment success (as defined by the authors)</i> No conclusion can be drawn for treatment success regarding treatment with liquid paraffin compared to herbal medicine in children aged 4 - 13 years with FC.
Very low	<i>Outcome measure: withdrawal due to adverse events</i> No conclusion can be drawn for the occurrence of withdrawals due to adverse events regarding treatment with liquid paraffin compared to herbal medicine in children aged 4 – 13 years with FC.
Very low	<i>Outcome measure: Defecation frequency</i> No conclusion can be drawn for improvement of defecation frequency regarding treatment with liquid paraffin compared to herbal medicine in children aged 4 – 13 years with FC.
Overall certainty of evidence* = very low	

* The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence

7.d Liquid paraffin vs synbiotics

One study compared liquid paraffin with synbiotics (N=97, age 4 – 12 years) (103). Synbiotics consisted of 1×10^9 CFU multispecies probiotics (*L. casei*, *L. rhamnosus*, *S. thermophilus*, *B. breve*, *L. acidophilus*, *B. infantis*) and fructo-oligosaccharides.

Primary outcomes

Treatment success

Treatment success was predefined as '3 or more defecations per week, two or less fecal incontinence episodes per month and no abdominal pain', measured after 4 weeks of treatment. Treatment success was reported in 24/29 patients in the liquid paraffin group and 22/31 patients in the synbiotics group. No significant difference between groups was found (RR 1.17, 95% CI 0.88 - 1.54).

Withdrawals due to adverse events

There were no withdrawals due to adverse events reported in each group.

Defecation frequency

Mean defecation frequency was reported per week after 4 weeks of treatment. A significant difference was found in favor of liquid paraffin (MD 1.53 higher, 95% CI 0.06 higher to 3.00 higher).

Quality

Methods of randomization and allocation were not properly described and rated as unclear risk of bias. Performance and assessment bias were rated as unclear risk, because it is not properly described if every group received a placebo as addition to the treatment. See the GRADE evidence profiles of the included studies.

Conclusions with overall certainty of evidence

Very low	<i>Outcome measure: treatment success (as defined by the authors)</i> No conclusion can be drawn for treatment success regarding treatment with liquid paraffin compared to synbiotics in children aged 4 - 12 years with FC.
Very low	<i>Outcome measure: withdrawal due to adverse events</i> No conclusion can be drawn for the occurrence of withdrawals due to adverse events regarding treatment with liquid paraffin compared to synbiotics in children aged 4 – 12 years with FC.
Very low	<i>Outcome measure: Defecation frequency</i> No conclusion can be drawn for improvement of defecation frequency regarding treatment with liquid paraffin compared to synbiotics in children aged 4 – 12 years with FC.
Overall certainty of evidence* = very low	

* The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence

Overige overwegingen

Een aantal case reports is gepubliceerd waarin ernstige bijwerkingen zijn beschreven bij kinderen die paraffine olie (mineral oil) gebruikten (104-106). Bijwerkingen die gerapporteerd zijn, waren granulomen in het darmkanaal en een lipoid-pneumonie als gevolg van aspiratie van de paraffine olie. Een andere bijwerking die wordt gerapporteerd is anale lekkage van de paraffine olie. Dit is bij 27/40 kinderen gerapporteerd in de studie van Mozaffarpur 2012 (102). Lekkage kan zorgen voor irritatie van de perianale huid, maar leidt ook tot onwasbare vlekken in het ondergoed. In de andere studies zijn bijwerkingen slecht of niet gerapporteerd.

Aanbeveling

De werkgroep kan het gebruik van paraffine olie niet adviseren in de behandeling van functionele obstipatie bij kinderen.

8. *Prucalopride*

Evidence

One study (Mugie 2014) compared prucalopride with placebo (N=215, age 6 months – 18 years) (107).

Primary outcomes

Treatment success

Treatment success was predefined as 'mean spontaneous bowel movement frequency of 3 or more/week and a mean fecal incontinence frequency of 1 or less/2 weeks during weeks 5–8 of the double-blind period'. Fecal incontinence was taken into account only after the acquisition of toileting skills. Treatment success was reported in 15/107 patients in the prucalopride group and in 9/108 patients in the placebo group. No significant difference was reported between both groups (RR 1.68, 95% CI 0.77 – 3.68).

Withdrawals due to adverse events

Withdrawals due to adverse events were reported in 8/107 patients in the prucalopride group. Reasons were withdrawal of consent after start treatment (n=4), non-compliance (n=2), adverse event (n=1), lost to follow-up (n=1). 5/108 withdrawals due to adverse events were reported in the placebo group. Reasons were withdrawal of consent after start treatment (n=3), non-compliance (n=1), and adverse event (n=1). There was no significant difference between both groups (RR 1.61, 95% CI 0.55 – 4.78).

Defecation frequency

Defecation frequency was reported as the change from baseline after 8 weeks for frequency per week. There was no significant difference between both groups (MD 0.50 higher, 95% CI 0.06 lower to 1.06 higher).

Quality

All domains were rated as low risk of bias.

See the GRADE evidence profiles of the included studies.

Conclusions with overall certainty of evidence

Low	<i>Outcome measure: treatment success (as defined by the authors)</i> There may be no difference in treatment success for treatment with prucalopride compared to placebo in children aged 6 months – 18 years with FC.
Low	<i>Outcome measure: withdrawal due to adverse events</i>

	There may be no difference in the occurrence of withdrawals due to adverse events for treatment with prucalopride compared to placebo in children aged 6 months – 18 years with FC.
Moderate	<i>Outcome measure: Defecation frequency</i> There is probably no difference in improvement of defecation frequency for treatment with prucalopride compared to placebo in children aged 6 months – 18 years with FC.
Overall certainty of evidence* = low	

* The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence

Overige overwegingen

Er is maar één RCT die prucalopride onderzocht in kinderen met functionele obstipatie (107). De studie was van goede kwaliteit en er kan met lage en gematigde zekerheid geconcludeerd worden dat prucalopride niet tot meer succes of een hogere defecatiefrequentie leidt in vergelijking met placebo.

Het aantal kinderen dat een bijwerking rapporteerde was significant hoger in de prucalopride groep vergeleken met de placebo groep (RR 1.42, 95% CI 1.23 - 1.63). Deze resultaten kunnen met gematigde zekerheid geïnterpreteerd worden. Bijwerkingen waren voornamelijk van milde aard. De bijwerkingen hoofdpijn, koorts en overgeven waren frequenter aanwezig bij de prucalopride groep. Dit was voornamelijk het geval op de eerste dag na inname: 22% in de prucalopride groep rapporteerde een bijwerking en 4 % in de placebo groep. Mugie 2014 onderzocht in een tweede open label fase van 16 weken de veiligheid van prucalopride. Patiënten werden opnieuw gerandomiseerd in twee groepen: prucalopride of PEG. In deze vervolgstudie werd geen verschil meer gevonden tussen beide groepen in het optreden van bijwerkingen.

De GRADE beoordeling van de secundaire uitkomsten laat zien dat er 'hoge zekerheid van bewijs' is en dat er geen verschil is tussen beide groepen met betrekking tot pijnlijke defecaties op een schaal van 0-5 voor pijn (MD 0.20 lager, 95% CI 0.51 lager tot 0.11 hoger). Het enige significante verschil tussen beide groepen was voor de consistentie van de ontlasting op basis van de Bristol Stool Form Scale (0 = hele harde ontlasting en 7 = hele dunne ontlasting). De prucalopride groep had een significant hogere score dan de placebo groep en dus zachtere consistentie (MD 0.50 hoger, 95% CI, 0.15 hoger tot 0.85 hoger). De uitkomstmaat had een GRADE beoordeling van 'gematigde zekerheid'.

Prucalopride valt niet onder de verzekerde zorg en kost ongeveer 100 euro per maand wanneer voorgeschreven in een dosering van 2 mg/dag.

Aanbeveling

De werkgroep kan het gebruik van prucalopride niet adviseren in de behandeling van functionele obstipatie bij kinderen.

9. Lubiprostone

Evidence

One study (Benninga 2022) compared lubiprostone to placebo (N=606, age 6 – 17 years) (108).

Primary outcomes

Treatment success

Treatment success was predefined as 'overall Spontaneous Bowel Movement (SBM) response, defined as an increase of 1 or more SBM/week compared with baseline and 3 or more SBMs/week for at least 9 weeks, including 3 of the final 4 treatment weeks'. Treatment success was reported in 74/404 patients in the lubiprostone group and in 28/202 patients in the placebo group. No significant difference was found between both groups (RR 1.32, 95% CI 0.89 – 1.97).

Withdrawals due to adverse events

Withdrawals due to adverse events were reported in both groups. 99/404 withdrawals due to adverse events were reported in the lubiprostone group. In 42 patients no reason was provided, 21 patients withdrew, 17 due to an adverse event (unclear what the exact adverse events were), 9 lost to follow-up, 7 due to investigator decision, 3 due to other reasons. 48/202 patients withdrawals due to adverse events were reported in the placebo group. In 19 patients no reasons was provided, 16 withdrew, 6 due to adverse event (unclear what the exact adverse events were), 2 lost to follow-up, 2 due to investigator decision, and 3 due to other reasons. No significant difference between both groups was reported (RR 1.03, 95% CI 0.76 to 1.39).

Defecation frequency

Defecation frequency was reported as 'overall Spontaneous Bowel Movement (SBM) response, defined as an increase of 1 or more SBM/week compared with baseline and 3 or more SBMs/week for at least 9 weeks, including 3 of the final 4 treatment weeks'. This was considered as treatment success and therefore reported above.

Quality

All domains were rated as low risk of bias.

See the GRADE evidence profiles of the included studies.

Conclusions with overall certainty of evidence

Low	<i>Outcome measure: treatment success (as defined by the authors)</i> There may no difference in treatment success for treatment with lubiprostone compared to placebo in children aged 6 - 17 years with FC.
Low	<i>Outcome measure: withdrawal due to adverse events</i>

	There may be no difference in the occurrence of withdrawals due to adverse events for treatment with lubiprostone compared to placebo in children aged 6 – 17 years with FC.
Overall certainty of evidence* = low	

* The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence

Overige overwegingen

De secundaire uitkomstmaten *pijn tijdens defecatie*, *fecesincontinentie*, en *buikpijn* hebben een GRADE beoordeling van respectievelijk ‘gematigde zekerheid’, ‘hoge zekerheid’, en ‘hoge zekerheid’ (108). Alle uitkomstmaten lieten geen significant verschil zien tussen beide groepen. Er waren ook geen significante verschillen in (serieuze) bijwerkingen tussen beide groepen. De uitkomstmaat *aantal* bijwerkingen heeft een GRADE beoordeling van ‘erg lage zekerheid’.

Benninga 2022 beschrijft in een tweede deel van de studie de veiligheid van lubiprostone (108). 419 kinderen deden mee aan het tweede deel en ontvingen nog eens 36 weken open label lubiprostone. Meest voorkomende bijwerkingen waren overgeven, misselijkheid en hoofdpijn. Het bijwerkingen profiel kwam overeen met de volwassen studies die zijn gedaan. Lubiprostone is nog niet in Nederland verkrijgbaar en valt niet onder de verzekerde zorg.

Aanbeveling

De werkgroep kan het gebruik van lubiprostone niet adviseren in de behandeling van functionele obstipatie bij kinderen.

10. Linacotide

Evidence

Two studies (Lorenzo 2020, Di Lorenzo 2024) compared linacotide to placebo (N=408, age 6 – 17 years) (109, 110). Lorenzo 2020 was thus far only published as an abstract, but data were published in the trial registry and additional information regarding the study design was provided upon request.

Treatment success

One study (N=328, age 6 – 17 years) predefined treatment success as ‘the proportion of participants who no longer fulfil modified Rome III criteria for functional constipation at the end of the study intervention period’ (110). Treatment success was measured at 12 weeks. Treatment success was reported in 18/164 patients in the linacotide group and in 18/164 patients in the placebo group. No significant difference between groups was reported for treatment success (RR: 1.00, 95% CI 0.54 – 1.85).

Withdrawals due to adverse events

Both studies reported withdrawals due to adverse events (109, 110). Follow-up duration ranged from 4 weeks to 12 weeks. 14/203 patients withdrew in the linacotide group, due to adverse event (fecaloma (N=1) and diarrhea, nausea, and dehydration (N=1)), non-compliance with study drug (N=3), 5 withdrawal by patient (N=5), other reasons (N=3). 18/205 patients withdrew in the placebo group due to adverse event (suicide attempt (N=1) and COVID-19 (N=1)), withdrawal by patient (N=7), 4 lost to follow-up (N=5), other reason

(N=4). Meta-analysis did not show a significant difference between both groups (RR: 0.78, 95% CI 0.40 to 1.52).

Defecation frequency

Both studies reported defecation frequency per week, measured 4 weeks and 12 weeks after start of treatment (109, 110). Meta-analysis showed a significant difference in favor of linaclotide (MD 0.94 higher, 95% CI 0.28 higher to 1.60 higher).

Quality of evidence

All domains of both studies were rated as low risk of bias.

See the GRADE evidence profiles of the included studies.

Conclusions with overall certainty of evidence

Moderate	<i>Outcome measure: treatment success (as defined by the authors)</i> There is probably no difference in treatment success for treatment with linaclotide compared to placebo in children aged 6 - 17 years with FC.
Low	<i>Outcome measure: withdrawal due to adverse events</i> There may be no difference in the occurrence of withdrawals due to adverse events for treatment with linaclotide compared to placebo in children aged 6 – 17 years with FC.
Moderate	<i>Outcome measure: Defecation frequency</i> Treatment with linaclotide probably leads to a higher defecation frequency compared to placebo in children aged 6 – 17 years with FC.
Overall certainty of evidence* = low	

* The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence

Overige overwegingen

Er zijn twee studies van goede kwaliteit die het effect en de veiligheid van linaclotide onderzochten bij kinderen met functionele obstipatie in vergelijking met placebo (109, 110). Behandelsucces was erg laag in beide groepen. Dit kan veroorzaakt zijn doordat kinderen met een ernstigere vorm van obstipatie werden geïnccludeerd. Het blijft mogelijk dat linaclotide effectief is voor kinderen met een minder ernstige vorm van obstipatie. Linaclotide leidde wel tot een significant hogere defecatiefrequentie per week aan het eind van de studie in vergelijking met placebo (MD: 0.94 hoger, 95%CI 0.28 hoger tot 1.60 hoger). Deze uitkomst werd beoordeeld met redelijke zekerheid. Verder waren er geen significante verschillen voor de secundaire uitkomstmaten.

Er werd geen verschil gezien tussen beide groepen in het aantal bijwerkingen. Meest voorkomende bijwerking in de linaclotide groep was diarree (4%) en 2% in de placebo groep. In de linaclotide groep had een kind van 17 jaar oud ernstige diarree met dehydratie en een ziekenhuisopname tot gevolg.

Linaclotide is nog niet in Nederland verkrijgbaar en valt niet onder de verzekerde zorg.

Linaclotide kost ongeveer 100 euro per maand als je het voorschrijft in een dosering van 72 microgram/dag.

Linacotide is alleen onderzocht bij kinderen van 6 jaar en ouder.

Aanbeveling

De werkgroep kan het gebruik van linacotide niet adviseren in de standaard behandeling van functionele obstipatie bij kinderen.

De werkgroep is van mening dat linacotide overwogen kan worden bij kinderen van ≥ 6 jaar oud door een ervaren kinderarts MDL werkzaam in de derde lijn, indien medicamenteuze en niet-medicamenteuze behandeling onvoldoende effectief zijn.

11. Klysma's

Evidence

11.a PEG vs microenema

See section 1.h

11.b Enema + PEG vs PEG

One study compared maintenance treatment with the combination of an enema and PEG to treatment with PEG alone (N=102, age 8 – 18 years) (111). Rectal enema consisted of 120 ml sodium-dioctyl sulfosuccinate and sorbitol.

Primary outcomes

Treatment success

Treatment success was predefined as '3 or more bowel movements per week, and less than 1 incontinence episode per week, irrespective of laxative use', measured after 52 weeks of treatment. Treatment success was reported in 24/51 patients in the enema group and 18/51 in the PEG group. There was no significant difference between both groups (RR 1.33, 95% CI 0.83 – 2.14).

Withdrawals due to adverse events

4/51 withdrawals due to adverse events were reported in the enema group. 4 patient refused further participation. There were no withdrawals due to adverse events in the control group. There was no significant difference between both groups (RR 9.00, 95% CI 0.50 - 162.97).

Defecation frequency

Mean defecation frequency was reported after 52 weeks of treatment. However, no standard deviation was reported, therefore results could not be interpreted.

Quality

The study could not be blinded and was open label. Performance and assessment bias were rated as high risk bias. Reasons for drop out were not clear for all patients, therefore attrition bias was rated as unclear risk. The protocol was registered retrospectively, therefore selective reporting was rated as high risk.

See the GRADE evidence profiles of the included studies.

Conclusions with overall certainty of evidence

Very low	<i>Outcome measure: treatment success (as defined by the authors)</i> No conclusion can be drawn for treatment success regarding treatment with a combination of enemas and PEG compared to PEG alone in children aged 8 – 18 years with FC.
Very low	<i>Outcome measure: withdrawal due to adverse events</i> No conclusion can be drawn for the occurrence of withdrawals due to adverse events regarding treatment with a combination of enemas and PEG compared to PEG alone in children aged 8 – 18 years with FC.
Overall certainty of evidence* = very low	

* The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence

Overige overwegingen

De praktijk laat zien dat toevoeging van een klysma aan orale onderhoudstherapie soms effectief kan zijn.

Het is goed om er rekening mee te houden dat het toedienen van rectale medicatie als erg belastend kan worden ervaren bij kinderen met (ernstige) functionele obstipatie. Wanneer ervoor wordt gekozen om een klysma toe te dienen is het belangrijk om aandacht te hebben voor angst- en pijnreductie en bijvoorbeeld afleiding (filmpje, boekje, muziek, etc.) en/of begeleiding in te zetten.

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat klysma's kunnen worden overwogen als aanvulling op orale onderhoudstherapie indien orale onderhoudstherapie onvoldoende effectief is in de behandeling van functionele obstipatie bij kinderen.

Algehele aanbeveling deelvraag

Door de werkgroep wordt PEG aanbevolen als eerste keus in de behandeling van functionele obstipatie. PEG kan zowel met als zonder elektrolyten worden voorgeschreven.

Door de werkgroep wordt het gebruik van lactulose en magnesiumhydroxide als tweede keus medicijn geadviseerd in de behandeling van functionele obstipatie.

De werkgroep is van mening dat bisacodyl overwogen kan worden in de behandeling van functionele obstipatie bij kinderen indien eerste en tweede keus medicatie onvoldoende effectief zijn.

De werkgroep kan het gebruik van linaclotide niet adviseren in de standaard behandeling van functionele obstipatie bij kinderen.

De werkgroep is van mening dat linaclotide overwogen kan worden bij kinderen van ≥ 6 jaar oud door een ervaren kinderarts MDL werkzaam in de derde lijn, indien medicamenteuze en niet-medicamenteuze behandeling onvoldoende effectief zijn.

Door de werkgroep wordt geadviseerd om bij kinderen met obstipatie orale laxantia te gebruiken daar deze minder belastend voor het kind zijn. Indien ondanks initiële of optimale onderhoudstherapie gedurende 3 dagen niet gepoept is, kan er ook een klysma overwogen worden.

**** NOOIT een Colex klysma bij verdenking op de Ziekte van Hirschsprung.** Het Colex klysma bevat fosfaat wat tot hoge fosfaatspiegels kan leiden bij deze patiëntengroep. Er zijn kinderen met of zonder een verstandelijke beperking die nooit spontane defecatie hebben ondanks het gebruik van goed ingestelde laxantia. Er kan dan gekozen worden voor standaard bisacodyl om de dag of dagelijks, of klysmen of rectaal spoelen.

Voor de initiële en onderhoudsdosering van de verschillende soorten laxantia en klysma's wordt verwezen naar het landelijk kinderformularium (www.kinderformularium.nl).

2.5.3 Duur behandeling

Hoe lang moet behandeld worden?

Evidence

Er zijn geen studies verricht naar de optimale duur van de medicamenteuze therapie bij obstipatie.

Conclusie

	Er zijn geen studies verricht naar de optimale duur van de medicamenteuze therapie bij obstipatie.
--	--

Overige overwegingen

Bij wetenschappelijke studies wordt over het algemeen het effect van een laxans geëvalueerd na 2 maanden. Daarom wordt er in de aanbeveling de voorkeur gegeven om een kind in ieder geval 2 maanden te behandelen met laxantia.

Slechte therapietrouw bij farmacologische behandeling is een bekend probleem bij kinderen en is belangrijk om te overwegen indien een behandeling niet effectief is. Onder andere smaak en structuur van medicatie en ongemak van de behandeling kunnen bepalend zijn voor de mate van therapietrouw. Een cross-sectionele studie met 115 kinderen met functionele obstipatie die behandeld werden met PEG, rapporteerde dat slechts 37% van de kinderen therapietrouw waren (112).

Aanbeveling

De werkgroep adviseert kinderen altijd 2 maanden te behandelen met laxantia. Indien na 2 maanden het kind $\geq 3x$ per week defecceert zonder problemen, kan er geprobeerd worden de medicatie af te bouwen. Ouders en het kind moeten geïnstrueerd worden dat obstipatie vaak een chronisch karakter heeft en een wisselend beloop van klachten (zie uitgangsvraag 7). Goede uitleg zal waarschijnlijk de compliance verhogen.

Na start behandeling dient een kind afhankelijk van de ernst na 1-2 weken met de arts contact te hebben. Twee maanden na staken behandeling dient een kind in ieder geval contact te hebben met de arts ter evaluatie.

Tegelijk met de start van de behandeling dient een poepdagboek/defecatielijst bijgehouden te worden door het kind of door ouders/begeleiders van het kind (afhankelijk van leeftijd of ontwikkelingsniveau bij verstandelijke beperking).

2.6 Uitgangsvraag 6: Niet-medicamenteuze behandeling

Uitgangsvraag 6: wat is bij kinderen met obstipatie het (additionele) effect van niet-medicamenteuze behandeling:

- 5.6.1 Koemelkvrij dieet (zie vraag 2.4.1)
- 5.6.2 Vezels
- 5.6.3 Vocht
- 5.6.4 Beweging
- 5.6.5 Pre-, pro- en synbiotica
- 5.6.6 Toiletraining
- 5.6.7 Gedragstherapie
- 5.6.8 Biofeedbacktraining
- 5.6.9 Multidisciplinaire behandeling
- 5.6.10 Fysiotherapie
- 5.6.11 Neurostimulatie
- 5.6.12 Alternatieve geneeswijze

Inleiding

Er is gekozen om het wetenschappelijk bewijs in het Engels te beschrijven, doordat de hoeveelheid aan wetenschappelijk bewijs het niet toeliet om dit in zijn geheel te vertalen naar het Nederlands. De inleiding, overige overwegingen en de uiteindelijke aanbevelingen zijn in het Nederlands. Bij deze uitgangsvraag wordt per behandeling een samenvatting gegeven van het wetenschappelijke bewijs voor de primaire uitkomstmaten en wordt er per behandeling een aanbeveling gedaan.

Niet-medicamenteuze therapie

Niet-medicamenteuze therapie bestaat uit het geven van uitleg, dieetadviezen, toiletraining, het bijhouden van een poepdagboek en een beloningssysteem. Eerst zullen deze entiteiten worden besproken en vervolgens zal de overige niet-medicamenteuze therapie, (uitgangsvragen 6.1 t/m 6.12) worden besproken.

Het is essentieel om ouders en kind heldere informatie te geven die is afgestemd op het begripsniveau. Er moet *uitleg* gegeven worden over de etiologie, prevalentie en de pathofysiologie van obstipatie. Zo kan het zinvol zijn om met behulp van tekeningen te illustreren dat fecesincontinentie niet met opzet ontstaat. Aan ouders moet uitgelegd worden om het kind niet te straffen maar hem/haar juist positief te benaderen. Daarnaast moet uitgelegd worden dat obstipatie een recidiverend karakter heeft dat dus vaak gepaard gaat met goede en slechte perioden. Daarnaast dienen *dieetadviezen* (namelijk een normale vocht- en vezelinnamen) gegeven te worden. Het bijhouden van een *poepdagboek* is van belang (zie bijlage 1). Hierin wordt dagelijks de frequentie van de ontlasting en het aantal episodes van fecesincontinentie bijgehouden. Ook buikpijn en het aantal uitgevoerde toiletrainingen worden genoteerd. Het poepdagboek geeft inzicht in het beloop van de behandeling en kan hierdoor stimulerend werken voor het kind en zijn/haar ouders. Daarnaast krijgt men een indruk over de therapietrouw. *Toiletraining* wordt driemaal per dag na de maaltijd (om gebruik te maken van de gastrocolische reflex), gedurende maximaal ongeveer 5 minuten geadviseerd bij kinderen ouder dan 4 jaar. Dagelijkse toiletraining en het opvolgen van leefregels kan gehonoreerd worden met een beloning in de vorm van een

tevorens afgesproken presentje. Zo zijn er goede ervaringen met een *beloningssysteem* waarbij het kind een sticker mag plakken na elk bezoek op het toilet. In een Nederlandse studie onder 54 kinderen was bij 15% van de kinderen, verwezen naar een tertiair centrum, alleen een combinatie van uitleg, begeleiding en toilettraining effectief in de behandeling van obstipatie (113).

Samen beslissen is essentieel en zo ook moet comfort van het kind centraal staan bij elke handeling.

A. Zoekstrategie

Zoekstrategieën werden uitgevoerd met behulp van een literatuurspecialist. Er werd in eerste instantie gezocht naar systematische literatuuroverzichten van gerandomiseerde studies die beoordeeld werden met een standaard methodologische vragenlijst (zie paragraaf 1.5.1). Wanneer een valide systematisch literatuuroverzicht werd gevonden, werd aanvullend naar gerandomiseerde studies gezocht vanaf het jaartal waarin de zoekactie in de review eindigde. Er werd gezocht in de databases Medline en Embase tot mei 2023. Aanvullend werden de referentielijsten van de geïnccludeerde artikelen geraadpleegd.

B. Selectie van artikelen

Gezocht werd naar (systematische literatuuroverzichten van) gerandomiseerde studies betreffende de niet-medicamenteuze behandeling van kinderen met obstipatie, inclusief kinderen met een verstandelijke beperking. Zie hieronder de in- en exclusiecriteria:

In- en exclusiecriteria voor het literatuuronderzoek

Inclusiecriteria

1. Gerandomiseerde gecontroleerde studie (RCT);
2. Kinderen 0-18 jaar of aparte documentatie over kinderen indien studie ook volwassenen betreft;
3. Studie moet gaan over obstipatie (elke definitie), of fecesincontinentie (waaronder ook de oudere termen vallen van encopresis, soiling en coprostasis), of therapieresistente obstipatie;
4. Kinderen werden behandeld met een niet-medicamenteuze behandeling (gecombineerde therapieën werden ook geïnccludeerd). De interventie bestaat uit vezels, vocht, beweging, pre- en probiotica, toilettraining, gedragstherapie, biofeedback training, multidisciplinaire behandeling, fysiotherapie of alternatieve geneeswijze.

Exclusiecriteria:

1. Geen definitie van obstipatie of therapieresistente obstipatie;
2. Organische oorzaak voor obstipatie of darmoperaties in de voorgeschiedenis;
3. Solitaire fecesincontinentie;

Resultaten

2.6.1 Koemelkvrij dieet (zie vraag 2.4.1)

Evidence

Zie de diagnostiek vraag 2.4.1 voor de evidence-based uitwerking van deze vraag.

Cow's milk free diet vs normal diet

Two studies compared cow's milk free diet to normal diet (N=205, age 0 – 14 years) (44, 48). These studies are described in section 2.4.1. See the GRADE evidence profiles of the included studies.

Conclusions with overall certainty of evidence

Very low	<i>Outcome measure: treatment success (as defined by the authors)</i> No conclusion can be drawn for treatment success regarding treatment with cow's milk free diet compared to normal diet in children aged 0 – 14 years with FC.
Very low	<i>Outcome measure: withdrawal due to adverse events</i> No conclusion can be drawn for the occurrence of withdrawals due to adverse events regarding the treatment with cow's milk free diet compared to normal diet in children aged 0 – 14 years with FC.
Very low	<i>Outcome measure: defecation frequency</i> No conclusion can be drawn for improvement of defecation frequency regarding the treatment with cow's milk free diet compared to normal diet in children aged 0 – 14 years with FC.
Overall certainty of evidence* = very low	

*The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence

Cow's milk free diet as addition to laxative treatment

One study (Bourkheili 2021) compared cow's milk free diet as addition to laxative treatment with PEG to treatment with PEG alone (N=71, age 4 – 14 years) (114).

Primary outcomes

Treatment success

Treatment success was predefined as 'not meeting the Rome III criteria anymore after 4 weeks of treatment'. A significant difference was found favoring the addition of cow's milk free diet (RR 6.43, 95% CI 2.49 - 16.58 and NNT 2, range 1 – 6).

Withdrawals due to adverse events

One patient in the control group was counted as withdrawal due to an adverse event. No reason was provided, patient was lost to follow-up. No significant difference between both groups was found (RR 0.34, 95% CI 0.01 - 8.14).

Defecation frequency

Data were inadequately reported and could therefore not be included for analysis.

Quality

The study was open label and performance and assessment bias were rated as high risk. Selective reporting was rated as high risk, because the primary outcome was not reported in the protocol and no safety data was reported. Allocation concealment was not properly described and rated as unclear risk.

See the GRADE evidence profiles of the included studies.

Conclusions with overall certainty of evidence

Very low	<i>Outcome measure: treatment success (as defined by the authors)</i> No conclusion can be drawn for treatment success regarding treatment with cow's milk free diet as addition to laxative treatment compared to treatment with laxative alone in children aged 4 – 14 years with FC.
Very low	<i>Outcome measure: withdrawal due to adverse events</i> No conclusion can be drawn for the occurrence of withdrawals due to adverse events regarding the treatment with cow's milk free diet as addition to laxative treatment compared to treatment with laxative alone in children aged 4 – 14 years with FC.
Very low	<i>Outcome measure: defecation frequency</i> No conclusion can be drawn for improvement of defecation frequency regarding the treatment with cow's milk free diet as addition to laxative treatment compared to treatment with laxative alone in children aged 4 – 14 years with FC.
Overall certainty of evidence* = very low	

*The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence

Formula hydrolyzed whey protein + prebiotics vs formula cow's milk + prebiotics

One study compared two formulas (N=100, age 28 – 300 days) (115). The test formula consisted of hydrolyzed cow's milk protein and a prebiotic blend of polydextrose and galacto-oligosaccharide. The control formula was based on normal cow's milk and a prebiotic blend of polydextrose and galacto-oligosaccharide.

Primary outcomes

Treatment success

Not reported

Withdrawals due to adverse events

7/42 patients were counted as withdrawals due to adverse events in the test formula group. No exact reasons were provided, only that 3 were formula related and 4 were not formula related. 4/47 patients were counted as withdrawals due to adverse events in the control formula group. No exact reasons were provided, only that 1 was formula related and 3 were not formula related. No significant difference was found between both groups (RR 1.96, 95% CI 0.62 to 6.22).

Defecation frequency

Defecation frequency was reported as mean frequency per day, measured after 2 weeks. A significant difference was found in favor of the test formula (MD 0.50 higher, 95% CI from 0.22 higher to 0.78 higher).

Quality

Attrition bias was rated as unclear risk, because reasons for drop out were not provided. Selective reporting was rated as unclear risk, because no protocol was available. See the GRADE evidence profiles of the included studies.

Conclusions with overall certainty of evidence

Very low	<i>Outcome measure: withdrawal due to adverse events</i> No conclusion can be drawn for withdrawals due to adverse events regarding treatment with a formula with hydrolyzed cow's milk protein compared to a formula with intact cow's milk protein in children aged 28 – 300 days with FC.
Very low	<i>Outcome measure: Defecation frequency</i> No conclusion can be drawn for improvement of defecation frequency per day regarding treatment with a formula with hydrolyzed cow's milk protein compared to a formula with intact cow's milk protein in children aged 28 – 300 days with FC.
Overall certainty of evidence* = very low	

*The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence

Overige overwegingen

Zie ook de diagnostiek vraag 2.4.1 voor de evidence-based uitwerking van deze vraag. Voor meer informatie over de diagnostiek van koemelkallergie, zie de NVK richtlijn *Koemelkallergie bij Kinderen* (116).

Koemelkallergie komt bij 1-3% van de kinderen voor (116).

Aanbeveling

Een koemelkvrij dieet gedurende 2-4 weken kan overwogen worden bij een zuigeling* met therapieresistente functionele obstipatie.

*Kinderen < 1 jaar

2.6.2 Vezels

Wat is bij kinderen met obstipatie het (additionele) effect van vezels?

Evidence

Fiber vs placebo

Three studies (Chmielewska 2011, Weber 2014, Loening-Baucke 2004) compared fiber to placebo (N=183, age 3 – 16 years) (117-119). Chmielewska 2011 and Loening-Baucke investigated the fiber Glucomannan (117, 119). Weber 2014 investigated a mixture of different fibers consisting of fructo-oligosaccharides, inulin, gum Arabic, resistant starch, soy polysaccharide and cellulose (118).

Primary outcomes

Treatment success

Two studies predefined what was considered as treatment success (N=137, age 3 – 16 years) (117, 118). Chmielewska 2011 defined treatment success as “≥ 3 bowel movements with no episodes of soiling during the last week” and Weber 2014 as “a patient maintaining normal bowel habits without the use of stool softeners or enemas”. Both studies measured treatment success after 4 weeks of treatment. 36/67 patients in the fiber group reached treatment success and 39/70 patients in the placebo group. No significant difference was found between both groups (RR 1.00, 95% CI 0.74 to 1.35).

Withdrawals due to adverse events

All three studies reported withdrawals after four weeks of treatment (117-119). 11/94 withdrawals were counted as withdrawals due to adverse events in the fiber group. For 6 patients no reasons were reported, 5 patients were lost to follow-up. 11/89 withdrawals were counted as withdrawals due to adverse events in the placebo group. For 7 patients no reasons were reported, 3 patients were lost to follow-up, and 1 patient withdrew. No significant difference was reported between both groups (RR 0.78, 95% CI 0.37 to 1.65).

Defecation frequency

Two studies reported defecation frequency (N=137, age 3 – 16 years) after four weeks of treatment (117, 118). Chmielewska 2011 reported defecation frequency per week and Weber 2014 per day. Both studies were included in meta-analysis and standard mean difference was calculated. No significant difference was reported between both groups (SMD 1.37 higher, 95% CI 0.21 lower to 2.95 higher).

Quality

Loening-Baucke 2004 was rated as unclear risk for all domains except for other bias (119). Most domains were not properly described. Performance bias was rated as unclear in Chmielewska 2011, because the placebo did not have the same properties as the fiber supplement if not consumed directly (117). Allocation and selective reporting were rated as unclear risk in Weber 2014 (118).

See the GRADE evidence profiles of the included studies.

Conclusions with overall certainty of evidence

Very low	<i>Outcome measure: treatment success (as defined by the authors)</i> No conclusion can be drawn for treatment success regarding treatment with fibers compared to placebo children aged 3 – 16 years with FC.
Very low	<i>Outcome measure: withdrawal due to adverse events</i> No conclusion can be drawn for the occurrence of withdrawals due to adverse events regarding the treatment with fibers compared to placebo in children aged 3 – 16 years with FC.
Very low	<i>Outcome measure: defecation frequency</i> No conclusion can be drawn for improvement of defecation frequency regarding the treatment with fibers compared to placebo in children aged 3 – 16 years with FC.

Fiber vs laxatives

Four studies compared fibers to laxatives (N=383, age 1 – 16 years) (71, 77, 92, 93). Cassettari 2019 compared Green Banana Biomass to the laxatives PEG and sodium picosulfate and also the addition of green banana biomass to both laxatives (71). The comparison of Green Banana Biomass vs Sodium Picosulfate was not included in the meta-analysis of fibers vs laxatives, because Green Banana Biomass group would be included twice in the overall comparison of fiber vs laxative. Kokke 2018 compared a fiber mixture to lactulose (92). Quitadamo 2012 compared a fiber mixture to PEG (77). Üstündağ 2010 compared partially hydrolyzed guar gum to lactulose (93).

Primary outcomes

Treatment success

One study (N=100, age 4 – 10 years) defined treatment success as “≥3 bowel movements per week, ≥2 stool consistency grade on BSFS, absence of fecal incontinence, abdominal pain, pain on defecation, and fecal bleeding” and was measured after 8 weeks of treatment (77). 28/50 patients in the fiber group reached treatment success and 38/50 in the laxative group. No significant difference was reported between both groups (RR 0.74, 95% CI 0.55 to 0.99).

Withdrawals due to adverse events

Three studies (Kokke 2008, Quitadamo 2012, Üstündağ 2010) reported withdrawals (N=303, age 1 – 16 years) (77, 92, 93). 6/155 withdrawals were counted as withdrawals due to adverse events in the fiber group. In four patients no reason was provided, 2 were lost to follow-up. 5/148 withdrawals due to adverse events were reported in the laxative group. In three patients no reason was provided and two were lost to follow-up. No significant difference was reported between both groups (RR 1.16, 95% CI 0.37 to 3.62).

Defecation frequency

Two studies reported defecation frequency as mean defecation frequency per week, measured at study end (4 and 8 weeks) (77, 93). Both studies were included in a meta-analysis (N=144, age 1 – 16 years). No significant difference was found between both interventions (MD 0.63 stools less, 95% CI 1.41 stools less to 0.15 stools more). Cassettari 2018 (N=80, age 5 – 10) reported defecation frequency as a dichotomous outcome: number of patients having more than 3 bowel motions per week, measured after 8 weeks (71). No significant difference was found between both interventions (RR 0.74, 95% CI 0.55 to 0.99).

Quality

Two studies were open label and performance and assessment bias was rated as high risk (77, 93). Attrition bias and selective reporting were rated as high risk in Üstündağ 2010, because reasons for dropout were not reported and outcomes were not reported as described in the methods (93). Allocation concealment was rated as unclear in all studies. See the GRADE evidence profiles of the included studies.

Conclusions with overall certainty of evidence

Very low	<i>Outcome measure: treatment success (as defined by the authors)</i> No conclusion can be drawn for treatment success regarding treatment with fibers compared to laxatives children aged 4 – 10 years with FC.
Very low	<i>Outcome measure: withdrawal due to adverse events</i> No conclusion can be drawn for the occurrence of withdrawals due to adverse events regarding the treatment with fibers compared to laxatives in children aged 1 – 16 years with FC.
Very low	<i>Outcome measure: defecation frequency</i> No conclusion can be drawn for improvement of defecation frequency regarding the treatment with fibers compared to laxatives in children aged 1 – 16 years with FC.
Overall certainty of evidence* = very low	

*The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence

Overige overwegingen

Voedingsvezels zitten in plantaardige voedingsmiddelen, zoals graanproducten, zaden, bonen, erwten, groenten en fruit. Het menselijk lichaam kan de verbindingen in vezelmoleculen niet afbreken, zodat slechts een relatief kleine hoeveelheid vezels wordt verteerd of gemetaboliseerd in de maag of darmen. Daardoor komt het overgrote deel in het colon terecht. Er kan onderscheid gemaakt worden in oplosbare en niet oplosbare vezels. Oplosbare vezels, ook wel fermenteerbare vezels, worden door bacteriën afgebroken, waarbij korte-keten vetzuren en energie voor darmwandcellen vrij komen. Oplosbare vezels houden de massa in de darm soepel en zorgen voor een goede doorstroom, wat de stoelgang bevordert. Oplosbare vezels zijn vooral terug te vinden in bonen, linzen, bananen, muesli, pasta en aardappel.. Psylliumvezels zijn een voorbeeld van vezels die grotendeels oplosbaar zijn en verkrijgbaar zijn in supplementvorm. Niet oplosbare vezels, ook wel niet fermenteerbare vezels, worden niet afgebroken. Niet oplosbare vezels trekken water aan waardoor de massa in de darm groter en soepeler wordt en ook op deze manier de stoelgang bevordert. Deze vezels zitten vooral in tarwe, volkoren brood, zilvervliesrij, groenten, erwten, kool en bijvoorbeeld appels.

Het is van belang om bij kinderen met obstipatie de vezelinname te optimaliseren. Zowel oplosbare als niet oplosbare vezels zijn nodig in een gezond dieet. De aanbevolen dagelijkse hoeveelheid vezels per kind bereken je door bij de leeftijd van het kind 5 op te tellen. Indien 10 jaar, is de aanbevolen hoeveelheid vezelinname $10 + 5 = 15$ gram. Voor volwassenen is de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid 25 à 30 g gram. Voor voedingsadviezen kan men ook terecht bij de website van het voedingscentrum: www.voedingscentrum.nl

GRADE beoordeling van de secundaire uitkomstmaten laat zien dat er 'moderate' bewijs is dat glucomannan geen verschil maakt voor de consistentie van de ontlasting of de mate van buikpijn. Dit is echter maar op basis van één studie (N=80, 3 – 16 jaar). Beide uitkomstmaten werden na vier weken gemeten (117).

Naast de besproken studies zijn er nog twee patiëntcontrole-onderzoeken waarbij kinderen met obstipatie een lagere vezelinname hadden, vergeleken met de controlegroep (120, 121). Uit een onderzoek in Nederland bleek echter geen verschil tussen vezelinname bij gezonde kinderen en bij kinderen met chronische obstipatie (16).

Vezelpreparaten hebben over het algemeen een vieze smaak.

Aanbeveling

De werkgroep kan behandeling door middel van extra vezels (zowel oplosbaar als niet oplosbaar) alleen of als toevoeging aan laxeermiddelen niet adviseren in de behandeling van functionele obstipatie bij kinderen.

Door de werkgroep wordt een normale vezelinname geadviseerd aan elk kind met of zonder obstipatie.

2.6.3 Vocht

Wat is bij kinderen met obstipatie het (additionele) effect van vocht?

Evidence

Er werden 2 systematische reviews gevonden die allebei één studie includeerde die voldeed aan de inclusiecriteria (122, 123). Door ontbrekende gegevens kon er geen GRADE evidence profile weergegeven worden. Dit was een gerandomiseerde studie van slechte kwaliteit die het effect van het ophogen van orale vochttoediening bij 108 kinderen met obstipatie onderzocht (124). Kinderen (leeftijd 2-12 jaar) werden geïnccludeerd indien ze 8 of meer punten hadden volgens de “Constipation Assessment Scale”. Dit is een voor de dagelijkse praktijk onbekend instrument. De randomisatieprocedure is niet beschreven. Blinding is met deze interventie en uitkomstmaten niet mogelijk. De studie bestond uit 3 onderzoeksgroepen: de eerste groep kreeg een verhoogde waterintake (50% toename ten opzichte van de normale intake van het kind), de tweede groep kreeg een verhoogde vochtintake door middel van hyperosmolaire vloeistoffen (50% toename ten opzichte van de normale intake van het kind) en de derde groep was de controlegroep. De uitkomstmaten ‘gemiddelde defecatiefrequentie per week’, ‘consistentie’ en ‘moeite met defeceren’ lieten na 2 en 3 weken geen significant verschil tussen de groepen zien. Na 2 weken was de defecatiefrequentie in de controlegroep 4.05, in de “watergroep” 3.57 en in de “hyperosmolaire groep 4.31; na 3 weken was dit respectievelijk 3.40, 3.70 en 3.44. De consistentiescore van de ontlasting was na 2 weken in de controlegroep 6.33 en in de “watergroep” 5.99 en na 3 weken respectievelijk 6.30 en 5.79. Van de “hyperosmolaire” groep werd de consistentie niet weergegeven. “Moeite met defeceren” was in de controlegroep 0.95, in de “watergroep” 0.84 en in de “hyperosmolaire” groep 0.74; na 3 weken was dit respectievelijk 1.06, 0.87 en 0.62. Het is onduidelijk wat voor maat voor “moeite met defeceren” is gebruikt en hoe dit getal te interpreteren. De p-waarden worden niet vermeld evenals het aantal kinderen dat per groep geanalyseerd is. Totaal hebben 90 kinderen de studie volledig doorlopen. In een tweede analyse werden alle kinderen die niet 75% van het voorgeschreven vochtbeleid hadden gehaald geëxcludeerd. De resultaten na deze tweede analyse worden niet vermeld, maar zouden hetzelfde zijn.

Overige overwegingen

Studies hebben aangetoond dat de absorptiecapaciteit van de dunne darm ongeveer 15 liter per dag bij volwassenen bedraagt (125). De consistentie van de ontlasting wordt bepaald door de hoeveelheid water die door het colon geabsorbeerd wordt. Naast de dunne darm is het proximale colon in staat om 5 liter per dag te absorberen. Een relatief geringe

vochttoename, zoals bij extra vochtadviezen, zal dus geresorbeerd worden in de dunne darm of in het proximale colon en zal daarom de uiteindelijke consistentie van de ontlasting niet veranderen (126).

De dagelijkse vochtbehoefte is afhankelijk van vele factoren zoals bijvoorbeeld leeftijd, en gewicht. Bij bepaalde omstandigheden zoals braken, diarree, verhoogde transpiratie of koorts, is de vochtbehoefte groter. In het algemeen heeft een gezonde zuigeling dagelijks ongeveer 150 ml per kilo lichaamsgewicht aan vocht nodig. Vanaf 10 kilo lichaamsgewicht heeft een gezond kind 1000 tot 1500 ml vocht per dag nodig. Elke arts dient voor elk kind een inschatting van de vochtbehoefte te geven tijdens de behandeling van obstipatie.

Aanbeveling

Door de werkgroep wordt geadviseerd om in de behandeling bij kinderen met obstipatie **geen extra** vocht te adviseren. De werkgroep is van mening dat een normale vochtinname overigens aan elk kind met of zonder ziekte aanbevolen dient te worden.

2.6.4 Beweging

Wat is bij kinderen met obstipatie het (additionele) effect van beweging?

Evidence

Er zijn geen studies die voldeden aan de inclusiecriteria.

Er zijn geen gerandomiseerde studies verricht bij kinderen naar het (additionele) effect van beweging bij de behandeling van functionele obstipatie. Zo ook niet ter preventie van het ontstaan van obstipatie.

Conclusie

Er zijn geen gerandomiseerde studies bij kinderen die het (additionele) effect van beweging bij de behandeling van obstipatie hebben onderzocht.

Overige overwegingen

Bewegen is goed voor de algemene conditie. Het bevordert ook de darmperistaltiek en kan dus zo de defecatie gunstig beïnvloeden.

Aanbeveling

Door de werkgroep wordt geadviseerd om in de behandeling bij kinderen met obstipatie geen extra beweging als behandeling te adviseren. De werkgroep is van mening dat een normaal bewegingspatroon (= dagelijks een uur matig intensieve lichamelijke activiteit*) overigens aan elk kind met of zonder ziekte aanbevolen dient te worden.

* Nederlandse beweegrichtlijn voor kinderen van 4 – 18 jaar: Doe minstens elke dag een uur aan matig intensieve inspanning, zoals fietsen, wandelen of zwemmen. Langer, vaker of intensiever bewegen is nog gezonder. Doe minstens driemaal per week spier- en botversterkende activiteiten, zoals springen, dansen of krachtoefeningen.

Bron: Gezondheidsraad, Beweegrichtlijnen (2017)

2.6.5 Pre-, pro- en synbiotica

Wat is bij kinderen met obstipatie het (additionele) effect van pre-, pro- en synbiotica?

Evidence

Prebiotics vs placebo

One study compared prebiotics to placebo (N=38, age 6 months – 24 months) (127).

Primary outcomes

Treatment success

Treatment success was defined as 'a normal bowel pattern at the end of the study, i.e., predominantly soft, amorphous or cylindrical stools without cracks as well as the absence of pain or difficulty passing stools' and measured after 4 weeks of treatment. 15/19 patients reached treatment success in the prebiotics group and 10/19 in the placebo group. No significant difference was found between both groups (RR 1.50, 95% CI 0.92 to 2.44).

Withdrawals due to adverse events

1/19 withdrawal was counted as withdrawal due to adverse in the prebiotics group. The patient withdrew due to a pneumonia. No withdrawals due to adverse events were reported in the placebo group. No significant difference was found between both groups (RR 3.00, 95% CI 0.13 to 69.31).

Defecation frequency

Defecation frequency was reported as mean frequency per week after 4 weeks of treatment. No significant difference between both groups was found (MD 0.22 higher, 95% CI 0.70 lower to 1.14 higher).

Quality

Method of allocation was not described properly and rated as unclear risk. All other domains were rated low risk.

See the GRADE evidence profiles of the included studies.

Conclusions with overall certainty of evidence

Very low	<i>Outcome measure: treatment success (as defined by the authors)</i> No conclusion can be drawn for treatment success regarding treatment with prebiotics compared to placebo in children aged 6 months – 24 months with FC.
Very low	<i>Outcome measure: withdrawal due to adverse events</i> No conclusion can be drawn for the occurrence of withdrawals due to adverse events regarding the treatment with prebiotics compared to placebo in children aged 6 months – 24 months with FC.
Low	<i>Outcome measure: defecation frequency</i> There may be no difference in improvement of defecation frequency for the treatment with prebiotics compared to placebo in children aged 6 months – 24 months with FC.
Overall certainty of evidence* = very low	

*The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence

Prebiotics vs laxatives

One study compared prebiotics to laxatives (78). Results are discussed in the pharmacological treatment section. See question 5.5.2, section 1.m.

Prebiotics + probiotics vs laxative

One study compared prebiotics combined with probiotics to laxatives (78). Results are discussed in the pharmacological section. See question 5.5.2, section 1.n.

Formula with prebiotics + hydrolyzed whey protein vs standard formula

Two studies (Bongers 2007, Savino 2005) compared an infant formula with prebiotics and hydrolyzed whey protein to standard formula (N=161, age 0 – 20 weeks) (128, 129). The formula (Omneo/Conformil) contained a mix of prebiotic fibers (galacto-oligosaccharides and long chain fructo-oligosaccharides), sn-2 palmitic acid and hydrolyzed whey protein.

Primary outcomes

Treatment success

Treatment success was not reported in both studies.

Withdrawals due to adverse events

There were no withdrawals due to adverse events in the formula with prebiotics. 1/69 patients withdrew due to an adverse event in the standard formula group. Reasons was that the patient switched to hypoallergenic feeding, because of suspected cow's milk protein allergy.

Defecation frequency

Savino 2005 reported mean defecation frequency per day after two weeks of treatment (129). Bongers 2007 reported mean defecation frequency per week after 3 weeks (128). Both studies were included in a meta-analysis. A significant difference was found in favor of the formula with prebiotics and hydrolyzed whey protein (SMD 0.38 higher, 95% CI 0.03 higher to 0.73 higher).

Quality

Savino 2005 was an open label study and performance and assessment bias were rated as high risk (129). For both studies no protocol was available and selective reporting was rated as unclear risk.

See the GRADE evidence profiles of the included studies.

Conclusions with overall certainty of evidence

Very low	<i>Outcome measure: withdrawal due to adverse events</i> No conclusion can be drawn for the occurrence of withdrawals due to adverse events regarding the treatment with formula containing
-----------------	--

	prebiotics and hydrolyzed whey protein compared to standard formula in children aged 0 – 20 weeks with FC.
Very low	<i>Outcome measure: defecation frequency</i> No conclusion can be drawn for improvement of defecation frequency regarding the treatment with formula containing prebiotics and hydrolyzed whey protein compared to placebo in children aged 0 – 20 weeks with FC.
Overall certainty of evidence* = very low	

*The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence

Probiotics vs placebo

Eight studies (Lojanatorn 2023, Tabbers 2011, Tjokronegoro 2020, Zaja 2021, Bu 2007, Wojtyniak 2017, Gan 2022, Coccorullo 2010) compared one probiotic strain or a mixture of probiotic strains to placebo (N=572, age 0 – 18 years) (97, 130-136). Three studies investigated a mixture of different probiotics (130, 132, 135). Other studies investigated *B. clausii* (131), *L. Reuteri* (133, 136), and *L. casei rhamnosus* (97, 134).

Primary outcomes

Treatment success

Seven studies predefined what was considered as treatment success (97, 130-134).

Definitions varied between studies. See table 7 for definitions for treatment success per study. Time of measurement ranged from 3 weeks to 12 weeks. One study did not report any data (136). All other studies were included in a meta-analysis (N=428, age 1 – 18 years). 118/220 patients reached treatment success in the probiotic(s) group and 84/208 in the placebo group. No significant difference between both groups was reported (RR 1.29, 95% CI 0.89 - 1.85).

Subgroup analysis for probiotic species showed a significant difference for a mixture of probiotics compared to placebo (RR 1.68, 95% CI 1.24 - 2.28). Two studies (Tabbers 2011, Tjokronegoro 2020) investigated a mixture of probiotics (N=237, age 3 – 16 years) (130, 132). Treatment success was reported in 58/118 patients in the probiotics group and in 35/119 group. Both studies are of good quality. In Tjokronegoro 2020 patients received *L. acidophilus*, *B. longum*, and *S. thermophilus* 1× 10⁹cfu/day twice/day (132). In Tabbers 2011 patients received fermented milk Activia® (125-g pot) manufactured with lactic cultures including yoghurt starter cultures (*Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* and *Streptococcus thermophilus*) 1,2×10⁹cfu and *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 6×10⁹cfu (130).

Withdrawals due to adverse events

All eight studies reported withdrawals (N=572, age 0 – 18 years) (97, 130-136). 19/292 withdrawals were counted as withdrawals due to adverse events in the probiotic(s) group. Reasons were severe abdominal pain and rectal bleeding (n=1), abdominal pain (n=1), vomiting (n=1), sore throat (n=1), unknown reasons (n=3), refused to participate (n=1), lost to follow-up (n=6), incomplete data (n=3), and unclear reasons (n=1). 23/280 withdrawals were counted as withdrawals due to adverse events in the probiotic(s) group. Reasons were mild diarrhea (n=2), hospitalized due to dengue fever (n=1), abdominal pain (n=1), sore throat

(n=1), refused the product (n=1), did not return diary (n=1), unknown reason (n=1), incomplete data (n=5), unclear reasons (n=1), 6 lost to follow up (n=6), discontinued intervention no specific reason (n=1). No significant difference between both groups was found (RR: 0.79, 95% CI 0.44 - 1.40).

Defecation frequency

Eight studies reported defecation frequency (97, 130-136). Zaja 2021 reported frequency per week, but it was unclear if the measure of spread was the interquartile range (IQR) or minimum maximum range (133). Gan 2022 and Coccorullo did not report any measure of spread and could therefore not be analyzed (135, 136). Five studies reported defecation frequency per week as a continuous outcome and were included in a meta-analysis (N=372, age 0 – 16 years) (97, 130-132, 134). Time of measurement ranged from 3 weeks to 6 months. No significant difference was found between both groups (MD: 0.32 higher, 95% CI from 1.12 lower to 1.76 higher).

Quality

Two studies were open label and performance and assessment bias were rated as high risk (131, 135). Allocation concealment was rated as unclear risk in four studies (97, 133, 135, 136). Selective reporting was rated as unclear risk in three studies (97, 131, 132).

See the GRADE evidence profiles of the included studies.

Conclusions with overall certainty of evidence

Very low	<i>Outcome measure: treatment success (as defined by the authors)</i> No conclusion can be drawn for treatment success regarding treatment with probiotics compared to placebo in children aged 1 – 18 years with FC.
Very low	<i>Outcome measure: withdrawal due to adverse events</i> No conclusion can be drawn for the occurrence of withdrawals due to adverse events regarding the treatment with probiotics compared to placebo in children aged 0 – 18 years with FC.
Very low	<i>Outcome measure: defecation frequency</i> No conclusion can be drawn for improvement of defecation frequency regarding the treatment with probiotics compared to placebo in children aged 0 – 16 years with FC.
Overall certainty of evidence* = very low	

*The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence

Probiotics vs laxatives

Three studies compared different probiotic strains vs laxatives (N=208, age 0 – 16 years) (95-97). Bu 2007 compared *L. casei rhamnosus* lcr35 to magnesiumoxide (97). Lee 2022 compared *S. boulardii* to lactulose (95). Olgaç 2013 compared *L. reuteri* to lactulose (96).

Primary outcomes

Treatment success

Two studies predefined treatment success (N=155, age 0 – 10 years) (95, 97). Bu 2007 defined treatment success as '≥ 3 spontaneous defecations per week with no episodes of fecal incontinence in the fourth week' measured after 4 weeks of treatment (97). Lee 2022 defined treatment success as '≥ 3 defecations per week (and in toilet-trained children, no fecal incontinence episodes)' measured after 12 weeks of treatment (95). 18/68 patients reached treatment success in the probiotics group. 31/876 patients reached treatment success in the laxative group. No significant difference was found between both groups (RR 0.61, 95% CI 0.12 - 2.96).

Withdrawals due to adverse events

All three studies reported withdrawals (95-97). 51/93 withdrawals were counted as withdrawals due to adverse events in the probiotics group. Reasons were drug change due to either poor treatment outcome, poor compliance, and/or side effects (n=23). It was not specified what the exact reasons were. 27 patients were lost to follow-up and for one patient reasons were unclear. 55/115 withdrawals were counted as withdrawals due to adverse events in the laxatives group. Reasons were abdominal pain, flatulence and diarrhea (n=3), lost to follow-up (n=47), unclear reasons (n=2) and drug change (n=3) due to either poor treatment outcome, poor compliance, and/or side effects. It was not specified what the exact reasons were. A significant difference in favor of laxatives was found (RR 1.30, 95% CI 1.08 - 1.56).

Defecation frequency

All three studies reported defecation frequency per week and were included in a meta-analysis (95-97). Time of measurement ranged from 2 weeks to 4 weeks. A significant difference was found in favor of probiotics (MD 0.36 higher, 95% CI 0.15 higher to 0.57 higher).

Quality

Two studies were open label and performance and assessment bias were rated as high risk (95, 96). Attrition bias was rated as high risk for Lee 2022 due to the high amount of drop-outs and the reasons were not specified for each group (95). Allocation concealment was rated as unclear risk in all studies.

See the GRADE evidence profiles of the included studies.

Conclusions with overall certainty of evidence

Very low	<i>Outcome measure: treatment success (as defined by the authors)</i> No conclusion can be drawn for treatment success regarding treatment with probiotics compared to laxatives in children aged 0 – 10 years with FC.
Very low	<i>Outcome measure: withdrawal due to adverse events</i> No conclusion can be drawn for the occurrence of withdrawals due to adverse events regarding the treatment with probiotics compared to laxatives in children aged 0 – 16 years with FC.
Very low	<i>Outcome measure: defecation frequency</i> No conclusion can be drawn for improvement of defecation frequency regarding the treatment with probiotics compared to laxatives in children aged 0 – 16 years with FC.
Overall certainty of evidence* = very low	

*The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence

Probiotics as addition to laxatives

Nine studies compared the addition of probiotics to laxatives with laxatives only (N=838, age 6 months – 16 years) (78, 95, 98, 137-142).

Primary outcomes

Treatment success

Four studies predefined treatment success and were included in a meta-analysis (N=309, age 6 months – 16 years) (95, 138-140). Definitions varied between studies, see table 7 for the definitions per study. Time of measurement ranged from 8 to 12 weeks. 86/156 patients reached treatment success in the probiotics + laxative group and 74/153 patients in the laxative only group. No significant difference was found between both groups (RR 1.08, 95% CI 0.87 - 1.34).

Withdrawals due to adverse events

Six studies reported withdrawals and were included in a meta-analysis (N=489, age 6 months – 16 years) (95, 138-142). 49/247 withdrawals were counted as withdrawals due to adverse events in the probiotics + laxative group. Reasons were abdominal pain (n=1), not compliant (n=7), drug change (n=7) due to either poor treatment outcome, poor compliance, and/or side effects, refused to complete the study (n=4), and lost to follow-up (n=33). 58/242 withdrawals were counted as withdrawals due to adverse events in the laxative only group. Reasons were drug change (n=3) due to either poor treatment outcome, poor compliance, and/or side effects, refused to participate (n=2), not compliant (n=5), other reason (n=1), and lost to follow-up (n=48). No significant difference was found between both groups (RR 0.71, 95% CI 0.24 to 2.07).

Defecation frequency

Six studies reported defecation frequency. One study reported defecation frequency as change from baseline to endpoint as least square mean (95% CI). Probiotics + laxative group showed a change from baseline of 1.64 (0.57, 2.71) (98). The laxative only group showed a

change from baseline of 1.54 (0.52, 2.56). Five studies reported defecation frequency per week and were included in a meta-analysis (N=450, age 6 months – 16 years) (78, 95, 138, 140, 141). No significant difference was found between both groups (MD 0.12 higher, 95% CI 0.09 lower to 0.34 higher).

Quality

Three studies were rated high risk for performance and assessment bias because studies were open label or single blinded (95, 137, 140). Every study was rated unclear risk for allocation concealment. 3/9 studies were rated unclear for randomization (78, 137, 142) and 6/9 studies were rated as unclear risk for selective reporting (78, 98, 137, 138, 140, 142).

See the GRADE evidence profiles of the included studies.

Conclusions with overall certainty of evidence

Very low	<i>Outcome measure: treatment success (as defined by the authors)</i> No conclusion can be drawn for treatment success regarding treatment with probiotics combined with laxatives compared to laxatives only in children aged 6 months – 16 years with FC.
Very low	<i>Outcome measure: withdrawal due to adverse events</i> No conclusion can be drawn for the occurrence of withdrawals due to adverse events regarding the treatment with probiotics combined with laxatives compared to laxatives only in children aged 6 months – 16 years with FC.
Low	<i>Outcome measure: defecation frequency</i> There may be no difference in improvement of defecation frequency for the treatment with probiotics combined with laxatives compared to laxatives only in children aged 6 months – 16 years with FC.
Overall certainty of evidence* = very low	

*The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence

Probiotics as addition to goat yoghurt

One study compared the addition of probiotics to a goat yoghurt with a goat yoghurt (N=60, age 5 – 15 years) (143).

Primary outcomes

Treatment success

Not reported

Withdrawals due to adverse events

1/30 patients withdrawal was reported in the probiotic group and was counted as withdrawal due to adverse event. No reason was provided. There were no withdrawals in the control group.

Defecation frequency

Not reported.

Quality

Allocation concealment was not properly described and rated as unclear risk of bias.
Selective reporting was rated as unclear risk, because no protocol was available.

See the GRADE evidence profiles of the included studies.

Conclusions with overall certainty of evidence

Very low	<i>Outcome measure: withdrawal due to adverse events</i> No conclusion can be drawn for the occurrence of withdrawals due to adverse events regarding the treatment with probiotics added to goat yoghurt compared to goat yoghurt only in children aged 5 – 15 years with FC.
Overall certainty of evidence* = very low	

*The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence

Formula intact protein + probiotic + PEG vs Formula hydrolyzed whey protein + PEG

One study (Sevilla 2022) compared two types of formulas (N=95, age 12 – 32 months) (144). The test formula (Friso Comfort Next) consisted of intact protein, 20% milk fat, a fiber mixture of galacto-oligosaccharides (GOS), inulin and carob bean gum (CBG), 100% lactose and a probiotic (B. lactis HN019). The control formula (Similac Comfort) consisted of partially hydrolyzed whey (pHW), 2'-fucosyl- lactose (2'-FL) and reduced lactose compared to the test formula. The formula was given three times a day.

Primary outcomes

Treatment success

Treatment success was defined as 'not fulfilling the Rome III criteria anymore' and was measured after 8 weeks. Treatment success was reported in 43/47 patients in the test formula group and in 38/48 patients in the control formula group. No significant difference was found between both groups (RR 1.16, 95% CI 0.98 to 1.37).

Withdrawals due to adverse events

2/47 patients were counted as withdrawals due to adverse events in the test formula group. Reasons were that parents decided not to continue (n=2). 0/48 withdrawals were reported in the control group. No significant difference was found between both groups (RR 5.10, 95% CI 0.25 to 103.57).

Defecation frequency

Defecation frequency was reported as mean frequency per week, measured after 8 weeks. No significant difference was found between both groups (MD 0.06 lower, 95% CI 1.54 lower to 1.42 higher).

Quality

The study was open label and performance and assessment bias were rated as high risk.
Allocation concealment was not properly described and was rated as unclear risk.

See the GRADE evidence profiles of the included studies.

Conclusions with overall certainty of evidence

Very low	<i>Outcome measure: treatment success (as defined by the authors)</i> No conclusion can be drawn for treatment success regarding treatment with a formula with intact protein and a probiotic compared to a formula with hydrolyzed whey protein in children aged 12 – 32 months with FC.
Very low	<i>Outcome measure: withdrawal due to adverse events</i> No conclusion can be drawn for withdrawals due to adverse events regarding treatment with a formula with intact protein and a probiotic compared to a formula with hydrolyzed whey protein in children aged 12 – 32 months with FC.
Low	<i>Outcome measure: Defecation frequency</i> There may be no difference in improvement of defecation frequency for treatment with a formula with intact protein and a probiotic compared to a formula with hydrolyzed whey protein in children aged 12 – 32 month with FC.
Overall certainty of evidence* = very low	

*The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence

Synbiotics vs placebo

One study compared synbiotics to placebo (N=155, age 4 – 18 years) (145). Synbiotics consisted of a mixture including 4×10^9 CFU of *L. casei*, *L. rhamnosus*, *L. plantarum*, *B. lactis* and prebiotics at a dose of 1996.57 mg (fiber, polydextrose, fructo-oligosaccharides, and galacto-oligosaccharides).

Primary outcomes

Treatment success

Treatment success was predefined as 'complete benefit by resolution of all complaints of the patients: weekly number of defecation ≥ 3 , softening in the stool consistency (Bristol Stool Form Scale score ≥ 4 points, and weekly encopresis ≤ 1 ' and measured after 4 weeks of treatment. 48/77 children reached treatment success in the synbiotics group and 21/78 in the placebo group. A significant difference was found in favor of synbiotics (RR 2.32, 95% CI 1.54 to 3.47 and NNT 3, 95% CI 2 to 7).

Withdrawals due to adverse events

5/77 children withdrew due to adverse events in the synbiotics groups. All five children did not complete treatment. 4/78 children withdrew due to adverse events in the placebo group. All four children did not complete treatment. No significant difference was found between both groups (RR 1.27, 95% CI 0.35 to 4.54).

Defecation frequency

Results are not adequately reported. Therefore, the data could not be analyzed.

Quality

Randomization, attrition and selective reporting were rated as unclear risk of bias. Reasons for drop out were not provided and no protocol was available. Randomization methods were not described properly.

See the GRADE evidence profiles of the included studies.

Conclusions with overall certainty of evidence

Very low	<i>Outcome measure: treatment success (as defined by the authors)</i> No conclusion can be drawn for treatment success regarding treatment with synbiotics compared to placebo in children aged 4 – 18 years with FC.
Very low	<i>Outcome measure: withdrawal due to adverse events</i> No conclusion can be drawn for the occurrence of withdrawals due to adverse events regarding the treatment with synbiotics compared to placebo in children aged 4 – 18 years with FC.
Overall certainty of evidence* = very low	

*The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence

Synbiotics vs laxative

One study compared synbiotics to laxatives (103). Results are discussed in the pharmacological treatment section. See section 5.5.2, 7.d.

Synbiotics + laxative vs laxative

One study compared synbiotics in combination with liquid paraffin to liquid paraffin alone (N=66, age 4 – 12 years) (103). Synbiotics consisted of 1×10^9 CFU multispecies probiotics (*L. casei*, *L. rhamnosus*, *S. thermophilus*, *B. breve*, *L. acidophilus*, *B. infantis*) and fructo-oligosaccharides.

Primary outcomes

Treatment success

Treatment success was predefined as '3 or more defecations per week, two or less fecal incontinence episodes per month and no abdominal pain', measured after 4 weeks of treatment. Treatment success was reached in 28/37 patients in the synbiotics + liquid paraffin group and 24/29 patients in the liquid paraffin group. No significant difference between groups was found (RR 1.091, 95% CI 0.71 to 1.17).

Withdrawals due to adverse events

There were no withdrawals due to adverse events reported in each group.

Defecation frequency

Mean defecation frequency was reported per week after 4 weeks of treatment. No significant difference between groups was found (MD 0.02 higher, 95% CI 0.56 lower to 0.60 higher).

Quality

Methods of randomization and allocation were not properly described and rated as unclear risk of bias. Performance and assessment bias were rated as unclear risk, because it is not properly described if every group received a placebo as addition to the treatment.

See the GRADE evidence profiles of the included studies.

Conclusions with overall certainty of evidence

Very low	<i>Outcome measure: treatment success (as defined by the authors)</i> No conclusion can be drawn for treatment success regarding treatment with synbiotics in combination with a laxative compared to a laxative only in children aged 4 - 12 years with FC.
Very low	<i>Outcome measure: withdrawal due to adverse events</i> No conclusion can be drawn for the occurrence of withdrawals due to adverse events regarding treatment with synbiotics in combination with a laxative compared to a laxative only in children aged 4 – 12 years with FC.
Low	<i>Outcome measure: Defecation frequency</i> There may be no difference in improvement of defecation frequency for treatment with synbiotics in combination with a laxative compared to a laxative only in children aged 4 – 12 years with FC.
Overall certainty of evidence* = very low	

*The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence

Overige overwegingen

Prebiotica zijn voedingsbestanddelen voor de darmflora. Het zijn voornamelijk koolhydraten. Prebiotica kunnen selectief de groei of activiteit van bacteriën in het colon stimuleren. Probiotica zijn levende micro-organismen, die de gezondheid van de gastheer bevorderen indien toegevoegd in adequate hoeveelheden. Naar schatting zijn er tot op heden ongeveer 1000 verschillende soorten intestinale bacteriën bij de mens geïdentificeerd waarvan het overgrote deel niet-pathogeen is. De meest gebruikte probiotica zijn species van *Lactobacillus* en *Bifidobacterium*. Gesuggereerd wordt dat probiotica de darmmotiliteit positief beïnvloeden door het verlagen van de zuurgraad in het colon. Ze verlagen de zuurgraad door de productie van lactaat en ander zuren. Een tweede hypothese is dat het bacteriële evenwicht is verstoord bij obstipatie waarbij probiotica dit evenwicht kunnen herstellen en zo de peristaltiek positief beïnvloeden. Beide mechanismen zouden leiden tot een makkelijkere defecatie. Er zijn vele soorten probiotica. Er dient meer onderzoek gedaan te worden met deze verschillende soorten om de effectiviteit te bepalen bij kinderen met obstipatie. Synbiotica zijn combinatiepreparaten van prebiotica en probiotica. Een systematische review (Wallace 2022) naar de behandeling van chronische functionele obstipatie bij kinderen door middel van probiotica includeerde 14 RCT's (n=1127). 13 RCT's werden ook geïnccludeerd in deze richtlijn. Uitkomsten en conclusies van het SR komen overeen met deze richtlijn en bevestigden inderdaad dat er op dit moment niet genoeg bewijs is omtrent de effectiviteit en veiligheid van probiotica bij kinderen met chronische obstipatie.

Het overgrote deel van het bewijs was van lage zekerheid waardoor er geen conclusies getrokken konden worden.

Aanbeveling

De werkgroep kan behandeling met prebiotica alleen of als toevoeging aan laxeermiddelen niet adviseren in de behandeling van functionele obstipatie bij kinderen.

De werkgroep kan behandeling met probiotica alleen of als toevoeging aan laxeermiddelen niet adviseren in de behandeling van functionele obstipatie bij kinderen.

De werkgroep kan behandeling met synbiotica alleen of als toevoeging aan laxeermiddelen niet adviseren in de behandeling van functionele obstipatie bij kinderen.

2.6.6 Toiletraining

Wat is bij kinderen met obstipatie het (additionele) effect van toiletraining?

Evidence

Er zijn geen studies die voldeden aan de inclusiecriteria. Er zijn geen gerandomiseerde studies verricht bij kinderen naar het (additionele) effect van toiletraining bij de behandeling van obstipatie.

Overige overwegingen

Bij gebrek aan gerandomiseerd onderzoek spelen de volgende overwegingen een rol bij de plaatsbepaling van toiletraining bij obstipatie. Ten eerste zal er een theoretische onderbouwing moeten zijn voor een effect. In een niet-systematisch literatuur onderzoek leggen van Dijk et al. uit hoe obstipatie kan ontstaan en welke rol een regelmatig ontlastingspatroon daar theoretisch in kan spelen (146). De etiologie van obstipatie is multifactorieel. Ophoudgedrag door angst voor pijnlijke ontlasting en het niet meer voelen/ervaren van aandrang en daardoor ook niets doen, lijken een van de belangrijkste voorwaarden voor het optreden van obstipatie. De hypothese bestaat dat ophoudgedrag onder andere blijft bestaan door gebrek aan tijd voor een regelmatige stoelgang, onvoldoende aandranggevoel, angst om de ontlasting los te laten, angst voor de toilet of een afkeer van vreemde toiletten. Het laatste kan ontstaan door vieze wc's op school of pestgedrag op de toiletten van school. Zweedse en Engelse studies laten zien dat 40 tot 80% van de schoolkinderen nooit de school wc gebruikt om te defeceren (147). De relatie met obstipatie wordt in deze studies overigens niet gelegd. Op basis van de gastrocolische reflex, die zorgt dat bij maagvulling de colonmotiliteit toeneemt, ligt het voor de hand hier gebruik van te maken door het kind na elke maaltijd naar de toilet te laten gaan.

Ten tweede kan men zich afvragen of er een relatie bestaat tussen onregelmatig defeceren en obstipatie. In een case controle onderzoek werd onderzocht of defecatie op een onregelmatige tijdstip van de dag vaker voorkwam bij kinderen met obstipatie in vergelijking tot kinderen zonder obstipatie (148). Comas Vives onderzocht kinderen verwezen met obstipatie naar een tertiaire kinderkliniek (zie tabel 2.6.1 Comas Vives). Als controle koos hij

het eerstvolgende kind dat de polikliniek consulteerde zonder obstipatie. Per obstipatiekind benaderde hij twee controles. Obstipatie werd gedefinieerd als: defecatiefrequentie < 3/week gedurende een periode van tenminste 3 maanden, gepaard met moeilijke stoelgang of pijn. Er werd een groot aantal factoren gerelateerd aan het voorkomen van obstipatie maar alleen de statistisch significante uitkomsten werden gepresenteerd. Kinderen met obstipatie bleken significant vaker op wisselende tijdstippen van de dag te defeceren (OR 2.1 (95%CI 1.61-2.75)) en zij gingen vaker nooit of zelden op school naar de wc (OR 3.1(95%CI 2.3-4.1; OR 0.44(95%CI 0.33-0.58), respectievelijk).

Tenslotte kan men zich afvragen of kinderen die toilettraining krijgen minder klachten hebben na behandeling in vergelijking tot voor behandeling. In een RCT van matige kwaliteit naar het effect van een laxans als toevoeging aan toilettraining, werden 169 kinderen gerandomiseerd en behandeld met een standaard gedragsinterventieprogramma of eenzelfde programma met toevoeging van een laxeermiddel (zie tabel 2.6.2 Nolan et al.) (149). Kinderen en onderzoekers waren niet geblindeerd voor de behandeling die ze kregen. Het gedragsinterventieprogramma zag er als volgt uit: uitleg over het ontstaan van obstipatie, een gedragstherapeutische interventie waarin elke succesvolle toiletgang en elke 24 uur zonder fecesincontinentie werd beloond, en een toilettrainingsprogramma waarin de kinderen 5-10 minuten na elke maaltijd naar de toilet gaan. Verder werden dieetadviezen gegeven en kregen de kinderen zo nodig ondersteuning van een psycholoog. Toilettraining maakte dus deel uit van een uitgebreider programma.

Het bleek dat een laxans als toevoeging aan het standaardprogramma niet beter werkte dan alleen het standaardprogramma: 51% remissie in de alleen met standaardbehandeling versus 36% bij toevoeging van een laxans ($P=0,079$). Hieruit kan men concluderen dat een gedragsinterventieprogramma waar toilettraining deel van uitmaakt een remissie van de obstipatieklachten laat zien en dat toevoeging van een laxans geen meerwaarde heeft.

Hoe moet toilettraining worden uitgevoerd?

Er wordt bij kinderen met een ontwikkelingsleeftijd ouder dan 4 jaar driemaal per dag na de maaltijd (om gebruik te maken van de gastrocolische reflex) toilettraining geadviseerd gedurende ongeveer 5 minuten. Het kind moet aangemoedigd worden actief mee te persen met de voeten goed aan de vloer of indien nodig ondersteund door een voetenbankje. Bij een juiste perstechniek verstrijkt de anorectale hoek waardoor men makkelijker defeceert. Het kind moet hiermee actief bezig zijn en dient dus bijvoorbeeld geen boek te lezen waardoor de aandacht is afgeleid. Om het effect van de toiletgang te optimaliseren, is het goed kinderen een gerichte opdracht te geven. Zo kan aan kinderen gevraagd worden om 10x actief te drukken met de buik en dat even vast te houden, daarna even te ontspannen om dan vervolgens nogmaals 10x te drukken. Het kind weet dan wat hij/zij moet doen en kan beloond worden voor zijn/haar inzet. Hierdoor blijft het kind gemotiveerd om mee te werken. Zeker bij jonge kinderen is het van belang dat ouders ze helpen met wat langer op de toilet. te blijven zitten. Dit kan door bijvoorbeeld door een 5 jarige 5x actief te laten drukken met de buik, dan een verhaaltje voor te lezen en dan nog een keer 5x actief te laten drukken. Het is van belang dat de behandelaar zich realiseert dat het geven van de opdracht om 3x per dag 5 minuten te gaan zitten op de toilet, weinig effectief zal zijn als het kind daar niet actief iets doet. Ook is het goed te realiseren dat het langer blijven zitten alleen zinvol is indien het kind dan ook resultaat heeft, als het gelijk in het begin al voldoende ontlasting heeft, hoeft het niet langer te blijven zitten.

Als de toilettraining geen effect heeft en het kind geen of onvoldoende ontlasting produceert op het toilet is het van belang dat de behandelaar onderzoekt hoe dit komt. Het kan zijn dat het kind geen goede perstechniek heeft. Als de behandelaar hieraan twijfelt kan een gespecialiseerde fysiotherapeut bij kinderen met problemen in de zindelijkheid worden geconsulteerd. Ook kan het zijn dat gedragsfactoren een rol spelen bij het gebrek aan resultaat, bijvoorbeeld doordat er strijd ontstaat tussen ouders en kind en de ouder niet in staat is het kind goed aan te sturen of doordat het kind de ontlasting niet los durft te laten op het toilet. De behandelaar kan dan een psycholoog consulteren.

Bij kinderen met een verstandelijke beperking zal moeten worden ingeschat of het kind leerbaar is. De cognitieve ontwikkelingsleeftijd moet dus minstens vier jaar bedragen. Indien de gedragsmatige interventie niet mogelijk blijkt en een kind niet zindelijk is, kan er wel gekozen worden voor toiletbezoeken op vaste tijden, in ieder geval na de maaltijd.

Aanbeveling

Door de werkgroep wordt geadviseerd om in de behandeling bij kinderen met een minimale ontwikkelingsleeftijd van 4 jaar en functionele obstipatie toilettraining als onderdeel van behandeling te adviseren.

Tabel 2.6.1 Studiekekenmerken Comas Vives et al.

Bibliografische referentie	Mate van bewijs	Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Uitkomstmaat	Prognostische factoren	Relatie	Methodologische kwaliteit
Comas Vives 2005	B	Case controle	408 cases (45.4% van eligible) 490 controles (54.5% van eligible) In de controlegroep waren er meer meisjes (50.0 vs 55.8%) Gem. leeftijd (SD) 6.7jr (3.3) vs 6.6jr (3.3)	Cases Opeenvolgende kinderen (?jr) die in de periode van januari tot oktober 2002 voor het eerst de “servicio de gastroenterologia y nutricion” van het Kinderziekenhuis La Paz in Madrid bezochten, met obstipatie. (zie uitkomstmaat) Controles Kinderen die direct na een case de kinderarts consulteerden voor een willekeurige andere klacht en die geen obstipatie in de voorgeschiedenis hadden. Per case werden 2 controles benaderd	Obstipatie gedefinieerd als: < 3 def's per week gedurende een periode van tenminste 3 maanden, die gepaard gingen met bemoeilijkte ontlasting of pijn.	Sociodemografische gegevens Soort bevalling Borstvoeding, Schoolleeftijd Culturele achtergrond van ouders Ouders met obstipatie in anamnese Activiteit kind Bijkomende klachten Defecatie gewoontes Tijdstip van defecatie Leeftijd waarop zindelijk Gebruik van toilet op school Sportactiviteiten Dieet	Alleen statistisch significante relatie worden gepresenteerd (p<0.05) P vs C Een van beide ouders obstipatie 35.1% vs 54.2% Moeder met obstipatie 141(34.56%) vs 105 (21.43%) Beide ouders met obstipatie 39 (9.56%) vs 14 (2.86%) Leeftijd van zindelijkheid op 3 jaar 83.8% vs 93.2% Sportbeoefening: 37.9% vs 50.5% Wisselend tijdstip van def 55.2% vs 35.1% OR 2.1 (95%CI 1.61-2.75) Gebruik van toilet op school Nee: 57.4 vs 26.8% OR 3.1(95%CI 2.3-4.1) Soms: 34.4 vs 56% OR 0.44(95%CI 0.33-0.58) Verschillen in samenstelling dieet	Kans op vertekening door selectiebias aanwezig. Blinding : patiënten vullen een vragenlijst in. Invloed van onderzoeker niet beschreven

Tabel 2.6.2 Studiekekenmerken Nolan et al.

Auteur, jaartal, Design	Mate van bewij s	Aantal patiënten	Ptiëntkenmerken	Interventie	Controle	komstmaat	sultaat	Uitval	Follow-up
Nolan et al., 1991 (rct)	B	Interventie n=83 j/m: 55/28 Controle n=86 j/m: 69/17 Leeftijd ?	Leeftijd 4-16 jr; Voldoen aan definitie van encopresis, aanwijzing voor ontlasting op X-boz, bezoekt een normale school. Exclusie Ernstige of chronische obstipatie die in verleden ziekenhuisopname voor klysma's en andere behandeling noodzakelijk maakte Neuromusculaire aandoening (spina bifida, cerebrale parese, spierdystrofie), Hirschsprung, laxantiagebruik twee weken voor baseline metingen	- standard paediatric behaviour modification intervention (see controle) - laxative therapy: <i>disimpaction</i>: 3-day cycles of 5 ml microlax enemas on day 1, one 5 mg bisacodyl supp after school and one in the evening on day 2, and a 5 mg bisacodyl tablet after school and one in the evening on day 3, up to four cycles <i>maintenance phase</i>: agarol 5-30 ml once or twice a day, senna granules, and/or bisacodyl tablets. Doses were adjusted to maintain at least daily def and were increased when there was stool retention	standard paediatric behaviour modification intervention: <i>clarification</i> of the postulated underlying physiological basis for encopresis; <i>bowel training programme</i> with pos. reinforcement for succesful def in the toilet and additional reinforcement for every 24h without soiling <i>regular sitting programme</i> (5-10 min after each meal); dietary advice, general counseling and support by paediatrician;- psychiatric assessment when necessary	remission rate reduction in stool retention in the first 2 wks (Plain abd radiograph) mean improvement in behaviour problems (CBCL checklist by parents)	I:42(51%) C:31(36%) (P=0,079) (mean decrease) I:3,17(6,31) C:1,84(6,08) (P=0,15) I:3,10 C:1,81 P=0,48	I:4/83 (4,8%) C:3/86 (3,4%)	12 mnd

rct= randomised controlled trial

2.6.7 Gedragstherapie

Wat is bij kinderen met obstipatie het (additionele) effect van gedragstherapie?

Evidence

Behavioral therapy + PEG vs PEG

One study compared the additional effect of behavioral therapy (BT) to conventional pharmacological treatment with pharmacological treatment alone (N=154, age 4 – 18 years) (150). The intervention period for both conventional therapy (laxatives) and BT consisted of 12 visits during 22 weeks with similar intervals between treatment sessions. Conventional therapy consisted of disimpaction with enemas at start, maintenance treatment with PEG and if necessary enemas or bisacodyl suppositories.

Primary outcomes

Treatment success

Treatment success was predefined as '≥3 BM/week and ≤ 1 episodes of fecal incontinence per 2 weeks irrespective of laxative use' measured after 22 weeks of treatment. 35/67 children reached treatment success in BT group and 42/67 children in the conventional therapy group. No significant difference was found between both interventions (RR 0.83, 95% CI 0.62 to 1.12).

Withdrawals due to adverse events

There were no withdrawals due to adverse events in the BT group. There was 1/67 withdrawal due to adverse event in the conventional therapy group. Reason was loss of contact. There was no significant difference between both groups (RR 0.33, 95% CI 0.01 to 8.21).

Defecation frequency

Defecation frequency was reported as mean frequency per week after 22 weeks of treatment. There was a significant difference between both groups in favor of conventional pharmacological therapy (MD 1.80 higher (from 0.72 higher to 2.88 higher)).

Quality

The study could not be blinded, therefore performance and assessment bias were rated as high risk of bias.

See the GRADE evidence profiles of the included studies.

Conclusions with overall certainty of evidence

Low	<i>Outcome measure: treatment success (as defined by the authors)</i> There may be no difference in treatment success for treatment with behavioral therapy in combination with laxatives compared to laxatives alone in children aged 4 - 18 years with FC.
Low	<i>Outcome measure: withdrawal due to adverse events</i> There may be no difference in the occurrence of withdrawals due to adverse events for treatment with behavioral therapy in combination

	with laxatives compared to laxatives alone in children aged 4 – 18 years with FC.
Moderate	<i>Outcome measure: Defecation frequency</i> Treatment with laxatives alone probably leads to more increase in defecation frequency compared to treatment with behavioral therapy in combination with laxatives in children aged 4 – 18 years with FC.
Overall certainty of evidence* = low	

*The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence

Overige overwegingen

Daar waar psycholoog staat, moet gelezen worden klinisch psycholoog/Gz-psycholoog met differentiatie kinderen en jeugdigen. In plaats van psycholoog kan er ook naar een orthopedagoog of naar andere gedragsdeskundigen verwezen worden.

In het artikel van Van Dijk et.al. is gedragsbehandeling onderzocht als eerste behandelkeuze, vergeleken met een conventionele behandeling door een kinderarts maag-darm-leverziekten. De in het onderzoek gehanteerde conventionele behandeling is echter geen standaard behandeling zoals gehanteerd in de dagelijkse praktijk van de kinderarts. Het aantal contacten (12x in 22 weken, gedurende 20-30 minuten) is zeer hoog. Hierdoor is er naast de 'standaard' medische behandeling ook uitgebreide aandacht voor gedragsaspecten door middel van psycho-educatie, toilettraining, dagboekregistratie en beloningssystemen. Alhoewel de in dit onderzoek onderzochte behandeling wenselijk zou zijn in de dagelijkse praktijk en mogelijk laat zien dat de toevoeging van gedragsmatige aspecten aan de medische behandeling succesvol is, is het zeker geen dagelijkse praktijk voor kinderartsen en kinderartsen MDL. De in dit onderzoek uitgevoerde intensieve conventionele behandeling is bovendien erg kostbaar. Door eerst standaard medisch te behandelen en de kinderen waarbij dit onvoldoende werkt vervolgens door te verwijzen naar een kinderpsycholoog voor diagnostiek en zo nodig behandeling, worden kosten en tijd bespaard en kan de behandeling specifiek gericht worden op die aspecten die maken dat het kind last blijft houden van obstipatie, zoals bijvoorbeeld een afwijkend defecatiegedrag en/of een disfunctionele ouder-kind interactie rond de defecatie.

Wat houdt gedragstherapie in?

Kinderen met functionele obstipatie moeten allereerst standaard medisch behandeld worden door een dokter. Bij deze behandeling horen ook adviezen rond bijvoorbeeld de zindelijkheidstraining en de toiletgang. De arts kan hierbij gebruik maken van gedragsmatige interventies zoals bijvoorbeeld het belonen van goed gedrag of negeren van verkeerd gedrag. Voor veel kinderen zal de medische behandeling voldoende zijn om de problemen op te lossen. Een groep kinderen heeft echter onvoldoende aan de standaard medische behandeling (151, 152). Hierbij moet bijvoorbeeld gedacht worden aan kinderen met forse angst en vermijdingsgedrag rond de defecatie, kinderen met forse gedragsproblemen rond de defecatie, kinderen waarbij de ouder-kind interactie sterk verstoord is geraakt door de ontlastingsproblemen. Bij deze kinderen kan het zinvol zijn om een kinderpsycholoog toe te voegen aan het behandelteam. Normaal gesproken zijn defecatie en zindelijkheid het resultaat van een interactie tussen het lichaam (de darm) en het gedrag van het kind en leerprocessen. Om defecatie in gang te zetten moet er eerst sprake zijn van rectale vulling.

Hierdoor krijgt een kind aandranggevoel, vervolgens een defecatiereflex en dit resulteert in het legen van de darm. Om zindelijk te worden moet er een leerproces tot stand komen: het kind moet het gevoel van aandrang leren waarnemen, moet hierop leren reageren met kort ophouden en vervolgens naar de toilet of potje te gaan voor het defeceren. Bij kinderen waar de standaard medische behandeling onvoldoende werkt, is er vaak sprake van een disfunctionele interactie tussen het lichaam en het gedrag van het kind en leerprocessen. Een kind dat bijvoorbeeld ten gevolge van harde ontlasting pijn ervaart bij het ontlasten zal hierop reageren met ophouden van de ontlasting om de pijn te vermijden. Hierdoor kan obstipatie ontstaan. Kinderen die langdurig geobstipeerd zijn, voelen mogelijk geen aandrang meer en als je niets voelt, doe je ook niets. Dit leidt tot een vicieuze cirkel van ontlastingsproblemen. Door de problemen raakt de ouder-kind interactie soms ook verstoord. Ouders stellen bijvoorbeeld te hoge eisen of stellen helemaal geen eisen meer rondom het defecatiegedrag (150, 152). Zeker als de problemen langer spelen is er vaak sprake van een groot gevoel van onmacht bij ouders en bij het kind en zijn ze vaak gedemotiveerd geraakt. De kinderpsycholoog beoordeelt het defecatie- en zindelijkheidsgedrag: in welke mate spelen gebrek aan kennis, angst voor defecatie en/of toilet (waarvoor soms Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) therapie nodig is), gebrek aan vaardigheden en motivatie een rol bij het probleem. Voorts kijkt de kinderpsycholoog naar de ouder-kind interactie rond de defecatie en plaatst de problemen in een ontwikkelingsperspectief. In een gedragstherapeutische behandeling wordt een leerproces op gang gebracht bij het kind, met de ouders in de rol van co-therapeut. Doel hiervan is het kind zoveel mogelijk zelfcontrole te leren over de defecatie en zindelijkheid, primair door het aanleren van optimale defecatievaardigheden en vervolgens toiletgedrag (152). Hierbij wordt expliciet aandacht besteed aan de ouder-kind interactie.

Aanbeveling

Door de werkgroep wordt geadviseerd om in de behandeling bij kinderen met obstipatie geen gedragstherapie toe te passen in plaats van standaardtherapie. De werkgroep beveelt aan om gedragstherapie toe te voegen aan de medische behandeling bij kinderen waarbij:

- sprake is van forse gedragsproblemen, ontwikkelingsstoornissen, angst voor defecatie en/of toilet of een sterk verstoorde ouder-kind interactie rond de defecatie
- gedragsfactoren aanwezig zijn die een effectieve medische behandeling in de weg staan.

Indien standaard medische behandeling in de tweede of derde lijn onvoldoende effectief is, adviseert de werkgroep een kinderpsycholoog te consulteren voor diagnostiek en zo nodig behandeladvies en behandeling.

2.6.8 Biofeedbacktraining

Wat is bij kinderen met obstipatie het (additionele) effect van biofeedbacktraining?

Evidence

Biofeedback + laxative vs laxative

Three studies compared the addition of biofeedback training to conventional laxative treatment with laxative treatment alone (N=284, age 5 – 16 years) (153-155).

Primary outcomes

Treatment success

Treatment success was predefined in all three studies and defined as '≥3 bowel movements per week and ≤2 fecal incontinence episodes per month while not receiving laxatives for 4 weeks' (153-155). Time of measurement ranged from 6 weeks to 7 months. All three studies were included in a meta-analysis. 64/146 reached treatment success in the biofeedback group and 47/138 in the laxative treatment group. No significant difference between groups was found (RR: 1.36, 95% CI 0.75 to 2.47).

Withdrawals due to adverse events

All three studies reported withdrawals (153-155). 6/146 patients in the biofeedback group were counted as withdrawals due to adverse events. Reasons were lost to follow up (n=1), not cooperating (n=1), unclear reasons (n=4). 2/138 patients in the laxative group were counted as withdrawals due to adverse events. Reasons were unclear (n=2).

Defecation frequency

Defecation frequency was not reported.

Quality

All studies could not be blinded and performance and assessment bias were rated as high risk (153-155). Selective reporting was rated as high risk in Sunic-Omejic 2002 due to lack of safety outcomes (154). Methods of randomization were not described properly in all studies and was rated as unclear risk (153-155). Allocation concealment and selective reporting were unclear in two out of three studies due to lack of information and no protocols available (154, 155). See the GRADE evidence profiles of the included studies.

Conclusions with overall certainty of evidence

Very low	<i>Outcome measure: treatment success (as defined by the authors)</i> No conclusion can be drawn for treatment success regarding treatment with biofeedback as addition to laxatives compared to laxative only in children aged 5 - 16 years with FC.
Very low	<i>Outcome measure: withdrawal due to adverse events</i> No conclusion can be drawn for the occurrence of withdrawals due to adverse events regarding treatment with biofeedback as addition to laxatives compared to laxative only in children aged 4 – 16 years with FC.
Overall certainty of evidence* = very low	

*The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence

Biofeedback vs no biofeedback

One study compared biofeedback to a control group with no biofeedback (N=24, median age 10.5 (IQR 6)) (156). No further information regarding the control group (N=12) was provided. Only the abstract was available.

Primary outcomes

Treatment success

Treatment success was predefined as '≥3 bowel movements per week and ≤2 fecal incontinence episodes per month while not receiving laxatives for 4 weeks'. Time of measurement was unclear. Treatment success was reported in 10/12 patients in the biofeedback group and in 4/12 patients in the control group. A significant difference was found in favor of the biofeedback group (RR 2.50, 95% CI 1.08 to 5.79).

Withdrawals due to adverse events

Not reported.

Defecation frequency

Not reported.

Quality

All domains were rated as unclear risk of bias due to lack of information. Only the abstract was available.

See the GRADE evidence profiles of the included studies.

Conclusions with overall certainty of evidence

Very low	<i>Outcome measure: treatment success (as defined by the authors)</i> No conclusion can be drawn for treatment success regarding treatment with biofeedback to no biofeedback in children aged 4 – 16 years with FC.
	Overall certainty of evidence* = very low

*The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence.

Biofeedback at home + laboratory vs biofeedback in laboratory

One study (Croffie 2005) compared the addition of biofeedback at home to biofeedback in the laboratory with biofeedback in the laboratory alone (N=36, age 6 – 14 years) (157).

Primary outcomes

Treatment success

Treatment success was predefined as '≥3 bowel movements per week with no discomfort and <2 fecal incontinence episodes per month, and no, or only rare use of laxatives' and measured after 4 months. Treatment success was reported in 10/12 patients in the

biofeedback at home group and in 22/24 patients in the laboratory only group. No significant difference was found between both groups (RR 0.91, 95% CI 0.69 to 1.20).

Withdrawals due to adverse events

Not reported.

Defecation frequency

Not adequately reported. Unclear if measure of spread was standard deviation or standard error.

Quality

The study could not be blinded and performance and assessment bias were rated as high risk of bias. Randomization and allocation concealment were not properly described and rated as unclear risk. Selective reporting was rated as unclear risk, because no protocol was available.

See the GRADE evidence profiles of the included studies.

Conclusions with overall certainty of evidence

Very low	<i>Outcome measure: treatment success (as defined by the authors)</i> No conclusion can be drawn for treatment success regarding treatment with biofeedback at home in combination with biofeedback in the laboratory compared to biofeedback in the laboratory alone in children aged 6 – 14 years with FC.
Overall certainty of evidence* = very low	

*The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence

Overige overwegingen

Er is bij anorectale manometrie gebleken dat veel kinderen met obstipatie tijdens de defecatie het sfinctercomplex aanspannen in plaats van ontspannen (3). Doel van biofeedbacktraining is om dit verkeerd aangeleerde knijpgedrag te verbeteren. Ook leert het kind tijdens de biofeedback training het aandrongevoel te herkennen, met behulp van een in het rectum gelegen ballon. De spiertonus van de sfincter wordt zichtbaar gemaakt op een beeldscherm voor het kind. Dit helpt het kind zich bewust te worden van processen die normaal automatisch en onopgemerkt plaatsvinden. De therapeut helpt het kind vervolgens om te leren hoe zij hun bekkenbodemspieren op de juiste manier kunnen ontspannen en aanspannen. Door real-time feedback leert het kind welke acties leiden tot correct knijpgedrag en hoe zij deze bewegingen kunnen controleren om de stoelgang te bevorderen. Idee is dat door het verbeteren van de controle over de bekkenbodem en door betere ontspanning tijdens de stoelgang, het kind effectiever en minder pijnlijk de ontlasting kan laten passeren.

Aanbeveling

De werkgroep kan behandeling door middel van biofeedback alleen of als toevoeging aan laxeermiddelen niet adviseren in de behandeling van functionele obstipatie bij kinderen.

2.6.9 Multidisciplinaire behandeling

Wat is bij kinderen met obstipatie het (additionele) effect van multidisciplinaire behandeling?

Evidence

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de inclusiecriteria.

Er zijn geen gerandomiseerde studies verricht bij kinderen met obstipatie naar het effect van multidisciplinaire behandeling.

Overige overwegingen

Vanwege de complexiteit van defecatieproblemen waar de oorzaak vaak een combinatie is van fysieke-, gedrags- en psychologische factoren zijn in veel ziekenhuizen multidisciplinaire teams gevormd om kinderen te behandelen waarbij de standaard medische behandeling onvoldoende resultaat oplevert. In de praktijk zijn hier goede ervaringen mee (152). In een multidisciplinair team kunnen de verschillende disciplines ook op consultbasis met elkaar overleggen om zo de behandeling te optimaliseren. Een multidisciplinair team kan bestaan uit een kinderarts, kinderarts MDL, specialistisch verpleegkundige, diëtiste, gespecialiseerde fysiotherapeut bij kinderen met problemen in de zindelijkheid, kinderpsycholoog, en eventueel op indicatie een anesthesist en een kinderchirurg.

Aanbeveling

De werkgroep adviseert om in de behandeling bij kinderen met obstipatie geen standaard multidisciplinaire behandeling toe te passen. De werkgroep adviseert om kinderen, waarbij de standaard medische behandeling in de tweede of derde lijn onvoldoende effect heeft, door te verwijzen voor diagnostiek en behandeladvies naar een multidisciplinair team met daarin een kinderpsycholoog.

Zie uitgangsvraag 8 voor verwijzindicaties.

2.6.10 Fysiotherapie

Wat is bij kinderen met obstipatie het (additionele) effect van fysiotherapie?

Evidence

Pelvic physiotherapy + standard medical care vs standard medical care

One study (van Engelenburg 2017) compared the addition of pelvic physiotherapy to laxative treatment with laxative treatment alone (N=53, age 5 – 15 years) (158). Pelvic physiotherapy consisted of max 6 sessions in 6 months. Standard medical care consisted of education, demystification, dietary advice, toilet training, keeping track of bladder and bowel diaries, and when needed prescription of PEG. Children from both groups were disimpacted with high dose PEG (1–1.5 g/kg for a maximum of 7 days) if a large fecal mass was present at intake and the dose of maintenance oral PEG was tailored to the individual patient's needs (0.3 – 0.8 g/kg per day). PEG was prescribed to 52 of 53 children (98.1%),

Primary outcomes

Treatment success

Treatment success was defined as 'absence of FC according to the 6 Rome III criteria, irrespective of PEG use' measured after 6 months. Treatment success was reported in 24/26

patients in the pelvic physiotherapy group and in 12/27 patients in the laxative only group. A significant difference was found in favor of the pelvic physiotherapy group (RR 2.08, 95% CI 1.34 to 3.21).

Withdrawals due to adverse events

There were no withdrawals due to adverse events in both groups.

Defecation frequency

Defecation frequency was reported as the number of patients with improvement from baseline. The analysis only included the children who had a defecation frequency of < 3 bowel movements per week at baseline. 8/8 patients in the physiotherapy group were improved and 10/14 in the laxative only group.

Quality

The study could not be blinded due to the nature of the intervention and performance and assessment bias were rated as high risk. Allocation concealment was not described properly and was rated as unclear risk.

See the GRADE evidence profiles of the included studies.

Conclusions with overall certainty of evidence

Moderate	<i>Outcome measure: treatment success (as defined by the authors)</i> Treatment with pelvic physiotherapy as addition to laxative treatment may lead to more treatment success compared to laxative alone in children aged 5 - 15 years with FC.
Very low	<i>Outcome measure: withdrawal due to adverse events</i> No conclusion can be drawn for the occurrence of withdrawals due to adverse events regarding treatment with pelvic physiotherapy as addition to laxatives compared to laxatives only in children aged 5 – 15 years with FC.
Overall certainty of evidence* = very low	

*The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence

Abdominal muscle training/breathing exercises/abdominal massage + laxative vs laxative
One study compared the combination of abdominal muscle training, breathing exercises, and abdominal massage as addition to laxative treatment with laxative treatment alone (N=72, age 4 – 18 years) (159). Physiotherapy sessions consisted of isometric training of the abdominal muscles, diaphragmatic breathing exercises and abdominal massage (twice weekly sessions). Laxative treatment in both groups consisted of disimpaction with an enema 1-5 days and maintenance treatment with magnesium hydroxide.

Primary outcomes

Treatment success

Not reported.

Withdrawals due to adverse events

2/36 patients were counted as withdrawals due to adverse events in the physiotherapy group. The patients abandoned treatment (n=2). 8/36 patients were counted as withdrawals due to adverse events in the laxative only group. The patients did not attend the first follow-up session (n=8).

Defecation frequency

Defecation frequency was reported as number of days per week with defecation, mean (SD). There was no significant difference between both groups (MD 1.20 higher, 95% CI 0.25 lower to 2.15 higher).

Quality

The study could not be blinded and performance and assessment bias were rated as high risk of bias. Randomization and allocation concealment were not described properly and were rated as unclear risk. Selective reporting was rated as unclear risk due no available protocol.

See the GRADE evidence profiles of the included studies.

Conclusions with overall certainty of evidence

Very low	<i>Outcome measure: withdrawal due to adverse events</i> No conclusion can be drawn for the occurrence of withdrawals due to adverse events regarding treatment with a combination of abdominal muscle training, breathing exercises, and abdominal massage with laxatives compared to laxatives alone in children aged 4 – 18 years with FC.
Very low	<i>Outcome measure: Defecation frequency</i> No conclusion can be drawn for improvement of defecation frequency regarding treatment with a combination of abdominal muscle training, breathing exercises, and abdominal massage with laxatives compared to laxatives alone in children aged 4 – 18 years with FC.
Overall certainty of evidence* = very low	

*The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence

Manual physical therapy vs laxatives

One study compared manual physical therapy to laxatives (N=47, age 2 – 14 years) (160). Manual physical therapy (MPT) consisted of nine sessions of MPT with a 45-min initial session and 30 min for the rest of sessions distributed weekly during the first and second months and biweekly in the third month. It was designed and performed by a physiotherapist with 20 years' experience in manual physiotherapy. The physical treatment was done through direct and indirect articular, vascular, visceral, muscular, and myofascial techniques for the pelvic floor, abdomen (diaphragm, colon, and ileocecal valve, duo- denojejunal flexure), skull, spine (D10–D12), and sacrum, exerting light pressure and vibration, seeking a balance in fascial tensions. It pretended to normalize the neurovegetative, muscular and joint functions. Control group was kept in the maintenance phase for 2 months until obtaining a

regular defecation habit and were treated with PEG (± 0.5 g/kg/day) followed by a phase of medication withdrawal.

Primary outcomes

Treatment success

Not reported

Withdrawals due to adverse events

Not reported

Defecation frequency

Defecation frequency was reported as median frequency per week after 3 months. A significant difference was found in favor of manual therapy (MD 1.0 higher, 95% CI 0.11 higher to 1.89 higher).

Quality

The study could not be blinded, performance and assessment bias were rated as high risk. No safety outcomes were reported and selective reporting was rated as high risk of bias. Attrition bias was rated as unclear risk.

See the GRADE evidence profiles of the included studies.

Conclusions with overall certainty of evidence

Very low	<i>Outcome measure: Defecation frequency</i>
	No conclusion can be drawn for improvement of defecation frequency regarding treatment with manual therapy compared to laxatives in children aged 2 – 14 years with FC.
Overall certainty of evidence* = very low	

*The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence

Overige overwegingen

Bekkenfysiotherapie* gaat er van uit dat functionele obstipatie mede veroorzaakt kan worden door foutief gebruik van de bekkenbodempier- en buikspieren en de wederzijdse invloed van ademhaling, houding en beweging. De gespecialiseerde fysiotherapeut bij kinderen met problemen in de zindelijkheid zal in het onderzoek meenemen of bij een kind de functionele obstipatie samenhangt met een disfunctie van de bekkenbodempieren. De behandeling van de gespecialiseerde kinder- of bekkenfysiotherapeut zal naast het geven van informatie en algemene adviezen bestaan uit toilettraining, ontspanningsoefeningen, ademhalings-oefeningen en defecatie bevorderende oefeningen op het toilet (bijvoorbeeld buikdruk veranderen door afwisselend persen of aanspannen van de buikmusculatuur).

De oefeningen zijn gericht op het verbeteren van de functie van de buik- en bekkenbodempieren en het aanleren van een juiste perstechniek, het aanleren van een juiste toilethouding en het verbeteren van het lichaamsgevoel gericht op het herkennen van aandrang en hoe daar op te reageren. De gespecialiseerde fysiotherapeut bij kinderen met problemen in de zindelijkheid is speciaal opgeleid om kinderen in de verschillende

leeftijdscategorieën te behandelen. De werkgroep is van mening dat bekkenfysiotherapie pas zinvol is vanaf een cognitieve leeftijd van 6 jaar, omdat veel jonge kinderen de therapie niet goed begrijpen.

De studie van Van Engelenburg 2017 onderzocht behandeling door middel van bekkenfysiotherapie als toevoeging aan standaard behandeling (158). Dit leidde tot meer behandelsucces, 92% in de bekkenfysiotherapie groep en 44% in de groep met standaard behandeling. Het overgrote deel van de geïnccludeerde kinderen had al langer dan 6 maanden last van klachten. Dit is echter maar één studie met een kleine groep patiënten (n=53). Hoewel aan deze studie enkel gespecialiseerde bekkenfysiotherapeuten hebben deelgenomen is het aannemelijk dat de zelfde resultaten gerealiseerd worden door gespecialiseerde kinderfysiotherapeuten. Dit is aannemelijk op basis van dezelfde competenties van beide specialismen.

Een studie (van Summeren 2019) die niet is opgenomen in bovenstaand wetenschappelijk bewijs, omdat er geen definitie van functionele obstipatie is gegeven, onderzocht de behandeling van kinderen in de eerste lijn door middel van bekkenfysiotherapie als toevoeging aan standaard therapie (161). Standaard therapie bestond uit toilettraining, dieet advies en laxeermiddelen. Bekkenfysiotherapie bestond uit een programma met de volgende zes doelstellingen: (1) kennis vergroten over defecatie en de rol van het kind en/of ouder in het aanhouden van klachten; (2) verbeteren van het gedrag rondom het naar het toilet gaan en verbeteren van de toilethouding; (3) bewustwording van het gevoel van aandrang; (4) leren ontspannen tijdens defecatie; (5) leren om adequate intra-abdominale druk te generen tijdens defecatie; (6) leren of effectief te persen tijdens defecatie. De auteurs concludeerden dat er geen verschil was in uitkomst tussen beide groepen en er geen additioneel effect gevonden werd van bekkenfysiotherapie voor kinderen met functionele obstipatie behandeld in de eerste lijn.

De behandelaar kan een beroep doen op een gespecialiseerde fysiotherapeut bij kinderen met problemen in de zindelijkheid* bij de uitvoering van de standaardbehandeling betreffende de advisering en toilettraining.

Fysiotherapie is direct toegankelijk (DTF). Indien de gespecialiseerde fysiotherapeut bij kinderen met problemen in de zindelijkheid het vermoeden heeft van obstipatie wordt niet gestart met diagnostiek en behandeling voordat er contact is geweest met de huisarts voor uitsluiting van onderliggende pathologie en bepalen van indicatie voor medicamenteuze therapie.

*Gezien de aard van de problematiek wordt aanbevolen een gespecialiseerde kinder- of bekkenfysiotherapeut in te schakelen met specifieke kennis en competenties betreffende deze problematiek. Zie hiervoor addendum bij de Beroepsprofielen Bekkenfysiotherapeut en Kinderfysiotherapeut, Gespecialiseerde fysiotherapie bij kinderen met problemen in de zindelijkheid (2016). Bekkenfysiotherapeuten en kinderfysiotherapeuten werken vanuit hun eigen deskundigheid en achtergrond bij deze groep kinderen. Daarmee zijn competenties, kennis en vaardigheden van deze fysiotherapeuten niet identiek door verschillen in opleiding en aanvullende scholing. Het Addendum borgt de kwaliteit van de gespecialiseerde fysiotherapeutische zorg, met name wat betreft patiëntveiligheid, en beschrijft de competenties, kennis en vaardigheden van de gespecialiseerde fysiotherapeut bij kinderen met problemen in de zindelijkheid. Daar waar in het addendum gesproken wordt over de gespecialiseerde fysiotherapeut wordt de geregistreerde bekkenfysiotherapeut of de

geregistreerde kinderfysiotherapeut bedoeld, beiden met aanvullende scholing op het gebied van problemen in de zindelijkheid bij kinderen.

Aanbeveling

Op basis van overige overwegingen kan bekkenfysiotherapie overwogen worden bij kinderen vanaf een cognitieve leeftijd van 6 jaar met obstipatie. Zie uitgangsvraag 8 voor verwijfsindicaties.

2.6.11 Neurostimulatie

Wat is bij kinderen met functionele obstipatie het (additionele) effect van neurostimulatie?

Evidence

Parasacral transcutaneous electrical nerve stimulation vs sham therapy

One study compared parasacral transcutaneous electrical nerve stimulation (PTENS) to sham therapy (N=40, age 5 – 17 years) (162). Treatment with PTENS consisted of 20 minutes sessions, 3 times a week for a total of 20 sessions. PTENS uses low-level electrical stimulation (frequency is between 10 and 50 Hz) over the nerves of the sacral plexus (163). The sacral plexus innervates the perineum. The control group received sham therapy. Both groups received standard urotherapy, because the included patients were diagnosed with functional constipation associated with lower urinary tract symptoms (LUTS). Urotherapy consisted of the following instructions: “not to wait longer than 3 hours between voids; not to ingest foods such as coffee, tea, carbonated drinks, chocolate or citric fruits during treatment; to void before going to sleep; to drink more fluids during the day (around 5 to 8x200 ml glasses/day depending on age), with those complaining of enuresis to avoid drinking fluids for at least 2 – 3 hours before going to sleep; and to avoid postponing voiding when urinary urgency was present.”

Primary outcomes

Treatment success

Treatment success was predefined as ‘number of patients without FC according to Rome IV after treatment’ and was measured after 7 to 9 weeks. Treatment success was reported in 16/20 patients in the parasacral nerve stimulation group and in 6/20 patients in the control group. A significant difference was found in favor of the nerve stimulation group (RR 2.67, 95% CI 1.32 to 5.39).

Withdrawals due to adverse events

There were no withdrawals due to adverse events reported in both treatment groups.

Defecation frequency

Defecation frequency was reported as a dichotomous outcome defined as 'number of patients with < 2 bowel movements per week' and was measured after 7 – 9 weeks. For analysis, we converted the data to a positive outcome, in order to present improvement: number of patients with 2 or more bowel movements per week. This was reported in 19/20 patients in the parasacral nerve stimulation group and in 10/20 patients in the control group. A significant difference was found in favor of the nerve stimulation group (RR 1.46, 95% CI 1.04 to 2.05).

Quality

The study used sham therapy, but the healthcare professional performing the nerve stimulation could not be blinded, therefore performance bias was rated as high risk of bias. Selective reporting was rated as high risk, due to lack of safety outcomes.

See the GRADE evidence profiles of the included studies.

Conclusions with overall certainty of evidence

Low	<i>Outcome measure: treatment success (as defined by the authors)</i> Parasacral transcutaneous electrical nerve stimulation as addition to urotherapy may lead to more treatment success compared to urotherapy alone in children aged 5 - 17 years with FC.
Very low	<i>Outcome measure: withdrawal due to adverse events</i> No conclusion can be drawn for the occurrence of withdrawals due to adverse events regarding treatment with parasacral transcutaneous electrical nerve stimulation as addition to urotherapy compared to urotherapy alone in children aged 5 – 17 years with FC.
Very low	<i>Outcome measure: Defecation frequency</i> No conclusion can be drawn for improvement of defecation frequency regarding treatment with parasacral transcutaneous electrical nerve stimulation as addition to urotherapy compared to urotherapy alone in children aged 5 – 17 years with FC.
Overall certainty of evidence* = very low	

*The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence

Abdominal transcutaneous electrical stimulation (TES) vs sham therapy

One study (Clarke 2009) compared abdominal transcutaneous electrical stimulation (TES) with sham therapy (N=33, age 7 – 18 years) (164). Children were diagnosed with FC based on the Rome II criteria and diagnosed with slow transit constipation. Treatment consisted of 12x20 minutes session of interferential electrical stimulation. Electrodes are placed on the abdomen, and the purpose is to activate large-diameter non-noxious stimuli to reduce nociceptive cell activity and sensitization in order to improve gastrointestinal motility (163).

Treatment success

Not reported.

Withdrawals due to adverse events

Not reported.

Defecation frequency

Not reported.

Quality

The study used sham therapy, but the treating physician could not be blinded, therefore performance bias was rated as high risk. Assessment bias was rated as unclear due to lack of information regarding the sham therapy. Randomization, allocation concealment and selective reporting were rated as unclear risk due to lack of information and no available protocol.

GRADE assessments were not possible.

Abdominal transcutaneous electrical stimulation + pelvic floor muscle exercises (PFME) vs pelvic floor muscle exercises

Two studies compared the addition of abdominal transcutaneous electrical stimulation to pelvic floor muscle exercises (PFME) with PFME alone (N=124, age 5 – 13 years) (165, 166). In both studies patients received abdominal electrical stimulation twice a week for 5 weeks. In Ladi-Seyedian 2020 patients continued the PFME for a total of 6 months (165).

Primary outcomes

Treatment success

Both studies predefined treatment success as 'not fulfilling the Rome III/IV criteria anymore' and was measured after end of treatment and 6 months (165, 166). Treatment success was reported in 45/62 patients in the abdominal electrical stimulation group and in 25/62 patients in the PFME group. A significant difference in favor of the abdominal electrical stimulation group was found (RR 1.75, 95% CI 1.25 to 2.44).

Withdrawals due to adverse events

Withdrawals were reported in both studies. Only one withdrawal due to adverse events (1/62) was reported in the PFME only group. The reason was lost to follow-up. No significant difference between groups was reported (RR 0.33, 95% CI 0.01 to 7.97).

Defecation frequency

Both studies reported defecation frequency (165, 166). Defecation frequency was reported as mean frequency per week and measured after 6 months of treatment. A significant difference was found in favor of the abdominal electrical stimulation group (MD 1.85 higher, 95% CI 1.28 higher to 2.43 higher).

Quality

Sharifi-Rad 2018 used a sham therapy in the control group (166). The healthcare professional performing the electrical stimulation could not be blinded, therefore performance bias was rated as high risk. Ladi-Seyedian 2020 did not use a sham therapy and therefore performance and assessment bias were rated as high risk (165). Allocation concealment and selective reporting were rated as unclear for Ladi-Seyedian 2020 due to lack of information and no available protocol (165).

See the GRADE evidence profiles of the included studies.

Conclusions with overall certainty of evidence

Low	<i>Outcome measure: treatment success (as defined by the authors)</i> Treatment with abdominal electrical stimulation as addition to pelvic floor muscle exercises may lead to more treatment success compared to pelvic floor muscle exercises alone in children aged 5 – 13 years with FC.
Very low	<i>Outcome measure: withdrawal due to adverse events</i> No conclusion can be drawn for the occurrence of withdrawals due to adverse events regarding treatment with abdominal electrical stimulation as addition pelvic floor muscle exercises compared to pelvic floor muscle exercises alone in children aged 5 – 13 years with FC.
Low	<i>Outcome measure: Defecation frequency</i> Treatment with abdominal electrical stimulation as addition to pelvic floor muscle exercises may lead to a higher defecation frequency per week compared to pelvic floor muscle exercises alone in children aged 5 – 13 years with FC.
Overall certainty of evidence* = very low	

*The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence

Abdominal transcutaneous electrical stimulation + standard therapy vs standard therapy
One study (Khan 2020) compared abdominal transcutaneous electrical stimulation as addition to standard therapy with standard therapy alone (N=40, age 3 – 15 years) (167). Standard therapy consisted of laxative diet, probiotics, choleretic drugs, enzymes. Treatment duration was 10 days.

Primary outcomes

Treatment success

Treatment success was predefined as 'independent stools and no episodes of fecal incontinence'. Time of measurement was unclear. Follow-up points were after 3, 6, and 12 months. Treatment success was reported in 13/20 patients in the abdominal electrical stimulation group and in 10/20 patients in the standard therapy group. No significant difference was found between both groups (RR 1.30, 95% CI 0.75 to 2.24).

Withdrawals due to adverse events

Not reported.

Defecation frequency

Not reported.

Quality

The study was open label and performance and assessment bias were rated as unclear risk. Allocation, attrition, selective reporting and other bias were rated as unclear risk of bias, mainly due to the lack of information.

See the GRADE evidence profiles of the included studies.

Conclusions with overall certainty of evidence

Very low	<i>Outcome measure: treatment success (as defined by the authors)</i> No conclusion can be drawn for treatment success regarding the treatment with abdominal electrical stimulation as addition to standard therapy compared standard therapy alone in children aged 3 - 15 years with FC.
Overall certainty of evidence* = very low	

*The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence

Percutaneous tibial nerve stimulation + pelvic floor exercises vs sham + pelvic floor exercises (PFE)

One study (Yu 2023) compared percutaneous tibial nerve stimulation (PTNS) as addition to pelvic floor exercises (PFE) with PFE alone (N=82, age 4 – 14 years) (168). The intervention group received PTNS with PFE twice daily for 4 weeks. PTNS entails (bilateral) stimulation of the posterior tibial nerve by inserting a needle electrode at the level of the medial malleolus (fig. 5c), which indirectly stimulates the sacral nerves. The control group received sham PTNS + PFE twice daily for 4 weeks. PFE was performed using an electromyography biofeedback method, in which an electrode is inserted through the anus. 20-40 hours of progressive resistance training. These hours were spread over 4 weeks, with 15 minutes of exercises twice per day.

Primary outcomes

Treatment success

Treatment success was predefined as 'patients reaching full remission (spontaneous bowel movements ≥ 3 per week along with most or all secondary outcomes recovered) or reaching improvement (spontaneous bowel movements ≥ 3 per week with at least 1 secondary outcome recovered)'. Treatment success was measured after 16 weeks, patients were treated for 4 weeks. A significant difference was found in favor of the PTNS group (RR 1.73, 95% CI 1.08 to 2.77).

Withdrawals due to adverse events

3/42 patients were counted as withdrawals due to adverse events in the PTNS group. 1 patient was lost to follow-up and 2 were withdrawn due to low compliance. 3/42 patients were counted as withdrawals due to adverse events in the control group. 1 patient was lost to follow-up and 2 were withdrawn due to low compliance.

Defecation frequency

Defecation frequency was reported as mean change in spontaneous bowel movements per week from baseline, measured after 16 weeks. A significant difference in favor of the PTNS group was found (MD 1.82 higher, 95% CI from 0.82 higher to 2.82 higher).

Quality

Sham therapy was used, however the healthcare professional performing the treatment could of course not be blinded, therefore performance bias was rated high risk. All other domains were rated as low risk of bias.

See the GRADE evidence profiles of the included studies.

Conclusions with overall certainty of evidence

Low	<i>Outcome measure: treatment success (as defined by the authors)</i> Treatment with tibial nerve stimulation as addition to pelvic floor exercises may lead to more treatment success compared to pelvic floor exercises alone in children aged 5 - 14 years with FC.
Low	<i>Outcome measure: withdrawal due to adverse events</i> There may be no difference in the occurrence of withdrawals due to adverse events for treatment with tibial nerve stimulation as addition to pelvic floor exercises compared to pelvic floor exercises alone in children aged 4 – 14 years with FC.
Moderate	<i>Outcome measure: Defecation frequency</i> Treatment with tibial nerve stimulation as addition to pelvic floor exercises probably leads to a higher defecation frequency per week compared to pelvic floor exercises alone in children aged 4 – 14 years with FC.
Overall certainty of evidence* = low	

*The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence

Overige overwegingen

Een aantal RCT's bij kinderen onderzocht verschillende soorten neurostimulatie: parasacrale transcutane elektrische neurostimulatie, abdominale transcutane elektrische stimulatie en percutane tibiale neurostimulatie (PTNS). De eerste twee zijn niet invasief en vallen beiden onder transcutane elektrische stimulatie (TES). Zowel bij parasacrale als abdominale transcutane elektrische stimulatie worden ongeveer vier elektroden op het lichaam van de patiënt geplakt. Parasacrale elektrische neurostimulatie als toevoeging aan standaard urotherapie bij kinderen met lagere-urinesymptomen lijkt tot meer behandelingsuccess te leiden. Ook transcutane elektrische stimulatie in combinatie met bekkenbodemoefeningen lijkt mogelijk te leiden tot meer behandelingsuccess en een hogere defectiefrequentie in vergelijking tot behandeling met alleen bekkenbodemoefeningen, echter is de zekerheid van het bewijs laag. Door de vergelijkbare werking van parasacrale en abdominale elektrische stimulatie, zullen ze samengevoegd worden in één aanbeveling. Behandeling door middel van TES is mogelijk in Nederland en wordt door de fysiotherapeut uitgevoerd bij kinderen met dysfunctie van de bekkenbodemspieren. Het wordt niet veelvuldig gebruikt, maar er zijn een aantal fysiotherapieën die het aanbieden. TES kan overwogen worden indien medicamenteuze en niet-medicamenteuze behandeling onvoldoende effectief zijn. De studie van Yu 2023 die PTNS + bekkenbodemoefeningen vergeleek met alleen shambehandeling en bekkenbodemoefeningen laat ook een significant verschil zien voor fecesincontinentie en pijnlijke en harde ontlasting in het voordeel van PTNS vergeleken met de controle groep (168). Na 16 weken waren er 6/42 kinderen met fecesincontinentie in de

PTNS groep vergeleken met 19/42 in de controle groep (RR 0.32, 95% CI 0.14 - 0.71, GRADE beoordeling 'redelijke zekerheid'). Na 16 weken waren er 9/42 kinderen met pijnlijke of harde ontlasting in de PTNS groep en 18/42 in de controlegroep (RR 0.50, 95% CI 0.25 to 0.98, GRADE beoordeling 'lage zekerheid'). Kinderen in de studie hadden gemiddeld al 15 maanden lang last van obstipatie en hadden gemiddeld al 6.2 (SD 5) maanden lang behandeling gehad met PEG of met het Chinese geneesmiddel XiaojiDaozhi Decoction.

Een andere behandelmethode, die niet onderzocht werd in de bovengenoemde geïncorporeerde artikelen, is sacrale neurostimulatie (SNS). Bij SNS wordt er subcutaan een stimulator geïmplant met een elektrode naar de sacrale zenuwen. Studies bij volwassenen laten tegenstrijdige resultaten voor effectiviteit van SNS voor de behandeling van obstipatie bij volwassenen (169). Een aantal studies laten een positief effect zien op de defecatiefrequentie bij normal-transit functionele obstipatie, slow- transit functionele obstipatie en bij rectale evacuatiestoornissen (170-174). Echter een RCT waarbij SNS werd vergeleken met sham therapie liet geen betere resultaten zien met betrekking tot de defecatiefrequentie bij SNS na 3 weken, 1 jaar en 2 jaar follow-up (175, 176). Een recente RCT bij volwassenen en jongeren (14 – 18 jaar oud) met idiopathische slow-transit obstipatie vergeleek SNS (n=41) met conservatieve behandeling (n=26) (177). Succesvolle behandeling werd gerapporteerd in 54% van de patiënten en in 4% bij de conservatieve behandeling. Cohort studies met kinderen met therapieresistente functionele obstipatie (n=43, 10-20 jaar oud) laten ook positieve resultaten zien in het verbeteren van defecatiefrequentie (178, 179). Eén cohortstudie (Van der Wilt 2016) laat zien dat bij 43% van de patiënten de symptomen 22 maanden later nog steeds verbeterd waren. In een cohortstudie van 25 kinderen en volwassenen < 21 jaar met therapieresistente obstipatie (functioneel en veroorzaakt door een organische oorzaak), die langer dan 2 jaar zijn behandeld met SNS, werd geen verschil gezien in defecatiefrequentie (180). Wel daalde het aantal kinderen met fecesincontinentie van 72% naar 20%. 6/25 kinderen ervaarden complicaties waarbij uiteindelijk een chirurgische ingreep nodig was.

SNS en PTNS kunnen op dit moment niet worden toegepast in Nederland, omdat CE markering voor het apparaat ontbreekt en kunnen daarom, ongeacht het bewijs, niet worden aanbevolen.

Aanbeveling

Door de werkgroep wordt behandeling door transcutane elektrische stimulatie alleen of als toevoeging aan laxeermiddelen geadviseerd in de behandeling van functionele obstipatie bij kinderen indien medicamenteuze behandeling onvoldoende effectief is.

De werkgroep kan behandeling door middel van percutane tibiale neurostimulatie alleen of als toevoeging aan laxeermiddelen niet adviseren in de behandeling van functionele obstipatie bij kinderen aangezien dit niet beschikbaar is in Nederland.

2.6.12 Alternatieve geneeswijze

Wat is bij kinderen met obstipatie het (additionele) effect van alternatieve geneeswijze?

Evidence

Herbal medicine vs laxatives

Eight studies compared herbal medicine to laxatives (N=822, age 1 to 18 years) (79-85, 102). Different types of herbal medicine were included in the studies: Black Strap Molasses, Cassia fistula, LaxaPlus Barij®, flaxseed (D. Sophia seed), Golghand®, and Viola Flower Syrup, R. damascena and brown sugar. See question 5.5.2, section 1.p for additional information on the mechanisms of action. Mozaffarpur 2012 compared herbal medicine to liquid paraffin, all other studies compared herbal medicine to PEG.

Primary outcomes

Treatment success

Five studies (Dehghani 2019, Esmaeilidoki 2016, Nimrouzi 2015, Imanieh 2022, Mozaffarpur 2012) predefined what was considered as 'treatment success' in their study (79-81, 102). All studies (N=502, age 1 to 18 years) reported data for treatment success and were included in a meta-analysis. Definitions of treatment success were 'no longer fulfilling Rome III/IV criteria' and 'improvement of constipation for at least 3 bowel movements, soft stool and convenient defecation, no fecal incontinence and bloody stool per week as well as not meeting the Rome III criteria for constipation after the third week.' Treatment success was measured at a range of 3 weeks to 8 weeks. Treatment success was reported in 191/248 patients in the herbal medicine group and in 176/254 patients in the laxative groups. Meta-analysis did not show a significant difference in treatment success in favor of PEG compared to herbal medicine (RR 1.11, 95% CI 0.92 to 1.34).

Withdrawals due to adverse events

All eight studies reported withdrawals due to adverse events and were included in a meta-analysis (79-85, 102). Follow-up duration ranged from 3 weeks to 8 weeks. In the laxative group 12/414 withdrawals due to adverse events were reported, compared to 7/408 in the herbal medicine group. Meta-analysis did not show a significant difference between both interventions (RR 0.63, 95% CI 0.26 to 1.53). Reasons of withdrawals were not provided in eight patients in the herbal medicine group and in three patients in the laxative group. Esmaeilidooki reported one patient that withdrew due to diarrhea after one day of treatment in the PEG group (80). Tavassoli 2021 reported that one patient withdrew due to nausea in the herbal medicine group and two patients due to stomach pain in the PEG group (85). Imanieh 2022 reported that one patient withdrew due to abdominal cramps and one due to diarrhea in the PEG group and one patient withdrew due to an oral aphthous ulcer in the herbal group (81). Mozaffarpur 2012 reported that 1 patient withdrew in the liquid paraffin group due to 1 intolerance of drug because of fever and urinary tract infection (102).

Defecation frequency

Five studies (N=479, age 2 to 15 years), reported data on defecation frequency, measured 3 weeks to 8 weeks after start of treatment (80, 83-85, 102). All studies were included in a meta-analysis. Meta-analysis did not show a significant difference between both groups (MD 1.72 higher, 95% CI 0.23 lower to 3.67 higher). Two studies (Dehghani 2019 and Imanieh 2022) reported defecation frequency as a dichotomous outcome (two or fewer defecations per week) and therefore could not be included in the meta-analysis (79, 81). Both studies did

not show significant differences between both groups for increased defecation frequency after 4 weeks of treatment. Sensitivity analysis including two studies (Esmaeilidooki 2016 and Mozaffarpur 2012) that both investigated Cassia fistula, led to a significant difference favoring Cassia fistula over treatment with laxatives (PEG and liquid paraffin) (RR 4.22, 95% CI 2.78 to 5.66) (80, 102).

Quality of evidence

Every study was rated high risk of bias in at least one domain, except for Dehghani 2019. Five studies were open label studies (80, 82, 83, 85, 102). Imanieh 2022 had considerable baseline imbalance between groups for duration of symptoms and was rated high risk for other bias (81).

See the GRADE evidence profiles of the included studies.

Conclusions with overall certainty of evidence

Very low	<i>Outcome measure: treatment success (as defined by the authors)</i> No conclusion can be drawn for treatment success regarding treatment with herbal medicine compared to laxatives in children aged 1 – 18 years old with FC.
Very low	<i>Outcome measure: withdrawal due to adverse events</i> No conclusion can be drawn for withdrawals due to adverse events regarding treatment with herbal medicine compared to laxatives in children aged 1 – 18 years old with FC.
Very low	<i>Outcome measure: Defecation frequency</i> No conclusion can be drawn for improvement of defecation frequency regarding treatment with herbal medicine compared to laxatives in children aged 2 – 15 years old with FC.
Overall certainty of evidence* = very low	

*The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence

Herbal medicine vs placebo

One study (Cai 2018) compared herbal medicine to placebo (N=480, age 1 – 14 years) (181).

Primary outcomes

Treatment success

Treatment success was predefined as 'symptom score (consisting of defecation frequency, consistency, straining, fecal incontinence) decrease of at least 90% compared to baseline' measured after 2 weeks of treatment. Treatment success was reported in 195/360 patients in the herbal medicine group compared to 4/120 patients in the placebo group. A significant difference was found in favor of the herbal medicine group (RR 16.25, 95% CI 6.17 to 42.79).

Withdrawals due to adverse events

33/360 patients were counted as withdrawals due to adverse events in the herbal medicine group. Reasons were patients satisfied exclusion criteria (n=1) and major protocol deviations or poor medicine compliance (n=32). 16/120 patients were counted as withdrawals due to adverse events in the placebo group. Reasons were refused to take medicine (n=1) and major protocol deviations or poor medicine compliance (n=15).

Defecation frequency

Defecation frequency was reported as 'number of children with ≥ 3 bowel movements per week' and measured after 2 weeks. 291/360 patients were reported in the herbal medicine group and 34/120 patients in the placebo group. A significant difference in favor of herbal medicine was reported (RR 2.85, 95% CI 2.14 to 3.81).

Quality

Attrition was rated as unclear risk of bias due to the lack of clear reasons for drop out. Selective reporting was rated as unclear risk of bias because the number of patients included in the analysis of the secondary outcomes do not match the intention to treat of per protocol numbers.

See the GRADE evidence profiles of the included studies.

Conclusions with overall certainty of evidence

Very low	<i>Outcome measure: treatment success (as defined by the authors)</i> No conclusion can be drawn for treatment success regarding treatment with herbal medicine compared to placebo in children aged 1 – 14 years old with FC.
Very low	<i>Outcome measure: withdrawal due to adverse events</i> No conclusion can be drawn for withdrawals due to adverse events regarding treatment with herbal medicine compared to placebo in children aged 1 – 14 years old with FC.
Low	<i>Outcome measure: Defecation frequency</i> Treatment with herbal medicine may lead to more children with an increased defecation frequency compared to placebo in children aged 1 – 14 years old with FC.
Overall certainty of evidence* = very low	

*The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence

Abdominal and acupressure point massage + traditional Chinese medicine vs traditional Chinese medicine

Two studies compared the addition of abdominal and acupressure point massage to traditional Chinese medicine with traditional Chinese medicine alone (N=216, age 4 – 13 years) (182, 183). Treatment consisted of daily sessions of 25-30 minutes for 2 weeks long in both studies.

Primary outcomes

Treatment success

Treatment success was predefined in both studies as 'completely cured, decrease of symptom score $\geq 95\%$ and bowel frequency once/day or back to normal pattern' and measured after 2 weeks. Treatment success was reported in 20/108 patients in the massage group and in 13/108 patients in the Chinese medicine only group. No significant difference between both groups was found (RR 1.53, 95% CI 0.81 to 2.91).

Withdrawals due to adverse events

Not reported.

Defecation frequency

Not reported.

Quality

Both studies could not be blinded and performance and assessment bias were rated as high risk. All other domains were unclear risk of bias in both studies, except for other bias in Mao 2015.

See the GRADE evidence profiles of the included studies.

Conclusions with overall certainty of evidence

Very low	<i>Outcome measure: treatment success (as defined by the authors)</i> No conclusion can be drawn for treatment success regarding treatment with abdominal and acupressure point massage as addition to traditional Chinese medicine compared to traditional Chinese medicine alone in children aged 4 - 13 years old with FC.
Overall certainty of evidence* = very low	

*The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence

Foot reflexology massage + toilet training, dietary advice and motivation training vs toilet training, dietary advice and motivation training alone

One study compared foot reflexology massage as addition to toilet training, dietary advice and motivation training compared to toilet training, dietary advice and motivation training alone (N=40, age 3 – 6 years) (184).

Primary outcomes

Treatment success

Not reported.

Withdrawals due to adverse events

2/20 withdrawals were counted as withdrawals due to adverse events in the foot reflexology group. The two patients withdrew from the study. There were no withdrawals due to adverse

events in the control group (0/20). No significant difference was found between both groups (RR 5.00, 95% CI 0.26 to 98.00).

Defecation frequency

Defecation frequency was reported as a dichotomous outcome defined as 'number of patients with more than 2 bowel movements per week' and was measured after 4 weeks. 15/20 patients in the foot reflexology group reached a defecation frequency of > 2 bowel movements per week and 19/20 patients in the control group. No significant difference was found between both groups (RR 0.84, 95% CI 0.66 to 1.07).

Quality

The study could not be blinded and performance and assessment bias were rated as high risk. Randomization and allocation concealment were not properly described and rated as unclear risk. No protocol was available and selective reporting as rated as unclear risk.

See the GRADE evidence profiles of the included studies.

Conclusions with overall certainty of evidence

Very low	<i>Outcome measure: withdrawal due to adverse events</i> No conclusion can be drawn for withdrawals due to adverse events regarding treatment with foot reflexology as addition to toilet training, dietary advice and motivation training compared to toilet training, dietary advice and motivation training in children aged 3 – 6 years with FC.
Very low	<i>Outcome measure: Defecation frequency</i> No conclusion can be drawn for improvement of defecation frequency with foot reflexology as addition to toilet training, dietary advice and motivation training compared to toilet training, dietary advice and motivation training in children aged 3 – 6 years with FC.
Overall certainty of evidence* = very low	

*The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence

Cryotherapy + standard therapy vs abdominal electrical stimulation + standard therapy

One study (Khan 2020) compared cryotherapy as addition to standard therapy with abdominal electrical stimulation as addition to standard therapy (N=40, age 3 – 15 years) (167). Cryotherapy consisted of 6-10 minutes daily for 10 sessions (-10 °C). It is believed that cryotherapy enhances the local blood circulation, normalizes the vascular tone and improves the motility of the colon. Standard therapy consisted of: laxatives, diet, probiotics, choleretic drugs, enzymes. Treatment duration was 10 days.

Primary outcomes

Treatment success

Treatment success was predefined as 'independent stools and no fecal incontinence'. Time of measurement was unclear. Follow-up points were after 3, 6, and 12 months. Treatment success was reported in 15/20 patients in the cryotherapy + standard therapy group and in

13/20 patients in the abdominal electrical stimulation + standard therapy group. No significant difference was found between both groups (RR 1.15, 95% CI 0.77 to 1.74).

Withdrawals due to adverse events

Not reported.

Defecation frequency

Not reported.

Quality

The study was open label and performance and assessment bias were rated as unclear risk. Allocation, attrition, selective reporting and other bias were rated as unclear risk of bias, mainly due to the lack of information.

See the GRADE evidence profiles of the included studies.

Conclusions with overall certainty of evidence

Very low	<i>Outcome measure: treatment success (as defined by the authors)</i> No conclusion can be drawn for treatment success regarding the treatment with cryotherapy as addition to standard therapy compared to abdominal electrical stimulation as addition to standard therapy in children aged 3 - 15 years with FC.
Overall certainty of evidence* = very low	

*The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence

Dry cupping vs laxative

One study compared dry cupping with laxative treatment (N=120, age 4 – 18 years) (185). Cupping was performed every other day 8 minutes (14 sessions of which 12 by parents) for 12 weeks. Control group was treated with PEG 0.4 g/kg/day.

Primary outcomes

Treatment success

Treatment success was predefined as 'not fulfilling the Rome III criteria' and was measured after 12 weeks. Treatment success was reported in 46/60 patients in the dry cupping group and in 50/60 patients in the control group. No significant difference was found between both groups (RR 0.92, 95% CI 0.77 to 1.10).

Withdrawals due to adverse events

2/60 withdrawals were counted as withdrawals due to adverse events in the dry cupping group. The two patients were lost to follow-up. There were no withdrawals due to adverse events in the control group. No significant difference between both groups was found (RR 5.00, 95% CI 0.25 to 102.00).

Defecation frequency

Defecation frequency was reported as a dichotomous outcome and defined as 'number of patients with 2 or more bowel movements per week'. Data were not adequately described and therefore could not be used for analysis.

Quality

The study could not be blinded, performance and assessment bias were rated as high risk. Allocation and selective reporting were rated as unclear risk due to lack of information and because no protocol was available.

See the GRADE evidence profiles of the included studies.

Conclusions with overall certainty of evidence

Very low	<i>Outcome measure: treatment success (as defined by the authors)</i> No conclusion can be drawn for treatment success regarding treatment with dry cupping compared to laxatives in children aged 4 – 18 years with FC.
Very low	<i>Outcome measure: withdrawal due to adverse events</i> No conclusion can be drawn for withdrawals due to adverse events regarding treatment with dry cupping compared to laxatives in children aged 4 – 18 years with FC.
Overall certainty of evidence* = very low	

*The overall certainty of evidence is based on the crucial outcome with the lowest certainty of evidence

Overige overwegingen

Een systematische review (SR) met meta-analyse onderzocht de effectiviteit en veiligheid van massage, ook wel beschreven als '*infantile massage*', in de behandeling van functionele obstipatie bij jonge kinderen (186). Massage is een onderdeel van de traditionele Chinese geneeskunde (TCG). TCG is een zorgsysteem, bedoeld om ziekte, een disbalans in de flow van de vitale lichaamsenergie (*qi*), te herstellen. Artikelen werden geïnccludeerd waarin functionele obstipatie werd gediagnosticeerd met behulp van de Rome III criteria of volgens TCG definities. Er werden 23 studies geïnccludeerd met in totaal 2005 kinderen. Gemiddelde leeftijd van de geïnccludeerd kinderen varieerde van 1 tot 7 jaar. Behandelduur varieerde van minimaal 5 dagen tot 8 weken. Duur van de klachten is niet gerapporteerd. De systematische review concludeerde dat massage (alleen of als toevoeging aan medicamenteuze behandeling) in vergelijking met alleen medicamenteuze behandeling resulteerde in een hoger aantal kinderen dat succesvol behandeld werd (RR = 1.25; 95% CI = 1.17, 1.33). Definities voor succesvolle behandeling per studie werden niet gerapporteerd in het SR. Medicamenteuze behandeling verschilde tussen studies en bestond uit TCG en westerse medicatie. Kwaliteitsbeoordeling van de artikelen liet zien dat er in het overgrote deel van de studies hoog risico was op *randomisatie bias*, *allocation bias* en *performance* en *assessment bias*. De laatste twee komen voornamelijk voort uit het feit dat de studies niet geblindeerd konden worden. Er is geen GRADE beoordeling gedaan in dit SR.

Aanbeveling

De werkgroep kan behandeling door middel van alternatieve geneeswijzen alleen of als toevoeging aan laxeermiddelen niet adviseren in de behandeling van functionele obstipatie.

2.7 Uitgangsvraag 7: Prognose en prognostische factoren

Uitgangsvraag 7: Prognose en prognostische factoren van functionele obstipatie

De uitgangsvraag is onderverdeeld in de volgende vragen:

5.7.1 Wat is de prognose van functionele obstipatie bij kinderen?

5.7.2 Wat zijn prognostische factoren bij kinderen met obstipatie?

Inleiding

Om kind en ouders te kunnen voorlichten over de klachten van het kind is kennis over de prognose van obstipatie en de factoren die deze prognose bepalen essentieel. Het effect van behandeling wordt beoordeeld aan de mate waarop de behandeling de prognose beïnvloedt. Dus ook om effect van behandeling te kunnen beoordelen is kennis over de prognose van obstipatie belangrijk.

Zoekstrategie

Zoekstrategieën werden uitgevoerd met behulp van een literatuurspecialist van het CBO. Er werd in eerste instantie gezocht naar systematische literatuuroverzichten van prognostisch onderzoek. De systematische literatuurstudies zijn beoordeeld op methodologische kwaliteit met behulp van een aantal gestructureerde criteria (zie paragraaf 1.5.1). Wanneer een systematisch literatuuroverzicht als valide werd beoordeeld, werd aanvullend naar prognostisch onderzoek gezocht vanaf het jaartal waarin de zoekactie in de review eindigde. Er werd naar (aanvullende) onderzoeken gezocht in de databases Medline en Embase tot tot 27 januari 2015. Aanvullend werden de referentielijsten van de geïnccludeerde artikelen geraadpleegd.

Selectie van artikelen

Gezocht werd naar (systematische literatuuroverzichten van) onderzoek naar de prognose van obstipatie en onderzoek naar factoren die de prognose van obstipatie voorspellen. Obstipatie moest gedefinieerd zijn. Prognose moest worden uitgedrukt als de duur van obstipatie, aantal recidieven en/of remissies van obstipatie of het percentage klachtenvrije kinderen na follow-up. De uitkomstmaat moest duidelijk gedefinieerd zijn. Bij het onderzoek naar prognostische factoren moest er voldoende gegevens zijn gepresenteerd om de relatie tussen de prognostische factor en de uitkomstmaat te kunnen uitdrukken in een odds ratio (OR) of risk ratio (RR). De follow-upduur moest tenminste 8 weken zijn (zie tabel voor in-en exclusiecriteria). Een selectieformulier werd voor elk abstract door twee beoordelaars onafhankelijk ingevuld. Bij onduidelijkheid werden het full-text artikel opgevraagd en gelezen. Bij verschil van mening werd in overleg een beslissing genomen over in- of exclusie.

In- en exclusiecriteria voor het literatuuronderzoek

Inclusiecriteria:

1. Prospectief of retrospectief gecontroleerd observationeel onderzoek;
2. kinderen 0-18 jaar;
3. doel van onderzoek is ;
 - A. het evalueren van prognose van obstipatie uitgedrukt als duur van obstipatie, recidief en remissie van obstipatie of percentage klachtenvrije kinderen.
 - B. het evalueren van factoren die de prognose beïnvloeden
4. Follow-up van tenminste 8 weken.

Exclusiecriteria:

1. Organische oorzaak voor obstipatie;

Kwaliteitsbeoordeling van geselecteerde artikelen

Kwaliteitsbeoordeling is verricht volgens eerder beschreven procedure.

Resultaten

Er werd één systematische literatuurstudie van goede kwaliteit gevonden (52). Het doel van deze review was om de kwaliteit en kwantiteit van beschikbaar bewijs over de prognose van obstipatie bij kinderen en zijn determinanten samen te vatten. Doel van de te includeren studies was het evalueren van prognose van obstipatie uitgedrukt als duur van obstipatie, recidief en remissie van obstipatie of percentage klachtenvrije kinderen. Medline en Embase zijn onderzocht van respectievelijk 1965 tot 27 januari 2015 en 1980 tot 27 januari 2015. Alleen prospectief onderzoek met een minimale follow-up van 8 weken is geselecteerd.

In de review zijn 13 studies geïncludeerd, 4 van deze studies waren van goede methodologische kwaliteit, in alle andere studies was de kans op vertekening van de resultaten groot. Zes van de studies werden uitgevoerd in de 2^e lijn en 6 in de 3^e lijn; van een studie was de setting niet bekend. De 13 geïncludeerde studies verschilden in hun definities van obstipatie (Tabel 2.7.1). Alle studies op 2 na, beschrijven een maat voor succes of klachtenvrij zijn van de kinderen. De definities voor succes en klachtenvrij zijn variëren echter sterk tussen de studies. (Tabel 2.7.1). In alle definities van de uitkomstmaat is defecatiefrequentie opgenomen. Op één studie na stellen alle auteurs dat tenminste 3 defecaties per week een van de voorwaarden voor succes is. De frequentie van fecesincontinentie wordt in 8 studies meegenomen in de definitie van de uitkomstmaat. Drie studies namen buikpijnvrij zijn en geen pijnlijke ontlasting als criterium voor succes op. In 10 studies werd succes mede gedefinieerd door laxantiagebruik (Tabel 2.7.1).

In totaal zijn 1680 kinderen met obstipatie gedurende 6 tot 12 maanden vervolgd; $58.9 \pm 20.2\%$ van de kinderen was klachtenvrij en gebruikte geen laxantia meer aan het einde van de follow-up periode. Kinderen behandeld door de kindergastro-enteroloog ($n=934$ 3^e lijn) hadden een betere prognose dan kinderen behandeld door de algemeen kinderarts ($n=647$, 2^e lijn) ($70.8 \pm 16.8\%$ bij een gemiddelde follow-up van 21.0 ± 19.9 maanden vs $54.1 \pm 15.6\%$ bij een follow-up van 13.0 ± 2.5 maanden ($p < 0.01$)). In 6 studies ($n=992$) was

13.9±6.6% van de kinderen klachtenvrij maar gebruikte nog wel laxantia. Het herstelpercentage varieerde van 36.0% tot 98.4%. In 8 geïnccludeerde studies is de prognostische waarde van 22 determinanten onderzocht. Gezien de heterogeniteit in de keuzes van determinanten en de definities van de uitkomstmaat kozen de onderzoekers ervoor om de resultaten te analyseren met behulp van een 'best evidence' synthese (Tabel 2.7.2). De resultaten van de best evidence synthese zijn samengevat in Tabel 2.7.3. De onderzoekers geven aan dat de beoordeling van de methodologische kwaliteit van de afzonderlijke studies van invloed is op hun conclusies. Daarom doen zij een sensitiviteitsanalyse waarin ze de kwaliteit van de studies minder streng beoordelen. Hierdoor worden meer studies beoordeeld als van "hoge kwaliteit". De resultaten van de sensitiviteitsanalyse zijn ook weergegeven in tabel 2.7.3. De auteurs concluderen dat er sterke aanwijzingen zijn dat defecatiefrequentie en een familieanamnese met obstipatie niet gerelateerd zijn aan het herstelpercentage na follow-up. Voor alle andere onderzochte determinanten is onvoldoende of tegenstrijdig bewijs voor een relatie met prognose gevonden.

Tabel 2.7.1 Bewijsklasse van studies geïnccludeerd in systematische review

Study, Methodological quality score (QS)	Setting	Study population	Constipation definition	Treatment	Follow-up	Recovery definition	Percentage Rec-overed at end of follow up	Prognostic factors	Results
17. Banasz-kiewicz et al., 2006 QS 8	Paediatric gastroenterology department	N=84 Age: mean 96.0 ± 41.5 months Gender: M/F 36/48 Duration: 71.9±41.7 months Severity: defecation frequency 2.2± 0.6 Excl: Enteric neuromuscular, anatomic, or metabolic diseases	<3 BMs/week ≥12 weeks	lactulose+L GG or lactulose+ placebo	24 months Loss to FU: 6%	≥3 BMs/week, no fecal soiling	off laxatives: 60% with laxatives: 10	None presented	
18. De Lorijn et al., 2004 QS 10	Paediatric gastroenterology department	N=169 Age: median 8.4 yrs (25 th -75 th centiles 7.0-10.5) Gender: M/F: 109/60 Onset: median age 3.5 yrs (25 th -75 th centiles 1.0-4.0) Severity: median deffreq/wk:2.0 (25 th -75 th centiles 1.0-2.0); encopresis freq/wk: 10.0 (25 th -75 th centiles 5.5-21.0) Excl: Hirschsprung's disease, spinal and anal anomalies, previous colon surgery, metabolic/renal abnormalities, mental retardation, use of drugs other than laxatives	≤ 2 of the following: <3BM/week; >1 episode of encopresis/week; very large stools every 7-30 days; palpable abdominal or rectal mass	high fibre diet, toilet advice, laxatives (lactulose or enema), biofeedback training or anorectal manometry	12 months Loss to FU: no information	≥3 BMs/week, <1 episode of encopresis/2 weeks, no laxatives for ≥1 month	57.7% with laxatives: 67.6%	Male gender Presence of a rectal or abdominal mass CTT>100 hrs Defecation frequency; encopresis frequency; nighttime encopresis; large stools	OR 0.34 (95%CI 0.16-0.70) OR 3.39; (95%CI 1.30-8.83) OR 0.31 (95%CI 0.12-0.85) No statistical significant association
19. Elshimy et al., 2000 QS 4	General paediatric department	N=42 Age mean 21 months (1-58) Gender not presented Duration: 12,5 months (1-48) Severity: not presented Excl: no criteria presented	Unspecified	laxatives, advice of intake of dietary fibre and fluids	18 months Loss to FU: 2.22%,	Unspecified	off laxatives: 71% with laxatives: 88%	Complicating psychosocial factors	No statistical analysis performed

Study, Methodological quality score (QS)	Setting	Study population	Constipation definition	Treatment	Follow-up	Recovery definition	Percentage Recovered at end of follow up	Prognostic factors	Results
23. Loening-Baucke 1987 QS 5	General paediatric department	N=25 Age mean 9.9 yrs (5.8-15.4) Gender: M/F 19/6 Duration >1 yr. Severity: encopresis frequency: range 3- >10/day Excl: age <5 yrs, hypothyroidism, Hirschsprung's disease, mental deficiency, chronic debilitating disease, previous colon surgery.	unspecified (constipation and encopresis and large amount of stools in the rectum)	disimpaction, milk of magnesia, high fibre diet, bowel training techniques	9-16 months Loss to FU: 0%	≥3 BMs/week, ≤2 smear/month, off laxatives for ≥ 1 month	At 12 months: 36%	Age at presentation; time of onset of constipation and encopresis; soiling frequency; severe abdominal pain Presence of a palpable abdominal fecal mass Ability to relax external sphincter Ability to defecate rectal balloon	No association measures presented; not statistically significantly associated. P<0.0001 Recovery 70%(yes) vs. 13% (no) Recovery 64%(yes) vs. 14% (no)
24. Loening-Baucke 1989 QS 7	General paediatric department	N=104. Analysed children: Age mean 9.0±2.4 years Gender: M/F 69/28 Duration: not presented Severity: mean soiling freq: 15/week, palpable fecal mass in the abdomen: 45% Excl: age <5 yrs, hypothyroidism, Hirschsprung's disease, mental deficiency, chronic debilitating disease, previous colon surgery.	unspecified (chronic constipation and overflow incontinence)	disimpaction, milk of magnesia, high fibre diet, bowel training techniques	12 months Loss to FU: 6.73%	≥3BM/week, ≤2 smear/month, off laxatives for ≥ 1 month	43%	Gender; age at presentation; time of onset of constipation and soiling; defecation frequency; history of severe abdominal pain; night-time urinary incontinence; previous urinary tract infection Mean soiling frequency/wk (rec vs non-rec) Presence of a palpable abdominal fecal mass Inability to defecate rectal balloons	No association measures presented; not statistically significantly associated. (10 vs 18) p<0.002 (26% vs 62%) p<0.0006 In relation to treatment failure: p<0.04.

Study, Methodological quality score (QS)	Setting	Study population	Constipation definition	Treatment	Follow-up	Recovery definition	Percentage Recovered at end of follow up	Prognostic factors	Results
								Abnormal contraction of the external anal sphincter	In relation to treatment failure: $p < 0.01$.
25. Loening-Baucke 1993 QS 6	General paediatric department	N=174. Age mean 2.2 ± 1.3 yrs Gender: M/F 87/87 Onset: mean age 11 ± 13 months Severity: < 1 BM/wk: 13%, ≤ 1 BM/wk: 32%, < 3 BM/wk: 58% Excl: disease states that placed limitations on the act of defecation such as hypotonia, cerebral palsy, severe mental retardation, or Hirschsprung's disease, anal atresia, or spinal disease	≤ 3 BM/week or painful def (complaint of pain; screaming and crying before or during def, blood on the stool, anal fissure), or rectal impaction, or an abdominal fecal mass	disimpaction, education, milk of magnesia, increase of dietary fibre and scheduled toilet sittings	6.9 ± 2.7 yrs. Loss to FU: 48.3%	no soiling, ≥ 3 BM per week and no treatment	At 12 months: 63%	Gender; age at presentation; time of onset of constipation; defecation frequency; stool withholding; urinary tract infection; abdominal or rectal mass	No association measures presented for all children; no significant differences
26. Loening-Baucke 1996 QS 6	General paediatric department	N=232. Age mean 9 ± 3 yrs Gender: M/F 176/56 Duration: not presented Severity: not presented for all children. Excl: Hirschsprung disease, hypothyroidism, mental deficiency, chronic debilitating diseases or neurologic	<i>Unspecified</i>	disimpaction, education, laxative use, increase of dietary fibre, and scheduled toilet sittings. In case of	12 months. Loss to FU: 40%	3 BM/week and ≤ 2 soiling episodes/month, off laxatives for ≥ 1 month Successfully treated: ≥ 3 BM/week and ≤ 2 soiling	41.7% successfully treated: 47.5%	Ability to defecate a 100 ml rectal balloon Secondary encopresis	OR 2.13 (95%CI 1.06-4.29) $P < 0.04$ OR 2.09 (95%CI 1.04-4.23) $P < 0.04$

Study, Methodological quality score (QS)	Setting	Study population	Constipation definition	Treatment	Follow-up	Recovery definition	Percentage Recovered at end of follow up	Prognostic factors	Results
		abnormalities, and previous surgery of the colon		anismus: <i>biofeedback</i>		episodes/month, no abdominal pain, irrespective of laxative use			
27. Miele et al., 2004 QS 5	General paediatric department	N=66. Age mean 3.9±2.8 yrs Gender: M/F 30/36 Duration: age at onset: 2.1±1.8 Severity: not presented Excl: no criteria presented	Rome II criteria	disimpaction, laxative maintenance therapy, increase of dietary fibre	12 months. Loss to FU: 29%	Unspecified	70%	None presented	
28. Polanco et al., 2004 QS 6	Paediatric gastroenterology department	N=154 Age mean 6.3±3.3 yrs Gender: M/F 72/82 Duration: age of onset 2-4 yrs: 23.8%, onset >4 yrs: 39.5% Severity: abdominal pain: 53.2%, palpable abdominal mass: 8.15% Excl: no criteria presented	<3 BM/wk for ≥3 months, with difficult and painful defecation	toilet training, diet rich in fibre, maintenance medication if necessary	6 months. Loss to FU: not presented	≥3 BM/day	98.4%	None presented	
30. Staiano et al., 1994 QS 8	Not specified	N=103. Age median 4.7 yrs (1.3-11.3) Gender: M/F 61/42 Duration: at least 6 months; Severity: median BM/week: 2 (range 1-4). Excl: hypoparathyroidism, hyperparathyroidism spinal, anal anomalies and mental retardation.	Unspecified	toilet training, high fibre diet, disimpaction, lactulose for 3 months	5 yrs. Loss to FU: 39.8%	>4BM/wk and/or TGTT <33 hr while off laxatives for ≥1 month	48%	History of constipation in the first year of life Positive family history Presence of abdominal pain at 1 yr from diagnosis Age of onset	(Recovered vs. constipated) 33.3% vs 53.1%, p<0.05 26.6% vs 40.6%, p<0.05 p<0.05 in relation to persistence 3.0±2.9 vs 1.8±1.4, p<0.05

Study, Methodological quality score (QS)	Setting	Study population	Constipation definition	Treatment	Follow-up	Recovery definition	Percentage Recovered at end of follow up	Prognostic factors	Results
								Soiling, age and abdominal pain at presentation; gender; defecation frequency; megarectum/megacolon and TGTT at diagnosis	Not significantly associated
32. Van den Berg et al., 2005 QS 10	Paediatric gastroenterology department	N=47 Age median 3.5 months (25 th -75 th perc. 2.0-13.5) Gender: M/F 28/19 Duration: median 3 months (25 th -75 th perc. 12-9.2) Severity: median BM/week: 2 (25 th -75 th perc. 0-7) Excl: organic causes of constipation such as Hirschsprung's disease, gastrointestinal malformations, spinal abnormalities, cerebral palsy	≥1 of the following: <3 BM/week; painful defecation; use of laxatives	disimpaction by enemas, followed by oral laxatives	Median FU 20 months (range 6-52) Loss to FU: 11%.	≥4 weeks with ≥3 BM/week, no pain during defecation and no laxative use	At 12 months: 60% At 12 months with laxatives: 17%	<2 months of treatment before presentation <3 months of symptoms before intake Gender; age of onset; defecation frequency at presentation; prematurity; delayed passage of meconium; positive family history	RR 2.4 (95%CI 1.2-4.8) RR 2.5 (95%CI 1.1-3.7) Not significantly associated
33. van Ginkel et al., 2003 QS 9	Paediatric gastroenterology department	N=418, Age median 8 yrs (25 th -75 th perc. 6-10) Gender : M/F 139/279 Duration: median period of symptoms before intake: 5 yrs+5 months Severity: median defecation freq/week: 2 (25 th -75 th perc 1-5.5); median encopresis frequency/wk: 2 (25 th -75 th perc. 3-17) Excl: organic causes of constipation and children using drugs influencing	≥2 of the following: <3BM/week, ≥2 episodes of encopresis/week, periodic passage of very large amounts at least once every 7-30 days, palpable abdominal or rectal mass	disimpaction , maintenance therapy, high fibre diet, education, and additional biofeedback or anorectal manometry	Median FU 5 yrs (range 1-8). Loss to FU at 1 yr: 4.5%.	≥4 weeks with ≥3 BM/week with ≤2 encopresis episodes/month, no laxative use	At 12 months: 59% At 12 months with laxatives: 24%	Onset of complaints >4 yrs (<1 yr=ref) Difference of 7 encopresis episodes/wk at intake Male sex; age of onset of complaints; duration of symptoms; positive family history; hard fecal bolus found on physical examination	RR+ 95%CI for first success 1.55 (1.11-2.15) 0.87 (0.80-0.94) Not significantly associated

Study, Methodological quality score (QS)	Setting	Study population	Constipation definition	Treatment	Follow-up	Recovery definition	Percentage Recovered at end of follow up	Prognostic factors	Results
		gastrointestinal function other than laxatives							
34. Martinez-Costa et al., 2005 QS 6	Paediatric gastroenterology department	N=62. Age median 6.1 yrs (range 1-14) Gender M/F 25/37 Duration ≥2 months Severity : encopresis 31%, faecal impaction 27% Excl : organic causes of constipation such as encephalopathy, Hirschsprung's disease etc.	≤3 BM/week in the previous 2 months; voluminous or scybalous stools; pain or straining; ≥2 soiling episodes/week	<i>disimpaction and maintenance treatment</i>	12 months. <i>Loss to FU : no information</i>	≥3 BM/week, no pain, <2 soiling episodes/month	After 6-12 months: 85%	None presented	None presented

Tabel 2.7.2

In een best evidence synthesis, is wetenschappelijk bewijs ingedeeld in verschillende graderingen:

- 1) Sterk: consistente bevindingen ($\geq 75\%$ van de studies presenteren consistente bevindingen) in tenminste 2 studies van hoge kwaliteit;
- 2) Matig: consistente bevindingen in een studie van hoge kwaliteit en tenminste 2 lage kwaliteit studies;
- 3) Beperkt: bevindingen van een hoge kwaliteit studie of consistente bevindingen in tenminste 3 lage kwaliteit studies;
- 4) Tegenstrijdig: inconsistente bevindingen ($< 75\%$ van de studies presenteren consistente bevindingen);
- 5) Onvoldoende: geen hoge kwaliteit studies en minder dan 3 lage kwaliteit studies beschikbaar.

Wanneer er 2 of meer hoge kwaliteit studies beschikbaar zijn wordt de gradering van evidence gebaseerd op enkel de resultaten van de hoge kwaliteit studies.

Tabel 2.7.3 Prognostische factoren (best evidence synthese)

Prognostic factor		Metho do- logical quality	Study nr. (Table 7.1)	Results	Associati on with recovery	Best evidence synthesis
Demo- graphics	Gender	A2	18 32 33	OR 0.34 (0.16-0.70) no association measures presented OR 1.08 (0.82-1.42)	Neg no no	Conflicting Strong evidence for no association
		B	24 25 30	no association measures presented no association measures presented OR 1.71 (0.62-4.77)	No no no	
	Age at intake	B	23 24 25 30	no association measures presented no association measures presented no association measures presented recovered 11.1±3.4 vs. constipated 10.3±3.1 (p=0.34)	No no no no	Limited evidence for no association _Strong evidence for no association
Medical history	Age of onset	A2	32 33	no association measures presented >4 yrs (<1 yr=ref): RR 1.55 (1.11-2.15)	No Pos	Conflicting
		B	23 24 25 30	no association measures presented no association measures presented no association measures presented Age of onset recovered 3.0±2.9 vs constipated 1.8±1.4 (p<0.05)	No no no pos	
	Positive family history for childhood constipation	A2	32 33	no association measures presented RR 1.14 (0.79-1.64)	No No	Strong evidence for no association _Conflicting
		B	30	rec 26.6% vs const 40.6% (p<0.05)	Neg	
	Duration of symptoms less than 3 months before presentation	A2	32	no association measures presented	Pos	Limited
	Treatment duration less than 2 months before presentation	A2	32	no association measures presented	Pos	Limited
	Premature birth	A2	32	no association measures presented	No	Limited
	Delayed passage of meconium	A2	32	no association measures presented	No	Limited

Prognostic factor		Metho- do- logical quality	Study nr. (Table 7.1)	Results	Associati on with recovery	Best evidence synthesis
	History of constipation in the first year of life	B	30	Recovered 33.3% vs constipated 53.1% P<0.05	Neg	Insufficient _Limited evidence for a negative association
Clinical symptoms	Defecation frequency	A2	18**	≥3/wk OR=1 (ref) >1-3/wk: 1.48 (0.54-4.08) 0-1/wk: 1.06 (0.40-2.80)	no no	Strong evidence for no association
			32	no association measures presented		
		B	24 25 30	recovered 5±4 BM/wk vs. non-recovered 4±5 (p=0.28) no association measures presented recovered 2.3±1.7 BM/wk vs. constipated 1.9±1.8 (p=0.37)	No no no	
	Presence of fecal incontinence episodes	B	26 30	OR 2.09 (1.04-4.23) P<0.04 recovered 6.6% vs. constipated 12.5%, OR 1.81 (0.34-11.82)	Pos no	Insufficient _Conflicting
	Frequency of fecal incontinence episodes	A2	18**	no encopresis: OR=1 (ref) <1/day: 0.58 (0.14-2.43) 1-2/day: 0.44 (0.11-1.68) ≥2/day: 0.44 (0.12-1.68) difference of 7 encopresis episodes/wk at intake: RR= 0.87 (0.80-0.94)	no neg	Conflicting
			33			
		B	23 24	no association measures presented recovered 10/wk vs non-recovered 18/wk, p<0.002	No Neg	
	Abdominal pain at presentation/ history of abdominal pain	B	23 24	no association measures presented	No no	Limited evidence for no association
			30	recovered 49% vs. non-recovered 44%, OR 1.22 (0.55-2.74) no association measures presented	no	Moderate
	Production of large stools	A2	18	OR 1.09 (0.51-2.30)	No	Limited evidence for no association
	Urinary tract infection	B	24 25	OR 0.35 (0.09-1.27) no association measures presented	No no	Insufficient
	Nighttime urinary incontinence	B	24	no association measures presented	No	Insufficient
	Stool withholding	B	25	no association measures presented	No	Insufficient _Limited evidence for no association

Prognostic factor		Methodological quality	Study nr. (Table 7.1)	Results	Association with recovery	Best evidence synthesis
Physical examination	Absence of a rectal or abdominal mass	A2	18 33	Rectal mass : OR 3.39 (1.30-8.83) Abdominal mass : OR 1.23 (0.49-3.10) Hard fecal bolus on PE: RR 0.97 (0.74-1.28)	Pos no no	_Conflicting Moderate evidence for no association
		B	23* 24 25	Presence of abdominal mass related to non recovery: $p < 0.0001$ Abdominal mass: recovered 26% vs non-recovered 62%, $p < 0.0006$ Abdominal or rectal mass: no association measures presented	Neg neg no	
Additional examination	Balloon defecation	B	23 24* 26	ability to defecate at least 2 /3 balloons: no association measures presented inability to defecate a 100ml balloon in ≤ 1 min related to treatment failure: $p < 0.04$ ability to defecate balloon: OR 2.13 (1.06-4.29) ($p < 0.04$)	Pos pos pos	Insufficient Limited evidence for a positive association
			23 24*	ability to relax external sphincter: no association measures presented abnormal contraction of external sphincter related to treatment failure: $p < 0.01$	Pos pos	
			23	ability to relax external sphincter: no association measures presented abnormal contraction of external sphincter related to treatment failure: $p < 0.01$	Pos	
	CTT/TGTT	A2	18	CTT > 100 hrs OR 0.31 (0.12-0.85)	Neg	Limited evidence for a negative association _Conflicting
		B	30	TGTT (hrs) recovered: 87.6 ± 22.0 vs. constipated 89.3 ± 19.9 ($p = 0.75$)	No	
	Megarectum and/or megacolon at diagnosis	B	30	Recovered 53.3% vs constipated 62.5%	No	Insufficient _Limited evidence for no association

*: niet geïncludeerd in best evidence synthesis

**: resultaten samengevat als 'nee'

Onderstreepte referenties en associaties verwijzen naar studies die in de sensitiviteitsanalyse als van goede methodologische kwaliteit worden beschouwd terwijl ze dat oorspronkelijk niet waren. Onderstreepte conclusies verwijzen naar de conclusie na sensitiviteitsanalyse.

In de aanvullende zoekstrategie tot 27 januari 2015, werden nog 4 prognostische studies gevonden (Tabel 2.7.4).

In een retrospectief case-controle onderzoek onderzochten Khan et al. 40 jong volwassenen ≥ 18 jaar bij wie tussen de leeftijd van 4.5 tot 7 jaar de diagnose obstipatie gesteld was in een kinderziekenhuis van Pittsburgh en vergeleek het voorkomen van obstipatie bij deze jong volwassenen met het voorkomen van obstipatie in een groep voor leeftijd gematchte jong volwassenen die als kind tonsillectomie of adenoïdectomie ondergingen in hetzelfde ziekenhuis en bij wie in de medische status geen aanwijzingen voor functionele obstipatie waren te vinden (187). Obstipatie op volwassen en kinderleeftijd werd volgens duidelijke criteria gedefinieerd (zie tabel 2.7.4). Selectiebias kan niet worden uitgesloten. Blindering van de onderzoeker voor de aanwezigheid van obstipatie op volwassen leeftijd wordt niet beschreven.

Er werd geen significant verschil gevonden in voorkomen van functionele obstipatie op volwassen leeftijd tussen patiënten en controles (25% versus 23.5%). Deze relatie werd niet beïnvloed door geslacht, leeftijd, leeftijd van diagnose, toilettraining of fecesincontinentie. Opvallend was de bevinding dat bij de jongvolwassenen met obstipatie in de voorgeschiedenis meer PDS voorkwam dan in de controlegroep (55% versus 23.5%; $P < 0.05$).

In een groot geboortecohort ($n=5506$) onderzochten Chitkara et al. de incidentie van een bezoek aan de dokter voor obstipatie. Zij rapporteerden hierover in 2 studies (188, 189). Functionele obstipatie was gedefinieerd als een HIDCA code 05640112 (functionele obstipatie), in het medisch dossier van de Mayo Clinic of Olmsted Medical Center en bij review van het medisch dossier bleek dat het consult daadwerkelijk over obstipatie ging. De kans op vertekening door selectiebias is erg klein. Het is echter onwaarschijnlijk dat de onderzoekers geblindeerd waren voor de uitkomst. Van de kinderen die voor het 5^{de} jaar een arts consulteerden met obstipatie bezocht 20% de arts voor een 2^e keer en 18% voor een 3^e keer met dezelfde klachten. Een meisje dat tussen het 5^{de} en 21^{ste} jaar een arts consulteerde voor obstipatie had 10% kans op een tweede artsbezoek voor deze klacht en 9% kans op een derde artsbezoek. Voor een jongen lagen deze kansen op 9 en 4%. Een kind dat vóór het 5^e jaar consulteerde voor obstipatie had 86% nog klachten na het 5^e jaar.

De studie van Bongers et al. includeerde 401 kinderen met functionele obstipatie die in de periode 1991-1999 aan een studie meededen in een tertiair kinder-MDL centrum (23). Definitie van functionele obstipatie was dat ze tenminste aan 2 van de volgende 4 criteria voldeden: def freq $< 3 \times p/\text{week}$; ≥ 2 episoden van fec. incont p/week; grote hoeveelheid ontlasting min 1x per 7-30 dgn of een palpabele massa abdominaal of rectaal bij lichamelijk onderzoek. Zij toonden aan dat een start van de medische behandeling langer dan 3 maanden na aanvang van de klachten correleert met een langere duur van symptomen.

Tabel 2.7.4 Bewijsklasse aanvullende zoekactie

Bibliografische referentie	Mate van bewijs	Studie type	Aantal patiënten Loss to follow-up (n)	Prevalentie	Follow-up duur	Patiënten kenmerken	Uitkomstmaat	Prognostische factoren	Relatie	Methodologische kwaliteit
Khan 2007	B	Patiënt-controle	Cases 40 (20) Gem 22.0jr (range 18.4-28); 40% vrouw Controles 17(?) Gem 22.9jr (range 20.8-27.9); 59% vrouw	Nvt	Cases gem 14 jaar (range 6-17) functionele obstipatie in verleden bij 4.5-7 jaar	Cases (n=20) Jong volwassenen, geboren voor 1980, met een diagnose functionele obstipatie, gesteld in het kinderziekenhuis van Pittsburgh, bij wie symptomen begonnen tussen de 1 en de 8 jaar en die ≥ 18 jr waren op het moment van inclusie. functionele obstipatie in verleden bij 4.5-7 jaar De diagnose functionele obstipatie in het verleden werd gesteld aan de hand van gegevens uit het patiëntdossier. Exclusie: Cerebral palsy, mentale retardatie, psychiatrische stoornis, ADHD. Controles (n=17): Voor leeftijd gematchte jong volwassenen die als kind tonsillectomie of adenoidectomie ondergingen in hetzelfde ziekenhuis en bij wie in de medische status geen aanwijzingen voor functionele obstipatie waren te vinden.	Functionele obstipatie op volwassen leeftijd: 2 of meer van de volgende symptomen: Persen in $>1/4$ defs Klonterige, harde ontlasting in $>1/4$ defs Gevoel van onvolledige evacuatie in $>1/4$ defs Gevoel van anorectale obstructie in $>1/4$ defs Manuele manoeuvres bij evacuatie $>1/4$ defs <3 defs /week	Determinant van prognose: Functionele obstipatie op de kinderleeftijd: tenminste 12 weken, niet noodzakelijk opeenvolgend: Passage van grote diameter ontlasting in een frequentie ≤ 3 per week, ophoudgedrag, en/of scybaleuze harde ontlasting in een frequentie van ≤ 3 per week Confounders 'Brief symptom inventory' meet psychische stress MOS-SF36 Meet kwaliteit van leven Geslacht Leeftijd bij diagnose Toilettraining 'soiling'	Geen significant verschil in voorkomen functionele obstipatie in volwassenheid tussen cases en controles (25% vs 23.5%) Deze relatie werd niet beïnvloed door geslacht leeftijd, leeftijd van diagnose, toilettraining of soiling. Er was geen verschil tussen cases en controles wat betreft kwaliteit van leven (SF36) of psychiatrische stoornissen (BSI)	Selectiebias uitgesloten: nee Uitkomst blind voor prognostische factor bepaald: onvoldoende informatie

Chitkara 2007	A2	Prognostisch, geboorte cohort	5506 kinderen van 5 jaar	3.34 % 184/5506	5jr	Alle kinderen geboren tussen 1-1-'76 en 31-12-'82 in Olmsted County. Exclusie Cerebral palsy, ontwikkelingsstoornis, intetinale afwijking of obstructie, Hirschsprung, appendicitis, tracheooesofageale fistel, intestinale allergie, IBD, coeliakie	Kinderen met in de follow-up periode, a/ een HIDCA code 05640112: functionele obstipatie, in het medisch dossier van de Mayo Clinic of Olmsted Medical Center b/review van medisch dossier dat een consult voor obstipatie bevestigt	Geslacht Socio-demo- grafische factoren	Van de kinderen die voor het 5 ^{de} jaar een arts consulteert met obstipatie bezoekt 20% de arts voor een 2 ^e keer en 18% voor een 3 ^e keer. Incidentie 6.8 (95%CI 5.8-7.8) per 1000 pjr Incidentie was niet afhankelijk van geslacht. In vergelijking met leeftijd- en geslacht gematchte controles was er geen verschil in overige demografische factoren	Selectiebias uitgesloten: ja Uitkomst blind voor prognostische factor bepaald: nee
---------------	----	-------------------------------	--------------------------	--------------------	-----	--	--	--	--	---

Chitkara 2007	A2	Prognostisch, geboorte cohort	5299 kinderen van >5 tot 21 jaar	5.1 % 270/5299	Median 20.2 jr (18.5-20.7)	Alle kinderen geboren tussen 1-1-'76 en 31-12-'82 in Olmsted County. Exclusie Cerebral palsy, ontwikkelingsstoornis, intetinale afwijking of obstructie, Hirschsprung, appendicitis, tracheooesofageale fistel, intestinale allergie, IBD, coeliakie	Kinderen van 5 tot 21 jaar met a/ een HIDCA code 05640112 of 03167110; of een ICD-9 code 564.0 en 564.09, in het medisch dossier van de Mayo Clinic of Olmsted Medical Center b/review van medisch dossier dat een consult voor obstipatie bevestigt	Leeftijd Geslacht Socio-demo- grafische factoren	Een kind dat tussen het 5 ^{de} en 21 ^{ste} jaar een arts consulteert voor obstipatie heeft 20% kans op een tweede artsbezoek en 18% kans op een derde artsbezoek. Kinderen met een consult voor het 5 ^e jaar hadden een hogere kans op vervolgsconsulten na het 5 ^e jaar dan kindern zonder zo'n vroeg consult 5-8 jr: OR 4.5 (2.4-7.8) 17-20 jr: OR 3.9 (1.4-9.2) Incidentie 3.9 (95%CI 5.8-7.8) per 1000 pjr Vanaf 13 jaar is de incidentie bij meisjes hoger dan bij jongens 13-16j: OR 2.6 (1.5-4.6) 17-20j:OR 4.2 (2.0-10.1)	Selectiebias uitgesloten: ja Uitkomst blind voor prognostische factor bepaald: nee
---------------	----	-------------------------------	----------------------------------	-------------------	----------------------------	--	--	--	---	---

Bongers 2010	B	Prognostisch, cohort	401 kinderen, 5-18 jr, Loss to follow up :15% (n=62)	nvt	Med.follow-up periode 11 jr	Kinderen met functionele obstipatie die tussen 1991 en 1999 aan een studie meededen in tertiair kinder-MDL centrum. Definitie functionele obstipatie (≥ 2 vd 4 criteria: def freq < 3 x p/week; ≥ 2 episoden van fec. Incont p/week; grote hvh ontlasting min 1x per 7-30 dgn of een palpabele massa abd of rectaal . Exclusie: kinderen met organische oorzaken voor obstipatie of mentale retardatie en kinderen die medicatie gebruiken, anders dan laxantia, die de darmmotiliteit beïnvloeden	Goede klin uitkomst=def freq ≥ 3 x/week gedurende ≥ 4 wkn en < 2 episoden van fec. incont.p/maand zonder gebruik van laxantia in de afgelopen 4 weken en een groep met gebruik van laxantia de afgelopen 4 weken. Van hele groep had 80% van de kinderen op 16 jarige leeftijd een goede klin uitkomst , hierna 75%.	Geslacht; leeftijd bij start klachten; tijd tussen start klachten en 1e polibezzoek; def.freq.; episoden van fec incont. Relaps	Vertraging start behandeling (tijd tussen start klachten en 1e polibezzoek):OR 0.81 (0.71-0.91) Leeftijd: OR 0.87 (0.77-0.98) Def. freq.: OR 1.09 (1.00-1.19) Geslacht en fec incont: niet significant gerelateerd Relapse op volwassen leeftijd: 5 en 7 jaar na een goede klin uitkomst: Vrouwen: 28% en 40% Mannen: 12% en 20%; P=0.01	Selectiebias uitgesloten: nee Uitkomst blind voor prognostische factor bepaald: nee
--------------	---	----------------------	--	-----	-----------------------------	--	--	--	---	---

Conclusie

Niveau 1	Uit een systematische review van goede kwaliteit blijkt dat 40% van de kinderen met functionele obstipatie in de 2^e en 3^e lijn na 6 tot 12 maanden nog klachten heeft of laxantia gebruikt. Het is niet mogelijk, gegeven de beschikbare kennis, om op basis van prognostische factoren een onderscheid te maken tussen obstipatie met een goede en een slechte prognose. <i>A1 Pijpers 2010</i>
Niveau 2	Factoren waarvoor het bewijs voor een relatie met de prognose van obstipatie tegenstrijdig is of onvoldoende onderzocht: Geslacht, prematuriteit, vertraagde meconiumlozing, leeftijd waarop de obstipatie begon, obstipatie in het 1^e levensjaar, duur van de symptomen voorafgaand aan presentatie en de aanwezigheid van fecesincontinentie. Soms grote hoeveelheid ontlasting produceren, urineweginfecties, enuresis nocturna, en ophoudgedrag. Factoren die waarschijnlijk geen effect hebben op de prognose van obstipatie zijn: Leeftijd bij presentatie, de frequentie van fecesincontinentie, buikpijn. <i>A2 de Lorijn 2004, van den Berg 2005, van Ginkel 2003</i> <i>B Loening-Baucke 1987, 1989, 1993 en 1996, Staiano 1994</i>
Niveau 2	Defecatiefrequentie en een positieve familie-anamnese voor obstipatie voorspellen de prognose van functionele obstipatie niet. <i>A2 van den Berg 2005, van Ginkel 2003</i> <i>B Staiano, 1994</i>
Niveau 2	Er is onvoldoende bewijskracht om een uitspraak te kunnen doen over de prognostische waarde van aanvullend onderzoek (colon passage tijd, ballondefecatie, relaxatie van externe anale sfincer, rectum diameter). <i>A2 de Lorijn 2004, van Ginkel 2003</i> <i>B Loening-Baucke 1987, 1989, 1993, 1996, Staiano 1994</i>

Niveau 3	Bij kinderen met functionele obstipatie verwezen naar de 3e lijn correleert een vertraging in de start van de medische behandeling van meer dan 3 maanden na start van de klachten, met een langere duur van symptomen. <i>B Bongers 2010</i>
Niveau 3	In een patiënt controle onderzoek wordt geen verschil gevonden in voorkomen van obstipatie op volwassen leeftijd en het hebben van obstipatie tussen het 4^e en 7^e levensjaar waarvoor verwijzing naar een kinderarts noodzakelijk was. <i>B Khan 2007</i>
Niveau 2	Kinderen die voor hun 5^e jaar een kinderarts consulteren voor obstipatie hebben 86% kans dat zij dat voor hun 20^e jaar nog een of meerdere keren zullen doen. <i>A2 Chitkara 2007, 2007</i>

Overige overwegingen

Het beschikbare prognostische onderzoek is grotendeels uitgevoerd in de 2^e en 3^e lijn. De onderzochte kinderen hadden vaak al langdurig obstipatie. In al het onderzoek werden kinderen behandeld voor hun obstipatie. Behandeling verschilde per studie maar in alle studies maakten orale laxantia deel uit van behandeling. Kinderen in de 1^e lijn presenteren zich vaker met acute of kort bestaande klachten. Bij een kwart van de kinderen is het beleid afwachtend en wordt niet direct met laxantia gestart (190). Het effect van deze verschillen op prognose is onbekend. De verschillen in presentatie en beleid tussen 1^e en 2^e / 3^e lijn maken dat een schatting van prognose gebaseerd op gegevens uit de 2^e en 3^e lijn niet eenvoudig is te vertalen naar de 1^e lijn. Er kan ook geen uitspraak worden gedaan over het natuurlijk beloop van obstipatie.

Het is opvallend dat herstelpercentages bij de kinderarts MDL beter zijn dan bij de algemeen kinderarts. Deze bevinding kan verklaard worden door het verschil in follow-upduur tussen het onderzoek in de verschillende settings (langer bij de kinderarts maag-darm-leverziekten). Een andere verklaring kan het verschil in beleid zijn.

Een aantal factoren die van invloed worden verondersteld op de prognose van obstipatie zijn niet onderzocht. Bewegen wordt vaak genoemd als prognostische factor, maar is niet als zodanig onderzocht (zie ook uitgangsvraag 6.4).

Het hebben van een verstandelijke beperking wordt genoemd als determinant van prognose. In recent onderzoek bij kinderen met een ernstige verstandelijke beperking was de prevalentie van obstipatie hoog (57% tot 70%) (191). Dat wil zeggen dat de prevalentie van obstipatie in deze kinderen welliswaar erg hoog is, maar de prognose van obstipatie is bij deze kinderen niet onderzocht.

Aanbeveling

De werkgroep doet de aanbeveling om kinderen die met functionele obstipatie consulteren altijd uitleg te geven over het beloop van obstipatie en de kansen op het verdwijnen van de klachten. Hierbij moet worden benadrukt dat de klachten niet altijd binnen een jaar verdwijnen en dat de klachten kunnen recidiveren (40% van de 2^e/3^e lijns kinderen heeft nog klachten na 6 tot 12 maanden). Goede uitleg zal zeer waarschijnlijk de compliance verhogen.

Er wordt geadviseerd om duidelijke afspraken te maken met de patiënt wat te doen bij recidieven en wanneer contact opgenomen dient te worden met de behandelend arts.

2.8 Uitgangsvraag 8: Verwijzen

Uitgangsvraag 8: Wanneer en naar wie dienen de jeugdarts, de huisarts, de arts VG en de kinderarts een kind met obstipatie te verwijzen?

Deze uitgangsvraag is onderverdeeld in de volgende deelvragen:

5. 8.1: *Wanneer en naar wie verwijst de jeugdarts een kind met obstipatie?*

5. 8.2: *Wanneer en naar wie verwijst de huisarts / arts VG een kind met obstipatie?*

5.8.3: *Wanneer en naar wie verwijst de kinderarts een kind met obstipatie?*

Inleiding

Diagnostiek, differentiaal diagnostiek en behandeling van functionele obstipatie zijn gebaseerd op uitgebreide anamnese, lichamelijk onderzoek, voorlichting over prognose, toilettraining en leefstijl, voorschrijven van laxantia en monitoren van het effect van behandeling. Diagnostiek en behandeling van functionele obstipatie bij kinderen horen daarmee thuis in de eerste lijn. In de dagelijkse Nederlandse praktijk worden de meeste kinderen met functionele obstipatie dan ook gediagnostiseerd en behandeld door de jeugdarts en de huisarts. De arts voor verstandelijk gehandicapten (VG) is als behandelaar betrokken bij de intramuraal verblijvende kinderen, soms in samenwerking met de huisarts. Daarnaast is de arts VG werkzaam in de kinderdagcentra of op poliklinieken voor kinderen met een verstandelijke beperking.

De diagnose functionele obstipatie wordt gesteld aan de hand van de Rome IV criteria. Doordat het tijds criterium waaraan kinderen moeten voldoen is ingekort van 3 maanden klachten naar 1 maand klachten is het voor de eerste lijn ook gemakkelijker om de diagnose te stellen. Ondanks de evidence based richtlijnen, blijft er onbekendheid over de prognose, wat artsen onzeker maakt en ouders en kinderen ongeduldig. Dit veroorzaakt veel onnodige verwijzingen naar de tweede en derde lijn.

Kinderarts en kinderartsen maag-darm-leverziekten (MDL) hebben vaak niet veel méér behandeling te bieden dan de eerste lijn. Het feit dat in de 2^e en 3^e lijn meer tijd en aandacht aan ouders en kind wordt besteed, maakt dat een verwijzing vaak alleen daarom al door ouder en kind als een succes wordt ervaren.

De arts VG zal minder snel verwijzen naar de kinderarts om de behandeling over te nemen, ook omdat obstipatie een zo veel voorkomende aandoening is bij kinderen met een verstandelijke beperking.

Een klein aantal kinderen met functionele obstipatie houdt ondanks optimale medicamenteuze behandeling klachten. Bij deze kinderen moet ook gedacht worden aan psychologische comorbiditeit die een gunstig beloop in de weg staat of problemen met de perstehiek. Medebehandeling door een orthopedagoog of kinderpsycholoog of een gespecialiseerde fysiotherapeut bij kinderen met problemen in de zindelijkheid kan dan uitkomst bieden.

Methode

Om de vraag te kunnen beantwoorden wanneer men verwijst zal consensus moeten bestaan waaruit goede zorg bestaat. Daarvoor moeten eerst drie belangrijke vragen beantwoord worden:

- a. Welke diagnostische overwegingen maakt een arts bij het stellen van de diagnose functionele obstipatie?
- b. Wat is een effectieve en evidence based behandelstrategie?
- c. Wanneer spreekt men van een falende behandeling?

Vervolgens worden de deelvragen beantwoord. Beantwoording van de vragen is gebaseerd op consensus. De werkgroep heeft een aantal overwegingen per vraag geformuleerd. De overwegingen zijn voor zover beschikbaar voorzien van evidence die bij de beantwoordingen van andere vragen in de richtlijn is verzameld en de daaruit voortkomende aanbevelingen.

Wetenschappelijke onderbouwing

a. Welke diagnostische overwegingen maakt een arts bij het overwegen van de diagnose functionele obstipatie?

De diagnose obstipatie wordt gesteld op basis van lichamelijk onderzoek en anamnese aan de hand van de Rome IV criteria (uitgangsvraag 1, 2 en 3). Aanvullend onderzoek naar het al dan niet bestaan van obstipatie wordt afgeraden en kan nooit een reden voor verwijzing zijn (uitgangsvraag 4). Alleen bij twijfel over een organische oorzaak op basis van bijkomende klachten is aanvullend onderzoek aangewezen (uitgangsvraag 3: alarmsymptomen, uitgangsvraag 4: aanvullend onderzoek ter uitsluiting organische aandoening). Bij verdenking seksueel misbruik (zie uitgangsvraag 3) ligt het focus van de aandacht en beleid op het seksueel misbruik (valt buiten bestek van deze richtlijn, zie KNMG gedragscode kindermishandeling). Zie aanbevelingen uitgangsvraag 1, uitgangsvraag 2, uitgangsvraag 3, uitgangsvraag 4.

b. Wat is een effectieve en evidence based behandelstrategie?

Behandeling bestaat uit uitleg over functie van de darmen en oorzaken van obstipatie, voorlichting over beloop van de aandoening (uitgangsvraag 7), het geven van toilettraining (uitgangsvraag 6), het geven van optimale medicamenteuze behandeling (laxantia) (uitgangsvraag 5), het geven van leefstijladviezen (uitgangsvraag 6) en het begeleiden van

ouders en kind tijdens behandeling (uitgangsvraag 5 en 6). Zie aanbevelingen uitgangsvragen 5, 6 en 7.

c. Wanneer spreekt men van een falende behandeling?

Men spreekt van een falende behandeling wanneer het kind na twee maanden laxansgebruik nog steeds voldoet aan de criteria voor obstipatie. De arts evalueert hoe dit komt. Wordt de toilettraining begrepen en goed uitgevoerd, zijn er kind- of systeemfactoren die het falende beleid mogelijk kunnen verklaren? Is de dosering van de laxantia te laag geweest? Is behandeling voldoende lang gegeven? Zijn er regelmatig follow-up contacten geweest voor het optimaliseren van behandeling? Is er een goede compliance met het ingestelde beleid?

Ouder en kind kunnen een andere definitie hebben van behandelsucces, het poepdagboek helpt zowel patiënten als behandelaars om hier meer inzicht in te krijgen. Bespreek of de verwachtingen van ouder en kind in overeenstemming zijn met de behandeldoelen van de arts? Is er met kind en ouders gesproken over het te verwachten beloop van de aandoening? Ook als het kind geen klachten meer heeft, maar wel nog een laxans of andere behandeling gebruikt, is dit een succesvolle behandeling. Ouders kunnen dit wellicht anders ervaren. Zie aanbevelingen uitgangsvragen 6.6, 6.7 en 6.10.

Overige overwegingen

Voor elke behandeling van een kind met obstipatie moet altijd het streven zijn om de juiste zorg op de juiste plek te organiseren. Een goed met elkaar communicerend netwerk is hiervoor van essentieel belang.

2.8.1 Jeugdarts

Wanneer en naar wie verwijzen de jeugdartsen een kind met obstipatie?

Aanvullend onderzoek naar het al dan niet bestaan van obstipatie wordt afgeraden en kan geen reden voor verwijzing zijn (uitgangsvraag 4). Alleen bij twijfel over een organische oorzaak op basis van bijkomende klachten wordt doorverwezen voor aanvullend onderzoek (uitgangsvragen 3 en 4). Sinds 2008 heeft de jeugdarts de mogelijkheid zelf direct naar de 2^e lijn te verwijzen. Een verwijzing naar de huisarts zal dan ook afhangen van de aard van de pathologie en het gewenste aanvullende onderzoek. Bij een grote kans op pathologie lijkt directe verwijzing naar de kinderarts het meest voor de hand te liggen.

Behandeling door de jeugdarts kan alleen worden gegeven wanneer deze een adequaat vervolgbeleid kan opstellen en uitvoeren (zie hiervoor uitgangsvragen 5 en 6). Bij een indicatie voor medicamenteuze behandeling kan de jeugdarts overwegen om zelf “over the counter” (OTC) medicatie voor te schrijven of om te verwijzen naar de huisarts. Het wordt aanbevolen om een kind in ieder geval twee maanden te behandelen met laxantia.

Aanbeveling: verwijzing door jeugdarts voor aanvullende diagnostiek (zie uitgangsvragen 3 en 4)

Verwijzing naar kinderarts of huisarts

Bij aanwezigheid van alarmsymptomen of combinaties van alarmsymptomen verwijst de jeugdarts het kind naar de kinderarts en wordt de huisarts geïnformeerd.

Bij verdenking op voedselallergie (op basis van familie anamnese en/of atopie), coeliakie, hypothyreoïdie of hypercalciemie (op basis van symptomen en familieanamnese) verwijst de jeugdarts naar de huisarts voor aanvullend bloedonderzoek.

Aanbevelingen: verwijzing door jeugdarts voor reguliere behandeling

Verwijzing naar huisarts

Bij een indicatie voor medicamenteuze behandeling kan de jeugdarts overwegen om zelf “over the counter” medicatie voor te schrijven of om te verwijzen naar de huisarts.

Wanneer de jeugdarts geen adequaat follow-up beleid kan geven (controle afspraken en advies terug te komen bij recidieklachten) heeft verwijzing naar de huisarts altijd de voorkeur.

Aanbeveling: verwijzing door jeugdarts bij falend beleid

Als de toilettraining en standaard medische behandeling geen of onvoldoende effect hebben, is het van belang dat de behandelaar onderzoekt hoe dit komt. Mogelijkheden hiervoor zijn onjuiste toepassing van de gegeven adviezen, verkeerde toilethouding, verkeerd toiletgedrag, inadequate perstechniek en/of kind- en systeemfactoren.

Verwijzing naar huisarts

Bij falend medicamenteus beleid zonder aanknopingspunten wordt naar de huisarts verwezen. Wanneer het kind geen of onvoldoende ontlasting produceert op het toilet kan het zijn dat het kind geen goede perstechniek heeft. Als de jeugdarts hieraan twijfelt en het kind een cognitieve leeftijd van ≥ 6 jaar heeft, verwijst deze naar de huisarts met verzoek voor verdere diagnostiek en zo nodig verwijst de huisarts door naar de gespecialiseerde fysiotherapeut bij kinderen met problemen in de zindelijkheid.

Verwijzing naar kinderpsycholoog

Indien standaard medische behandeling onvoldoende effectief is, maakt de jeugdarts de inschatting op welk gebied mogelijk een onderliggende oorzaak ligt. Indien sprake is van gedragsproblematiek en tijd en kennis ontbreekt om voldoende aandacht te besteden aan gedragsaspecten (denk aan pedagogiek, angsten, gedragsstoornis, systeemfactoren), zorgt de jeugdarts voor verwijzing. Verwijzing gebeurt het liefst in overleg met de huisarts. De jeugdarts schakelt zo nodig het wijkteam in. Indien er vanuit de jeugdarts geen goed netwerk is, gaat de voorkeur uit om eerst naar huisarts te verwijzen. Indien de huisarts wel een goed netwerk heeft, dan kan daar behandeld worden. De orthopedagoog of kinderpsycholoog wordt medebehandelaar en verdere behandeling vindt plaats in overleg tussen verwijzend arts en orthopedagoog/kinderpsycholoog.

Aanbeveling: verwijzing door jeugdarts naar een kinderpsycholoog (algemeen)

De werkgroep beveelt aan om gedragstherapie tegelijk te starten met of toe te voegen aan de medische behandeling bij kinderen waarbij:

- Sprake is van forse gedragsproblemen, ontwikkelingsstoornissen of een sterk verstoorde ouder-kind interactie rond de defecatie.
- gedragsfactoren aanwezig zijn die een effectieve medische behandeling in de weg staan.

Verwijzing naar de kinderpsycholoog gebeurt het liefst in overleg met de huisarts. Jeugdarts, huisarts en kinderpsycholoog behandelen kind en ouders in onderling overleg en houden elkaar op de hoogte van de behandelresultaten. Indien nodig wordt ook het wijkteam ingeschakeld.

2.8.2 Huisarts / arts VG

Wanneer en naar wie verwijst de huisarts / arts VG een kind met obstipatie?

Aanvullend onderzoek naar het al dan niet bestaan van obstipatie wordt afgeraden en kan geen reden voor verwijzing zijn (uitgangsvraag 2). Alleen bij twijfel over een organische oorzaak op basis van bijkomende klachten kan worden doorverwezen voor aanvullend onderzoek (uitgangsvragen 3 en 4).

De huisarts / arts VG is in staat adequate behandeling te geven. De arts geeft uitleg over ontstaan, beloop, behandeling en prognose van functionele obstipatie. Hiertoe dient de huisarts / arts VG voldoende tijd te creëren. De huisarts / arts VG kan bij de uitvoering van de standaardbehandeling de fysiotherapeut met specifieke deskundigheid inschakelen. Het wordt aanbevolen om een kind in ieder geval twee maanden te behandelen met laxantia. Bij uitblijven van effect van behandeling overweegt de arts in eerste instantie waarom behandeling niet het verwachte effect heeft.

Aanbeveling: verwijzing door huisarts / arts VG voor aanvullende diagnostiek (zie uitgangsvragen 3 en 4)

Verwijzing naar kinderarts

Bij aanwezigheid van alarmsymptomen of combinaties van alarmsymptomen verwijst de huisarts / jeugdarts / arts VG het kind naar de kinderarts en wordt de huisarts geïnformeerd.

Bij verdenking op voedselallergie (op basis van familie-anamnese en/of atopie), coeliakie, hypothyreoidie of hypercalciemie (op basis van symptomen en familieanamnese) verricht de huisarts / arts VG aanvullend bloedonderzoek. Bij afwijkende resultaten van aanvullend bloedonderzoek verwijst de huisarts / arts VG naar de kinderarts.

Aanbeveling: verwijzing door huisarts / arts VG voor reguliere behandeling

Verwijzing kinderarts

Wanneer de huisarts / arts VG geen adequaat follow-up beleid kan geven (controle afspraken en advies terug te komen bij recidieklachten) heeft verwijzing naar de kinderarts de voorkeur.

Aanbeveling: verwijzing door huisarts / arts VG bij falend beleid

Als de toilettraining en standaard medische behandeling geen of onvoldoende effect hebben, is het van belang dat de behandelaar onderzoekt hoe dit komt. Mogelijkheden hiervoor zijn onjuiste toepassing van de gegeven adviezen, verkeerde toilethouding, verkeerd toiletgedrag, inadequate perstechniek en/of kind- en systeemfactoren.

Verwijzing naar kinderarts

Kinderen met moeilijk instelbare obstipatie en die dus onvoldoende effect van behandeling ervaren kunnen doorverwezen worden naar de kinderarts.

Verwijzing naar gespecialiseerde fysiotherapeut bij kinderen met problemen in de zindelijkheid (zie uitgangsvraag 6.10)

Wanneer het kind geen of onvoldoende ontlasting produceert op het toilet kan het zijn dat het kind geen goede perstechniek heeft. Als de huisarts / arts VG hieraan twijfelt en het kind een cognitieve leeftijd van ≥ 6 jaar heeft, verwijst deze naar de gespecialiseerde fysiotherapeut bij kinderen met problemen in de zindelijkheid voor verdere diagnostiek. De fysiotherapeut wordt medebehandelaar en verdere behandeling vindt plaats in overleg met huisarts.

Verwijzing naar kinderpsycholoog

Indien standaard medische behandeling onvoldoende effectief is, maakt de huisarts de inschatting op welk gebied mogelijk een onderliggende oorzaak ligt. Indien sprake is van gedragsproblematiek en tijd en kennis ontbreekt om voldoende aandacht te besteden aan de gedragsaspecten (denk aan pedagogiek, angsten, gedragsstoornis, systeemfactoren), verwijst de huisarts naar een orthopedagoog of kinderpsycholoog. De orthopedagoog of kinderpsycholoog wordt medebehandelaar en verdere behandeling vindt plaats in overleg tussen verwijzend arts en orthopedagoog of kinderpsycholoog.

Aanbeveling: verwijzing door huisarts / arts VG naar een kinderpsycholoog (algemeen)

De werkgroep beveelt aan om gedragstherapie tegelijk te starten met of toe te voegen aan de medische behandeling bij kinderen waarbij:

- sprake is van forse gedragsproblemen, ontwikkelingsstoornissen of een sterk verstoorde ouder-kind interactie rond de defecatie
- gedragsfactoren aanwezig zijn die een effectieve medische behandeling in de weg staan.

Huisarts / arts VG en kinderpsycholoog behandelen kind en ouders in onderling overleg en houden elkaar op de hoogte van de behandelresultaten.

2.8.3 Kinderarts

Wanneer en naar wie verwijst de kinderarts een kind met obstipatie?

Aanvullend onderzoek naar het al dan niet bestaan van obstipatie wordt afgeraden en kan geen reden voor verwijzing zijn (uitgangsvraag 2). Alleen bij twijfel over een organische oorzaak op basis van bijkomende klachten kan worden doorverwezen voor aanvullend onderzoek (uitgangsvragen 3 en 4). De kinderarts zal voor aanvullende diagnostiek afhankelijk van de organisatie van het ziekenhuis doorverwijzen naar de kinderarts MDL of naar de kinderchirurg.

Bij uitblijven van effect van behandeling overweegt de kinderarts in eerste instantie waarom behandeling niet het verwachte effect heeft.

Er zijn drie redenen om direct door te verwijzen naar kinderchirurg* of kinderarts MDL:

1. Verdenking op M. Hirschsprung (zie tabel 2.8.1). Bij de ziekte van Hirschsprung zijn ganglioncellen afwezig over een variabele lengte van het colon. In Nederland komt de ziekte van Hirschsprung voor bij 1 op de 5000 pasgeborenen. Jaarlijks worden ongeveer 40 kinderen geboren met deze aandoening. Wees alert bij kinderen met Syndroom van Down: zowel ziekte van Hirschsprung als obstipatie komen vaker voor dan in de gezonde populatie.
2. Abnormale positie van de anus.

Tabel 2.8.1 Klinische symptomen en lichamelijk onderzoek van ziekte van Hirschsprung versus functionele obstipatie

	<i>Ziekte van Hirschsprung</i>	<i>Functionele obstipatie</i>
Leeftijd begin klachten	Zuigeling	Alle leeftijden
Meconiumlozing	> 48 uur na geboorte	≤ 48 uur
Prematuriteit	Zelden	Geen invloed
Fecsincontinentie	Zelden	Vaak
Failure to thrive	Mogelijk	Zelden
Enterocolitis**	Ja	Nooit
Anorectaal onderzoek:		
Anale fissuren	Nee	Soms
Fecesimpactie in rectum	Nee	Vaak
Rectaal toucher	Explosieve diarree	Nooit explosieve diarree

*NB Chirurgische interventies vallen buiten bestek van deze richtlijn.

De meerderheid van de kinderen met functionele obstipatie reageert op de standaardtherapie zoals besproken. Echter, er zijn enkele patiënten met langdurige therapieresistente obstipatie die hiervoor herhaaldelijk opgenomen moeten worden en waarbij soms manuele verwijdering van de ontlasting onder narcose moet plaatsvinden. In zeldzame gevallen komen kinderen in aanmerking voor chirurgische interventies zoals het aanleggen van een antegraad stoma om te spoelen of partiële colonresectie dan wel colectomie (192, 193). Het bespreken van chirurgische interventies valt buiten het bestek van deze richtlijn.

** Koorts, abdominale distensie, waterige explosieve diarree (soms bloederig) na rectaal toucher

Aanbeveling: verwijzing door kinderarts voor aanvullende diagnostiek

Verwijzing naar kinderarts maag-darm-leverziekten (MDL) of kinderchirurg

Door de werkgroep wordt geadviseerd om bij kinderen met obstipatie en verdenking op de Ziekte van Hirschsprung **geen anorectale manometrie** te verrichten. Door de werkgroep wordt geadviseerd om bij verdenking op de Ziekte van Hirschsprung een zuigeling/kind met ernstige obstipatie door te verwijzen naar een kinderchirurg of kinderarts MDL voor **rectumzuigbiopsie**. Bij sterke verdenking op de Ziekte van Hirschsprung dient er direct doorverwezen te worden naar een kinderchirurgisch centrum voor verdere diagnostiek en behandeling.

Bij abnormale positie van de anus verwijst de kinderarts naar de kinderarts MDL of kinderchirurg voor verdere diagnostiek en zonodig behandeling

Aanbeveling: verwijzing door kinderarts bij falend beleid

Als de toilettraining en standaard medische behandeling geen of onvoldoende effect hebben, is het van belang dat de behandelaar onderzoekt hoe dit komt. Mogelijkheden hiervoor zijn onjuiste toepassing van de gegeven adviezen, verkeerde toilethouding, verkeerd toiletgedrag, inadequate perstechniek en/of kind- en systeemfactoren. Mogelijkheden hiervoor zijn inadequate perstechniek, kind- en systeemfactoren.

Verwijzing naar gespecialiseerde fysiotherapeut bij kinderen met problemen in de zindelijkheid (zie uitgangsvraag 6.10)

Indien de kinderarts twijfelt aan de juiste toepassing van de gegeven adviezen, de juiste uitvoering van de toilettraining of perstechniek kan men verwijzen naar de gespecialiseerde fysiotherapeut bij kinderen met problemen in de zindelijkheid indien het kind een cognitieve leeftijd van ≥ 6 jaar heeft. De fysiotherapeut wordt medebehandelaar en verdere behandeling vindt plaats in overleg met huisarts/kinderarts.

Verwijzing multidisciplinair team (zie uitgangsvraag 6.9)

Bij falend beleid samenhangend met complexe problematiek (twijfel over oorzaken obstipatie, ernstige psychosociale problematiek of gedrags- en ontwikkelingsstoornissen, onvermogen adviezen te kunnen of willen opvolgen) adviseert de werkgroep om door te verwijzen voor diagnostiek en behandeladvies naar een multidisciplinair team waar een psycholoog, orthopedagoog of andere gedragsdeskundige deel van uit maakt.

Aanbeveling: verwijzing door kinderarts naar kinderpsycholoog (algemeen)

De werkgroep beveelt aan om gedragstherapie toe te voegen aan de medische behandeling bij kinderen waarbij:

- sprake is van forse gedragsproblemen, ontwikkelingsstoornissen of een sterk verstoorde ouder-kind interactie rond de defecatie
- gedragsfactoren aanwezig zijn die een effectieve medische behandeling in de weg staan.

Kinderarts en kinderpsycholoog (2^e en 3^e lijn) behandelen kind en ouders in onderling overleg en houden elkaar op de hoogte van de behandelresultaten.

Aanbeveling: terugverwijzing door kinderarts naar huisarts of arts verstandelijk gehandicapten (VG)

Bij ongecompliceerd beloop verwijst de kinderarts kind en ouders terug naar de huisarts, jeugdarts of arts VG.

3. AANBEVELINGEN VOOR VERDER ONDERZOEK

3.1 Algemene aanbevelingen

De uitkomst van deze richtlijn laat zien dat de uitgevoerde studies op het gebied van obstipatie zeer heterogeen zijn met betrekking tot de gebruikte definitie van obstipatie, interventies, uitkomstmaten en follow-up. Het is van groot belang dat bij toekomstige studies bij kinderen met obstipatie dezelfde inclusiecriteria en uitkomstmaten worden gebruikt door de verschillende hulpverleners zoals jeugdartsen (consultatiebureau), huisartsen, kinderartsen en artsen die de zorg dragen voor kinderen met een verstandelijke handicap. Daarbij dienen de uitkomstmaten op een uniforme manier gerapporteerd te worden, zodat resultaten van verschillende studies beter met elkaar te vergelijken zijn. De huidige Rome-IV criteria voor obstipatie vormen een goede opstap om tot een meer homogene onderzoekspopulatie te komen en werden over het algemeen veel toegepast in de meer recentere studies. Daarnaast zal universeel voor eenzelfde follow-up duur gekozen moeten worden. Ook is het van belang om het optreden van bijwerkingen tijdens therapeutische studies goed te registreren. Deze richtlijn maakt duidelijk dat goede gegevens met betrekking tot bijwerkingen van laxantia vaak ontbreken.

Daarnaast is er opvallend weinig onderzoek vanuit de eerste lijn verricht naar obstipatie ondanks de hoge prevalentie van dit ziektebeeld. Dit geldt ook voor diverse specifieke patiëntenpopulaties zoals zuigelingen, pre- en dysmaturen en kinderen met een verstandelijke beperking.

De meeste evidence in deze richtlijn was van lage of zeer lage kwaliteit waardoor het moeilijk is om aanbevelingen op basis van de literatuur te formuleren. Vaak lag hier een hoog risico op bias of imprecisie van resultaten aan te grondslag. Imprecisie van resultaten kan mede afhankelijk zijn van de vaak kleine studiepopulaties in de geïnccludeerde studies. Voor toekomstige studies is het van belang dat vooraf de benodigde groepsgrootte bepaald wordt om een behandel-effect aan te kunnen tonen. Ook moeten toekomstige studies het risico op bias zo klein mogelijk maken door vooraf een goed uitgewerkt protocol op te stellen. Advies is om in een vroeg stadium van het ontwikkelen van het studieprotocol een methodoloog te raadplegen.

3.2 Specifieke aanbevelingen voor verder onderzoek

Rome IV criteria

Effect op prognose en behandeling van de criteria.

Lichamelijk onderzoek

De werkgroep is van mening dat er een grote behoefte is aan goed opgezet onderzoek naar de diagnostische en prognostische waarde van het RT bij kinderen met obstipatie.

Aanvullend onderzoek

Er is valide onderzoek nodig naar de aanvullende diagnostische waarde van de diameter van het rectum vastgesteld middels echografisch onderzoek.

Therapie

De meeste medicatiestudies zijn uitgevoerd in de tweede- en derdelijnsgezondheidszorg. De meeste kinderen met obstipatie worden echter in de eerste lijn gezien. Of deze studies toepasbaar zijn op kinderen in de eerste lijn, zal door onderzoek in de eerste lijn helder gekregen moeten worden.

In veel medicatiestudies is de follow-up slechts enkele weken. Voor valide gegevens over de effectiviteit en veiligheid van medicatie is een langdurige follow-up na start van de medicatie van minimaal 2 maanden noodzakelijk. Voor het onderzoeken van lange termijn effecten van medicatie is een nog langere follow-up duur nodig. Verder waren er weinig studies waarbij kinderen onder de 1 jaar met obstipatie werden geïnccludeerd en waren er geen studies die kinderen jonger dan 6 maanden oud includeerden. Medicatieonderzoek bij kinderen onder de 1 jaar verdient daarom de voorkeur. Ook is het van belang om het optreden van bijwerkingen tijdens therapeutische studies goed te registreren. Er ontbreken dosis-respons studies met betrekking tot de onderhoudsbehandeling van kinderen met obstipatie.

De meeste geïnccludeerde studies waren van slechte tot zeer slechte kwaliteit, waardoor over veel medicijnen geen conclusies getrokken konden worden op baiss van het wetenschappelijke bewijs. De effectiviteit van de veelgebruikte laxantia lactulose en magnesiumhydroxide dient onderzocht te worden in een studie van goede kwaliteit, met voorkeur voor een placebogecontroleerde studie. Ook de effectiviteit en veiligheid van bisacodyl dienen onderzocht te worden in een gerandomiseerde studie, als alleenstaande therapie en/of als additionele therapie.

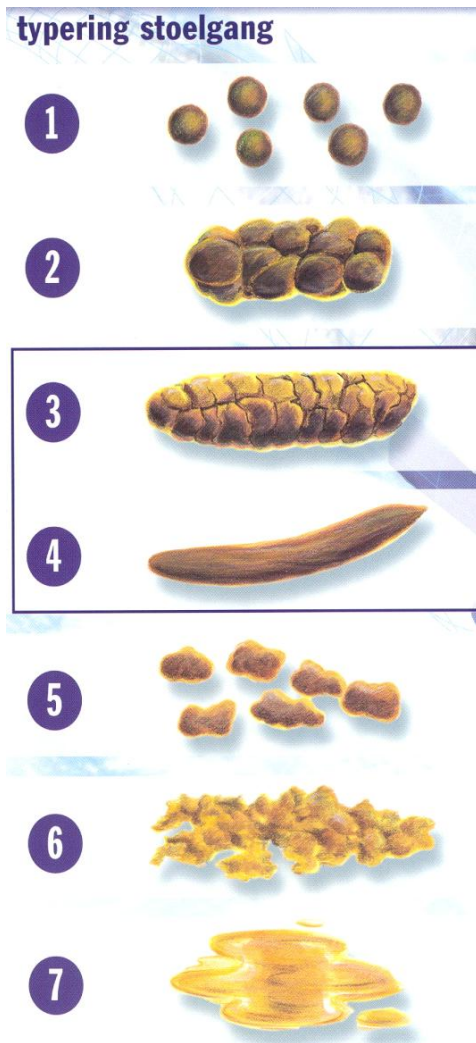
Er zijn tevens erg weinig gerandomiseerde studies naar de behandeling van fecesimpactie bij kinderen met obstipatie waarbij fecesimpactie duidelijk gedefinieerd is. Toekomstige studies dienen een duidelijke definitie te geven wat zij verstaan onder fecesimpactie en hoe dit is vastgesteld aan het begin en eind van de studie.

Er dient verder onderzoek gedaan te worden naar de effectiviteit van pre-, pro en synbioticagebruik met verschillende stammen en de effectiviteit van neurostimulatie (percutane tibiale neurostimulatie, parasacrale transcutane elektrische neurostimulatie en abdominale transcutane elektrische stimulatie). Daarnaast moet de (kosten)effectiviteit van gedragstherapie als toevoeging aan standaard therapie en van bekkenfysiotherapie verder onderzocht worden in de eerste en tweede lijn, evenals de (kosten)effectiviteit van multidisciplinaire behandeling en alternatieve geneeswijzen.

Prognose

Diverse prognostische factoren dienen verder onderzocht te worden en tevens zal er gericht onderzoek moeten plaatsvinden naar de prognose van kinderen met kortdurende klachten bij presentatie (korter dan 2 maanden).

Bristol ontlastingsschaal



Nr 1 en 2: Harde, keutelige ontlasting, passend bij obstipatie

Nr 3 en 4: Normaal aspect ontlasting

Nr 5-7: Brijige, vloeibare ontlasting, passend bij diarree: cave overloopdiarree bij obstipatie

Bijlage 2. AGREE instrument invulformulier

ONDERWERP EN DOEL

1. Het doel van de richtlijn is specifiek beschreven.
2. De klinische vraag/vragen die in de richtlijn aan de orde komt/komen, is/zijn specifiek beschreven.
3. De patiëntenpopulatie waarop de richtlijn van toepassing is, is specifiek beschreven.

Zeer eens 4- 3 -2 -1 Zeer oneens

Zeer eens 4- 3 -2 -1 Zeer oneens

Zeer eens 4- 3 -2 -1 Zeer oneens

BETROKKENHEID VAN BELANGHEBBENDEN

4. De leden van de werkgroep die de richtlijn heeft ontwikkeld komen uit alle relevante beroepsgroepen.
5. Het perspectief en de voorkeuren van patiënten zijn nagegaan.
6. De beoogde gebruikers van de richtlijn zijn duidelijk benoemd.
7. De richtlijn is getest onder de beoogde gebruikers.

Zeer eens 4- 3 -2 -1 Zeer oneens

Zeer eens 4- 3 -2 -1 Zeer oneens

Zeer eens 4- 3 -2 -1 Zeer oneens

Zeer eens 4- 3 -2 -1 Zeer oneens

METHODOLOGIE

8. Er zijn systematische methoden gebruikt voor het zoeken naar wetenschappelijk bewijsmateriaal.
9. De criteria voor het selecteren van het wetenschappelijk bewijsmateriaal zijn duidelijk beschreven.
10. De gebruikte methoden om de aanbevelingen op te stellen, zijn duidelijk beschreven.
11. Gezondheidswinst, bijwerkingen en risico's zijn overwogen bij het opstellen van de aanbevelingen.
12. Er bestaat een expliciet verband tussen de aanbevelingen en het onderliggende wetenschappelijke bewijsmateriaal.
13. De richtlijn is voor publicatie door externe experts beoordeeld.
14. Een procedure voor herziening van de richtlijn is vermeld.

Zeer eens 4- 3 -2 -1 Zeer oneens

Zeer eens 4- 3 -2 -1 Zeer oneens

Zeer eens 4- 3 -2 -1 Zeer oneens

Zeer eens 4- 3 -2 -1 Zeer oneens

Zeer eens 4- 3 -2 -1 Zeer oneens

Zeer eens 4- 3 -2 -1 Zeer oneens

Zeer eens 4- 3 -2 -1 Zeer oneens

HELDERHEID EN PRESENTATIE

15. De aanbevelingen zijn specifiek en ondubbelzinnig.
16. De verschillende beleidsopties zijn duidelijk vermeld.
17. De kernaanbevelingen zijn gemakkelijk te

Zeer eens 4- 3 -2 -1 Zeer oneens

Zeer eens 4- 3 -2 -1 Zeer oneens

Zeer eens 4- 3 -2 -1 Zeer oneens

herkennen.

18. De toepassing van de richtlijn wordt ondersteund met hulpmiddelen.	Zeer eens 4- 3 -2 -1 Zeer oneens
--	----------------------------------

TOEPASSING

19. De mogelijke organisatorische belemmeringen bij het toepassen van de aanbevelingen zijn besproken.	Zeer eens 4- 3 -2 -1 Zeer oneens
--	----------------------------------

20. De mogelijke kostenimplicaties van het toepassen van de aanbevelingen zijn overwogen.	Zeer eens 4- 3 -2 -1 Zeer oneens
---	----------------------------------

21. De richtlijn geeft de belangrijkste criteria om na te gaan en te toetsen of de richtlijn wordt gevolgd.	Zeer eens 4- 3 -2 -1 Zeer oneens
---	----------------------------------

ONAFHANKELIJKHEID VAN DE OPSTELLERS

22. De richtlijn is niet beïnvloed door de opvattingen of belangen van de financierende instantie.	Zeer eens 4- 3 -2 -1 Zeer oneens
--	----------------------------------

23. Conflicterende belangen van leden van de werkgroep zijn vastgelegd.	Zeer eens 4- 3 -2 -1 Zeer oneens
---	----------------------------------

ALGEMEEN OORDEEL

Zou u deze richtlijn aanbevelen voor gebruik in de praktijk?

Sterk aan te bevelen

Aan te bevelen (onder voorwaarden of met veranderingen)

Niet aan te bevelen

Onzeker

Bijlage 3. Tabel geïnccludeerde richtlijnen

N	(Eerste) Auteur	Organisatie	Tijdschrift	Jaar	Populatie	In/ex-clusie	Opmerkingen
1	Felt B	University of Michigan Health System	Arch Pediatr Adolesc Med 1999;153:380-5	1999, updated 2003 (search until 2001)	infancy to 18 years	Ex	poor methodology, no reference list
2	Baker SS	North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition	J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999;29:612-26	1999, updated 2006 (search until 2004)	children with constipation in both inpatient and outpatient settings	Ex	only trials included
3	Bardisa-Ezcurra L	NICE.	BMJ 2010;340:c2585	2010	children with constipation in primary and secondary care	In	Good methodology
4	Tabbers MM	European and North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN en NASPGHAN)	J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014;58(2):258-74	2014	children with constipation in primary, secondary and tertiary care	In	Good methodology

Bijlage 7.4 Tabel geïnccludeerde systematische reviews

N	(Eerste) Auteur	Tijdschrift	Domein	Design	Populatie	Interventie	Controle	Uitkomstmaat	Resultaten (95% CI)	In-/exclusie
1	Mikkelsen EJ	J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2001;40:1146-58	diagnostics/therapy	Review	children with enuresis en encopresis	-	-	-	-	ex
2	Palsson OS	Appl Psychophysiol Biofeedback. 2004;29:153-74	therapy	Review	children and adults with funct.anorec. disorders	-	-	-	-	ex
3	Coulter ID	Alt.Therap. in Health and Medicine 2002;8:76-83	therapy	Sr	children and adults with gi-conditions	Biofeedback	no biofeedback	Stool frequency, fec. incontinence and use of laxatives	4 out of 5 rct's: ns	in
4	Heymen S	Dis. Colon Rectum 2003;46: 1208-17	therapy	Sr	children and adults with constipation	-	-	-	-	ex
5	Heymen S	Dis. Colon Rectum 2001;44: 728-36	therapy	Sr	children and adults with fecal incontinence	-	-	-	-	ex
6	Reuchlin-Vroklage LM	Arch. Ped. Adolesc. Med. 2005;159: 671-8	diagnostics	Sr	children with constipation	abd. radiography	no comparison	association between clin. and radiolog. diagnosis of constipation	Beckmann et al: LR 1.2 (1.0-1.4) Leech et al: LR 3.0 (1.6-4.3) Benninga et al: LR 1.0 (0.5-1.6) Barr et al: LR 8.2 (0.7-17.1)	in
7	Berger MY	J Pediatr. 2012;161:44-50	diagnostics	Sr	children with constipation	abd. radiography, colonic transit time or rectal ultrasound	no comparison	association between clin. and radiolog. diagnosis of constipation	XBOZ : see nr 6 CTT : De Lorijn : sens 71%, spec 95% Ultrasound : Klijn : sens 100%, spec 89%	in

N	(Eerste) Auteur	Tijdschrift	Domein	Design	Populatie	Interventie	Controle	Uitkomstmaat	Resultaten (95% CI)	In-/exclusie
									Joensson: sens 56%, spec 96%	
8	Van den Berg MM	Am. J Gastroenterol. 2006;101: 2401-9	epidemiol./ prognosis	Sr	children from 0-18 years	-	-	Prevalence	0,7-29,6%	in
9	Bell EA	Ann. Pharmacother 2004;38:686-93	therapy	Sr	children with constipation and PEG 3350 use	-	-	-		ex
10	Brazzelli M	Cochrane Database Syst Rev 2001;(4): CD002240	therapy	Meta	children with fecal incont.	behav.and/or cogn.interv.	treatment or no treatment	fec.incont.> 12 months when biofeedback was added to convent. treatment success rate at 24 months when adjunct of anorectal manometry to convent. treatment soiling episodes when behaviour modification was added to laxatives	OR 1.11(0.78-1.58) OR 1.40(0.72-2.73) OR 0.14(0.04-0.51 at 3 months) OR 0.20(0.06-0.65 at 12 months)	in
11	Evans BW	Cochrane Database Syst Rev 2007;(4): CD003960.	therapy	meta	adults and children ≥ 12 years with ibs (Irritable Bowel Syndrome) or	-	-			ex, tegase rod not available

N	(Eerste) Auteur	Tijdschrift	Domein	Design	Populatie	Interventie	Controle	Uitkomstmaat	Resultaten (95% CI)	In-/exclusie
					chronic constipation					any more due to side effects
12	Gladman MA	Ann. Surg. 2005;241: 562-74	therapy	sr	adults with idiopathic megabowel	-	-			ex
13	Huertas-Ceballos A	Cochrane Database Syst Rev 2008;(1): CD003017	therapy	meta	children with recurrent abdominal pain and ibs (Irritable Bowel Syndrome) without constipation	-	-			ex
14	Klassen TP	Evid.Rep Technol. Assess 2006;147:1-57	therapy	sr	all children	-	-			ex, not applicable to our population
15	Mendoza J	Aliment Pharmacol Ther 2007;26: 9-20	therapy	sr	children and adults using sodium phosphate enema	-	-			ex
16	Price KJ	Cochrane Database Syst Rev 2001;(3), CD002040	therapy	sr		stimulant laxatives	Placebo or alternative treatment	no trials found		in

N	(Eerste) Auteur	Tijdschrift	Domein	Design	Populatie	Interventie	Controle	Uitkomstmaat	Resultaten (95% CI)	In-/exclusie
17	Szajewska H	J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006;42: 454-75	therapy	review	children with constipation	lactobacillus GG and lactulose	lactulose	treatment success:> 3 bm p/week without soiling at 12 weeks and 24 weeks mean number of bm/week or fecal soiling per week at 4,8 and 12 weeks	12 weeks: 68% vs 72% ns 24 weeks: 65% vs 64% ns ns	in
18	Pijpers MAM	Arch Dis Child.2009; 94: 117-31	therapy	sr	children with constipation	laxatives and dietary measures	different strategies		pooling not possible due to heterogeneity of included studies	in
19	Pijpers MAM	J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010;50:256-68	prognosis	sr	children with constipation	predictive factors of childhood constipation with or without treatment			pooling not possible due to heterogeneity of included studies	in
20	Lee-Robichaud H	Cochrane Database Syst Rev. 2010;(7): CD007570	therapy	sr	children and adults with chronic constipation	Lactulose	Polyethylene Glycol	relief of abdominal pain stool frequency	OR 0.40 (0.23 to 0.69) MD 1.57 lower (2.77 to 0.36 lower)	in
21	Candy D	Arch Dis Child. 2009;94:156-60	therapy	sr	patients aged <18 years with primary chronic constipation	Polyethylene Glycol	Placebo or other active comparator		pooling not possible due to heterogeneity of included studies	in
22	Tabbers MM	BMJ Clin Evid. 2010 ; 6;2010. pii: 0303	therapy	sr	infants and children under 16 years of age with constipation	anal dilatation, behavioural treatments, bulk-formers, enemas, faecal softeners, fibre, macrogols, oral fluids,	Any other treatment or no treatment	treatment success quality of life	See specific chapter /per intervention	in

N	(Eerste) Auteur	Tijdschrift	Domein	Design	Populatie	Interventie	Controle	Uitkomstmaat	Resultaten (95% CI)	In-/exclusie
						osmotic laxatives, pre- and probiotics, stimulant laxatives, and surgical disimpaction.				
23	Gordon M	Evid Based Child Health. 2013;8:57-109	therapy	sr	children aged 0 - 18 years with functional constipation	osmotic and stimulant laxatives	placebo or another intervention	number of stools per week	Different for each specific comparison. Overall: pooled analyses suggest that PEG preparations may be superior to placebo, lactulose and milk of magnesia for childhood constipation.	in
24	Tabbers MM	Pediatrics. 2011;128:753-61	therapy	sr	children aged 0 - 18 years with functional constipation	non-pharmacological treatments: fiber, fluid, physical movement, pre- and probiotics, behavioural therapy, multidisciplinary treatment and alternative medicine.	placebo, no treatment, another alternative treatment or medication		pooling not possible due to heterogeneity of included studies	in
25	Chmielewska A	World J Gastroenterol. 2010;16:69-75	therapy	sr	adults and children with constipation	probiotics	placebo or no intervention	treatment success	pooling not possible due to heterogeneity of included studies	in

Bijlage 4. Beoordelingsformulier diagnostiek

In deze bijlage vindt u het formulier voor het beoordelen van de kwaliteit van medische artikelen betreffende diagnostiek.

Ontwikkeld door

- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO
- Dutch Cochrane Centre
- Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)
- institute for Medical Technology Assessment (iMTA)
- College voor Zorgverzekeringen (CVZ)
- Vereniging voor Integrale Kankercentra (VIKC)

Naam beoordelaar:

Datum:

Titel:

Auteurs:

Bron:

Beoordeling van de validiteit

Korte beschrijving indextest:

Korte beschrijving referentietest:

VALIDITEIT

1. Is een valide referentietest als gouden standaard gebruikt?

☐ Ja

☐ Nee

☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

☐ Voel mij niet competent genoeg om dit te beoordelen

2. Werden de referentietest en de indextest onafhankelijk (blind) van elkaar beoordeeld?

☐ Ja

☐ Nee

☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

☐ Voel mij niet competent genoeg om dit te beoordelen

3. Werd de indextest afgenomen onafhankelijk van andere relevante informatie over de werkelijke ziektestatus van de patiënt?

☐ Ja

☐ Nee

☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

☐ Voel mij niet competent genoeg om dit te beoordelen

4. Was de beslissing om al dan niet de referentietest uit te voeren onafhankelijk van de uitslag van de indextest?

☐ Ja

☐ Nee

☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

☐ Voel mij niet competent genoeg om dit te beoordelen

5. Is de referentietest toegepast voordat op basis van de resultaten van de indextest reeds een behandeling is gestart?

☐ Ja/niet relevant

☐ Nee

☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

☐ Voel mij niet competent genoeg om dit te beoordelen

6. Was de selectie van patiënten voor het onderzoek valide?

☐ Toelating van opeenvolgende patiënten uit de bronpopulatie (valide)

☐ Toelating op basis van een aselechte steekproef uit de bronpopulatie van patiënten (valide)

☐ Toelating is mogelijk op selectieve wijze gebeurd (niet valide)

☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

☐ Voel mij niet competent genoeg om dit te beoordelen

TOEPASBAARHEID IN DE PRAKTIJK

7. Komen de patiënten in het onderzoek overeen met de patiënten waarbij de indextest in de praktijk zal worden toegepast?

☐ Ja

☐ Nee

☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

☐ Voel mij niet competent genoeg om dit te beoordelen

8. Zijn de methoden om de indextest uit te voeren in voldoende detail beschreven om de test te kunnen reproduceren?

☐ Ja

☐ Nee

☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

☐ Voel mij niet competent genoeg om dit te beoordelen

TUSSENOORDEEL

9. Zijn de resultaten van het onderzoek valide en toepasbaar?

☐ Voldoende valide en toepasbaar → ga verder naar 10

☐ Twijfelachtig → ga verder naar 10

[] Onvoldoende valide en toepasbaar → kunt stoppen met het invullen van de checklist, tenzij er geen betere artikelen op dit gebied zijn (terugkoppelen naar de werkgroep)

10. Resultaten

Relatie tussen de uitslag van een indextest en de uitslag van de referentietest.

	Referentietest		Totaal
	Ziekte +	Ziekte –	
Uitslag indextest +			
Uitslag indextest –			
Totaal			

Afkappunt(en) indextest:

Afkappunt(en) referentietest:

Parameters voor de indextest

Parameter	Waarde
Sensitiviteit	
Specificiteit	
Prevalentie (priorkans)	
Voorspellende waarde positieve test (VW+)	
Voorspellende waarde negatieve test (VW–)	
‘Likelihoodratio’ positieve test (LR+)	
‘Likelihoodratio’ negatieve test (LR–)	

Resultaten in relevante subgroep:

Relatie tussen de uitslag van een indextest en de uitslag van de referentietest.

	Referentietest		Totaal
	Ziekte +	Ziekte –	
Uitslag indextest +			
Uitslag indextest –			
Totaal			

Parameters voor de indextest

Parameter	Waarde
Sensitiviteit	
Specificiteit	
Prevalentie (priorkans)	
Voorspellende waarde positieve test (VW+)	
Voorspellende waarde negatieve test (VW–)	
‘Likelihoodratio’ positieve test (LR+)	
‘Likelihoodratio’ negatieve test (LR–)	

11. Conclusie met betrekking tot het artikel (waarde van de diagnostische test)

TOEPASBAARHEID IN DE NEDERLANDSE GEZONDHEIDSZORG

NB: De twee onderstaande vragen zijn een belangrijk onderdeel van richtlijnontwikkeling en dienen daarom later ook in de werkgroep bediscussieerd te worden.

12. Kan het gevonden resultaat worden toegepast op de Nederlandse situatie? (*hierbij valt bijvoorbeeld te denken aan de beschikbare diagnostische faciliteiten*)

☐ Ja

☐ Nee

☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

☐ Voel mij niet competent genoeg om dit te beoordelen

13. Op welk(e) echelon(s) kan het resultaat worden toegepast? (*meerdere opties tegelijk mogelijk*)

☐ nulde lijn (bijvoorbeeld populatiescreening)

☐ eerste lijn

☐ tweede lijn:

☐ academische ziekenhuizen

☐ perifere ziekenhuizen

☐ derde lijn (revalidatie instellingen, verpleeghuizen)

Bijlage 5. Beoordelingsformulier systematische review

Deze bijlage bevat het formulier voor het beoordelen van de kwaliteit van medische artikelen, *in casu* de systematische review van randomised clinical trials en cohortonderzoeken betreffende therapie of preventie.

Ontwikkeld door

- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO
- Dutch Cochrane Centre
- Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)
- institute for Medical Technology Assessment (iMTA)
- College voor Zorgverzekeringen (CVZ)
- Vereniging voor Integrale Kankercentra (VIKC)

Naam beoordelaar:

Datum:

Titel:

Auteurs:

Bron:

Beoordeling van de validiteit

Korte beschrijving patiëntencategorie:

Korte beschrijving van de onderzochte interventie:

Korte beschrijving van de controlebehandeling(en):

METHODEN

1. Systematische review van

☐ Therapie/preventie

☐ randomised clinical trials → ga verder naar vraag 2

☐ prospectieve cohortonderzoeken → ga verder naar vraag 2

☐ retrospectieve cohortonderzoeken → ga verder naar vraag 2

☐ patiëntcontroleonderzoeken → nog geen beoordelingslijst beschikbaar

☐ overige, nl. → nog geen beoordelingslijst beschikbaar

2. Is de zoekactie adequaat uitgevoerd?

☐ Ja

☐ Nee

☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

☐ Voel mij niet competent genoeg om dit te beoordelen

3. Is de kwaliteitsbeoordeling adequaat uitgevoerd?

- ☐ Ja
- ☐ Nee
- ☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden
- ☐ Voel mij niet competent genoeg om dit te beoordelen

4. Zijn de belangrijkste kenmerken van de oorspronkelijke onderzoeken beschreven?

- ☐ Ja
- ☐ Nee
- ☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden
- ☐ Voel mij niet competent genoeg om dit te beoordelen

5. Is de vraagstelling adequaat geformuleerd?

- ☐ Ja
- ☐ Nee
- ☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden
- ☐ Voel mij niet competent genoeg om dit te beoordelen

6. Is de selectieprocedure van artikelen adequaat uitgevoerd?

- ☐ Ja
- ☐ Nee
- ☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden
- ☐ Voel mij niet competent genoeg om dit te beoordelen

7. Is adequaat beschreven hoe de data-extractie heeft plaatsgevonden?

- ☐ Ja
- ☐ Nee
- ☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden
- ☐ Voel mij niet competent genoeg om dit te beoordelen

8. Heeft er statistische pooling plaatsgevonden? Zo ja, is die correct uitgevoerd?

- ☐ Ja, correct → ga verder naar 9
- ☐ Ja, niet correct → ga verder naar 9
- ☐ Nee → ga verder naar 10
- ☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden → ga verder naar 10
- ☐ Voel mij niet competent genoeg om dit te beoordelen → ga verder naar 10

9. Is er sprake van klinische of statistische heterogeniteit van de onderzoeken en zo ja, is er adequaat mee omgegaan?

- ☐ Ja, adequaat mee omgegaan → ga verder naar 10
- ☐ Ja, niet adequaat mee omgegaan → ga verder naar 10
- ☐ Nee → ga verder naar 10
- ☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden → ga verder naar 12
- ☐ Voel mij niet competent genoeg om dit te beoordelen → ga verder naar 12

10. Zijn de resultaten van de SR valide en toepasbaar?

- [] Voldoende valide en toepasbaar → ga verder bij 11
 [] Twijfelachtig → ga verder bij 11; voorzichtig oordeel bij 12
 [] Onvoldoende valide en toepasbaar U kunt stoppen met het invullen van de checklist, tenzij er geen betere artikelen op dit gebied zijn (terugkoppelen naar de werkgroep)

11. Resultaten (NB: gebruik voor iedere vergelijking (contrast) een aparte pagina):

Interventie:

Controlebehandeling:

DICHOTOME UITKOMSTEN (genezen / niet-genezen; in leven / overleden)

Uitkomst:

Follow-up: weken / maanden / jaar

Aantal trials:

Associatiemaat	Waarde	95%-BI	Homogeen
Relatieve risico (RR)			
'Oddsratio' (OR)			
Absolute risicoreductie (ARR)			

Uitkomst:

Follow-up: weken / maanden / jaar

Aantal trials:

Associatiemaat	Waarde	95%-BI	Homogeen
Relatieve risico (RR)			
'Oddsratio' (OR)			
Absolute risicoreductie (ARR)			

CONTINUE UITKOMSTEN (bijvoorbeeld bloeddruk, pijnscore, kwaliteit-van-leven-score)

Uitkomst:

Follow-up: weken / maanden / jaar

Aantal trials:

Associatiemaat	Waarde	95%-BI	Homogeen
Verskil van gemiddelden (MD)			
Gestandaardiseerd verschil van gemiddelden (SMD)			

Uitkomst:

Follow-up: weken / maanden / jaar

Aantal trials:

Associatiemaat	Waarde	95%-BI	Homogeen
Verskil van gemiddelden (MD)			

gemiddelden (SMD)

Conclusie met betrekking tot het artikel (waarde van de interventie)

TOEPASBAARHEID IN DE NEDERLANDSE GEZONDHEIDSZORG

NB: De twee onderstaande vragen zijn een belangrijk onderdeel van richtlijnontwikkeling en dienen daarom later ook in de werkgroep bediscussieerd te worden.

12. Kan het gevonden resultaat worden toegepast op de Nederlandse situatie? (*hierbij valt bijvoorbeeld te denken aan de beschikbare therapeutische of diagnostische faciliteiten*)

☐ Ja

☐ Nee

☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

☐ Voel mij niet competent genoeg om dit te beoordelen

13. Op welk(e) echelon(s) kan het resultaat worden toegepast? (*meerdere opties tegelijk mogelijk*)

☐ nulde lijn

☐ eerste lijn

☐ tweede lijn

☐ academische ziekenhuizen

☐ perifere ziekenhuizen

☐ derde lijn

Bijlage 6. Beoordelingsformulier therapie en preventie

Deze bijlage bevat het formulier voor het beoordelen van de kwaliteit van medische artikelen, *in casu* de therapie en preventie (randomised clinical trials en cohortonderzoeken).

Ontwikkeld door

- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO
- Dutch Cochrane Centre
- Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)
- institute for Medical Technology Assessment (iMTA)
- College voor Zorgverzekeringen (CVZ)
- Vereniging voor Integrale Kankercentra (VIKC)

Naam beoordelaar:

Datum:

Titel:

Auteurs:

Bron:

Beoordeling van de validiteit

Korte beschrijving van de interventie:

Korte beschrijving van de controlebehandeling(en):

VALIDITEIT

1. Was de toewijzing van de interventie aan de patiënten gerandomiseerd?

☐ Ja

☐ Nee

☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

☐ Voel mij niet competent genoeg om dit te beoordelen

2. Degene die patiënten includeert hoort niet op de hoogte te zijn van de randomisatievolgorde. Was dat hier het geval?

☐ Ja

☐ Nee

☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

☐ Voel mij niet competent genoeg om dit te beoordelen

3. Is van een voldoende proportie van alle geïncludeerde patiënten een volledige follow-up beschikbaar?

☐ Ja

☐ Nee → Zijn er aanwijzingen voor selectieve loss-to-follow-up?

- ☐ Ja
- ☐ Nee
- ☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden/loss-to-follow-up niet beschreven
- ☐ Voel mij niet competent genoeg om dit te beoordelen

4. Zijn alle geïnccludeerde patiënten geanalyseerd in de groep waarin ze waren gerandomiseerd?

- ☐ Ja
- ☐ Nee
- ☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden
- ☐ Voel mij niet competent genoeg om dit te beoordelen

5. Waren de patiënten geblindeerd voor de behandeling?

- ☐ Ja
- ☐ Nee
- ☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden
- ☐ Voel mij niet competent genoeg om dit te beoordelen

6. Waren de behandelaars geblindeerd voor de behandeling?

- ☐ Ja
- ☐ Nee
- ☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden
- ☐ Voel mij niet competent genoeg om dit te beoordelen

7. Waren de effectbeoordelaars geblindeerd voor de behandeling?

- ☐ Ja
- ☐ Nee
- ☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden
- ☐ Voel mij niet competent genoeg om dit te beoordelen

8. Waren de groepen aan het begin van de trial vergelijkbaar?

- ☐ Ja
- ☐ Nee, maar in de analyses is hiervoor wel gecorrigeerd
- ☐ Nee, en in de analyses is hiervoor niet gecorrigeerd
- ☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden
- ☐ Voel mij niet competent genoeg om dit te beoordelen

9. Zijn de groepen, afgezien van de interventie, gelijk behandeld?

- ☐ Ja
- ☐ Nee
- ☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden
- ☐ Voel mij niet competent genoeg om dit te beoordelen

Tussenoordeel

10. Zijn de resultaten van het onderzoek valide en toepasbaar?

- [] Voldoende valide en toepasbaar → ga verder bij 11
 [] Twijfelachtig → ga verder bij 11
 [] Onvoldoende valide en toepasbaar U kunt stoppen met het invullen van de checklist, tenzij er geen betere artikelen op dit gebied zijn (terugkoppelen naar de werkgroep)

11. Resultaten

In de onderstaande tabellen kunt u de meest relevante resultaten weergeven. Niet alle parameters zullen echter in het artikel vermeld staan. Deze zijn echter vaak zelf uit te rekenen met de gegevens uit het artikel (zie toelichting).

DICHOTOME UITKOMSTEN (genezen / niet-genezen; in leven / overleden)

Tabel A1. Samenvatting van de resultaten van een RCT of cohortonderzoek

Uitkomst:
 Follow-up: weken/maanden/jaar

Groep	Uitkomst		Totaal
	Ja	Nee	
Interventiegroep			
Controlegroep			

Tabel A2. Resultaten (verschillende associatiematen) van een RCT of cohortonderzoek

Kans op gebeurtenis in de interventiegroep
 Kans op gebeurtenis in de controlegroep
 Relatieve risico (RR)
 Relatieve risicoreductie (RRR)
 Absolute risicoreductie (ARR)
 'Number needed to treat' (NNT)

CONTINUE UITKOMSTEN (bijvoorbeeld bloeddruk, pijnscore, kwaliteit-van-leven-score)

Tabel B1. Resultaten van een RCT of cohortonderzoek

Uitkomst:
 Follow-up: weken/maanden/jaar

Groep	Gemiddelde	SD	Aantal (N)
Interventiegroep			
Controlegroep			

Verskil van gemiddelden + 95%-BI

12. Conclusie met betrekking tot het artikel (waarde van de interventie)

TOEPASBAARHEID IN DE NEDERLANDSE GEZONDHEIDSZORG

NB: De twee onderstaande vragen zijn een belangrijk onderdeel van richtlijnontwikkeling en dienen daarom later ook in de werkgroep bediscussieerd.

13. Kan het gevonden resultaat worden toegepast op de Nederlandse situatie? (*hierbij valt bijvoorbeeld te denken aan de beschikbare therapeutische faciliteiten*)

☐ Ja

☐ Nee

☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

☐ Voel mij niet competent genoeg om dit te beoordelen

14. Op welk(e) echelon(s) kan het resultaat worden toegepast? (*meerdere opties tegelijk mogelijk*)

☐ nulde lijn

☐ eerste lijn

☐ tweede lijn

☐ academische ziekenhuizen

☐ perifere ziekenhuizen

☐ derde lijn

Bijlage 7. Beoordelingsformulier cohortonderzoek

Deze bijlage bevat het formulier voor het beoordelen van de kwaliteit van medische artikelen, *in casu* een cohortonderzoek

Ontwikkeld door

- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO
- Dutch Cochrane Centre
- Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)
- institute for Medical Technology Assessment (iMTA)
- College voor Zorgverzekeringen (CVZ)
- Vereniging voor Integrale Kankercentra (VIKC)

Naam beoordelaar:

Datum:

Titel:

Auteurs:

Bron:

Beoordeling van de validiteit

Korte beschrijving van de blootstelling of prognostische factor(en):

VALIDITEIT

1. Zijn de te vergelijken onderzoeksgroepen duidelijk gedefinieerd?

☐ Ja

☐ Nee

☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

2. Kan selectiebias voldoende worden uitgesloten?

☐ Ja

☐ Nee

☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

3. Is de blootstelling duidelijk gedefinieerd en is de methode voor beoordeling van blootstelling adequaat?

☐ Ja

☐ Nee

☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

4. Is de uitkomst duidelijk gedefinieerd en is de methode voor beoordeling van de uitkomst adequaat?

☐ Ja

☐ Nee

☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

5. Is de uitkomst blind voor de blootstellingstatus bepaald?

- ☐ Ja
- ☐ Nee → is dit van invloed op beoordeling van de uitkomst?
- ☐ Ja
- ☐ Nee
- ☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

6. Is er een voldoende lange follow-up?

- ☐ Ja
- ☐ Nee
- ☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

7. Kan selectieve loss-to-follow-up voldoende worden uitgesloten?

- ☐ Ja
- ☐ Nee
- ☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden / loss-to-follow-up niet beschreven

8. Zijn de belangrijkste confounders of prognostische factoren geïdentificeerd en is er adequaat rekening mee gehouden in het ontwerp van het onderzoek of in de analyse?

- ☐ Ja
- ☐ Nee
- ☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

TUSSENOORDEEL

9. Zijn de resultaten van het onderzoek valide en toepasbaar?

- ☐ Voldoende valide en toepasbaar ⇐ ga verder bij 10
- ☐ Twijfelachtig ⇐ ga verder bij 10
- ☐ Onvoldoende valide en toepasbaar U kunt stoppen met het invullen van de checklist, tenzij er geen betere artikelen op dit gebied zijn (terugkoppelen naar de werkgroep)

10. Resultaten

a) *Eén centrale determinant:*

Uitkomst:

Eenheid van blootstelling:

Confounders in de analyse:

Follow-up: weken / maanden / jaar

Gecorrigeerd effect per eenheid van blootstelling	Waarde	95%-betrouwbaarheidsinterval
--	--------	------------------------------

Oddsratio (OR)

Relatieve risico (RR)

Absolute risico reductie (ARR)

Verschil van gemiddelden (MD)

Variabele follow-up duur:

Hazard ratio (HR)

Achtergrondrisico

Number needed to harm (NNH)

b) Prognostisch onderzoek:

Uitkomst:

Follow-up: weken / maanden / jaar

Standardized mortality or morbidity
ratio (SMR)

Waarde 95%-betrouwbaarheidsinterval

Prognostisch model (factoren)

Waarde 95%-betrouwbaarheidsinterval

TOEPASBAARHEID IN DE NEDERLANDSE GEZONDHEIDSZORG

11. Kan het gevonden resultaat vertaald worden op de Nederlandse situatie?

☐ Ja

☐ Nee

☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

12. Op welk(e) echelon(s) kan het resultaat worden toegepast?

(meerdere opties tegelijk mogelijk)

☐ algemene bevolking

☐ eerste lijn

☐ tweede lijn

☐ academische ziekenhuizen

☐ perifere ziekenhuizen

☐ derde lijn

CONCLUSIE

13. Conclusie met betrekking tot het artikel

Bijlage 8. Patiëntenversie van de richtlijn obstipatie bij kinderen

Voor wie is deze informatie bedoeld?

De informatie in deze patiëntenversie van de richtlijn 'obstipatie bij kinderen' is bedoeld voor ouders/vertegenwoordigers of begeleiders van kinderen van 0 tot 18 jaar die te maken hebben met obstipatie. Het doel is om belangrijke informatie te geven over wat obstipatie is, wat de symptomen zijn, of er aanvullend onderzoek nodig is en hoe obstipatie te behandelen is. Bedenk bij het lezen dat de gezondheidssituatie van uw kind anders kan zijn dan in de tekst wordt beschreven.

Hoe is deze patiëntenversie van de richtlijn obstipatie bij kinderen tot stand gekomen?

Deze patiëntenversie is gebaseerd op de richtlijn 'obstipatie bij kinderen'. Een richtlijn is gemaakt voor zorgverleners. In de richtlijn 'obstipatie bij kinderen' staat beschreven wat obstipatie is en bij welke klachten er gedacht moet worden aan obstipatie. Ook is erin vermeld hoe door een arts vastgesteld kan worden dat er sprake is van obstipatie, wat mogelijke oorzaken kunnen zijn en hoe obstipatie behandeld kan worden. In de richtlijn staat beschreven hoe zorgverleners zouden moeten handelen. De richtlijn is geen wettelijk voorschrift. Zorg aan kinderen blijft maatwerk. Een zorgverlener kan daarom besluiten van de richtlijn af te wijken.

Wat is obstipatie?

Voedsel komt via de slokdarm en de maag in de darm terecht. Water en voedingsstoffen worden in de darm gedeeltelijk in de bloedbaan opgenomen. De stoffen die overblijven vormen ontlasting. Deze ontlasting bestaat onder andere uit onverteerbare voedselresten, darmbacteriën, gal en water. De darm maakt een soort van knijpbewegingen waardoor deze massa zich verplaatst. De taak van de darm is het onttrekken van water zodat vaste ontlasting gevormd wordt. Uiteindelijk komt de ontlasting aan het einde van de darm terecht, in de zogenaamde endeldarm. De endeldarm wordt ook wel rectum genoemd. Als het einde van de darm steeds meer gevuld raakt met ontlasting voelt het kind aandrang om naar het toilet te gaan. Hoe vaak een kind naar het toilet moet verschilt, van twee keer per dag tot om de dag of zelfs minder.

De samenstelling (consistentie) van de ontlasting kan ook verschillend zijn. Een kind dat borstvoeding krijgt heeft meestal dunne ontlasting. Als een kind meer onverteerbare voedselresten gaat eten wordt de ontlasting vaak steviger. Ontlasting kan ook hard zijn. Dit gebeurt wanneer de ontlasting langer in de darm blijft zitten. De ontlasting wordt dan harder en droger omdat er meer water uit de ontlasting wordt opgenomen. Harde en droge ontlasting maakt dat het pijnlijk en moeilijker wordt om de ontlasting uit te persen. De pijn die met het ontlasten gepaard gaat en de grootte van de ontlasting leidt er toe dat het kind de ontlasting gaat ophouden, om daarmee de pijn te vermijden. Hierdoor kan een langdurige opstopping van ontlasting in de darm ontstaan. Er wordt dan gesproken over obstipatie. Als de obstipatie niet veroorzaakt wordt door een lichamelijke oorzaak zoals ziekte wordt er gesproken over functionele obstipatie. De richtlijn, waar deze patiëntenversie op is gebaseerd, gaat over functionele obstipatie bij kinderen tussen de 0 en 18 jaar.

Hoe kunt u obstipatie bij uw kind herkennen?

Obstipatie gaat vaak gepaard met een combinatie van verschillende klachten. Het soort klachten is vaak afhankelijk van de leeftijd van het kind. Zo zal een baby met obstipatie veel huilen en niet poepen, terwijl peuters misschien aangeven dat ze pijn hebben bij het poepen of ophoudgedrag vertonen. Dit laatste doen zij bijvoorbeeld door op hun hurken te gaan zitten op het moment dat ze aandrang voelen. Ook gaan sommige kinderen met hun benen gekruist staan om daarmee te voorkomen dat ze naar de wc moeten. Andere mogelijke klachten zijn het last hebben van pijnlijke of harde, keutelige ontlasting, (acute) buikpijn of juist het onvrijwillig verliezen van ontlasting. Soms gaat obstipatie ook gepaard met minder zin hebben in eten, met overgeven of zelfs met plasproblemen of blaasontstekingen. Naast de aard van de klachten kan ook de hoeveelheid klachten verschillen. Over het algemeen kan gesteld worden dat obstipatie vaak een chronisch karakter heeft dat zich kenmerkt door een wisselend beloop van klachten. Uiteraard hoeven de klachten zoals hierboven genoemd niet altijd te wijzen op obstipatie. Als een kind last heeft van bovengenoemde klachten is het verstandig om contact op te nemen met de huisarts. Deze kan beoordelen of er sprake kan zijn van obstipatie en of uw kind daarvoor behandeld zou moeten worden.

Hoe wordt door uw arts vastgesteld dat uw kind obstipatie heeft?

Om vast te stellen of bij uw kind sprake is van obstipatie zal de (huis)arts in eerste instantie willen weten welke klachten uw kind heeft en zal de arts uw kind lichamelijk onderzoeken. De diagnose obstipatie wordt gesteld als uw kind 2 of meer van de volgende klachten heeft:

1. Uw kind poept 2 keer per week of minder;
2. Uw kind verliest minimaal 1 keer per week onvrijwillig ontlasting in het ondergoed (als uw kind zindelijk is);
3. Uw kind houdt de ontlasting op;
4. Uw kind heeft pijnlijke, harde of keutelige ontlasting;
5. Uw kind heeft een zeer grote hoeveelheid ontlasting in de luier of in het toilet;
6. De arts constateert tijdens het lichamelijk onderzoek dat uw kind een grote massa ontlasting in de buik heeft of aan het einde van de darm, het zogenaamde rectum/endeldarm;

Als het kind te weinig van de hierboven genoemde klachten heeft om de diagnose obstipatie te kunnen stellen kan de arts aanvullend onderzoek uitvoeren om vast te stellen of er sprake is van obstipatie. Zo kan de arts door middel van een zogenaamd rectaal toucher (het via de anus bevoelen en onderzoeken van het einde van de dikke darm) voelen of er harde ontlasting in de darm zit. Dit kan wijzen op obstipatie. Een rectaal toucher kan enigszins onprettig zijn. De arts zal dan ook altijd eerst een inschatting maken of uw kind bij het uitvoeren van zo'n rectaal toucher niet teveel wordt belast.

Indien er sprake is van bijkomende klachten die zouden kunnen wijzen op een organische oorzaak van de obstipatie (dat wil zeggen dat er sprake kan zijn van een onderliggende ziekte) kan de arts besluiten aanvullend onderzoek uit te voeren. Voorbeelden van deze zogenaamde 'alarmklachten' zijn: koorts, bloederige diarree en het braken van gal. Zo zal in sommige gevallen het bloed onderzocht worden op allergieën of kan het kind doorverwezen worden naar de kinderarts voor aanvullend onderzoek.

Wat zijn mogelijke oorzaken van obstipatie?

Obstipatie kan verschillende oorzaken hebben. Vaak wordt obstipatie niet veroorzaakt door een lichamelijke oorzaak (ziekte). Het systeem in ons lichaam dat er voor zorgt dat ingenomen voedsel uiteindelijk het lichaam via ontlasting verlaat is een complex samenspel tussen verschillende onderdelen van het lichaam zoals het zenuwstelsel, de spieren van de darm, de bekkenbodem en de anus. Problemen kunnen optreden door een verstoorde functie van (één van) deze 'systemen'. Ook de wil van het kind kan hierbij een rol spelen. Het bewust 'tegenhouden' van ontlasting lijkt de belangrijkste oorzaak van obstipatie bij kinderen. Het tegenhouden van ontlasting kan bijvoorbeeld komen doordat het kind niet genoeg tijd neemt om naar de wc te gaan of omdat het kind het vervelend vindt om een vreemd toilet te gebruiken.

Op hele jonge leeftijd veroorzaakt de overgang van borstvoeding naar flesvoeding nog al eens tijdelijke obstipatieklachten. Mogelijk kan ook de inname van te weinig vezels en/of vocht obstipatieklachten veroorzaken. Onvoldoende beweging kan ook bijdragen aan een verslechterde stoelgang.

Bij minder dan 5% van de kinderen wordt een lichamelijke oorzaak gevonden in de vorm van een afwijking of ziekte. Deze zeldzame oorzaken zijn onder andere de ziekte van Hirschsprung, cystic fibrose (een aangeboren afwijking, ook wel taai slijmziekte genoemd), misvormingen van het einde van de darm en/of anus en hypothyreoïdie (te langzaam werkende schildklier). Ook bepaalde medicijnen kunnen obstipatie als bijwerking hebben. Indien sprake is van een dergelijke lichamelijke oorzaak zijn er vaak ook alarmklachten aanwezig. Indien alarmklachten zich voordoen beoordeelt de arts of aanvullend onderzoek noodzakelijk is. Hiervoor kan uw kind doorverwezen worden naar een kinderarts.

Welke mogelijke behandelingen zijn er bij obstipatie?

Voor ieder kind met of zonder obstipatie is het van groot belang dat de voeding voldoende vezels bevat en dat hij of zij voldoende vocht drinkt. Ook is voldoende lichaamsbeweging van belang, bewegen bevordert namelijk de darmbewegingen en kan daarmee de defecatie bevorderen. Bij kinderen met obstipatie is het dus van belang aandacht te hebben voor de vezel- en vochtinname en voor de lichaamsbeweging. Uw arts kan u adviseren over wat voldoende vezels, vocht en lichaamsbeweging voor uw kind inhoudt.

Omdat het ophouden van de ontlasting vaak de oorzaak kan zijn van obstipatieklachten kan bij kinderen die volledig zindelijk zijn het geven van een vorm van toilettraining een meerwaarde hebben. Bij toilettraining is er onder andere aandacht voor dat het kind na elke maaltijd 5 minuten naar de wc gaat. Daarbij zijn het nemen van voldoende tijd om naar de wc te gaan en het niet hebben van afleiding (bijvoorbeeld door een computerspelletje) aandachtspunten. Maar ook de aandacht voor het bestaan van een eventuele angst voor het toilet of het loslaten van de ontlasting kan onderdeel uitmaken van een dergelijke toilettraining. Het belonen van het kind na elk bezoek aan het toilet kan helpen om de ervaring voor het kind minder vervelend te maken. Uw arts kan u adviseren wat voor uw kind aandachtspunten zouden kunnen zijn bij een toilettraining. Een poepdagboek (bijlage 1) kan helpen om meer inzicht te krijgen in hoe vaak uw kind ontlasting heeft. In dit dagboek kunnen ook fecesincontinentie, eventuele buikpijnklachten en het aantal toilettrainingen worden opgeschreven. Zo'n dagboek kan belangrijke informatie opleveren.

Als het poepdagboek, de toilettraining en de aandacht voor de voeding, vochtinname en beweging na twee weken niet leiden tot vermindering van de klachten, zal er op voorschrijven van uw arts in principe gestart worden met medicijnen die de stoelgang bevorderen en dus een laxerende werking hebben. Mocht na het beginnen met deze laxerende middelen er gedurende 3 dagen toch niet gepoept worden, zal de arts het toedienen van een zogenaamd klysma kunnen voorstellen. Bij een klysma wordt via de anus een soort pil of vloeistof naar binnen gebracht om de ontlasting in het laatste stukje van de darm te verwijderen.

Nadat met de laxerende middelen is gestart, is het aan te bevelen dat het kind na ongeveer 1 tot 2 weken weer door de arts wordt gezien om te kijken hoe het gaat. De behandeling met laxerende middelen zal normaal gesproken 2 maanden worden vervolgd. Als uw kind na twee maanden minimaal 3 keer per week ontlasting heeft en verder geen andere obstipatieklachten meer heeft, kan in overleg met de arts geprobeerd worden het gebruik van de medicijnen af te bouwen. Na ongeveer twee maanden nadat helemaal gestopt is met de medicijnen dient er nogmaals contact te zijn met de arts om te beoordelen hoe het er op dat moment voor staat.

Op het moment dat de laxerende middelen geen effect hebben en de klachten niet afnemen zal de arts uw kind kunnen doorverwijzen naar een kinderarts voor verder onderzoek en verdere behandeling. De arts zal uw kind ook doorverwijzen naar de kinderarts als er sprake is van de hierboven genoemde alarmsymptomen waarbij gedacht kan worden aan ziektes zoals bijvoorbeeld de ziekte van Hirschsprung. Ook kan overwogen worden een psycholoog of een team met verschillende gedragdeskundigen te raadplegen als er sprake mocht zijn van gedragsproblemen bij uw kind die een rol kunnen spelen bij de obstipatieklachten. Als uw kind geen goede perstechniek heeft kan overwogen worden een gespecialiseerde fysiotherapeut bij kinderen met problemen in de zindelijkheid in te schakelen. De gespecialiseerde kinder- of bekkenfysiotherapeut kan onder andere informatie, advies, toilettraining, ontspanningsoefeningen en ademhalingsoefeningen geven. Daarbij kan de gespecialiseerde kinder- of bekkenfysiotherapeut op een speelse manier kinderen helpen om zich bewust te worden van hun bekkenbodem en daarmee om te leren gaan.

Obstipatie bij kinderen met een verstandelijke beperking

Bij kinderen met een verstandelijke beperking komt obstipatie vaker voor dan bij kinderen zonder verstandelijke beperking. Doordat kinderen met een verstandelijke beperking soms moeilijker kunnen aangeven waar ze last van hebben, ze niet altijd zindelijk zijn en de klachten vaak moeilijk te interpreteren zijn voor de omgeving, is het objectief vaststellen van de klachten bij deze kinderen vaak moeilijker. Er wordt daarom bij kinderen met een verstandelijke beperking veel gewerkt met poepdagboeken. Hierin wordt dan bijgehouden hoe vaak het kind ontlasting heeft en wat de samenstelling van de ontlasting is. Hetgeen in deze patiëntenversie van de richtlijn is beschreven geldt verder ook voor kinderen met een verstandelijke beperking.

Vragen

Mocht u na het lezen van deze informatie nog vragen hebben neemt u dan contact op met uw behandelend arts.

Bijlage 9. Belangen

Werkgroepid	Functie	Nevenfuncties	Persoonlijke financiële belangen	Gefinancierd onderzoek	Gemelde belangen	Ondernomen actie
M.M. (Merit) Tabbers (voorzitter)	Kinderarts MDL, EKZ/AUMC	SKMS Beoordelen projectaanvragen (t/m april 2024), betaald	geen	geen	Voorzitter richtlijncie NVK t/m 2024.	
M. Benninga	Kinderarts MDL, Emma Kinderziekenhuis, AUMC	Geen	Adviseur van: Danone, Friesland Campina, Sensus, HIPP, United Pharmaceuticals, Norgine, Coloplast, Wellspect, Mallinckrodt, Allergan. Honoraria gaan naar AMC	geen	Geen	
M. Ernst Kruis	Kinderarts Meander Medisch Centrum CRM coördinator Meander MC	geen	Geen	geen	geen	
M.Y Berger						
K. Wagenaar						
E. Doganer	Junior projectmanager en beleidsmedewerker bij Stichting Kind en Ziekenhuis	geen	geen	geen	geen	

Bijlage 10. Lijst met afkortingen

CI	Confidence Interval
CPT	Colon Passage Tijd
EBRO	Evidence Based Richtlijn Ontwikkeling
PDS	Prikkelbaar darmsyndroom
IBS	Irritable Bowel Syndrome
KNMG	Koninklijke Nederlandse Maatschappij tot bevorderingng der Geneeskunst
KNOV	Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen
LR	Likelyhood Ratio
MDL	Maag-darm-leverziekten
NASB	Nationaal Actieplan Sport en Bewegen
NHG	Nederlands Huisartsen genootschap
NNGB	Nederlandse Norm Gezond Bewegen
OR	Odds Ratio
OTC	Over The Counter
PEG	Polyethyleenglycol
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Risk Ratio
RT	Rectaal toucher
SR	Systematic Review
VG	Verstandelijk gehandicapten
X-BOZ	Buikoverzichtsfoto

Bijlage 11. Referenties

1. Koppen IJN, Vriesman MH, Saps M, Rajindrajith S, Shi X, van Etten-Jamaludin FS, et al. Prevalence of Functional Defecation Disorders in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr*. 2018;198:121-30.e6.
2. Loening-Baucke V. Chronic constipation in children. *Gastroenterology*. 1993;105(5):1557-64.
3. Benninga MA, Voskuil WP, Taminiau JA. Childhood constipation: is there new light in the tunnel? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39(5):448-64.
4. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, van Tilburg M. Functional Disorders: Children and Adolescents. *Gastroenterology*. 2016.
5. Benninga MA, Faure C, Hyman PE, St James Roberts I, Schechter NL, Nurko S. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology*. 2016.
6. Barr RG, Levine MD, Wilkinson RH, Mulvihill D. Chronic and occult stool retention: a clinical tool for its evaluation in school-aged children. *Clin Pediatr (Phila)*. 1979;18(11):674, 6, 7-9, passim.
7. Rasquin-Weber A, Hyman PE, Cucchiara S, Fleisher DR, Hyams JS, Milla PJ, Staiano A. Childhood functional gastrointestinal disorders. *Gut*. 1999;45 Suppl 2(Suppl 2):ii60-8.
8. Hyman PE, Milla PJ, Benninga MA, Davidson GP, Fleisher DF, Taminiau J. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1519-26.
9. Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, Guiraldes E, Hyams JS, Staiano A, Walker LS. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1527-37.
10. Loening-Baucke V. Constipation in early childhood: patient characteristics, treatment, and longterm follow up. *Gut*. 1993;34(10):1400-4.
11. van Ginkel R, Reitsma JB, Büller HA, van Wijk MP, Taminiau JA, Benninga MA. Childhood constipation: longitudinal follow-up beyond puberty. *Gastroenterology*. 2003;125(2):357-63.
12. Blum NJ, Taubman B, Nemeth N. Relationship between age at initiation of toilet training and duration of training: a prospective study. *Pediatrics*. 2003;111(4 Pt 1):810-4.
13. Schum TR, Kolb TM, McAuliffe TL, Simms MD, Underhill RL, Lewis M. Sequential acquisition of toilet-training skills: a descriptive study of gender and age differences in normal children. *Pediatrics*. 2002;109(3):E48.
14. Largo RH, Stutzle W. Longitudinal study of bowel and bladder control by day and at night in the first six years of life. I: Epidemiology and interrelations between bowel and bladder control. *Dev Med Child Neurol*. 1977;19(5):598-606.
15. Baaleman DF, Wegh CAM, de Leeuw TJM, van Etten-Jamaludin FS, Vaughan EE, Schoterman MHC, et al. What are Normal Defecation Patterns in Healthy Children up to Four Years of Age? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr*. 2023;261:113559.
16. Mooren GC, van der Plas RN, Bossuyt PM, Taminiau JA, Büller HA. [The relationship between intake of dietary fiber and chronic constipation in children]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1996;140(41):2036-9.
17. Kuizenga-Wessel S, Steutel NF, Benninga MA, Devreker T, Scarpato E, Staiano A, et al. Development of a core outcome set for clinical trials in childhood constipation: a study using a Delphi technique. *BMJ Paediatr Open*. 2017;1(1):e000017.
18. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj*. 2008;336(7650):924-6.
19. Russo M, Strisciuglio C, Scarpato E, Bruzzese D, Casertano M, Staiano A. Functional Chronic Constipation: Rome III Criteria Versus Rome IV Criteria. *J Neurogastroenterol Motil*. 2019;25(1):123-8.

20. Játiva-Mariño E, Rivera-Valenzuela MG, Velasco-Benitez CA, Saps M. The prevalence of functional constipation in children was unchanged after the Rome IV criteria halved the diagnosis period in Rome III. *Acta Paediatr.* 2019;108(12):2274-7.
21. Saps M, Velasco-Benitez CA, Langshaw AH, Ramírez-Hernández CR. Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders in Children and Adolescents: Comparison Between Rome III and Rome IV Criteria. *J Pediatr.* 2018;199:212-6.
22. Robin SG, Keller C, Zwiener R, Hyman PE, Nurko S, Saps M, et al. Prevalence of Pediatric Functional Gastrointestinal Disorders Utilizing the Rome IV Criteria. *J Pediatr.* 2018;195:134-9.
23. Bongers ME, van Wijk MP, Reitsma JB, Benninga MA. Long-term prognosis for childhood constipation: clinical outcomes in adulthood. *Pediatrics.* 2010;126(1):e156-62.
24. Tabbers MM, DiLorenzo C, Berger MY, Faure C, Langendam MW, Nurko S, et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(2):258-74.
25. Patel H, Law A, Gouin S. Predictive factors for short-term symptom persistence in children after emergency department evaluation for constipation. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154(12):1204-8.
26. Rockney RM, McQuade WH, Days AL. The plain abdominal roentgenogram in the management of encopresis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1995;149(6):623-7.
27. Beckmann KR, Hennes H, Sty JR, Walsh-Kelly CM. Accuracy of clinical variables in the identification of radiographically proven constipation in children. *Wmj.* 2001;100(1):33-6.
28. Joensson IM, Siggaard C, Rittig S, Hagstroem S, Djurhuus JC. Transabdominal ultrasound of rectum as a diagnostic tool in childhood constipation. *J Urol.* 2008;179(5):1997-2002.
29. Reuchlin-Vroklage LM, Bierma-Zeinstra S, Benninga MA, Berger MY. Diagnostic value of abdominal radiography in constipated children: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005;159(7):671-8.
30. Berger MY, Tabbers MM, Kurver MJ, Boluyt N, Benninga MA. Value of abdominal radiography, colonic transit time, and rectal ultrasound scanning in the diagnosis of idiopathic constipation in children: a systematic review. *J Pediatr.* 2012;161(1):44-50.e1-2.
31. de Lorijn F, van Rijn RR, Heijmans J, Reitsma JB, Voskuil WP, Henneman OD, et al. The Leech method for diagnosing constipation: intra- and interobserver variability and accuracy. *Pediatr Radiol.* 2006;36(1):43-9.
32. Cayan S, Doruk E, Bozlu M, Duce MN, Ulusoy E, Akbay E. The assessment of constipation in monosymptomatic primary nocturnal enuresis. *Int Urol Nephrol.* 2001;33(3):513-6.
33. Zaslavsky C, da Silveira TR, Maguilnik I. Total and segmental colonic transit time with radio-opaque markers in adolescents with functional constipation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998;27(2):138-42.
34. Gutiérrez C, Marco A, Nogales A, Tebar R. Total and segmental colonic transit time and anorectal manometry in children with chronic idiopathic constipation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;35(1):31-8.
35. Park ES, Park CI, Cho SR, Na SI, Cho YS. Colonic transit time and constipation in children with spastic cerebral palsy. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004;85(3):453-6.
36. de Lorijn F, van Wijk MP, Reitsma JB, van Ginkel R, Taminiau JA, Benninga MA. Prognosis of constipation: clinical factors and colonic transit time. *Arch Dis Child.* 2004;89(8):723-7.
37. Bijoś A, Czerwionka-Szaflarska M, Mazur A, Romańczuk W. The usefulness of ultrasound examination of the bowel as a method of assessment of functional chronic constipation in children. *Pediatr Radiol.* 2007;37(12):1247-52.
38. Singh SJ, Gibbons NJ, Vincent MV, Sithole J, Nwokoma NJ, Alagarswami KV. Use of pelvic ultrasound in the diagnosis of megarectum in children with constipation. *J Pediatr Surg.* 2005;40(12):1941-4.

39. Klijn AJ, Asselman M, Vijverberg MA, Dik P, de Jong TP. The diameter of the rectum on ultrasonography as a diagnostic tool for constipation in children with dysfunctional voiding. *J Urol.* 2004;172(5 Pt 1):1986-8.
40. de Lorijn F, Kremer LC, Reitsma JB, Benninga MA. Diagnostic tests in Hirschsprung disease: a systematic review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;42(5):496-505.
41. Meunier P, Marechal JM, de Beaujeu MJ. Rectoanal pressures and rectal sensitivity studies in chronic childhood constipation. *Gastroenterology.* 1979;77(2):330-6.
42. Di Lorenzo C, Flores AF, Reddy SN, Hyman PE. Use of colonic manometry to differentiate causes of intractable constipation in children. *J Pediatr.* 1992;120(5):690-5.
43. Iacono G, Carroccio A, Cavataio F, Montalto G, Cantarero MD, Notarbartolo A. Chronic constipation as a symptom of cow milk allergy. *J Pediatr.* 1995;126(1):34-9.
44. Iacono G, Cavataio F, Montalto G, Florena A, Tumminello M, Soresi M, et al. Intolerance of cow's milk and chronic constipation in children. *N Engl J Med.* 1998;339(16):1100-4.
45. Simeone D, Miele E, Boccia G, Marino A, Troncone R, Staiano A. Prevalence of atopy in children with chronic constipation. *Arch Dis Child.* 2008;93(12):1044-7.
46. El-Hodhod MA, Younis NT, Zaitoun YA, Daoud SD. Cow's milk allergy related pediatric constipation: appropriate time of milk tolerance. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(2 Pt 2):e407-12.
47. Irastorza I, Ibanez B, Delgado-Sanzonetti L, Maruri N, Vitoria JC. Cow's-milk-free diet as a therapeutic option in childhood chronic constipation. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2010;51(2):171-6.
48. Dehghani SM, Ahmadpour B, Haghighat M, Kashef S, Imanieh MH, Soleimani M. The role of cow's milk allergy in pediatric chronic constipation: A randomized clinical trial. *Iranian Journal of Pediatrics.* 2012;22(4):468-74.
49. Pelleboer RA, Janssen RL, Deckers-Kocken JM, Wouters E, Nissen AC, Bolz WE, et al. Celiac disease is overrepresented in patients with constipation. *J Pediatr (Rio J).* 2012;88(2):173-6.
50. Csizmadia CG, Mearin ML, von Blomberg BM, Brand R, Verloove-Vanhorick SP. An iceberg of childhood coeliac disease in the Netherlands. *Lancet.* 1999;353(9155):813-4.
51. Mearin ML. Celiac disease: prevention in children. *Dig Dis.* 2015;33(2):162-6.
52. Pijpers MA, Bongers ME, Benninga MA, Berger MY. Functional constipation in children: a systematic review on prognosis and predictive factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50(3):256-68.
53. Bolia R, Goel A, Thapar N. Transanal irrigation in children with functional constipation: A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024;78(5):1108-15.
54. Gordon M, Grafton-Clarke C, Rajindrajith S, Benninga MA, Sinopoulou V, Akobeng AK. Treatments for intractable constipation in childhood. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024;6(6):Cd014580.
55. Bekkali NL, van den Berg MM, Dijkgraaf MG, van Wijk MP, Bongers ME, Liem O, Benninga MA. Rectal fecal impaction treatment in childhood constipation: enemas versus high doses oral PEG. *Pediatrics.* 2009;124(6):e1108-15.
56. Modin L, Walsted AM, Dalby K, Jakobsen MS. Polyethylene Glycol Maintenance Treatment for Childhood Functional Constipation: A Randomized, Placebo-controlled Trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67(6):732-7.
57. Nurko S, Youssef NN, Sabri M, Langseder A, McGowan J, Cleveland M, Di Lorenzo C. PEG3350 in the treatment of childhood constipation: a multicenter, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Pediatr.* 2008;153(2):254-61, 61.e1.
58. Thomson MA, Jenkins HR, Bisset WM, Heuschkel R, Kalra DS, Green MR, et al. Polyethylene glycol 3350 plus electrolytes for chronic constipation in children: a double blind, placebo controlled, crossover study. *Arch Dis Child.* 2007;92(11):996-1000.
59. Gordon M, MacDonald JK, Parker CE, Akobeng AK, Thomas AG. Osmotic and stimulant laxatives for the management of childhood constipation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(8):Cd009118.
60. Dheivamani N, Thomas W, Bannerjee R, Mukherjee M, Mitra M. Efficacy of polyethylene glycol 3350 as compared to lactulose in treatment of ROME IV criteria-defined pediatric

- functional constipation: A randomized controlled trial. *Indian J Gastroenterol*. 2021;40(2):227-33.
61. Dupont C, Leluyer B, Maamri N, Morali A, Joye JP, Fiorini JM, et al. Double-blind randomized evaluation of clinical and biological tolerance of polyethylene glycol 4000 versus lactulose in constipated children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41(5):625-33.
 62. Jarzebicka D, Sieczkowska-Golub J, Kierkus J, Czubkowski P, Kowalczyk-Kryston M, Pelc M, et al. PEG 3350 Versus Lactulose for Treatment of Functional Constipation in Children: Randomized Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;68(3):318-24.
 63. Saneian H, Mostofizadeh N. Comparing the efficacy of polyethylene glycol (PEG), magnesium hydroxide and lactulose in treatment of functional constipation in children. *Journal of Research in Medical Sciences*. 2012;17:145-9.
 64. Treepongkaruna S, Simakachorn N, Pienvichit P, Varavithya W, Tongpenyai Y, Garnier P, Mathiex-Fortunet H. A randomised, double-blind study of polyethylene glycol 4000 and lactulose in the treatment of constipation in children. *BMC Pediatr*. 2014;14:153.
 65. Uhm JH. Comparison of polyethylene glycol 4000 and lactulose for treatment of chronic functional constipation in children. *Korean Journal of Pediatrics*. 2007;50(8):752-6.
 66. Voskuil W, de Lorijn F, Verwijs W, Hogeman P, Heijmans J, Mäkel W, et al. PEG 3350 (Transipeg) versus lactulose in the treatment of childhood functional constipation: a double blind, randomised, controlled, multicentre trial. *Gut*. 2004;53(11):1590-4.
 67. Wang BX, Wang MG, Jiang MZ, Xu CD, Shao CH, Jia LY, et al. [Forlax in the treatment of childhood constipation: a randomized, controlled, multicenter clinical study]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2007;9(5):429-32.
 68. Gomes PB, Duarte MA, Melo Mdo C. Comparison of the effectiveness of polyethylene glycol 4000 without electrolytes and magnesium hydroxide in the treatment of chronic functional constipation in children. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87(1):24-8.
 69. Loening-Baucke V, Pashankar DS. A randomized, prospective, comparison study of polyethylene glycol 3350 without electrolytes and milk of magnesia for children with constipation and fecal incontinence. *Pediatrics*. 2006;118(2):528-35.
 70. Ratanamongkol P, Lertmaharit S, Jongpiputvanich S. Polyethylene glycol 4000 without electrolytes versus milk of magnesia for the treatment of functional constipation in infants and young children: a randomized controlled trial. *Asian Biomedicine*. 2009;3(4):391-9.
 71. Cassettari VMG, Machado NC, Lourenção P, Carvalho MA, Ortolan EVP. Combinations of laxatives and green banana biomass on the treatment of functional constipation in children and adolescents: a randomized study. *J Pediatr (Rio J)*. 2019;95(1):27-33.
 72. Rafati M, Karami H, Salehifar E, Karimzadeh A. Clinical efficacy and safety of polyethylene glycol 3350 versus liquid paraffin in the treatment of pediatric functional constipation. *Daru*. 2011;19(2):154-8.
 73. Karami H, Khademloo M, Niari P. Polyethylene Glycol versus Paraffin for the Treatment of Childhood Functional Constipation. *Iran J Pediatr*. 2009;19(3):255-61.
 74. Strisciuglio C, Coppola V, Russo M, Tolone C, Marseglia GL, Verrotti A, et al. Promelaxin Microenemas Are Non-inferior to Oral Polyethylene Glycol for the Treatment of Functional Constipation in Young Children: A Randomized Clinical Trial. *Front Pediatr*. 2021;9:753938.
 75. Bekkali NLH, Hoekman DR, Liem O, Bongers MEJ, van Wijk MP, Zegers B, et al. Polyethylene Glycol 3350 With Electrolytes Versus Polyethylene Glycol 4000 for Constipation: A Randomized, Controlled Trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(1):10-5.
 76. Savino F, Viola S, Erasmo M, Di Nardo G, Oliva S, Cucchiara S. Efficacy and tolerability of peg-only laxative on faecal impaction and chronic constipation in children. A controlled double blind randomized study vs a standard peg-electrolyte laxative. *BMC Pediatr*. 2012;12:178.
 77. Quitadamo P, Coccorullo P, Giannetti E, Romano C, Chiaro A, Campanozzi A, et al. A randomized, prospective, comparison study of a mixture of acacia fiber, psyllium fiber, and fructose vs polyethylene glycol 3350 with electrolytes for the treatment of chronic functional constipation in childhood. *Journal of Pediatrics*. 2012;161(4):710-5.e1.

78. Foroughi M, Ardakani AT, Taghizadeh M, Sharif MR. Comparing the Effect of Polyethylene Glycol, Psyllium Seed Husk Powder, and Probiotics on Constipation in Children. *Iran J Pediatr.* 2022;32(5).
79. Dehghani SM, Bahrololomifard MS, Yousefi G, Pasdaran A, Hamed A. A randomized controlled double blinded trial to evaluate efficacy of oral administration of black strap molasses (sugarcane extract) in comparison with polyethylene glycol on pediatric functional constipation. *J Ethnopharmacol.* 2019;238:111845.
80. Esmaeilidooki MR, Mozaffarpur SA, Mirzapour M, Shirafkan H, Kamalinejad M, Bijani A. Comparison Between the Cassia Fistula's Emulsion With Polyethylene Glycol (PEG4000) in the Pediatric Functional Constipation: A Randomized Clinical Trial. *Iran Red Crescent Med J.* 2016;18(7):e33998.
81. Imanieh MH, Honar N, Mohagheghzadeh A, Haghighat M, Dehghani SM, Mosleh G, et al. Rosa damascena together with brown sugar mitigate functional constipation in children over 12 months old: A double-blind randomized controlled trial. *J Ethnopharmacol.* 2022;298:115582.
82. Nasri P, Saeidi S, Saneian H, Famouri F, Sadeghi S, Kashani LMT, Khademian M. Comparative Evaluation between the LaxaPlus Barij(®) and Polyethylene Glycol (4000) in the Pediatric Functional Constipation in Children 2-15 Years Old. *J Res Pharm Pract.* 2021;10(4):180-4.
83. Nimrouzi M, Sadeghpour O, Imanieh MH, Shams Ardekani M, Salehi A, Minaei MB, Zarshenas MM. Flixweed vs. Polyethylene Glycol in the Treatment of Childhood Functional Constipation: A Randomized Clinical Trial. *Iran J Pediatr.* 2015;25(2):e425.
84. Saneian H, Ghaedi S, Famouri F, Khademian M, Ahmadi N, Memarzadeh M, et al. Comparing the Effect of a Herbal-based Laxative (Goleghand®) and Polyethylene Glycol on Functional Constipation among Children: A Randomized Controlled Trial. *J Res Pharm Pract.* 2021;10(1):43-9.
85. Tavassoli S, Eftekhari K, Karimi M, Ghobadi A, Shati M, Naddaf A, Abbassian A. Effectiveness of Viola Flower Syrup Compared with Polyethylene Glycol in Children with Functional Constipation: A Randomized, Active-Controlled Clinical Trial. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2021;2021:9915289.
86. Roy D, Akriche F, Amlani B, Shakir S. Utilisation and Safety of Polyethylene Glycol 3350 With Electrolytes in Children Under 2 Years: A Retrospective Cohort. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;72(5):683-9.
87. Williams KC, Rogers LK, Hill I, Barnard J, Di Lorenzo C. PEG 3350 Administration Is Not Associated with Sustained Elevation of Glycol Levels. *J Pediatr.* 2018;195:148-53.e1.
88. Cao Y, Liu SM. Lactulose for the treatment of Chinese children with chronic constipation: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(52):e13794.
89. Pitzalis G, Deganello F, Mariani P, Chiarini-Testa MB, Virgilii F, Gasparri R, et al. [Lactitol in chronic idiopathic constipation in children]. *Pediatr Med Chir.* 1995;17(3):223-6.
90. Farahmand F. A randomised trial of liquid paraffin versus lactulose in the treatment of chronic functional constipation in children. *Acta Medica Iranica.* 2007;45(3):183-8.
91. Urganci N, Akyildiz B, Polat TB. A comparative study: the efficacy of liquid paraffin and lactulose in management of chronic functional constipation. *Pediatr Int.* 2005;47(1):15-9.
92. Kokke FTM, Scholtens PAMJ, Alles MS, Decates TS, Fiselier TJW, Tolboom JJM, et al. A dietary fiber mixture versus lactulose in the treatment of childhood constipation: a double-blind randomized controlled trial. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2008;47(5):592-7.
93. Ustundag G, Kuloglu Z, Kirbas N, Kansu A. Can partially hydrolyzed guar gum be an alternative to lactulose in treatment of childhood constipation? *Turkish Journal of Gastroenterology.* 2010;21(4):360-4.
94. Ala S, Haghighat M, Dehghani SM, Bazmamoun H. Response and Recurrence Rate After Treatment With Polyethylene Glycol Versus Polyethylene Glycol Plus Lactulose in Children With Chronic Functional Constipation: A Randomized Controlled Trial. *J Compr Ped.* 2015;6(2):6-10.

95. Lee KJ, Ryoo E, Lee YM, Yoon JM, Jang HJ, Choi SY, et al. Saccharomyces boulardii and Lactulose for Childhood Functional Constipation: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *J Neurogastroenterol Motil.* 2022;28(3):454-62.
96. Olgaç MA, Sezer OB, Özçay F. Fonksiyonel kabızlığı olan çocuklarda probiyotik ve laktuloz tedavilerinin etkinliğinin karşılaştırılması ve kabızlık tedavisinin yaşam kalitesi üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2013(56):1-7.
97. Bu LN, Chang MH, Ni YH, Chen HL, Cheng CC. Lactobacillus casei rhamnosus Lcr35 in children with chronic constipation. *Pediatrics International.* 2007;49(4):485-90.
98. Kubota M, Ito K, Tomimoto K, Kanazaki M, Tsukiyama K, Kubota A, et al. Lactobacillus reuteri DSM 17938 and magnesium oxide in children with functional chronic constipation: A double-blind and randomized clinical trial. *Nutrients.* 2020;12(225).
99. Bonilla S, Nurko S, Rodriguez L. Long-term Use of Bisacodyl in Pediatric Functional Constipation Refractory to Conventional Therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;71(3):288-91.
100. Sondheimer JM, Gervaise EP. Lubricant versus laxative in the treatment of chronic functional constipation of children: a comparative study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1982;1(2):223-6.
101. Vilanova-Sanchez A, Gasior AC, Toocheck N, Weaver L, Wood RJ, Reck CA, et al. Are Senna based laxatives safe when used as long term treatment for constipation in children? *J Pediatr Surg.* 2018;53(4):722-7.
102. Mozaffarpur SA, Naseri M, Esmaeilidooki MR, Kamalinejad M, Bijani A. The effect of cassia fistula emulsion on pediatric functional constipation in comparison with mineral oil: A randomized, clinical trial. *DARU, Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2012;20(83).
103. Khodadad A, Sabbaghian M. Role of synbiotics in the treatment of childhood constipation: A double-blind randomized placebo controlled trial. *Iranian Journal of Pediatrics.* 2010;20(4):387-92.
104. Sharif F, Crushell E, O'Driscoll K, Bourke B. Liquid paraffin: a reappraisal of its role in the treatment of constipation. *Arch Dis Child.* 2001;85(2):121-4.
105. Zanetti G, Marchiori E, Gasparetto TD, Escuissato DL, Soares Souza A, Jr. Lipoid pneumonia in children following aspiration of mineral oil used in the treatment of constipation: high-resolution CT findings in 17 patients. *Pediatr Radiol.* 2007;37(11):1135-9.
106. Bandla HP, Davis SH, Hopkins NE. Lipoid pneumonia: a silent complication of mineral oil aspiration. *Pediatrics.* 1999;103(2):E19.
107. Mugie SM, Korczowski B, Bodi P, Green A, Kerstens R, Ausma J, et al. Prucalopride is no more effective than placebo for children with functional constipation. *Gastroenterology.* 2014;147(6):1285-95.e1.
108. Benninga MA, Hussain SZ, Sood MR, Nurko S, Hyman P, Clifford RA, et al. Lubiprostone for Pediatric Functional Constipation: Randomized, Controlled, Double-Blind Study With Long-term Extension. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(3):602-10.e5.
109. Di Lorenzo C, Nurko S, Hyams JS, Weissman T, Borgstein N, Mallick M, et al. Linaclotide Safety and Efficacy in Children Aged 6 to 17 Years With Functional Constipation. [Abstract]. In press 2019.
110. Di Lorenzo C, Khlevner J, Rodriguez-Araujo G, Xie W, Huh SY, Ando M, et al. Efficacy and safety of linaclotide in treating functional constipation in paediatric patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2024;9(3):238-50.
111. Bongers ME, van den Berg MM, Reitsma JB, Voskuil WP, Benninga MA. A randomized controlled trial of enemas in combination with oral laxative therapy for children with chronic constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(10):1069-74.
112. Koppen IJN, van Wassenae EA, Barendsen RW, Brand PL, Benninga MA. Adherence to Polyethylene Glycol Treatment in Children with Functional Constipation Is Associated with Parental Illness Perceptions, Satisfaction with Treatment, and Perceived Treatment Convenience. *J Pediatr.* 2018;199:132-9.e1.

113. van der Plas RN, Benninga MA, Redekop WK, Taminiau JA, Büller HA. How accurate is the recall of bowel habits in children with defaecation disorders? *Eur J Pediatr*. 1997;156(3):178-81.
114. Mohammadi Bourkheili A, Mehrabani S, Esmaeili Dooki M, Haji Ahmadi M, Moslemi L. Effect of Cow's-milk-free diet on chronic constipation in children; A randomized clinical trial. *Caspian J Intern Med*. 2021;12(1):91-6.
115. Fabrizio V, Harris CL, Walsh KR, Wampler JL, Zhuang W, Wu SS. Softer More Frequent Stools in Infants With Difficult Stooling Fed Hydrolyzed Protein Formula With Added Prebiotics: Randomized Controlled Trial. *Front Pediatr*. 2022;10:894626.
116. Kindergeneeskunde NVv. Koemelkallergie bij kinderen. Richtlijndatabase: Federatie Medisch Specialisten; 2012.
117. Chmielewska A, Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Glucomannan is not effective for the treatment of functional constipation in children: A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Clinical Nutrition*. 2011;30(4):462-8.
118. Weber TK, Toporovski MS, Tahan S, Neufeld CB, De Morais MB. Dietary fiber mixture in pediatric patients with controlled chronic constipation. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2014;58(3):297-302.
119. Loening-Baucke V, Miele E, Staiano A. Fiber (glucomannan) is beneficial in the treatment of childhood constipation. *Pediatrics*. 2004;113(3):e259-64.
120. Roma E, Adamidis D, Nikolara R, Constantopoulos A, Messaritakis J. Diet and chronic constipation in children: the role of fiber. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999;28(2):169-74.
121. Morais MB, Vítolo MR, Aguirre AN, Fagundes-Neto U. Measurement of low dietary fiber intake as a risk factor for chronic constipation in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999;29(2):132-5.
122. Tabbers MM, Boluyt N, Berger MY, Benninga MA. Constipation in children. *BMJ Clin Evid*. 2010;2010.
123. Tabbers MM, Boluyt N, Berger MY, Benninga MA. Nonpharmacologic treatments for childhood constipation: systematic review. *Pediatrics*. 2011;128(4):753-61.
124. Young RJ, Beerman LE, Vanderhoof JA. Increasing oral fluids in chronic constipation in children. *Gastroenterology nursing : the official journal of the Society of Gastroenterology Nurses and Associates*. 1998;21(4):156-61.
125. Binder HJ, Mehta P. Short-chain fatty acids stimulate active sodium and chloride absorption in vitro in the rat distal colon. *Gastroenterology*. 1989;96(4):989-96.
126. Binder H, Sandle G. Physiology of the gastrointestinal tract. In: Johnson L, editor. *New York* 1989. p. 1389-418.
127. Souza DDS, Tahan S, Weber TK, Araujo-Filho HB, de Morais MB. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Parallel Clinical Trial Assessing the Effect of Fructooligosaccharides in Infants with Constipation. *Nutrients*. 2018;10(11).
128. Bongers ME, de Lorijn F, Reitsma JB, Groeneweg M, Taminiau JA, Benninga MA. The clinical effect of a new infant formula in term infants with constipation: a double-blind, randomized cross-over trial. *Nutr J*. 2007;6:8.
129. Savino F, Maccario S, Castagno E, Cresi F, Cavallo F, Dalmasso P, et al. Advances in the management of digestive problems during the first months of life. *Acta Paediatr Suppl*. 2005;94(449):120-4.
130. Tabbers MM, Chmielewska A, Roseboom MG, Crastes N, Perrin C, Reitsma JB, et al. Fermented milk containing *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 in childhood constipation: A randomized, double-blind, controlled trial. *Pediatrics*. 2011;127(6):e1392-e9.
131. Lojanatorn P, Phrommas J, Tanpowpong P, Getsuwan S, Lertudomphonwanit C, Treepongkaruna S. Efficacy of *Bacillus clausii* in Pediatric Functional Constipation: A Pilot of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Indian Pediatr*. 2023;60(6):453-8.
132. Tjokronegoro SDP, Advani N, Firmansyah A. Effectiveness of probiotics in the management of functional constipation in children: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *International Journal of Probiotics and Prebiotics*. 2020;15(1):1-6.

133. Žaja O, Fiočić M, Ćuk MC, Tiljak MK. "The role of *L. reuteri* DSM17938 in nutritional recovery and treatment of constipation in children and adolescents with anorexia nervosa - a randomized, double blind, placebo controlled study". *Clin Nutr ESPEN*. 2021;46:47-53.
134. Wojtyniak K, Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. *Lactobacillus casei rhamnosus* Lcr35 in the Management of Functional Constipation in Children: A Randomized Trial. *Journal of Pediatrics*. 2017;184:101-5.e1.
135. Gan D, Chen J, Tang X, Xiao L, Martoni CJ, Leyer G, et al. Impact of a probiotic chewable tablet on stool habits and microbial profile in children with functional constipation: A randomized controlled clinical trial. *Front Microbiol*. 2022;13:985308.
136. Coccorullo P, Strisciuglio C, Martinelli M, Miele E, Greco L, Staiano A. *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) in infants with functional chronic constipation: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Journal of Pediatrics*. 2010;157(4):598-602.
137. Abediny M, Ataiee P, Afkhamzadeh A, Seifmanesh M, Sedaghat B. The effect of probiotics on the treatment of functional constipation in children of 4-12 years of age. [Persian]. *Journal of Isfahan Medical School*. 2016;33(368):2448-54.
138. Banaszkiwicz A, Szajewska H. Ineffectiveness of *Lactobacillus* GG as an adjunct to lactulose for the treatment of constipation in children: A double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Journal of Pediatrics*. 2005;146(3):364-9.
139. Jadresin O, Sila S, Trivic I, Misak Z, Hojsak I, Kolacek S. Lack of benefit of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 as an addition to the treatment of functional constipation. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2018;67(6):763-6.
140. Russo M, Giugliano FP, Quitadamo P, Mancusi V, Miele E, Staiano A. Efficacy of a mixture of probiotic agents as complementary therapy for chronic functional constipation in childhood. *Italian Journal of Pediatrics*. 2017;43(24).
141. Wegner A, Banaszkiwicz A, Kierkus J, Landowski P, Korlatowicz-Bilar A, Wiecek S, et al. The effectiveness of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 as an adjunct to macrogol in the treatment of functional constipation in children. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2018;42(5):494-500.
142. Sadeghzadeh M, Rabieefar A, Khoshnevisasl P, Mousavinasab N, Eftekhari K. The effect of probiotics on childhood constipation: a randomized controlled double blind clinical trial. *Int J Pediatr*. 2014;2014:937212.
143. Guerra PVP, Lima LN, Souza TC, Mazochi V, Penna FJ, Silva AM, et al. Pediatric functional constipation treatment with bifidobacterium-containing yogurt: A crossover, double-blind, controlled trial. *World Journal of Gastroenterology*. 2011;17(34):3916-21.
144. Sevilla DAC, Hofman D, Madero SD, Fernández MC, Kudla U, Kontopodi E, et al. The use of two Comfort Young Child Formulas in the dietary management of toddlers with functional constipation: a randomized controlled trial. *BMC Pediatr*. 2022;22(1):672.
145. Baştürk A, Artan R, Atalay A, Yılmaz A. Investigation of the efficacy of synbiotics in the treatment of functional constipation in children: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Turkish journal of gastroenterology*. 2017;28(5):388-93.
146. van Dijk M, Benninga MA, Grootenhuis MA, Nieuwenhuizen AM, Last BF. Chronic childhood constipation: a review of the literature and the introduction of a protocolized behavioral intervention program. *Patient Educ Couns*. 2007;67(1-2):63-77.
147. Vernon S, Lundblad B, Hellstrom AL. Children's experiences of school toilets present a risk to their physical and psychological health. *Child Care Health Dev*. 2003;29(1):47-53.
148. Comas Vives A, Polanco Allué I. [Case-control study of risk factors associated with constipation. The FREI Study]. *An Pediatr (Barc)*. 2005;62(4):340-5.
149. Nolan T, DeBelle G, Oberklaid F, Coffey C. Randomised trial of laxatives in treatment of childhood encopresis. *Lancet*. 1991;338(8766):523-7.
150. Van Dijk M, Bongers MEJ, De Vries GJ, Grootenhuis MA, Last BF, Benninga MA. Behavioral therapy for childhood constipation: A randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2008;121(5):e1334-e41.

151. McGrath ML, Mellon MW, Murphy L. Empirically supported treatments in pediatric psychology: constipation and encopresis. *J Pediatr Psychol.* 2000;25(4):225-54; discussion 55-6.
152. van Kuyk E, Brugman-Boezeman A, Essink M, Kuppenveld H, Fiselier T, Severijnen R. Multidisciplinaire behandeling bij kinderen met chronische defecatiestoornissen. *Tijdschrift voor kindergeneeskunde.* 2006;85-91.
153. Loening-Baucke V. Modulation of abnormal defecation dynamics by biofeedback treatment in chronically constipated children with encopresis. *Journal of Pediatrics.* 1990;116(2):214-22.
154. Sunic-Omejic M, Mihanovic M, Jurcic D, Restek-Petrovic B, Maric N, Dujsin M, Bilic A. Efficiency of biofeedback therapy for chronic constipation in children. *Collegium antropologicum.* 2002;26:93-101.
155. Van der Plas RN, Benninga MA, Buller HA, Bossuyt PM, Akkermans LMA, Redekop WK, Taminiau JA. Biofeedback training in treatment of childhood constipation: A randomised controlled study. *Lancet.* 1996;348(9030):776-80.
156. Castilla LKS, Serrano CAM, Figueroa AMC. Biofeedback therapy in children with chronic functional constipation and sensitivity disorders according to London criteria. [Abstract]. In press 2021.
157. Croffie JM, Ammar MS, Pfefferkorn MD, Horn D, Klipsch A, Fitzgerald JF, et al. Assessment of the effectiveness of biofeedback in children with dyssynergic defecation and recalcitrant constipation/encopresis: Does home biofeedback improve long-term outcomes. *Clinical Pediatrics.* 2005;44(1):63-71.
158. van Engelenburg-van Lonkhuyzen ML, Bols EMJ, Benninga MA, Verwijs WA, de Bie RA. Effectiveness of Pelvic Physiotherapy in Children With Functional Constipation Compared With Standard Medical Care. *Gastroenterology.* 2017;152(1):82-91.
159. Silva CAG, Motta MEFA. The use of abdominal muscle training, breathing exercises and abdominal massage to treat paediatric chronic functional constipation. *Colorectal Disease.* 2013;15(5):e250-e5.
160. Blanco Díaz M, Bousoño García C, Segura Ramírez DK, Rodríguez Rodríguez Á M. Manual Physical Therapy in the Treatment of Functional Constipation in Children: A Pilot Randomized Controlled Trial. *J Altern Complement Med.* 2020;26(7):620-7.
161. Van Summeren J, Holtman GA, Kollen BJ, Lisman-van Leeuwen Y, Van Ulsen-Rust AHC, Tabbers MM, et al. Physiotherapy for children with functional constipation: a pragmatic randomized controlled trial in primary care. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition.* 2019;68:450-.
162. de Abreu GE, de Souza LA, da Fonseca MLV, Barbosa TBC, de Mello ERD, Nunes ANB, Barroso UO, Jr. Parasacral Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation for the Treatment of Children and Adolescents with Bladder and Bowel Dysfunction: A Randomized Clinical Trial. *J Urol.* 2021;205(6):1785-91.
163. Song G, Trujillo S, Fu Y, Shibi F, Chen J, Fass R. Transcutaneous electrical stimulation for gastrointestinal motility disorders. *Neurogastroenterol Motil.* 2023;35(11):e14618.
164. Clarke MC, Chase JW, Gibb S, Hutson JM, Southwell BR. Improvement of quality of life in children with slow transit constipation after treatment with transcutaneous electrical stimulation. *J Pediatr Surg.* 2009;44(6):1268-72; discussion 72.
165. Ladi-Seyedian SS, Sharifi-Rad L, Kajbafzadeh AM. Management of Bladder Bowel Dysfunction in Children by Pelvic Floor Interferential Electrical Stimulation and Muscle Exercises: A Randomized Clinical Trial. *Urology.* 2020.
166. Sharifi-Rad L, Ladi-Seyedian SS, Manouchehri N, Alimadadi H, Allahverdi B, Motamed F, Fallahi GH. Effects of interferential electrical stimulation plus pelvic floor muscles exercises on functional constipation in children: A randomized clinical trial. *American Journal of Gastroenterology.* 2018;113(2):295-302.
167. Khan MA, Chubarova AI. [Modern possibilities of cryotherapy for chronic functional constipation in children]. 2020;97(3):68-75.
168. Yu ZT, Song JM, Qiao L, Wang Y, Chen Y, Wang EH, Zhang SC. A Randomized, Double-Blind, Controlled Trial of Percutaneous Tibial Nerve Stimulation With Pelvic Floor

- Exercises in the Treatment of Childhood Constipation. *Am J Gastroenterol*. 2023;118(3):553-60.
169. Vriesman MH, Koppen IJN, Camilleri M, Di Lorenzo C, Benninga MA. Management of functional constipation in children and adults. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(1):21-39.
 170. Kamm MA, Dudding TC, Melenhorst J, Jarrett M, Wang Z, Buntzen S, et al. Sacral nerve stimulation for intractable constipation. *Gut*. 2010;59(3):333-40.
 171. Kenefick NJ, Nicholls RJ, Cohen RG, Kamm MA. Permanent sacral nerve stimulation for treatment of idiopathic constipation. *Br J Surg*. 2002;89(7):882-8.
 172. Holzer B, Rosen HR, Novi G, Ausch C, Hölbling N, Hofmann M, Schiessel R. Sacral nerve stimulation in patients with severe constipation. *Dis Colon Rectum*. 2008;51(5):524-29; discussion 9-30.
 173. Malouf AJ, Wiesel PH, Nicholls T, Nicholls RJ, Kamm MA. Short-term effects of sacral nerve stimulation for idiopathic slow transit constipation. *World J Surg*. 2002;26(2):166-70.
 174. Knowles CH, Thin N, Gill K, Bhan C, Grimmer K, Lunniss PJ, et al. Prospective randomized double-blind study of temporary sacral nerve stimulation in patients with rectal evacuatory dysfunction and rectal hyposensitivity. *Ann Surg*. 2012;255(4):643-9.
 175. Dinning PG, Hunt L, Patton V, Zhang T, Szczesniak M, Gebiski V, et al. Treatment efficacy of sacral nerve stimulation in slow transit constipation: a two-phase, double-blind randomized controlled crossover study. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(5):733-40.
 176. Patton V, Stewart P, Lubowski DZ, Cook IJ, Dinning PG. Sacral Nerve Stimulation Fails to Offer Long-term Benefit in Patients With Slow-Transit Constipation. *Dis Colon Rectum*. 2016;59(9):878-85.
 177. Heemskerk SCM, Dirksen CD, van Kuijk SMJ, Benninga MA, Baeten CIM, Masclee AAM, et al. Sacral Neuromodulation Versus Conservative Treatment for Refractory Idiopathic Slow-transit Constipation: The Randomized Clinical No.2-Trial. *Ann Surg*. 2024;279(5):746-54.
 178. van der Wilt AA, van Wunnik BP, Sturkenboom R, Han-Geurts IJ, Melenhorst J, Benninga MA, et al. Sacral neuromodulation in children and adolescents with chronic constipation refractory to conservative treatment. *Int J Colorectal Dis*. 2016;31(8):1459-66.
 179. van Wunnik BP, Peeters B, Govaert B, Nieman FH, Benninga MA, Baeten CG. Sacral neuromodulation therapy: a promising treatment for adolescents with refractory functional constipation. *Dis Colon Rectum*. 2012;55(3):278-85.
 180. Lu PL, Koppen IJN, Orsagh-Yentis DK, Leonhart K, Ambeba EJ, Deans KJ, et al. Sacral nerve stimulation for constipation and fecal incontinence in children: Long-term outcomes, patient benefit, and parent satisfaction. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30(2).
 181. Cai QH, Ma R, Hu SY. A Randomized Controlled Trial of Chinese Patent Medicine Xiao'er Biantong Granules in the Treatment of Functional Constipation in Children. 2018;2018:4941505.
 182. Mao ZL. Clinical observation of Xingqi Daozhi Tongfu Fang combined with massage therapy on 47 cases of children with functional constipation (excess syndrome). *Journal of pediatrics of traditional chinese medicine [zhong yi ER ke za zhi]*. 2015;11(6):77-9.
 183. Xu F. Clinical analysis of massage combined with oral TCM in the treatment 61 cases of functional constipation in children of deficiency syndromes. *Journal of pediatrics of traditional chinese medicine [zhong yi ER ke za zhi]*. 2015;11(2):64-7.
 184. Canbulat Sahiner N, Demirgoz Bal M. A Randomized Controlled Trial Examining the Effects of Reflexology on Children With Functional Constipation. *Gastroenterology nursing : the official journal of the Society of Gastroenterology Nurses and Associates*. 2017;40(5):393-400.
 185. Shahamat M, Daneshfard B, Najib KS, Dehghani SM, Tafazoli V, Kasalaei A. Dry cupping in children with functional constipation: A randomized open label clinical trial. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*. 2016;13(4):22-8.
 186. Liu Z, Gang L, Yunwei M, Lin L. Clinical Efficacy of Infantile Massage in the Treatment of Infant Functional Constipation: A Meta-Analysis. *Front Public Health*. 2021;9:663581.

187. Khan S, Campo J, Bridge JA, Chiappetta LC, Wald A, di Lorenzo C. Long-term outcome of functional childhood constipation. *Dig Dis Sci*. 2007;52(1):64-9.
188. Chitkara DK, Talley NJ, Locke GR, 3rd, Weaver AL, Katusic SK, De Schepper H, Rucker MJ. Medical presentation of constipation from childhood to early adulthood: a population-based cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(9):1059-64.
189. Chitkara DK, Talley NJ, Weaver AL, Katusic SK, De Schepper H, Rucker MJ, Locke GR, 3rd. Incidence of presentation of common functional gastrointestinal disorders in children from birth to 5 years: a cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(2):186-91.
190. Linden MW, van der Westert GP, Bakker D, de Schellevis F. Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk: klachten en aandoeningen in de bevolking en in de huisartspraktijk. Utrecht: NIVEL; 2004. p. 136.
191. Böhmer CJ, Taminiau JA, Klinkenberg-Knol EC, Meuwissen SG. The prevalence of constipation in institutionalized people with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res*. 2001;45(Pt 3):212-8.
192. Woodward MN, Foley P, Cusick EL. Colostomy for treatment of functional constipation in children: a preliminary report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;38(1):75-8.
193. Youssef NN, Pensabene L, Barksdale E, Jr., Di Lorenzo C. Is there a role for surgery beyond colonic aganglionosis and anorectal malformations in children with intractable constipation? *J Pediatr Surg*. 2004;39(1):73-7.

5. APPENDIX

Appendix 1: Studiekarakteristieken initiële medicamenteuze behandeling (uitgangsvraag 5.1)

Appendix 2: Studiekarakteristieken onderhoudstherapie medicamenteuze behandeling (uitgangsvraag 5.2)

Appendix 3: Studiekarakteristieken niet-medicamenteuze behandeling (uitgangsvraag 6)

Appendix 4: GRADE tabellen initiële medicamenteuze behandeling (uitgangsvraag 5.1)

Appendix 5: GRADE tabellen onderhoudstherapie medicamenteuze behandeling (uitgangsvraag 5.2)

Appendix 6: GRADE tabellen niet-medicamenteuze behandeling (uitgangsvraag 6)

Appendix 7: Secundaire uitkomsten initiële medicamenteuze behandeling (uitgangsvraag 5.1)

Appendix 8: Secundaire uitkomsten onderhoudstherapie medicamenteuze behandeling (uitgangsvraag 5.2)

Appendix 9: Secundaire uitkomsten niet-medicamenteuze behandeling (uitgangsvraag 6)

Appendix 10: Bijwerkingen studies initiële medicamenteuze behandeling (uitgangsvraag 5.1)

Appendix 11: Bijwerkingen studies onderhoudstherapie medicamenteuze behandeling (uitgangsvraag 5.2)

Appendix 12: Bijwerkingen studies niet-medicamenteuze behandeling (uitgangsvraag 6)

Appendix 13: Risk of Bias beoordeling geïnccludeerde artikelen initiële medicamenteuze behandeling (uitgangsvraag 5.1)

Appendix 14: Risk of Bias beoordeling geïnccludeerde artikelen onderhoudstherapie medicamenteuze behandeling (uitgangsvraag 5.2)

Appendix 15: Risk of Bias beoordeling geïnccludeerde artikelen niet-medicamenteuze behandeling (uitgangsvraag 6)