‘Behandeling van Obstipatie’
Adaptatie Duodecim-richtlijn
‘Obstipatie bij de volwassene’

Emmanuel Dewulf – Universiteit Antwerpen

Promotor: Professor Paul Van Royen

Master of Family Medicine
Masterproef Huisartsgeneeskunde

Inhoudstafel

Abstract
Inleiding
Methode
Resultaten van de adaptatiefase

- Fase 1: Screeningsfase
  - Stap 1: Het definiëren van klinische vragen
  - Stap 2: Zoektocht naar relevante richtlijnen
  - Stap 3: Screening van de gevonden richtlijnen
  - Stap 4: Waardering van de geselecteerde richtlijnen
    - Stap 4.1: AGREE II
    - Stap 4.2: Inventarisering
    - Stap 4.3: Waardering op courantheid
    - Stap 4.4: Waardering op samenhang
    - Stap 4.5: Waardering op toepasbaarheid
  - Stap 5: Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie
  - Stap 6: Nazicht door leescommissie
- Fase 2: Adaptatiefase
  - Stap 7: Eerste versie opmaken

Resultaten van de implementatie

- Fase 3: Implementatiefase
  - Stap 8: Peer Review
  - Stap 9: Formuleren van praktijkconsensus
  - Stap 10: Finaal nazicht door leescommissie

Discussie

Conclusie

Referenties

Bijlagen

Abstract

Context

In 2010 werd onder impuls van het Rijksinstituut voor de Volksgezondheid (RIZIV) het elektronisch platform EBMpracticenet opgericht. Dit wordt een databank met evidence-based richtlijnen voor zorgverleners zoals de huisarts, verpleegkundige en kinesitherapeut. De Finse Duodecim richtlijnen werden tevens toegevoegd aan deze databank en vertaald naar het Nederlands en het Frans. De opzet van de masterproef is de Finse Duodecim richtlijn 'Obstipatie bij de volwassene' te evalueren, zo nodig bij te werken en aan te passen aan de Belgische context.

Onderzoeksvraag

Is de Finse Duodecim richtlijn 'Obstipatie bij de volwassene' geschikt voor de huidige Belgische zorgcontext of dient ze geadapteerd te worden? In deze masterproef werden twee klinische vragen behandeld:

Welke zijn de niet-medicamenteuze behandelingsmogelijkheden van functionele obstipatie bij de volwassene?

Wat is de medicamenteuze behandeling van functionele obstipatie bij de volwassene?

Methode

Eerst werd een uitgebreide literatuurzoektocht gehouden naar relevante richtlijnen over obstipatie. Uit deze zoekopdracht werden vijf richtlijnen weerhouden. Deze werden afzonderlijk beoordeeld aan de hand van AGREE II door mezelf en mijn collega huisarts in opleiding. Daarna werden onze resultaten vergeleken en een consensus werd opgesteld. Op basis daarvan werden twee richtlijnen gekozen, namelijk de Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) richtlijn 'Obstipatie' en de National Institute for Health and Care Excellence (NICE) richtlijn 'Constipation'.

Alle relevante bevindingen werden in een gestructureerd Excel bestand, specifiek bedoeld om Duodecim richtlijnen aan te passen, opgeslagen. Op basis daarvan werd de Duodecim richtlijn geadapteerd.

Vervolgens werden twee peer reviews gehouden bij twee seminariegroepen, waarbij enerzijds gepeild werd naar het huidige beleid bij obstipatie en anderszijds naar de toepasbaarheid van de kernboodschappen in de Belgische zorgcontext.

Tot slot werd een implementatieproject opgestart in twee huisartsenpraktijken, waarbij aan de hand van een flowchart de behandeling van obstipatie gestructureerd en stapsgewijs kan gebeuren.

Resultaten

De drie richtlijnen (Duodecim, NHG, NICE) toonden weinig verschillen in beleid ten aanzien van functionele obstipatie. Een verschil was er bij de medicamenteuze behandeling van obstipatie: Bij NHG werd gesteld dat preparaten met macrogol (met of zonder electrolyten) even effectief zijn als lactulose, terwijl de NICE richtlijn stelde dat macrogol effectiever is. De oorspronkelijke Duodecim richtlijn vermeldt beide behandelingsmogelijkheden, maar maakt geen onderscheid in welk middel eerste keuze is. Op basis van recente evidentie werd de Duodecim richtlijn geadapteerd en gesteld dat macrogol (met of zonder electrolyten) verkozen dient te worden boven lactulose.

Uit het eerste deel van de peer review werd duidelijk dat de huidige kennis omtrent behandeling behoorlijk goed is. Vezelpreparaten worden nauwelijks voorgeschreven weliswaar. Het tweede deel van de peer review toonde aan dat de richtlijn toepasbaar is in de Belgische zorgcontext. Een kernboodschap werd op basis van deze peer review verder geadapteerd zodat deze bondiger was.

Conclusie

De Finse Duodecim richtlijn werd geadapteerd. Ze werd gebruiksvriendelijker opgesteld en met verschillende stappen van behandeling ? . Macrogol (met of zonder elektrolyten) wordt in eerste instantie verkozen boven lactulose in de behandeling van obstipatie.

Inleiding

In 2010 startte het Rijkinstituut voor de Volksgezondheid (RIZIV) met EMBpracticenet. Dit is een online databank die nationale en internationale evidence based richtlijnen verzamelt en deze beschikbaar stelt voor de Belgische zorgverlener, waaronder ook de huisarts. De Finse artsenvereniging Duodecim heeft een veelvoud aan richtlijnen, waaronder de richtlijn 'Obstipatie bij de volwassene', en stelt deze beschikbaar voor EBMpracticenet. Deze Engelstalige richtlijnen zijn reeds vertaald naar het Nederlands en naar het Frans. Deze richtlijnen zijn internationaal geaccrediteerd, maar zijn tot op heden niet aangepast aan de Belgische zorgcontext. Daarnaast zijn een deel van de richtlijnen niet aangepast aan de huidige wetenschappelijke evidentie. Daarom werd er in 2012 een project opgestart om deze Duodecim richtlijnen bij te werken en zo nodig te adapteren aan de Belgische zorgcontext.

Ik doe dit project samen met Juna Peeters. Er werd een lijst voorzien van verschillende richtlijnen, wij kozen voor de richtlijn 'Obstipatie bij de volwassene' omdat dit een relatief frequent voorkomend probleem is in de huisartsenpraktijk en in een rusthuispopulatie, waar we allebei geregeld naartoe moeten. Daarnaast wilden we een breed toepasbare en concrete richtlijn. De huidige richtlijn zag er bij een eerste beoordeling relatief goed uit, maar de richtlijn was nogal chaotisch opgesteld en was niet concreet opgesteld. Ons doel was de evidentie omtrent obstipatie na te kijken en zo nodig de richtlijn bij te werken. Daarnaast wilden we de richtlijn gebruiksvriendelijker maken.

De masterproef werd opgesplitst: Juna onderzocht de diagnosestelling met enerzijds anamnese en anderzijds aanvullende onderzoeken. Ik bekeek de niet-medicamenteuze en medicamenteuze behandelingsmogelijkheden.

De masterproef beschrijft de evaluatie en adaptatie van de richtlijn 'Obstipatie van de Volwassene'. Dit proces begon met het screenen naar relevante richtlijnen betreffende constipatie. Daarna volgde het beoordelen en het selecteren van deze richtlijnen. Tot slot werd deze evidentie vergeleken met de Duodecim richtlijn en op basis hiervan werden aanpassingen geformuleerd. De huidige behandelingsstrategie werd nagegaan doormiddel van twee peer reviews en er werd gekeken of de kernboodschappen van de geadapteerde richtlijn toepasbaar zijn in de Belgische zorgcontext. Met de opmerkingen uit de peer reviews werd een implementatieproject opgestart in beide huisartsenpraktijken. Aan de hand van een flowchart werd een stapsgewijze benadering voorzien in de behandeling van constipatie. De opmerkingen vanuit dit implementatieproject werden nadien teruggekoppeld naar de richtlijn.

Tot slot wil ik Juna bedanken voor haar steun en haar geduld bij het uitwerken van de masterproef. Daarnaast wil ik professor Van Royen bedanken voor de feedback en het bijsturen van de masterproef.

Methode

De adaptatie van de richtlijn gebeurde in drie fasen volgens de voorziene handleiding 'Adaptatie Duodecim-richtlijnen'. Deze handleiding is op zijn beurt gebaseerd op 'the ADAPTE process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation'. Dit is een internationale richtlijn om richtlijnen te adapteren en bij te werken.

In een eerste fase werd de huidige richtlijn van Duodecim geëvalueerd (1). Eerst werden een aantal klinische vragen opgesteld aan de hand van de PIPOH methode. Op basis van deze klinische vragen werd de literatuur systematisch doorzocht voor relevante richtlijnen betreffende obstipatie in de volgende databanken: G-I-N database, Guideline.gov, Evidence.nhs.uk, Trip Database, KCE, HGR-CCS, Minerva, Farmaka, Riziv, Bcfi, FOD volksgezondheid.
Er werden zes relevante richtlijnen weerhouden, waarvan na een eerste screening en beoordeling met het AGREE II instrument twee richtlijnen overbleven. De stappen van dit proces werden opgeslagen in een gestructureerd Excel bestand en zo nodig werd nog aanvullende wetenschappelijke evidentie geraadpleegd en aangevuld.

In een tweede fase werd de richtlijn geadapteerd op basis van de geselecteerde richtlijnen , namelijk de NHG richtlijn 'Obstipatie' en de NICE richtlijn 'Constipation' en de aanvullende wetenschappelijke evidentie. Dit proces gebeurde stapsgewijs, waarbij aan de hand van de opgestelde klinische vragen per richtlijn kernboodschappen werden weerhouden. Deze kernboodschappen werden vervolgens beoordeeld op hun geciteerde evidentie: is deze kwalitatief genoeg. Vervolgens werd nagekeken of er nog relevante wetenschappelijke evidentie was en op basis daarvan werd getracht een 'grade of recommendation' te geven. Deze kernboodschappen werden dan onderling vergeleken en indien nodig werd een adaptatie verricht.

Tot slot werd in een derde fase de geadapteerde richtlijn getest en beoordeeld. De geadapteerde richtlijn werd voorgelegd aan twee seminariegroepen bestaande uit respectievelijk 10 (9 HAIO's en 1 stagecoördinator) en 6 leden (5 HAIO's en 1 stagecoördinator). Deze peer review bestond uit twee delen. Eerst werd gepeild naar het huidige beleid van de artsen ten opzichte van obstipatie. Dit gebeurde aan de hand van 17 meerkeuzevragen waarbij meerdere antwoordmogelijkheden mogelijk zijn en waarbij steeds de mogelijkheid bestond voor vrije invoer. Deze vragenlijst werd individueel ingevuld en voordat de geadapteerde richtlijn besproken werd.
Vervolgens werd de richtlijn kort overlopen en de basis voor aanbeveling werd toegelicht, daarna werd verder gegaan met het tweede deel van de peer review.
Het tweede deel tracht vooral na te gaan of de gegeven kernboodschappen toepasbaar zijn in de Belgische huisartsgeneeskunde. In dit deel stonden de kernboodschappen gegroepeerd in anamnese (2), klinisch onderzoek (3), aanvullend onderzoek (1), niet-medicamenteuze behandeling (5) en medicamenteuze behandeling (4).
Deze kernboodschappen dienden dan per groep gescoord te worden volgens de volgende Likert schaal: zeker toepasbaar – toepasbaar – neutraal – niet toepasbaar – helemaal niet toepasbaar. Deze beoordeling gebeurde eerst en individueel, waarna in groep gediscussieerd werd over de haalbaarheid van deze richtlijnen. Eventuele onduidelijkheden of opmerkingen werden besproken. De peer review werd opgenomen.

Met deze opmerkingen werd aan de slag gegaan om een implementatieproject op te zetten in beide huisartsenpraktijken.
Daar werd aan de hand van een checklist voor anamnese en een flow chart voor behandeling een leidraad geboden voor een consult over de klacht obstipatie. Na een maand werd deze richtlijn besproken met de deelnemende huisartsen en werd er een praktijkconsensus afgesproken. Hiervoor werd aan de hand van een casus uitgelegd aan de praktijkleden waar het huidige praktijkbeleid afwijkend is van de richtlijn. Daarnaast werd er een analyse gemaakt over de elementen die in de casus bijdroegen tot het niet volgen van de Duodecim-aanbevelingen. Op basis van deze analyse werd dan met de praktijk een consensus geformuleerd, die in de toekomst zo toegepast zal worden. Er werden opmerkingen gegeven naar gebruiksvriendelijkheid en toepasbaarheid en deze werden dan teruggekoppeld naar de richtlijn.

Beschrijving en resultaten van de adaptatieproces

Fase 1: Screeningsfase

Stap 1: Definiëren van klinische vragen

De eerste stap bestaat uit het definiëren van de klinisch vragen. Mijn deel voor de aanpassing bestaat uit de behandeling van obstipatie. Mijn klinische vragen zijn de volgende:

- Welke niet-medicamenteuze behandelingsmogelijkheden zijn er voor functionele obstipatie bij volwassenen?
- Welke medicamenteuze behandelingsmogelijkheden zijn er voor functionele obstipatie bij volwassenen?

De volgende patiënten worden geïncludeerd:
Patiënten van 18 jaar of ouder zonder ernstige systeemaandoeningen die de obstipatie kunnen verklaren, die niet geïmmobiliseerd worden en die geen opioïden gebruiken.

De volgende PIPOH werden opgesteld:

	Non-medical treatment	Medical treatment
Patient Population	Adults (age 18 and above) with obstipation not due to severe illness, immobility or drugs e.g. opioids	Adults (age 18 and above) with obstipation not due to severe illness, immobility or drugs e.g. opioids
Intervention	Non-medical treament	Medical treatment
Professionals Targeted	General Practitioners	General Practitioners
Outcomes and endpoints	- Improvement of complaints due to obstipation - A regular defecation pattern with an interval in between 8-72 hours	- Improvement of complaints due to obstipation - A regular defecation pattern with an interval in between 8-72 hours
Healthcare setting	Primary Care	Primary Care

Stap 2: Zoeken naar relevante richtlijnen

De volgende nationale en internationale databanken werden systematisch gescreend naar richtlijnen betreffende constipatie met de volgende trefwoorden ‘constipatie’, ‘obstipatie’ en ‘behandeling’ of hun vertalingen ‘constipation’, ‘obstipation’ en ‘treatment’.
Hieronder een overzicht van de resultaten:

G-I-N	17	4 weerhouden, overige hits in palliatieve setting
Guideline.gov	155	2 weerhouden, overige hits andere pathologie als onderwerp

Evidence.nhs.uk	1598	7 weerhouden, overige hits andere pathologie of specialistische artikels over clinical trials
Trip Database	706	4 weerhouden, overige hits andere pathologie
KCE	2	Geen weerhouden
HGR-CSS	4	Geen weerhouden
Minerva	1	Geen weerhouden
Farmaka	0	
Riziv	1	1 weerhouden
Bcfi	40	1 weerhouden
FOD Volksgezondheid	0	

Stap 3: Screening van de gevonden richtlijnen

Uit de eerste selectie werden zes richtlijnen weerhouden:

- Medical position statement on constipation - American gastroenterlogical association (2)
- Management of constipation in older adults - Best Practice (3)
- Constipation – BMJ Best Practice (4)
- Obstipatie – NHG (5)
- NICE Guidelines Constipation – NICE (6)
- Constipation: a global perspective - World Gastroenterology Organisation (7)

De richtlijn van Best Practice werd niet meegenomen in het verdere proces, omdat deze vooral gericht is op de bejaarde populatie en geschreven is voor verpleegkundigen (3). Zo bleven er uiteindelijk vijf richtlijnen over.

Stap 4: Waardering van de geselecteerde richtlijnen

Stap 4.1: AGREE II

Deze vijf richtlijnen werden vervolgens afzonderlijk gescoord door mezelf en Juna Peeters volgens AGREE-II (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation) (8). Dit is een gevalideerd tool om richtlijnen te screenen. Dit zijn 23 items onderverdeeld over zes domeinen (scope and purpose, stakeholder involvement, rigour of development, clarity of presentation, applicability, editorial independence) die telkens gescoord dienen te worden op een Likert schaal van 1 tot 10, waarbij 1 helemaal niet akkoord is en 10 helemaal akkoord. Daarnaast bestaat er de mogelijkheid voor een specifieke commentaar.

Resultaten

De richtlijnen werden onafhankelijk gescoord en daarna werden de resultaten vergeleken (zie tabel). Bij erg afwijkende scores werd er na discussie een consensus score toegekend. Na deze evaluatie werden de richtlijnen van NICE en NHG geselecteerd als basis voor adaptatie (6)(5). Deze richtlijnen scoorden beide het hoogste voor de categorie 'rigour of development' en werden door beide evaluatoren het meest overzichtelijk en volledig bevonden.

A. NHG Standaard obstipatie		
	Juna Peeters	Manu Dewulf
Onderwerp en doel	16	14
Betrokkenheid belanghebbenden	15	14

Ontwikkelingsproces	37	31
Helderheid	19	15
Toepasbaarheid	18	11
Redactionele onafhankelijkheid	9	8
Overall assessment	Recommended with alterations	Strongly recommended
B. Medical position statement on constipation		
	Juna Peeters	Manu Dewulf
Onderwerp en doel	14	9
Betrokkenheid belanghebbenden	6	10
Ontwikkelingsproces	22	16
Helderheid	20	19
Toepasbaarheid	11	9
Redactionele onafhankelijkheid	8	7
Overall assessment	Would not recommend	Strongly recommended
C. Constipation BMJ		
	Juna Peeters	Manu Dewulf
Onderwerp en doel	6	4
Betrokkenheid belanghebbenden	12	5
Ontwikkelingsproces	33	19
Helderheid	18	17
Toepasbaarheid	14	7
Redactionele onafhankelijkheid	8	4
Overall assessment	Recommended with alterations	Recommended with alterations
D. Constipation: a global perspective		
	Juna Peeters	Manu Dewulf
Onderwerp en doel	8	10
Betrokkenheid belanghebbenden	10	5
Ontwikkelingsproces	31	11
Helderheid	17	14
Toepasbaarheid	16	8
Redactionele onafhankelijkheid	2	2
Overall assessment	Recommended with alterations	Recommended with alterations
E. Constipation NICE		
	Juna Peeters	Manu Dewulf
Onderwerp en doel	17	16
Betrokkenheid belanghebbenden	11	11
Ontwikkelingsproces	32	39
Helderheid	19	18
Toepasbaarheid	15	12
Redactionele onafhankelijkheid	2	6
Overall assessment	Strongly recommended	Strongly recommended

De richtlijn van WGO viel buiten de selectie omdat deze te samengevat was en bovendien geen referenties bevatte (7). De richtlijn van AGA werd door één van de evaluatoren als te specialistisch beschouwd en werd hierdoor niet geselecteerd (2). De richtlijn van BMJ bevatte geen duidelijke kernboodschappen en was onoverzichtelijk. Bovendien bevatte deze richtlijn eveneens geen duidelijke referenties (4).

Stap 4.2: Inventarisering

De belangrijkste inhoud van de Duodecim-richtlijn en de twee overgebleven richtlijnen werd nu samengevat en in de matrix verwerkt. De kernboodschappen werden geïnventariseerd.

In onderstaande tabel vindt u een overzicht van de belangrijkste kernboodschappen die uit deze richtlijnen weerhouden werden:

Welke niet-medicamenteuze behandelingsmogelijkheden zijn er voor obstipatie bij volwassenen van functionele oorsprong?	
Duodecim	- Correctie van dieet. Voeg vezels en vocht toe. Geef geschreven instructies. - Lichaamsbeweging - Frequente defecatie (bv. elke ochtend na het ontbijt) - Obstipatie inducerende geneesmiddelen worden gestopt of hun dossisen worden verminderd
NHG	- Uitleg over normaal defecatiepatroon, toegeven aan het aandranggevoel en de defecatiereflex - Voldoende vocht (1,5 tot 2 liter vocht per dag) - Vezelinname (plantaardige voedingsmiddelen: graanproducten, zaden, bonen, erwten, groenten en fruit) - Beweging (half uur matig actieve lichaamsinspanning)
NICE	- Probeer te defeceren na het opstaan of 30 minuten na een maaltijd. - Reageer meteen op de defecatierefex en stel defecatie niet uit - Dieet dient gebalanceerd te zijn en dient volkoren granen, fruit en groenten te bevatten - Volwassen patiënten dienen 18-30 gram per dag vezels te eten - Adequate vocht inname is belangrijk
Welke medicamenteuze behandelingsmogelijkheden zijn er voor obstipatie bij volwassenen van functionele oorsprong?	
Duodecim	- Zwelmiddelen doen het volume van de feces toenemen. - Natrium picosulfaat doet de motiliteit van het colon toenemen en verhoogt de absorptie van water. Het is effectief, maar wordt enkel aangeraden voor een korte termijn. - Osmotische laxativa (bv. Lactulose, poly-ethyleen glycol/macrogol) verhogen het watergehalte van de feces en verschonen het colon mechanisch. Ze zijn zeer effectief, kunnen gegeven worden via een nasogastrische sonde, maar zijn redelijk duur. - Gedoseerde zakjes zijn beschikbaar, maar oplossingen bedoeld voor het proper maken van darmen, kunnen ook gebruikt worden - Een mini-klysma verlicht ernstige obstipatie. Indien nodig kan een hoog volume water klysma gebruikt worden, maar dan bestaat er een klein risico op perforatie. Een kleine hoeveelheid senna kan de effectiviteit van zwelmiddelen verbeteren bij bedlegerige patiënten.
NHG	- Lactulose en macrogol zijn effectieve medicamenteuze behandelingen van obstipatie. - Contactlaxantia zoals bisacodyl, sennosiden of andere osmotisch werkende laxantia (bijvoorbeeld magnesiumoxide, 2-5 g per dag) zijn tweede keuze.
NICE	- Stel orale laxantia voor indien dieet maatregelen onvoldoende zijn of terwijl men wacht tot ze effectief worden. - Start de behandeling met zwelmiddelen (voldoende vochtinname is belangrijk). - Indien stoelgang hard blijft, voeg een osmotisch laxativum toe of verander naar een osmotisch laxativum. - Indien de stoelgang zacht wordt, maar de patiënt vindt het nog steeds moeilijk om het te ontlasten, voeg een stimulerend laxativum toe. - Begin met het behandelen van een fecale impactie, indien aanwezig. - Indien therapie met een laxativum geïndiceerd is o Start met een zwelmiddel

	○ Indien stoelgang hard blijft, voeg een osmotisch laxativum toe of verander naar een osmotisch laxativum. Indien minstent twee laxantia (van verschillende klasses) geprobeerd zijn in de hoogst tolereerbare dosis voor minstens 6 maanden, overweeg het gebruik van prucalopride bij vrouwen of lubiprostone.

In geen enkele van de drie richtlijnen werd een 'grade of recommendation' gevonden. Dit is een codering waarbij enerzijds de bewijskracht van een aanbeveling wordt weergegeven in de vorm van een letter en anderzijds een cijfer, deze geeft aan hoe sterk de aanbeveling wordt aangeraden.

Stap 4.3: Waardering op courantheid

In de volgende stap werd er gekeken naar de courantheid van de gekozen richtlijnen, met andere woorden of de evidentie nog up to date is. Vervolgens werd er gezocht naar nieuwe evidentie die eveneens van belang kan zijn voor de uiteindelijke aanbevelingen.
Om dit te evalueren werd eerst een overzicht gemaakt van de gekozen evidentie van elke richtlijn. Daarna werd een nieuwe zoektocht uitgevoerd waarbij pubmed werd nagekeken op recente literatuur. De gebruikte zoektermen waren hier 'constipation' OR 'obstipation' AND 'treatment'. Er werd een limiet ingesteld op publicatiedatum (vanaf 2011)
Een overzicht van alle evidentie, is te vinden in onderstaande tabel.

Welke niet-medicamenteuze behandelingsmogelijkheden zijn er voor obstipatie bij volwassenen van functionele oorsprong?		
	Belangrijke evidence geciteerd in de richtlijn	Recente referenties
Duodecim	Lembo A et al, 2003 (9) Tramonte SM et al 1997 (10)	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2014
NHG	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. 2009 Muris JW et al 2007 (11) Bi L et al 2003 (12) De Schryver AM et al 2005 (13)	
NICE	Locke et al, 2000 (14) Hsieh 2005 (15) Ginsberg et al 2007 (16) Paré et al 2007 (17) Petticrew et al 2001 (18) American College of Gastroenterology Chronic Constipation Task Force 2005 (19) Longstreth et al 2006 (20) MeReC, 2004a (21) COMPASS 2012 (22) Heaton 2006 (23) Stacewicz-Sapuntzakis 2001 (24) Wilson 2005 (25) Emly and Rochester 2006 (26)	
Welke medicamenteuze behandelingsmogelijkheden zijn er voor obstipatie bij volwassenen van functionele oorsprong?		
Duodecim	Lee-Robichaud H et al 2010 (27) Lembo A et al 2003 (9) Tramonte SM et al 1997 (10)	Eirini Dimidi et al 2014 (29) Andres Acosta et al 2014 (30) Yan Yiannakou et al 2015 (31)

	Kennedy T et al 2004 (28)	
NHG	Brandt LJ et al 2005 (32) Cash BD et al 2006 (33) Corazziari E et al 2000 (34) DiPalma JA et al 2007 (35) DiPalma JA et al 2007 (36) Attar A et al 1999 (37) Bouhnik Y et al 2004 (38) Wesselius-De Casparis A et al 1968 (39) Sanders JF 1978 (40) Bass P et al 1981 (41) Kienzle-Horn S et al 2006 (42) Quigley EM et al 2009 (43) McNicol ED et al 2008 (44)	
NICE	Locke et al, 2000 (14) Hsieh 2005 (15) Ginsberg et al 2007 (16) Paré et al 2007 (17) Petticrew et al 2001 (18) American College of Gastroenterology Chronic Constipation Task Force 2005 (19) Longstreth et al 2006 (20) MeReC, 2004a (21) COMPASS 2012 (22) Heaton 2006 (23) Stacewicz-Sapuntzakis 2001 (24) Wilson 2005 (25) Emly and Rochester 2006 (26)	

Stap 4.4: Waardering op samenhang

In deze stap werd gekeken naar hoe de gevonden evidentie geciteerd in de richtlijn correspondeert met de aanbevelingen van de richtlijn. Eerst werd er gekeken naar de zoekstrategie van de richtlijn: op welke artikels hebben de ontwikkelaars van de richtlijn hun evidentie gebaseerd. Vervolgens werd gekeken hoe de auteurs van de richtlijn deze informatie interpreteren en samenvatten. Is dit consistent met de geselecteerde evidentie. Tot slot werd gekeken hoe deze samenvatting van evidentie zich vertaalt heeft in kernboodschappen.
Dit proces werd beschreven voor elke van de geselecteerde richtlijnen.

Resultaten

Duodecim richtlijn

Voor de Duodecim richtlijn 'Obstipatie' kon geen zoekstrategie gevonden worden. Er werd geen begeleidend artikel gevonden waarin de zoekstrategie uit de doeken gedaan wordt en er wordt tevens geen zoekstrategie gevonden op de website.

Welke niet-medicamenteuze behandelingsmogelijkheden zijn er voor obstipatie bij volwassenen van functionele oorsprong?

Is er consistentie tussen de geselecteerde evidentie en hoe de auteurs deze interpreteren en samenvatten?

Het is moeilijk om hierover te oordelen omdat er maar weinig evidentie wordt gebruikt en het ook niet duidelijk is hoe deze wordt samengevat door de auteurs.

Is er consistentie tussen de samenvatting van de evidence en de formulering van de aanbeveling?
Nee. In de gebruikte evidentie wordt duidelijk gezegd dat een toename in vocht en fysieke activiteit chronische constipatie niet lijkt te beïnvloeden, behalve bij mensen waarbij er een echte dehydratatie is. In de aanbeveling worden deze twee opties echter wel aangeraden. Het toevoegen van vezels aan het dieet wordt aangeraden in de evidentie en is ook correct overgenomen in de formulering van de aanbeveling.

Welke medicamenteuze behandelingsmogelijkheden zijn er voor obstipatie bij volwassenen van functionele oorsprong?
Is er consistentie tussen de geselecteerde evidentie en hoe de auteurs deze interpreteren en samenvatten?
Het artikel van Lee-Robichaud et al wordt juist geïnterpreteerd en samengevat: de conclusie van het artikel is dat polyethyleen-glycol de voorkeur krijgt ten opzichte van lactulose omdat bij de data review er een grotere verbetering werd waargenomen bij de patiënten die polyethyleen-glycol kregen (27).
De review van Tramonte et al wordt ook correct geïnterpreteerd en samengevat: zowel in het artikel zelf als in de samenvatting door Duodecim wordt geconcludeerd dat zowel vezels als laxantia verbetering geven van de klachten maar dat er onvoldoende bewijs is voor de superioriteit van een bepaalde klasse ten opzichte van een andere (10).

Is er consistentie tussen de samenvatting van de evidence en de formulering van de aanbeveling?
Hoewel uit één van de geselecteerde artikels de boodschap komt dat polyethyleen-glycol surperieur is aan lactulose, wordt hier in de aanbeveling geen vermelding van gemaakt. De aanbeveling is hiermee dus niet consistent, maar wel met het andere gerefereerde artikel, waarin men tot de conclusie komt dat er onvoldoende evidentie is om te zeggen dat een bepaald laxativum beter is dan het andere. Duodecim lijkt deze stelling te volgen, en maakt gewoon een opsomming van de mogelijke laxantia en hun voor- en nadelen, zonder een eerste keuze naar voren te schuiven.

<u>NHG richtlijn</u>
Er is een uitgebreide zoekstrategie beschreven voor de richtlijn 'Obstipatie'. Deze is consistent met de klinische vragen. Samengevat wordt er gezocht naar artikels over constipatie tussen 1990 en 2010 in het Engels, Frans, Duits en Nederlands. Er wordt gezocht naar meta-analyse, systematische reviews, kwantitatieve reviews of methodologische reviews.

Welke niet-medicamenteuze behandelingsmogelijkheden zijn er voor obstipatie bij volwassenen van functionele oorsprong?
Is er consistentie tussen de geselecteerde evidentie en hoe de auteurs deze interpreteren en samenvatten?
Er bestaat consistentie tussen de geselecteerde evidentie en hoe deze auteurs interpreteren. Ze besluiten dat er weinig evidentie is gevonden voor hun niet-medicamenteuze richtlijnen, maar ze beschrijven dit tevens zo:

- Een relatief geringe vochttoename, zoals bij extra vochtadviezen, zal geabsorbeerd worden in de dunne darm of het proximale colon en zal daarom de uiteindelijke consistentie niet veranderen (45).
- Er zijn geen onderzoeken gevonden die het effect van extra vochtinname bij volwassenen met obstipatie onderzochten.
- Vezels houden water vast en zorgen op die manier voor een grotere en zachtere fecesmassa, en bevorderen de peristaltiek. Ook beweging heeft een gunstig effect op de darmperistaltiek. Daarom is het van belang om voldoende vochtinname, voldoende vezelinname en voldoende beweging te adviseren. De wetenschappelijke onderbouwing voor deze adviezen is echter beperkt (12,13,18).
- De onderbouwing voor het gebruik van probiotica is niet bewezen, ondanks dat er enkele studies van bewijfelbare kwaliteit zijn die aansturen op het tegendeel (46–48)

Kortom, de aanbevelingen van NHG zijn consistent met wat er in onderzoek gevonden wordt, ondanks dat de bewijskracht eerder beperkt is. Omdat de gegeven richtlijnen op basis van expertise worden aanzien als gezond, worden ze aangeraden. Bij de adviezen voor lichaamsbewegingen stelt NHG letterlijk 'De wetenschappelijke onderbouwing voor deze adviezen is echter beperkt.'

Is er consistentie tussen de samenvatting van de evidence en de formulering van de aanbeveling?
Ja, de auteurs kijken naar wat de evidentie zegt en op basis daarvan formuleren ze een consensus. In bovenstaande geciteerde artikels is de evidentie beperkt voor het geven van niet-medicamenteuze adviezen en het toevoegen van vezels en vocht en het verhogen van lichaamsbeweging. Algemeen worden deze adviezen vanuit klinische expertise gezien als gezond en daarom worden ze hier toch geadviseerd.

Welke medicamenteuze behandelingsmogelijkheden zijn er voor obstipatie bij volwassenen van functionele oorsprong?
Is er consistentie tussen de geselecteerde evidentie en hoe de auteurs deze interpreteren en samenvatten?
De resultaten van de geselecteerde evidentie wordt over het algemeen consistent geïnterpreteerd door de auteurs van de NHG richtlijn. Meerdere onderzoeken bespreken het gebruik van macrogol en lactulose als laxantia ter behandeling van obstipatie (33–41). NHG gebruikt deze informatie om deze middelen in te bouwen in hun richtlijn. Er zijn wel enkele tegenstrijdigheden in sommige onderzoeken. Zo is er één artikel dat stelt dat macrogol effectiever is dan lactulose (37). Daarentegen is er ook een artikel dat lactulose en macrogol als even effectief beschouwt (38). Het onderzoek van Cash et al, stelt dat er weinig gegevens zijn over het langdurig gebruik van lactulose en macrogol terwijl andere studies het gebruik tot zes maanden onderzochten (33,34,36). De auteurs van NHG baseren zich op de studies die het gebruik van macrogol en lactulose onderzoeken tot zes maanden om te stellen dat het gebruik toch veilig is.
De auteurs van NHG stellen dat macrogol en lactulose even effectief zijn, zonder in hun verklaring aandacht te geven aan het artikel dat macrogol als effectiever beschouwt (37).
In één artikel wordt bisacodyl onderzocht en als effectief laxativum bevonden (42).

De bevindingen van NHG betreffende microklysma's zijn consistent met de literatuur dat zij aanhalen (45).
In het onderzoek naar het nut van probiotica wordt er geconcludeerd dat probiotica de symtomen van constipatie zoals transit tijd, defecatie frequentie en consistentie van de stoelgang kunnen verbeteren (46–48). Toch wordt er door de ontwikkelingsgroep van NHG samengevat dat probiotica niet bewezen zijn en dat het geen zin heeft om deze te gebruiken.

Is er consistentie tussen de samenvatting van de evidence en de formulering van de aanbeveling?
Voor deze aanbeveling is er een relatief goede consistentie tussen de evidentie en de kernboodschappen. In de noten van de richtlijn van NHG 'Obstipatie' wordt de rationale achter de richtlijnen uit de doeken gedaan en dit lijkt zeker en vast consistent te gebeuren. Indien er weinig wetenschappelijke evidentie is of er bijvoorbeeld vergelijkende studies ontbreken, kiezen ze voor de meest voor de hand liggende optie.
De evidentie is nog niet altijd eenduidig en er bestaan verschillende behandelingsmodaliteiten. De werkgroep heeft getracht hieruit steeds het beste beleid te halen.

<u>NICE richtlijn</u>
Ook de NICE richtlijn vermeldt een uitgebreide zoekstrategie in een bijhorend document. Samengevat werd er een literatuur zoektocht gedaan voor richtlijnen, systematische reviews en RCT's voor een eerstelijnsbehandeling van constipatie tussen oktober 2007 en november 2012. De gebruikte zoektermen worden tevens meegedeeld evenals een lijst waaruit de richtlijnen zijn weerhouden.

Welke niet-medicamenteuze behandelingsmogelijkheden zijn er voor obstipatie bij volwassenen van functionele oorsprong?
Is er consistentie tussen de geselecteerde evidentie en hoe de auteurs deze interpreteren en samenvatten?
Er bestaat geen duidelijke link tussen de evidentie uit de geciteerde artikels en de aanbevelingen uit de NICE richtlijn. Achteraan hun tekst met aanbevelingen staat in verschillende noten wel steeds de rationale achter hun aanbevelingen, maar er wordt niet specifiek naar bepaalde artikels gerefereerd.

Als er gekeken wordt naar de referenties in de nota, zien we dat er niet steeds consistentie is tussen de evidentie en de interpretatie van NICE. Zo wordt in de review van het American College of Gastroenterology geen vermelding gemaakt van niet-medicamenteuze behandelingen, hoewel NICE dit wel aanhaalt als referentie .
In het artikel van Hsieh wordt zowel een grotere hoeveelheid vezels in het dieet, toename van fysieke activiteit en voldoende vochtinname voorgesteld (15). Dit wordt wel zo overgenomen door NICE.
Voor het onderdeel vezelinname worden een aantal artikels aangehaald, onder andere de studie van Stacewicz et al over de effecten van pruimen en pruimensap op de darmtransit (24). Dit wordt door NICE kort maar krachtig samengevat: de hoeveelheid vezels in pruimen en de hoeveelheid sorbitol in pruimensap zijn beide redenen waarom een laxatief effect verwacht kan worden.

Zowel in het artikel van Hsieh als in Paré et al wordt vermeld welke dosis vezels aanbevolen is voor een goede darmtransit (15)(17). Voor het onderdeel over toilethygiëne wordt uit de gerefereerde artikels correct samengevat hoe het colon juist werkt en hoe deze informatie toegepast kan worden als advies naar de patiënt toe (16)(15). Daarnaast wordt aangeraden defecatie niet uit te stellen.

Is er consistentie tussen de samenvatting van de evidence en de formulering van de aanbeveling?
Dit is moeilijk te beoordelen omdat het niet altijd duidelijk is welke evidentie voor welke kernboodschap geselecteerd werd. Voor sommige delen van de aanbeveling is er wel consistentie, onder andere voor de aanbeveling rond vezelinname (15)(17)(24).
Voor de aanbevelingen rond vochtiname en fysieke activiteit is er inconsistentie. De conclusie van het artikel van Hsieh wordt wel goed samengevat en verwerkt als aanbeveling (15). Daartegenover staat het artikel van Longstreth, waarin uitdrukkelijk vermeld wordt dat er geen bewijs is dat meer vochtinname en meer fysieke activiteit constipatie verbeteren (20). Dit wordt echter wel door NICE aanbevolen.
In de review van Paré et al worden niet alle maatregels aangeraden die in de aanbeveling van NICE terugkomen (17). Zij concluderen dat er onvoldoende evidentie bestaat om een toename van vocht of fysieke inspanning te promoten. Het is dan ook onduidelijk waarom NICE deze evidentie gebruikt om hun aanbevelingen te formuleren.

Welke medicamenteuze behandelingsmogelijkheden zijn er voor obstipatie bij volwassenen van functionele oorsprong?
Is er consistentie tussen de geselecteerde evidentie en hoe de auteurs deze interpreteren en samenvatten?
NICE maakt een overzicht van de evidentie voor de behandeling van constipatie, onderverdeeld in de verschillende soorten laxantia. Voor elk type laxativum bespreken ze de evidentie die zij selecteerden en maken ze een korte uiteenzetting van het soort artikel en de conclusies.
Voor osmotische laxantia wordt het artikel van Lee-Robichaud et al correct samengevat door NICE (27). Voor contactlaxativa wordt door NICE verwezen naar het artikel van Kienzle-Horn et al, en ook hier wordt een correcte interpretatie en samenvatting gemaakt van de evidentie (49).

Is er consistentie tussen de samenvatting van de evidence en de formulering van de aanbeveling?
Hoewel er niet steeds een duidelijke samenvatting is van de evidentie, is wel zichtbaar dat er gedeeltelijke consistentie bestaat tussen de gerefereerde artikels en de formulering van de aanbevelingen door NICE.
Bij Paré et al worden zwelmiddelen aangewezen als een goede optie voor een korte therapie, net zoals in NICE wordt aanbevolen (17). Verder stelt het artikel van Paré et al dat poly-ethyleen glycol oftewel macrogol een goede lange-termijns behandeling is. NICE verkiest echter ook bij chronische constipatie de zwelmiddelen en niet de osmotische laxantia.
Het artikel van Petticrew et al stelt dat er onvoldoende studies zijn die een duidelijke vergelijking maken tussen de zwelmiddelen en de overige laxantia om conclusies te trekken over de superioriteit van een bepaald product (18). Dit wordt door NICE niet overgenomen, zij duiden wel een eerste-keuze en tweede-keuze product aan.

Lee-Robichaud et al deed een meta-analyse om macrogol te vergelijken met lactulose (27). Uit dit onderzoek kwam macrogol naar boven als meest effectieve product. Dit wordt ook zo overgenomen door de auteurs van de NICE richtlijn.
De auteurs van de NICE richtlijn concluderen uit deze evidentie om te starten met zwelmiddelen, omdat deze goedkoop zijn en weinig nevenwerkingen hebben. In tweede instantie kiezen ze voor prepraten op basis van poly-ethyleen glycol, lactulose is voor hen derde keuze.

Stap 4.5: Waardering op toepasbaarheid

Naar mijn bevindingen lijkt deze richtlijn zeer toepasbaar in de Belgische eerstelijns gezondheidzorg. De niet-medicamenteuze adviezen zijn duidelijk gestructureerd en zijn zeker kosteneffectief, aangezien ze gratis zijn. Ook de medicamenteuze adviezen zijn goed toepasbaarheid en lijken over de gehele lijn betaalbaar te zijn. In discussie met Juna hierover werd geconcludeerd dat de richtlijn vlot toepasbaar zou moeten zijn. Er waren nog enkele bemerkingen, die nagekeken dienen te worden, eventueel aan de hand van een peer review of implementatie:

- De niet-medicamenteuze adviezen zijn uitgebreid. Dit dient in een consult van gemiddeld van 15 minuten ingepast te worden. Indien 15 minuten gebruikt kunnen worden voor het bespreken van constipatie, lijkt dit geen probleem, maar indien de klacht constipatie niet de hoofdklacht is, maar later wordt toegevoegd, is het geven van medicatie korter, wat misschien kan leiden dat artsen minder geneigd zijn dit te doen.
- De niet-medicamenteuze adviezen vergen een inspanning en aanpassing van de patiënt. Ze moeten hun gewoonten aanpassen om meer vezels te eten, meer te drinken en meer te sporten. Voor sommige Belgische patiënten met een Bourgondische levensstijl kan dit moeilijk verlopen.
- De meerderheid van huisartspraktijken heeft geen eigen verpleegkundige geassocieerd. Er wordt meestal samengewerkt met thuisverpleegkundigen. Soms kan dit de behandeling van een fecale impactie bemoeilijken, aangezien dit niet mogelijk is in de praktijk, maar hiervoor steeds een thuisverpleegkundige dient ingeschakeld te worden.
- De niet-medicamenteuze adviezen dienen bij chronische constipatie eerst twee weken gevolgd te worden. Veel patiënten verwachten een snellere verbetering van hun klachten.

Stap 5: Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie

In deze stap gaan we per klinische vraag na of de kernboodschappen die aanbevolen worden in de Duodecim richtlijn geadapteerd dienen te worden. Verder verantwoorden we waarom adaptatie nodig is en op welke evidentie deze adaptatie gebaseerd is.

Welke niet-medicamenteuze behandelingsmogelijkheden zijn er voor obstipatie bij volwassenen van functionele oorsprong?

Als we terug de tabel met kernaanbevelingen erbij nemen, merken we in eerste instantie al grote overeenkomsten op tussen de drie richtlijnen.

Aanbevelingen
Duodecim
- Correctie van het dieet, het toevoegen van vezels en vloeistoffen. Geef schriftelijke instructies. - Vezels zijn ook effectief tijdens de zwangerschap.

- Meer fysieke activiteit. - Regelmatige ontlasting (bijvoorbeeld elke ochtend na het ontbijt). - Obstipatie-inducerende geneesmiddelen worden gestaakt of de dosering ervan wordt verminderd.
NHG
- Geef de patiënt (en/of de ouders) voorlichting over het normale bij de leeftijd passende defecatiepatroon: toegeven aan het aandranggevoel en de defecatiereflex. - Voldoende vocht (1,5 tot 2 liter vocht per dag). - Vezelinname (plantaardige voedingsmiddelen: graanproducten, zaden, bonen, erwten, groenten en fruit). - Beweging (half uur matig actieve lichaamsinspanning).
NICE
- Probeer te defeceren na het opstaan of 30 minuten na een maaltijd. - Reageer meteen op de defecatierefex en stel defecatie niet uit. - Dieet dient gebalanceerd te zijn en dient volkoren granen, fruit en groenten te bevatten. - Volwassen patiënten dienen 18-30 gram per dag vezels te eten. - Adequate vochtinname is belangrijk.

Bij de vorige stappen hebben we de aangehaalde evidentie nagekeken en hoe de auteurs van de richtlijn deze hebben omgezet in hun richtlijnen. Ook daar is er consistentie tussen de verschillende richtlijnen. Omwille van deze redenen, besloot ik de aanbevelingen voor deze klinische vraag niet te adapteren.

Welke medicamenteuze behandelingsmogelijkheden zijn er voor obstipatie bij volwassenen van functionele oorsprong?

Ook hier bekijken we de kernaanbevelingen van alle richtlijnen. Deze keer merken we reeds enkele verschillen op.

	Aanbevelingen
Duodecim	- Zwelmiddelen doen het volume van de feces toenemen. - Natrium picosulfaat doet de motiliteit van het colon toenemen en verhoogt de absorptie van water. Het is effectief, maar wordt enkel aangeraden voor een korte termijn. - Osmotische laxativa (bv. lactulose, poly-ethyleen glycol/macrogol) verhogen het watergehalte van de feces en verschonen het colon mechanisch. Ze zijn zeer effectief, kunnen gegeven worden via een nasogastrische sonde, maar zijn redelijk duur. - Gedoseerde zakjes zijn beschikbaar, maar oplossingen bedoeld voor het proper maken van darmen, kunnen ook gebruikt worden - Een mini-klysma verlicht ernstige obstipatie. Indien nodig kan een hoog volume water klysma gebruikt worden, maar dan bestaat er een klein risico op perforatie. Een kleine hoeveelheid senna kan de effectiviteit van zwelmiddelen verbeteren bij bedlegerige patiënten.
NHG	- Lactulose en macrogol zijn effectieve medicamenteuze behandelingen van obstipatie - Contactlaxantia zoals bisacodyl, sennosiden of andere osmotisch werkende laxantia (bijvoorbeeld magnesiumoxide, 2-5 g per dag) zijn tweede keuze
NICE	- Stel orale laxantia voor indien dieet maatregelen onvoldoende zijn of terwijl men wacht tot ze effectief worden - Start de behandeling met zwelmiddelen (voldoende vochtinname is belangrijk) - Indien stoelgang hard blijft, voeg een osmotisch laxativum toe of verander naar een osmotisch laxativum - Indien stoelgang zacht wordt, maar patiënt vindt het nog steeds moeilijk om het te ontlasten, voeg een stimulerend laxativum toe

	- Begin met het behandelen van een fecale impactie, indien aanwezig
	- Indien therapie met een laxativum geïndiceerd is
	  o Start met een zwelmiddel
	  o Indien stoelgang hard blijft, voeg een osmotisch laxativum toe of verander naar een osmotisch laxativum. Indien minstent twee laxantia (van verschillende klasses) geprobeerd zijn in de hoogst tolereerbare dosis voor minstens 6 maanden, overweeg het gebruik van prucalopride bij vrouwen of lubiprostone.

Als we terugkijken naar hoe de geciteerde evidentie zich vertaalde in de aanbevelingen bemerken we bij de drie richtlijnen verschillen op, enerzijds in de gevonden evidentie en anderzijds in hoe deze evidentie zich vertaalde naar de aanbevelingen. De aanbevelingen van NHG stellen dat macrogol en lactulose beide even effectief zijn, de auteurs van de NICE richtlijn stellen dat macrogol preparaten effectiever zijn dan lactulose. De auteurs van de NICE richtlijn en de NHG richtlijn stellen ook een meer stapsgewijze benadering voor, die grotendeels ontbreekt bij de Duodecim richtlijn. Bij zowel de NHG richtlijn als de NICE richtlijn worden zwelmiddelen als eerste keuze aangeschreven (bij NHG staan deze middelen opgeschreven als niet-medicamenteuze middelen omdat het vezels zijn).
Omdat bij de Duodecim richtlijn een stapsgewijze benadering van de klacht obstipatie ontbreekt en de richtlijn niet gebruiksvriendelijk is en omdat er tot op heden onduidelijkheid bestaat over wat de meest aangewezen therapie is, werd besloten om de richtlijn te adapteren. De adaptatie gebeurde op basis van de geciteerde evidentie van de drie weerhouden richtlijnen en aanvullende wetenschappelijke evidentie.

Stap 6: Nazicht door leescommissie

Deze voorgaande stappen werden ingevuld en opgeslagen in een gestructureerde excel matrix die a priori was voorzien. Dit werd doorgestuurd naar de leescommissie voor verder nazicht. Vander Stichele Robert las in naam van de leescommissie onze matrix door en voorzag ons van feedback. Hij keurde het geheel goed voor verdere adaptatie van de richtlijn.

Fase 2: Adaptatiefase

Er werd dus besloten de aanbevelingen betreffende niet-medicamenteuze adviezen te behouden en de aanbevelingen betreffende medicatie te adapteren. De volgende aanbevelingen worden weerhouden voor de aangepaste richtlijn:

Welke niet-medicamenteuze behandelingsmogelijkheden zijn er voor functionele obstipatie bij volwassenen?
Voeg vezels toe aan het dieet en zorg voor een voldoende inname van vloeistoffen. Zorg voor een toename van fysieke activiteit. Zorg voor een regelmatige defecatie en stel defecatie niet uit. Obstipatie-inducerende geneesmiddelen worden gestopt of hun dosissen worden verminderd indien mogelijk. Controleer na twee weken of voorlichting en niet-medicamenteuze adviezen geholpen hebben.
Welke medicamenteuze behandelingsmogelijkheden zijn er voor functionele obstipatie bij volwassenen?
Start met zwelmiddelen/vezelpreparaten Indien geen beterschap, switch naar een macrogolpreparaat met of zonder electrolyten. Controleer na 3 dagen tot 2 weken. Indien geen beterschap of bij nevenwerkingen met macrogolpreparaten, verander naar lactulose. Indien hierbij geen beterschap bereikt wordt, voeg natrium picosulfaat of bisacodyl toe of verander naar natrium picosulfaat of bisacodyl. Een mini-klysma kan ernstige obstipatie verbeteren. Indien nodig kan een hoog-volume water klysma gebruikt worden, maar hierbij bestaat een klein risico voor perforatie.

De weerhouden richtlijnen geven geen niveau van bewijskracht (level of evidence) voor de aanbeveling. De tweede stap is daarom om op basis van de geciteerde evidentie een 'grade of recommendation' toe te kennen aan de aanbevelingen. Dit coderingssysteem dient om aan te duiden hoe groot de bewijskracht van de evidentie is, die gebruikt werd om tot deze aanbeveling to komen. Deze grade bestaat uit een letter- en cijfercode die gelinkt worden aan bepaalde niveaus van evidentie.
Kort samengevat:

- A: Hoog niveau van bewijskracht (RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidentie van observationele studies)
- B: Matig niveau van bewijskracht (RCT's met beperkingen of sterke evidentie vanuit observationele studies)
- C: Laag of zeer laag niveau van bewijskracht (observationele studies of case studies)
- 1: Sterke aanbeveling (voordelen wegen op tegen de nadelen)
- 2: Zwakke aanbeveling (voordelen en nadelen zijn in balans)

We kijken per klinische vraag of de geciteerde evidentie kwalitatief is. Concreet houdt dit in dat we kijken naar wat voor studies geselecteerd werden, of er inconsistentie gevonden werd in de resultaten, of er een publicatiebias vermoed kan worden, of het gaat om direct of indirect bewijs, etc.

<u>Voeg vezels toe aan het dieet en zorg voor een voldoende inname van vloeistoffen.</u>
NHG vermeldt dat ze geen onderzoeken vond bij volwassenen die het effect van vochtinname onderzochten. De conclusie van de auteurs is dus voornamelijk gebaseerd op consensus.
Ook de NICE richtlijn refereert niet naar studies die het gebruik van vocht onderzoeken. Ze vermelden dat dehydratatie, minder lichaamsbeweging en een verminderde inname van vezels statistisch gecorreleerd zijn aan constipatie. Verdere evidentie van NICE in verband met vezels betreft één systematische review van Suares et al, en een studie van Wisten et al, die slechts 20 patiënten bevatte (50)(51).
Voorts vermeldt NICE op basis van klinische expertise dat het toevoegen van vocht of vezels of het verhogen van lichaamsbeweging de klacht constipatie niet altijd verbeterd.
Algemeen gesteld is er dus weinig goede evidentie waarop deze aanbeveling wordt gebaseerd. Daarom wordt de letter 'C' toegekend.

<u>Zorg voor een toename van fysieke activiteit.</u>
NHG haalt twee studies die het effect van lichaamsbeweging onderzochten. In de eerste studie was er geen bewijs te weerhouden voor lichaamsbeweging. De tweede studie had slechts 43 patiënten, de exclusiecriteria en het randomisatieproces zijn niet nader beschreven (13). De studie had een beperkte kwaliteit. Kortom kunnen we op basis van de evidentie die de NHG richtlijn aanhaalt, niet stellen dat het positieve effect van lichaamsbeweging op constipatie bewezen is.
De NICE richtlijn haalt drie studies aan die het effect van lichaamsbeweging onderzochten, namelijk twee grote cohort studies en hetzelfde kleine, RCT dat ook door NHG wordt gebruikt als evidentie (52)(53)(13). Ze vermelden dat dehydratatie, minder lichaamsbeweging en een verminderde inname van vezels statistisch gecorreleerd zijn aan constipatie. Algemeen wordt gesteld dat lichaamsbeweging een gunstig effect heeft.
Samenvattend kunnen we stellen dat de wetenschappelijke evidentie van deze aanbeveling beperkt is. Er zijn geen RCT's of grote observationele studies van

betrouwbare kwaliteit. Een nieuwe literatuur zoektocht kon geen betere evidentie toevoegen. Daarom wordt de letter 'C' toegekend.

Zorg voor een regelmatige defecatie en stel defecatie niet uit.
NHG raadt dit aan, maar wetenschappelijke evidentie wordt niet aangehaald. Ze halen één onderzoek dat de normale defecatiefrequentie per dag bevroeg bij 11.389 patiënten uit drie huisartsenpraktijken, om op basis daarvan een aanbeveling te doen naar een normaal defecatiepatroon (54). Een nieuwe literatuur zoektocht kon geen nieuwe referenties betreffende niet-medicamenteuze adviezen vinden..
Gezien er geen wetenschappelijke evidentie wordt aangehaald, krijgt deze aanbeveling tevens een graad 'C'.

Obstipatie-inducerende geneesmiddelen worden gestopt of hun dosissen worden verminderd indien mogelijk.
Er zijn geen RCT's die rechtstreeks het gebruik van bepaalde medicaties en constipatie onderzoeken. Dit wil zeggen er is geen studie waarbij medicatie opgestart wordt en dan gekeken wordt of de constipatie erger wordt, evenals er ook geen studies zijn die het effect van het stop zetten van bepaalde medicatie op constipatie onderzoeken.
NHG vermeldt enkel grote observationele studies die bepaalde medicaties statistisch linken aan constipatie (55)(56)(57)(58).
De auteurs van de NICE richtlijn vermelden geen studies. Algemeen wordt ervan uitgegaan dat het stoppen met obstipatie-inducerende medicatie constipatie zal verbeteren, maar dit zonder wetenschappelijke evidentie.
De graad 'C' wordt toegekend.

Controleer na twee weken of voorlichting en niet-medicamenteuze adviezen geholpen hebben.
NHG stelt dat indien niet-medicamenteuze adviezen na 2 weken niet geholpen hebben, er dan mag overgegaan worden naar medicatie, tenzij er zeer hinderlijke klachten zijn, dan mag sneller overgegaan worden. De auteurs van de NICE richtlijn specificeren geen periode. Beide richtlijnen halen geen evidentie aan voor de eventuele duur van niet-medicamenteuze therapie.
De grade of recommendation voor deze aanbeveling is 'C'.

Start met zwelmiddelen/vezelpreparaten
De auteurs van de NHG richtlijn halen verschillende artikelen aan, die het effect van psylliumvezels onderschrijven, maar dit zijn steeds studies met duidelijke tekorten in het studie-opzet. Het betreft een systematische review van Brandt et al, een meta-analyse door Petticrew et al, een single-blinded study van Fenn et al en twee kleinschalige studies door respectievelijk Ashraf et al en Rouse et al (32)(18)(59)(60)(61). Voor geen van de geselecteerde studies werden goede inclusie- en exclusiecriteria gedefinieerd. Daarnaast werd geen nader onderzoek verricht naar het dieet van de geïncludeerde patiënten, hoewel het hier ging over het effect van vezelpreparaten.

De auteurs van de NICE richtlijn haalt een richtlijn aan van Hsieh et al als bewijs voor het gebruik van zwelmiddelen als eerste keuze (15). In deze richtlijn wordt dit advies gebaseerd op een systematische review en het indirecte bewijs dat in verschillende

kleinschalige studies geen eenduidige evidentie was voor één bepaald product boven een ander.
Op basis van deze beperkte evidentie wordt de grade 'C' toegekend.

Indien geen beterschap, switch naar een macrogolpreparaat met of zonder electrolyten. Controleer na 3 dagen tot 2 weken.
Indien geen beterschap of bij nevenwerkingen met macrogolpreparaten, verander naar lactulose.
Deze twee kernboodschappen worden samen besproken omdat er overlap bestaat.
De NHG richtlijn stelt dat lactulose en macrogol beide middelen zijn van eerste keuze en dat macrogol met of zonder electrolyten even effectief is. Ze halen hiervoor verschillende studies aan die de effectiviteit van macrogol en lactulose onderbouwen. Veel van deze studies zijn van lage kwaliteit. Specifiek gaat het over twee systematische reviews van Brandt et al en Cash et al, drie dubbelblinde (32)(33). Brandt baseerde zich voor zijn conclusies op 7 RCT's van lage kwaliteit. Cash haalde 16 RCT's aan van lage tot matige kwaliteit. Daarnaast verwijst NHG naar drie dubbelblinde, placebogecontroleerde studies die gesubsidieerd werden door de fabrikant. Hier kan dus zeker sprake zijn van publicatie bias. Ten slotte werd ook verwezen naar 2 gerandomiseerde onderzoeken en 2 dubbelblinde onderzoeken (37,38,40,41).

De auteurs van de NICE richtlijn stellen dat macrogol effectiever is dan lactulose, maar dat macrogol met of zonder electrolyten even effectief zijn. Ze baseren zich hiervoor op de conclusies van een Cochrane review (27). Deze review haalt tien RCT's aan om te concluderen dat macrogol superieur zijn t.o.v. lactulose in de behandeling van chronische constipatie. De RCT's zijn over de gehele lijn van redelijke kwaliteit. Ze besluiten dat poly ethyleen glycol beter is dan lactulose voor defecatiefrequentie per week, consistentie stoelgang, vermindering van abdominale pijn en de nood aan andere producten.

De twee richtlijnen spreken elkaar tegen in hun besluit over macrogol versus lactulose: De NHG richtlijn stelt dat macrogol en lactulose even effectief zijn, terwijl dat de auteurs van de NICE richtlijn macrogol verkiezen boven lactulose. Om uitsluitsel te geven over het al dan niet vooropstellen van macrogol als eerste keuze laxeermiddel, werd een nieuwe zoekstrategie gebruikt. Pubmed werd geraadpleegd met de MeSH termen 'constipation' AND 'macrogol' OR 'treatment'. Er werd een limiet ingevoerd (publicatiedatum na het jaar 2000) en er werden enkel artikels weerhouden die macrogol en lactulose onderling vergeleken hadden. Zo werden er 19 artikels weerhouden. Op basis van de voorgaande en nieuwe evidentie werd beslist om de huidige Duodecim richtlijn te adapteren en als aanbeveling te geven eerst macrogol te gebruiken en lactulose als tweede keuze voorop te stellen. Een gedetailleerde beschrijving van de geselecteerde evidentie en hoe tot deze conclusie is gekomen is terug te vinden bij het onderdeel 'Basis voor de aanbeveling' in de volledige richtlijn. Hieronder volgt reeds een overzicht van de geïncludeerde referenties.

Auteur	**Study design**	**Conclusie**
Lee-Robichaud et al (27)	Meta-analyse	Macrogol beter dan lactulose
CADTH	Review van systematische reviews	Macrogol beter dan lactulose

Carlin et al (62)	Literatuurstudie	Macrogol beter dan lactulose
Attar et al (37)	Randomized comparative trial	Macrogol beter dan lactulose
Bouhnik et al (38)	Randomized, parallel-group trial	Niet conclusief
Treepongkaruna et al (63)	Randomized, double-blind study	Macrogol beter dan lactulose
Candy et al (64)	Randomized, double-blind comparison	Macrogol beter dan lactulose
Dupont et al (65)	Randomized, double-blind study	Macrogol beter dan lactulose
Menacho et al (66)	Double-blind prospective study	Macrogol beter dan lactulose
Taylor et al (67)	/	Macrogol meer kosteneffectief (in UK)
Christie et al (68)	Analyse van een single-blind randomized trial	Macrogol 'dominant' t.o.v. lactulose
Guest et al (69)	Modelling study	Macrogol meer kosteneffectief
Fritz et al (70)	/	Macrogol beter dan lactulose
Jouët et al (71)	Randomized, double-blind crossover study	Lactulose beter dan macrogol
Ohlén et al (72)	Systematic literature review	Niet conclusief
Belsey et al (73)	Systematic review and meta analysis	Macrogol beter dan lactulose
Guest et al (74)	/	Macrogol meer kosteneffectief
Voskuijl et al (75)	Double-blind randomized controlled trial	Macrogol beter dan lactulose
Gremse et al (76)	Unblinded, randomized crossover study	Macrogol beter dan lactulose
Katelaris et al (77)	Systematic review	Macrogol met of zonder elektrolyten is gelijk

Samenvattend kunnen we stellen dat er meerdere RCT's zijn van lage en matige kwaliteit die de effectiviteit van lactulose en macrogol onderschrijven. Daarnaast zijn er meerdere RCT's van betrouwbare kwaliteit die macrogolpreparaten superieur t.o.v. lactulose vinden. Hiervoor wordt een 'A' als graad van aanbeveling toegekend.

<u>Indien hierbij geen beterschap bereikt wordt, voeg natrium picosulfaat of bisacodyl toe of verander naar natrium picosulfaat of bisacodyl.</u>
NHG haalt bisacodyl aan als een volgende stap indien met voorgaande stappen geen beterschap bereikt werd. Ze stellen dat er veel praktijkervaring is met deze middelen, maar dat wetenschappelijke onderbouwing voor het gebruik ervan beperkt is. Er wordt slechts één referentie voor deze aanbeveling gegeven, namelijk een dubbelblind gerandomiseerde placebogecontroleerde studie van Kienzle-Horne et al, uitgevoerd op 54 patiënten (78,79).

De NICE richtlijn haalt bisacodyl of natrium picosulfaat aan als een volgende stap in de behandeling. Zij verwijzen hiervoor naar een andere studie van Kienzle-Horn et al waarbij vergelijkend onderzoek gebeurde bij 144 patiënten (49).

De wetenschappelijke adviezen voor deze onderbouwing is eerder beperkt. Daarom wordt hier een 'B' als graad van recommendatie toegekend.

<u>Een mini-klysma kan ernstige obstipatie verbeteren. Indien nodig kan een hoog-volume water klysma gebruikt worden, maar hierbij bestaat een klein risico voor perforatie.</u>
De NHG richtlijn stelt dat rectale medicatie kan overwogen worden indien orale laxantia onvoldoende zijn of indien een fecale impactie vermoed wordt. Ze stellen dat er weinig wetenschappelijke onderbouwing is, maar dat er wel veel praktijkervaring is. Enkele

studies worden aangehaald, waaronder een systematische review en een gerandomiseerd onderzoek bij kinderen (78)(79).
De NHG richtlijn stelt dat macrogol in hoge dosissen tevens gebruikt kan worden ter behandeling van een fecale impactie. Ze verwijzen hiervoor naar het farmacotherapeutisch kompas van 2009, maar niet naar echte studies.

De NICE richtlijn stelt als mogelijkheden voor het behandelen van een fecale impactie voor om hoge dosissen orale macrogol te gebruiken. Een andere mogelijkheid is het gebruik van een (mini)klysma. Ze stellen dat soms meerdere klysma's nodig zijn. Thuisverpleging kan nuttig zijn in het toedienen van een klysma. Deze aanbevelingen zijn vooral gebaseerd op een consensus door experten, er werden geen RCT's terug gevonden in de geciteerde artikels (18)(19)(20)(80).
Aangezien RCT's ontbreken en er weinig artikelen aangehaald worden door de twee gekozen richtlijnen, wordt hieraan de graad 'C' toegekend.

Toekennnen 'sterkte van aanbeveling'
Een derde stap ten slotte is te kijken hoe sterk de aanbevelingen worden geadviseerd. Dit draait vooral rond de toepasbaarheid van de richtlijn, de kosteneffectiviteit, de voordelen van de aanbeveling t.o.v. de nadelen en tot slot de patiënten visie.

De eerste vijf aanbevelingen van de niet-medicamenteuze kernboodschappen worden gegroepeerd behandeld. Ondanks dat de voordelen van deze aanbevelingen niet overtuigend zijn aangetoond met wetenschappelijk onderzoek, zijn er weinig nadelen aan deze niet-medicamenteuze adviezen. Vezelrijke voeding, voldoende vochtinname en lichaamsbeweging worden behoren bij een gezonde levenstijl en doen het cardiovasculaire risico dalen. Er zijn weing nevenwerkingen aan deze niet medicamenteuze adviezen, behoudens eventuele kwetsuren met lichaamsbeweging.
De adviezen zijn ook kosteneffectief. Ze kosten de huisarts een beperkte tijd van het consult (1-5 minuten), maar kunnen mogelijk al een deel van de obstipatieklachten oplossen. Er bestaan tevens patiëntenbrieven die uitleg verschaffen over obstipatie. Over de visie van de patiënt, werden geen onderzoeken weerhouden. Kortom deze vijf aanbevelingen zijn zeker toepasbaar en wordt omwille van bovenstaande redenen sterk aanbevolen.

De vijf medicamenteuze kernboodschappen worden ook samen besproken. Zowel op basis van expertise, als op basis van wetenschappelijk onderzoek (verschillende RCT's) worden de zwelmiddelen, lactulose en macrogol voldoende onderschreven. Over natrium picosulfaat en bisacodyl is minder wetenschappelijk onderzoek gedaan. Er bestaat met deze middelen ook minder praktijkervaring. Ook voor klysma's is er minder wetenschappelijk onderzoek verricht, maar hier lijkt de consensus van de experten toch voldoende te zijn om het sterk aan te bevelen, ondanks de mogelijkheid van een perforatie.
Er is geen onderzoek verricht naar patiëntenvoorkeuren.
Deze producten zijn natuurlijk niet gratis, maar over de gehele lijn een vrij schappelijke prijs voor de patiënt en de mutualiteit.
Over deze medicamenteuze adviezen wordt als sterkte van aanbeveling '1' gegeven, behalve aan de kernboodschap over natrium picosulfaat en bisacodyl, omdat de

wetenschappelijke evidentie minder toereikend was en er minder praktijkervaring bestaat met deze middelen.

Stap 7: Eerste versie opmaken
Op basis van alle voorgaande stappen werd een eerste versie gemaakt de richtlijn. Hieronder kan u de geadapteerde aanbevelingen terugvinden voor de twee klinische vragen die ik behandeld heb. Naast de kernboodschappen, worden ook een toelichting en een basis voor aanbeveling voorzien. De volledige richtlijn is terug te vinden in de bijlage.

Niet-medicamenteuze behandelingsmogelijkheden

1. Voeg vezels toe aan het dieet en zorg voor een voldoende inname van vloeistoffen. **Grade 1C**

2. Zorg voor een toename van fysieke activiteit. **Grade 1C**

3. Zorg voor een regelmatige defecatie en stel defecatie niet uit. **Grade 1C**

4. Obstipatie-inducerende geneesmiddelen worden gestopt of hun dosissen worden verminderd indien mogelijk. **Grade 1C**

5. Controleer na twee weken of voorlichting en niet-medicamenteuze adviezen geholpen hebben. **Grade 1C**

Toelichting bij de aanbeveling
1. Adviseer een gezond en gevarieerd dieet met voldoende vezelrijke voeding, zoals volkoren graanproducten, zaden, bonen, groenten en fruit. Sommige fruitsoorten zijn naast vezels ook rijk aan sorbitol, wat eveneens constipatie kan verbeteren. Voorbeelden hiervan zijn appels, abrikozen, peren, druiven en pruimen. Eventueel kan een patiëntenbrief meegegeven worden.
Voor volwassenen is de inname van 1,5 tot 2 liter vocht per dag voldoende. Indien reeds aan deze voorwaarden wordt voldaan, heeft het geen zin extra vezels of vocht toe te voegen.

2. Adviseer een half uur per dag een matig intensieve lichamelijke activiteit zoals lopen, fietsen of zwemmen. Dit advies moet passen bij de leeftijd en omstandigheden van de patiënt. Indien reeds aan deze voorwaarde wordt voldaan, heeft extra lichaamsbeweging weinig zin.

3. Een normale defecatie varieert van 1 à 2 keer per dag tot 3 keer per week, maar is erg variabel.
Geef het advies om de defecatie niet uit te stellen indien het aandranggevoel zich voordoet. Zo wordt de vicieuze cirkel doorbroken, waarbij het langdurig ophouden van stoelgang zorgt voor het verdwijnen van de aandrang en het verder verharden van de stoelgang. Raad patiënten aan om hun tijd te nemen voor defecatie, en bijvoorbeeld een vast tijdstip te voorzien (na het opstaan of 30 minuten na een maaltijd).

4. Typische obstipatie veroorzakende zijn: opioïden, anticholinerge medicatie zoals anticholinerge antihistaminica, tricyclische antidepressiva, antipsychotica, parkinsonmedicatie en oxybutyine.

5. Afhankelijk van de klachten en de hinder die de patiënt ervan ondervindt, kan eventueel sneller gestart worden.

Basis van de aanbeveling
1. Er zijn geen onderzoeken die de effectiviteit van een verhoogde inname van vocht onderzoeken. (NHG – obstipatie). NICE stelt dat dehydratatie en vezelarme voeding geassocieerd zijn met constipatie, maar klinisch gezien is toename van vochtinname of vezelinname niet altijd gerelateerd aan het verbeteren van klachten van constipatie.
Een grote observationele studie van Dukas et al, toont een associatie tussen inname van vezelrijke voeding en minder constipatie geassocieerde klachten bij vrouwen (53).
De systematische review van Suares et al, die zes RCT's includeerde, kwam tot het besluit dat toevoegen van oplosbare vezels aan het dieet de klachten van constipatie kunnen verbeteren, maar voor onoplosbare vezels waren de resultaten niet conclusief (50).
Een RCT van Anti et al bij 118 patiënten toont een gunstig effect van toegenomen vochtinname (2 liter per dag) t.o.v. een gewone vochtinname (1 liter) bij reeds verhoogde vezelinname op klachten van constipatie (81). Of dit effect onafhankelijk is van verhoogde inname van vezels en of dit effect door te trekken is naar grotere hoeveelheden vochtinname is niet gespecifieerd.
We raden aan om een goede vochtinname te voorzien (1,5 -2 liter) en vezelrijke voeding toe te voegen aan het dieet, indien dit niet het geval is. Indien er reeds voldoende vochtinname en vezels in het dieet zitten, heeft het extra toedienen van vezels geen zin. Overigens dient opgemerkt te worden dat het advies om extra vezels te eten slecht wordt opgevolgd door de meeste patiënten (13,82).

2. Er is geen evidentie dat lichaamsbeweging onafhankelijk constipatie verbeterd. Deze conclusie werd gevormd in een review door Bi et al (12).
Enkele onderzoeken vonden wel degelijk een beperkt verband, voornamelijk bij patiënten met een sedimentaire leefstijl, waarbij wordt aangeraden om regelmatig lichaamsbeweging te doen omdat het defecatiepatroon hierdoor verbeterd wordt en de transittijd verkort wordt (13).
Twee grote observationele studies van respectievelijk Dukas et al en Brown et al toonden een verband aan tussen een verminderde fysieke activiteit en constipatie en suggereren een toename van fysieke activiteit als behandeling voor constipatie (52,53).
Een kleine randomized controlled trial en twee grote observationele studies raden lichaamsbeweging aan ter bevordering van de constipatieklachten. Dit is enerzijds gebaseerd op de associatie dat mensen die meer sporten, minder last hebben van constipatie. Anderzijds werd in deze studies aangetoond dat mensen met een inactieve levensstijl, verbetering merkten van de constipatieklachten na een toename in lichaamsbeweging. Grondig bewijs dat een toename van lichaamsbeweging constipatie verbetert bij reeds sportieve mensen, is inconclusief.
Ondanks het gebrek aan sluitende bewijzen dat lichaamsbeweging zinvol is bij constipatieklachten, wordt dit toch aanbevolen in de richtlijn omdat het een algemeen

levensstijl advies is dat ook op andere vlakken een bewezen positief effect heeft, zoals een daling van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.

3. De NICE richtlijn baseert zijn aanbeveling voornamelijk op klinische expertise (15,16,25,26). Er zijn geen RCT's die de effectiviteit aantonen.
De NHG richtlijn obstipatie adviseert eenzelfde beleid, zonder overtuigende evidentie (83)(45).

4. Zowel de NHG richtlijn obstipatie als de NICE richtlijn vermelden dat eerst moet worden gekeken of constipatie-inducerende medicatie kan worden gestopt of verminderd. Voor deze richtlijn is er geen evidentie voor handen, vermoedelijk door de uitgebreidheid van constipatie-inducerende medicatie en de moeilijkheid voor hiernaar onderzoek te doen.

5. NHG specificeert een periode van twee weken voor het effect van niet-medicamenteuze maatregelen te beoordelen. De NICE-richtlijn geeft hiervoor geen periode op. Het stelt wel dat de effecten van een dieet rijk aan vezels kunnen optreden na enkele dagen tot vier weken na het instellen van de therapie. Verder stelt NICE dat medicamenteuze therapie gestart kan worden indien niet-medicamenteuze adviezen niet helpen of indien ze nog in werking moeten treden, maar de exacte periode wordt niet gespecificeerd.
Deze beide adviezen zijn expert-based en niet gebaseerd op bepaalde evidentie.

Medicamenteuze behandelingsmogelijkheden

Start met zwelmiddelen/vezelpreparaten **Grade 1C**

Indien geen beterschap, switch naar een macrogolpreparaat met of zonder electrolyten. Controleer na 3 dagen tot 2 weken. **Grade 1A**

Indien geen beterschap of bij nevenwerkingen met macrogolpreparaten, verander naar lactulose. **Grade 1A**

Indien hierbij geen beterschap bereikt wordt, voeg natrium picosulfaat of bisacodyl toe of verander naar natrium picosulfaat of bisacodyl. **Grade 2B**

Een mini-klysma kan ernstige obstipatie verbeteren. Indien nodig kan een hoog-volume water klysma gebruikt worden, maar hierbij bestaat een klein risico voor perforatie. **Grade 1A**

Toelichting bij de aanbevelingen
Start met macrogol met of zonder electrolyten. Controleer na 3 dagen tot 2 weken.
Begin met macrogol 4000 aan een startdosis van 1 à 2 zakjes van 10 gram per dag of macrogol 3350 met elektrolyten met een startdosis van 1 tot 4 zakjes per dag. De dosis van beide producten dient getitreerd te worden naargelang de respons van de patiënt.

Indien geen beterschap of bij nevenwerkingen met macrogolpreparaten, verander naar lactulose.

Switch bij uitblijven van beterschap naar lactulose siroop (670 mg/ml) of poeder in zakjes van 6 gram of 12 gram. De startdosis is 15-45 ml siroop of 12-30 g poeder in één of twee dosissen.
Bij de beslissing over het type laxeermiddel, is de voorkeur van de patiënt eveneens van belang. Indien de patiënt problemen heeft met eventuele bijwerkingen of de smaak van een bepaald product, kan tussen de verschillende vermelde opties gewisseld worden.

Indien hierbij geen beterschap bereikt wordt, voeg natrium picosulfaat of bisacodyl toe of verander naar natrium picosulfaat of bisacodyl.
Indien met de vorige producten geen beterschap werd bekomen, kan best veranderd worden naar een laxativum met een ander werkingsmechanisme.
Natrium picosulfaat is een osmotisch en stimulerend laxativum dat effectief is en goed getolereerd wordt voor een korte periode voor de behandeling van chronische obstipatie. De dosis van dit product is 5-10 mg eenmaal per dag.
Bisacodyl is een contact laxativum. De dosis van dit product is 5-10 mg eenmaal per dag, bij voorkeur 's avonds.
Indien er nog steeds geen beterschap bestaat, kunnen sennosiden of andere osmotisch werkende laxantia (zoals bijvoorbeeld magnesiumoxide 2-5 gram per dag). Met deze middelen is er veel praktijkervaring, maar wetenschappelijke onderbouwing is eerder beperkt.

Een mini-klysma kan ernstige obstipatie verbeteren. Indien nodig kan een hoog-volume water klysma gebruikt worden, maar hierbij bestaat een klein risico voor perforatie.
Indien uit anamnese en klinisch onderzoek een fecale impactie wordt vermoed, kan gekozen worden voor een klysma:
- Natriumfosfaat, klysma 133 ml; eenmaal per dag
- Natriumdocusaat/glycerol, klysma 1 mg/ml docusaat, glycerol 85% 100 ml; eenmaal per dag
- 12 mg/g docusaat, glycerol 35%, tube 10 g; één tube per dag
- Natriumdocusaat/sorbitol, klysma 120 ml; eenmaal per dag

Bij deze producten is er een contra-indicatie voor mensen met nierinsufficiëntie.

Basis voor de aanbeveling
Start met zwelmiddelen/vezelpreparaten. Grade 1C
Indien niet medicamenteuze adviezen niet geholpen hebben, wordt gestart met zwelmiddelen. Deze aanbeveling is vooral gebaseerd op expert opinion, omdat de huidige evidentie rond zwelmiddelen beperkt blijft.

De auteurs van de NHG richtlijn halen verschillende artikelen aan. In een systematische review van Brandt et al wordt gesteld dat enkel psylliumzaad bewezen effectief is (32). De aangehaalde studies hiervoor hadden een aantal beperkingen volgens de auteurs, zoals een suboptimale opzet, kleine patiëntenpopulaties en een korte duur. Op basis hiervan gaven ze uiteindelijk een graad B aan dit advies.

Petticrew et al stelt dat er geen comparatieve studies zijn die vezelpreparaten vergelijken met niet-bulk vormende laxantia. Daarom concludeert deze studie te beginnen met vezelpreraten, aangezien deze goedkoper zijn (18).

Fenn et al deed een eenzijdig geblindeerd onderzoek bij 201 patiënten die psylliumvezels onderzochten. Deze studie concludeerde dat psylliumvezels effectief zijn (59).
Ashraf et al deed ook een studie over psylliumvezels tegen placebo. De studie kwam tevens tot de conclusie dat psylliumvezels de defecatiefrequentie verhoogde (60).
Rouse et al 1991 deed een vergelijkende studie tussen psylliumvezels en lactulose bij 124 patiënten (61). Lactulose was iets effectiever in het verhogen van de defecatiefrequentie en het klinisch beeld, maar beide deden de constipatie significant verbeteren.
Bij NICE is deze stap eerste keuze bij het starten van medicatie voor constipatie. Zij verwijzen hier naar de artikels van Locke et al, Hsieh et el, Ginsberg et al en Paré et al (14–17).
Hsieh stelt in zijn artikel dat de studies over de verschillende medicamenteuze therapieën inconclusief zijn over wat de beste therapie is, gezien het beperkt aantal studies, de kleine studiegroepen en de methodologische beperkingen van de studies. Ze halen een systematische review aan die stelt dat zwelmiddelen de symptomen van constipatie (consistentie stoelgang, abdominale pijn) verbeteren (15).

Indien geen beterschap, switch naar een macrogolpreparaat met of zonder electrolyten. Controleer na 3 dagen tot 2 weken. Grade 1A
Hierover bestaat er een discrepantie tussen NHG en NICE. NHG stelt dat lactulose (een osmotisch werkend laxans) en macrogol (een volumevergrotend en osmotisch laxans) beide middelen van eerste-keuze zijn. Macrogol met en zonder electrolyten is even werkzaam. NICE verkiest macrogol boven lactulose en stelt dat lactulose pas gekozen dient te worden als macrogol niet voldoende werkt of verdragen wordt.

Om uitsluitsel te geven over het al dan niet vooropstellen van macrogol als eerste keuze laxeermiddel, werd een nieuwe zoekstrategie gebruikt. Pubmed werd geraadpleegd met de MeSH termen 'constipation' AND 'macrogol' OR 'treatment'. Er werd een limiet ingevoerd (publicatiedatum na het jaar 2000) en er werden enkel artikels weerhouden die macrogol en lactulose onderling vergeleken hadden. Zo werden er 19 artikels weerhouden; een overzicht hiervan is te vinden in onderstaande tabel.

Auteur	**Study design**	**Conclusie**
Lee-Robichaud et al (27)	Meta-analyse	Macrogol beter dan lactulose
CADTH	Review van systematische reviews	Macrogol beter dan lactulose
Carlin et al (62)	Literatuurstudie	Macrogol beter dan lactulose
Attar et al (37)	Randomized comparative trial	Macrogol beter dan lactulose
Bouhnik et al (38)	Randomized, parallel-group trial	Niet conclusief
Treepongkaruna et al (63)	Randomized, double-blind study	Macrogol beter dan lactulose
Candy et al (64)	Randomized, double-blind comparison	Macrogol beter dan lactulose
Dupont et al (65)	Randomized, double-blind study	Macrogol beter dan lactulose
Menacho et al (66)	Double-blind prospective study	Macrogol beter dan lactulose
Taylor et al (67)	/	Macrogol meer kosteneffectief (in UK)
Christie et al (68)	Analyse van een single-blind randomized trial	Macrogol 'dominant' t.o.v. lactulose
Guest et al (69)	Modelling study	Macrogol meer kosteneffectief
Fritz et al (70)	/	Macrogol beter dan lactulose

Jouët et al (71)	Randomized, double-blind crossover study	Lactulose beter dan macrogol
Ohlén et al (72)	Systematic literature review	Niet conclusief
Belsey et al (73)	Systematic review and meta analysis	Macrogol beter dan lactulose
Guest et al (74)	/	Macrogol meer kosteneffectief
Voskuijl et al (75)	Double-blind randomized controlled trial	Macrogol beter dan lactulose
Gremse et al (76)	Unblinded, randomized crossover study	Macrogol beter dan lactulose
Katelaris et al (77)	Systematic review	Macrogol met of zonder elektrolyten is gelijk

Zoals hierin te zien is, kwamen de meeste artikels tot de conclusie dat macrogol te verkiezen is boven lactulose als laxeermiddel. Zo stelde Lee-Robichaud et al dat er een toename is van stoelgangsfrequentie, verbetering van vorm en consistentie en een vermindering van abdominale pijn was bij macrogol, ten opzichte van lactulose (27). Een gelijkaardige conclusie werd gemaakt door de review van de Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, en Belsey et al (73).
In Carlin et al werden beide middelen efficiënt bevonden, maar was macrogol toch meer effectief en dus eerste keuze (62). Attar et al vonden in hun gerandomiseerde studie van 115 patiënten, dat macrogol in lage dosis effectiever was en beter getolereerd werd dan lactulose (37).

Er werden ook een aantal studies weerhouden waarbij de effectiviteit van macrogol en lactulose bij kinderen werden vergeleken. Ook hier werd bij een groot aantal van de artikels een betere werking gevonden van macrogol tegenover lactulose. Enkel in de studie van Gremse et al werd er geen voorkeur gegeven voor macrogol of lactulose (76). Er werd wel vermeld dat de transit tijd bij macrogol sterk verminderd was ten opzichte van deze bij lactulose. Hoewel het bij deze studies telkens gaat over kinderen, geven ze toch ook een indicatie van de superioriteit van macrogol tegenover lactulose.

In een dubbel-blinde, gerandomiseerde, prospectieve studie van Menacho et al, werd gekeken naar macrogol en lactulose als voorbereiding voor een colonoscopie (84). Lactulose bleek even effectief als macrogol, maar macrogol werd beter getolereerd en kreeg daarom ook hier de voorkeur .

Naast artikels over de werking van beide producten, werden ook een aantal artikels weerhouden in verband met de kosteneffectiviteit. In de Britse studie van Taylor et al werd de kosteneffectiviteit omgezet naar een winst in ‘quality-adjusted life years’ (67). Hier werd gesteld dat macrogol meer kosteneffectief is dan lactulose. Een andere studie, eveneens Brits, toonde een verminderde kost van macrogol tegenover lactulose in het Verenigd Koninkrijk (74). Tenslotte werd ook een studie in kosteneffectiviteit vanuit België gevonden (69). Deze studie stelde dat macrogol bij ons meer kosteneffectief is dan lactulose, en bovendien kostneutraal voor de patiënt.

De enige studie waarbij een voorkeur werd gegeven voor lactulose, was die van Jouët et al (71). Hierin werd een versnelde transit gevonden bij lactulose tegenover macrogol.

Op basis van alle voorgaande evidentie, werd beslist om deze aanbeveling aan te passen en te kiezen voor macrogol als eerste-keuze bij constipatie en lactulose als tweede-keuze.

Voor de dosis van diverse laxantia geeft NHG specifieke richtlijnen en de NICE richtlijn, meer algemene richtlijnen. De NICE richtlijn stelt dat de dosis, keuze en eventueel combinatie van laxantia dient aangepast te worden aan de ernst van de symptomen, de snelheid waarmee de symptomen moeten beter worden, de respons op voorop ingestelde behandeling en individuele voorkeur. De dosis dient tevens gradueel opgehoogd te worden (of gradueel verminderd te worden) tot dat de patiënt één à twee zachte defecaties heeft per dag (14–17,21,22).

Indien geen beterschap of bij nevenwerkingen met macrogolpreparaten, verander naar lactulose. **Grade 1A**

Voor de richtlijn NHG obstipatie zijn macrogol en lactulose beide middelen van eerste keuze. De NHG richtlijn stelt wel dat indien één middel van eerste-keuze niet werkt of niet verdragen wordt, dat dan een ander middel van eerste-keuze wordt voorgeschreven (5). Zij verwijzen hiervoor naar een aantal studies die de effectiviteit van beide laxativa bevestigen.

Een systematische review uitgevoerd door Brandt et al kijkt naar de resultaten van 7 verschillende RCT's (32). Vijf RCT's bekeken het verschil tussen macrogol en placebo, de twee overige RCT's vergeleken macrogol en lactulose. De conclusie van deze review is dat zowel macrogol als lactulose effectief zijn bij de behandeling van constipatie.

Een tweede systematische review van Cash et al haalt 16 RCT's aan die macrogol en lactulose onderzoeken (33). Tien RCT's beschrijven het effect van lactulose. Ze stellen dat lactulose effectiever is dan placebo, maar minder effectief dan poly-ethyleen glycol. Er waren geen statistisch significante verschillen in nevenwerkingen tussen lactulose en placebo of lactulose en vergelijkbare laxantia. De meest vermeldde nevenwerkingen bij lactulose zijn: abdominale pijn, opgeblazen gevoel, diarree en excessieve gasproductie. Zes RCT's van matige kwailiteit onderzochten de effectiviteit van macrogol. Macrogol was significant meer effectief dan placebo in vier van de vijf studies tegen placebo en matig meer effectief dan lactulose in één studie. De meest vermelde nevenwerking was diarree.

Twee gerandomiseerde onderzoeken van respectievelijk Bouhnik et al en Attar et al vergeleken macrogol en lactulose bij in totaal 177 patiënten (37,38). In de studie van Bouhnik werden geen significante verschillen gevonden tussen beide producten. Attar et al concludeerden dat er een iets hogere defecatiefrequentie werd gevonden voor macrogol.

Sanders en Bass voerden twee dubbelblinde onderzoeken bij in het totaal 71 patiënten (40,41). Beide toonden een significante verbetering van lactulose ten opzichte van placebo. Bedenking bij het onderzoek van Bass is dat dit werd gesubsidieerd door de farmaceutische industrie.

De NICE richtlijn stelt ook als macrogol niet verdragen wordt of niet voldoende helpt, om dan met lactulose te proberen (6)(27). NICE verwijst hiervoor naar het artikel van Lee-Robichaud dat de voorkeur geeft aan macrogol, maar lactulose aanbeveelt als dit niet werkt.

Indien hierbij geen beterschap bereikt wordt, voeg natrium picosulfaat of bisacodyl toe of verander naar natrium picosulfaat of bisacodyl. Grade 2B
Wetenschappelijke onderbouwing hiervoor is beperkt. Deze kunnen oftewel in monotherapie overwogen worden of als additief.
Een dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde studie van 54 volwassen patiënten toonde een significant verschil in defecatie tussen bisacodyl en placebo (42). Deze populatie is vrij klein. Verder wetenschappelijk onderzoek is beperkt.
De NICE richtlijn stelt dat bisacodyl en natrium picosulfaat even effectief en even goed getolereerd worden. Zij haalt hiervoor een onderzoek aan van Kienzle-Horn et al Dit onderzoek bij 144 patiënten vergeleek beide middelen en was niet placebo gecontroleerd. Bisacodyl en natrium picosulfaat werden even effectief bevonden (49).

Een mini-klysma kan ernstige obstipatie verbeteren. Indien nodig kan een hoog-volume water klysma gebruikt worden, maar hierbij bestaat een klein risico voor perforatie. Grade 1A
De NHG richtlijn stelt dat rectale medicatie kan overwogen worden indien orale laxantia onvoldoende zijn of indien een fecale impactie vermoed wordt. Ze stellen dat er weinig wetenschappelijke onderbouwing is, maar dat er wel veel praktijkervaring is. Enkele studies worden aangehaald.
Mendoza deed een systematische review naar case reports met klysma's. 39 artikelen tussen 1957 en 2007 werden weerhouden. De meest gerapporteerde bijwerkingen waren stoornissen in de water- en elektrolythuishouding, zoals hyperfosfatemie, hypocalciëmie, hypernatriëmie, hypokaliëmie en metabole acidose (78). Over de effectiviteit van een mini-klysma werd geen besluit geformuleerd omdat dit niet het opzet was van het onderzoek.
Bongers deed een derdelijns gerandomiseerd onderzoek bij 100 kinderen. Behandeling met klysma's werd vergeleken met conventionele therapie met voorlichting, gedragstraining en orale laxantia. De klysma's worden beschouwd als een toegevoegde waarde ten op zichte van conventionele therapie (79).
De NHG richtlijn stelt dat macrogol in hoge dosissen tevens gebruikt kan worden ter behandeling van een fecale impactie. Zij verwijst hiervoor naar het farmacotherapeutisch kompas van 2009.

Fase 3: Implementatiefase

Stap 8: Peer review

Resultaten vragenlijst:
Hier worden enkel de resultaten van de onderdelen: niet-medicamenteuze behandeling en medicamenteuze behandeling besproken.

NIET-MEDICAMENTEUZE BEHANDELING			
Welke niet-medicamenteuze adviezen?			
Voldoende vochtinname	10/10	6/6	
Vezelrijke voeding	10/10	6/6	
Lichaamsbeweging	9/10	6/6	
Adviezen ivm defecatie	2/10	1/6	
Patiëntenbrief	3/10	1/6	
Andere, namelijk	0/10	0/6	
Welke medicatie werkt constipatie in de hand?			
NSAIDs	0/10	1/6	
Anticholinergica	8/10	4/6	
Antihistaminica	1/10	0/6	

Antidepressiva: vnl TCA's + sertraline	2/10	3/6	
Ijzersupplementen	7/10	6/6	
Opiaten	10/10	6/6	
Calciumantagonisten (verapamil/diltiazem)	0/10	2/6	
Betablokkers	0/10	0/6	
Wordt constipatie inducerende medicatie nagekeken en indien mogelijk vervangen/geschrapt?			
Ja	3/10	2/6	
Nee	2/10	2/6	
Soms	5/10	2/6	

Welke niet-medicamenteuze adviezen?
Als we naar de niet-medicamenteuze behandeling kijken in onze peer review, blijkt dat iedereen vochtinname en vezelrijke voeding aanraden aan de patiënt. 15 van de 16 artsen raden ook lichaamsbeweging aan. Dit zijn drie belangrijke medicamenteuze adviezen en het is zeer positief dat deze zo consistent aanbevolen worden. Het advies in verband met defecatie wordt minder aangeraden, slechts 3 van de 16 artsen doet dit. Ook een patiëntenbrief wordt pas meegegeven bij een minderheid van de peer review groep.

Welke medicatie werkt constipatie in de hand?
Deze vraag peilt naar de kennis omtrent obstipatie-inducerende medicatie. Alle opgesomde medicatie kan constipatie geven. Het valt voorop dat klassieke gekende obstipatie-inducerende medicatie er uit gehaald wordt, namelijk anticholinergica (12/16), ijzersupplementen (13/16) en opiaten (16/16). De andere medicatie worden veel minder of niet aangeduid als obstipatie-inducerend, hoewel ook deze in meer of mindere mate obstipatie kunnen veroorzaken.

Wordt constipatie inducerende medicatie nagekeken en indien mogelijk vervangen/geschrapt?
Als we kijken of obstipatie-inducerende medicatie vervangen of geschrapt wordt indien mogelijk zien we dat ongeveer een derde (5/16) dit consistent doet, een deel doet dit soms (7/16) en een vierde (4/16). Deze steekproef is natuurlijk te klein om hierover uitspraken te doen, maar het zou een indicatie kunnen zijn dat aan deze kernboodschap meer aandacht gegeven dient te worden. Anders kan het zijn dat het vervangen/schrappen van medicatie niet zo eenvoudig is.

MEDICAMENTEUZE BEHANDELING			
Welke medicamenteuze behandeling bij constipatie met krampen?			
Colofiber	1/10	1/6	
Lactulose	5/10	4/6	
Sorbitol	1/10	2/6	
Forlax	5/10	2/6	
Movicol	10/10	6/6	
Dulcolax	2/10	3/6	
Paracetamol	4/10	0/6	
Buscopan	3/10	1/6	
Enterol	2/10	2/6	
Andere, namelijk	2/10	0/6	Microlax Tempocol bij buikpijn
Rekening houden met prijs van laxantia?			
Ja	3/10	4/6	

Nee	2/10	1/6	
Soms	5/10	1/6	
Welke behandeling bij fecale impactie?			
Macrogol in hoge dosis	6/10	4/6	
Rectale laxantia (cleen enema 133 ml)	3/10	2/6	
Mini-klysma (microlax 5 ml)	7/10	3/6	
Andere, namelijk	1/10	1/6	Rectale laxantia + aanvullend lage dosis macrogol Fleet

Welke medicamenteuze behandeling bij constipatie met krampen?
Een groot aantal verschillende medicaties worden voorgeschreven. Movicol® wordt door iedereen reeds voorgeschreven (16/16). Forlax® (7/16) en Lactulose® (9/16) zijn de tweede meest voorgeschreven medicaties. Opvallend is dat een vezelpreparaat als colofiber nauwelijks wordt voorgeschreven (2/16). Daarnaast worden Sorbitol® (3/16) en Dulcolax® (5/16) af en toe voorgeschreven. Paracetamol® (4/16), Buscopan® (4/16) en Tempocol® (1/16) worden soms voorgeschreven bij klachten van buikpijn/krampen. Enterol® wordt tevens af en toe voorgeschreven bij obsipatie (4/16).

Rekening houden met prijs van laxantia?
De meerderheid van de artsen houdt (soms) rekening met de prijs van laxantia (13/16). Drie artsen vermelden dat ze hier geen rekening mee houden.

Welke behandeling bij fecale impactie?
Macrogol in hoge dosissen is een veel gekozen behandeling voor een fecale impactie (10/16). Rectale laxantia worden door ongeveer een derde van de artsen voorgeschreven (5/16). Een mini-klysma zoals bijvoorbeeld microlax 5 ml, wordt tevens door een groot deel van de artsen gebruikt (10/16).
Rectale laxantia gevolgd door macrogol in lage dosissen is een behandeling die één arts aanhaalde. Een andere vermeldde nog Fleet, maar deze kan mee ingepast worden bij rectale laxantia in principe.

Resultaten toepasbaarheid:

Niet-medicamenteuze behandeling			
	G1	G2	Opmerkingen
Zeker toepasbaar	5/10	0/4	'Niet standaard controle na 2 weken' 'meer specifieke aanbevelingen' 'Als na 2 weken geen effect => terugkomen' 'Voeg toe + toename in functie van wat patiënt al deed?' 'Patiënt zelf het initiatief laten nemen om terug te komen' 'Meer specificaties voor lichaamsbeweging, vocht en vezels'
Toepasbaar	5/10	4/4	
Neutraal	0/10	0/4	
Niet toepasbaar	0/10	0/4	
Helemaal niet toepasbaar	0/10	0/4	
Medicamenteuze behandeling			
Zeker toepasbaar	5/10	0/5	Vermelden na hoeveel tijd een behandeling verbetering moet geven of wanneer overgegaan kan worden naar
Toepasbaar	5/10	4/5	
Neutraal	0/10	1/5	

Niet toepasbaar	0/10	0/5	de volgende stap
Helemaal niet toepasbaar	0/10	0/5	'3 dagen tot 2 weken is een brede periode' 'Bij 5C teveel bijkomende informatie' 'Wanneer start je 5A?' 'Wat is "ernstige" obstipatie?' 'Wat is een korte periode?' 'Misschien concreter: dosis/duur' 'Concreter: bijvoorbeeld met dosering'

Van de tweede groep werden enkele vragen niet ingevuld, namelijk toepasbaarheid niet-medicamenteuze adviezen (2x) en medicamenteuze adviezen (1x). Het is niet duidelijk waarom dit gebeurd is.
Als we de resultaten in zijn geheel bekijken, dan zijn de niet-medicamenteuze kernboodschappen voor 5 van de 14 'zeker toepasbaar' en voor 9 van de 14 'toepasbaar'.
De opmerkingen die zowel schriftelijk als mondeling werden voorgedragen waren:

- Adviezen zijn niet specifiek genoeg
    - Hoeveel vochtinname, hoeveel lichaamsbeweging, hoeveel vezels?
- Indien er reeds voldoende vocht/vezels/lichaamsbeweging is bij de patiënt, dienen deze adviezen dan nog steeds aangeraden te worden?
- Laat de patiënt zelf het initiatief nemen om te terug te keren na twee weken.

In discussie met mijn collega's hebben we besloten de kernboodschappen te behouden. Dit omwille van de volgende redenen:

- De kernboodschappen betreffende vocht, vezels en lichaamsbeweging zijn kort en duidelijk. In de toelichting van de richtlijn (die mondeling meegedeeld was aan de leden van de peer review, maar die voor hen niet voorhanden was) staat de uitleg betreffende de hoeveelheid vocht, vezels en lichaamsbeweging. De kernboodschappen dienen enkel de essentie weer te geven.
- In de toelichting staat tevens dat indien de patiënt reeds voldoende vezels en vocht inneemt en reeds aan lichaamsbeweging doet, toename van de adviezen geen zin heeft. Ook hier dezelfde argumenten dat dit wordt besproken in de toelichting enerzijds en dat anderzijds dit voldoende logisch lijkt om zo toch onze kernboodschap kort en bondig te houden.
- De laatste kernboodschap om te controleren na twee weken werd ook behouden. De klemtoon van deze richtlijn ligt op de twee weken die een periode aangeven waarna de niet-medicamenteuze adviezen dienen geëvalueerd te worden. Dit kan doormiddel van een consultatie, maar er kan ook afgesproken worden dat de patiënt dit zelf evalueert en indien het niet verbeterd is, dat hij terugkomt. Ons lijkt het niet nodig deze kernboodschap hiervoor aan te passen.

Voor de medicamenteuze adviezen hebben 5 van de 15 artsen gesteld dat ze 'zeker toepasbaar' is, 9 van de 15 artsen vinden de richtlijn 'toepasbaar'. Eén persoon gaf de score van 'neutraal' mee aan de adviezen. Ook hier bemerken we een overwegend advies. De volgende bemerkingen werden bediscussieerd:

- Specifieker zijn hoe lang een behandeling dient gecontinueerd te worden alvorens beterschap te verwachten of over te gaan naar de volgende stap.
- De periode van drie dagen tot twee weken is redelijk breed.

- De derde kernboodschap is te uitgebreid en de uitleg omtrent werking van 'sodium picosulfate' is overbodig.
- Wanneer wordt gestart met de eerste medicamenteuze richtlijn?
- Over het algemeen werd wederom gevraagd iets concreter te zijn.

Bij deze medicamenteuze adviezen werden sommige zaken aangepast, terwijl andere kernboodschappen ondanks enkele opmerkingen toch behouden bleven. Hier volgt de argumentatie:

- De eerste medicamenteuze richtlijn dient gestart te worden indien niet medicamenteuze adviezen niet geholpen hebben, na ongeveer twee weken. Dit wordt verder uitgelegd in de toelichting. Ook in de kernboodschappen lijkt dit onze een logische stap, waardoor we het er niet meer expliciet willen inzetten.
- De opmerking dat de periode van drie dagen tot twee weken te breed zou zijn hebben we tevens besproken, maar niet aangepast. Ook dit wordt nader toegelicht. Elke patiënt dient individueel bekeken te worden en de dosis en keuze van laxativum dient aangepast te worden aan het beloop van de klachten, de nevenwerkingen en de voorkeur van de patiënt. Dit is niet eenvoudig samen te vatten in één richtlijn. De periode van drie dagen tot twee weken is dus een richtlijn, maar de klinische expertise van de arts is dus belangrijk om in te schatten wanneer een controle nodig is.
- De derde kernboodschap is inderdaad niet goed opgesteld en de uitleg omtrent de werking van 'sodium picosulfate' is overbodig en behoort niet tot de essentie. De kernboodschap werd bondiger herschreven.
- De vraag om meer specifiek te zijn, was niet evident. Even werd getwijfeld om toch dosissen toe te voegen, maar deze staan bij de toelichting. De dosis dient individueel getitreerd te worden naar het klinisch beeld van de patiënt en zijn evolutie. Het belangrijkste voor de kernboodschap is welk prepraat wordt aangeraden.

Daarnaast werd in de richtlijn en de geciteerde evidentie nog eens doorgenomen. De kernboodschappen werden aangepast.

Start met macrogol zonder electrolyten. Controleer na 3 dagen tot 2 weken. **Grade 1A**
Indien geen beterschap, geef macrogol met electrolyten of lactulose. **Grade 1A**
Indien hierbij geen beterschap bereikt wordt, kan sodium picosulfate gebruikt worden. Het verhoogt de colon motiliteit en absorptie van water. Het is effectief, maar mag enkel voor een korte periode gebruikt worden. Het contactlaxativum bisacodyl kan ook overwogen worden. **Grade 2B**
Een miniklysma kan ernstige obstipatie verbeteren. Indien nodig kan een hoog-volume water klysma gebruikt worden, maar hierbij bestaan een klein risico voor perforatie. **Grade 1A**

Dit zijn de gebruikte richtlijnen voor de peer review, deze werden na revisie verder geadapteerd naar:

Start met zwelmiddelen/vezelpreparaten **Grade 1C**
Indien geen beterschap, switch naar een macrogolpreparaat met of zonder electrolyten. Controleer na 3 dagen tot 2 weken. **Grade 1A**
Indien geen beterschap of bij nevenwerkingen met macrogolpreparaten, verander naar lactulose. **Grade 1A**
Indien hierbij geen beterschap bereikt wordt, voeg natrium picosulfaat of bisacodyl toe of verander naar natrium picosulfaat of bisacodyl. **Grade 2B**
Een mini-klysma kan ernstige obstipatie verbeteren. Indien nodig kan een hoog-volume water klysma gebruikt worden, maar hierbij bestaat een klein risico voor perforatie. **Grade 1A**

Stap 9: Formuleren van praktijkconsensus

Na deze peer review, werd een implementatie van de richtlijn opgestart in de praktijk. Hiervoor werd een checklist gemaakt (zie bijlage), die ernstige aandoeningen uitsluit en een flowchart (zie bijlage), die stapsgewijs een benadering biedt voor de behandeling van obstipatie. Tijdens een vergadering werden de deelnemende artsen ingelicht over het implementatieproject. Eerst werd de richtlijn obstipatie in zijn geheel toegelicht aan de hand van een presentatie en de kernboodschappen werden besproken. De in- en exclusiecriteria van de patiënten werden uitgelegd en de flowchart werd toegelicht. De artsen werd gevraagd alle patiënten die voldeden aan de diagnose obstipatie te behandelen volgens de richtlijn en deze op te slaan in het medisch programma. Dit project begon op 13 maart tot en met 12 april.

Na deze maand werden de deelnemende artsen wederom bijeen geroepen. Er werden negen casussen met obstipatie weerhouden. Deze casussen werden nagekeken door mij en werd in het bijzonder gelet op waar er afgeweken werd van de besproken richtlijn. In meerdere casussen viel mij op dat de stap van vezelpreparaten werd overgeslagen. Daarnaast werd vaak niet twee weken afgewacht met niet-medicamenteuze adviezen. De gekozen casus betrof een 28-jarige mannelijke patiënt met chronische obstipatie sinds een viertal maanden die varieerde in intensiteit. Bij deze patiënt werd meteen overgegaan op een macrogol preparaat (movicol®).

De praktijkconsensus heeft als doel één kernboodschap te identificeren die niet volledig toegepast wordt of waar discussie rond bestaat. In dit geval dus de kernboodschap om te starten met vezelpreparaten. In mijn praktijk werd deze stap overgeslagen en meteen gestart met een macrogolpreparaat (movicol® en forlax®). Toen ik mijn collega's hier mee confronteerde werden dit toegegeven, de volgende argumentatie voor hun handelen:

- De patiënt heeft vaak reeds huis-tuin-keuken middeltjes geprobeerd, waaronder inname van extra vezels.
- Vezelpreparaten worden niet beschouwd als medicatie.
- De patient wil sneller beterschap, de termijn van twee weken niet-medicamenteuze adviezen is te lang.
- Minder ervaring en vertrouwen met vezelpreparaten.
- Er bestaat geen bewijs van superioriteit van vezelpreparaten ten op zichte van macrogolpreparaten.
- De prijs voor vezelpreparaten is duurder dan de generieke producten voor macrogol 3350 met electrolyten.

Uit deze overwegingen werd besloten als praktijkconsensus te starten met een macrogolpreparaat en de niet-medicamenteuze adviezen duidelijk te herhalen, vooral met als doeleinde recidieven te voorkomen.

Praktijkconsensus

Start met een macrogolpreparaat. Bespreek niet-medicamenteuze adviezen ter verbetering van de klachten en preventie van recidief.

Stap 10: Finaal nazicht door leescommissie

Ik stond achter de praktijkconsensus, gezien het voor de aanpak van de artsen en de patiëntenpopulatie me een goede oplossing lijkt, maar ik verkies de aanbevolen

kernboodschappen niet verder te adapteren, gezien ze toch gestoeld is op beperkte evidentie én een consensus van experten.

Discussie

Het opzet van deze masterproefthesis was de Duodecim richtlijn obstipatie bij te werken naar de hedendaagse evidentie en aan te passen aan de Belgische zorgcontext. Zonodig diende de richtlijn geadapteerd te worden. Deze thesis handelt over de behandeling.

In een eerste fase werd de huidige richtlijn van Duodecim geëvalueerd (1). De literatuur werd systematisch doorzocht en zes richtlijnen werden weerhouden. Deze werden gescreend en beoordeeld volgens AGREE II (8). De NHG richtlijn en de NICE richtlijn werden weerhouden, voornamelijk omdat deze richtlijnen het hoogste scoorden voor 'rigour of development', waardoor ze het meest als betrouwbaar konden beschouwd worden (5,6). Ze zijn tevens overzichtelijk en volledig.

In een tweede fase werd op basis van deze twee weerhouden richtlijnen en de op basis van aanvullende wetenschappelijke evidentie, de Duodecim richtlijn obstipatie geadapteerd. Er bestond een discrepantie tussen de verschillende richtlijnen: in de oorspronkelijke Duodecim richtlijn werden de verschillende medicamenteuze behandelingsmodaliteit opgesomd, zonder een duidelijk onderscheid te maken in volgorde waarin deze behandeling opgestart of verkozen dienen te worden. De NHG richtlijn kiest voor vezelpreparaten als eerste keuze, maar beschouwd deze als niet-medicamenteus. Vervolgens kon gekozen worden tussen een macrogolpreparaat of lactulose. De NICE richtlijn stelt als eerste keuze vezelpreparaten voor en beschouwd deze als medicamenteus. Vervolgens kiezen zij voor een macrogolpreparaat, die zij duidelijk boven de lactulose stellen. Een nieuwe literatuurzoektocht op Pubmed werd uitgevoerd, waar bij uit meerdere onderzoeken blijkt dat macrogol inderdaad superieur bevonden wordt aan lactulose. Er zijn meerdere RCT's van betrouwbare kwaliteit die de macrogol superieur vinden ten opzichte van lactulose (cfr tabel p 29). Op basis van deze evidentie werd gekozen om de richtlijn te adapteren en een stapsgewijze benadering te verkiezen, waarbij eerst voor een vezelpreparaat gekozen wordt, vervolgens voor een macrogolpreparaat en als derde keuze lactulose. De verdere medicamenteuze aanpak blijft behouden, ondanks de beperkte bewijskracht van studies hieromtrent.

In een derde fase werd deze geadapteerde richtlijn beoordeeld. Hiervoor werd eerst een peer review gedaan in twee seminariegroepen. De peer review bestond uit twee delen. Het eerste deel peilde naar de huidige behandeling (pre-implementatie) van obstipatie. Als we kijken naar de resultaten van dit eerste deel van de peer review zijn er drie grote bemerkingen die mij opvallen in het kader van de adaptatie van de richtlijn:

- Bespreking van een normaal defecatiepatroon en het meegeven van schriftelijke instructies, bijvoorbeeld in de vorm van een patiëntenbrief is mogelijk een werkpunt waarin een richtlijn beterschap kan brengen.
- Kennis omtrent obstipatie-inducerende medicatie is beperkt.
- Vezelpreparaten, die volgens de geadapteerde richtlijn eerste keuze zijn in de behandeling van obstipatie, gezien hun bewezen werkzaamheid, hun kostprijs en beperkte nevenwerkingen, worden in deze peer review nauwelijks voorgeschreven.

In het tweede deel van de peer review werd gekeken naar de toepasbaarheid van de richtlijn. Deze werd over het algemeen hoog gescoord met de meeste deelnemers van de peer review die stelden dat de richtlijn toepasbaar was of zeer toepasbaar. Enkele bemerkingen lagen erin dat sommige boodschappen niet concreet genoeg zijn. Andere bemerkingen betrof één kernboodschap waarbij te veel additionele informatie werd gegeven. Voor de eerste bemerking werden geen aanpassingen gemaakt. De dosissen worden beschreven in de toelichting van de richtlijn. Daarnaast is het niet eenvoudig zeer specifieke richtlijnen te geven, aangezien de dosis individueel getitreerd dient te worden naar de klachten van de patiënt. Startdosissen en maximum dosissen staan beschreven.
Voor de tweede opmerking werd een kernboodschap geadapteerd zodat ze meer concreet was en meer toespitst op de kern van de aanbeveling.

Tot slot werd er een implementatieproject opgestart in de huisartsenpraktijk. De opmerkingen van de deelnemende artsen betreffende de richtlijn waren de volgende:

- twee weken niet-medicamenteuze adviezen is een te lange termijn. De patiënt komt vaak al naar de arts nadat hij reeds huis-tuin-en-keukenmiddeltjes heeft geprobeerd en verwacht een snellere oplossing.
- Patiënt neemt meestal al extra vezels in.
- Vezelpreparaten zijn niet goedkoper dan de generieke macrogol 3350 met electrolyten.

Op basis hiervan werd een praktijk consensus afgesproken waarbij de kernboodschap betreffende te starten met vezelpreparaten veranderd wordt naar het starten met een macrogolpreparaat. Vezelpreparaten zijn niet effectiever bevonden dan macrogol uit wetenschappelijk onderzoek, zijn niet goedkoper en in mijn praktijk bestond minder ervaring en vertrouwen in deze preparaten.

Na revisie besloot ik deze praktijkconsensus niet door te trekken naar een adaptatie van de richtlijn. Ondanks dat wetenschappelijke evidentie omtrent vocht, vezels en lichaamsbeweging inconclusief is, zijn er beperkte aanwijzingen die stellen dat dit helpt. Daarnaast zijn er experten die achter deze aanpak staan. Hiervoor dient eventueel een mentaliteitswijziging te gebeuren bij de patiënt, die steeds een medicament verwacht, maar ik denk als er consistent twee weken niet-medicamenteuze adviezen gegeven worden en deze door de patiënt goed gevolgd worden, dat bij een meerderheid de constipatie reeds veel beter zou zijn. Een mogelijkheid is dat de patiënt deze adviezen überhaupt niet goed opvolgt, wat de oorzaak kan zijn van het beperkte effect van deze adviezen.
Ook vezelpreparaten werden behouden als eerste keuze van behandeling. Hiermee is veel praktijkervaring en uit onderzoek geeft dit verbetering van de obstipatieklachten.

<u>Conclusie</u>
De Duodecim-richtlijn obstipatie werd geadapteerd. In het bijzonder werd een stapsgewijze benadering voorzien voor de medicamenteuze behandeling van obstipatie. Uit de implementatie kwam naar voren dat er minder praktijkervaring bestaat met vezelpreparaten en dat twee weken wachten alsvorens niet-medicamenteuze adviezen te beoordelen wordt beschouwd als een lange periode. De uiteindelijke aanbevelingen die voorgelegd zullen worden aan de leescommissie voor beoordeling zijn de volgende:

Niet-medicamenteuze behandeling

1. Voeg vezels toe aan het dieet en zorg voor een voldoende inname van vloeistoffen. **Grade 1C**
2. Zorg voor een toename van fysieke activiteit. **Grade 1C**
3. Zorg voor een regelmatige defecatie en stel defecatie niet uit. **Grade 1C**
4. Obstipatie-inducerende geneesmiddelen worden gestopt of hun dosissen worden verminderd indien mogelijk. **Grade 1C**
5. Controleer na twee weken of voorlichting en niet-medicamenteuze adviezen geholpen hebben. **Grade 1C**

Medicamenteuze behandeling

Start met zwelmiddelen/vezelpreparaten **Grade 1C**

Indien geen beterschap, switch naar een macrogolpreparaat met of zonder electrolyten. Controleer na 3 dagen tot 2 weken. **Grade 1A**

Indien geen beterschap of bij nevenwerkingen met macrogolpreparaten, verander naar lactulose. **Grade 1A**

Indien hierbij geen beterschap bereikt wordt, voeg natrium picosulfaat of bisacodyl toe of verander naar natrium picosulfaat of bisacodyl. **Grade 2B**

Een mini-klysma kan ernstige obstipatie verbeteren. Indien nodig kan een hoog-volume water klysma gebruikt worden, maar hierbij bestaat een klein risico voor perforatie. **Grade 1A**

Referenties

1. Perttu A. Obstipation in the adult. EBM Guidel. 2013 Jun 24;

2. Bharucha AE, Dorn SD, Lembo A, Pressman A. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on Constipation. Gastroenterology. 2013 Jan 1;144(1):211–7.

3. JBI. Management of constipation in older adults. Best Pract. 2008;12(7).

4. Rao S, Sifuentes H. Constipation. BMJ Best Practice; 2014.

5. Diemel J, van den Hurk A, Muris J, Pijpers M, Verheij A, Kurver M. NHG-Standaard Obstipatie. Huisarts En Wet. 2010;53(9):484–98.

6. NICE Guidelines Constipation. NICE Guidelines; 2015.

7. Lindberg G, Hamid SS, Malfertheiner P, Thomsen OO, Fernandez LB, Garisch J, et al. World Gastroenterology Organisation global guideline: Constipation--a global perspective. J Clin Gastroenterol. 2011 Jul;45(6):483–7.

8. Brouwers M, Kho M, Browman G. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. Can Med Assoc J. 2010 Dec;182:839–42.

9. Lembo A, Camilleri M. Chronic constipation. N Engl J Med. 2003 Oct 2;349(14):1360–8.

10. Tramonte SM, Brand MB, Mulrow CD, Amato MG, O'Keefe ME, Ramirez G. The treatment of chronic constipation in adults. A systematic review. J Gen Intern Med. 1997 Jan;12(1):15–24.

11. Muris JW, Mathus-Vliegen E, Voorn T. Gastro-enterologie. 7th ed. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2007.

12. Bi L, Triadafilopoulos G. Exercise and gastrointestinal function and disease: an evidence-based review of risks and benefits. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. 2003 Sep;1(5):345–55.

13. De Schryver AM, Keulemans YC, Peters HP, Akkermans LM, Smout AJ, De Vries WR, et al. Effects of regular physical activity on defecation pattern in middle-aged patients complaining of chronic constipation. Scand J Gastroenterol. 2005 Apr;40(4):422–9.

14. Locke GR, Pemberton JH, Phillips SF. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: guidelines on constipation. Gastroenterology. 2000 Dec;119(6):1761–6.

15. Hsieh C. Treatment of constipation in older adults. Am Fam Physician. 2005 Dec 1;72(11):2277–84.

16. Ginsberg DA, Phillips SE, Wallace J, Josephson KL. Evaluating and managing constipation in the elderly. Urol Nurs. 2007 Jun;27(3):191–200, 212; quiz 201.

17. Paré P, Bridges R, Champion MC, Ganguli SC, Gray JR, Irvine EJ, et al. Recommendations on chronic constipation (including constipation associated with irritable bowel syndrome) treatment. Can J Gastroenterol. 2007 Apr;21(Suppl B):3B–22B.

18. Petticrew M, Rodgers M, Booth A. Effectiveness of laxatives in adults. Qual Health Care QHC. 2001 Dec;10(4):268–73.

19. American College of Gastroenterology Chronic Constipation Task Force. An evidence-based approach to the management of chronic constipation in North America. Am J Gastroenterol. 2005;100 Suppl 1:S1–4.

20. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. Gastroenterology. 2006 Apr;130(5):1480–91.

21. MeReC. The management of constipation. MeReC Bull. 2004a;14(6):22–5.

22. COMPASS. COMPASS therapeutic notes on the management of chronic constipation in primary care. Central Services Agency; 2012.

23. Heaton K. Understanding your bowels. Dorset: Family Doctor Publications Limited; 2006.

24. Stacewicz-Sapuntzakis M, Bowen PE, Hussain EA, Damayanti-Wood BI, Farnsworth NR. Chemical composition and potential health effects of prunes: a functional food? Crit Rev Food Sci Nutr. 2001 May;41(4):251–86.

25. Wilson LA. Understanding bowel problems in older people: Part 2. Nurs Older People. 2005 Dec;17(9):24–9.

26. Emly M, Rochester P. A new look at constipation management in the community. Br J Community Nurs. 2006 Aug;11(8):326, 328–32.

27. Lee-Robichaud H, Thomas K, Morgan J, Nelson RL. Lactulose versus Polyethylene Glycol for Chronic Constipation. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jul 7;(7):CD007570.

28. Kennedy T, Rubin G, Jones R. Irritable bowel syndrome. Clin Evid. 2004 Jun;(11):615–25.

29. Dimidi E, Christodoulides S, Fragkos KC, Scott SM, Whelan K. The effect of probiotics on functional constipation in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Clin Nutr. 2014 Oct 1;ajcn.089151.

30. Acosta A, Camilleri M. Prokinetics in Gastroparesis. Gastroenterol Clin. 2015 Mar 1;44(1):97–111.

31. Yiannakou Y, Piessevaux H, Bouchoucha M, Schiefke I, Filip R, Gabalec L, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Prucalopride in Men With Chronic Constipation. Am J Gastroenterol. 2015 May;110(5):741–8.

32. Brandt LJ, Prather CM, Quigley EMM, Schiller LR, Schoenfeld P, Talley NJ. Systematic review on the management of chronic constipation in North America. Am J Gastroenterol. 2005;100 Suppl 1:S5–S21.

33. Cash BD, Lacy BE. Systematic Review: FDA-Approved Prescription Medications for Adults With Constipation. Gastroenterol Hepatol. 2006 Oct;2(10):736–49.

34. Corazziari E, Badiali D, Bazzocchi G, Bassotti G, Roselli P, Mastropaolo G, et al. Long term efficacy, safety, and tolerabilitity of low daily doses of isosmotic polyethylene glycol electrolyte balanced solution (PMF-100) in the treatment of functional chronic constipation. Gut. 2000 Apr;46(4):522–6.

35. DiPalma JA, Cleveland MB, McGowan J, Herrera JL. A comparison of polyethylene glycol laxative and placebo for relief of constipation from constipating medications. South Med J. 2007 Nov;100(11):1085–90.

36. Dipalma JA, Cleveland MV, McGowan J, Herrera JL. A randomized, multicenter, placebo-controlled trial of polyethylene glycol laxative for chronic treatment of chronic constipation. Am J Gastroenterol. 2007 Jul;102(7):1436–41.

37. Attar A, Lémann M, Ferguson A, Halphen M, Boutron MC, Flourié B, et al. Comparison of a low dose polyethylene glycol electrolyte solution with lactulose for treatment of chronic constipation. Gut. 1999 Feb;44(2):226–30.

38. Bouhnik Y, Neut C, Raskine L, Michel C, Riottot M, Andrieux C, et al. Prospective, randomized, parallel-group trial to evaluate the effects of lactulose and polyethylene glycol-4000 on colonic flora in chronic idiopathic constipation. Aliment Pharmacol Ther. 2004 Apr 1;19(8):889–99.

39. Wesselius-De Casparis A, Braadbaart S, Bergh-Bohlken GE, Mimica M. Treatment of chronic constipation with lactulose syrup: results of a double-blind study. Gut. 1968 Feb;9(1):84–6.

40. Sanders JF. Lactulose syrup assessed in a double-blind study of elderly constipated patients. J Am Geriatr Soc. 1978 May;26(5):236–9.

41. Bass P, Dennis S. The laxative effects of lactulose in normal and constipated subjects. J Clin Gastroenterol. 1981;3 Suppl 1:23–8.

42. Kienzle-Horn S, Vix J-M, Schuijt C, Peil H, Jordan CC, Kamm MA. Efficacy and safety of bisacodyl in the acute treatment of constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther. 2006 May 15;23(10):1479–88.

43. Quigley EMM, Vandeplassche L, Kerstens R, Ausma J. Clinical trial: the efficacy, impact on quality of life, and safety and tolerability of prucalopride in severe chronic constipation--a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther. 2009 Feb 1;29(3):315–28.

44. McNicol ED, Boyce D, Schumann R, Carr DB. Mu-opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Apr 16;(2):CD006332.

45. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn Obstipatie bij kinderen van 0 tot 18 jaar. 2010;

46. Koebnick C, Wagner I, Leitzmann P, Stern U, Zunft HJF. Probiotic beverage containing Lactobacillus casei Shirota improves gastrointestinal symptoms in patients with chronic constipation. Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol. 2003 Nov;17(11):655–9.

47. Yang Y-X, He M, Hu G, Wei J, Pages P, Yang X-H, et al. Effect of a fermented milk containing Bifidobacterium lactis DN-173010 on Chinese constipated women. World J Gastroenterol. 2008 Oct 28;14(40):6237–43.

48. De Paula JA, Carmuega E, Weill R. Effect of the ingestion of a symbiotic yogurt on the bowel habits of women with functional constipation. Acta Gastroenterol Latinoam. 2008 Mar;38(1):16–25.

49. Kienzle-Horn S, Vix J-M, Schuijt C, Peil H, Jordan CC, Kamm MA. Comparison of bisacodyl and sodium picosulphate in the treatment of chronic constipation. Curr Med Res Opin. 2007 Apr;23(4):691–9.

50. Suares NC, Ford AC. Systematic review: the effects of fibre in the management of chronic idiopathic constipation. Aliment Pharmacol Ther. 2011 Apr;33(8):895–901.

51. Wisten A, Messner T. Fruit and fibre (Pajala porridge) in the prevention of constipation. Scand J Caring Sci. 2005 Mar;19(1):71–6.

52. Brown WJ, Mishra G, Lee C, Bauman A. Leisure time physical activity in Australian women: relationship with well being and symptoms. Res Q Exerc Sport. 2000 Sep;71(3):206–16.

53. Dukas L, Willett WC, Giovannucci EL. Association between physical activity, fiber intake, and other lifestyle variables and constipation in a study of women. Am J Gastroenterol. 2003 Aug;98(8):1790–6.

54. Gill K. De defaecatie van de mens. Huisarts En Wet. 1979;

55. Talley NJ, Jones M, Nuyts G, Dubois D. Risk factors for chronic constipation based on a general practice sample. Am J Gastroenterol. 2003 May;98(5):1107–11.

56. Chang JY, Locke GR, Schleck CD, Zinsmeister AR, Talley NJ. Risk factors for chronic constipation and a possible role of analgesics. Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc. 2007 Nov;19(11):905–11.

57. Moore RA, McQuay HJ. Prevalence of opioid adverse events in chronic non-malignant pain: systematic review of randomised trials of oral opioids. Arthritis Res Ther. 2005;7(5):R1046–R1051.

58. Kalso E, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. Pain. 2004 Dec;112(3):372–80.

59. Fenn GC, Wilkinson PD, Lee CE, Akbar FA. A general practice study of the efficacy of Regulan in functional constipation. Br J Clin Pract. 1986 May;40(5):192–7.

60. Ashraf W, Park F, Lof J, Quigley EM. Effects of psyllium therapy on stool characteristics, colon transit and anorectal function in chronic idiopathic constipation. Aliment Pharmacol Ther. 1995 Dec;9(6):639–47.

61. Rouse M, Chapman N, Mahapatra M, Grillage M, Atkinson SN, Prescott P. An open, randomised, parallel group study of lactulose versus ispaghula in the treatment of chronic constipation in adults. Br J Clin Pract. 1991;45(1):28–30.

62. Carlin A, Justham D. A literature review of two laxatives: lactulose and polyethylene glycol. Br J Community Nurs. 2011 Dec;16(12):584, 586, 588–90.

63. Treepongkaruna S, Simakachorn N, Pienvichit P, Varavithya W, Tongpenyai Y, Garnier P, et al. A randomised, double-blind study of polyethylene glycol 4000 and lactulose in the treatment of constipation in children. BMC Pediatr. 2014 Jun 19;14:153.

64. Candy DCA, Edwards D, Geraint M. Treatment of faecal impaction with polyethelene glycol plus electrolytes (PGE + E) followed by a double-blind comparison of PEG + E versus lactulose as maintenance therapy. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006 Jul;43(1):65–70.

65. Dupont C, Leluyer B, Maamri N, Morali A, Joye J-P, Fiorini J-M, 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 Nov;41(5):625–33.

66. Menacho AM, Reimann A, Hirata LM, Ganzerella C, Ivano FH, Sugisawa R. Double-blind prospective randomized study comparing polyethylene glycol to lactulose for bowel preparation in colonoscopy. Arq Bras Cir Dig ABCD Braz Arch Dig Surg. 2014 Mar;27(1):9–12.

67. Taylor RR, Guest JF. The cost-effectiveness of macrogol 3350 compared to lactulose in the treatment of adults suffering from chronic constipation in the UK. Aliment Pharmacol Ther. 2010 Jan 15;31(2):302–12.

68. Christie AH, Culbert P, Guest JF. Economic impact of low dose polyethylene glycol 3350 plus electrolytes compared with lactulose in the management of idiopathic constipation in the UK. PharmacoEconomics. 2002;20(1):49–60.

69. Guest JF, Varney SJ. Pharmacoeconomic Impact of Low-Dose Macrogol 3350 plus Electrolytes Compared with Lactulose in the Management of Chronic Idiopathic Constipation among Ambulant Patients in Belgium. Clin Drug Investig. 2004;24(12):719–29.

70. Fritz E, Hammer HF, Lipp RW, Högenauer C, Stauber R, Hammer J. Effects of lactulose and polyethylene glycol on colonic transit. Aliment Pharmacol Ther. 2005 Feb 1;21(3):259–68.

71. Jouët P, Sabate J-M, Flourie B, Cuillerier E, Gambini D, Lemann M, et al. Effects of therapeutic doses of lactulose vs. polyethylene glycol on isotopic colonic transit. Aliment Pharmacol Ther. 2008 May;27(10):988–93.

72. Ohlén K. [The effect of polyethylene glycol in chronic constipation is not sufficiently evaluated. A systematic literature review]. Lakartidningen. 2004 Aug 19;101(34):2568–72.

73. Belsey JD, Geraint M, Dixon TA. Systematic review and meta analysis: polyethylene glycol in adults with non-organic constipation. Int J Clin Pract. 2010 Jun;64(7):944–55.

74. Guest JF, Clegg JP, Helter MT. Cost-effectiveness of macrogol 4000 compared to lactulose in the treatment of chronic functional constipation in the UK. Curr Med Res Opin. 2008 Jul;24(7):1841–52.

75. Voskuijl 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 Nov;53(11):1590–4.

76. Gremse DA, Hixon J, Crutchfield A. Comparison of polyethylene glycol 3350 and lactulose for treatment of chronic constipation in children. Clin Pediatr (Phila). 2002 May;41(4):225–9.

77. Katelaris P, Naganathan V, Liu K, Krassas G, Gullotta J. Comparison of the effectiveness of polyethylene glycol with and without electrolytes in constipation: a systematic review and network meta-analysis. BMC Gastroenterol. 2016 Mar 31;16:42.

78. Mendoza J, Legido J, Rubio S, Gisbert JP. Systematic review: the adverse effects of sodium phosphate enema. Aliment Pharmacol Ther. 2007 Jul 1;26(1):9–20.

79. Bongers MEJ, van den Berg MM, Reitsma JB, Voskuijl WP, Benninga MA. A randomized controlled trial of enemas in combination with oral laxative therapy for children with chronic constipation. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. 2009 Oct;7(10):1069–74.

80. Bowers B. Evaluating the evidence for administering phosphate enemas. Br J Nurs Mark Allen Publ. 2006 Apr 13;15(7):378–81.

81. Anti M, Pignataro G, Armuzzi A, Valenti A, Iascone E, Marmo R, et al. Water supplementation enhances the effect of high-fiber diet on stool frequency and laxative consumption in adult patients with functional constipation. Hepatogastroenterology. 1998 Jun;45(21):727–32.

82. Burr ML, Ashfield-Watt P a. L, Dunstan FDJ, Fehily AM, Breay P, Ashton T, et al. Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial. Eur J Clin Nutr. 2003 Feb;57(2):193–200.

83. McCallum IJD, Ong S, Mercer-Jones M. Chronic constipation in adults. BMJ. 2009 Mar 20;338:b831.

84. Menacho AM, Reimann A, Hirata LM, Ganzerella C, Ivano FH, Sugisawa R. Double-blind prospective randomized study comparing polyethylene glycol to lactulose for bowel preparation in colonoscopy. Arq Bras Cir Dig ABCD Braz Arch Dig Surg. 2014 Mar;27(1):9–12.

Bijlagen

Bijlage 1: Goedkeuring ethisch comité

UZA / Wilrijkstraat 10 / 2650 Edegem
Parking via Drie Eikenstraat 655
Tel +32 3 821 30 00
www.uza.be / BE0874.619.603

Universiteit Antwerpen
ETHISCH COMITE

Prof. dr. P. Van Royen
UA
Huisartsgeneeskunde
Universiteitsplein 1
2610 Wilrijk

VOORZITTER
Prof. dr. Patrick Cras

SECRETARIAAT
tel: 03 821 38 97

Duodecim project: richtlijn obstipatie (manama huisartsgeneeskunde Juna Peeters en Emmanuel Dewulf)

Belgisch Registratienummer: B300201731582

datum	ons kenmerk	contactpersoon
27/02/2017	17/07/071	Annelies Van Looy Anniek Leeraert Marleen Bolens ethisch.comite@uza.be

DEFINITIEF GUNSTIG ADVIES

Geachte Collega,

Het Ethisch Comité van het Universitair Ziekenhuis Antwerpen en de Universiteit Antwerpen bevestigt dat bovenvermelde studie voldoet aan de criteria gesteld in de wet van 7 mei 2004 en geeft een gunstig advies dd. 27/02/2017.

De volgende bijlagen werden volgens de ICH-GCP richtlijnen door het Ethisch Comité goedgekeurd:

- CV onderzoeker
  dr. Peeters, dr. Dewulf
- Informatie- en toestemmingsformulier NL
  schriftelijke toestemming
- Protocol dd. 1/12/2016
  versie 1
- Diverse
  - Powerpoint, versie 1 dd. 12/12/2016
  - Peer review: toetsen voorkennis over diagnose en behandeling van obstipatie.
  - Toepasbaarheid in de Belgische zorgcontext, versie 1 dd. 12/12/2016

UZA / Wilrijkstraat 10 / 2650 Edegem
Parking via Drie Eikenstraat 655
Tel +32 3 821 30 00
www.uza.be / BE0874.619.603

datum
27/02/2017

ons kenmerk
17/07/071

contactpersoon
Annelies Van Looy
Anniek Leeraert
Marleen Bolens
ethisch.comite@uza.be

Tenslotte verzoeken wij u ons volgende data te melden:
-Startdatum inclusie patiënten
-Datum waarop de studie wordt afgesloten en de reden hiervoor:
- o Nooit opgestart
- o Vroegtijdig stopgezet
- o Einde studie

Met vriendelijke groeten,

Prof. dr. G. Ieven
Ondervoorzitter Ethisch Comité

Cc: FAGG - Research & Development Department, Victor Hortaplein 40, bus 40 - 1060 Brussel
Prof. dr. R. Remmen, UA - Huisartsgeneeskunde, Universiteitsplein 1 - 2610 Wilrijk
Dr. E. Dewulf, NVT, Trevierenlei 17 - 2900 Schoten
Dr. J. Peeters, NVT, St. Andriesstraat 34 3B - 2000 Antwerpen

Anamnese

Welke van de onderstaande elementen denk je dat belangrijk zijn om na te vragen bij de aanmeldingsklacht constipatie?

- Toename van abdominale pijn
- Veranderingen in het stoelgangspatroon
- Pijn bij defecatie
- Anaal bloedverlies
- Melena
- Familiale voorgeschiedenis van colorectaal carcinoom
- Familiale voorgeschiedenis van inflammatoire darmziekten
- Vermagering
- Algemene malaise
- Andere, namelijk.....

Welke van deze symptomen vraag je effectief na bij de aanmeldingsklacht constipatie?

- Toename van abdominale pijn
- Veranderingen in het stoelgangspatroon
- Pijn bij defecatie
- Anaal bloedverlies
- Melena
- Familiale voorgeschiedenis van colorectaal carcinoom
- Familiale voorgeschiedenis van inflammatoire darmziekten
- Vermagering
- Algemene malaise
- Andere, namelijk.....

Klinisch onderzoek

Welke van de volgende onderzoeken denk je dat zinvol zijn bij de klacht constipatie?

- Bloeddrukmeting
- Gewicht
- Nagaan van tekens van anemie
- Onderzoek van het abdomen
- Anale inspectie
- Rectaal toucher
- Andere, namelijk.....

Welke van de deze onderzoeken voer je effectief uit bij de klacht constipatie?

- Bloeddrukmeting
- Gewicht
- Nagaan van tekens van anemie
- Onderzoek van het abdomen
- Anale inspectie
- Rectaal toucher
- Andere, namelijk.....

Denk je dat het zinvol is om bij elke patiënt met constipatie een rectaal toucher uit te voeren?

- Ja
- Nee

Wanneer voer je dit onderzoek wel uit?

- Bij elke patiënt
- Vanaf een bepaalde leeftijd, namelijk…
- Bij anaal bloedverlies
- Bij algemene klachten zoals malaise of vermagering
- Als er pijn is bij defecatie
- Andere, namelijk……

Wat zijn voor jou barrières in verband met het uitvoeren van dit onderzoek?

- Gêne bij de patiënt
- Gêne bij mezelf
- Tijdsgebrek
- Taalbarrière en daarom niet aan de patiënt kunnen uitleggen hoe of wat
- Andere, namelijk……

Aanvullend onderzoek

Verricht je soms verder onderzoek bij een patiënt met constipatie?

- Ja
- Af en toe
- Nooit

Welke aanvullende onderzoeken denk je dat zinvol zijn bij de klacht constipatie?

- Bloedname
- RX abdomen
- Colonoscopie
- Urineonderzoek
- Andere, namelijk……

Welke van deze onderzoeken vraag je zelf soms aan?

- Bloedname
- RX abdomen
- Colonoscopie
- Urineonderzoek
- Andere, namelijk……

Wat zijn voor jou redenen om verder onderzoek te doen bij constipatie?

- Vermagering
- Malaise
- Leeftijd, namelijk vanaf…
- Anaal bloedverlies
- Melena
- Een veranderd stoelgangspatroon
- Pijn bij defecatie

- Familiale voorgeschiedenis van colorectaal carcinoom
- Familiale voorgeschiedenis van inflammatoire darmziekten
- Andere, namelijk.....

Niet-medicamenteuze behandeling

Welke niet-medicamenteuze adviezen geef jij mee aan een patiënt met constipatie?

- Voldoende vochtinname 1,5-2l
- Voldoende inname van vezelrijke voeding: groenten, fruit, volkoren granen...
- Lichaamsbeweging: drie maal per week matig intensieve inspanning zoals fietsen, lopen, zwemmen
- Adviezen in verband met defecatie: voorzie voldoende tijd en privacy, geef toe aan de reflex om te defeceren, probeer 's morgens te defeceren na het opstaan of 30 minuten na de maaltijd
- Patiëntenbrief zoals "ik heb last van verstopping"
- Andere, namelijk.....

Welke medicatie werkt volgens u constipatie in de hand?

- NSAID's (ibuprofen, naproxen)
- Anticholinergica: oxybutynine, antiparkisonmedicatie
- Antihistaminica: cetirizine, levocetirizine
- Antidepressiva: vooral TCA's (amitriptyline), maar ook bepaalde SSRI's (sertraline)
- Ijzersupplementen: (Fero-grad)
- Opiaten: codeïne, morfine
- Calciumantagonisten: verapamil en diltiazem
- Betablokkers zoals bisoprolol, metoprolol

Kijkt u de medicatie na bij klachten van (chronische) constipatie en probeert u deze te dan te schrappen of te vervangen indien mogelijk?

- Ja
- Nee
- Soms

Medicamenteuze behandeling

Welke medicamenteuze behandeling heb je reeds gegeven bij de klacht obstipatie zonder alarmsymptomen met af en toe last van krampachtige buikpijn?

- Colofiber
- Lactulose
- Sorbitol
- Forlax
- Movicol
- Dulcolax
- Paracetamol
- Buscopan
- Enterol
- Andere, namelijk.....

Is de prijs van het medicament iets waarmee je rekening houdt bij het voorschrijven van laxativa?

- Ja
- Nee
- Soms

Welke behandeling geef jij bij fecale impactie?

- Macrogol in hoge dosis, bijvoorbeeld 8 zakjes van 13 gram in te nemen binnen 6 uur voor maximaal 3 dagen
- Rectale laxativa zoals Cleen Enema 133 ml
- Mini-klysma zoals Microlax 5 ml
- Andere, namelijk.....

Bijlage 3: Formulier 'Toepasbaarheid in de Belgische zorgcontext'

Anamnese

1. A. Het is aangewezen om bij de aanmeldingsklacht obstipatie volgende alarmsymptomen zeker na te vragen: toename van abdominale pijn, pijn bij defecatie, een veranderd stoelgangspatroon, melena of anaal bloedverlies. **Grade 1C**

1. B. Het wordt aanbevolen om bij de aanmeldingsklacht obstipatie algemene symptomen en de familiale voorgeschiedenis van o.a. colorectaal carcinoom na te vragen. **1C**

Beoordeel deze richtlijn op toepasbaarheid in de Belgische zorgcontext.

Zeker toepasbaar	Toepasbaar	Neutraal	Niet toepasbaar	Helemaal niet toepasbaar

Opmerkingen?

.....
.....
.....
.....
.....

Klinisch onderzoek

2. A. Het wordt aangeraden om een volledig klinisch onderzoek van het abdomen te doen met inspectie en palpatie. **Grade 1B**

2. B. Het wordt aangeraden om bij elke aanmeldingsklacht obstipatie eveneens een PPA te verrichten om aambeien, fissuren of fecale proppen te evalueren. **Grade 1B**

2. C. Verder klinisch onderzoek kan aangewezen zijn indien de anamnese hiertoe aanleiding geeft. **Grade 1C**

Beoordeel deze richtlijn op toepasbaarheid in de Belgische zorgcontext.

Zeker toepasbaar	Toepasbaar	Neutraal	Niet toepasbaar	Helemaal niet toepasbaar

Opmerkingen?

.....
.....
.....
.....
.....

Aanvullend onderzoek

3. A. Als de symptomen een organische oorzaak doen vermoeden, kunnen de volgende onderzoeken zinvol zijn:

- een radiografie abdomen bij een vermoeden van een intestinale obstructie of een paralytische ileus
- een sigmoidoscopie of rectoscopie
- een colonoscopie, als een organische oorzaak wordt vermoed

Grade 2C

Beoordeel deze richtlijn op toepasbaarheid in de Belgische zorgcontext.

Zeker toepasbaar	Toepasbaar	Neutraal	Niet toepasbaar	Helemaal niet toepasbaar

Opmerkingen?

.....
.....
.....
.....
.....

Niet-medicamenteuze behandeling

4. A. Voeg vezels toe aan het dieet en zorg voor een voldoende inname van vloeistoffen. **Grade 1C**

4. B. Zorg voor een toename van fysieke activiteit. **Grade 1C**

4. C. Zorg voor een regelmatige defaecatie en stel defaecatie niet uit. **Grade 1C**

4. D. Obstipatie-inducerende geneesmiddelen worden gestopt of hun dosissen worden verminderd indien mogelijk. **Grade 1C**

4. E. Controleer na twee weken of voorlichting en niet-medicamenteuze adviezen geholpen hebben. **Grade 1C**

Beoordeel deze richtlijn op toepasbaarheid in de Belgische zorgcontext.

Zeker toepasbaar	Toepasbaar	Neutraal	Niet toepasbaar	Helemaal niet toepasbaar

Opmerkingen?

.....
.....
.....
.....
.....

Medicamenteuze behandeling

5. A. Start met macrogol zonder electrolyten. Controleer na 3 dagen tot 2 weken. **Grade 1A**

5. B. Indien geen beterschap, geef macrogol met electolyten of lactulose. **Grade 1A**

5. C. Indien hierbij geen beterschap bereikt wordt, kan sodium picosulfate gebruikt worden. Het verhoogt de colon motiliteit en absorptie van water. Het is effectief, maar mag enkel voor een korte periode gebruikt worden. Het contactlaxativum bisacodyl kan ook overwogen worden. **Grade 2B**

5. D. Een mini-klysma kan ernstige obstipatie verbeteren. Indien nodig kan een hoog-volume water klysma gebruikt worden, maar hierbij bestaat een klein risico voor perforatie. **Grade 1A**

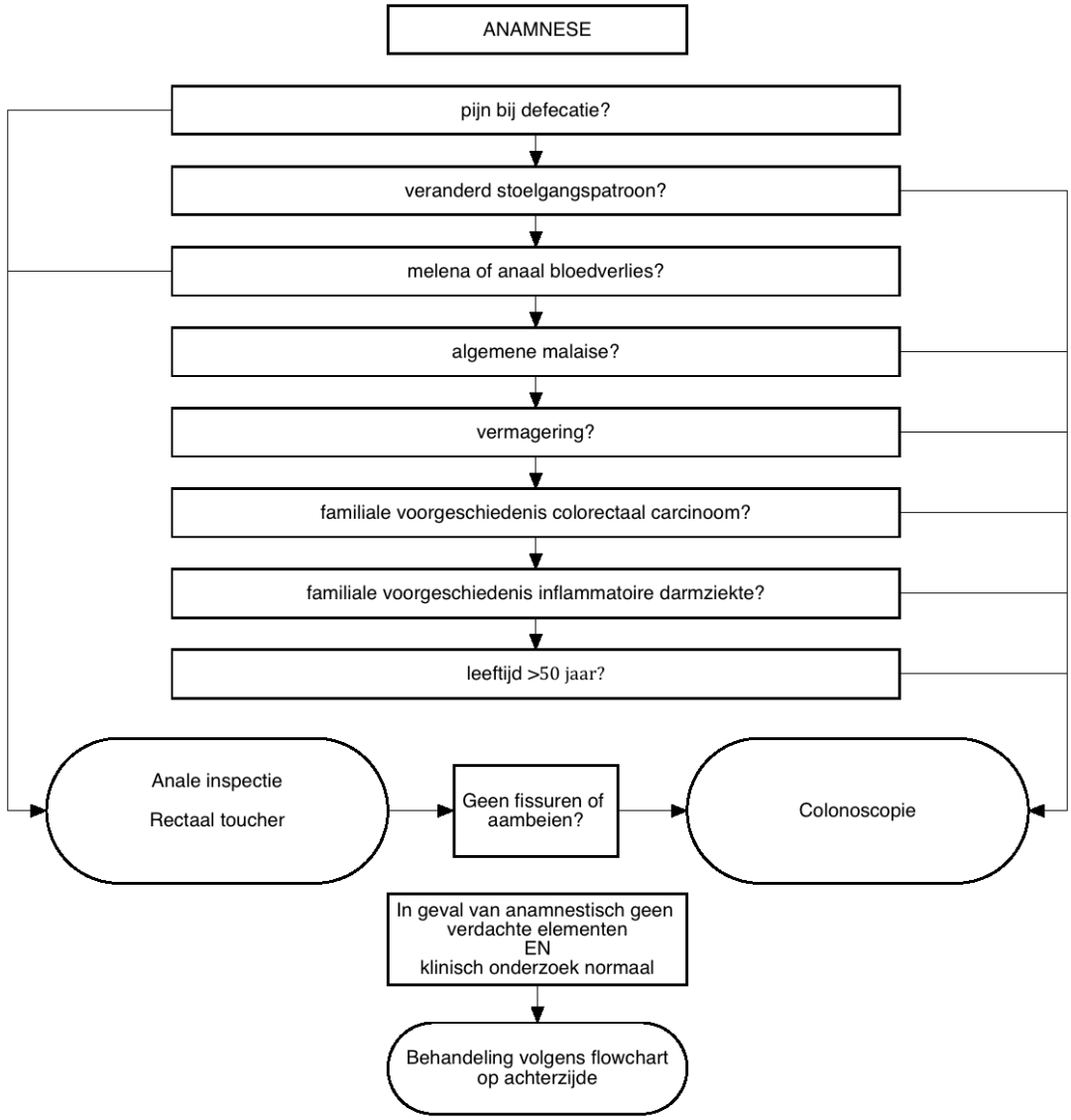
Beoordeel deze richtlijn op toepasbaarheid in de Belgische zorgcontext.

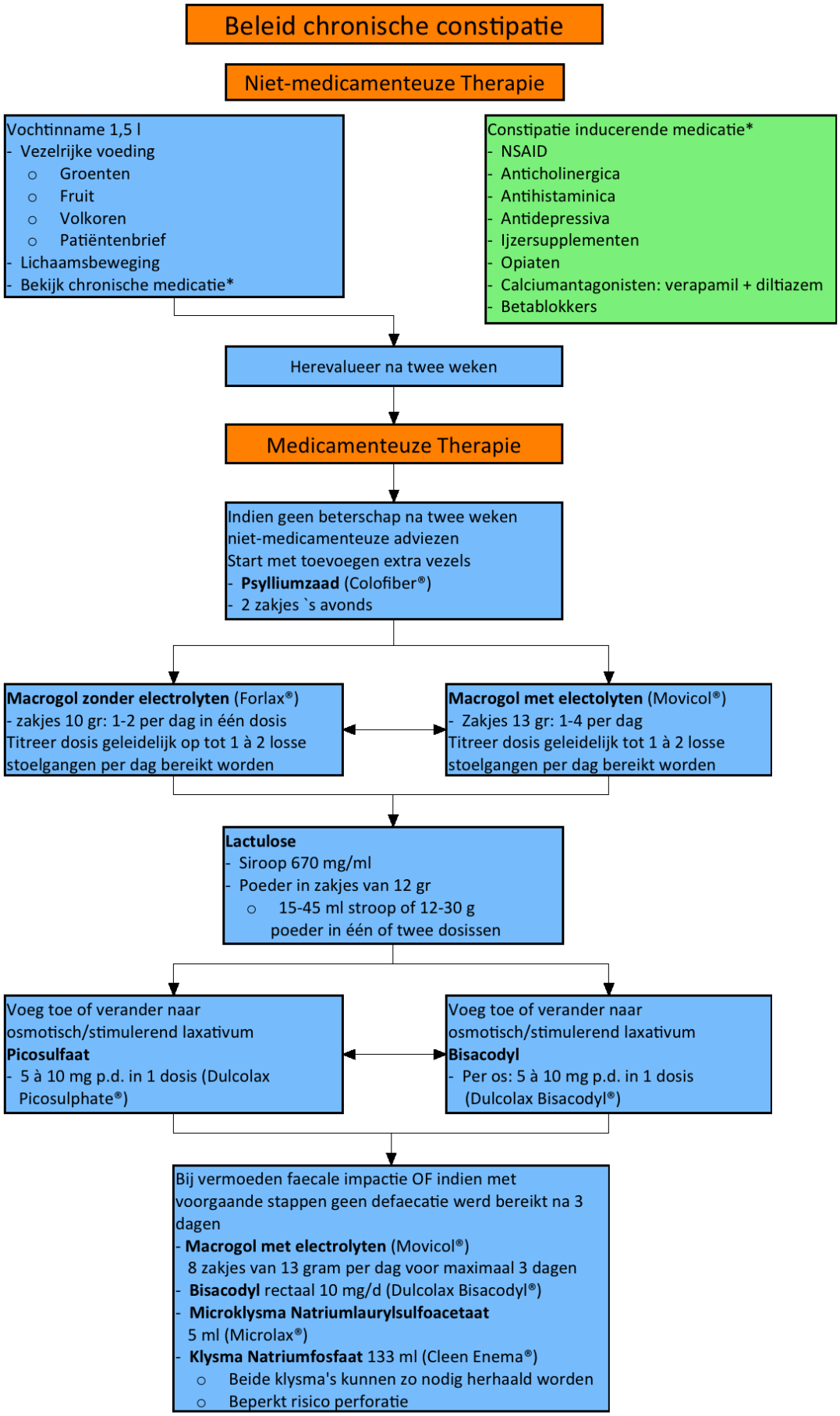
Zeker toepasbaar	Toepasbaar	Neutraal	Niet toepasbaar	Helemaal niet toepasbaar

Opmerkingen?

.....
.....
.....
.....
.....

Bijlage 4: Flowchart constipatie




Beleid chronische constipatie
Niet-medicamenteuze Therapie
Vochtinname 1,5 l
- Vezelrijke voeding
o Groenten
o Fruit
o Volkoren
o Patiëntenbrief
- Lichaamsbeweging
- Bekijk chronische medicatie*
Constipatie inducerende medicatie*
- NSAID
- Anticholinergica
- Antihistaminica
- Antidepressiva
- Ijzersupplementen
- Opiaten
- Calciumantagonisten: verapamil + diltiazem
- Betablokkers
Herevalueer na twee weken
Medicamenteuze Therapie
Indien geen beterschap na twee weken niet-medicamenteuze adviezen
Start met toevoegen extra vezels
- **Psylliumzaad** (Colofiber®)
- 2 zakjes `s avonds
Macrogol zonder electrolyten (Forlax®)
- zakjes 10 gr: 1-2 per dag in één dosis
Titreer dosis geleidelijk op tot 1 à 2 losse stoelgangen per dag bereikt worden
Macrogol met electolyten (Movicol®)
- Zakjes 13 gr: 1-4 per dag
Titreer dosis geleidelijk tot 1 à 2 losse stoelgangen per dag bereikt worden
Lactulose
- Siroop 670 mg/ml
- Poeder in zakjes van 12 gr
o 15-45 ml stroop of 12-30 g poeder in één of twee dosissen
Voeg toe of verander naar osmotisch/stimulerend laxativum
Picosulfaat
- 5 à 10 mg p.d. in 1 dosis (Dulcolax Picosulphate®)
Voeg toe of verander naar osmotisch/stimulerend laxativum
Bisacodyl
- Per os: 5 à 10 mg p.d. in 1 dosis (Dulcolax Bisacodyl®)
Bij vermoeden faecale impactie OF indien met voorgaande stappen geen defaecatie werd bereikt na 3 dagen
- **Macrogol met electrolyten** (Movicol®) 8 zakjes van 13 gram per dag voor maximaal 3 dagen
- **Bisacodyl** rectaal 10 mg/d (Dulcolax Bisacodyl®)
- **Microklysma Natriumlaurylsulfoacetaat** 5 ml (Microlax®)
- **Klysma Natriumfosfaat** 133 ml (Cleen Enema®)
o Beide klysma's kunnen zo nodig herhaald worden
o Beperkt risico perforatie