

N3 aanbeveling 2022 behandeling vertraagde meconiumpassage bij prematuriteit

Deze aanbeveling werd ontwikkeld door V. Christmann en M. Hogeveen, beiden kinderarts-neonatoloog in het Amalia kindziekenhuis Radboudumc Nijmegen, in samenwerking met alle 9 Nederlandse NICU's met het doel meer eenheid van behandelingen tussen NICU's te krijgen. De aanbevelingen zijn deels gebaseerd op kennis uit wetenschappelijke studies (zie referenties), deels op de overeenkomsten tussen de bestaande protocollen (zie appendix 1) en deels op kennis of ervaring waarover neonatologen/experts van die NICU's consensus hebben bereikt. Deze versie werd gestart in 2020 en akkoord bevonden in 2022.

NICU verpleegkundige: E Schur.

Doelgroep

Deze aanbeveling is bedoeld voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de intensive care zorg voor pasgeborenen opgenomen op de NICU met een meconiumobstructie op basis van een fysiologisch vertraagde meconiumpassage zoals die bij prematuriteit gezien wordt. Voor de diagnostiek en behandeling van andere oorzaken van meconiumobstructie wordt verwezen naar plaatselijke protocollen.

Disclaimer

Landelijke Neonatologie Aanbevelingen mogen worden gebruikt door regionale ziekenhuizen onder de expliciete voorwaarde dat deze aanbevelingen zijn ontwikkeld VOOR en DOOR de NICU's. De werkgroep aanbevelingen sluit elke aansprakelijkheid uit wanneer informatie uit de aanbeveling niet correct, onvolledig of niet tijdig overkomt, evenals indien er schade ontstaat ten gevolge van de aanbevelingen en voor schade die ontstaat op moment dat de ontvanger de inhoud van de aanbevelingen zelfstandig hanteert binnen de eigen instelling of deze aan derden verstrekt.

Samenvatting

- Bij voldragen pasgeborenen hoort meconiumpassage binnen 48 uur na de geboorte plaats te vinden, terwijl de passage bij prematuriteit (<37 weken) functioneel vertraagd kan zijn als gevolg van onrijpheid van de darmmotiliteit of ernstige impactie door dehydratie.
- Risicofactoren voor vertraagde meconiumpassage zijn o.a. (ernstige) prematuriteit, foetale groeirestrictie, behandeling met morfine, maternale pre-eclampsie en MgSO₄ behandeling.
- Er is geen voordeel gevonden van profylactische evacuatie van meconium (behandeling kort na de geboorte zonder klinische symptomen) in vergelijking met therapeutische behandeling (behandeling een tot meer dagen na de geboorte met klinische symptomen van vertraagde meconium passage) en profylactische behandeling verhoogt mogelijk het risico op necrotiserende enterocolitis en darmperforaties. Als mogelijke preventie dient aandacht besteed te worden aan vroege opbouw van enterale voeding.
- Overweeg voor begin van de behandeling of verdere uitsluiting van pathologische oorzaken nodig zou kunnen is.
- **Behandeling**
 - **Indicatie:**
 1. > 48 uur postpartum geen meconium **en**
 2. aanhoudende voedingsretentie (> 3 – 5 ml; indien meting van retenties)
en/of
 3. spugen **en/of**

4. abdominale distensie

○ **Contra-indicatie:**

1. trombopenie $< 50 \times 10^9/L$

2. aanwijzingen voor pneumatosis intestinalis

3. rectaal bloedverlies

4. bewezen stollingsstoornis

5. gebruik van COX inhibitors

• **Voorschrift en dosering:**

○ **Initiële behandeling:**

• rectaal klysma à 12 uur tot dat spontane defecatie op gang komt

○ mengsel uit glycerine 1 ml/kg met fysiologisch zout 3ml/kg

○ fysiologisch zout 4 ml/kg

○ **Uitblijven defecatie:**

• Gastrografine / N-acetylcysteïne inloop alleen op indicatie indien geen effect op eerdere maatregelen en/of alsnog sterke verdenking op pathologie; in overleg met kinderchirurg en/of radioloog (zie landelijke of lokale protocollen)

• overweeg echogeleide inloop

• Toediening van een klysma kan tot complicaties leiden door beschadiging van de darmmucosa met rectaal bloedverlies en/of darmperforatie of sepsis bij bacteriële translocatie. De kans hierop lijkt groter bij hoogosmolare laxantia en een groot volume klysma als gevolg van een sterke distensie van de darm

Afkortingen

NAC = N-acetylcysteïne

NEC = necrotiserende enterocolitis

FIP = focal intestinal perforation

SIP = spontaneous intestinal perforation

Epidemiologie en achtergrond

Algemeen

Passage van meconium na de geboorte is een indicatie dat de darm van een pasgeborene intact en doorgankelijk is. Bij uitblijvende meconiumpassage moet hieraan getwijfeld worden en dient verder onderzoek verricht te worden om te kunnen differentiëren tussen fysiologische en pathologische oorzaken. Afhankelijk van klinische symptomatologie en lichamelijk onderzoek zal verder onderzoek verricht moeten worden om tussen de verschillende oorzaken te kunnen differentiëren.

| Tabel 1 Meconiumobstructie | |
|-----------------------------------|---|
| Fysiologisch | Pathologisch |
| Prematuriteit | Meconiumplugsyndroom (neonatal small left colon syndroom) |
| | Morbus Hirschsprung |
| | Intestinale atresieën |
| | Anorectale malformaties |
| | Hypothyreoïdie |
| | Sepsis met paralytische ileus |
| | Maternale medicatie: morfine, magnesium |
| | Neonatale medicatie: morfine, (magnesium) |
| | Oligohydramnion, Dehydratie |

Deze aanbeveling bespreekt de indicaties en mogelijke maatregelen indien de meconiumpassage fysiologisch vertraagd is als gevolg van prematuriteit. Voor beleid ten aanzien van aanvullende diagnostiek en/of therapie bij pathologische /exogene oorzaken voor vertraagde meconium passage verwijzen wij u naar de relevante landelijke of lokale protocollen.

1. Meconium

Meconium is de eerste ontlasting na de geboorte met een typisch taaie, kleverige structuur en een zwart-groene kleur. Het ontstaat o.a. uit materiaal dat de foetus intra-uterien gastrointestinaal opgenomen heeft, zoals epitheelcellen, lanugo, mucus, amnionvocht, galsappen,. [1] Meconiumlozing vindt doorgaans plaats na de geboorte, het tijdstip is daarbij afhankelijk van de darmmotiliteit. In tegenstelling tot vroegere aanname is tegenwoordig bekend dat meconium niet steriel is. [2-4] Recente studies suggereren een mogelijke associatie tussen een afwijkende samenstelling van het microbioom in meconium en een verhoogd risico op necrotiserende enterocolitis. [5]

2. Meconiumpassage - fysiologisch

Voldragen pasgeborenen [6]

- > 90% binnen 48 uur na geboorte eerste passage
- Bij uitblijven denk aan pathologie (zie tabel 1)

Prematuren [7-11]

- Eerste meconiumlozing vindt later plaats en de duur van volledige passage duurt langer. Indicatie voor de marge waarin passage plaatsvindt:
 - Eerste passage: gemiddeld 31 uur (range 0.5 – 77 uur)
 - Volledige passage: gemiddeld 5.9 dagen (range 1.4 – 22 dagen)

3. Meconium passage - vertraagd

Hypomobilititeit van de darmen als gevolg van onrijpheid wordt als oorzaak gezien voor de vertraagde passage bij prematuriteit. [12,13]

Een korte duur tot meconiumpassage wordt geassocieerd met snelle enterale voedingsopbouw, waarbij een snelle voedingsopbouw tevens leidt tot een betere gewichtstoename. [8,9,14]

Een vertraagde meconiumpassage kan leiden tot een aantal negatieve gevolgen zoals:

- vertraagde enterale voedingsopbouw als gevolg van aanhoudende maagretenties, spugen en abdominale distensie [9]
- een meconiumplug, als gevolg van hypomobilititeit en sterke absorptie van water met ernstige impactie. Dit verhoogt het risico op darmperforatie en noodzaak tot laparotomie [15,16]
- necrotiserende enterocolitis als gevolg van stase bij hypomobilititeit van de darm[17]
- sepsis als gevolg van een afwijkend microbioom, beperkte barrièrefunctie van de darmmucosa en een verhoogde kans op bacteriële translocatie [4,5,17-20]

Risicofactoren voor een vertraagde meconiumpassage zijn o.a. : [10,21-24]

Maternaal:

- pre-eclampsie
- hypertensie
- MgSO₄ – en morfinebehandeling
- Maternale diabetes

Kind:

- Foetale groeirestrictie
- Ernstige prematuriteit
- Intestinale hypoperfusie
- Morfinebehandeling

Symptomen**Kenmerken 'functionele' meconiumobstructie [22,23,25,26]**

- Geen meconium > 48 uur na geboorte
- Matige abdominale distensie, voedingsretentie
- X- BOZ: verwijde darmlussen geen pneumatosis intestinalis
- Aanwezigheid van risico factor (zie boven)

Differentiaal diagnose

Zie boven in tabel . Denk bij een premature baby met meconium passage problemen ook aan SIP of vroege NEC.

Diagnostiek

Bij twijfel over mogelijke pathologie volg de relevante landelijke of lokale protocollen.

Behandeling

Een uitleg over de achtergrond voor de keuze voor een behandeling bij vertraagde meconiumpassage wordt beschreven in het addendum 1 in aansluiting van dit protocol.

Profylactische evacuatie van meconium vanaf kort na de geboorte wordt niet geadviseerd (zie addendum 1). De behandeling van meconiumobstructie is uitsluitend geïndiceerd indien er klinische symptomen zijn. Als mogelijke preventie dient aandacht besteed te worden aan vroege opbouw van enterale voeding.

Indicatie:

1. > 48 uur postpartum geen meconium **en**
2. aanhoudende voedingsretentie (> 3 – 5 ml; indien volgens protocol retenties bepaald worden) **en/of**
3. spugen **en/of**
4. abdominale distensie

Contra-indicatie:

1. trombopenie < $50 \times 10^9/L$
2. aanwijzingen voor pneumatosis intestinalis
3. rectaal bloedverlies
4. bewezen stollingsstoornis
5. COX inhibitors

Voorschrift en dosering:

De toediening van laxantia bevordert de meconiumpassage maar ten aanzien van alle laxantia worden bijwerkingen beschreven (voor gedetailleerde achtergrond zie addendum 1).

De behandeling dient zo min mogelijk agressief te zijn met minimale prikkeling van het darmslijmvlies en minimale distensie van de darmwand. De verantwoordelijkheid voor de keuze van een behandeling ligt bij de behandelende arts.

Initiële behandeling:

- rectaal klysma à 12 uur tot dat spontane defecatie op gang komt
 - mengsel uit glycerine / fysiologisch zout: 1 : 3 ml/kg
 - fysiologisch zout 4 ml/kg

Uitblijven defecatie:

- Gastrografine / N-acetylcysteïne inloop alleen op indicatie indien geen effect op eerdere maatregelen en/of alsnog sterke verdenking op pathologie; in overleg met kinderchirurg en/of radioloog (zie landelijke of lokale protocollen)
- Overweeg echogeleide inloop

Cave: [23,25,27]

- Bij afwachtende houding wordt behandeling moeilijker door verdere impactie met hoger risico op perforatie
- In combinatie met cyclooxygenaseremmer is er mogelijk verhoogd risico op perforatie

Complicaties

- Toediening van een klysma kan tot complicaties leiden door beschadiging van de darmmucosa met rectaal bloedverlies en/of darmperforatie of sepsis bij bacteriële translocatie. De kans hierop lijkt groter bij hoogsmolaire laxantia, een groot volume klysma als gevolg van een sterke distensie van de darm en/of beschadiging door de inbrengkatheter.

Addendum 1

De PICO's werden als volgt geformuleerd:

1. Is profylactisch laxeren beter dan therapeutisch laxeren bij vertraagde meconium passage bij premature pasgeborenen?

P premature pasgeborenen (<37 weken AD)

I profylactisch laxeren

C therapeutisch laxeren

O meconiumpassage, bijwerkingen

2. Is er op basis van de bestaande literatuur een voorkeur voor type laxans te definiëren?

P premature neonaten (<37 weken AD)

I klysma type

C klysma ander middel of geen klysma

O meconiumpassage, bijwerkingen

Afwegingen ten aanzien van behandeling van ‘functioneel’ vertraagde

meconiumpassage:

Alle beschikbare klinische studies die vertraagde meconiumpassage of meconiumobstructie bestudeerd hebben worden gepresenteerd in Tabel 2.

Behandeling vertraagde meconiumpassage

De behandeling van meconiumobstructie wordt over het algemeen verricht door uitruiming van het meconium uit de darm. Niet-invasief kan dit verricht worden door de passage te stimuleren door laxantia oraal of rectaal toe te dienen. Indien dit niet lukt kan een laparotomie noodzakelijk zijn.

Er worden twee mogelijkheden beschreven om een indicatie voor behandeling te stellen. Enerzijds kan een afwachtende houding aangenomen worden en alleen op indicatie therapeutisch maatregelen genomen worden, anderzijds zou een preventieve behandeling vanaf kort na de geboorte overwogen kunnen worden om voedingstolerantie en complicaties te voorkomen.

PICO 1

1a: Therapeutische behandeling meconiumobstructie

Een therapeutische interventie wordt verricht indien naast uitblijven van meconiumpassage tevens klinische symptomen zoals vertraagde opbouw van enterale voeding, abdominale distensie, maagretentie en spugen optreden, zonder dat hiervoor andere pathologische oorzaken gevonden kunnen worden. Een voordeel van deze strategie is dat onnodig invasief handelen voorkomen wordt en daarmee mogelijke complicaties door de interventie vermeden worden. Een nadeel van een afwachtende houding is, dat behandeling van ernstige obstipatie moeilijker en daarmee mogelijk langduriger wordt en daarnaast een hoger risico op perforatie en daarmee chirurgische interventie ontstaat. [25,28,29] De incidentie van

complicaties als gevolg van een afwachtende houding is moeilijk te beoordelen aangezien de in de beschikbare literatuur verschillende protocollen beschreven worden en het vooral casuïstiek betreft. In de consecutieve cohort studies van Shim 2007 en Michikata 2018 hadden de controle groepen een afwachtend beleid.[30,31] In de controle groep werd bij Shim et al een hogere incidentie NEC (13.6 vs. 2.6%; $p = 0.11$) gezien en bij Michikata et al waren significant meer intestinale complicaties (19.1 vs. 5%; $p < 0.001$) en tevens meer chirurgische ingrepen nodig (5 vs. 0%; $p < 0.039$) (zie ook Tabel 2)

1b: Preventieve behandeling meconiumobstructie

- **Enterale voeding**

Verschillende studies hebben aangetoond dat tijdige introductie van enterale voeding de rijping van zowel de gastro-intestinale motiliteit als ook de ontwikkeling van de darmmucosa bevordert. [13,32-34] De Cochrane meta-analyses van beschikbare gerandomiseerde studies lieten zien dat late introductie van enterale voeding en langzaam ophogen van intake het risico op infectie verhoogt. [35,36] Gezien de boven beschreven positieve associatie tussen voedingsopbouw en meconiumpassage lijkt voortvarende introductie en ophogen van het volume van enterale voeding een belangrijke, niet invasieve maatregel om meconiumpassage te bevorderen (zie landelijke aanbeveling enterale voeding)

- **Preventieve evacuatie van meconium**

Gezien de mogelijke samenhang tussen passage van meconium en voedingsopbouw zou tijdige meconium evacuatie de enterale voedingsopbouw positief kunnen beïnvloeden en daarnaast het risico op plugvorming kunnen voorkomen.[9,14] In verschillende studies is de preventieve evacuatie van meconium onderzocht. Bijna iedere studie beschrijft een andere methode, gebruikt een ander middel of andere dosering ter bevordering van de evacuatie. (**Tabel 2**) Profylactische evacuatie van meconium, zo vroeg mogelijk na de geboorte, zou mogelijk de enterale voedingstolerantie kunnen

verbeteren. De relatie tussen meconium evacuatie en voedingsopbouw is geëvalueerd in een Cochrane review (Anabrees 2015) en drie systematische reviews (Deshmukh 2016, Livingston 2015, Kamphorst 2016). [37-40] De Cochrane Review includeerde 3 studies voor de analyse (Haiden 2007, Khadr 2011, Shinde 2014), terwijl de meta-analyse van Deshmukh et al in totaal 6 studies (Haiden 2007, Khadr 2011, Saenz de Pipaón 2013, Mena 2014, Shinde 2014, Haiden 2012) met 442 kinderen analyseerde. Voor de meta-analyse van Kamphorst et al werden studies met contrastinlopen buiten beschouwing gelaten, dus de resultaten van Haiden et al uit 2012 werden niet meegenomen in de analyse.

De Cochrane review concludeerde op basis van de beschikbare studies dat profylactische toediening van glycerine klysmata geen effect had op de tijd tot bereiken van volledig enterale voeding, duur van de ziekenhuisopname of overlijden. De tijd tot volledige meconiumevacuatie werd verkort, waarmee aangegeven wordt dat klysmata op zich effectief zijn. De andere meta-analyses bevestigden de bevindingen van de Cochrane review. Daarnaast toonde de analyse van Deshmukh et al een niet significante tendens tot meer necrotiserende enterocolitis in de interventiegroepen (Haiden et al 2012: 21 vs. 8%; Sáenz de Pipaón 2013: 23 vs. 3%). De interventiegroepen kregen in de studie van Haiden et al oraal verdunde gastrografine en in de studie van Sáenz de Pipaón 2 keer daags 10ml/kg fysiologisch zout klysma.

Samenvattend: er is geen voordeel gevonden van profylactische evacuatie van meconium in vergelijking met afwachtende behandeling en het verhoogt mogelijk het risico op necrotiserende enterocolitis. De behandeling van meconiumobstructie lijkt uitsluitend geïndiceerd indien er klinische symptomen zijn. Preventief dient aandacht besteed te worden aan vroege opbouw van enterale voeding.

PICO 2

2: Keuze laxans

Naar aanleiding van een literatuurstudie presenteert Tabel 2 studies waarbij diverse laxantia gebruikt werden ter bevordering van de evacuatie van meconium. De meeste studies onderzochten een variatie op een reeds bestaand afdelingsprotocol, meestal zonder dat een duidelijke motivatie voor de keuze of de werking van het middel beschreven werd. Voor alle klysmata geldt dat er door het inbrengen van een rectale katheter een kans op darmperforatie bestaat. Om deze reden werd tevens in enkele studies ook orale toediening overwogen.

Het gebruik van **glycerine** als laxans is wijd verspreid en de aangenomen veiligheid is gebaseerd op het jarenlange gebruik. [30,37,41] Glycerine is een viskeuze kleurloze vloeistof, die matig oplosbaar is in water en die bestaat uit een mengsel van de alcohol glycerol (80%) en water (20%). De toediening kan zowel in de vorm van een zetpil of een klysma verricht worden. De zetpil bestaat uit glycerine en is samengesteld uit water, natriumhydroxide, stearinezuur en 90% glycerine. Als klysma wordt glycerine over het algemeen toegediend in opgeloste vorm met water of fysiologisch zout verdund, waarbij wisselende hoeveelheden en mengsels gebruikt worden. Glycerinehoudende laxemiddelen stimuleren de doorgang van meconium door een verhoging van de osmotische druk in de darm waardoor meer vocht het lumen ingetrokken wordt; tevens wordt het darmepitheel licht geïrriteerd en daarmee wordt ook een rectale contractie gestimuleerd. Door de osmotische effecten verzacht, smeert en vergemakkelijkt glycerine de verwijdering van meconium en faeces.[37,42] Als bijwerkingen wordt lokale irritatie en hyperosmotische beschadiging van epitheelcellen beschreven met kans op bloedingen en perforatie. [29] Systematische studies ten aanzien van dosering en bijwerkingen van glycerine zijn niet beschikbaar. Zenk et al onderzochten de effectiviteit van 0,2 ml glycerine 80% als klysma of suppositorium bij 24 prematuren en vonden geen bijwerkingen. [41] In de systematische review van Livingston et

al. werden in de geanalyseerde studies geen rectale bloedingen vermeld, maar wel een iets verhoogde kans op necrotiserende enterocolitis met glycerine klysma of suppositoria (risk ratio =2.72, P=0.13), waarbij de onderzochte studies in het algemeen een relatief agressief beleid hanteerden. [39] Minder agressieve behandelingen met glycerine lieten een gunstiger effect zien op de incidentie van NEC zoals de cohort studie van Shim 2007 (interventie vs: controle: NEC 2.6 vs. 13.6 % p=0.11) en de RCT van Mena 2014 (interventie vs: controle: bevestigde NEC: 6 vs. 15.7 % p=0.13; verdenking NEC: 2 vs. 7% p=0.04).[30,43]

Als meest eenvoudige middel wordt een inloop met **fysiologische zoutoplossing** gezien. Ook hiervoor worden verschillende protocollen beschreven. De werking berust op verdunning van ingedikt meconium bij dehydratie, vermindering van viscositeit en verhoging van hydrostatische druk en daarmee stimulatie van rectale contracties waardoor meconium uiteindelijk makkelijker verwijderd wordt. Als bijwerking kan, naast beschadiging van de darmwand door de inbrengkatheter ook lekkage of perforatie door hoge hydrostatische druk gezien worden. Systematische beschrijving van complicaties door mechanische beschadigingen van de darmwand zijn niet beschikbaar. De RCT van Sáenz de Pipaón et al (Tabel 2) onderzocht profylactische klysma's met fysiologische zoutoplossing (2 dd 10ml/kg NaCl 0,9%). In de interventiegroep werd ten opzichte van de controle vaker NEC en SIP gezien (Nec: 23 vs. 3%; SIP 13 vs. 0%; NS)). Het is onduidelijk waardoor dit veroorzaakt werd. [27]

N-Acetylcysteine (NAC) wordt al vele jaren gebruikt ter behandeling van meconiumplug en meconiumileus. [44] Als laxans kan NAC zowel oraal als rectaal toegediend worden. De werking van NAC berust op een vermindering van de viscositeit van meconium of darminhoud door splitsing van disulfietverbindingen in mucoproteïnen. Hierdoor kan het kleverige meconium makkelijker loslaten van de binnenzijde van de darmwand. [45] In een dierstudie werden als bijwerkingen hyperemie en ulceraties van de intestinale mucosa beschreven. De ernst van de symptomen was afhankelijk van de concentratie van de oplossing. [45] In een retrospectieve enquête onder kinderchirurgen gaven 15% van de

respondenten aan dat er na rectale installatie van NAC ongewenste bijwerkingen optraden zoals o.a. circulatoire insufficiëntie naast weefselbeschadigingen. [45] Systematische klinische studies die de effectiviteit en bijwerkingen beoordelen zijn niet beschikbaar. In enkele case studies werden metabole ontregelingen door hypernatriemie en leverfalen beschreven. [46,47]

Gastrografine (metylglucamine diatrizoate) werd in 1969 voor het eerst als inloop gebruikt ter behandeling van een meconiumileus en is sindsdien de standaardbehandeling voor ernstige meconiumobstructie waarbij tevens beeldvorming nodig is. [48,49] Gastrografine is een jodiumhoudend contrastmiddel met een zeer hoge osmolariteit (2150 mOSM/l; moedermelk + BMF = 355 mOSM/l). Het wordt aanbevolen om voor gebruik gastrografine te verdunnen met water of fysiologisch zoutoplossing. Door de hyperosmolariteit trekt vocht naar het darmlumen. Dit verhoogt de peristaltiek, vermindert de viscositeit waardoor het meconium geloosd kan worden. Door de massieve osmotische instroom van vocht in het darmlumen met vochtverlies uit de derde ruimte bestaat een hoog risico op hypovolemische shock, beschadiging van de darmmucosa en darmperforatie [50] In een dierstudie met twintig pasgeboren honden werd na rectale toediening van gastrografine een significante stijging van de hematocriet en serum osmaliteit en een daling van cardiac output gevonden. De veiligheid van gastrografine bij neonaten is niet systematisch onderzocht. [50] Een case report vermeld ernstige darmnecrose bij twee neonaten naar aanleiding van een gastrografine inloop.[51] In een case serie van 22 neonaten met meconium ileus ontwikkelden 4 neonaten een darmperforatie als gevolg van de inloop.[52] Enkele klinische studies gebruikten gastrografine bij meconiumobstructie (Tabel 2), waarbij in de studie van Haiden (2012) 21% van de patienten vs. 6 % in de controle groep een NEC ontwikkelden na orale gastrografine toediening.[53] Deze resultaten zijn in tegenstelling met de zeer recente relatief grote cohort studie van Michikata 2018, waarbij geen NEC of perforaties gezien werd met preventieve orale gastrografine toediening. Enerzijds werd hierbij een zeer veel lagere dosering gastrografine gebruikt dan bij Haiden, anderzijds is niet duidelijk of de behandeling

wel effect heeft gehad op de meconiumlosing of dat andere factoren, zoals bij voorbeeld een veranderd enteraal voedingsbeleid, het positieve effect veroorzaakt zouden kunnen hebben. [31]

Incidenteel is in studies het gebruik van **iopamidol** en **olijfolie** beschreven. Iopamidol is een hydrofiel contrastmiddel dat voor angiografie gebruikt wordt en bij een rectale inloop mogelijk minder irriterend voor intestinale epitheelcellen is. De osmolariteit ligt tussen 300 – 600 mOSM. Olijfolie zou meconium mogelijk van de darmwand los kunnen weken.[54,55]

Het gebruik van **moedermelk** als klysma wordt in de lokale protocollen genoemd. Over het gebruik van moedermelk voor deze indicatie is één case report gevonden. [56] Ten aanzien van de keuze van moedermelk als laxans kunnen verschillende afwegingen gemaakt worden. Als positief kan gezien worden dat moedermelk een humaan product is en veel bioactieve stoffen bevat die de afweer van het kind stimuleren.[57-59] Anderzijds heeft een prematuur een onrijpe darmmucosa die gedurende de eerste tijd na de geboorte permeabel is voor intacte macromoleculen.[60] Pas enkele dagen na de geboorte vindt er een membraansluiting of 'gut closure' plaats waardoor de barrièrefunctie van de darmwand vergroot wordt. [60] De membraansluiting is vertraagd naarmate er minder voeding aangeboden wordt. Het proces van 'gut closure' wordt door hormonen en groeifactoren in moedermelk weliswaar bevorderd, anderzijds is moedermelk nooit steriel. Naast onschuldige bifido flora kan moedermelk ook pathogenen bevatten, vooral als de moeder eerder antibiotica toegediend kreeg en zich hierdoor een veranderde darmflora ontwikkeld heeft. De combinatie van een beperkte barrièrefunctie en het risico op lekkage bij expansie van het darmlumen door een klysma maakt dat de kans op bacteriële translocatie door de darmmucosa na een klysma niet uitgesloten kan worden. Het gebruik van moedermelk als laxans bij zeer kleine prematuren kan dus niet zonder meer als veilig gezien worden. Daarnaast is moedermelk (of zelfs colostrum) in de eerste dagen na de geboorte meestal schaars en kan beter als voeding ingezet worden.

Experimenteel

De effectiviteit van diverse vloeistoffen voor de evacuatie van meconium is in een dierstudie bij muizen en in vitro met humane meconium onderzocht. [48] Voor de vergelijking werden 9 verschillende substanties getest, waaronder fysiologisch zout, verschillende oppervlaktespanning verminderende stoffen, o.a. perfluorcarbon, surfactant en viscositeitsverlagende stoffen o.a. gastrografine en 4% NAC. Gastrografine werd in vitro het meest effectief bevonden om meconium te evacueren, terwijl direct na toediening NAC en perfluorcarbon minder effectief waren dan fysiologische zoutoplossing om de viscositeit te verlagen in humane meconium. Na 6 uur incubatie werd met NAC wel de laagste viscositeit bereikt.

Na de geboorte is meconium meestal aanwezig over de hele lengte van de darm. Na toediening van een enkel klysma wordt meconium meestal slechts uit het onderste gedeelte van het rectum/sigmoid verwijderd, terwijl idealiter een klysma tot proximaal van de meconiumobstructie ingebracht zou moeten worden. Dit kan slechts bereikt worden onder doorlichting en met contrasthoudende vloeistoffen. In de praktijk is dit niet realistisch bij zeer kleine en instabiele kinderen. [21] Als alternatief is een echogeleide contrastinloop voorgesteld. [61,62] De succes rate hierbij was slechts 54% na een interventie, terwijl bij 9% van de patiënten een perforatie ontstond na afloop van de interventie. [61] De kans op falen van de behandeling was groter bij lagere zwangerschapsduur. [61]

Frequentie

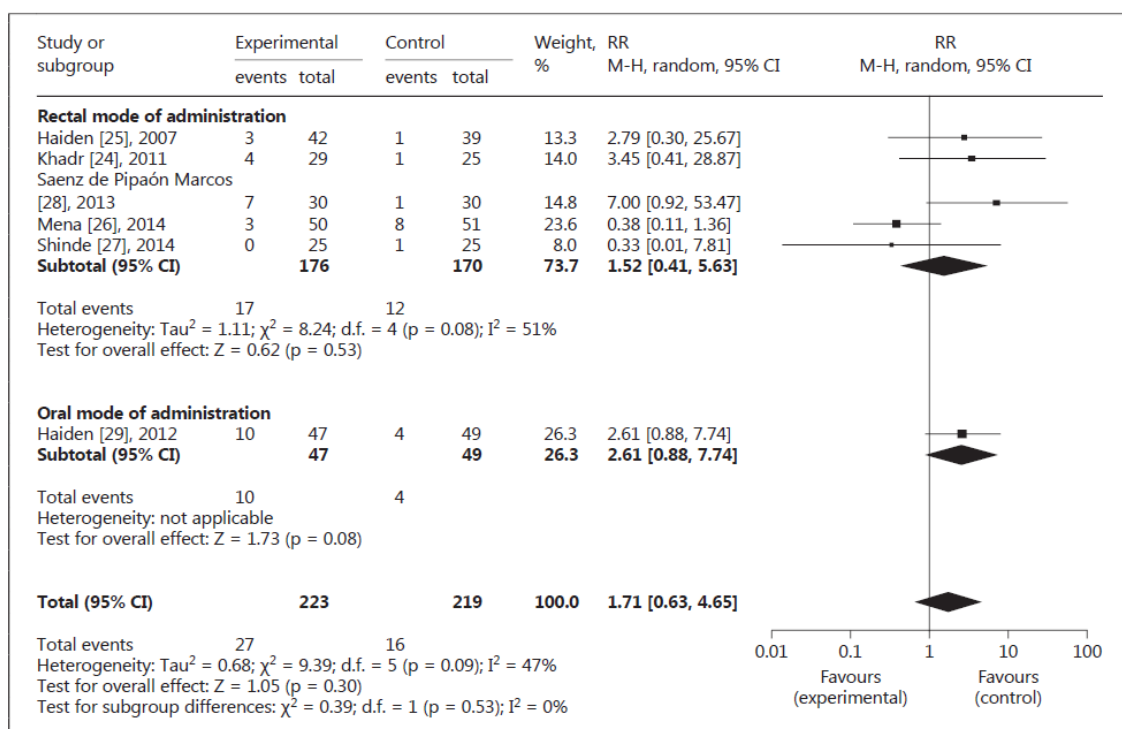
In plaats van een eenmalige interventie kan frequente herhaling van een klysma tot het spontaan op gang komen van defecatie een alternatief zijn. Voor de beoordeling van de effectiviteit van het klysma is niet alleen het tijdstip van de eerste meconium passage van belang maar vooral het bereiken van overgangsontlasting omdat dit als maat voor de passagefunctie van de darm en mogelijke voedingstolerantie gezien kan worden. [21]

Bijwerkingen:

In de studies die meegenomen zijn in de meta-analyse van Deshmukh et al wordt de incidentie van NEC weergegeven met 12% in de interventie en 7.3 % controle groep. [38]

(Figuur 1) De Meta-analyse toonde daarmee geen significant verhoogd risico op NEC.

Anderzijds vergelijkt de meta-analyse studies met verschillende methoden en werd in de studies met een relatief agressief beleid een relatief hoge incidentie aan NEC gezien, zoals bij oraal gebruik van gastrografine (Haiden 2012; RR; 95% CI: 2.61; 0.88,7.74) en de relatief grote hoeveelheid fysiologisch zout (2 dd 10 ml/kg) (Saenz de Pipaón 2013: RR; 95% CI: 7.00; 0.92,53.47). [27,53] (Haiden 2012, Pipaon 2013) Tevens ontstond in de interventiegroep van de laatst genoemde studie in 13% een SIP.



[38] Figuur 1 Effect of meconium evacuation on NEC

Concluderend: De toediening van laxantia bevordert de meconiumpassage maar ten aanzien van alle laxantia worden bijwerkingen vermeld. Het is niet mogelijk om de incidentie van bijwerkingen exact te berekenen omdat het veelal om observationele studies met

casuïstiek gaat, kleine aantallen patiëntengroepen, verschillende protocollen gebruikt worden en niet alle laxantia op de zelfde wijze onderzocht zijn en niet iedere studie alle bijwerkingen benoemt.

Op basis van de hier gepresenteerde studies wordt geconcludeerd, dat een minder agressief beleid met minimale prikkeling van het darmslijmvlies en minimale distensie van de darmwand de voorkeur heeft. Dat betekent dat als laxans de combinatie van een kleine hoeveelheid glycerine met fysiologisch zout de minste bijwerkingen lijkt te hebben. Omdat met een kleine hoeveelheid klysma slechts het distale rectum bereikt wordt, zijn herhaalde toedieningen nodig om meconium over de hele lengte van de darm te verwijderen.

| Tabel 2 | Methoden ter evacuatie van meconium | Studieopzet | Aantal patiënten | GA of GG | P vs. T | Outcome/ effect | NEC | Perforatie | Laparotomie |
|-----------------------|--|--|-----------------------------------|--|----------------|---|------------|--|---|
| Garza-Cox 2004 | Glycerine supp, Gastrografine/fysiologische zout 1: 5 klysma verdund 5- 20 ml en 20% Mucomust indien geen succes | Case - Controle studie; diagnose: meconiumplugging; retrospectief, descriptief | N: 21 : 42 Periode 1995 - 2002 | Cases vs. Controle : GA:27± 2.4 vs. 26.9 ±2.2 | T | Glycerine supp = 24% succes gastrografineklysma 14 keer: 9 keer succesvol Mucomust: 8 keer: 2 keer succes | 1 | Mucomust 1keer Gastrografine 2 keer | 7 op basis van perforaties (volgens auteurs niet gerelateerd aan klysma?) |
| Shinohara 2007 | Initieel rectale irrigatie, methode niet vermeld. Indien niet succesvol Gastrografine/Omnipaque klysma (25 -50% verdund), hoeveelheid: totdat vloeistof rectal terugstroomt; | Case studie; diagnose: meconium ileus; retrospectief | N: 10 in Periode 1998 - 2004 | GA: 27 w (range 23 – 30 w) GG: 787 g (range 496 – 1096 g) | Therapeutisch | 30 klysmas in 10 kinderen; succes pas nadat contrast ileocoecaalklep gepasseerd had 1 dood naar sepsis | - | | 1 |

| | | | | | | | | | |
|------------------|--|--|---|--|-------------------|--|---|--|---|
| | indien geen succes herhaling onder doorlichting | | | | | | | | |
| Shim 2007 | <p>Voor: dag 2-3 pp glycerin enema indien geen mec;</p> <p>Na: direct pp: Glycerine / water = 1 : 4; 1 ml/kg klysma 1 à 2 keer per dag (occult blood 1dd) (beschrijving inbreng)</p> | <p>Consecutieve Cohortstudie</p> <p>voor- na-aanpassing protocol; observatie</p> <p>el retrospectief</p> | <p>Voor: 44</p> <p>Na: 39</p> <p>< 1000g</p> <p>N =16:15</p> <p>Periode 2003 -2005</p> | <p>GA:29.2 ±2.1</p> <p>vs. 29.2 ±2.5 w</p> | <p>Preventief</p> | <p>Full enteral (days): 22.9 (9.4) vs. 16.0(6.1) p<0.001</p> <p>< 1000g: 28.1 (10.5) vs. 17.3 (6.5) p <0.001</p> <p>1e mec dagen: 3.7 (2.5) vs. 1.4 (0.5) p <0.001</p> <p>CVL dagen: 24.4 (9.5) vs. 17.6 (6.4) p <0.001</p> | <p>6 (13.6 %) vs. 1 (2.6%) p = 0.11</p> | <p>Rectaal/occult bloed: 3 (6.8) vs 3 (7.7) p =1.00</p> | - |

| | | | | | | | | | |
|---------------------|---|---|--|--|---------------|---|--|---|-----------------|
| | | | | | | Sepsis na d7(n;(%%): 12 (27) vs. 3 (7.7) p<0.02 | | | |
| Haiden 2007 | Controle: geen interventie Interventie: indien geen mec 12 uur pp: Klyisma met fysiologisch zout 10ml/kg met 0.8 g glycerine per 10ml , 1 dd rectaal tot 2 keer defaecatie (beschrijving inbreng) | RCT; 2009 - 2010 | ITT C:39 I: 42 PP C: 31 I: 27 | ITT (med(range)) GA: C: 27+2 (24 ⁺⁰ – 31 ⁺⁵) I: 27+3 (23 ⁺² – 30 ⁺⁶) | Profylactisch | Geen verschil in introductie enterale voeding , full enteral feed, passage 1 ^e mec, passage laatste mec | C: 1 vs. I: 3 (exclusie ivm protocol violations) | 1:1 na exclusie ivm protocol violation | 1:1 na exclusie |
| Nakaoka 2009 | Indien na 3 dagen geen mec ondanks glycerine klyisma; (geen beschrijving toediening) lopamidol 10 ml rectale inloop met 50 cm H2O druk | Case study; 25 van 110 ELBW < 1000g met mec. | 25 | GA: 26 ±1; GG:724 ±182 g | Therapeutisch | Succes: n = 17 Intermediate: n=3; 2-5 keer herhaling procedure | ? | 2 exclusie ivm perforatie voor de rectale inloop maar | ? |

| | | | | | | | | | |
|---------------------------|--|---|--|-------------------------------|-------------------|---|--|---|---------|
| | herhaling indien geen succes, beschrijving inloop procedure | obstruction retrospectief Periode 1999 - 2005 | | | | Complicatie: n=3: sepsis, cardial falen; 2 keer dood | | na glycerine klyisma | |
| Koshinaga 2011 | Vooraf: Verdund (?) glycerine klyisma 1ml/kg 2-3 keer daags (ondanks def maar wel bolle buik) Daarna: Gastrografine/fysiol. zout 1 : 5; 2-3 ml/kg rectaal | Case study in 9 VLBWI < 1500 g met mec. Obstruction; periode 1998 - 2008; | | GA: 26.9 ±3.1 GG: 863 ±309 | Therapeutis ch | Gastrografine: 5 ? keer daarvan 3 succes, 2 dood na sepsis en perforatie In totaal 3 van 9 dood | | 4 van 9 -sterke dilatatie met kleine perforatie -perforatie bij meconiumplug - Perforatie bij locale dilatatie -perforatie bij locale dilatatie | 6 van 9 |

| | | | | | | | | | |
|-----------------------|--|------------|----------------|---|------------|--|-----------------------------------|------|--|
| Khadr 2011 | Interventie: < 28 wk: 250 mg glycerine supp per dag; > 28 - < 32 wk 500 mg glycerine supp gedurende 10 dagen | RCT | I: 29 C: 25 | GA: I: 27.9 ±2.0 C: 27.6 ± 2.2 GG: I: 1.174 ±331 C:1.164±324 | Preventief | Primaryoutcome: Full enteral feeds: 1.6 d korter in I: 7.4 (4.6-30.9) vs. 9.0 (4.4-13.3) d (95%CI: -1.9,2.1; p=0.780) | 4 (14%) vs 1 (4%) p = 0.358 | geen | |
| | Controle: Geen behandeling | | | | | Secondaryoutcome : Geen sign verschillen, behalve 1 ^e ontlasting na 48 uur: N: 7 (24%) vs 16 (64) p=0.003 | | | |

| | | | | | | | | | |
|--------------------------|--|--|-----------------------------------|--|-------------------|---|---|---|---|
| | | | | | | Dag 1 ^e def: 2 (2-5) vs 4 (1 -8) | | | |
| Paradiso 2011 | Gastrografine/ fysiolog zout inloop 1: 2 verdund; 100 ml toediening via zwartekracht bij 50 cm hoogte; laparotomie indien geen succes met rectale inloop in enkele gevallen 'transappendiceal irrigation' | Casestudy retrospectief met diagnose 'meconium disease' en opname kinderchirurgi e Rome | N: 55 tussen 1992 - 2010 | GG ≥ 1500g: n= 30 GA: 37 w (32- 40) GG < 1500g: N=25 GA: 27 w (24- 31) | Therapeutis ch | ≥ 1500g: 27 van 30: klysma effectief < 1500g: 5 van 25: klysma effectief Survived: 45 Died: 10 Overledenen waren overwegend outborn patients met slechte conditie | - | 11 ; outborn with overt of pending perforation | ≥ 1500g: 10% < 1500g: 80% Total: 23 |

| | | | | | | | | | |
|------------------------|--|--|---|--|---------------------------|---|----------------------------------|---|---------------------------|
| | | | | | | | | | |
| Haiden 2012 | <p>Interventie: Gastrografine/water = 1:3; totaal 9ml/kg oraal; start binnen 6 -24 uur post partum</p> <p>Controle: 9 ml/kg water oraal</p> | <p>Placebo - controlled RCT</p> | <p>Inclusie: n=96; 18 protocol violations; analyse ITT en PP - > geen verschil</p> | <p>C: n=49 GA: 27⁺³ (23⁺⁴ -31⁺²) GG: 900 (480 - 1414) I: n= 47 GA: 26⁺⁶ (24⁺¹ -30⁺⁵) GG: 870 (490- 1440)</p> | <p>Profylactisc h</p> | <p>Interventiegroep: 1. Meconiume vacution niet sneller maar signifcant meer ontlasting gedurende eerste week 2. Full enteral sneller 3. Korter verblijf ziekenhuis 4. Geen 'side effects van gastrografine</p> | <p>C: 4 (8%) I: 10 (21%)</p> | - | <p>C: n=1 I: n= 6</p> |

| | | | | | | | | | |
|--|--|--|---------------|--|------------------------------------|--|----------|----------|----------|
| <p>Saenz de Pipaón 2012</p> | <p>Rectale stimulatie (met blaascatheter manipulatie 15-30 sec) indien geen mec binnen 24 uur en abdominale distensie. Indien geen succes binnen 8 uur: klysma met fysiologisch zout: 10ml/kg ; (beschrijving methode inbrengen)</p> | <p>Prospectief observationeel gedurende 24 maanden, prem < 28 wk in leven > 48 uur</p> | <p>N: 121</p> | <p>GA: 26.2 ±1.41w GG: 863±197 g</p> | <p>Profylactisch/therapeutisch</p> | <p>Primary outcome: N: 14 (13%) dag 120 ml/kg/d enteraal: med d 16 (range 12-24) Leeftijd voll. Mec. Passage: med dag 9 (range 8-12) Positieve associatie tussen tijd normale ontlasting en opbouw enterale voeding en postnatale groei; resultaten</p> | <p>?</p> | <p>?</p> | <p>?</p> |
|--|--|--|---------------|--|------------------------------------|--|----------|----------|----------|

| | | | | | | | | | |
|-------------------------------------|---|---|-------|--|----------------|---|-------------------------|----------|---|
| | | | | | | vergelijkbar met Mihatsch | | | |
| Sáenz de Pipaón 2013 | <p>Controle: alleen interventie (de zelfde) indien abdominale distensie en geen def gedurende 24 uur</p> <p>Interventie: 2 dd 10ml/kg fysiologisch zout rectaal tot volledige evacuatie mec en daarna rectale stimulatie à 12 uur</p> | <p>Open label RCT ; prem ≤ 28w</p> | N: 60 | <p>C: n = 30 GA: 27+1 w GG: ±923g</p> <p>I: n = 30 GA: 26+1 GG: ± 833g</p> | Profylactisc h | <p>Primary outcome: Leeftijd voll mec passage: Med (range): 9 (5-15) vs. 9 (5 -14) Normaal ontlastingspatroon: Med (range): 13 (7-39) vs. 16 (10 – 43)</p> <p>Sec. outcome: Dag 120ml/kg/d: mean 15 ± 8 vs. 26 ± 22</p> <p>Mortality:</p> | C: 1 (3%) I: 7 (23%) | SIP: n 4 | ? |

| | | | | | | | | | |
|----------------------|--|---|-------|---|---------------|---|---|---|---|
| | | | | | | 3 (10%) vs. 5 (17%) Voortijdig exit studie: n: C: n 2 vs I: n 9 redenen: SIP: n4; severe illness: n6 ; parental request: n1 | | | |
| Watanabe 2013 | Olijfolie 10 ml rectaal en 6 uur later contrast inloop met gastrografine | Case report: Diagnose: milk curd | N: 1 | GA: 32 w GG: 1674 g | Therapeutisch | goed | - | - | - |
| Shinde 2014 | Interventie: 1 dd 1 gram Glycerine supp vanaf dag 2 tot dag 14 Controle: | RCT Inclusie: opname d1; GA 28 – 32w; | N: 50 | I: n 25 GA: 29.7 ±1.3 1179 ± 142 C: n 25 | Profylactisch | Primary outcome: Time to full enteral feeds | NEC stage ? 1: I: 2/21 C: 0/21 | ? | ? |

| | | | | | | | | | |
|--|----------------------------------|------------------|--|------------------------------|--|--|--------------------------------------|--|--|
| | Geen maatregelen; sham procedure | GG: 1000 – 1500g | | GA: 29.7 ± 1.1 GG: 1237 g | | 11.9 ± 3.1 vs. 11.3 ±3.6 Secondary outcome: Time regain BW: 15.7 ± 4.1 vs. 17.1 ± 1.3 Age achieving 1700g: 41. 6 ± 9.7 vs. 36.3 ±8.8 Loss of follow up: Interventie: N: 4 (1 dood, 3 overplaatsing) Controle: | NEC stage ≥ 2: I: 0/21 C: 1/21 | | |
|--|----------------------------------|------------------|--|------------------------------|--|--|--------------------------------------|--|--|

| | | | | | | | | | |
|----------------------|--|---|-------|--|---------------|--|---|---|--|
| | | | | | | N: 4 (1 dood, 3 overplaatsing) | | | |
| Hatanaka 2014 | <p>Treatment protocol bowel obstruction:</p> <ul style="list-style-type: none"> •NPO; •2 dd glycerine supp (continuëren ook na herstel x-BOZ) •1-2 dd gastrografine inloop (1:4 verdund) gedurende 14 dagen tot herstel xBOZ; 10 - 15 ml/kg met 50 cm H₂Odruk; indien hierna geen verbetering: laparotomie | <p>Case study; retrospectief; Prematuren < 1000g met diagnose meconium ileus; periode 2009 -2011</p> | N: 14 | <p>GA: 27⁺³ (23⁺⁴ – 31⁺³ w) GG: 670 g (390 – 953 g)</p> | Therapeutisch | <p>Obstructie gemiddeld op dag 1.7 gediagnosticeerd Herstel x-BOZ: gem dag 8.08 ± 0.89</p> <p>Mortaliteit: Einde observatieperiode: N: 1 Totaal overleden: N: 4 hiervan 3 waarvan waarbij</p> | - | - | <p>N 2: 1 m. Hirschsprung (overleden) 1 volvulus ileum</p> |

| | | | | | | | | | |
|------------------|--|--|--------------------------------------|---|----------------------|---|--|----------------------------|---|
| | | | | | | obstructie ten tijde van overlijden niet opgelost was | | | |
| Mena 2014 | <p>Interventie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Start tussen 12 - 96 uur pp: • À 12 uur indien geen mec; à 24 uur indien eerder wel gift mec: < 800g: 0,8 ml glycerol + 3 ml fysiologisch zout > 800 gram: 1ml glycerol + 5 ml fysiologisch zout <p>Controle: rectale stimulatie binnen 4 dagen pp</p> | <p>RCT</p> <p>Prematuren met GG 500 - 1250g inclusie binnen 96 uur en stabiele kliniek</p> <p>Power calculatie: 155 inclusies per groep; gepland: sluiting na 2</p> | <p>N: 101; 2010-2012 multicenter</p> | <p>I: n 50 C: n 51</p> <p>GA en GG niet vermeld</p> | <p>Profylactisch</p> | <p>Primary outcome: NEC</p> <p>Geen verschil (niet significant) in voedingsoutcome,</p> <p>Secondary outcome: Geen verschil LOS (getallen niet genoemd), IVH, beademing, ect; maar controle groep; tendentie slechter. Cave</p> | <p>NEC bevestigd: I: n: 3 (6%) C: n: 8 (15,7)</p> <p>NEC verdenk.: I: n: 1 (2%) C: n: 8 (7%) p= 0.04</p> | <p>Aantal niet genoemd</p> | <p>Chirurgie a. g. v. NEC of perforatie: I: 4 (4%) C: 7 (13,7%)</p> |

| | | | | | | | | | |
|-----------------|---|--|---|--|----------------------|--|---|-----------------------------------|--|
| | | jaar ongeacht behaalde inclusie | | | | minder patiënten dan gepland Mortaliteit: I: n 5 (10%) C: n 7 (14%) | | | |
| Cho 2015 | <p>Primair routine:</p> <p>1. glycerine klysma (geen beschrijving)</p> <p>2. fysiolog zoutklysma (geen beschrijving)</p> <p>Indien geen succes:</p> <p>Mengsel uit gastrografine /fysiologisch zout/N-acetylcysteine (1 : 2: 1) (ca. 500 moms/kg; 32ml; 8 ml contrastvloeistof, 16ml fys.zout, 8ml N-acetylcysteine</p> | <p>Casestudy; prematuren met diagnose meconiumobstructie en behandeling met contrastinloop</p> | <p>33 van 474 consecutieve VLBWI; periode 2007 – 2014; onderverdeling in 'success' en 'failure' groep</p> | <p>Totaal: n 33</p> <p>GA: 28+4 (25+3 – 34+6)w</p> <p>GG: 917.3 g(650-1440g)</p> <p>Success: n: 18</p> <p>GA: mean 29+1w</p> | <p>Therapeutisch</p> | <p>54.5% succesvolle behandeling met contrastklysma</p> <p>9.1 % perforatie</p> <p>Patient related:</p> <p>Succesvol: GA en GG significant hoger; gewicht tijdens procedure hoger; geen relatie met maternale factoren tav succes</p> | - | <p>N: 3 procedure gerelateerd</p> | <p>N: 10, waarvan 7 ivm persisterende obstructie</p> |

| | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|---|--|--|--|
| | <p>(1600mg) rectale inloop onder echografie; injectie ca 1ml/sec; max 3 repeat injections; follow up BOZ 6 en 24 uur na de procedure</p> | | | <p>GG: mean 1023 g Failure: n: 15 GA: mean 27w GG: mean 801.6g</p> | <p>Start enterale voeding: 2.7±2.2 vs. 5.4±2.8 (p=0.004)</p> <p>Procedure related: Succesvol: herhaling procedure, contrast passage ileocoeaalklep</p> <p>Failure groep: N: 5 (33.3%)Succes na herhaalde orale NAC zoutklysma, en herhaalde</p> | | | |
|--|--|--|--|--|---|--|--|--|

| | | | | | | | | | |
|-------------------------|--|--|--|--|----------------------|---|---|---|---|
| | | | | | | contrastinlopen, n: 10 laparotomie | | | |
| Nakaoka 2017 | <p>Multistep strategy:</p> <p>1. glycerine klysma (geen beschrijving)</p> <p>2. oral gastrografine (geen beschrijving)</p> <p>3. Hydrostatische inloop met fysiologisch zout en/of contrastmiddel met 50 cm H2O druk; echogeleid</p> <p>4. laparotomie</p> | <p>Casestudy; 6 van 46 ELBW met diagnose meconiumobstructie</p> <p>Periode 2010-2015</p> | <p>6 ELBW beschreven ; Na falen conservatieve behandeling en indicatie voor inloop</p> | <p>GA: range 24⁺⁴ – 27⁺⁶ w</p> <p>GG: range 453 – 841g</p> | <p>Therapeutisch</p> | <p>Succesvolle evacuatie mec: n 6</p> <p>Herhaling procedure bij 2 patiënten</p> <p>1 patient: IVH gr 2</p> <p>1 patient: overlijden resp failure CLD</p> | ? | - | - |
| Ibrahim 2017 | <p>Interventie: Rectal washout (catheter introductie 10 -15 cm):</p> | <p>Open label Pilot RCT testing feasibility;</p> | <p>N: 61; Twee strata: <1000g</p> | <p>I. 740 – 999g: C: n=9 GA: 26.0 ±1.1w</p> | <p>Profylactisch</p> | <p>Geen effect op tijd tot 'full enteral feed' voor ≥ 1000g en totale cohort, groep < 1000g:</p> | <p>Allen ≥ 1000g Controle: N=2 (Stage II)</p> | - | - |

| | | | | | | | | |
|---|--|---------------------|--|--|---|---|--|--|
| <p>Fysiologisch zout rectaal 2dd tot full enteral feeds of 1 dag gele ontlasting: <1000g: 10-20ml/kg; 1000 -1500g: 20 -40 ml/kg (beschrijving methode) Controle: 500 mg glycerine supp 4 doses à 12 uur indien geen mec binnen 48 uur en daarna 1dd 500 mg glycerine supp vlgs. voorschrift neonatoloog Voor beide groepen: indien falen -> consult chirurg en contrastinlopen</p> | <p>VLBWI < 1500g; randomisatie bij 48 uur Inclusie gedurende 2 jaar</p> | <p>1000 – 1500g</p> | <p>GG: 0.86± 0.07g I: n=6 GA: 28.2±2w GG: 0.92±0.06g II. 1000-1500g: C: n=24 GA: 29.5±1.96w GG: 1.24±0.15g I: n = 22 GA: 28.82±1.74 GG: 1.23±0.14</p> | | <p>sign eerder full enteral feeds en korter PN en tendens korter verblijf NICU. Adverse events lager in Interventie groep en volgens auteurs geen AE's in relatie tot procedure. AE worden niet verder benoemd/vermeld? Geen sepsis in de hele studie</p> | <p>Interventie : N=1 (Stage1)</p> | | |
|---|--|---------------------|--|--|---|---|--|--|

| | | | | | | | | | |
|-------------------------------|-------------------------------|---------------|-------------|----------------------------|----------------------|-----------------------|-----------|------------------|--------------------|
| Michikata 2018 | Profylaxe: | Retrospectief | Controle: | Controle: | Profylactisc | Controle vs. | NEC: n: 8 | FIP: n: 9 vs. 3; | MRI (met chirurg. |
| | Gastrografine/water (1 :1): | Matched | n=120 | n:120 | h | Profylaxe: | vs. 2; p< | p = 0.138 | Interventie): n: 6 |
| | dag 0, 1: 1ml/kg via | Case- | Periode | GA: 25.3 (22 ⁺¹ | | Intestinal | 0.039 | | vs. 0; p<0.01 |
| | maagsonde iedere 8 uur | Controle | 2000-2009 | - 27 ⁺⁵)w | | complications: | | | |
| | Dag 2, 3: 0,5 ml/kg per sonde | study met | Case: | GG: 691g | | N: 23vs.6 (19 | | | |
| | Dag 4, 5: 0,3 ml/kg per sonde | historische | n=120 | (430-1299g) | | vs.5%; P< 0.01) | | | |
| | Daarna: 0,3 ml (1:4 verdund) | controle | Periode | Case: n:120 | | MRI (met chirurg. | | | |
| | tot enterale intake 50ml/kg/d | Prem < GA | 2007-2014 | GA: 25.1 (22 ⁺⁰ | | Interventie): n: 6 | | | |
| | Daarnaast voor alle kinderen: | 28 wk | | - 27 ⁺⁶)w | | vs. 0; p<0.01 | | | |
| | probiotica, profylactisch | evaluatie | | GG: 668g | | NEC: n: 8 vs. 2; p< | | | |
| antimycotica, hydrocortisone | profylactisch | | (296-1314g) | | 0.039 | | | | |
| voor kinderen GA < 25 | orale | | | | FIP: n: 9 vs. 3; p = | | | | |
| (hogere dosering in controle | diatrizoate | | | | 0.138 | | | | |
| groep; profylaxe PDA met | giften | | | | Gastric perf: n: 0 | | | | |
| klysma mefenamic acid (tot | (gastrografin | | | | vs. 1; n.s. | | | | |
| 2005); of indomethacin (i.v.) | e) tegen | | | | Mortaliteit: | | | | |
| | 'meconium | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | |
|--|--|----------------------------|--|--|--|--|--|--|--|
| | <p>Controle: behandeling niet benoemd</p> | <p>related ileus'(MRI)</p> | | | | <p>18 (15%) vs. 11 (9.1); n.s.</p> <p>GA 22-23 wks: 11/35(31.4%) vs. 11/35 (31.4%); ns</p> <p>GA 24-27 wks: 7/85(8.2%) vs. 0/85 (0) p 0.021</p> <p>Days to full enteral feed: Med (IQR): 25 (19-35) vs. 22 (17-28); p<0.01</p> <p>Hospital stay (days):</p> | | | |
|--|--|----------------------------|--|--|--|--|--|--|--|

| | | | | | | | | | |
|-----------------------------------|---|--|--|---|---------------|---|---|---|--|
| | | | | | | Med (IQR): 142 (120-192) vs. 126 (112-164); p<0.01 Morbiditeit: niet verschillend | | | |
| Solaz- Garcia 2019 | Controle: behandeling niet beschreven behalve chirurgische interventie (?) | Retrospectief Case controle study met | Controle: Periode 2015-16 | Interventie groep: GA: 27±2.7 | Therapeutisch | Controle: N: 6/99 mec.obstruction | ? | Controle: 4/6 Interventie: 0/18 | Controle: 6/6 Interventie: 0/18 |

| | | | | | | | | |
|--|--|---|----------------------|--|--|--|--|--|
| <p>Interventie: protocol: 24-48 uur pp, indien geen mec, start klysma met 5-10 ml/kg fysiolog. Zout à 12 uur voor 48 uur. Na 3-4 dagen nog verdenking op mec obstructie: abdominale echo en N-acetylcysteine (10%) klysma of 1-5 ml oraal per sonde en gastrografine/fys. zout klysma (1 : 3) (hoeveelheid?); herhaling 4 -5 keer à 24-48 uur. Indien geen succes of perforatie volgt chirurg interventie (?)</p> | <p>historisch cohort prem < GA 28wk; evaluatie nieuw protocol behandeling 'functionele' mec. obstructie</p> | <p>n= 99 < 1500g, n=6 Mec obstr Interventie : Periode 2016-17 n=42 <1500g, n=18 Mecobstr</p> | <p>GG: 1042±245g</p> | | <p>Interventie: N: 18/45 mec.obstruction 12 pat: succes na fys. zoutklysma 6 pat: succes na N-acetyl/gastrografine behandeling</p> | | | |
|--|--|---|----------------------|--|--|--|--|--|

[14,25,27,29-31,42,43,53-55,61-69]

Bronnen

1. Righetti, C.; Peroni, D.G.; Pietrobelli, A.; Zancanaro, C. Proton nuclear magnetic resonance analysis of meconium composition in newborns. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **2003**, *36*, 498-501.
2. Jimenez, E.; Marin, M.L.; Martin, R.; Odriozola, J.M.; Olivares, M.; Xaus, J.; Fernandez, L.; Rodriguez, J.M. Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Res Microbiol* **2008**, *159*, 187-193.
3. Mshvildadze, M.; Neu, J.; Shuster, J.; Theriaque, D.; Li, N.; Mai, V. Intestinal microbial ecology in premature infants assessed with non-culture-based techniques. *J Pediatr* **2010**, *156*, 20-25.
4. Dobbler, P.T.; Procianoy, R.S.; Mai, V.; Silveira, R.C.; Corso, A.L.; Rojas, B.S.; Roesch, L.F.W. Low microbial diversity and abnormal microbial succession is associated with necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Front Microbiol* **2017**, *8*, 2243.
5. Heida, F.H.; van Zoonen, A.; Hulscher, J.B.F.; Te Kiefte, B.J.C.; Wessels, R.; Kooi, E.M.W.; Bos, A.F.; Harmsen, H.J.M.; de Goffau, M.C. A necrotizing enterocolitis-associated gut microbiota is present in the meconium: Results of a prospective study. *Clin Infect Dis* **2016**, *62*, 863-870.
6. Sherry, S.N.; Kramer, I. The time of passage of the first stool and first urine by the newborn infant. *J Pediatr* **1955**, *46*, 158-159.
7. Kramer, I.; Sherry, S.N. The time of passage of the first stool and urine by the premature infant. *J Pediatr* **1957**, *51*, 373-376.
8. Weaver, L.T.; Lucas, A. Development of bowel habit in preterm infants. *Arch Dis Child* **1993**, *68*, 317-320.
9. Mihatsch, W.A.; Franz, A.R.; Lindner, W.; Pohlandt, F. Meconium passage in extremely low birthweight infants and its relation to very early enteral nutrition. *Acta paediatrica* **2001**, *90*, 409-411.

10. Bekkali, N.; Hamers, S.L.; Schipperus, M.R.; Reitsma, J.B.; Valerio, P.G.; Van Toledo, L.; Benninga, M.A. Duration of meconium passage in preterm and term infants. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* **2008**, *93*, F376-379.
11. Gulcan, H.; Gungor, S.; Tiker, F.; Kilicdag, H. Effect of perinatal factors on time of first stool passage in preterm newborns: An open, prospective study. *Curr Ther Res Clin Exp* **2006**, *67*, 214-225.
12. Berseth, C.L. Gestational evolution of small intestine motility in preterm and term infants. *The Journal of Pediatrics* **1989**, *115*, 646-651.
13. Berseth, C.L. Neonatal small intestinal motility: Motor responses to feeding in term and preterm infants. *The Journal of Pediatrics* **1990**, *117*, 777-782.
14. de Pipaón Marcos, M.S.; Bueno, M.T.M.; SanJosé, B.; Torralba, E.; Gil, M.; Parada, I.; Amo, P. Acquisition of full enteral feeds may depend on stooling pattern in very premature infants. *J Perinat Med* **2012**, *40*, 427-431.
15. Kubota, A.; Shiraishi, J.; Kawahara, H.; Okuyama, H.; Yoneda, A.; Nakai, H.; Nara, K.; Kitajima, H.; Fujimura, M.; Kuwae, Y., *et al.* Meconium-related ileus in extremely low-birthweight neonates: Etiological considerations from histology and radiology. *Pediatr Int* **2011**, *53*, 887-891.
16. Durell, J.; Hall, N.J.; Drewett, M.; Paramanatham, K.; Burge, D. Emergency laparotomy in infants born at <26 weeks gestation: A neonatal network-based cohort study of frequency, surgical pathology and outcomes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* **2017**, *102*, F504-F507.
17. Neu, J.; Weiss, M.D. Necrotizing enterocolitis: Pathophysiology and prevention. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* **1999**, *23*, S13-S17.
18. Neu, J. Necrotizing enterocolitis: The mystery goes on. *Neonatology* **2014**, *106*, 289-295.

19. Siggers, R.H.; Siggers, J.; Thymann, T.; Boye, M.; Sangild, P.T. Nutritional modulation of the gut microbiota and immune system in preterm neonates susceptible to necrotizing enterocolitis. *The Journal of nutritional biochemistry* **2011**, *22*, 511-521.
20. Cilieborg, M.S.; Boye, M.; Molbak, L.; Thymann, T.; Sangild, P.T. Preterm birth and necrotizing enterocolitis alter gut colonization in pigs. *Pediatr.Res.* **2011**, *69*, 10-16.
21. Siddiqui, M.M.; Drewett, M.; Burge, D.M. Meconium obstruction of prematurity. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* **2012**, *97*, F147-150.
22. Raith, W.; Resch, B.; Pichler, G.; Zotter, H.; Urlsberger, B.; Mueller, W. Delayed meconium passage in small vs. Appropriate for gestational age preterm infants: Management and short-term outcome. *Iran J Pediatr* **2013**, *23*, 8-12.
23. Emil, S.; Nguyen, T.; Sills, J.; Padilla, G. Meconium obstruction in extremely low-birth-weight neonates: Guidelines for diagnosis and management. *Journal of pediatric surgery* **2004**, *39*, 731-737.
24. Byun, J.; Han, J.-W.; Youn, J.K.; Yang, H.-B.; Shin, S.H.; Kim, E.-K.; Kim, H.-Y.; Jung, S.-E. Risk factors of meconium-related ileus in very low birth weight infants: Patients-control study. *Sci Rep* **2020**, *10*, 1-6.
25. Garza-Cox, S.; Keeney, S.E.; Angel, C.A.; Thompson, L.L.; Swischuk, L.E. Meconium obstruction in the very low birth weight premature infant. *Pediatrics* **2004**, *114*, 285-290.
26. Arnoldi, R.; Leva, E.; Macchini, F.; Di Cesare, A.; Colnaghi, M.; Fumagalli, M.; Mosca, F.; Torricelli, M. Delayed meconium passage in very low birth weight infants. *Eur J Pediatr Surg* **2011**, *21*, 395-398.
27. Saenz de Pipaon Marcos, M.; Teresa Montes Bueno, M.; Sanjose, B.; Gil, M.; Parada, I.; Amo, P. Randomized controlled trial of prophylactic rectal stimulation and enemas on stooling patterns in extremely low birth weight infants. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* **2013**, *33*, 858-860.

28. Emil, S. Meconium obstruction in the very low birth weight premature infant. *Pediatrics* **2004**, *114*, 1367; author reply 1367-1368.
29. Paradiso, V.F.; Briganti, V.; Oriolo, L.; Coletta, R.; Calisti, A. Meconium obstruction in absence of cystic fibrosis in low birth weight infants: An emerging challenge from increasing survival. *Ital J Pediatr* **2011**, *37*, 55.
30. Shim, S.Y.; Kim, H.S.; Kim, D.H.; Kim, E.K.; Son, D.W.; Kim, B.I.; Choi, J.H. Induction of early meconium evacuation promotes feeding tolerance in very low birth weight infants. *Neonatology* **2007**, *92*, 67-72.
31. Michikata, K.; Kodama, Y.; Kaneko, M.; Sameshima, H.; Ikenoue, T.; Machigashira, S.; Mukai, M.; Torikai, M.; Nakame, K. Oral diatrizoate acid for meconium-related ileus in extremely preterm infants. *Pediatr Int* **2018**, *60*, 714-718.
32. Berseth, C.L. Effect of early feeding on maturation of the preterm infant's small intestine. *The Journal of Pediatrics* **1992**, *120*, 947-953.
33. Tyson, J.E.; Kennedy, K.A.; Lucke, J.F.; Pedroza, C. Dilemmas initiating enteral feedings in high risk infants: How can they be resolved? *Semin.Perinatol.* **2007**, *31*, 61-73.
34. Cilieborg, M.S.; Boye, M.; Thymann, T.; Jensen, B.B.; Sangild, P.T. Diet-dependent effects of minimal enteral nutrition on intestinal function and necrotizing enterocolitis in preterm pigs. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* **2011**, *35*, 32-42.
35. Kennedy, K.; Tyson, J.; Chamnanvanikij, S. Early versus delayed initiation of progressive enteral feedings for parenterally fed low birth weight or preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* **2000**, *2*, CD001970.
36. Morgan, J.; Young, L.; McGuire, W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* **2015**, *10*, CD001241.
37. Anabrees, J.; Shah, V.S.; AlOsaimi, A.; AlFaleh, K. Glycerin laxatives for prevention or treatment of feeding intolerance in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* **2015**, CD010464.

38. Deshmukh, M.; Balasubramanian, H.; Patole, S. Meconium evacuation for facilitating feed tolerance in preterm neonates: A systematic review and meta-analysis. *Neonatology* **2016**, *110*, 55-65.
39. Livingston, M.H.; Shawyer, A.C.; Rosenbaum, P.L.; Williams, C.; Jones, S.A.; Walton, J.M. Glycerin enemas and suppositories in premature infants: A meta-analysis. *Pediatrics* **2015**, *135*, 1093-1106.
40. Kamphorst, K.; Sietsma, Y.; Brouwer, A.J.; Rood, P.J.; van den Hoogen, A. Enemas, suppositories and rectal stimulation are not effective in accelerating enteral feeding or meconium evacuation in low-birthweight infants: A systematic review. *Acta Paediatr* **2016**, *105*, 1280-1287.
41. Zenk, K.E.; Koepfel, R.M.; Liem, L.A. Comparative efficacy of glycerin enemas and suppository chips in neonates. *Clin Pharm* **1993**, *12*, 846-848.
42. Khadr, S.N.; Ibhanesebhor, S.E.; Rennix, C.; Fisher, H.E.; Manjunatha, C.M.; Young, D.; Abara, R.C. Randomized controlled trial: Impact of glycerin suppositories on time to full feeds in preterm infants. *Neonatology* **2011**, *100*, 169-176.
43. Mena, N.P.; Leon Del, P.J.; Sandino, P.D.; Ralmolfo, B.P.; Sabatelli, D.; Llanos, M.A.; Milet, L.B. [meconium evacuation to improve feeding tolerance in very low birth weight preterm infants (emita protocol)]. *Revista chilena de pediatria* **2014**, *85*, 304-311.
44. Meeker, I.A., Jr. Acetylcysteine used to liquefy inspissated meconium causing intestinal obstruction in the newborn. *Surgery* **1964**, *56*, 419-425.
45. Shaw, A. Safety of n-acetylcysteine in treatment of meconium obstruction of the newborn. *J Pediatr Surg* **1969**, *4*, 119-125.
46. Langer, J.C.; Paes, B.M.; Gray, S. Hyponatremia associated with n-acetylcysteine therapy for meconium ileus in a premature infant. *CMAJ* **1990**, *143*, 202-203.
47. Schauble, A.L.; Bisaccia, E.K.; Lee, G.; Nasr, S.Z. N-acetylcysteine for management of distal intestinal obstruction syndrome. *J Pediatr Pharmacol Ther* **2019**, *24*, 390-397.

48. Burke, M.S.; Ragi, J.M.; Karamanoukian, H.L.; Kotter, M.; Brisseau, G.F.; Borowitz, D.S.; Ryan, M.E.; Irish, M.S.; Glick, P.L. New strategies in nonoperative management of meconium ileus. *J Pediatr Surg* **2002**, *37*, 760-764.
49. Noblett, H.R. Treatment of uncomplicated meconium ileus by gastrografin enema: A preliminary report. *J Pediatr Surg* **1969**, *4*, 190-197.
50. Rowe, M.I.; Furst, A.J.; Altman, D.H.; Poole, C.A. The neonatal response to gastrografin enema. *Pediatrics* **1971**, *48*, 29-35.
51. Leonidas, J.C.; Burry, V.F.; Fellows, R.A.; Beatty, E.C. Possible adverse effect of methylglucamine diatrizoate compounds on the bowel of newborn infants with meconium ileus. *Radiology* **1976**, *121*, 693-696.
52. Ein, S.H.; Shandling, B.; Reilly, B.J.; Stephens, C.A. Bowel perforation with nonoperative treatment of meconium ileus. *J Pediatr Surg* **1987**, *22*, 146-147.
53. Haiden, N.; Norooz, F.; Klebermass-Schrehof, K.; Horak, A.S.; Jilma, B.; Berger, A.; Repa, A. The effect of an osmotic contrast agent on complete meconium evacuation in preterm infants. *Pediatrics* **2012**, *130*, e1600-1606.
54. Nakaoka, T.; Shiokawa, C.; Nishihara, M.; Tamai, H.; Funato, M.; Uemura, S. Iopamidol enema treatment for meconium obstruction of prematurity in extremely low-birth weight infants: A safe and effective method. *Pediatr Surg Int* **2009**, *25*, 273-276.
55. Watanabe, T.; Takahashi, M.; Amari, S.; Ohno, M.; Sato, K.; Tanaka, H.; Miyasaka, M.; Fuchimoto, Y.; Ito, Y.; Kanamori, Y. Olive oil enema in a pre-term infant with milk curd syndrome. *Pediatr Int* **2013**, *55*, e93-95.
56. Nesrin, C.N., D.; Erdal, P.; Oguz, T.; Murat, D.; Kaan, D. Rectal irrigation with colostrum for treatment of meconium disease. *Journal of Reproductive health and Contraceptive* **2016**, *1*.
57. Walker, A. Breast milk as the gold standard for protective nutrients. *J Pediatr* **2010**, *156*, S3-7.
58. Hanson, L.Å.; Silfverdal, S.-A.; Korotkova, M.; Erling, V.; Strömbeck, L.; Olcén, P.; Ulanova, M.; Hahn-Zoric, M.; Zaman, S.; Ashraf, R. Immune system modulation by

- human milk. In *Integrating population outcomes, biological mechanisms and research methods in the study of human milk and lactation*, Springer: 2002; pp 99-106.
59. Goldman, A.S. The immune system in human milk and the developing infant. *Breastfeeding Medicine* **2007**, *2*, 195-204.
60. Anderson, R.; Dalziel, J.; Gopal, P.; Bassett, S.; Ellis, A.; Roy, N. The role of intestinal barrier function in early life in the development of colitis. In *Colitis*, InTechOpen: 2012.
61. Cho, H.H.; Cheon, J.E.; Choi, Y.H.; Lee, S.M.; Kim, W.S.; Kim, I.O.; Shin, S.M.; Kim, E.K.; Kim, H.S.; Choi, J.H., *et al.* Ultrasound-guided contrast enema for meconium obstruction in very low birth weight infants: Factors that affect treatment success. *Eur J Radiol* **2015**, *84*, 2024-2031.
62. Nakaoka, T.; Nishimoto, S.; Tsukazaki, Y.; Santo, K.; Higashio, A.; Kamiyama, M.; Uehara, S.; Yoneda, A.; Tanaka, Y.; Ichiba, H. Ultrasound-guided hydrostatic enema for meconium obstruction in extremely low birth weight infants: A preliminary report. *Pediatr Surg Int* **2017**, *33*, 1019-1022.
63. Shinohara, T.; Tsuda, M.; Koyama, N. Management of meconium-related ileus in very low-birthweight infants. *Pediatr Int* **2007**, *49*, 641-644.
64. Haiden, N.; Jilma, B.; Gerhold, B.; Klebermass, K.; Prusa, A.R.; Kuhle, S.; Rohrmeister, K.; Kohlhauser-Vollmuth, C.; Pollak, A. Small volume enemas do not accelerate meconium evacuation in very low birth weight infants. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* **2007**, *44*, 270-273.
65. Koshinaga, T.; Inoue, M.; Ohashi, K.; Sugito, K.; Ikeda, T.; Tomita, R. Therapeutic strategies of meconium obstruction of the small bowel in very-low-birthweight neonates. *Pediatr Int* **2011**, *53*, 338-344.
66. Shinde, S.; Kabra, N.S.; Sharma, S.R.; Avasthi, B.S.; Ahmed, J. Glycerin suppository for promoting feeding tolerance in preterm very low birthweight neonates: A randomized controlled trial. *Indian Pediatr* **2014**, *51*, 367-370.

67. Hatanaka, A.; Nakahara, S.; Takeyama, E.; Iwanaka, T.; Ishida, K. Management of extremely low birth weight neonates with bowel obstruction within 2 weeks after birth. *Surg Today* **2014**, *44*, 2269-2274.
68. Ibrahim, T.; Li Wei, C.; Bautista, D.; Sriram, B.; Xiangzhen Fay, L.; Rajadurai, V.S. Saline enemas versus glycerin suppositories to promote enteral feeding in premature infants: A pilot randomized controlled trial. *Neonatology* **2017**, *112*, 347-353.
69. Solaz-García, A.; Segovia-Navarro, L.; de Dios-Benlloch, J.R.; Benavent-Taengua, L.; Castilla-Rodríguez, D.; Company-Morena, M. Prevention of meconium obstruction in very low birth weight preterm infants. *Enfermería Intensiva (English ed.)* **2019**, *30*, 72-77.

Appendix 1: regionale protocollen

| | Protocoleigenschappen | Radboudumc | Leidenumc | Isala Zwolle | Amsterdamumc | Sophia Rotterdam | Groningen UMC | MaastrichtMC | MaximaMC | VUMC | UtrechtUMC |
|----------|------------------------------|-------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------|-------------------------|----------------------|---------------------|-----------------|-------------|-------------------|
| | | | | | | | | | | | |
| 1 | Protocol beschikbaar | | ja | ja | ja | ja | ja | nee | nee | nee | nee |
| | medisch | ja | ja (voedingspassagestoomis) | voedingsintolerantie | (ja) | nee | ja | | | | |
| | verpleegkundig | nee | ja | ja; klysma toedienen baby/kind | | ja | nee | | | | |
| 2 | Flowschema | nee | nee | nee | ja | nee | nee | | | | |
| | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | |
|---|-------------------------------------|--|--|---|---|--------------|--|--|--|--|--|
| 3 | Patientengroep omschreven | prematu- rit eit | neonatalogie /prematuur | kinderafdeli- ng,neonatalogie, NICU | neonate n | neonate n | prematuur/ neonaten enkele weken | | | | |
| 4 | Definitie meconiumobstructie | ja | ja | ? | niet concreet | nee | ja | | | | |
| | kenmerken / definitie | benigne obstructie : geen meconium, ernstige prematu- rit eit/laag | DD: vertraagde passage, NEC, paralytische ileus, Anatomische oorzaak, | vertraagde meconiumlo- zing: geen meconium binnen 48 uur pp; bolle buik en/of niet | Minimal e sympto- men: alleen bolle buik; Matige | | Vetraagde meconiumlo- zing/obsti- patie bij prematuur: geen meconium > 48 uur | | | | |

| | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|-------------------|--|--|--|--|--|--|--|
| | | geboortegewicht, risicofactor: 1. Risico zwangerschap (hypertensie/diabetes), Sectio cesarea, maternale MgSO4 behandeling, verder: | Intrinsieke motiliteitsstoornissen; Vertraagde passage: > 48 uur | doorlopen voeding | symptomen: zichtbare darmlijnen bij bolle soepele buik, voedingsintolerantie, spugen/retentie; Pathologische symptomen: geen | | pp, bolle buik, voedingsretentie spugen; DD: Meconiumplug, meconiumileus, anatomische afwijkingen zoals atresie, neurologische | | | | |
|--|--|--|--|-------------------|--|--|--|--|--|--|--|

| | | | | | | | | | | | |
|--|--|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | matige abdominale distensie, voedingsretentie, X-BOZ: darmlijnen wijd maar zonder spiegels, geen pneumatis intestinalis | | | darmperistaltiek, bloed bij ontlasting, gallige maagretentie, pijnlijke en/of bolle en/of glanzende buik | | afwijkingen: aganglionose (m.Hirschsprung), dysganglionose, metabole afwijkingen: CF | | | | |
|--|--|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

| | | | | | | | | | | | |
|----------|-----------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| 5 | Risikofactoren | | | | | | | | | | |
| | ja/nee | ja | | ja | ja | | | | | | |
| | | trombope nie, pneumato sis, anaal bloedverli es | hypothyreoi die, e'lytstoornis sen, hypermagn esiemie, hyperbilirub inemie, aerophagie | NEC: opgezette rode /pijnlijke buik; voedingsret enties, bloederige defaecatie | Patholo gische sympto men: geen darmperi staltiek, bloed bij ontlastin g, gallige maagret entie, pijnlijke en/of bolle | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | |
|----------|--------------------|--|--|---|-----------------------------|--|-------------|--|--|--|--|
| | | | | | en/of glanzend e buik | | | | | | |
| 6 | Diagnostiek | | | | | | | | | | |
| | ja/nee | ja zo nodig | ja zo nodig | ja zo nodig | nee | | ja zo nodig | | | | |
| | welke | x-BOZ bij verdenking anatomische obstructie , ileus, en/of NEC | BOZ in 2 richtingen, echo abdomen, coloninloop indien klyasma geen effect | lichamelijk onderzoek, X-BOZ, sepsis work- up | arts waarsch uwen | | X-BOZ | | | | |

| | | | | | | | | | | | |
|---|--------------------------|---|--|---|---|---|--|--|--|--|--|
| 7 | Indicatie behandeling | | | | | | | | | | |
| | | 1. 48 uur geen meconium 2. aanhoude nde voedingsr etentie (> 3cc) 3. en abdomina le distensie (niet gerelateer | klinische tekenen van voedingspa ssageklacht en in combinatie met uitblijven defaecatie vanaf 72 uur postpartum, therapeutis che | laagdrempel ig bij tekenen van obstructie (bolle buik) en niet doorlopen van voeding | zie flow schema: niet opgang komen van mec.lozi ng > 48 uur (trage dampas sage, taaie meconiu mproduc | 1.bolle gespann en buik door obstipati e 2. Obstipati e (meer dan 3 dagen geen spontan e ontlastin g 3. | > 48 uur geen meconium, bolle buik, voedingsret entie/spuge n, | | | | |

| | | | | | | | | | | | |
|--|--|-----------------|--------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | d aan nCPAP) | behandelin g hyperkalie mie | | tie, ontgiftigi ng, schoons poelen van de endeldar m, toediene n rectale medicati evloeisto f), trombop enie < 50 | voorafga ande aan onderzo ek (coloninl oop) of operatie s aan de darmen 4. Medicin ale behande ling (b.v. | | | | | |
|--|--|-----------------|--------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|

| | | | | | | | | | | | |
|----------|--|--|---|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | te hoog kalium) | | | | | |
| 8 | Contra- indicatie/alarmsym ptomen | | | | | | | | | | |
| | | trombope nie, pneumato sis, anaal bloedverli es | Galbraken, projectielbr aken, (acuut) ziek kind, geen meconium> 72 uur;contrain dicatie | | afwijken de anus en/of darmkan aal, verdenki ng NEC of M. Hirschsp | 1. bolle gespann en buik veroorza akt door iets anders dan obstipati | geen atresie, geen perforatie | | | | |

| | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|---|--|--|--|--|--|--|
| | | | klysma: boole gespannen buik, verdenking NEC, lage trombos, stollingssto ornissen, aangeboren anusafwijki ngen, recente darmoperati es | | rumg, perforati e darm, nefrologi sche aandoen ingen (fosfaath oudende klysma) | e 2. NEC 3. Lage tromboc yten (<100) 4. stollings stoornis sen 5. aangebo ren anusafw ijkingen 6. recente | | | | | |
|--|--|--|--|--|---|--|--|--|--|--|--|

| | | | | | | | | | | | |
|----------|--------------------|---|---|--|----------------|---|---|--|--|--|--|
| | | | | | | darmop eraties | | | | | |
| 9 | Behandeling | | | | | | | | | | |
| | middel | glycerine/ fysiologis ch zout 1: 3 verdund; geen moederm elk, op indicatie: | 1. overweeg afbouw CPAP en/of rectale canule bij aerophagie 2. Klysma: a. NaCl 0,9% b. of moedermel | zoete olie/ glycerol 85% (1:1) of NaCL 0,9% | zout klysma | 1. NaCl 0,9% 2. Moeder melk 3. combina tie NaCl 0,9% en NaCl 3% 4. Fluimicil 5. | 1. NaCL 0,9%; 2. Olieklysma 3. hyperosmol air jodiumhoud end waterig contrast | | | | |

| | | | | | | | | | | | |
|--|--|------------------------|---|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | gastrograf ine/ NAC | k 10 ml/kg c. Acetylcystei ne 20% : 2ml/kg aanvullen met 8ml/kg Nacl 0,9% d. resonium. 3. orale laxantia: lactulose, Macrogol, Acetylcystei ne 20% | | | Resoniu m (bij hoog Kalium) Niet medica menteu s: buikma ssage ter bevorde ring peristalt iek | | | | | |
|--|--|------------------------|---|--|--|--|--|--|--|--|--|

| | | | | | | | | | | | |
|--|-----------------|-----------|---------------------|----------|------------------------------------|-------------------------------------|---|--|--|--|--|
| | dosering | 1: 3ml/kg | rectaal: 10ml/kg | 3 - 5 ml | < 750g: 3ml; > 750g: 5 ml | ? Volgens voorsch ift arts | ad 1.: 500- 1000g:3 ml; 1000-1500 g: 5 ml; > 1500: 10 ml; ad 2: zie 1 ad 3: 100ml telebrix 30 verdund met 150 ml NaCl) kind van enkele weken: Lactulose oraal | | | | |
|--|-----------------|-----------|---------------------|----------|------------------------------------|-------------------------------------|---|--|--|--|--|

| | | | | | | | | | | | |
|--|---------------------|----------|---|--|---|--|---|--|--|--|--|
| | frequentie | a 12 uur | ? | ? | eenmalig | ? | ad 1: indien geen effect ga over op 2; indien daarna geen effect ga over op stap 3 | | | | |
| | complicaties | nee | bloedingen, leverfunctie stoornissen , cave resonium bij prematuren | Complicatie: Irritatie darmslijmvli es, darmperfora tie | beschadi ging darmepit heel/- perforati e, bradycar die bij te snel | overprik keling van n. vagus, letsel/irri tatie van de anus, darmper foratie | Hypothyreo die na X- colon | | | | |

| | | | | | | | | | | |
|----|-------------|----|----|-----|--|-----|----|--|--|--|
| | | | | | inspuiten door koude geforceerd vloeistof, rd onrust/stress kind, verlaten suppen door defaecatie/persen | | | | | |
| 10 | Referenties | ja | ja | nee | ja met verwijzing naar lokale richtlijnen | nee | ja | | | |

