



Evidence Based RichtlijnOntwikkeling



Nederlandse
Vereniging voor
Kindergeneeskunde

Richtlijn Functionele buikpijn bij kinderen

Oktober 2021

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

IN SAMENWERKING MET

AJN	Jeugdartsen Nederland
NVZA	Nederlandse Vereniging van Ziekenhuis Apothekers
NBVH	Nederlandse Beroepsvereniging voor Hypnotherapeuten
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
LVMP	Landelijke Vereniging Medische Psychologie
K&Z	Stichting Kind & Ziekenhuis
NVAVG	Nederlandse Vereniging van Artsen voor Verstandelijk Gehandicapten
V & VN	Nederlandse Vereniging voor Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland

De NHG standaard Buikpijn bij kinderen is leidend voor de huisartsen.

FINANCIERING

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

Colofon

Richtlijn Update Functionele buikpijn bij kinderen van 4-18 jaar © 2020

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Mercatorlaan 1200

3528 BL Utrecht

088 282 3306

nvk@nvk.nl

www.nvk.nl

Alle rechten voorbehouden.

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

Adres en e-mailadres: zie boven.

Samenstelling kernwerkgroep (2020)

Mw. Dr. M.M. Tabbers, projectleider
NVK-sectie kindermaag, -darm, -leverziekten (MDL)

Mw. Drs. R. Rexwinkel
Klinisch epidemioloog, onderzoeker kindergeneeskunde, Emma Kinderziekenhuis
Amsterdam UMC

Mw. Drs. C.M.A. de Bruijn
Arts-onderzoeker kindergeneeskunde, Emma Kinderziekenhuis Amsterdam UMC

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

Samenstelling werkgroep (2020)

NVK-sectie kinder-MDL:	Dhr. Prof. dr. M.A. Benninga,
NVK:	Mw. dr. A.M. Vlieger
NHG:	Mw. Prof. dr. M.Y. Berger
NBVH:	Mw. C. Frankenhuis
NVAVG:	Mw. E. de Vreugt-Gronloh
NVZA:	Dhr. Dr. P.G.J. ter Horst
AJN:	Mw. Drs. R. van Riemsdijk
K&Z:	Mw. R. Uitzinger
V & VN:	Mw. M. Landman
LVMP:	Mw. A.J.F. Lankamp

De werkgroep is multidisciplinair samengesteld: zoveel mogelijk beoefenaars uit uiteenlopende disciplines, betrokken bij diagnostiek en behandeling van functionele buikpijn bij kinderen in de eerste, tweede en derde lijn, zijn verzocht te participeren, als ook vertegenwoordigers vanuit patiëntenverenigingen. Leden van de werkgroep werden via de betreffende (wetenschappelijke) verenigingen verzocht zitting te nemen in de werkgroep op grond van hun persoonlijke expertise en/of affiniteit met het onderwerp.

INHOUDSOPGAVE

Overzicht afkortingen	6
Samenvatting	8
Samenvatting van de aanbevelingen	9
Stroomdiagram	18
1. Algemene inleiding	20
1.1. Aanleiding	20
1.2. Doelstelling	20
1.3. Doelgroepen	20
1.4. Definities en symptomen	20
1.5. Pathofysiologie	21
1.6. Werkwijze van de werkgroep	22
1.6.1. Literatuuronderzoek	22
1.6.2. Beoordeling artikelen met GRADE: therapeutische uitgangsvragen 4 en 5	23
1.6.3. Totstandkoming van de aanbevelingen	25
1.7. Uitgangsvragen	25
1.8. Patiëntenperspectief	27
1.9. Kostenimplicaties	27
1.10. Implementatie	27
1.11. Juridische betekenis van richtlijnen	27
1.12. Herziening van richtlijn	28
1.13. Onafhankelijkheid werkgroepleden	28
2. Resultaten	29
2.1. Uitgangsvraag 1: Definitie	29
2.2. Uitgangsvraag 2: Alarmsymptomen	33
2.3. Uitgangsvraag 3: Diagnostiek	38
3a. Bloedonderzoek	38
3b. Urineonderzoek.....	41
3c. Fecesonderzoek.....	41
3d. Radiologisch onderzoek	43
3e. Endoscopie	44
3f. H2-ademtest	49
2.4. Uitgangsvraag 4: medicamenteuze behandeling	52
4a. Spasmolytica.....	52
4b. Antidepressiva.....	55
4c. Laxantia	58
4d. Antidiarree medicatie.....	59
4e. Antibiotica	59
4f. Pijnstilling	60
4g. Antirefluxmedicatie	61
4h. Anti-emetica	62

4i.	Antimigraine middelen	64
4j.	Antihistaminica	64
4k.	Buspirone	66
4l.	Melatonine	67
2.5.	Uitgangsvraag 5: niet-medicamenteuze behandeling	68
5a.	Lifestyle-adviezen	68
5b.	Voedingsadviezen	69
5c.	Pro – en synbiotica	79
5d.	Hypnotherapie	84
5e.	Cognitieve gedragstherapie	86
5f.	Complementaire en alternatieve geneeskunde	89
5g.	Overig	91
2.6.	Uitgangsvraag 6: Prognose	93
6a.	Prognose	93
6b.	Prognostische factoren	94
2.7.	Uitgangsvraag 7: Verwijzing	97
3.	Specifieke patiëntenpopulatie	100
3.1.	Kinderen met een verstandelijke beperking	100
4.	Voorstel voor verder wetenschappelijk onderzoek	101
4.1.	Algemene aanbevelingen	101
4.2.	Specifieke aanbevelingen	101
5.	Referenties	103
6.	Bijlagen	116
6.1.	Buikpijndagboek	116
6.2.	Poepdagboek	120
6.3.	Bristol ontlastingsschaal	121
6.4.	Karakteristieken en resultaten geïncludeerde studies	122
6.4.1	Karakteristieken en resultaten geïncludeerde studies uitgangsvraag 3	122
6.4.2	Karakteristieken en resultaten geïncludeerde studies uitgangsvraag 4	138
6.4.3	Karakteristieken en resultaten geïncludeerde studies uitgangsvraag 5	174
6.4.4	Karakteristieken en resultaten geïncludeerde studies uitgangsvraag 6	284
6.5.	Forest plots	297
6.6.	Uitleg en geruststelling door de arts	303
6.7.	Informatie hypnotherapie	305
6.8.	Informatie cognitieve gedragstherapie	306
6.8.	Resultaten focusgroeponderzoek	307

OVERZICHT AFKORTINGEN

AAP	American Academy of Pediatrics
ACNES	Anterior Cutaneous Nerve Entrapment Syndrome)
AM	abdominale migraine
BI	betrouwbaarheid interval
CAP	chronic abdominal pain
CGT	cognitieve gedragstherapie
CI	confidential interval
DBPC	dubbelblinde placebogecontroleerde provocatie
EBRO	evidence-based richtlijn ontwikkeling
EGD	esophagogastroduodenoscopy
FAPS	functional abdominal pain syndrome
FB	functionele buikpijn
FBS	functionele buikpijnsyndroom
FD	functionele dyspepsie
FGID	functional gastrointestinal disorder
FODMAP	fermentable oligosaccharides disaccharides monosaccharides and polyols
GERD	gastro esophageal reflux disease
GI	gastrointestinal
GRADE	grades of recommendation, assessment, development and evaluation
H2-RA	H2-receptorantagonisten
HRB	high risk for bias
IBS	irritable bowel syndrome
IBD	inflammatoire darmziekten
LGG	Lactobacillus GG
LRB	low risk for bias
MD	mean difference
MDL	maag-darm-lever
NASPGHAN	North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
NNT	number needed to treat
NSAID	niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen
NVK	Nederlandse Vereniging voor Kinderartsen
NVVH	Nederlandse Vereniging voor Hypnotherapeuten
OGD	oesofagogastro-duodenoscopy
OR	odds ratio
PDS	prikkelbare darmsyndroom
PDS-C	PDS met obstipatie
PDS-D	PDS met diarree
PDS-M	PDS met afwisselend obstipatie en diarree
PDS-U	ongedefinieerd PDS
PEG 3350	polyethyleen glycol 3350
PICO	populatie, interventie, controle en uitkomst
PPI/PPR	protonpompinhibitoren/protonpompremmers
RAP	recurrent abdominal pain

RCT	randomized controlled trial
RR	relatief risico
SE	sensitiviteit
SP	specificiteit
SSRI	selectieve serotonine-heropnameremmer
TCA	tricyclische antidepressiva
VAS	visueel analoge schaal

SAMENVATTING

Nieuwe aanbevelingen of aanbevelingen die inhoudelijk verschillen ten opzichte van de NVK richtlijn uit 2015, zijn rood getypt.

Doelstelling

Het doel van deze richtlijn is te komen tot een betere herkenning, optimalisering van de diagnostiek en behandeling van kinderen met functionele buikpijn van 4 tot 18 jaar. De richtlijn kan dienen als ondersteuning in het besluitvormingsproces, moet leiden tot een verbetering van de kwaliteit en doelmatigheid van het medisch handelen en moet meer uniformiteit in de praktijkvoering teweegbrengen. De aanbevelingen die in de richtlijn staan vermeld, zijn te vertalen naar lokale protocollen die zijn toegespitst op de plaatselijke situatie. De behandelaar heeft de autonomie om, wanneer hij/zij dat nodig acht, beargumenteerd van de geformuleerde richtlijn af te wijken.

Definities en symptomen

Chronische buikpijn is langdurig bestaande (>2 maanden) buikpijn, die constant of intermitterend aanwezig is. De oorzaak kan zowel functioneel als organisch van aard zijn.

Recurrent abdominal pain (RAP) werd voor het eerst geïntroduceerd door Apley en Naish in 1958.¹ Zij definieerden buikpijn als 'het vóórkomen van minimaal 3 episoden van buikpijn gedurende een periode langer dan 3 maanden, waarbij de buikpijn de dagelijkse activiteiten van het kind beïnvloedt'. Deze definitie is beschrijvend en houdt geen rekening met de diversiteit waarmee buikpijn zich kan manifesteren. Daarom wordt deze term tegenwoordig niet meer gehanteerd.

Functionele buikpijn is buikpijn zonder aanwijsbare structurele of biochemische oorzaak, zoals een anatomische, metabole, infectieuze, inflammatoire of neoplastische aandoening. Sinds 1999 wordt functionele buikpijn gedefinieerd volgens de Rome criteria. Dit zijn criteria gebaseerd op internationale consensus van experts op het gebied van maag-darmleverziekten bij kinderen. In de huidige Rome IV criteria is op basis van symptomen een verdeling gemaakt in 4 buikpijnsyndromen; 1) functionele dyspepsie (FD), 2) prikkelbare darmsyndroom (PDS), 3) abdominale migraine (AM), 4) functionele buikpijn niet nader omschreven.^{2,3} Hierbij moeten kinderen minstens eens per week klachten hebben gedurende minimaal 2 maanden.

In het vervolg van deze richtlijn wordt de term 'functionele buikpijn' gebruikt om te verwijzen naar de vier buikpijnsyndromen zoals beschreven volgens de Rome IV criteria.

Incidentie

Chronische buikpijn is één van de meest voorkomende symptomen op de kinderleeftijd, met prevalentiecijfers in westerse landen die variëren van 9.9 tot 27.5%.^{4,5} In 2 tot 4% van de consulten bij de kinderarts is chronische buikpijn de reden van de komst.^{6,7} Bij ongeveer 90% van de kinderen die zich presenteren met buikpijn wordt uiteindelijk geen organische oorzaak gevonden en is er dus sprake van een vorm van functionele buikpijn.⁸

SAMENVATTING VAN DE AANBEVELINGEN

Uitgangsvraag 1:

Wat is de definitie van functionele buikpijn bij kinderen van 4 tot 18 jaar?

Door de werkgroep wordt aanbevolen om voor de definitie van functionele buikpijn bij kinderen van 4-18 jaar gebruik te maken van de **Rome IV criteria**.³

Functional dyspepsia (FD)

Must include 1 or more of the following bothersome symptoms at least 4 days per month:

1. Postprandial fullness
2. Early satiation
3. Epigastric pain or burning not associated with defecation
4. After appropriate evaluation, the symptoms cannot be fully explained by another medical condition.

Criteria fulfilled for at least 2 months before diagnosis.

Within FD, the following subtypes are now adopted:

1. Postprandial distress syndrome includes bothersome postprandial fullness or early satiation that prevents finishing a regular meal. Supportive features include upper abdominal bloating, postprandial nausea, or excessive belching.
2. Epigastric pain syndrome, which includes all of the following: bothersome (severe enough to interfere with normal activities) pain or burning localized to the epigastrium. The pain is not generalized or localized to other abdominal or chest regions and is not relieved by defecation or passage of flatus. Supportive criteria can include (a) burning quality of the pain but without a retrosternal component and (b) the pain commonly induced or relieved by ingestion of a meal but may occur while fasting.

Irritable bowel syndrome (IBS)

Must include all of the following:

1. Abdominal pain at least 4 days per month associated with one or more of the following:
 - a. Related to defecation
 - b. A change in frequency of stool
 - c. A change in form (appearance) of stool
2. In children with constipation, the pain does not resolve with resolution of the constipation (children in whom the pain resolves have functional constipation, not irritable bowel syndrome)
3. After appropriate evaluation, the symptoms cannot be fully explained by another medical condition

Criteria fulfilled for at least 2 months before diagnosis

Within IBS, four subtypes can be distinguished: predominant-diarrhea (IBS-D), predominant-constipation (IBS-C), mixed or alternating stool forms (IBS-A), and unclassified (IBS-U).

Abdominal migraine (AM)

Must include all of the following occurring at least twice:

1. Paroxysmal episodes of intense, acute periumbilical, midline or diffuse abdominal pain lasting 1 hour or more (should be the most severe and distressing symptom)
2. Episodes are separated by weeks to months.

3. The pain is incapacitating and interferes with normal activities
4. Stereotypical pattern and symptoms in the individual patient
5. The pain is associated with 2 or more of the following:
 - a. Anorexia
 - b. Nausea
 - c. Vomiting
 - d. Headache
 - e. Photophobia
 - f. Pallor
6. After appropriate evaluation, the symptoms cannot be fully explained by another medical condition.

Criteria fulfilled for at least 6 months before diagnosis.

Functional abdominal pain – not otherwise specified (FAP-NOS)

Must be fulfilled at least 4 times per month and include all of the following:

1. Episodic or continuous abdominal pain that does not occur solely during physiologic events (e.g. eating, menses)
2. Insufficient criteria for irritable bowel syndrome, functional dyspepsia, or abdominal migraine
3. After appropriate evaluation, the abdominal pain cannot be fully explained by another medical condition

Criteria fulfilled for at least 2 months before diagnosis

Uitgangsvraag 2:

Welke alarmsymptomen uit de anamnese en bevindingen bij lichamelijk onderzoek geven een verhoogd risico op een organische oorzaak van buikpijn?

De werkgroep is van mening dat de volgende alarmsymptomen kunnen wijzen op een organische oorzaak van buikpijn:

Anamnese: ongewild gewichtsverlies, gastro-intestinaal bloedverlies, fors braken, chronische diarree, onverklaarde koorts, gewrichtsklachten, positieve familieanamnese voor inflammatoire darmziekten (IBD), coeliakie of familiale mediterrane koorts

Lichamelijk onderzoek: afbuigende groeicurve, koorts, uveïtis, orale aften, erythema nodosum, artritis, icterus, vermoeden anemie, hepatosplenomegalie, perianale afwijkingen

Tevens wordt geadviseerd om in alle gevallen van onbegrepen buikpijnklachten bedacht te zijn op de aanwezigheid van life events, zoals kindermishandeling, waaronder seksueel misbruik (*zie herziene KNMG-gedragscode kindermishandeling*) en op de aanwezigheid van klachten van angst of depressieve stemming.

Bij aanwezigheid van onverklaarde alarmsymptomen dient het kind verwezen te worden (*zie Uitgangsvraag 7*).

2.3. Uitgangsvraag 3: Diagnostiek

Wat is de aanvullende diagnostische waarde van onderstaande onderzoeken bij het stellen van de diagnose functionele buikpijn bij kinderen tussen 4 en 18 jaar?

- a. *Bloedonderzoek: BSE, volledig bloedbeeld (incl. differentiatie), CRP, ALAT, ASAT, gammaGT, creatinine, totaal bilirubine, amylase, lipase, coeliakiescreening, (voedings)allergie-onderzoek*

Door de werkgroep wordt geadviseerd bij chronische buikpijn zonder alarmsymptomen een volledig bloedbeeld, CRP en coeliakiescreening (serum immunoglobulin-A-transglutaminase) te overwegen ter uitsluiting van organische oorzaken.

Van de overige bloedonderzoeken is de werkgroep van mening dat deze, in de afwezigheid van alarmsymptomen, geen plaats hebben bij chronische buikpijn zonder alarmsymptomen.

- b. *Urineonderzoek: sediment, stick, bacteriële kweek*

Door de werkgroep wordt urineonderzoek (sediment, stick, bacteriële kweek) niet geadviseerd bij chronische buikpijn zonder alarmsymptomen.

- c. *Fecesonderzoek: Triple Feces Test, PCR, Calprotectine, H. pylori*

Door de werkgroep wordt geadviseerd bij chronische buikpijn zonder alarmsymptomen Giardia lamblia fecesonderzoek te overwegen, indien het kind zich daarnaast presenteert met diarree.

Door de werkgroep wordt geadviseerd bij chronische buikpijn met alarmsymptomen (zie Uitgangsvraag 2 voor alarmsymptomen) een calprotectine in de feces te bepalen. Bij kinderen zonder alarmsymptomen kan het worden overwogen.

Kinderen met chronische buikpijn zonder alarmsymptomen moeten niet getest worden op H. pylori. (zie NVK richtlijn Helicobacter pylori infectie bij kinderen van 0-18 jaar).

- d. *Radiologisch onderzoek: X-BOZ, echo abdomen*

Door de werkgroep wordt een buikoverzichtsfoto niet geadviseerd bij chronische buikpijn zonder alarmsymptomen.

Door de werkgroep wordt een echo abdomen niet geadviseerd bij chronische buikpijn zonder alarmsymptomen.

- e. *Endoscopie: gastro-/coloscopie*

Door de werkgroep wordt een endoscopie afgeraden bij chronische buikpijn, tenzij er in de 2^e of 3^e lijn een sterke verdenking is op een organische aandoening.

- f. *H2-ademtest*

Door de werkgroep wordt een lactose- of fructose H2-ademtest niet geadviseerd bij chronische buikpijn.

2.4. Uitgangsvraag 4: medicamenteuze behandeling

Wat is de effectiviteit en veiligheid van onderstaande medicamenteuze behandeling bij kinderen met functionele buikpijn tussen 4 en 18 jaar?

a. *Spasmolytica zoals peppermuntolie, mebeverine, drotaverine, trimebutine, buscopan*

Door de werkgroep wordt aanbevolen peppermuntolie te overwegen in de behandeling van functionele buikpijn.

Door de werkgroep wordt het gebruik van mebeverine geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn als andere non-farmacologische en farmacologische therapieën niet effectief waren.

Door de werkgroep wordt het gebruik van drotaverine niet geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn.

Door de werkgroep wordt het gebruik van trimebutine niet geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn.

De werkgroep is van mening dat buscopan niet kan worden geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn.

b. *Antidepressiva zoals amitriptyline en citalopram*

Door de werkgroep kunnen amitriptyline en citalopram niet worden geadviseerd in de behandeling van kinderen met functionele buikpijn. Het gebruik van amitriptyline kan worden overwogen door kinderartsen met grote ervaring in de behandeling van functionele buikpijn met amitriptyline bij kinderen vanaf 8 jaar met moeilijk te behandelen klachten.

De werkgroep is van mening dat overige antidepressiva niet kunnen worden geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn.

c. *Laxantia*

De werkgroep is van mening dat een proefbehandeling met laxantia, anders dan tegaserod, kan worden geadviseerd in de behandeling van PDS met obstipatie (zie NVK richtlijn obstipatie).

d. *Antidiarree medicatie zoals loperamide*

De werkgroep is van mening dat loperamide kan worden overwogen in de 2^e en 3^e lijn als symptoombestrijding in de behandeling van IBS-D.

e. *Antibiotica*

Door de werkgroep wordt het gebruik van antibiotica niet geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn.

- f. *Pijnstilling zoals paracetamol, niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs), tramadol*

De werkgroep is van mening dat pijnstilling niet standaard geadviseerd kan worden in de behandeling van functionele buikpijn bij kinderen van 4-18 jaar. Een proefbehandeling met paracetamol gedurende twee weken kan worden overwogen bij ernstige buikpijn.

Voor aanvullende informatie ten aanzien van pijnbestrijding zie [NVK richtlijn Pijnmeting en Behandeling van pijn bij kinderen](#)

- g. *Antirefluxmedicatie zoals protonpompremmers (PPR), H2-receptorantagonisten, prokinetica*

Door de werkgroep wordt het gebruik van famotidine niet geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn.

Door de werkgroep wordt een proefbehandeling met zuurremmers (PPI, H2-RA) geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn waar dyspepsie klachten op de voorgrond staan. Deze proefbehandeling dient na twee tot vier weken geëvalueerd te worden, conform de [NVK richtlijn gastro-oesofageale reflux\(ziekte\)](#) bij kinderen.

- h. *Anti-emetica*

Door de werkgroep wordt het gebruik van domperidon niet geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn. Mocht misselijkheid op de voorgrond staan, dan is de werkgroep van mening dat domperidon kan worden overwogen indien er geen risicofactoren zijn voor QTc tijd verlenging (zie voor risicofactoren [blz. 63](#)).

De werkgroep is van mening dat de andere anti-emetica niet kunnen worden geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn.

- i. *Antimigraine middelen zoals sumatriptan en propranolol*

De werkgroep is van mening dat antimigraine medicatie kan worden overwogen in de behandeling van abdominale migraine in de 2^e en 3^e lijn.

- j. *Antihistaminica zoals cyproheptadine*

Door de werkgroep wordt het gebruik van cyproheptadine niet geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn.

Door de werkgroep wordt het gebruik van pizotifeen niet geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn.

De werkgroep is van mening dat overige antihistaminica niet kunnen worden geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn.

k. *Buspirone*

Door de werkgroep wordt het gebruik van buspirone niet geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn.

l. *Melatonine*

Door de werkgroep wordt het gebruik van melatonine niet geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn.

2.5. *Uitgangsvraag* 5: niet-medicamenteuze behandeling:

Wat is de effectiviteit en veiligheid van onderstaande niet-medicamenteuze behandeling bij kinderen met functionele buikpijn tussen 4 en 18 jaar?

a. *Lifestyle-adviezen inclusief beweging*

De werkgroep is van mening dat een normaal bewegingspatroon (= dagelijks een uur matig intensieve lichamelijke activiteit + 3x per week spier- en botversterkende activiteiten*) aan elk kind met of zonder ziekte aanbevolen dient te worden.

* Nederlandse Norm Gezond Bewegen

b. *Voedingsadviezen: vezelrijk, FODMAP dieet, fructose beperkt, fructaan beperkt, prebiotica (inuline), vitamine D suppletie, vochtinname verhogen, lactosevrij, glutenvrij, histaminevrij, koolzuurvrij.*

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

Door de werkgroep wordt het gebruik van wateroplosbare vezels (psylliumvezels of glucomannan) geadviseerd te overwegen in de behandeling van functionele buikpijn.

De werkgroep is van mening dat het FODMAP dieet kan worden overwogen als symptomatische behandeling bij kinderen met overmatig veel gasvorming.

Door de werkgroep wordt een fructose beperkt dieet niet geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn.

Door de werkgroep wordt een fructaan beperkt dieet niet geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn.

Door de werkgroep wordt het prebioticum inuline niet geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn.

De werkgroep is van mening dat overige prebiotica ook niet kunnen worden geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn.

Door de werkgroep wordt Vitamine D3 niet geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn.

De werkgroep is van mening dat een normale vochtinname aan elk kind met of zonder ziekte aanbevolen dient te worden.

De werkgroep is van mening dat een lactosevrij, glutenvrij, histaminevrij, of koolzuurvrij dieet niet kan worden geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn.

c. Pro- en synbiotica

Door de werkgroep wordt geadviseerd **Lactobacillus Reuteri** of Lactobacillus GG te overwegen in de behandeling van functionele buikpijn.

Door de werkgroep kunnen **synbiotica niet worden geadviseerd** in de behandeling van functionele buikpijn.

d. Hypnotherapie

Door de werkgroep wordt hypnotherapie geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn.

e. Cognitieve gedragstherapie

Door de werkgroep wordt cognitieve gedragstherapie geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn.

f. Complementaire en alternatieve geneeskunde

Door de werkgroep wordt yoga niet geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn.

De werkgroep is van mening dat alle andere complementaire en alternatieve geneeswijzen ook niet kunnen worden geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn.

g. Overig

De werkgroep is van mening dat **biofeedback en neurostimulatie** niet kunnen worden geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn.

Uitgangsvraag 6:

a. Wat is de prognose van functionele buikpijn bij kinderen?

b. Wat zijn prognostische factoren die het beloop van kinderen met functionele buikpijn op lange termijn voorspellen?

Door de werkgroep wordt geadviseerd om kinderen met functionele buikpijn altijd uitleg te geven over het wisselende beloop van functionele buikpijn en de kansen op het verdwijnen van de klachten. Hierbij moet worden benadrukt dat de klachten niet altijd binnen een jaar verdwijnen en kunnen recidiveren; minimaal 1 op de 3 kinderen heeft na langdurige follow-up (1 tot 15 jaar) nog last van functionele buikpijn.

Goede uitleg zal zeer waarschijnlijk compliance verhogen. Er wordt tevens geadviseerd om duidelijke afspraken te maken met de patiënt wat te doen bij terugkerende klachten en wanneer contact opgenomen dient te worden met de behandelend arts.

Er is sterk bewijs dat de volgende factoren een negatieve invloed op de prognose van functionele buikpijn hebben:

- angst en/of depressieve klachten
- niet gastro-intestinale functionele klachten

Er is zwak bewijs dat de volgende factoren een negatieve invloed op de prognose van functionele buikpijn hebben:

- prikkelbare darmsyndroom
- functionele klachten in de familie
- "high pain dysfunctional profile"*

*zie pagina 95

Uitgangsvraag 7:

Wanneer dient de eerste lijn naar de tweede lijn te verwijzen en wanneer dient de tweede lijn naar de derde lijn te verwijzen bij kinderen van 4-18 jaar met klachten die wijzen op functionele buikpijn?

De werkgroep is van mening dat in de volgende gevallen een patiënt met chronische buikpijn moet worden doorverwezen:

Doorverwijzing naar de eerste of tweede lijn door de jeugdarts en naar de tweede lijn door de huisarts:

- Alarmsymptomen
- Aanhoudende functionele buikpijn gedefinieerd als: buikpijn die het dagelijks functioneren van het kind belemmert (schoolverzuim, depressieve klachten, lichamelijke inactiviteit)
- Onvoldoende expertise om de functionele buikpijn te diagnosticeren en/of behandelen

Doorverwijzing naar de derde lijn door een kinderarts:

- Noodzaak tot invasief aanvullend onderzoek
- Onvoldoende expertise om de functionele buikpijn te diagnosticeren en/of behandelen

- Second opinion op verzoek

-

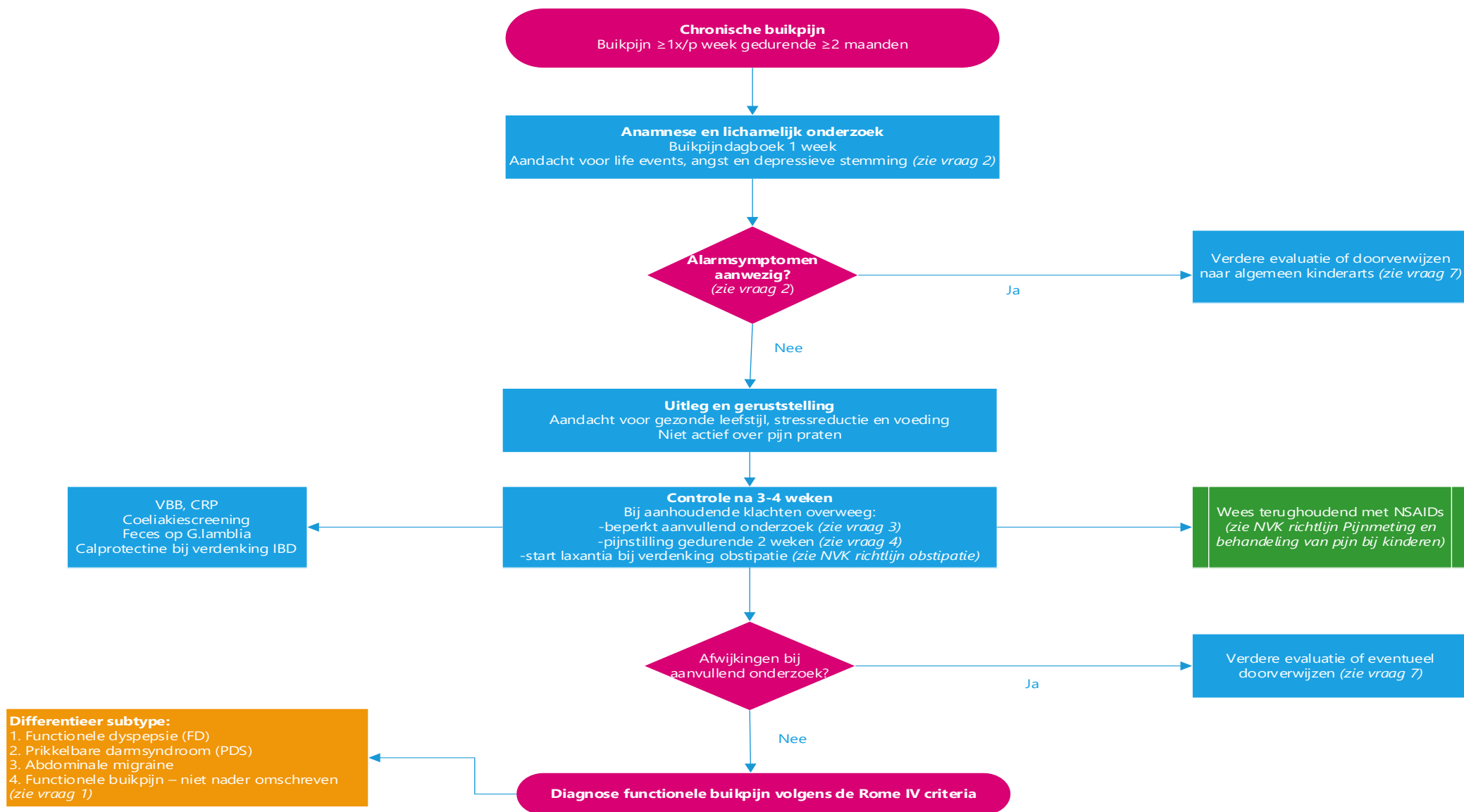
Doorverwijzing naar hypnotherapeut en/of gz-psycholoog

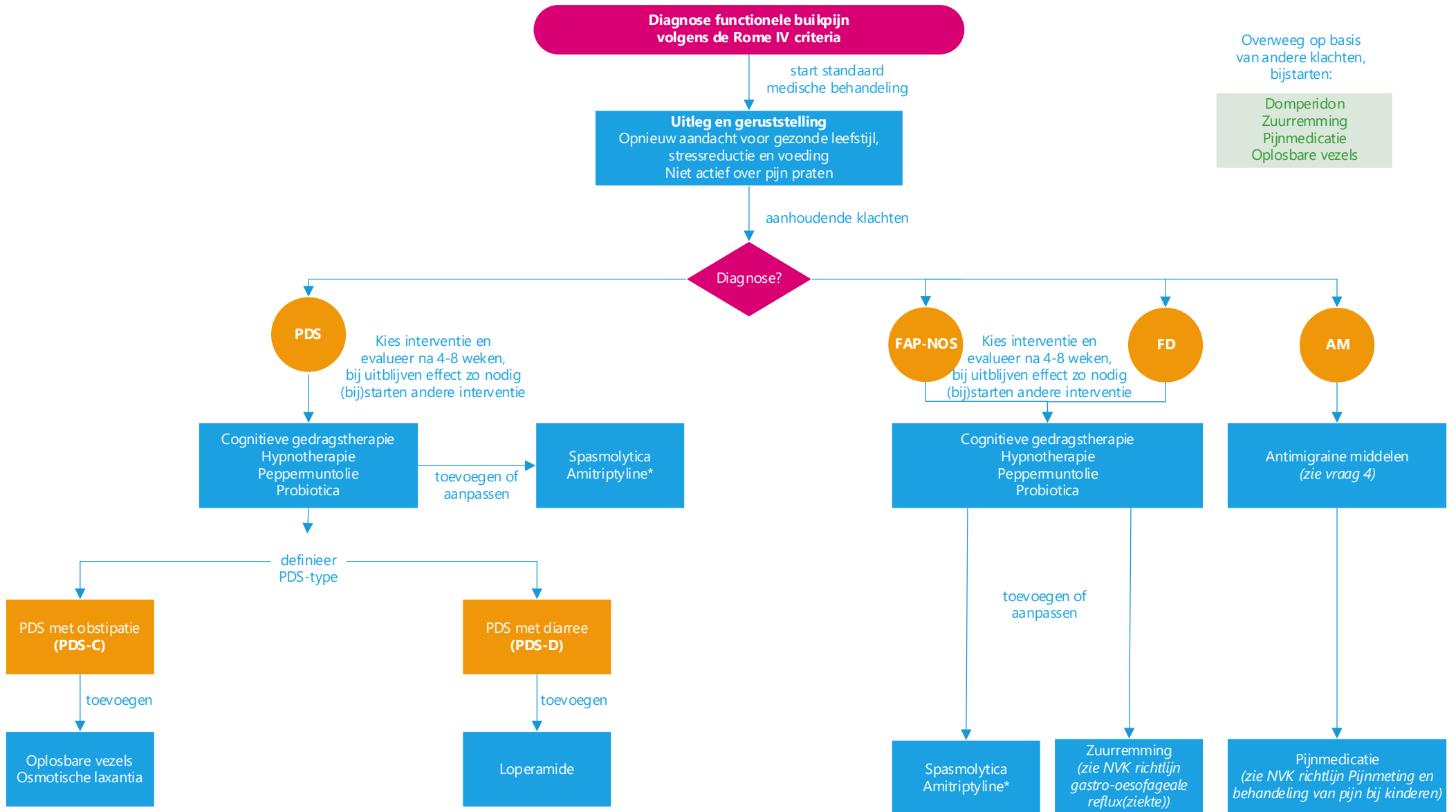
- Onvoldoende effect van educatie en geruststelling

Doorverwijzing naar gz-psycholoog

- Aanwijzingen voor psychologische comorbiditeit en systeemfactoren

STROOMDIAGRAM





*kan worden overwogen door kinderartsen met grote ervaring in de behandeling van functionele buikpijn

1. ALGEMENE INLEIDING

1.1. Aanleiding

Chronische buikpijn is één van de meest voorkomende symptomen op de kinderleeftijd, met prevalentiecijfers in westerse landen die variëren van 9.9 tot 27.5%.^{4,5} In 2 tot 4% van de consulten bij de kinderarts is chronische buikpijn de reden van de komst.⁴ Bij ongeveer 90% van de kinderen die zich presenteren met buikpijn wordt geen organische oorzaak gevonden en is er dus sprake van een vorm van functionele buikpijn.⁸ De impact van functionele buikpijn op het leven van deze kinderen en hun families kan aanzienlijk zijn; de kwaliteit van leven is gemiddeld slechter dan die van gezonde kinderen en vergelijkbaar met die van kinderen met een inflammatoire darmziekte.^{9,10} Daarnaast leidt chronische buikpijn vaak tot een hoge mate van schoolverzuim en zijn de kosten van gebruik van gezondheidszorg aanzienlijk.¹¹ Ook hebben adolescenten met chronische buikpijn een verhoogd risico op het ontwikkelen van een depressie of angststoornis.^{12,13} De laatste decennia zijn er veel nieuwe ontwikkelingen op het gebied van functionele buikpijn vooral op het gebied van diagnostische criteria en behandeling. De praktische toepasbaarheid ervan in de Nederlandse situatie is echter niet altijd duidelijk. Er is dan ook behoefte aan een up to date evidence-based richtlijn met als uiteindelijk doel een uniform beleid rondom kinderen met functionele buikpijn.

1.2. Doelstelling

De richtlijn is geschreven voor alle behandelaren die te maken hebben met deze groep kinderen in zowel de eerste-, tweede-, als derdelijnsgezondheidszorg. Het doel van deze richtlijn is te komen tot een betere herkenning, optimalisering van de diagnostiek en behandeling van kinderen met functionele buikpijn van 4 tot 18 jaar. Om hierover gefundeerde aanbevelingen te kunnen doen, wordt een samenvatting gegeven van de wetenschappelijke stand van zaken en kennis uit de praktijk betreffende functionele buikpijn bij kinderen volgens de methode van evidence-based richtlijnontwikkeling.¹⁴ De richtlijn kan dienen als ondersteuning in het besluitvormingsproces, moet leiden tot een verbetering van de kwaliteit en doelmatigheid van het medisch handelen en moet meer uniformiteit in de praktijkvoering teweegbrengen. De aanbevelingen die in de richtlijn staan vermeld, zijn te vertalen naar lokale protocollen die zijn toegespitst op de plaatselijke situatie. De behandelaar heeft de autonomie om, wanneer hij/zij dat nodig acht, beargumenteerd van de geformuleerde richtlijn af te wijken.

1.3. Doelgroepen

De doelgroep omvat kinderen tussen de 4 en 18 jaar met functionele buikpijn.

1.4. Definities en symptomen

Chronische buikpijn is langdurig bestaande (>2 maanden) buikpijn, die constant of intermitterend aanwezig is. De oorzaak kan zowel functioneel als organisch van aard zijn.

Recurrent abdominal pain (RAP) werd voor het eerst geïntroduceerd door Apley en Naish in 1958.⁸ Zij definieerden buikpijn als 'het vóórkomen van minimaal 3 episoden van buikpijn gedurende een periode langer dan 3 maanden, waarbij de buikpijn de dagelijkse activiteiten van het kind beïnvloedt'. Deze definitie is beschrijvend en houdt geen rekening met de

diversiteit waarmee functionele buikpijn zich kan manifesteren. Daarom wordt deze term tegenwoordig niet meer gehanteerd.

Functionele buikpijn is buikpijn zonder aanwijsbare structurele of biochemische oorzaak, zoals een anatomische, metabole, infectieuze, inflammatoire of neoplastische aandoening. Sinds 1999 wordt functionele buikpijn gedefinieerd volgens de Rome criteria.² Dit zijn criteria gebaseerd op internationale consensus van experts op het gebied van maag-darm-leverziekten bij kinderen. In de huidige Rome IV criteria is op basis van symptomen een verdeling gemaakt in 4 buikpijnsyndromen; 1) functionele dyspepsie (FD), 2) prikkelbare darmsyndroom (PDS), 3) abdominale migraine (AM), 4) functionele buikpijn (FB) niet nader omschreven.³ Hierbij moeten kinderen minstens eens per week klachten hebben gedurende minimaal 2 maanden. Voor abdominale migraine geldt dat kinderen minstens twee keer klachten hebben gedurende minimaal 6 maanden.

In het vervolg van deze richtlijn wordt de term ‘functionele buikpijn’ gebruikt om te verwijzen naar de vier buikpijnsyndromen zoals beschreven volgens de Rome IV criteria.

1.5 Pathofysiologie

De pathofysiologische mechanismen die ten grondslag liggen aan functionele buikpijn, zijn nog niet volledig bekend. Functionele buikpijn wordt beschouwd als een multifactoriële aandoening, waarbij een complex samenspel van genetische, fysiologische en psychosociale factoren een rol speelt bij het ontstaan en persisteren van de klachten.¹⁵ Volgens de huidige opvattingen staat een overgevoeligheid van de darmen, de zogenaamde hypersensitiviteit, centraal in de pathogenese. Hiermee worden abnormaal versterkte reacties van het maag-darmstelsel bedoeld op fysiologische stimuli (zoals de gastrocolische reflex na de maaltijd of uitzetting van de darm), schadelijke stimuli (zoals ontsteking en allergische reacties) of psychologische factoren (zoals stress en angst). Deze hypersensitiviteit kan worden aangetoond met een barostat onderzoek: kinderen met functionele buikpijn geven sneller klachten aan bij het opblazen van een ballon in het rectum of de maag.¹⁶ Functionele MRI-studies, uitgevoerd tijdens een barostatonderzoek, laten bij PDS-patiënten verhoogde activiteit zien in de pijnregulerende regio's, zoals anterieure cingulaire cortex, amygdala en hypothalamus.¹⁷ Naast viscerale hypersensitiviteit bestaat er bij vooral patiënten met PDS ook een abnormale darmmotiliteit, die tot uiting kan komen in symptomen als diarree, obstipatie, een opgeblazen gevoel en flatulentie.

Zowel de viscerale hypersensitiviteit als de abnormale motiliteit lijken te worden veroorzaakt door een verstoring in de communicatie tussen het gastro-intestinale en het centrale zenuwstelsel: de “brein-darm-as”. De functie van deze as kan verstoord raken door een scala aan factoren, zoals veranderingen in leefstijl, psychologische factoren of een gastro-enteritis. Functionele buikpijn syndromen worden dan ook wel aangeduid als “brain-gut disorders”.

Vooraf emoties als stress, angst en depressie spelen een centrale rol in het verstoren van deze as en het ontstaan van functionele buikklachten. Zo worden functionele buikklachten significant vaker gezien bij kinderen die misbruikt zijn, gepest worden of andere ernstige gebeurtenissen hebben meegemaakt.^{18,19}

De laatste jaren is herhaaldelijk melding gemaakt van het ontstaan van PDS na virale of

bacteriële gastro-enteritis, de zogenaamde postinfectieuze PDS. Interessant is de bevinding dat met name patiënten die veel stress ervaren tijdens de gastro-enteritis, PDS ontwikkelden.²⁰ Functionele buikpijn lijkt tevens geassocieerd met gebeurtenissen vroeg in het leven zoals een koemelkeiwitallergie of een pylorusstenose. Omdat chronische buikpijn vaak familiair en iets meer bij monozygote dan bij dizygote tweelingen voorkomt, wordt een genetische basis vermoed. Specifieke genen die verantwoordelijk zijn voor een predispositie voor functionele buikpijn of PDS zijn echter (nog) niet volledig bekend.²¹ Ook is duidelijk dat omgevingsfactoren zoals de omgang van ouders met pijn en aangeleerde copingsmechanismen bijdragen in de mate van ziek zijn bij functionele buikpijn en het bezoek van een arts voor de klachten.²²

Onderzoek heeft aangetoond dat het microbioom van de darm van kinderen met FAPs en PDS een andere samenstelling heeft dan dat van gezonde kinderen, met relatief lage concentraties van bepaalde groepen, zoals de bacterioïdeten, en een toename van andere, zoals proteobacteriën.^{23,24} Het is nog onduidelijk hoe de relatie is tussen de microbiom en de brein-darm-as. Leidt stress tot een ander microbiom en daardoor klachten of is het microbiom een onafhankelijke oorzakelijke factor? Samenvattend kan worden gesteld dat de pathofysiologie van functionele buikpijn complex is, waarbij vele zaken een rol kunnen spelen in het ontstaan en onderhouden van de klachten, met stress als een van de meest belangrijke factoren.

1.6. Werkwijze van de werkgroep

De ontwikkeling van de richtlijn functionele buikpijn bij kinderen is gefinancierd door Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten. Gedurende de periode september 2013 tot maart 2015 is aan de ontwikkeling van deze richtlijn gewerkt door leden van de (kern)werkgroep. De update van de richtlijn vond plaats van april 2020 tot december 2021. Beide keren werd door de leden van de werkgroep een knelpuntenanalyse uitgevoerd om de huidige werkwijze ten aanzien van de diagnostiek en behandeling bij functionele buikpijn in Nederland in kaart te brengen. Op basis van de resultaten van de knelpuntenanalyse werden met de werkgroep de uitgangsvragen opgesteld. Vervolgens werd volgens de methode van Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling (EBRO) of de GRADE methode per vraag een uitgebreid literatuuronderzoek verricht.

1.6.1. Literatuuronderzoek

In eerste instantie werd gezocht naar evidence-based richtlijnen. Hierbij werd gebruik gemaakt de volgende databases: SUMSEARCH, Clinical evidence van BMJ, Scottish Intercollegiate Guidelines Network en de TRIP DATABASE. Inclusiecriteria waren als volgt: 1) het betreft een evidence-based richtlijn of practical guideline, waarbij minimaal één zoekstrategie hoe naar evidence is gezocht vermeld dient te zijn, 2) de populatie betreft kinderen van 4-18 jaar of aparte aanbevelingen voor kinderen dienen te zijn opgenomen in het geval het een richtlijn voor volwassen patiënten betreft, 3) de richtlijn moet gaan over functionele buikpijn, 4) het jaar van publicatie tot juni 2013, bij de update was het jaar van publicatie tot februari 2021.

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

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

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

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

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

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

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

Voor drie vragen was het echter niet mogelijk om door middel van literatuuronderzoek volgens de bovenstaande EBRO methode op systematische wijze de antwoorden te zoeken, namelijk voor uitgangsvraag 1 (definitie), uitgangsvraag 2 (alarmsymptomen), uitgangsvraag 3 (diagnostiek) en uitgangsvraag 7 (verwijzing). De formulering van de conclusie ter beantwoording van deze vragen is tot stand gekomen op basis van consensus binnen de werkgroep.

De therapeutische uitgangsvragen 4 (medicamenteuze behandeling) en 5 (niet-medicamenteuze behandeling) zijn beantwoord met de GRADE methode, waarbij het niveau van bewijskracht is samengevat per uitkomstmaat.

1.6.2. Beoordeling artikelen met GRADE: therapeutische uitgangsvragen 4 en 5

De GRADE methode heeft als doel om de kwaliteit van evidence transparant weer te geven. Aan het begin van het richtlijntraject werden uitkomstmaten gedefinieerd. Resultaten werden per uitkomstmaat samengevat, waarbij tevens de 'overall' kwaliteit van de onderliggende

bewijslast (evidence) werd aangegeven. De gekozen uitkomstmaten zijn overeenkomstig de internationaal ontwikkelde core outcome set: *pain intensity, pain frequency, quality of life, school attendance, anxiety/depression, adequate relief, defecation pattern (disease specific, IBS) and adverse events*.²⁵ Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de software "GRADE-pro". Met behulp van dit programma werd bij elke uitgangsvraag een tabel met bevindingen ("summary of findings") en een tabel met de beoordeling van het bewijs ("GRADE evidence profile") gemaakt. Deze tabellen zijn per uitgangsvraag te vinden in bijlage 6.4.

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

'High' ofwel 'hoog':

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

'Moderate' ofwel 'matig':

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

'Low' ofwel 'laag':

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

'Very low' ofwel 'zeer laag':

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

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

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

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

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

Iedere beperkende (of bevorderende) factor kan leiden tot het verlagen (of verhogen) van de classificatie met een of twee niveaus. Indien de resultaten niet gepoold konden worden, werd volstaan met een globale inschatting van de kwaliteit van de onderliggende bewijslast. Voor een uitgebreidere beschrijving van GRADE verwijzen we naar www.gradeworkinggroup.org en het artikel van Guyatt.²⁶

1.6.3. Totstandkoming van de aanbevelingen

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

De aanbevelingen zijn onder te verdelen in:

De werkgroep beveelt een interventie aan

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

De werkgroep adviseert een interventie

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

De werkgroep kan een interventie niet aanbevelen

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

De werkgroep raadt de interventie af

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

1.7. Uitgangsvragen

Uitgangsvraag 1:

Wat is de definitie van functionele buikpijn bij kinderen van 4 tot 18 jaar?

Uitgangsvraag 2:

Welke alarmsymptomen uit de anamnese en bevindingen bij lichamelijk onderzoek geven een verhoogd risico op een organische oorzaak van buikpijn?

Uitgangsvraag 3:

Wat is de aanvullende diagnostische waarde van onderstaande onderzoeken bij het stellen van de diagnose functionele buikpijn bij kinderen tussen 4 en 18 jaar?

- a. Bloedonderzoek: BSE, volledig bloedbeeld (incl. differentiatie), CRP, ALAT, ASAT, gammaGT, creatinine, totaal bilirubine, amylase, lipase, coeliakiescreening, (voedings)allergie-onderzoek
- b. Urineonderzoek: sediment, stick, bacteriële kweek
- c. Fecesonderzoek: Triple Feces Test, PCR, Calprotectine, H. pylori
- d. Radiologisch onderzoek: X-BOZ, echo abdomen
- e. Endoscopie: gastro-/coloscopie
- f. H2-ademtest

Uitgangsvraag 4:

Wat is de effectiviteit en veiligheid van onderstaande medicamenteuze behandeling bij kinderen met functionele buikpijn tussen 4 en 18 jaar?

- a. Spasmolytica (peppermuntolie, mebeverine, buscopan)
- b. Antidepressiva (amitriptyline, **citalopram**)
- c. Laxantia
 - i. Osmotische laxantia (polyethylene glycol, lactulose, lactitol)
 - ii. Stimulante laxantia (bisacodyl)
 - iii. Lubricanten (mineraal olie of vloeibare paraffine)
 - iv. Enemas
- d. Antidiarree medicatie (loperamide)
- e. Antibiotica
- f. Pijnstilling (paracetamol, NSAID, tramadol)
- g. Anti-reflux medicatie (PPI, H2-receptor antagonisten, prokinetica)
- h. Anti-emetica (ondansetron)
- i. Antimigraine middelen (sumatriptan, propranolol)
- j. Antihistaminica (cyproheptadine)
- k. **Buspirone**
- l. **Melatonine**

Uitgangsvraag 5:

Wat is de effectiviteit en veiligheid van onderstaande niet-medicamenteuze behandeling bij kinderen met functionele buikpijn tussen 4 en 18 jaar?

- a. Lifestyle-adviezen inclusief beweging
- b. Voedingsadviezen: vezelrijk, **FODMAP dieet**, **fructose beperkt**, **fructaan beperkt**, **prebiotica (inuline)**, **vitamine D suppletie**, vochtinname verhogen, lactosevrij, glutenvrij, histaminevrij, koolzuurvrij.
- c. Pro- en **synbiotica**
- d. Hypnotherapie
- e. Cognitieve gedragstherapie
- f. Complementaire en alternatieve geneeskunde
- g. Overig

Uitgangsvraag 6:

- a. Wat is de prognose van functionele buikpijn bij kinderen?
- b. Wat zijn prognostische factoren die het beloop van kinderen met functionele buikpijn op lange termijn voorspellen?

Uitgangsvraag 7:

Wanneer dient de eerste lijn naar de tweede lijn te verwijzen en wanneer dient de tweede lijn naar de derde lijn te verwijzen bij kinderen van 4-18 jaar met klachten die wijzen op functionele buikpijn?

1.8. Patiëntenperspectief

Het perspectief van patiënten wat betreft de zorg rondom functionele buikpijn vormt een waardevolle aanvulling bij de totstandkoming van een richtlijn over functionele buikpijn bij kinderen. Er is geen patiëntenvereniging voor kinderen met chronische buikpijn. Daarom hebben wij zelf een focusgroeponderzoek verricht, waarin de belangen van ouders en patiënten over de begeleiding en behandeling van functionele buikpijn werden geïnterviewd. Uit het focusgroeponderzoek kwam naar voren dat de pijn en beperkingen in het dagelijks leven door de patiënt als belangrijkste probleem wordt ervaren. Ouders gaven machteloosheid en het niet weten hoe om te gaan met de buikpijn van hun kind aan als grootste probleem. Als belangrijkste doel van de behandeling geven zowel patiënten als ouders aan dat behandeling gericht moet zijn op pijnvermindering. De uitkomsten van het focusgroeponderzoek zijn als bijlage toegevoegd bij deze richtlijn ([bijlage 6.8](#)). Daarnaast is bij de update gebruik gemaakt van de uitkomstmaten afkomstig uit de internationaal ontwikkelde core outcome set. Hier waren zowel zorgverleners, ouders als kinderen met functionele buikpijn bij betrokken.²⁵

1.9. Kostenimplicaties

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

1.10. Implementatie

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

1.11. Juridische betekenis van richtlijnen

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

zelfs noodzakelijk. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd en gedocumenteerd te worden.

1.12. Herziening van richtlijn

Modules van de richtlijn dienen elke 3 jaar gereviseerd te worden.

1.13. Onafhankelijkheid werkgroepleden

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

2. RESULTATEN

Uit de literatuursearch kwam naar voren dat er sinds het verschijnen van de eerste versie van de richtlijn “Functionele buikpijn” in mei 2015 geen nieuwe nationale of internationale richtlijnen zijn verschenen die voldeden aan eerder genoemde inclusiecriteria. In dit hoofdstuk zijn we daarom uitgegaan van de NVK-richtlijn “Functionele buikpijn” uit 2015 en hebben de beschikbare literatuur, conclusies, en aanbevelingen waar nodig geüpdate.

2.1 Uitgangsvraag 1: Definitie

Wat is de definitie van functionele buikpijn bij kinderen van 4 tot 18 jaar?

Inleiding

In 1958 introduceerden Apley en Nash de term ‘recurrent abdominal pain’ voor patiënten met chronische buikpijn.⁸ De term bleek uiteindelijk te algemeen en geen recht te doen aan de heterogeniteit van deze patiëntengroep. In 1999 werd door experts op het gebied van maag-darm-leverziekten bij kinderen de eerste internationale consensus bereikt over de definitie van functionele buikpijn. Deze definitie kwam tot stand op basis van klinische ervaring en een literatuurstudie: de Rome II criteria.² In 2006 werden deze criteria herzien en in de Rome III opgenomen.²⁷ In 2016 zijn deze Rome III opnieuw herzien en zijn de Rome IV criteria gepubliceerd.³

Een grote verandering ten opzichte van de Rome III criteria is dat de diagnoses *functionele buikpijn* en *functionele buikpijnsyndroom* zijn vervangen door één nieuwe Rome IV-diagnose *functionele buikpijn - niet anders gespecificeerd* (FAP-NOS). Functionele buikpijn is in de Rome IV criteria onderverdeeld in een viertal buikpijnsyndromen (tabel 2).

Tabel 2. De Rome IV criteria for pediatric FAPDs criteria voor functionele buikpijn

Functional dyspepsia (FD)

Must include 1 or more of the following bothersome symptoms at least 4 days per month:

1. Postprandial fullness
2. Early satiation
3. Epigastric pain or burning not associated with defecation
4. After appropriate evaluation, the symptoms cannot be fully explained by another medical condition.

Criteria fulfilled for at least 2 months before diagnosis.

Within FD, the following subtypes are now adopted:

1. Postprandial distress syndrome includes bothersome postprandial fullness or early satiation that prevents finishing a regular meal. Supportive features include upper abdominal bloating, postprandial nausea, or excessive belching
2. Epigastric pain syndrome, which includes all of the following: bothersome (severe enough to interfere with normal activities) pain or burning localized to the epigastrium. The pain is not generalized or localized to other abdominal or chest regions and is not relieved by defecation or passage of flatus. Supportive criteria can include (a) burning quality of the pain but without a retrosternal component and (b) the pain commonly induced or relieved by ingestion of a meal but may occur while fasting.

Irritable bowel syndrome (IBS)

Must include all of the following:

1. Abdominal pain at least 4 days per month associated with one or more of the following:
 - a. Related to defecation
 - b. A change in frequency of stool
 - c. A change in form (appearance) of stool
2. In children with constipation, the pain does not resolve with resolution of the constipation (children in whom the pain resolves have functional constipation, not irritable bowel syndrome)
3. After appropriate evaluation, the symptoms cannot be fully explained by another medical condition

Criteria fulfilled for at least 2 months before diagnosis

Within IBS, four subtypes can be distinguished: predominant-diarrhea (IBS-D), predominant-constipation (IBS-C), mixed or alternating stool forms (IBS-A), and unclassified (IBS-U).

Abdominal migraine (AM)

Must include all of the following occurring at least twice:

1. Paroxysmal episodes of intense, acute periumbilical, midline or diffuse abdominal pain lasting 1 hour or more (should be the most severe and distressing symptom)
2. Episodes are separated by weeks to months.
3. The pain is incapacitating and interferes with normal activities
4. Stereotypical pattern and symptoms in the individual patient
5. The pain is associated with 2 or more of the following:
 - a. Anorexia
 - b. Nausea
 - c. Vomiting
 - d. Headache
 - e. Photophobia
 - f. Pallor
6. After appropriate evaluation, the symptoms cannot be fully explained by another medical condition.

Criteria fulfilled for at least 6 months before diagnosis.

Functional abdominal pain – not otherwise specified (FAP-NOS)

Must be fulfilled at least 4 times per month and include all of the following:

1. Episodic or continuous abdominal pain that does not occur solely during physiologic events (e.g. eating, menses)
2. Insufficient criteria for irritable bowel syndrome, functional dyspepsia, or abdominal migraine
3. After appropriate evaluation, the abdominal pain cannot be fully explained by another medical condition

Criteria fulfilled for at least 2 months before diagnosis

Conclusie

Niveau 4	De definitie van de functionele buikpijn syndromen is gebaseerd op de Rome IV criteria. ³
-----------------	--

Overige overwegingen

Rationale voor diagnostische criteria op basis van symptomen

Wanneer er verschillende definities gebruikt worden voor functionele buikpijn, wordt het interpreteren van wetenschappelijk onderzoek naar het effect van behandeling en prognose bemoeilijkt en minder betrouwbaar. Daarom is het van belang om tot een uniforme definitie te komen. Vanwege het ontbreken van een 'gouden standaard' voor het stellen van de diagnose, is gekozen voor diagnostische criteria op basis van symptomen. De Rome IV criteria zijn gevalideerd en het onderscheid in de subtypes kunnen het proces van diagnose en behandeling ondersteunen.²⁸ Verder kan het helpen bij het standaardiseren van patiëntenpopulaties voor wetenschappelijk onderzoek.²⁹

Leeftijdscriterium

De Rome IV criteria met betrekking tot functionele buikpijnklachten zijn opgesteld voor kinderen vanaf de leeftijd van 4 jaar. Deze leeftijdsgrens is voor deze richtlijn overgenomen. In 2006 heeft het Rome-III comité ervoor gekozen om de functionele klachten op de baby- en peuterleleeftijd in een aparte categorie in te delen.²⁷ Dit is gedaan, omdat sommige aandoeningen alleen in de eerste levensjaren voorkomen, zoals infant colic (excessief huilen), regurgitatie, infant dyschezia of peuterdiarree. Daarnaast zijn kinderen onder de vier jaar ook niet voldoende in staat symptomen zoals buikpijn of misselijkheid adequaat te rapporteren waardoor ze bij voorbaat niet aan de gestelde criteria kunnen voldoen. De leeftijd van 0-4 jaar valt in overeenstemming met de Rome criteria voor functionele buikpijn buiten het bestek van deze richtlijn.

In de Rome IV is het criterium dat de diagnose alleen gesteld kan worden indien *“na een adequate medische evaluatie de symptomen niet kunnen worden toegeschreven aan een andere medische aandoening”* verwijderd. Deze wijziging maakt het mogelijk om zonder of met slechts beperkte toepassing van aanvullend onderzoek een functioneel buikpijnsyndroom te diagnosticeren. Desondanks kan er discussie blijven bestaan over wanneer een passende medische evaluatie heeft plaatsgevonden. Bewijs voor diagnostiek om andere medische aandoeningen uit te sluiten wordt beschreven in uitgangsvraag 3.

Subtypering prikkelbare darmsyndroom

Volgens de Rome IV criteria voor volwassenen, kan prikkelbare darmsyndroom worden onderverdeeld in 4 subtypes.³⁰ De volgende 4 subtypes van PDS worden onderscheiden bij volwassenen (in afwezigheid van gebruik van laxantia of antidiarree medicatie):³¹

1. PDS met obstipatie (PDS-C): $\geq 25\%$ van de tijd is de ontlasting hard of klonterig (Bristol Stool Scale 1-2) en $< 25\%$ van de ontlasting is papperig of waterig (Bristol Stool Scale 6-7)
2. PDS met diarree (PDS-D): $\geq 25\%$ van de tijd is de ontlasting papperig of waterig (Bristol Stool Scale 6-7) en $< 25\%$ van de ontlasting is hard of klonterig (Bristol Stool Scale 1-2)
3. PDS met afwisselend obstipatie en diarree (PDS-M): $\geq 25\%$ van de tijd is de ontlasting hard of klonterig (Bristol Stool Scale 1-2) en $\geq 25\%$ van de ontlasting is papperig of waterig (Bristol Stool Scale 6-7)
4. Ongedefinieerd PDS (PDS-U): PDS waarbij de abnormale consistentie van de ontlasting niet voldoet aan de criteria voor PDS-C, PDS-D of PDS-M.

Studies naar het voorkomen van deze specifieke subtypering bij kinderen laten hetzelfde beeld zien.^{32,33} Daarom vindt de subtypering plaats volgens de volwassen Rome IV criteria.

Aanbeveling

Door de werkgroep wordt aanbevolen om voor de definitie van functionele buikpijn bij kinderen van 4-18 jaar gebruik te maken van de Rome IV criteria.³

2.2 Uitgangsvraag 2: Alarmsymptomen

Welke alarmsymptomen uit de anamnese en bevindingen bij lichamelijk onderzoek geven een verhoogd risico op een organische oorzaak van buikpijn?

Inleiding

Bij ongeveer 90% van de kinderen die zich presenteren met buikpijn wordt geen organische oorzaak gevonden en is er dus sprake van een vorm van functionele buikpijn.⁸ Wanneer kinderen zich presenteren met buikpijn die langer dan twee maanden bestaat, wordt er in <25% van de gevallen een organische oorzaak gevonden.³⁴⁻³⁷ Gedegen anamnese en lichamelijk onderzoek zijn van essentieel belang om deze organische oorzaken uit te sluiten. De meest voorkomende oorzaken die in hun presentatie kunnen lijken op functionele buikpijn zijn coeliakie, parasitaire infecties, gastro-oesofageale aandoeningen (zoals reflux(ziekte), eosinofiele oesofagitis en *Helicobacter pylori* infectie), obstipatie, urineweginfecties, buikwandpijn syndroom (ACNES), inflammatoire darmziekten en koolhydraatmalabsorptie (zie tabel 3).³⁸⁻⁴⁰

Zoekstrategie

Voor het beantwoorden van deze vraag is gebruik gemaakt van consensus tussen internationale experts op dit terrein, zoals samengevat in de richtlijn van de American academy of pediatrics (AAP) en de North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN).⁴¹ Tevens is gebruik gemaakt van de NHG standaard [Buikpijn bij kinderen](#).⁴²

Anamnese

De aanwezigheid van alarmsymptomen verhoogt de kans op aanwezigheid van een organische oorzaak van de buikpijn. Hieronder vallen:

- ongewild gewichtsverlies
- gastro-intestinaal bloedverlies
- fors braken (bijvoorbeeld langdurig, gallig, of projectiel braken)
- chronische diarree (≥ 3 keer waterige ontlasting per dag, langer dan 2 weken)
- onverklaarde koorts
- gewrichtsklachten
- positieve familieanamnese voor inflammatoire darmziekten (IBD), coeliakie of familiale mediterrane koorts. Waarbij men realiseert dat de kans op IBD bv het grootst is als het een 1^e graads familielid (ouders, zussen, broers) betreft.

Niet alle alarmsymptomen zijn even voorspellend voor een bepaalde aandoening. Het bijhouden van een buikpijndagboek (zie bijlage 6.1. Buikpijndagboek) gedurende 1 week kan helpen om meer inzicht in het patroon van de buikpijn te krijgen. In dit dagboek worden de frequentie, intensiteit en duur van de pijn bijgehouden, evenals begeleidende symptomen, zoals winderigheid, opgeblazen gevoel, eetlust, misselijkheid, braken, obstipatie, diarree, hoofdpijn en koorts. Kinderen met functionele buikpijn hebben vaker last van deze begeleidende symptomen dan gezonde kinderen.⁴¹ Tevens kan het buikpijndagboek helpen inzicht te geven in de klachten en eventuele uitlokkende factoren (bijvoorbeeld stressoren gerelateerd aan school). Hierdoor worden ouders en patiënten aangemoedigd om (on)bewust een relatie te leggen tussen deze factoren en buikpijn. Door middel van een poepdagboek en de Bristol ontlastingsschaal (zie bijlage 6.2. Poepdagboek en 6.3. Bristol ontlastingsschaal) kan het defecatiepatroon uitgevraagd worden.⁴³ Dit is belangrijk om

onderscheid te kunnen maken tussen de verschillende vormen van functionele buikpijn. Bij het prikkelbare darmsyndroom is er sprake van een verandering van het defecatiepatroon en/of van verlichting van buikpijn na de defecatie, terwijl bij de overige buikpijnsyndromen het defecatiepatroon normaal is. Ook mictieproblemen en puberteitsontwikkeling dienen in de anamnese ter sprake te komen. Uiteraard moet de medische voorgeschiedenis uitgevraagd worden, inclusief dieetanalyse en geneesmiddelgebruik.

Van Tilburg verrichtte in 2010 een groot onderzoek onder kinderen en adolescenten die mishandeld of verwaarloosd waren. Hieruit bleek dat twee-derde van de slachtoffers van seksueel misbruik onbegrepen buikpijnklachten had.¹⁸ Exacte data over de incidentie van seksueel misbruik of fysiek geweld bij kinderen met functionele gastro-intestinale klachten, waaronder buikpijn, ontbreken. Ook is nog niet goed onderzocht of de aanwezigheid van life-events (zoals fysiek geweld, seksueel misbruik, verlies van dierbaren en problemen thuis of op school), angst, depressie of gedragsproblemen kunnen helpen om het onderscheid te maken tussen organische en functionele buikpijn.⁴⁴ Desalniettemin ervaren kinderen met functionele buikpijn wel meer stress, angst en depressie dan gezonde kinderen.⁴⁵⁻⁴⁹ Het is dan ook zinvol deze psychosociale aspecten in de anamnese op te nemen, om zo nodig gerichte therapie aan te kunnen bieden. Zie www.aseba.nl voor vragenlijsten die onder andere angst en depressieve stemming meten.

Daarnaast is het belangrijk om duidelijk te maken dat stress een negatieve invloed heeft op lichamelijke en geestelijke klachten, zo ook op buikpijn.

Lichamelijk onderzoek

Alfven onderzocht onder 99 schoolgaande kinderen met en zonder buikpijn de gevoeligheid van de buik. Hieruit bleek dat kinderen met functionele buikpijnklachten significant vaker een opvallend gevoelige buik hadden bij palpatie in vergelijking met kinderen zonder buikpijn.⁵⁰ Geen andere specifieke afwijkingen zijn beschreven bij functionele buikpijn. Het lichamelijk onderzoek dient dan ook gericht te zijn op het uitsluiten van organische oorzaken. Hierbij hoort een uitgebreid onderzoek van het abdomen, genitaal/perianaal gebied en de liezen (voor uitsluiten liesbreuk) en moeten de groeigegevens in kaart gebracht worden. Daarnaast zijn erythema nodosum, orale aften, uveïtis, artritis en perianale tekenen die passen bij IBD. Een afbuigende groeicurve en koorts kunnen meerdere organische oorzaken hebben. Een overzicht van organische pathologie waarop de arts bedacht moet zijn, met bijbehorende (alarm)signalen, wordt weergegeven in tabel 3. Wanneer er twijfel bestaat over de diagnose obstipatie en een kind aan slechts 1 van de 6 Rome IV criteria voor obstipatie voldoet, zal een rectaal toucher verricht moeten worden (zie *NVK richtlijn obstipatie*) om de diagnose te bevestigen dan wel te verwerpen. Het rectaal toucher behoort niet standaard tot het onderzoek van een kind met chronische buikpijn. Ook vaginaal onderzoek behoort niet tot het standaard onderzoek van een kind met chronische buikpijn. Wel kan het overwogen worden bij meisjes die seksueel actief zijn en waarbij er aanwijzingen zijn voor een zwangerschap of nierbekkenontsteking.^{3,42}

Conclusie

Niveau 4	Voor het beantwoorden van deze vraag is gebruik gemaakt van consensus tussen (internationale) experts op dit terrein, zoals samengevat in een evidence-based richtlijn. ^{41,42}
-----------------	--

Overige overwegingen

Di Lorenzo et al. concluderen in de NASPGHAN richtlijn *buikpijn bij kinderen* dat, op basis van de bestaande literatuur, de frequentie, ernst en timing van de buikpijn (postprandiaal, gedurende de nacht) niet bijdragen om onderscheid te kunnen maken tussen organische en functionele buikpijn.⁴¹ Daarbij is het van belang in overweging te nemen dat de kans op een organische aandoening afhankelijk is van de setting (1^e, 2^e of 3^e lijn) waar een kind zich presenteert.

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat de volgende alarmsymptomen kunnen wijzen op een organische oorzaak van buikpijn:

Anamnese: ongewild gewichtsverlies, gastro-intestinaal bloedverlies, fors braken, chronische diarree, onverklaarde koorts, gewrichtsklachten, positieve familieanamnese voor inflammatoire darmziekten (IBD), coeliakie of familiale mediterrane koorts

Lichamelijk onderzoek: afbuigende groeicurve, koorts, uveïtis, orale aften, erythema nodosum, artritis, icterus, vermoeden anemie, heptosplenomegalie, perianale afwijkingen

Tevens wordt geadviseerd om in alle gevallen van onbegrepen buikpijnklachten bedacht te zijn op de aanwezigheid van life events, zoals kindermishandeling, waaronder seksueel misbruik (zie *herziene KNMG-gedragscode kindermishandeling*) en op de aanwezigheid van klachten van angst of depressieve stemming.

Bij aanwezigheid van onverklaarde alarmsymptomen dient het kind verwezen te worden (zie *uitgangsvraag 7*).

Tabel 3 Differentiaaldiagnose van functionele buikpijn: meest voorkomende oorzaken met bijbehorende (alarm)symptomen³⁸⁻⁴⁰

Diagnose	Anamnese	Lichamelijk onderzoek
Buikwandpijn syndroom (ACNES)	Toename buikpijn bij gebruik van buikspieren (hoesten, strekken, intensief bewegen)	Pijnlijke palpatie, positieve Pinch test, teken van Carnett
Coeliakie	Verminderde eetlust, failure to thrive, krampende pijn, flatulentie, steatorroe, diarree	Tekenen van anemie, dystroof uiterlijk, bolle buik
Dysmenorroe	Hoofdpijn, duizeligheid, misselijkheid, braken, cyclische krampende pijn gerelateerd aan de menstruatie, rugpijn	Pijn in onderbuik
Familiaire mediteraanse koorts	Terugkerende onbegrepen koorts, buikpijn, pijn in benen bij inspanning	Koorts, monoartritis (heup, knie enkel), diffuse buikpijn
Gastro-oesofageale aandoeningen (reflux(ziekte), eosinofiele oesofagitis, <i>Helicobacter pylori</i> infectie)	foetor ex ore, heesheid, stridor, hoesten, misselijkheid, braken, ructus, hematemesis, dysfagie, pijn op de borst, pijn epigastrio/ bovenbuik (met name in ochtend en/of nacht), occult bloed in ontlasting	Tekenen van anemie, tandglazuur afwijkingen, dystonische nek
Inflammatoire darmziekten (IBD)	Gewichtsverlies, krampende pijn, rectaal bloedverlies, diarree	Tekenen van anemie, dystroof uiterlijk, uveïtis, orale aften, artritis, erythema nodosum, pijn in onderbuik, peri-anale fistels of abcessen, fissura ani
Koolhydraatmalabsorptie	Krampende pijn, toegenomen flatulentie, waterige diarree	Bolle buik, pijn periumbilicaal en in onderbuik, hypertympan bij percussie
Obstipatie	Defecatiefrequentie \leq 2x/week, ophoudgedrag, feces incontinentie, pijnlijke harde defecatie, grote hoeveelheden ontlasting	Fecale massa in abdomen en/of rectum perianale feces, fissuren
Parasitaire infectie	Kramp, opgeblazen gevoel, diarree	Diffuse buikpijn bij palpatie

Pelvic inflammatory disease	Toename buikpijn rondom menstruatie, tussentijds vaginaal bloedverlies	Pijn in onderbuik, défense musculaire
Urineweginfectie	Dysurie, pollakisurie, loze aandrang, hematurie, incontinentie	Koorts, pijn in flanken

2.3. Uitgangsvraag 3: Diagnostiek

Wat is de aanvullende diagnostische waarde van onderstaande onderzoeken bij het stellen van de diagnose functionele buikpijn bij kinderen tussen 4 en 18 jaar:

- a. Bloedonderzoek: BSE, volledig bloedbeeld (incl. differentiatie), CRP, ALAT, ASAT, gammaGT, creatinine, totaal bilirubine, amylase, lipase, coeliakiescreening, (voedings)allergie-onderzoek
- b. Urineonderzoek: sediment, stick, bacteriële kweek
- c. Fecesonderzoek: Triple Feces Test, PCR, Calprotectine, H. pylori
- d. Radiologisch onderzoek: X-BOZ, echo abdomen
- e. Endoscopie: gastro-/coloscopie
- f. H₂-ademtest

Resultaten

3a. Bloedonderzoek: BSE, volledig bloedbeeld (incl. differentiatie), CRP, ALAT, ASAT, gammaGT, creatinine, totaal bilirubine, amylase, lipase, coeliakiescreening, (voedings)allergie-onderzoek

El-Chammas⁵¹ onderzocht de ziektegeschiedenis en symptomen bij de initiële presentatie van kinderen met chronische buikpijn en de ziekte van Crohn. Chronische buikpijn werd gedefinieerd als minimaal één maand buikpijn zonder oorzaak. Daarnaast diende de ziekte van Crohn bevestigd te zijn door middel van een biopsie. De kinderen hadden een mediane leeftijd van respectievelijk 11 en 13 jaar. Alarmsymptomen werden gebruikt om onderscheid te maken tussen patiënten met chronische buikpijn met een organische oorzaak zoals de ziekte van Crohn. In totaal werden er 606 patiënten geïncludeerd, 128 met de ziekte van Crohn, bevestigd door biopsie, en 478 met functionele gastro-intestinale aandoeningen. Patiënten met functionele gastro-intestinale aandoeningen hadden meer stressoren (bijvoorbeeld gerelateerd aan school of familie, $p < 0,001$), vaker een positieve familieanamnese voor PDS, reflux of obstipatie ($p < 0,05$), vaker last van overgeven, maar minder vaak bloed in de ontlasting, gewichtsverlies of problemen met gewichtstoename ($p < 0,05$). Wakker worden uit de slaap en gewrichtspijn verschilden niet tussen de groepen. Anemie (Sensitiviteit: (SE): 52%, specificiteit (SP): 94%), bloed in de ontlasting (SE: 48%, SP: 90%), en gewichtsverlies (SE: 75% en SP: 70%) waren de beste voorspellers voor de ziekte van Crohn (cumulatieve sensitiviteit: 94%). Nadeel van deze studie was dat een deel van de gegevens retrospectief werden verzameld, dat gegevens van sommige patiënten ontbraken en dat het ingangscriterium voor deze studie niet een patient met chronische buikpijn betrof.

Uusijärvi⁵² assessed the ability to discriminate between organic and functional diagnoses in children with gastrointestinal complaints by measuring serum IgA-TGA antibodies and faecal calprotectin. The Questionnaire on Pediatric Gastrointestinal Symptoms Rome III was used. This symptom based questionnaire included questions on alarm symptoms. Patient data were retrospectively collected from patient medical records. 258 children (female: 55%, median age: 10.8 years) were included. 140/258 (54%) of the patients were diagnosed with pain-predominant functional gastrointestinal disorder (pFGID, irritable bowel syndrome (22%), functional abdominal pain in (23%) and functional dyspepsia (9%)). When positive Rome III criteria for pFGID were combined with the absence of alarm symptoms, the sensitivity was 0.15 and specificity 0.90. When positive Rome III criteria for pFGID were

combined with absent alarm symptoms, negative serum IgA-TGA antibodies and negative faecal calprotectin, sensitivity and specificity were 0.15 and 0.89 respectively. Results showed that laboratory tests (i.e. faecal calprotectin and serum immunoglobulin-A-transglutaminase antibodies) did not discriminate well between organic and functional diagnoses. A limitation of this study comprised that the questionnaires, which provided the basis for the Rome III diagnosis and alarm symptoms in this study, were completed by the child or parent during their initial visit at the outpatient clinics.

Zeevenhooven³⁷ retrospectively assessed the diagnostic value of *full screenings workup* (blood parameters (Hb, CRP, ESR), anti-tissue transglutaminase (anti-tTG), fecal calprotectin, and Giardia lamblia) versus *limited screenings workup* (without most often used blood parameters (Hb, CRP, ESR)) to discriminate a functional from an organic cause of chronic abdominal pain (Rome IV criteria). The Questionnaire on Pediatric Gastrointestinal Symptoms Rome IV was used. Alarm symptoms were defined; 1) diarrhea for > two months; 2) rectal bleeding with defecation without constipation according to Rome III or IV criteria); 3) affected first-degree positive family history of IBD/celiac disease; 4) recurrent vomiting for >two weeks; 5) 10% decrease in weight. 853 patients were included. 751 patients were diagnosed with a functional disease (mean age 10.8 years (SD 3.7)) by their treating pediatrician and 102 patients were diagnosed with an organic disorder such as IBD, H. Pylori infection, celiac disease and food allergy (mean age 11.5years (SD 3.8)). When fecal calprotectin, anti-tTG, Giardia lamblia and blood parameters (Hb, CRP, ESR) were combined sensitivity was 90% (95%CI: 83-95) and the area under the curve was 0.87 (95%CI: 0.81-0.93). When only fecal calprotectin, anti-tTG and Gardia lamblia were combined sensitivity was 88% (95%CI: 81-93) and the area under the curve was 0.85 (95%CI: 0.79-0.91). In the presence of one or more alarm symptoms, the sensitivity of the *full* and *limited screenings workup* was 92% (95%CI: 83-96) and 92% (95%CI: 83-96), and the areas under the curve were 0.93 (95%CI: 0.89-0.98) and 0.90 (95%CI: 0.84-0.97). Differences were not significant. Results demonstrated that blood parameters (hemoglobin, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate) have no additional diagnostic yield. A limitation of this study comprised that due to the retrospective nature, the study was subject to publication bias.

Er werden geen studies gevonden **voor de andere bloedwaarden.**

Conclusie

Niveau 3	Anemie, bloed bij de ontlasting en gewichtsverlies zijn de beste voorspellers voor de ziekte van Crohn bij kinderen van 12-15 jaar (cumulatieve sensitiviteit: 94%). ⁵¹
Niveau 3	Faecal calprotectin and serum immunoglobulin-A-transglutaminase antibodies did not discriminate well between organic and functional diagnoses. ⁵²
Niveau 3	Blood parameters (hemoglobin, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate) can be left out from the clinical evaluation in children with chronic abdominal pain as they have no additional diagnostic yield besides screening fecal calprotectin, anti-tTG and the presence Giardia lamblia. ³⁷

Overige overwegingen

Bovengenoemde studies zijn van lage kwaliteit waar de werkgroep geen harde conclusies uit kan trekken.

Coeliakie is een chronische, behandelbare ziekte met een relatief hoge prevalentie. Zo is aangetoond dat in Nederland ten minste 0,5% van de kinderen uit de algemene populatie coeliakie heeft, al dan niet herkend.⁵³ Tevens werd in een prospectieve Nederlandse studie aangetoond dat de incidentie van coeliakie lineair toeneemt gedurende de jaren.⁵⁴ Coeliakie is daarnaast een ziekte die op lange termijn belangrijke gezondheidsconsequenties voor het kind kan hebben en daarom niet gemist mag worden.

Een retrospectief onderzoek van matige kwaliteit liet zien dat anemie een van de beste voorspellers is voor de ziekte van Crohn bij kinderen tussen 12 en 15 jaar.⁵¹

De werkgroep is verder van mening dat anemie en een verhoogd CRP niet gemist mogen worden. Daarom kan men overwegen een volledig bloedbeeld (hemoglobine, leucocyten, trombocyten) en CRP te verrichten.

Men dient zich te realiseren dat een verhoogd CRP een specifieke bevinding is, die kan leiden tot onnodig aanvullend onderzoek. Indien er ook een fecaal calprotectine wordt bepaald, kan het CRP bij kinderen zonder alarmsymptomen achterwege worden gelaten.

Van de overige bovengenoemde bloedonderzoeken (BSE, ALAT, ASAT, gammaGT, creatinine, totaal bilirubine, amylase, lipase, (voedings)allergie-onderzoek) is de werkgroep van mening dat deze, in de afwezigheid van alarmsymptomen, geen plaats hebben bij het stellen van de diagnose functionele buikpijn.

Aanbevelingen

Door de werkgroep wordt geadviseerd bij chronische buikpijn zonder alarmsymptomen een volledig bloedbeeld, CRP en coeliakiescreening (serum immunoglobulin-A-transglutaminase) te overwegen ter uitsluiting van organische oorzaken.

Van de overige bloedonderzoeken is de werkgroep van mening dat deze, in de afwezigheid van alarmsymptomen, geen plaats hebben bij chronische buikpijn zonder alarmsymptomen.

3b. Urineonderzoek: sediment, stick, bacteriële kweek

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan onze inclusiecriteria.

Overige overwegingen

Gezien het chronische karakter van de buikpijnklachten is het niet waarschijnlijk dat urineonderzoek, om een urineweginfectie uit te sluiten, bijdraagt aan het stellen van de diagnose functionele buikpijn.

Aanbeveling

Door de werkgroep wordt urineonderzoek (sediment, stick, bacteriële kweek) niet geadviseerd bij chronische buikpijn zonder alarmsymptomen.

3c. Fecesonderzoek: Triple Feces Test, PCR, Calprotectine, H. pylori

As described in “3a. Bloedonderzoek: BSE, volledig bloedbeeld (incl. differentiatie), CRP, ALAT, ASAT, gammaGT, creatinine, totaal bilirubine, amylase, lipase, coeliakiescreening, (voedings)allergie-onderzoek.” Zeevenhoven³⁷ assessed the diagnostic value of *full screenings workup* (blood parameters (Hb, CRP, ESR), anti-tissue transglutaminase (anti-tTG), fecal calprotectin, and Giardia lamblia) versus *limited screenings workup* (without most often used blood parameters (Hb, CRP, ESR)) to discriminate a functional from an organic cause of chronic abdominal pain (Rome IV criteria).

When fecal calprotectin, anti-tTG, Giardia lamblia and blood parameters (Hb, CRP, ESR) were combined sensitivity was 90% (95%CI: 83-95) and the area under the curve was 0.87 (95%CI: 0.81-0.93). When only fecal calprotectin, anti-tTG and Gardia lamblia were combined sensitivity was 88% (95%CI: 81-93) and the area under the curve was 0.85 (95%CI: 0.79-0.91). In the presence of one or more alarm symptoms, the sensitivity of the *full* and *limited screenings workup* was 92% (95%CI: 83-96) and 92% (95%CI: 83-96), and the areas under the curve were 0.93 (95%CI: 0.89-0.98) and 0.90 (95%CI: 0.84-0.97). Differences were not significant. Results demonstrated that blood parameters (hemoglobin, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate) have no additional diagnostic yield.

Er werden geen relevante studies gevonden voor de overige onderzoeken (Triple Feces Test en PCR) die voldeden aan onze inclusiecriteria.

Conclusie

Niveau 3	In the presence of one or more alarm symptoms, screening fecal calprotectin, anti-tTG and the presence Gardia lamblia are sensitive to discriminate a functional from an organic cause of chronic abdominal pain (Rome IV criteria). ³⁷
-----------------	--

Overige overwegingen

Parasitair fecesonderzoek wordt in de praktijk vaak uitgevoerd in de diagnostiek van functionele buikpijn, omdat gedacht wordt dat parasieten een rol kunnen spelen in de pathofysiologie van functionele buikpijn bij kinderen. Met de huidige moleculaire technieken

worden echter frequent parasieten aangetoond in feces, maar de relatie met symptomen is vaak nog onduidelijk. Een recent verschenen studie toonde aan dat Dientamoeba (D.) fragilis en Blastocystis (B.) hominis vaker voorkwamen in de gezonde populatie dan bij volwassenen met PDS.⁵⁵ Een placebogecontroleerde studie naar de effectiviteit van antibiotica voor kinderen met chronische buikpijn met B. hominis, vond geen gunstig effect van antibiotische behandeling op de klinische uitkomst buikpijn.⁵⁶ Daarnaast toonde een studie bij kinderen aan dat er geen verschil was in de prevalentie van D. fragilis tussen kinderen met chronische buikpijn en asymptomatische controles.⁵⁷ Een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie toonde aan dat behandeling met metronidazol voor kinderen met buikpijn die positief testten op D. fragilis, niet geassocieerd is met een betere klinische uitkomst. Primaire uitkomstmaat in dit onderzoek was de verandering in mate van gastro-intestinale klachten, waaronder buikpijn, na behandeling.⁵⁸ Op basis van beschikbare evidence is er geen reden tot het standaard testen en standaard behandeling van B. hominis en D. fragilis.

Er zijn geen (placebo)gecontroleerde studies beschikbaar naar de effectiviteit van behandeling van Giardia (G.) lamblia bij kinderen met functionele buikpijn. Bij infectie met G. lamblia staan diarreeklachten vaak op de voorgrond. Standaard G. lamblia fecesonderzoek in de diagnostiek van functionele buikpijn wordt daarom niet aangeraden, maar kan worden overwogen indien het kind zich naast buikpijn ook presenteert met diarree.

Sinds een aantal jaar wordt calprotectine in feces steeds vaker gebruikt voor de diagnostiek van onder andere chronische buikpijn. Calprotectine is een calciumbindend eiwit, dat een marker is voor het aantal ontstekingscellen in feces en derhalve ontsteking door het gehele maag-darmkanaal kan detecteren.⁵⁹ Een ongecontroleerde studie laat zien dat schoolgaande kinderen met functionele buikpijn normale calprotectine waarden (definitie: <100 mg/kg voor kinderen van 4-8 jaar; <50 mg/kg voor kinderen van 8-15 jaar) hebben.⁶⁰ Kinderen met IBD daarentegen hebben een significant verhoogde calprotectine waarde.^{61,62} Met betrekking tot het inzetten van calprotectine voor de diagnostiek van chronische buikpijn in de 1^e lijn, hanteert de 1^e lijn dezelfde normaalwaarden.

Het is van belang dat men er bedacht op blijft dat er ook andere oorzaken kunnen zijn voor een verhoogde calprotectine waarde, zoals een virale infectie of medicatiegebruik (bijvoorbeeld NSAIDs en PPI's).⁶³

Zoals in de NVK richtlijn Helicobacter pylori infectie bij kinderen van 0-18 jaar beschreven wordt, is er geen causale relatie tussen infectie met H. pylori en chronische buikpijn. Kinderen met functionele buikpijn moeten daarom niet getest worden op H. pylori, behalve als er een gastroscopie wordt gedaan om andere aandoeningen, zoals coeliakie, uit te sluiten (zie NVK richtlijn Helicobacter pylori infectie bij kinderen van 0-18 jaar).

Aanbevelingen

Door de werkgroep wordt geadviseerd bij chronische buikpijn zonder alarmsymptomen Giardia lamblia fecesonderzoek te overwegen, indien het kind zich daarnaast presenteert met diarree.

Door de werkgroep wordt geadviseerd bij chronische buikpijn met alarmsymptomen (zie Uitgangsvraag 2 voor alarmsymptomen) een calprotectine in

de feces te bepalen. Bij kinderen zonder alarmsymptomen kan het worden overwogen.

Kinderen met chronische buikpijn zonder alarmsymptomen moeten niet getest worden op *H. pylori*. (zie *NVK richtlijn Helicobacter pylori infectie bij kinderen van 0-18 jaar*).

3d. Radiologisch onderzoek: X-BOZ, echo abdomen

Er zijn geen relevante studies gevonden naar de waarde van de buikoverzichtsfoto in de diagnostiek van functionele buikpijn.

Schmidt⁶⁴ onderzocht de waarde van echografie van de midden- en bovenbuik en/of bekken bij kinderen met chronische buikpijn. De kinderen waren naar de derdelijn verwezen in de periode maart 1989 tot februari 1991. Er werd niet beschreven hoeveel kinderen in totaal werden gezien, er werd alleen beschreven hoeveel kinderen (of ouders) een vragenlijst invulden en hoeveel een echografie kregen. In totaal vulden 43 ouders of kinderen een (ouder) vragenlijst in, waarvan 25 (70%) aangaven dat de pijn langer dan drie maanden duurde. Van deze 25 kinderen werden de resultaten van de vragenlijsten beschreven: de leeftijden varieerden van 5 tot 17 jaar, er waren 16 meisjes en 9 jongens en 80% had minimaal 3 episodes pijn waardoor de dagelijkse activiteiten werden belemmerd. Van de 57 kinderen die een echografie kregen, hadden 56 geen afwijkingen. Drie tot zes maanden na de echografie werden artsen gevraagd om informatie te verstrekken over de pijn van het kind en de uiteindelijke diagnose. 39 van de 57 artsen van de kinderen die een echografie kregen reageerden op dit verzoek (68,5%). Hieruit bleek dat er geen ernstige diagnoses gerelateerd aan chronische buikpijn waren gemist. Bij 17 (43%) patiënten was de buikpijn verdwenen. Bij 11 patiënten was er nog steeds sprake van pijn, maar deze was wel onder controle. Acht patiënten bleken lost-to-follow-up. Bij patiënten waarvan gegevens ontbraken (n=26), werd na één jaar het medisch dossier doorzocht. Daarbij werden geen ziekte gerelateerde afwijkingen gevonden. In het artikel wordt geconcludeerd dat routinematig gebruik van echografie in twijfel kan worden getrokken. Een tekortkoming van deze studie is dat niet helder beschreven is hoeveel patiënten in totaal werden gezien. Het aantal patiënten dat werd geïnccludeerd op basis van de vragenlijst was klein (n=25) en het was niet duidelijk of bij al deze patiënten een echografie was verricht. Bovendien werd dit twee jaar durende onderzoek na één jaar gestopt, omdat er geen afwijkingen werden gevonden bij de echografie. Verder deed slechts 68,5% van de artsen mee aan het follow-up onderzoek. Een andere tekortkoming is dat er mogelijk informatie ontbrak in de medische dossiers die werd gebruikt voor de follow-up.

Conclusie

Niveau 3	Echografie van de midden- en bovenbuik en/of bekken bij kinderen van 5 tot 17 jaar met chronische buikpijn leverde normale bevindingen bij vrijwel alle kinderen op. Follow-up bij 3-6 maanden en 1 jaar toonde aan dat er geen relevante bevindingen waren gemist. ⁶⁴
-----------------	---

Overige overwegingen

Er zijn geen relevante studies gevonden naar de waarde van de buikoverzichtsfoto in de diagnostiek van functionele buikpijn. Indien een kind zich presenteert met chronische buikpijn, kan differentiaaldiagnostisch worden gedacht aan obstipatie. In de praktijk wordt in deze gevallen nogal eens een buikoverzichtsfoto gemaakt, omdat dit een eenvoudig en toegankelijk onderzoek is. Er is echter evidence dat de buikoverzichtsfoto geen waarde heeft in het stellen van de diagnose obstipatie (zie *NVK richtlijn obstipatie*). Tevens wordt het kind (onnodig) blootgesteld aan stralenbelasting.

Echografisch onderzoek van het abdomen wordt soms overwogen, omdat het een niet invasief onderzoek is, waarbij het kind niet wordt blootgesteld aan stralenbelasting. Daarbij kan geruststelling van ouders en/of kind een rol spelen, maar men dient altijd bedacht te zijn op toevallsbevindingen die niet gerelateerd zijn aan de klachten maar wel kunnen leiden tot extra diagnostiek en onrust bij ouders en kind.

Uit bovenstaande onderzoeken blijkt dat echografie van het abdomen geen aanvullende waarde heeft binnen de diagnostiek van functionele buikpijn bij kinderen zonder alarmsymptomen. Deze bevindingen werden bevestigd door een retrospectief onderzoek dat werd uitgevoerd bij 644 kinderen met chronische buikpijn.⁶⁵ Dit onderzoek voldeed niet aan onze inclusiecriteria, omdat echo abdomen niet werd vergeleken met een referentiestandaard en derhalve de diagnostische accuratesse van de echo niet werd onderzocht. In dit onderzoek werd bij 1% van de kinderen zonder alarmsymptomen een afwijking gevonden op de echo. Dit percentage steeg naar 11% indien een kind wel atypische symptomen/alarmsymptomen had.

Derhalve wordt door de werkgroep een echo abdomen niet geadviseerd voor het stellen van de diagnose functionele buikpijn.

Aanbevelingen

Door de werkgroep wordt een buikoverzichtsfoto niet geadviseerd bij chronische buikpijn zonder alarmsymptomen.

Door de werkgroep wordt een echo abdomen niet geadviseerd bij chronische buikpijn zonder alarmsymptomen.

3e. Endoscopie: gastro-/coloscopie

Puzanovova onderzocht 461 kinderen van 8 tot 16 jaar met chronische buikpijn, gedefinieerd als buikpijn gedurende drie maanden.⁶⁶ Het doel van deze studie was onder andere om vast te stellen wat de voorspellers zijn (geslacht, symptomen en psychosociale factoren) voor een indicatie voor een endoscopie en welke factoren onderscheid kunnen maken tussen een positieve en negatieve biopsie. Door de kinderen werden gevalideerde vragenlijsten over gastro-intestinale symptomen en psychosociale kenmerken ingevuld. 127 patiënten kregen een oesofagogastro-duodenoscopie (OGD) en resultaten waren beschikbaar van 124 patiënten. Positieve scores bij de biopsie, gedefinieerd als significante histopathologische bevindingen, waren gebaseerd op de volgende bevindingen: voor de slokdarm: hyperplasie van het plaveiselepitheel, angiodyplasie en aanwezigheid van talrijke intra-epitheliale-eosinofielen of lymfocyten; voor de maag: lymfoide aggregaties; voor het duodenum: crypt

hyperplasie, partiële of totale villusatrofie, of een verhoogd aantal intra-epitheliale lymfocyten. Symptomen van de bovenste tractus digestivus (weergegeven als de gemiddelde score van de ernst van de symptomen van buikpijn) voorspelden indicatie voor een OGD, maar psychosociale kenmerken voorspelden niet of er verwezen werd voor een OGD. Bij 43 (34,7%) van de patiënten werden geen histologische afwijkingen gevonden in het biopt, dubieus bij 25 (20,2%) en positief bij 56 (45,2%) van de patiënten. Jongens hadden vaker dan meisjes histologische afwijkingen (56,6% versus 36,6%, $p < 0,03$). Bij jongens waren overgeven ($p < 0,02$) en stress in de familie ($p < 0,04$) voorspellend voor een afwijkende biopsie. Minpunten van deze studie waren dat de definitie van buikpijn vaag was en symptomen van de bovenste tractus digestivus niet specifiek werden beschreven.

Thakkar (2009) onderzocht, deels retrospectief, de diagnostische waarde van OGD bij 1191 kinderen met buikpijn met onbekende oorzaak.⁶⁷ Daarnaast werden symptomen en labbepalingen onderzocht die geassocieerd waren met endoscopische afwijkingen. De diagnostische waarde van OGD werd vaag gedefinieerd als significante endoscopische bevindingen of histologische veranderingen, met potentieel therapeutische of prognostische waarde. De gemiddelde leeftijd van de kinderen was 11,5 jaar. Bij 941 van de 1191 patiënten (79%) waren er gegevens beschikbaar uit de status over ziektegeschiedenis en lichamelijk onderzoek binnen zes maanden voor de OGD. Hiervan hadden 429 (45,6%) minimaal één alarmsymptoom en 133 hadden ≥ 2 symptomen. In totaal waren er 603 alarmsymptomen, meest frequent waren gewichtsverlies (32,5%, $n=196$), gevolgd door pijn in het rechterkwadrant (22,8%, $n=138$), gastro-intestinale bloedingen (22,6%, $n=136$), chronische diarree (7,6%, $n=46$), dysfagie (7,0%, $n=42$), braken (6,0%, $n=36$) en groeivertraging (1,5%, $n=9$). Bij 454 van de 1191 OGDs (38%) werden er afwijkingen gevonden. Het bleek dat patiënten met één of meer alarmsymptomen niet vaker afwijkende endoscopische of histologische bevindingen hadden dan diegenen zonder symptomen (38,8% vs. 35,7%; $p=0,32$). Qua alarmsymptomen bleek alleen overgeven geassocieerd met significant afwijkende bevindingen. Dit was het geval bij 19 kinderen, waaronder 11 (58%) met reflux oesofagitis, drie (16%) met eosinofiele oesofagitis, één (5%) met hiatus hernia, één (5%) met peptisch ulcus en één (5%) met de ziekte van Crohn. Wat betreft de labbepalingen bleek alleen een toegenomen CRP geassocieerd met afwijkende bevindingen. Dit was het geval bij 26 patiënten, waaronder 13 (50%) patiënten met reflux oesofagitis, vijf (19%) met peptische ulcera, twee (8%) met de ziekte van Crohn, twee (8%) met *H. pylori* en één (4%) met eosinofiele oesofagitis. Anemie, hypoalbuminemie en toename in BSE waren dit niet. Het deels retrospectieve design is een beperking van dit onderzoek, onder andere omdat de resultaten afhangen van de kwaliteit van de registratie. Verder kan er sprake zijn van selectiebias, omdat de kinderen een endoscopie kregen vanwege de ernst van de buikpijn.

Bonilla onderzocht de impact van negatieve bevindingen van een endoscopie, waaronder bovenste gastro-intestinale endoscopie en coloscopie, in de derdelijn.⁶⁸ De primaire uitkomst was buikpijn en de secundaire uitkomst was de ernst van de buikpijn. De medische dossiers van kinderen die tussen januari 2007 en december 2008 gediagnosticeerd werden met functionele buikpijn, PDS en functionele dyspepsie werden doorzocht. Van de 203 kinderen die bereid waren deel te nemen aan het onderzoek, bleken 68 functionele buikpijn, 92 PDS en 53 functionele dyspepsie volgens de Rome II criteria te hebben. De gemiddelde leeftijd van de deelnemers was 13 jaar. Een negatieve endoscopie werd gedefinieerd als een endoscopie zonder pathologische- of niet-klinisch relevante bevindingen. Ouders van de patiënten werden na 12 tot 18 maanden gevraagd om telefonisch een vragenlijst in te vullen,

de "Questionnaire on Pediatric Gastrointestinal Symptoms III", een gevalideerde vragenlijst die aangepast is aan de Rome III criteria voor de diagnose van functionele gastro-intestinale aandoeningen. Van de patiënten die een endoscopie kregen (n=71) bleef 61% symptomatisch. Van de patiënten die geen endoscopie kregen (n=132), bleef 64% symptomatisch ($p=0,76$). Ook waren er geen significante verschillen voor wat betreft frequentie ($p=0,13$) en intensiteit van de buikpijn ($p=0,97$), schoolverzuim ($p=0,69$) en vermogen om dagelijkse activiteiten uit te voeren ($p=0,88$). Een negatieve endoscopie bleek dus niet geassocieerd met betere uitkomsten. Een aandachtspunt is dat dit een onderzoek in de derde lijn betrof. Dus de kinderen zijn mogelijk niet representatief voor alle kinderen met functionele gastro-intestinale aandoeningen. De respons in deze studie was slechts 68%, 98 van de 301 kinderen met functionele buikpijn, PDS of functionele dyspepsie weigerden deelname of konden niet worden opgespoord. Alleen de gemiddelde leeftijd van deze kinderen die uitvielen is gerapporteerd en was niet significant verschillend.

Tam onderzocht of met behulp van de Rome III criteria een onderscheid gemaakt kon worden tussen organische aandoeningen en functionele dyspepsie bij kinderen van 7 tot 15 jaar verwezen naar de derde lijn in verband met epigastrische pijn/ongemak.⁶⁹ Ook werden de voorspellers van positieve endoscopische bevindingen, die wijzen op een organische oorzaak, vastgesteld. De positieve bevindingen omvatten: peptisch ulcus, erosieve gastritis of duodenitis, eosinofiele gastro-enteropathie, oesofagitis en de ziekte van Crohn. Er werden zowel kinderen met als zonder alarmsymptomen geïnccludeerd. Alarmsymptomen waren gastro-intestinaal bloedverlies (op basis van de geschiedenis, lichamelijk onderzoek en occult bloedverlies in feces), dysfagie, persisterend overgeven, aanhoudende pijn in rechter bovenkwadrant, nachtelijke pijn, familiale belasting met peptisch ulcera en gewichtsverlies. Er werden 80 kinderen van 7 tot 15 jaar geïnccludeerd die voldeden aan de Rome III criteria van functionele dyspepsie. Alle kinderen kregen een OGD. Negen kinderen (11,3%) hadden alarmsymptomen, vijf (6,3%) hadden positieve bevindingen bij de endoscopie (op basis van histologie en een urease sneltest). 33,3% van de kinderen met alarmsymptomen had organische pathologie, vergeleken met 2,8% van de andere kinderen ($p<0,01$). Kinderen met organische aandoeningen waren, in vergelijking met kinderen met functionele dyspepsie, vaker jongens (80% versus 25,3%, $p<0,01$), hadden vaker alarmsignalen (60% versus 8%, $p<0,01$) en een *H. pylori* infectie (80% versus 5,3%, $p<0,01$). Uit de multivariate analyse bleek dat *H. pylori* infectie (odds ratio 23,2; 95% BI 1,5-333) en nachtelijke pijn (odds ratio 26,3; 95% BI 1,2-500) onafhankelijke predictoren waren van positieve endoscopische bevindingen.

Thakkar (2011) onderzocht de impact van een endoscopie OGD en OGD/coloscopie op de behandeling van chronische buikpijn bij 92 kinderen van 4 tot 18 jaar.⁷⁰ Patiënten hadden minimaal twee maanden buikpijn zonder oorzaak. Er werd geen uitgebreidere definitie van chronische buikpijn gegeven. Voordat de kinderen een endoscopie kregen, voldeed ongeveer 95% (n=87) aan de Rome III criteria voor een functionele aandoening, waaronder functionele dyspepsie (n = 41, 47%), functionele buikpijn (n=19, 22%), PDS (n=16, 17%) of abdominale migraine (n=11, 12%). Bij alle kinderen werd een endoscopie verricht (OGD: n=63 en OGD/coloscopieën: n=29). De gemiddelde leeftijd van de kinderen was 11,6 jaar. De patiënten hadden gemiddeld 92 weken buikpijn voordat ze een endoscopie kregen. Bij 33 (36%) kinderen werden er specifieke histologische afwijkingen gevonden: 18x (46%) reflux oesofagitis, 4x (12%) *H. pylori*, 3x (9%) eosinofiele oesofagitis, 3x (9%) eosinofiele colitis, 2x (6%) coeliakie, 1x (3%) IBD, 1x (3%) eosinofiele gastro-enteritis en 1x (3%) was er een lage

lactase-activiteit. Bij 61 (66,3%) patiënten werd na de endoscopie het beleid aangepast. Bij 46 hiervan (75%), werd de behandeling aangepast als direct gevolg van endoscopische of histologische bevindingen. De veranderingen in behandelingen waren volgens de auteurs: 17x geruststelling, 6x veranderingen in de voeding, 11x behandeling met PPI, 4x behandeling met spasmolytica/anticholinergica, 4x voedselallergietesten en 4x een voedselallergietest. Er werd geen significant verschil gevonden tussen type histologische bevinding bij patiënten waarbij het beleid werd aangepast en diegenen waarbij dit niet gebeurde ($p=0,62$). Ook was er geen verschil in alarmsymptomen tussen deze groepen patiënten ($p=0,70$). Onder alarmsymptomen vielen dysfagie, gewichtsverlies, chronische diarree, overgeven en gastro-intestinaal bloedverlies.

Thakkar⁷¹ (2014) examined the diagnostic yield and clinical outcomes of esophagogastroduodenoscopies (EGDs) with biopsy. Patients (aged 4-18 years) with abdominal pain for two or more months and no previous gastrointestinal endoscopic procedures were invited to participate in the study. Patients with established IBD, celiac, or ulcer disease were excluded. Alarm symptoms were defined according to Rome III criteria. Finally, 290 children (female: 66.1% ($n = 193$)) with a mean age of 11.9 years underwent EGD for the primary indication of chronic abdominal pain. Included patients reported abdominal pain for mean duration of 58.6 weeks prior to undergoing endoscopy. EGD provided an accurate diagnosis for 109 children. Common diagnosis included reflux esophagitis ($n = 61$), EoE ($n = 13$), Eosinophilic gastroenteritis ($n = 12$). Other diagnosis included *H. pylori* ($n = 8$), celiac disease ($n = 4$), Crohn's disease ($n = 1$), chemical gastritis ($n = 1$), peptic ulcers ($n = 3$), hiatal hernia ($n = 3$), erosive esophagitis ($n = 3$). Patients with one or more alarm symptoms did not have a significantly higher diagnostic yield of EGDs with biopsy than those without (38.9% vs 33.8%, $p = .43$). 125 patients had ≥ 2 alarm symptoms. Results showed that patients with ≥ 2 alarm symptoms had a higher diagnostic yield compared with patients with < 2 alarm symptoms (45.0% vs 32.1%, $p = .03$). In this study, other non-invasive diagnostic tests (i.e. *H. Pylori* or Fecal Calprotectine) were not considered prior to the EGD. This may have led to selection bias resulting in overestimation of the utility of EGD in CAP.

Akbulut⁷² also examined the diagnostic yield of esophagogastroduodenoscopies (EGDs) with biopsy. Children who underwent EGD for the primary indication of chronic abdominal pain were included. Patients with established organic diseases (i.e. IBD, celiac disease, peptic ulcer) or who had previously undergone gastrointestinal endoscopy were excluded from the study. Alarm symptoms were defined according to Rome III criteria. 372 children between 4–17 years (mean age \pm SD: 12.65 \pm 3.39 years) participated in the study. 234 were female (62.9%). Duration of abdominal ranged between 3 and 120 months (mean \pm SD: 15.11 \pm 16.20 months). For 209 children EGD provided an accurate diagnosis. Diagnosis included *H. pylori* gastritis ($n = 131$), reflux esophagitis ($n = 32$), duodenal ulcer ($n = 23$), erosive gastritis ($n = 11$), gastric ulcer ($n = 7$), eosinophilic esophagitis ($n = 2$), eosinophilic gastroenteritis ($n = 2$), and Crohn's disease ($n = 1$). In patients with at least one alarm symptom the diagnostic yield of EGD was 65.1%. In patients without alarm symptoms the diagnostic yield of EGD was 45.2%. Significantly greater diagnostic yield of EGD was determined in patients with alarm symptoms compared to those without ($p = .001$, OR 2.26, 95%CI: 1.49–3.44). A limitation of this study comprised that other non-invasive diagnostic tests (i.e. *H. pylori* or Fecal Calprotectine) were not considered prior to the EGD. The high

prevalence of *H. pylori* may have led to selection bias resulting in overestimation of the utility of EGD in chronic abdominal pain.

Conclusie

Niveau 3	Bij kinderen met chronische buikpijn tussen 8 en 16 jaar, blijken jongens vaker dan meisjes een afwijkende biopsie te hebben. Bij jongens waren overgeven en stress in de familie voorspellend voor een afwijkende biopsie. ⁶⁶
Niveau 3	Overgeven en stijging van de CRP (>1 mg/dL) zijn gerelateerd aan endoscopisch vastgestelde afwijkingen (OGD) zoals refluxoesofagitis en eosinofiele oesofagitis bij kinderen met buikpijn zonder oorzaak, met een gemiddelde leeftijd van 12 jaar. ⁶⁷
Niveau 3	Negatieve bevindingen bij de endoscopie (geen pathologische of niet-klinisch relevante bevindingen) waren, na 12 tot 18 maanden follow-up, niet geassocieerd met (de frequentie en intensiteit van de) buikpijn, schoolverzuim en het vermogen om dagelijkse activiteiten uit te voeren bij kinderen met functionele buikpijn, PDS of functionele dyspepsie met een gemiddelde leeftijd van 13 jaar. ⁶⁸
Niveau 3	Bij kinderen van 7 tot 15 jaar bleek dat een infectie met <i>H. pylori</i> <i>in combinatie</i> met nachtelijke pijn, voorspellers waren voor een organische oorzaak voor epigastrische pijn. ⁶⁹
Niveau 3	Bij 66% van de kinderen met chronische buikpijn met een gemiddelde leeftijd van 12 jaar, werd na een endoscopie (OGD of OGD/coloscopie) de behandeling aangepast. De aanpassingen bestonden met name uit het voorschrijven van nieuwe medicatie en geruststelling. Patiënten waarbij het beleid werd aangepast verschilden niet significant van patiënten waarbij dit niet gebeurde qua type histologische bevinding en alarmsymptomen. ⁷⁰
Niveau 3	In children with chronic abdominal pain EGD is valuable for the diagnosis with a 38% diagnostic yield. Patients with ≥ 2 alarm symptoms had a higher diagnostic yield compared with patients with < 2 alarm symptoms. ⁷¹
Niveau 3	Significantly greater diagnostic yield of EGD was determined in children with chronic abdominal pain presenting with alarm symptoms compared to those without the presence of alarm symptoms. ⁷²

Overige overwegingen

Endoscopisch onderzoek is een invasief onderzoek dat belastend is voor kinderen, mede doordat dit onderzoek onder algehele anesthesie moet worden uitgevoerd. Bij het overwegen van het uitvoeren van een endoscopie bij de diagnostiek van functionele buikpijn, kan geruststelling van ouders en/of kind een rol spelen. Echter, bovenstaand onderzoek van Bonilla toonde aan dat negatieve bevindingen bij endoscopie niet geassocieerd zijn met betere klinische uitkomsten bij kinderen met functionele buikpijn.⁶⁸ Een onderzoek bij volwassenen met PDS vond tevens geen associatie tussen negatieve bevindingen bij colonoscopie en geruststelling, dan wel verbeteringen van kwaliteit van leven.⁷³

Bovenstaande onderzoeken laten zien dat het verrichten van een endoscopie bij het stellen van de diagnose functionele buikpijn geen aanvullende waarde heeft.

Aanbeveling

Door de werkgroep wordt een endoscopie afgeraden bij chronische buikpijn, tenzij er in de 2^e of 3^e lijn een sterke verdenking is op een organische aandoening.

3f. H2-ademtest

Wald onderzocht prospectief de rol van lactose-intolerantie bij 40 kinderen tussen 6 en 17 jaar met chronische buikpijn.⁷⁴ Chronische buikpijn werd gedefinieerd als terugkerende buikpijn gedurende minimaal drie maanden. De buikpijn moest zodanig ernstig zijn dat deze de uitvoering van dagelijkse activiteiten belemmerde en de patiënt/ouders ertoe zette om hulp te zoeken. De kinderen kregen een lactose-ademtest (2 gr/kg, max. 50 gr lactosebelasting). Na de lactosebelasting en ademtest vulden de kinderen een vragenlijst in over symptomen zoals buikkrimp, diarree, flatulentie, oprispingen en distensie. Vervolgens werden alle kinderen gedurende zes weken gevolgd in een dubbelblinde trial, waarbij de eerste en laatste twee weken de lactose uit de voeding werd geëlimineerd. Zowel de artsen, kinderen als ouders, waren niet op de hoogte van de resultaten van de ademtest en hen werd niet verteld dat lactosevrije voeding de symptomen zou kunnen verminderen. Aan het eind van de trial interviewde de arts de kinderen en hun ouders en rapporteerde zijn bevindingen ten aanzien van een eventuele verbetering van de buikpijn. Intolerantie kwam voor bij 12 van de 40 kinderen (30%). De symptoomvragenlijsten na de lactosebelasting en ademtest gaven aan dat er geen significant verschil was in symptomen tussen kinderen met lactose-intolerantie en kinderen zonder intolerantie (gemiddelde symptoomscore: $4,9 \pm 0,9$ versus $3,0 \pm 0,5$). Uit de trial daarna bleek dat er geen significant verschil was in verbetering van de pijnfrequentie of ernst van de pijn tijdens de eliminatie van lactose (kinderen met lactose-intolerantie: 3/12 (25%) versus kinderen zonder lactose-intolerantie: 5/28 (18%). De conclusie was dat lactose-intolerantie geen grote rol speelt bij kinderen met chronische buikpijn.

Webster onderzocht lactose-intolerantie bij kinderen met chronische buikpijn verwezen door de eerstelijns.⁷⁵ Chronische buikpijn werd gedefinieerd als terugkerende buikpijn, met drie of meer episodes die de dagelijkse activiteiten belemmeren in minimaal drie maanden tijd. Bij 137 kinderen van 6 tot 18 jaar werd lichamelijk onderzoek en een anamnese gedaan en vond, "indien noodzakelijk", voedingsonderzoek, laboratoriumonderzoek, fecesonderzoek en radiologisch of endoscopisch onderzoek plaats. Op basis van een lactose ademtest (1 g/kg lactose) werd bij 33/137 (24%) patiënten lactose-intolerantie vastgesteld. De prevalentie van buikpijn, opgeblazen gevoel, flatulentie, diarree en obstipatie verschilden niet tussen de patiënten met en zonder intolerantie. Er was geen verschil in de rapportage van symptomen gerelateerd aan de inname van zuivelproducten tussen de groepen. Kinderen met lactose-intolerantie kregen een lactosevrij dieet, kinderen zonder lactose-intolerantie kregen een vezelrijk dieet. Na drie maanden tot twee jaar werd een symptoomscore bepaald op basis van de frequentie van symptomen (van asymptomatisch tot meer dan één keer in de week symptomen). Bij 20/27 (74%) van de patiënten met intolerantie verdwenen de symptomen volledig, bij patiënten zonder intolerantie was dit 28/88 (32%) ($p < 0,001$). Een beperking van dit onderzoek is dat een lactose belasting werd gedaan met 1 g/kg lactose, terwijl 2 g/kg gebruikelijk is. Verder werd het effect van het dieet vastgesteld door middel van retrospectief telefonisch onderzoek door enquêteurs, waarbij geen sprake was van blindering.

Barr onderzocht prospectief de rol van lactose-intolerantie bij 80 kinderen van 4 tot 15 jaar met chronische buikpijn.⁷⁶ Het ging om kinderen die zich in een periode van 12 maanden melden bij een ziekenhuis met één van de volgende kenmerken: buikpijn met tussenpozen zonder oorzaak, meer dan drie episodes buikpijn in minder dan drie maanden en zodanige pijn dat de dagelijkse activiteiten erdoor worden beïnvloed. Intolerantie bleek, op basis van een ademtest na belasting met 2 g/kg lactose, voor te komen bij 32 van de 80 (40%) kinderen. Diegenen met lactose-intolerantie waren niet te onderscheiden op basis van eerdere melkinname ($p > 0,05$), wekelijkse pijnfrequentie (mediaan vijf of zes keer), diarree (40 versus 27%) of symptoomrespons na belasting met lactose. De kinderen die lactose-intolerantie hadden kregen vervolgens een zes weken durend dieet: twee weken lactosevrij, twee weken de gebruikelijke lactose en weer twee weken lactosevrij. 70% van de kinderen die lactose-intolerantie had, rapporteerde een toegenomen pijnfrequentie nadat ze hun gebruikelijke voeding met lactose kregen. Drie van deze 20 kinderen trokken zich terug uit de studie vanwege de toename in pijn na een pijnvrije periode. Acht kinderen (29%) hadden tijdens de controleperiodes onveranderde pijn. In deze studie werd geconcludeerd dat lactose-intolerantie vaak voorkomt bij kinderen met chronische buikpijn. In dit onderzoek kregen alleen de kinderen die lactose-intolerantie hadden een zes weken durend dieet. Verder was er geen sprake van blindering.

Gijsbers onderzocht lactose- en fructose-intolerantie als oorzaak van chronische buikpijn bij kinderen.⁷⁷ 220 kinderen met een gemiddelde leeftijd van 8,8 jaar (range: 4 tot 16 jaar) kregen een ademtest met lactose en fructose (2 g/kg, max. 50 g). $\Delta H_2 > 30$ ppm werd als grenswaarde gesteld voor afwijkende bevindingen. Het verdwijnen van de buikpijn na eliminatie, terugkeer met provocatie en verdwijnen na re-eliminatie, gevolgd door 6 maanden pijnvrije follow-up, werden beschouwd als aanwijzing voor een oorzakelijk verband met chronische buikpijn. Voor definitief bewijs werd een dubbelblinde placebogecontroleerde provocatietest uitgevoerd (DBPC provocatie). Bij 57/210 kinderen werd lactose-intolerantie vastgesteld en bij 79/121 kinderen werd fructose-intolerantie vastgesteld. Na eliminatie, verdween de pijn bij 24/38 patiënten met lactose-intolerantie en bij 32/49 met fructose-intolerantie. Open provocatie met lactose en fructose was positief bij 7/23 en 13/31 patiënten. DBPC provocatie bij 6/7 en 8/13 patiënten was in alle gevallen negatief. Sommige kinderen bleven echter symptomen van buikpijn houden bij melk- of fructoseconsumptie. In deze studie konden lactose- en fructose-intolerantie niet vastgesteld worden als oorzaken van chronische buikpijn. In deze studie wordt als beperking beschreven dat een gouden standaard voor het vaststellen van fructose- en lactose-intolerantie niet bestaat.

Conclusie

Niveau 3	Wald toonde aan dat, bij kinderen met chronische buikpijn tussen 6 en 17 jaar, eliminatie van lactose geen significant verschil opleverde in de pijnfrequentie of ernst van de pijn tussen kinderen met lactose-intolerantie en kinderen zonder lactose-intolerantie. ⁷⁴ Een andere studie toonde aan dat bij kinderen van 4 tot 15 jaar met chronische buikpijn en lactose-intolerantie sprake was van een toegenomen pijnfrequentie als ze weer hun voeding met lactose kregen. ⁷⁶
Niveau 3	Bij kinderen van 6 tot 18 jaar met chronische buikpijn en lactose-intolerantie, vastgesteld door middel van de ademtest, waren, na het volgen van een lactosevrij dieet, gedurende drie maanden tot twee jaar,

	symptomen significant vaker verdwenen dan bij kinderen zonder intolerantie, die een vezelrijk dieet kregen. ⁷⁵
Niveau 3	In de studie van Gijsbers met kinderen tussen 4 en 16 jaar, kon er geen relatie worden gelegd tussen chronische buikpijn en lactose- en fructose-intolerantie op basis van een ademtest. Ook niet na het uitvoeren van een dubbelblinde, placebogecontroleerde provocatietest. ⁷⁷

Overige overwegingen

Malabsorptie en/of intolerantie voor koolhydraten, zoals fructose of lactose wordt verondersteld symptomen te veroorzaken, zoals een opgeblazen gevoel, buikpijn en diarree. Vier vergelijkende onderzoeken naar de waarde van lactose- en of fructose ademtest toonden echter aan dat deze testen geen aanvullende waarde hebben bij het stellen van de diagnose functionele buikpijn. Daarbij is met name het recente onderzoek van Gijsbers, waarin 220 kinderen tussen 4 en 16 jaar werden onderzocht belangrijk, omdat in dit onderzoek geen relatie kon worden gelegd tussen chronische buikpijn en lactose- en fructoseintolerantie op basis van een ademtest, ook niet na het uitvoeren van een dubbelblinde, placebogecontroleerde provocatietest.⁷⁷

Door de werkgroep wordt een H₂-ademtest niet geadviseerd bij chronische buikpijn. Voor andere indicaties voor een H₂-ademtest, zie de richtlijn van de European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN, *European guideline on indications, performance, and clinical impact of hydrogen and methane breath tests in adult and pediatric patients*).⁷⁸

Aanbeveling

Door de werkgroep wordt een lactose- of fructose H₂-ademtest niet geadviseerd bij chronische buikpijn.

2.4. Uitgangsvraag 4: medicamenteuze behandeling

Wat is de effectiviteit en veiligheid van medicamenteuze behandeling bij kinderen met functionele buikpijn tussen 4 en 18 jaar?

- a. Spasmolytica (peppermuntolie, mebeverine, drotaverine, trimebutine, buscopan)
- b. Antidepressiva (amitriptyline, **citalopram**)
- c. Laxantia
 - i. Osmotische laxantia (polyethylene glycol, lactulose, lactitol)
 - ii. Stimulante laxantia (bisacodyl)
 - iii. Lubricanten (mineraal olie of vloeibare paraffine)
 - iv. Enemas
- d. Antidiarree medicatie (loperamide)
- e. Antibiotica
- f. Pijnstilling (paracetamol, NSAID, tramadol)
- g. Anti-reflux medicatie (PPI, H2-receptor antagonisten, prokinetica)
- h. Anti-emetica
- i. Antimigraine middelen (sumatriptan, propranolol)
- j. Antihistaminica (cyproheptadine)
- k. Buspirone**
- l. Melatonine**

Inleiding

Omdat de exacte onderliggende pathofysiologische mechanismen van de verschillende buikpijnsyndromen niet bekend zijn, is de medische behandeling meestal symptomatisch. Het doel van de behandeling is het hervatten van dagelijkse activiteiten, zoals naar school gaan en buitenschoolse activiteiten ontplooiën. De behandeling van functionele buikpijn bestaat voor een belangrijk gedeelte uit geruststelling en educatie over de aandoening aan zowel ouders als kind. Ouders worden geadviseerd niet actief over buikpijn te praten.⁷⁹ Als onderdeel van de educatie dient er ook aandacht te zijn voor een gezond eetpatroon. Bij een derde van de kinderen blijven de klachten ondanks adequate uitleg en geruststelling op lange termijn bestaan.⁸⁰ Bij deze kinderen kan een medicamenteuze behandeling overwogen worden. Zie het stroomdiagram in hoofdstuk 1 als ondersteuning in de behandeling.

Resultaten

4a. Spasmolytica (zoals peppermuntolie, mebeverine, drotaverine, trimebutine, buscopan)

Five RCTs (n = 495, age 4-18 years), of which two trials using peppermint oil **and three using mebeverine, drotaverine or trimebutine met the pre-specified inclusion criteria and were included.**⁸¹⁻⁸⁵

Primary outcomes

Treatment success

Three studies predefined the primary outcome 'treatment success'. Karabulut et al⁸⁴ reported overall clinical recovery, with 37/39 in the trimebutine group and 8/39 in the no treatment group ($P < .0001$). The study by Kline et al⁸⁵ concluded that 71% (peppermint oil group)

versus 43% (placebo group), respectively, reported improvements in the change of symptom scale ($P < .001$). Pourmoghaddas et al⁸³ showed that treatment response was reported in 32/59 (41%) in the mebeverine group compared with 23/56 (30%) in the placebo group ($P = 0.117$). Asgarshirazi et al⁸¹ and Narang et al⁸² did not predefine treatment success.

Meta-analysis was only possible for two studies ($n=165$).^{83,85} Analysis found a significant difference in treatment success at study end between antispasmodics and placebo (RR 1.41, 95%CI 1.02 to 1.97, 2 studies, 165 participants; $I^2 = 0\%$; random-effects model, Figure 4C).

Pain frequency and intensity

Pain severity was reported by Kline et al.⁸⁵ The mean severity of pain symptoms in the peppermint oil group was significantly lower than that in the placebo group (T [60] = 1.99, $P < .03$). Narang et al⁸² reported a significant reduction of pain episodes in the drotaverine group compared to the placebo group (10.3 (14) vs 21.6 (32.4), $P = .01$). The study by Asgarshirazi et al showed that improvement in pain severity in the peppermint oil group (3.11 ± 1.36) was significantly better than in the Lactol (3.93 ± 1.06 , $P = .373$) and placebo (4.24 ± 1.33 , $P = .001$) group.⁸¹ Pain duration and frequency decreased significantly more in the peppermint oil group (respectively, 26.17 ± 11.61 and 2.00 ± 0.98) than the Lactol (respectively, 37.06 ± 25.51 , $P = .012$ and 2.34 ± 0.87 , $P = .0001$) and placebo group (respectively, 51.60 ± 23.74 , $P = .0001$ and 3.40 ± 1.41 , $P = .0001$).³⁷

Withdrawal due to adverse events

Four studies ($n=377$) reported withdrawals due to adverse events.^{81-83,85} Narang et al⁸² reported one discontinuation due to urticaria in the drotaverine group, the study investigating mebeverine reported three withdrawals due to adverse events (drowsiness and nervousness ($n=2$), nausea ($n=1$)),⁸³ and in the two peppermint oil studies,^{81,85} no patients discontinued the interventions due to adverse events.

Analysis in the occurrence of withdrawals due to adverse events found no difference when comparing antispasmodics and placebo or any other treatment (RR 4.61, 95%CI 0.53 to 39.96; 4 studies, 377 participants; $I^2 = 0\%$; random-effects model).^{81-83,85} Sensitivity analysis using a fixed effects model and analyzing just for antispasmodics found no change in this result.

Quality of evidence

Overall, 2 of the 5 studies (40%) were at high risk of bias in at least one domain.^{81,84} High risk of bias ratings were given for lack of blinding of participants and outcome assessors, incomplete outcome data and selective reporting. Two studies had low risk of bias across all domains.^{82,83}

Conclusies met algehele kwaliteit van het bewijs

Very low	<i>Outcome measure: treatment success (as defined by the authors)</i> Antispasmodic treatment (peppermint oil, mebeverine) leads to significantly more treatment success at study end in children aged 6-18 years old with FAP or IBS.
Very low	<i>Outcome measure: treatment success (parental reporting of pain relief "Yes or No")</i>

	Trimebutine treatment leads to significantly more overall clinical recovery in children aged 8 – 17 years old with IBS.
Very low	<i>Outcome measure: pain frequency and intensity</i> Antispasmodic treatment (drotaverine and peppermint oil) leads to a significantly reduction in mean pain frequency and intensity in children aged 4-18 years old with FAPDs.
Very low	<i>Outcome measure: withdrawal due to adverse events</i> Antispasmodic treatment (drotaverine, peppermint oil, mebeverine) does not lead to a difference in the occurrence of withdrawals due to adverse events in children aged 4-18 years old with FAPDs.
Low	<i>Outcome measure: school absence</i> Antispasmodic treatment (drotaverine) leads to a significant reduction in school absence in children aged 4-12 years old with RAP.
Algehele kwaliteit van bewijs* = zeer laag	

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

Overige overwegingen

Pepermuntolie

Er zijn twee gerandomiseerde gecontroleerde studies naar de effectiviteit van pepermuntolie beschikbaar, welke van zeer lage kwaliteit zijn, uit kleine onderzoeksgroepen bestaan en een korte behandelperiode hebben. Het effect van pepermuntolie op de lange termijn bij kinderen onbekend. Onderzoeken bij volwassenen met PDS laten echter zien dat pepermuntolie effectief en veilig is in de behandeling van PDS.^{86,87} In Nederland is pepermuntolie geregistreerd als kruidengeneesmiddel (maagsapresistente capsule met 182mg pepermuntolie) voor kinderen vanaf 8 jaar en de samenstelling hiervan is nagenoeg gelijk aan de dosering uit de studie van Kline. Gezien deze overwegingen is de werkgroep van mening dat pepermuntolie overwogen kan worden in de behandeling van functionele buikpijn bij kinderen vanaf 8 jaar.

Mebeverine

Uit de studie van Pourmoghaddas blijkt dat mebeverine een veilige behandeloptie is voor kinderen met functionele buikpijn. De effectiviteit van mebeverine is wel nog onvoldoende bewezen. Deze studie is wel uitgevoerd met een lage dosis mebeverine (135 mg 2dd ipv 200 mg 2dd) en een korte behandelperiode van 4 weken.

Op dit moment is een grote dubbelblinde, placebogecontroleerde studie naar het effect van mebeverine gaande. In deze studie worden 284 kinderen geïncludeerd en gerandomiseerd tot dan wel placebo of mebeverine. Resultaten zijn nog niet gepubliceerd.

Bij volwassenen met PDS is mebeverine niet effectief gebleken. Een meta-analyse van 8 studies toont geen significante verbetering van algehele klachten of een verbetering van buikpijn na behandeling met mebeverine, vergeleken met placebo.⁸⁸

Uit onderzoek is gebleken dat het placebo-effect bij kinderen met functionele buikpijn 41% bedraagt.⁸⁹ In Nederland is Mebeverine (Duspatal) geregistreerd vanaf 10 jaar. Gezien bovenstaande overwegingen is de werkgroep van mening dat mebeverine kan worden geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn bij kinderen vanaf 10 jaar als andere non-farmacologische en farmacologische therapieën niet effectief waren.

Drotaverine

Uit de studie van Narang blijkt dat drotaverine een veilige behandeloptie is voor kinderen met functionele buikpijn. Bewijs voor de effectiviteit bij kinderen met functionele buikpijn ontbreekt. Daarnaast is de kwaliteit van de studie laag, met een kleine sample size, gelimiteerde follow-up en korte behandelperiode. Het is in Nederland niet verkrijgbaar. Gezien deze overwegingen is de werkgroep van mening dat drotaverine niet kan worden geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn bij kinderen vanaf 8 jaar.

Trimebutine

Uit de studie van Karabulut blijkt dat trimebutine een veilige behandeloptie is voor kinderen met functionele buikpijn. Bewijs voor de effectiviteit van trimebutine bij kinderen met functionele buikpijn ontbreekt. Daarnaast is de kwaliteit van de studie over het algemeen laag, met een kleine sample size, gelimiteerde follow-up en korte behandelperiode. Het is niet in Nederland verkrijgbaar. Gezien deze overwegingen is de werkgroep van mening dat trimebutine niet kan worden geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn bij kinderen vanaf 8 jaar.

Buscopan

Er zijn geen studies bij kinderen. Een studie onder volwassenen met PDS-diarree laat een significante afname van buikpijn zien na het gebruik van buscopan (oraal 3dd 20mg of rectaal 1dd 30mg).⁹⁰ Het effect werd niet waargenomen bij patiënten met PDS met obstipatie of patiënten met klachten van buikpijn en opgeblazen gevoel op de voorgrond. De studie bestaat echter uit kleine onderzoeksgroepen en is niet placebogecontroleerd.

Aanbevelingen

Door de werkgroep wordt aanbevolen pepermuntolie te overwegen in de behandeling van functionele buikpijn.

Door de werkgroep wordt het gebruik van mebeverine geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn als andere non-farmacologische en farmacologische therapieën niet effectief waren.

Door de werkgroep wordt het gebruik van drotaverine niet geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn.

Door de werkgroep wordt het gebruik van trimebutine niet geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn.

De werkgroep is van mening dat buscopan niet kan worden geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn.

4b. Antidepressiva (amitriptyline en citalopram)

Three double-blind randomized placebo- controlled trials including 223 participants met the pre-specified inclusion criteria.⁹¹⁻⁹³ Bahar et al⁹¹ and Saps et al⁹³ investigated the comparison of amitriptyline versus placebo and Roohafza et al⁹² randomized patients to receive either citalopram or placebo.

Primary outcomes

Treatment success

All studies reported treatment success as primary outcome. The study of Bahar et al⁹¹ used overall improvement in quality of life scores, finding an improvement in 7/18 in the amitriptyline (AMI) group vs 0/17 in the placebo group; however, the baseline scores in the AMI group were significantly lower than the placebo group. Saps et al⁹³ reported overall response to treatment as reported by patients, with 27/46 in the AMI group and 23/44 in the placebo group reporting they felt better at the end of the study. Finally, Roohafza et al⁹² reported an outcome of two or greater point reduction in pain scores and found 31/59 in the citalopram group versus 23/56 in the placebo group responded.

Two studies could be included in meta-analysis.^{92,93} Analysis found low-certainty evidence that there may be no difference when antidepressants are compared with placebo (RR 1.17, 95% CI 0.87 to 1.56; 2 studies, 205 participants; I² = 0%; random-effects model).

Pain frequency and intensity

Bahar et al⁹¹ reported pain frequency scores using a visual analog scale (VAS), where no significant differences were apparent. Pain intensity scores were reported in the studies of Bahar et al⁹¹ and Saps et al⁹³, both studies using a VAS. No statistically significant differences were found between the two groups.

Withdrawal due to adverse events

Bahar et al⁹¹ reported no withdrawals due to adverse events. Saps et al⁹³ reported three withdrawals due to adverse events (fatigue (n=1, rash and headaches (n=1) (AMI) and dizziness (n=1) (placebo)), none of the adverse events were considered to be serious. Roohafza et al⁹² reported five withdrawals due to adverse events (drowsiness (n=1), dizziness (n=3) and nausea (n=1)).

Analysis in the occurrence of withdrawals due to adverse events found no difference when comparing antidepressants with placebo (RR 3.17, 95%CI 0.65 to 15.33; 3 studies, 238 participants; I² = 0%; random-effects model).⁹¹⁻⁹³ Sensitivity analysis using a fixed effects model and analyzing just for AMI found no change in this result.

Quality of evidence

Overall, 2 of the 3 studies (67%) were at high risk of bias in one domain. High risk of bias ratings were given for selective reporting and incomplete outcome data. Two studies had low risk of bias across (almost) all domains.

Conclusies met algehele kwaliteit van het bewijs

Very low	<i>Outcome measure: treatment success (as defined by the authors)</i> Antidepressant treatment (amitriptyline and citalopram) does not lead to significantly more treatment success at study end in children aged 6-18 years old with FAPDs.
Very low	<i>Outcome measure: treatment success (improvement in overall QOL-score)</i> Amitriptyline treatment leads to significantly more improvement in overall quality of life score in children aged 12 – 18 years old with IBS.
Very low	<i>Outcome measure: pain frequency and intensity</i>

	Amitriptyline treatment leads to no significant differences in pain frequency and intensity scores in children aged 4-18 years with FAPDs.
Very low	<i>Outcome measure: withdrawal due to adverse events</i> Antidepressant treatment (amitriptyline and citalopram) does not lead to a difference in the occurrence of withdrawals due to adverse events in children aged 4-18 years old with FAPDs.
Very low	<i>Outcome measure: depression</i> Antidepressant treatment (amitriptyline and citalopram) leads to no significant differences in depression scores in children aged 4-18 years with FAPDs.
Very low	<i>Outcome measure anxiety</i> Amitriptyline treatment leads to a significant improvement in anxiety scores in children aged 4-18 years with FAPDs. Citalopram treatment leads to no significant differences in anxiety scores in children aged 6-18 years with FAP.
Very low	<i>Outcome measure: quality of life</i> Amitriptyline treatment leads to a significantly greater improvement in overall IBS-QoL after 6, 10 and 13 weeks of treatment.
Algehele kwaliteit van bewijs* = zeer laag	

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

Overige overwegingen

Antidepressiva zijn verdeeld in een aantal grote groepen, de tricyclische antidepressiva (TCA), de selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI), MAO-remmers en overige antidepressiva. De drie gerandomiseerde studies laten geen overtuigend bewijs zien voor de rol van amitriptyline, een TCA, en citalopram, een SSRI, in de behandeling van functionele buikpijn. Desondanks voelt een groot percentage kinderen zich wel beter na behandeling met amitriptyline en zijn er aanwijzingen voor een significante verbetering van de kwaliteit van leven bij kinderen. In de Verenigde Staten wordt amitriptyline veel voorgeschreven bij kinderen met functionele buikpijn en ook vanuit de werkgroep zijn er goede ervaringen met amitriptyline. Tevens is amitriptyline effectief gebleken in de behandeling van volwassenen met PDS.^{94,95}

Citalopram is niet in het kinderformularium opgenomen. Antidepressiva bij kinderen kunnen depressies en kans op suïcide versterken. De geïncludeerde studies includeerden kinderen vanaf 8 jaar.

Aanbevelingen

Door de werkgroep kunnen amitriptyline en citalopram niet worden geadviseerd in de behandeling van kinderen met functionele buikpijn. Het gebruik van amitriptyline kan worden overwogen door kinderartsen met grote ervaring in de behandeling van functionele buikpijn met amitriptyline bij kinderen vanaf 8 jaar met moeilijk te behandelen klachten.

De werkgroep is van mening dat overige antidepressiva niet kunnen worden geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn.

4c. Laxantia

One randomized controlled trial including 48 participants met the pre-specified inclusion criteria. Khoshoo et al⁹⁶ investigated the comparison of group A: Polyethylene glycol 3350 oral solution versus group B: treatment with Polyethylene glycol 3350 and tegaserod (5-HT4 agonist).

Primary outcomes

Treatment success

Khoshoo et al⁹⁶ reported successful outcome as 3 or greater point reduction in pain scores and found this success in 14/21 in the tegaserod + laxative group (B) vs 5/27 in group (A) with Polyethylene glycol 3350 ($P < .05$).

Pain frequency and intensity

Khoshoo et al⁹⁶ reported pain intensity scores using a VAS. Reduction of pain intensity scores were statistically significant different between the two groups in favor of the tegaserod group ($P < .05$).

Withdrawal due to adverse events

Withdrawals due to adverse events were not adequately reported.⁹⁶

Quality of evidence

The study scored 'high' in two domains. High risk of bias ratings were given for blinding of participants and outcome assessment. Furthermore, it was unclear how allocation concealment was upheld.

Conclusies met algehele kwaliteit van het bewijs

Very low	<i>Outcome measure: treatment success (as defined by the authors)</i> Tegaserod+PEG3350 treatment leads to significantly more treatment success at study end in children aged 13-18 years old with IBS-C. .
Very low	<i>Outcome measure: pain frequency and intensity</i> Tegaserod+PEG3350 treatment leads to a significant reduction in pain intensity scores in children aged 13-18 years with IBS-C.
Very low	<i>Outcome measure: frequency of defecation</i> Tegaserod+PEG3350 leads to significantly greater improvements in frequency of bowel movements
Algehele kwaliteit van bewijs* = zeer laag	

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

Overige overwegingen

Tegaserod is vanwege de cardiale bijwerkingen en het risico op colitis niet meer beschikbaar op de markt en heeft daarom geen plek in de behandeling van functionele buikpijn.

Er zijn geen placebo-gecontroleerde studies beschikbaar naar de effectiviteit van andere laxantia als behandeling van functionele buikpijn (met obstipatiekenmerken) bij kinderen. Volwassen studies hebben wel een gunstig effect van prucalopride en lubiprostone bij volwassenen met PDS-C aangetoond.⁹⁴ Gezien de diverse laxantiastudies bij kinderen waarbij met name PEG en lactulose effectief en veilig blijken, is de werkgroep van mening

dat een proefbehandeling met laxantia, (anders dan tegaserod), overwogen kan worden indien er bij het kind ook aanwijzingen zijn voor obstipatie. Voor aanvullende informatie zie [NVK Richtlijn obstipatie](#).⁹⁷

Aanbevelingen

De werkgroep is van mening dat een proefbehandeling met laxantia, anders dan tegaserod, kan worden geadviseerd in de behandeling van PDS met obstipatie (zie [NVK richtlijn obstipatie](#)).

4d. Antidiarree medicatie zoals loperamide

Er werden geen studies gevonden **die voldeden aan onze inclusiecriteria**.

Overige overwegingen

Loperamide

Een uitgebreide systematische review naar de effecten van farmacologische therapie bij volwassenen met PDS heeft 2 studies geïnccludeerd naar het effect van loperamide.⁹⁸ Deze studies laten zien dat loperamide effectief is in de afname van PDS klachten, zowel in de behandeling van PDS-D, PDS-C als het gemengde beeld van PDS. Met name bij PDS-D kan diarree een vervelend symptoom zijn. Het optimale effect wordt gezien bij een behandelduur van minimaal 5 weken. Misselijkheid, krampen en obstipatie worden echter als bijwerkingen beschreven.

Loperamide is geregistreerd voor kinderen vanaf 3 jaar. Er is een grote kans op gastrointestinale bijwerkingen, zoals obstipatie en ileus, en centrale bijwerkingen, zoals lethargie en duizeligheid. (bron: www.kinderformularium.nl).

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat loperamide kan worden overwogen in de 2^e en 3^e lijn als symptoombestrijding in de behandeling van IBS-D.

4e. Antibiotica

Two double-blind randomized placebo- controlled trials including 115 participants met the pre-specified inclusion criteria.^{56,99} Collins et al⁹⁹ investigated rifaximin versus placebo and Heyland et al⁵⁶ randomized patients to receive either trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP/SMX) or placebo.

Primary outcomes

Treatment success

Treatment success was not defined in both studies.^{56,99}

Pain frequency and intensity

Pain intensity scores were reported in both studies using a VAS.^{56,99} Collins et al⁹⁹ reported no significant differences apparent (absolute scores were lacking). Heyland et al⁵⁶ reported no significant differences between the two groups with a decrease from 6.9 to 4.1 in the TMP/SMX and 7.4 to 3.0 in the placebo group.

Withdrawal due to adverse events

Both studies (n=97) reported withdrawals due to adverse events. Collins et al⁹⁹ reported one withdrawal from the study because of abdominal pain after taking one day of rifaximin. Heyland et al⁵⁶ reported no withdrawals due to adverse events.

Quality of evidence

In the study by Collins et al⁹⁹, a high risk of bias rating was given for incomplete outcome data. The study by Heyland et al⁵⁶ had low risk of bias across (almost) all domains.

Conclusies met algehele kwaliteit van het bewijs

Very low	<i>Outcome measure: pain frequency and intensity</i> Antibiotic treatment leads to no significant differences in pain frequency and intensity scores in children aged 3-18 years with CAP or RAP.
Very low	<i>Outcome measure: withdrawal due to adverse events</i> Antibiotics does not lead to a difference in the occurrence of withdrawals due to adverse events in children aged 3-18 years old with CAP or RAP.
Algehele kwaliteit van bewijs* = zeer laag	

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

Overige overwegingen

Drie placebogecontroleerde studies zijn beschikbaar naar het effect van rifaximin, een breed spectrum antibioticum, bij volwassenen met PDS (alle subtypes). Een significant effect wordt beschreven in de verbetering van buikpijn, opgeblazen gevoel, consistentie van ontlasting en het geheel welbevinden.⁹⁸ Echter, het lange termijn effect van rifaximin is nog onbekend. Daarnaast zijn bijwerkingen, mogelijke verandering in darmflora en risico op resistentie redenen om antibiotica niet te adviseren in de behandeling van kinderen met functionele buikpijn.

Aanbeveling

Door de werkgroep wordt het gebruik van antibiotica niet geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn.

4f. Pijnstilling zoals paracetamol, niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs), tramadol

Er werden geen studies gevonden **die voldeden aan onze inclusiecriteria.**

Overige overwegingen

Er zijn geen studies beschikbaar naar het effect van pijnstilling in de behandeling van functionele buikpijn bij kinderen of volwassenen. Wanneer kinderen forse pijnklachten hebben kan pijnstilling gedurende 2 weken overwogen worden, hierbij wordt gedacht aan paracetamol. Gezien de risico's op gastro-intestinale complicaties is er terughoudendheid geboden bij het voorschrijven van NSAIDs. Het gebruik van opiaten of tramadol wordt afgeraden in de behandeling van kinderen met functionele buikpijn. Voor aanvullende informatie zie [NVK richtlijn Pijnmeting en Behandeling van pijn bij kinderen](#).

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat pijnstilling niet standaard geadviseerd kan worden in de behandeling van functionele buikpijn bij kinderen van 4-18 jaar. Een proefbehandeling met paracetamol gedurende twee weken kan worden overwogen bij ernstige buikpijn.

Voor aanvullende informatie ten aanzien van pijnbestrijding zie [NVK richtlijn Pijnmeting en Behandeling van pijn bij kinderen](#)

4g. Antirefluxmedicatie zoals protonpompremmers (PPR), H2-receptorantagonisten, prokinetica

See et al¹⁰⁰ compared in a randomized cross-over trial famotidine versus placebo. Twenty-five children (aged 5 – 18 years) with a diagnosis of FD were included.

Primary outcomes

Treatment success

Treatment success was defined as 'become better', using a self-reporting global improvement in symptoms scale. 66.7% children receiving famotidine significantly improved compared with 15.4% receiving placebo (OR 11.0, 95%CI 1.6 – 75.5; $P = .015$).

Pain frequency and intensity

Abdominal pain was assessed using a combined pain score (pain frequency, pain intensity and peptic index). No significant difference in abdominal pain scores was found between both groups.¹⁰⁰

Withdrawal due to adverse events

No withdrawals due to adverse events were reported.¹⁰⁰

Quality of evidence

Only 25 patiënts were included. It is unclear how patients were randomized or how allocation concealment was upheld.

Conclusies met algehele kwaliteit van het bewijs

Very low	<i>Outcome measure: treatment success (VAS scale 0-10):</i> Famotidine treatment leads to significantly more treatment success at study end in children aged 5-18 years old with FD.
Very low	<i>Outcome measure: pain frequency and intensity</i>

	Famotidine treatment leads to no significant differences in pain frequency and intensity scores in children aged 5-18 years with FD.
Algehele kwaliteit van bewijs* = zeer laag	

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

Overige overwegingen

Ondanks dat de studie van See geen significante verschillen in verbetering van buikpijnklachten tussen beide groepen aangeeft, wordt er wel significante verbetering van dyspeptische klachten zoals epigastrische pijn, zuurbranden, misselijkheid en braken gerapporteerd na het gebruik van famotidine.¹⁰⁰ In Nederland is famotidine echter alleen beschikbaar in tabletten van 20 of 40 mg, waardoor adequate dosering voor kinderen moeilijk is. Daarnaast zijn voor de behandeling van dyspeptische klachten in Nederland andere zuurremmers, zoals protonpompremmers of ranitidine, eerste keus.

In de volwassen literatuur zijn meer studies beschikbaar naar de effectiviteit van antireflux medicatie. Een Cochrane meta-analyse laat zien dat protonpompremmers en H2-receptorantagonisten effectiever zijn in de behandeling van functionele dyspepsie dan placebo.¹⁰¹ In dezelfde studie wordt ook het effect van prokinetica aangetoond, echter wanneer alleen studies van hoge kwaliteit in de meta-analyse worden meegenomen is het gunstige effect verdwenen.

De werkgroep is van mening dat een proefbehandeling met zuurremmers geadviseerd kan worden in de behandeling van functionele buikpijn waar dyspeptische klachten op de voorgrond staan. Deze proefbehandeling dient na twee tot vier weken geëvalueerd te worden, conform de NVK richtlijn gastro-oesofageale reflux(ziekte) bij kinderen.

Aanbevelingen

Door de werkgroep wordt het gebruik van famotidine niet geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn.

Door de werkgroep wordt een proefbehandeling met zuurremmers (PPI, H2-RA) geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn waar dyspepsie klachten op de voorgrond staan. Deze proefbehandeling dient na twee tot vier weken geëvalueerd te worden, conform de NVK richtlijn gastro-oesofageale reflux(ziekte) bij kinderen.

4h. Anti-emetica

One double-blind randomized placebo- controlled trial including 100 participants met the pre-specified inclusion criteria. Karunanayake et al¹⁰² investigated the comparison of domperidone versus placebo.

Primary outcomes

Treatment¹⁰² success

Although the number of children who reported success was higher in the domperidone group (22/50) than in the placebo group (14/50), differences were not statistically significant.

Pain frequency and intensity

Percentage of reduction of pain intensity scores were statistically significant different between the two groups in favor of the intervention (54% vs 30%, $P = .008$).

Withdrawal due to adverse events

No withdrawals due to adverse events were reported.¹⁰²

Quality of evidence

The study by Karunanayake et al¹⁰² scored low in almost all domains, except selective reporting, since QoL data were not included due to the word limit of the paper.

Conclusies met algehele kwaliteit van het bewijs

Very low	<i>Outcome measure: treatment success (fulfilling 3 predefined criteria):</i> Domperidone treatment does not lead to significantly more treatment success at study end in children aged 5-12 years old with AP-FGIDs.
Very low	<i>Outcome measure: pain frequency and intensity</i> Domperidone treatment leads to significant differences in pain frequency and intensity scores in children aged 5-12 years with AP-FGIDs.
Very low	<i>Outcome measure: withdrawal due to adverse events:</i> Domperidone treatment leads to no withdrawal due to adverse events.
Very low	<i>Outcome measure: adequate relief</i> Domperidone treatment leads to a significant difference in patient-reported general improvement in children aged 5-12 years old with AP-FGIDs.
Algehele kwaliteit van bewijs* = zeer laag	

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

Overige overwegingen

Als naast de buikpijn ook misselijkheid op de voorgrond staat, kan domperidon voorgeschreven worden. Evalueer altijd dan na 2-3 weken. Domperidon kan de QTc tijd verlengen. Voorzichtigheid is daarom geboden bij risicofactoren voor QTc tijd-verlenging (Hypokaliemie / Slechte nierfunctie/ Diabetes mellitus/ QTc verlengende of spiegel verhogende comedatie / Hoge dosis / Pre-existent verlengde QT tijd of lang QT syndroom) Indien er risicofactoren aanwezig zijn dient voorafgaand aan therapie een ECG controle uitgevoerd te worden (bron: kinderformularium).

Aanbeveling

Door de werkgroep wordt het gebruik van domperidon niet geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn. Mocht misselijkheid op de voorgrond staan, dan is de werkgroep van mening dat domperidon kan worden overwogen indien er geen risicofactoren zijn voor QTc tijd verlenging.

De werkgroep is van mening dat de andere anti-emetica niet kunnen worden geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn.

4i. Antimigraine middelen zoals propranolol en sumatriptan

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan onze inclusiecriteria.

Overige overwegingen

Propranolol

Er is wel één retrospectieve studie beschikbaar die het effect van propranolol bij 24 kinderen met abdominale migraine evalueert.¹⁰³ Deze studie voldeed niet aan onze inclusiecriteria.

Sumatriptan

Succesvolle behandeling met sumatriptan in de behandeling van abdominale migraine is alleen beschreven in de vorm van case-reports, zowel bij kinderen¹⁰⁴ als bij volwassenen.¹⁰⁵

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat antimigraine medicatie kan worden overwogen in de behandeling van abdominale migraine in de 2^e en 3^e lijn.

4j. Antihistaminica zoals cyproheptadine

Two RCTs (n = 52, age 4-13 years), one using cyproheptadine and one using pizotifen, met the pre-specified inclusion criteria and were included in this systematic review.^{106,107}

Primary outcomes

Treatment success

Sadeghian et al¹⁰⁶ reported 'treatment success' as child's assessment on response to treatment defined as 'no pain/become better'. 13/15 Children in the cyproheptadine group versus 5/14 children in the placebo group reported 'no pain/become better' at study end ($P = .005$).

Pain frequency and intensity

After two weeks of treatment, children in the cyproheptadine group reported significantly more reduction in pain frequency (86.7 vs 35.7%; $P = .002$) and pain intensity (86.7 vs 28.6%; $P = .001$), compared with placebo.¹⁰⁶ In the study by Symon et al¹⁰⁷, children in the pizotifen group reported a significant improvement of the drug on the 'index of severity and index of misery' (severity: MD = -16.21, 95%CI -26.51 – -5.90; $P = .005$ and misery: MD = -56.07, 95%CI -94.07 – -18.07; $P = .007$), and fewer days of abdominal pain compared with the placebo group (MD = 8.21, 95%CI 2.93 – 13.48; $P = .005$).

Withdrawal due to adverse events

Both studies reported no withdrawals due to adverse events.^{106,107}

Quality of evidence

In the study by Symon et al¹⁰⁷, a high risk of bias rating was given in one domain, because the dose was changed if there was no response after 4 weeks of treatment. After two months the intervention was changed and there was no wash-out period. Furthermore, there were no details given on selection and blinding of participants. The study by Sadeghian et al¹⁰⁶ had low risk of bias across (almost) all domains, except selection.

Conclusies met algehele kwaliteit van het bewijs

Low	<i>Outcome measure: treatment success (self-report on a 4-point scale)</i> Cyproheptadine treatment leads to significant more response to treatment in children aged 4-12 years old with FAP.
Very low	<i>Outcome measure: pain frequency and intensity</i> Cyproheptadine and pizotifen treatment leads to significantly more reduction in pain frequency and intensity scores.
Algehele kwaliteit van bewijs* = zeer laag	

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

Overige overwegingen

Naast de studie van Sadeghian is er nog een studie die het effect van cyproheptadine bij kinderen evalueert.¹⁰³ Gezien de zeer lage kwaliteit van de studie en de sederende werking van cyproheptadine heeft dit middel geen rol in de behandeling van functionele buikpijn bij kinderen. Cyproheptadine is in Nederland niet verkrijgbaar. Gezien deze overwegingen is de werkgroep van mening dat cyproheptadine niet kan worden geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn.

Er zijn geen andere studies beschikbaar die het effect van antihistaminica bij kinderen met functionele buikpijn evalueren. Er zijn twee studies beschikbaar die het effect van H₁-antihistaminica bij volwassenen met PDS evalueren. Er is een studie bij volwassenen met PDS beschikbaar die de effectiviteit van ketotifen heeft aangetoond in vergelijking met placebo, waarbij een afname van PDS klachten en een toename van de kwaliteit van leven werd gerapporteerd.¹⁰⁸ Een andere studie toonde de effectiviteit van ebastine aan in vergelijking met placebo.¹⁰⁹ Vergeleken met placebo lieten patienten die werden behandeld met ebastine significant meer verlichting van symptomen zien (46% vs. placebo 13%) en verminderde buikpijnscores. Lange termijn gegevens en pediatrische studies naar effectiviteit en veiligheid ontbreken echter.

Aanbevelingen

Door de werkgroep wordt het gebruik van cyproheptadine niet geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn.

Door de werkgroep wordt het gebruik van pizotifeen niet geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn.

De werkgroep is van mening dat overige antihistaminica niet kunnen worden geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn.

4k. Buspirone

One double-blind randomized placebo- controlled trial including 117 participants met the pre-specified inclusion criteria. Badihian et al¹¹⁰ investigated buspirone (azapirone: a group of neuromodulators targeting 5HT serotonin receptors) versus placebo.

Primary outcomes

Treatment success

Analysis showed no significant differences in treatment success rates between the buspirone and placebo group (47.5% vs. 48.3%, $P = .929$).

Pain frequency and intensity

Improved pain scores were reported in both groups after 4 weeks of treatment.³⁸ No significant differences in improvement in pain scores were found between the two groups at 4 weeks (buspirone: 1.50 (± 1.24) vs. placebo: 1.60 (± 1.25), $P = .708$).

Withdrawal due to adverse events

Two participants in the placebo group and three patients in the buspirone group withdrew from the study.³⁸ No details were given.

Quality of evidence

The study by Badihian et al¹¹⁰ scored low in all domains.

Conclusies met algehele kwaliteit van het bewijs

Low	<i>Outcome measure: treatment success (VAS, 0 to 10):</i> Buspirone treatment does not lead to significantly more treatment success at study end in children aged 6-18 years old with FAP.
Low	<i>Outcome measure: pain frequency and intensity</i> Buspirone treatment leads to no significant differences in pain frequency and intensity scores in children aged 6-18 years with FAP.
Low	<i>Outcome measure: withdrawal due to adverse events:</i> Buspirone treatment leads to no significant difference in withdrawal due to adverse events in children aged 6-18 years with FAP.
Low	<i>Outcome measure: depression</i> No significant difference in depression scores were found when treating children aged 6-18 years with FAP with buspirone compared with placebo.
Low	<i>Outcome measure: Anxiety</i> No significant difference in anxiety scores were found when treating children aged 6-18 years with FAP with buspirone compared with placebo.
Algehele kwaliteit van bewijs* = zeer laag	

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

Aanbeveling

Door de werkgroep wordt het gebruik van buspirone niet geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn.

4I. Melatonine

One double-blind randomized placebo- controlled crossover trial comparing melatonin with placebo, including 14 participants, met the pre-specified inclusion criteria.¹¹¹ Only data before the cross-over occurred was extracted.

Primary outcomes

Treatment success

Since information of one subject on initial treatment was lacking, only data of 11 participants before the cross-over occurred could be extracted. A positive clinical response (a response grade of 3 or greater) was achieved in one out of six (17%) subjects on initial treatment with melatonin versus two out of five (40%) subjects initially treated with placebo ($P = NS$).

Withdrawal due to adverse events

Withdrawals due to adverse events were not reported.⁹⁶

Quality of evidence

The study by Zybach et al¹¹¹ scored low in almost all domains, except selective reporting, since the article mentioned there is another protocol, but the protocol was not given. Data should interpreted with caution, since only data of 11 participants could be included.

Conclusies met algehele kwaliteit van het bewijs

Low	<i>Outcome measure: treatment success (positive clinical respons):</i> Melatonine treatment does not leads to significantly more treatment success at study end in children aged 8-17 years old with functional dyspepsia.
Algehele kwaliteit van bewijs* = zeer laag	

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

Aanbeveling

Door de werkgroep wordt het gebruik van melatonine niet geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn.

2.5. Uitgangsvraag 5: niet-medicamenteuze behandeling

Wat is de effectiviteit en veiligheid van onderstaande niet-medicamenteuze behandeling bij kinderen met functionele buikpijn tussen 4 en 18 jaar?

- a. Lifestyle-adviezen inclusief beweging
- b. Voedingsadviezen: vezelrijk, **FODMAP dieet, fructose beperkt, fructaan beperkt, prebiotica (inuline), vitamine D suppletie**, vochtinname verhogen, lactosevrij, glutenvrij, histaminevrij, koolzuurvrij
- c. Pro- en synbiotica
- d. Hypnotherapie
- e. Cognitieve gedragstherapie
- f. Complementaire en alternatieve geneeskunde zoals acupunctuur, homeopathie, lichaamsgerichte therapie, musculoskeletale therapie (osteopathie en chiropractie, yoga).
- g. Overig, zoals biofeedback en neurostimulatie

Inleiding

Indien geruststelling en uitleg onvoldoende effect hebben kan een niet-medicamenteuze behandeling overwogen worden. Bij het onderliggende pathofysiologisch mechanisme van functionele buikpijn wordt uitgegaan van een biopsychosociaal model waarbij een interactie van psychologische factoren (stress, psychiatrische/psychische comorbiditeit, copingstrategieën, sociale steun) en fysiologische factoren (abnormale darmmotiliteit, viscerale hypersensitiviteit, darmmicrobioom) de normale balans kunnen verstoren. De niet-medicamenteuze therapieën werken in op verschillende factoren van dit model, waarbij het doel is deze dysbalans te herstellen.

Resultaten

5a. Lifestyle-adviezen inclusief beweging

Er zijn geen studies gevonden naar de effectiviteit en veiligheid van lifestyle adviezen in de behandeling van functionele buikpijn.

Overige overwegingen

In de behandeling van functionele buikpijn is vaak aandacht voor een gezonde leefstijl, waaronder voldoende beweging. Bewegen is goed voor de algemene conditie en bevordert de darmmotoriek. Daarnaast bevordert (milde) fysieke inspanning de afvoer van darmgassen en verlicht daarmee symptomen van PDS waaronder een opgeblazen gevoel.^{112,113} Een gerandomiseerde gecontroleerde studie naar de effecten van toegenomen fysieke inspanning bij volwassen PDS patiënten, liet zien dat patiënten die meer bewegen significant minder PDS symptomen hadden vergeleken met patiënten die hun bewegingspatroon niet aanpasten.¹¹⁴ Studies naar de effecten van bewegingstoename bij kinderen met functionele buikpijn zijn niet beschikbaar.

De werkgroep is van mening dat een normaal bewegingspatroon aan elk kind met of zonder ziekte aanbevolen dient te worden. De Nederlandse Norm Gezond Bewegen voor jeugd (< 18 jaar) is dagelijks een uur matig intensieve lichamelijke activiteit, **met daarnaast minimaal 3x per week spier- en botversterkende activiteiten. Met spierversterkende activiteiten worden kracht en het uithoudingsvermogen getraind en de omvang van de spieren vergroot (fietsen, voetbal, tennis). Bij botversterkende activiteiten wordt het lichaam met het eigen gewicht**

belast (trampoline- en touwtjespringen). (Bron: Gezondheidsraad. (2017). Beweegrichtlijnen 2017).

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat een normaal bewegingspatroon (= dagelijks een uur matig intensieve lichamelijke activiteit + 3x per week spier- en botversterkende activiteiten*) aan elk kind met of zonder ziekte aanbevolen dient te worden.

* Nederlandse Norm Gezond Bewegen

5b. Voedingsadviezen: vezelrijk, FODMAP dieet, fructose beperkt, fructaan beperkt, prebiotica (inuline), vitamine D suppletie, vochtinname verhogen, lactosevrij, glutenvrij, histaminevrij, koolzuurvrij

Vezelrijk

Five randomized placebo-controlled trials met the pre-specified inclusion criteria (n = 385, age 4-18 years). Horvath et al¹¹⁵ compared glucomannan, a water-soluble high molecular weight dietary fiber (HMWDF), with placebo. Romano et al¹¹⁶ also investigated another soluble HMWDF and compared Partially Hydrolyze Guar Gum (PHGG) versus placebo. Jagadeesh et al¹¹⁷ and Shulman et al¹¹⁸ compared psyllium, a plant-based soluble fiber (high water-holding capacity) versus placebo. Feldman et al¹¹⁹ randomized patients to receive either a fiber cookie (containing 5g corn per cookie) or a placebo cookie twice a day. The predominant components of corn fiber are water-soluble cellulose and hemicellulose, which increases fecal bulk and decrease gastro-intestinal transit time.^{120,121}

Primary outcomes

Treatment success

Four studies reported treatment success as primary outcome. Horvath et al⁸⁵ concluded that 23/41 (56%) (glucomannan group) versus 20/43 (47%) (placebo group) reported treatment success (RR 1.21, 95%CI 0.79 - 1.83). Romano et al¹¹⁶ reported treatment success in 13/30 (43%) in the PHGG group and 2/30 (7%) in the placebo group ($P=.025$). Jagadeesh et al¹¹⁷ showed that treatment success was reported in 18/41 (44%) in the psyllium group compared with 3/31 (10%) in the placebo group ($P<.001$). Shulman et al¹¹⁸ did not predefine treatment success. The study of Feldman et al¹¹⁹ reported an improvement in 13/26 (50%) in the fiber cookie group vs 7/26 (27%) in the placebo group ($P=.004$).

Four studies could be included in meta-analysis.^{115-117,119} Analysis found very low-certainty, downgraded due to inconsistency and imprecision due to low numbers, evidence that there may be a difference when water-soluble fibers (including corn, glucomannan, PHGG and psyllium) are compared with placebo in favor of fibers (RR 2.40, 95% CI 1.10 - 5.25; NNT =3, 4 studies, 268 participants; $I^2 = 72\%$; random-effects model, 6.5 Forest plots). When considering the heterogeneity, a visual outlier is the study of Horvath et al. When removing this study, heterogeneity drops to 44% (RR 5.24, 95% CI 2.31 - 11.91; NNT = 3, 3 studies, 184 participants; $I^2 = 44\%$; random-effects model).

Pain frequency and intensity

Horvath et al¹¹⁵ reported pain frequency and pain intensity, with no statistically significant differences between the two groups (RR = 2.1, 95%CI: 0.87-5.07). Romano et al¹¹⁶ reported that there were no differences in pain frequency in the PHGG group compared to the placebo group (23.0±6.15 vs. 28.7±7.54, $P>.05$). Romano et al¹¹⁶ also assessed pain intensity, where mean severity of pain scores did not significantly differ between the PHGG group and the placebo group (1.63±0.16 vs. 2.05±0.19, $P>.05$). Jagadeesh et al¹¹⁷ reported a significant reduction in pain intensity (Median (IQR): 25 (0-25) vs. 50 (25-50), $P<.001$), as well as pain frequency (10 (0-27.5) vs. 50 (30-50), $P<.001$) scores in the psyllium group compared with placebo group. Shulman et al¹¹⁸ reported that there was a significant reduction of pain episodes in the fiber group compared with the placebo group ($P=.03$), whereas no differences were seen in pain intensity between the two groups.

Two studies could be included in meta-analysis.^{116,118} Analysis found no evidence that there may be a difference when water-soluble fibers (including PHGG and psyllium) are compared with placebo (SMD - 0.63, 95% CI -1.61 to 0.35; 2 studies, 135 participants; I² = 87%; random-effects model, [6.5 Forest plots](#)).

Withdrawal due to adverse events

Feldman et al¹¹⁹ reported that the number of children who experienced gas or diarrhea as side effects was small in both groups and insignificant. All other studies reported that there were no adverse events.

Quality of evidence

Three studies had low risk of bias across all domains.¹¹⁶⁻¹¹⁸ Two studies were rated as having unclear risk of bias in at least one domain as a result of inadequate reporting.^{115,122}

Conclusies met algehele kwaliteit van het bewijs

Very low	<i>Outcome measure: treatment success (as defined by the authors)</i> Water-soluble fibers (including corn, glucomannan, PHGG and psyllium) lead to significantly more treatment success at study end in children aged 6-18 years with FAP or IBS.
Very low	<i>Outcome measure: pain frequency</i> Treatment with psyllium leads to a significant reduction in pain frequency, whereas treatment with glucomannan and PHGG does not lead to a significant reduction in pain frequency in children aged 4-18 years old with FAPDs.
Very low	<i>Outcome measure: pain intensity</i> Treatment with water-soluble fibers (including PHGG and psyllium) does not lead to a significant reduction in mean pain intensity in children aged 4-18 years old with FAPDs.
Very low	<i>Outcome measure: withdrawal due to adverse events</i> Treatment with fibers does not lead to a difference in the occurrence of withdrawals due to adverse events in children aged 4-18 years old with FAPDs.
Very low	<i>Outcome measure: defecation pattern</i>

	Treatment with fibers (gear gum, psyllium) lead to differences in defecation pattern in children aged 7-18 years old with chronic abdominal pain (CAP) and IBS.
Low	<i>Outcome measure: school absence</i> Treatment with glucomannan does not lead to a significant reduction in school absence in children aged 7-17 years old with AP-FAPDs.
Algehele kwaliteit van bewijs* = zeer lag	

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

Overige overwegingen

Dieetmaatregelen worden vaak toegepast in de behandeling van functionele buikpijn bij kinderen, omdat veel patiënten en (sommige) behandelaars symptomen voedsel gerelateerd achten.¹²³

Vezelsuppletie

Men denkt dat vezelsuppletie een gunstig effect kan hebben, omdat vezels de ontlasting zachter maken en de darmmotiliteit verbeteren.¹²⁴ Studies bij volwassenen laten soortgelijke resultaten zien.¹²⁴ Daarbij zijn er ook aanwijzingen dat oplosbare vezels werkzaam zijn bij volwassen PDS patiënten.¹²⁵ **Gezien de lage kosten van een behandeling met vezelsuppletie, de goede beschikbaarheid van vezels en de veiligheid in het gebruik en een NNT van 3, zouden dergelijke therapieën een goede rol te kunnen spelen in de behandeling van kinderen met functionele buikpijn.**¹²⁶ PHGG is niet vrij in Nederland verkrijgbaar. Glucomannan en psylliumvezels zijn wel vrij verkrijgbaar in Nederland. Psylliumvezels staan in het kinderformularium geregistreerd onder de merknamen Metamucil en Volcolon.

Door de werkgroep wordt een normale vezelinname geadviseerd aan elk kind met of zonder functionele buikpijn. Voedingsvezels zitten in plantaardige voedingsmiddelen, zoals granen, noten, zaden, groenten, fruit en peulvruchten. De aanbevolen dagelijkse hoeveelheid vezels per kind bereken je door bij de leeftijd van het kind 5 op te tellen. Indien 10 jaar, is de aanbevolen hoeveelheid vezelinname 10+5=15 gram (*bron*: www.voedingscentrum.nl).

Aanbevelingen

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

Door de werkgroep wordt het gebruik van wateroplosbare vezels (psylliumvezels of glucomannan) geadviseerd te overwegen in de behandeling van functionele buikpijn.

FODMAP dieet

Two RCTs (n = 79, age 5-17 years) were included.^{127,128} Borodyn et al¹²⁷ investigated FODMAP diet versus diet based on NICE-guidelines (National Institute for health and Care Excellence, Poland). Chumpitazi et al¹²⁸ performed a double-blind, cross-over trial, in which patients received either a FODMAP diet (containing 0.15g/kg/day of FODMAPs, maximum 9

g/day) or a typical American childhood diet (TACD, contained 0.7g/kg/day, maximum 50 g/day). No separate results reported for the first and second phase of the study (i.e. before and after cross-over) were described. Patients followed a washout period of 5 days.

Primary outcomes

Treatment success

Only the study by Chumpitazi et al¹²⁸ predefined the primary outcome ‘treatment success’. The study reported 8 out of 16 (50%) responders in the FODMAP group and 10/17 (59%) in the TACD group ($P>.05$). Boradyn et al¹²⁷ did not predefine treatment success.

Pain frequency and intensity

Pain frequency and pain intensity were reported in both studies.^{127,128} Chumpitazi et al¹²⁸ reported significant less abdominal pain during the low FODMAP diet versus TACD (1.1 ± 0.2 (SEM) episodes/day vs 1.7 ± 0.4 , $P<.05$). As compared to baseline, median pain severity decreased significantly in both the FODMAP and TACD group, with no significant differences between the two diets. Boradyn et al¹²⁷ reported no statistically significant differences between the two diets.

Withdrawal due to adverse events

Both studies reported that there were no adverse events.^{127,128}

Quality of evidence

The study of Chumpitazi was rated as having high risk of bias.¹²⁸ In this study it was not clear if the type of food or drink provided during interventions was similar (performance bias). Second, since it was a cross-over study and wash-out period was only five days, the carry over effect could not be excluded. Furthermore, allocation concealment was rated as having unclear risk of bias. The study of Boradyn was rated as having unclear risk of bias for selective reporting.¹²⁷

Conclusies met algehele kwaliteit van het bewijs

Low	<i>Outcome measure: treatment success (as defined by the authors)</i> The low-FODMAP diet does not lead to significantly more treatment success at study end in children aged 7-17 years old with IBS.
Low	<i>Outcome measure: pain frequency and intensity</i> The low-FODMAP diet does not lead to a significant reduction in mean pain frequency and intensity in children aged 5-17 years old with FAPDs.
Low	<i>Outcome measure: withdrawal due to adverse events</i> The low-FODMAP diet does not lead to a difference in the occurrence of withdrawals due to adverse events in children aged 5-17 years old with FAPDs.
Low	<i>Outcome measure: defecation pattern</i> The low-FODMAP diet does not lead to differences in defecation pattern in children aged 7-17 years old with IBS.
Algehele kwaliteit van bewijs* = laag	

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

Overige overwegingen

FODMAP staat voor 'Fermentable Oligosaccharides Disaccharides Monosaccharides And Polyols'.¹²⁹ Dit zijn slecht absorbeerbare koolhydraten die kunnen worden aangetroffen in verschillende dagelijkse voedingsproducten (zoals verschillende groenten en fruit, honing, melk en zoetstoffen).¹³⁰ Er wordt verondersteld dat het werkingsmechanisme van FODMAPs samenhangt met de intestinale osmolariteit en voeding voor de darmmicrobiota.¹³⁰

Fermentatie van FODMAPs verhoogt de productie van gassen (zoals waterstof, methaan en koolstofdioxide) en leidt vervolgens tot verhoogde luminale distensie, buikpijn, een opgeblazen gevoel, winderigheid en veranderingen in de stoelgang.¹³¹ Vermindering van de inname van FODMAPs zal de intestinale osmolariteit verlagen en gasproductie verminderen en daardoor mogelijk functionele buikpijn symptomen verminderen. Bovendien wordt verondersteld dat de samenstelling en het functioneren van de microbiota kan veranderen, echter wordt de impact van microbiota veranderingen en de functionele gevolgen nog niet volledig begrepen.¹³² Het low FODMAP-dieet bestaat uit drie fasen: 1) eliminatie; 2) herintroductie; en 3) personalisatiefase.¹³³ Het low-FODMAP dieet lijkt een veilige behandeloptie, waarbij er geen ernstige bijwerkingen zijn gemeld in de literatuur.

Studies naar de werkzaamheid van het FODMAP-dieet bij volwassenen met IBS laten veelbelovende resultaten zien: een meta-analyse van 12 onderzoeken concludeerde dat een low FODMAP-dieet de buikpijnklachten vermindert en de kwaliteit van leven verbetert.¹³⁴ Er is echter nog niet voldoende bewijs om het gebruik van een low FODMAP-dieet in de dagelijkse praktijk bij kinderen te ondersteunen.^{127,128} De resultaten van de door ons gepresenteerde studies moeten wel met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd; de eliminatiefase van de opgenomen FODMAP-diëten in één van de door ons gepresenteerde studies was slechts 48 uur¹²⁸, terwijl de klinische richtlijnen voor volwassen IBS-patiënten aanbevelen dat de duur van de eliminatiefase 2 tot 6 weken is.¹³³

Het trouw volgen van het low FODMAP-dieet is cruciaal voor het algehele succes van het dieet. Studies met volwassenen schatten dat de therapietrouw aan het FODMAP-dieet tussen 75 en 80%.¹³⁵ Het is bekend dat de percentages therapietrouw lager zijn bij diëten met een duur langer dan 6 weken en wanneer er geen diëtist bij betrokken is.^{131,136} Er kan worden verondersteld dat door de duur van het dieet, en de daarbij behorende voedselbeperkingen, het volgen van het strikte FODMAP-dieet door kinderen een uitdaging kan zijn.

Aanbevelingen

Door de werkgroep wordt het gebruik van een laag FODMAP dieet niet geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn.

De werkgroep is van mening dat het FODMAP dieet kan worden overwogen als symptomatische behandeling bij kinderen met overmatig veel gasvorming.

Fructose beperkt dieet

One prospective, blinded, randomized interventional trial, including 116 participants with RAP (age 3-18 years) met the pre-specified inclusion criteria. Wirth et al¹³⁷ investigated the comparison of a fructose-restricted diet versus a regular diet (without change of participants' eating practices).

Primary outcomes

Treatment success

Treatment success was not predefined.

Pain frequency and intensity

Frequency of abdominal pain decreased significantly in both groups. Prior to intervention, 82% (42/51) of the patients in the fructose-restricted diet group and 73% (38/52) of patients following the regular diet complained of abdominal pain episodes for more than 3 times per week. After the 2 weeks fructose-restricted diet 74% (37/50) reported a reduction of pain episodes per week versus 57% (29/51) in the group of patients following the regular diet. Median pain intensity scores decreased significantly in the fructose-restricted diet group from 5.5 to 4, whereas scores of patients in the regular diet group did not change significantly (5.3 to 5). Differences between two groups (i.e. fructose-restricted diet vs. regular diet) were not described.

Withdrawal due to adverse events

Adverse events were not reported.

Quality of evidence

The study of Wirth was rated as having high risk of bias.¹³⁷ In the study of Wirth et al there was lack of blinding of participants (performance bias) and lack of blinding of outcome assessors (detection bias), because patients were not blinded for the allocated intervention (fructose restricted-diet vs. normal eating practice). Furthermore, allocation concealment was rated as having unclear risk of bias.

Conclusies met algehele kwaliteit van het bewijs

Very low	<i>Outcome measure: pain frequency and intensity</i> A fructose-restricted diet does not lead to a significant reduction in mean pain frequency and intensity in children aged 3-18 years old with RAP.
Algehele kwaliteit van bewijs* = zeer laag	

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

Overige overwegingen

Malabsorptie en intolerantie voor koolhydraten zoals fructose en lactose kunnen symptomen zoals opgeblazen gevoel, diarree en buikpijn geven.¹²³ Voordat de conclusie getrokken kan worden dat een fructosebeperkt dieet wel of geen potentieel effectieve behandeling kan zijn, zijn echter goed opgezette interventiestudies nodig. De kwaliteit van het huidige bewijs is erg laag en daarom kan door de werkgroep een fructose beperkt dieet niet worden geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn bij kinderen.

Aanbevelingen

Door de werkgroep wordt een fructose beperkt dieet niet geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn.

Fructaan beperkt dieet

One double blind, randomized, placebo-controlled cross-over trial including 31 participants with IBS (age 7-18 years) met the pre-specified inclusion criteria. Chumpitazi et al¹³⁸ investigated the comparison of a low FODMAP diet with fructan (dosage fructan 0.5 g/kg/day, up to 19 grams) versus low FODMAP diet with placebo (maltodextrin).

Primary outcomes

Treatment success

Treatment success was not predefined.

Pain frequency and intensity

Pain frequency and pain intensity scores were reported. Patients reported more mean episodes of abdominal pain/day during the fructan-containing diet (3.4 ± 2.6) vs the maltodextrin-containing diet (2.4 ± 1.7) ($P < .01$). There were no differences in the intensity of abdominal pain episodes. However, no separate results were reported for the first phase of the trial (i.e. before the cross-over occurred). Patients followed a washout period of 10 days or more.

Withdrawal due to adverse events

No withdrawals due to adverse events were reported. One adverse event occurred including worsening of skin eczema. It is not reported during which dietary intervention worsening of skin eczema occurred. However, authors did declare that eczema was not felt to be related to the dietary interventions.

Quality of evidence

The study was rated as having unclear risk of bias across three domains as a result of inadequate reporting. Furthermore, the study were at high risk of bias in one domain because the study was a cross-over study and the carry over effect could not be excluded.¹³⁸

Conclusies met algehele kwaliteit van het bewijs

Very low	<i>Outcome measure: pain frequency and intensity</i> Low-FODMAP diet with fructan does not lead to a significant reduction in mean pain frequency and intensity in children aged 7-18 years old with IBS.
Very low	<i>Outcome measure: withdrawal due to adverse events</i> Low-FODMAP diet with fructan does not lead to a difference in the occurrence of withdrawals due to adverse events in children aged 7-18 years old with IBS.
Very low	<i>Outcome measure: defecation pattern</i> Low-FODMAP diet with fructan does not lead to differences in defecation pattern in children aged 7-18 years old with IBS.
Algehele kwaliteit van bewijs* = zeer laag	

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

Overige overwegingen

Fructanen zijn slecht absorbeerbare koolhydraten behorende tot de FODMAP oligosacchariden.¹³⁸ Fructanen komen veel voor in het westerse dieet, vooral bij kinderen.¹³⁹ De studie van Chumpitazi et al. onderzocht of inname van fructanen de buikpijnklachten bij

kinderen met IBS verergerden.¹³⁸ Er werd geen bewijs gevonden dat fructanen een belangrijke rol spelen bij de behandeling van kinderen met functionele buikpijn.

Aanbevelingen

Door de werkgroep wordt een fructaan beperkt dieet niet geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn.

Prebiotica (Inuline)

One randomized controlled trial including 76 participants with IBS (age 4-16 years) met the pre-specified inclusion criteria. Basturk et al¹⁴⁰ investigated the comparison of group A: synbiotic (5×10⁹ CFU B + lactis B94 + inulin 900 mg) versus group B: Probiotic (5×10⁹ CFU B + lactis) and group C: prebiotic (inulin 900 mg). Only data of group B and C were extracted.

Primary outcomes

Treatment success

Basturk et al¹⁴⁰ reported full recovery in 7/24 (29%) patients in the probiotic group (B) vs 3/24 (13%) in prebiotic group (C). Differences were not significant ($P=.155$).

Pain frequency and intensity

Basturk et al did not report pain frequency and intensity.¹⁴⁰

Withdrawal due to adverse events

There were no adverse events.¹⁴⁰

Quality of evidence

The study had low risk of bias across all domains.¹⁴⁰

Conclusies met algehele kwaliteit van het bewijs

Low	<i>Outcome measure: treatment success (as defined by the authors)</i> Prebiotic (inulin 900 mg) does not lead to significantly more treatment success at study end in children aged 4-16 years old with IBS.
Low	<i>Outcome measure: withdrawal due to adverse events</i> Prebiotic (inulin 900 mg) does not lead to a difference in the occurrence of withdrawals due to adverse events in children aged 4-16 years old with IBS.
Low	<i>Outcome measure: defecation pattern</i> Prebiotic (inulin 900 mg) does not lead to differences in defecation pattern in children aged 4-16 years old with IBS.
Algehele kwaliteit van bewijs* = laag	

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

Overige overwegingen

Prebiotica zijn fermenteerbare vezels (echter niet alle vezels zijn ook prebiotica). Er zijn vele soorten prebiotica. Prebiotica vind je terug in verschillende voedingsproducten. De belangrijkste bronnen van prebiotica zijn fructo-oligosacchariden (fructanen of FOS), Galacto-oligosacchariden (galactanen of GOS) en inuline. FOS zitten bijvoorbeeld in bananen, uien, asperges, prei en tarweproducten. GOS vind je terug in veel in noten en

peulvruchten. Inuline zit in de wortels van verschillende planten (cichorei, artisjokken en schorseneren).¹⁴¹ Goede studies ontbreken echter en daarom zijn interventiestudies nodig voordat conclusies kunnen worden getrokken over de toepassing van prebiotica in de behandeling van functionele buikpijn bij kinderen.

Aanbevelingen

Door de werkgroep wordt het prebioticum inuline niet geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn.

De werkgroep is van mening dat overige prebiotica ook niet kunnen worden geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn.

Vitamine D suppletie

One double-blind randomized placebo- controlled trial including 112 children (aged 14-18 years) with IBS and vitamin D deficiency met the pre-specified inclusion criteria. El Amrousy et al¹⁴² investigated oral Vitamine D₃ versus placebo.

Primary outcomes

Treatment success

Treatment success was predefined. However, absolute numbers of patients with a significant improvement were not reported. Authors were contacted, but no response was received. El Amrousy et al¹⁴² reported that the IBS-SSS significantly reduced in the Vitamin D₃ group after treatment (baseline: 239.3 ± 73 vs after treatment: 167.6 ± 46.9, $P < .001$). There was no significant change in IBS-SSS in the placebo group (baseline: 241.9 ± 69.8 vs after treatment: 233 ± 68.2, $P > .49$).

Pain frequency and intensity

Separate pain frequency and pain intensity scores were not reported.

Withdrawal due to adverse events

There were no (withdrawals due to) adverse events.¹⁴²

Quality of evidence

The study had low risk of bias across all domains.¹⁴²

Conclusies met algehele kwaliteit van het bewijs

Low	<i>Outcome measure: treatment success (as defined by the authors)</i> Vitamin D3 treatment leads to significantly more treatment success in children aged 14-18 years old with IBS with vitamin D serum level < 20 ng/ml.
Low	<i>Outcome measure: withdrawal due to adverse events</i> Vitamin D3 treatment does not lead to a difference in the occurrence of withdrawals due to adverse events in children aged 14-18 years old with IBS with vitamin D serum level < 20 ng/ml.
Low	<i>Outcome measure: quality of life</i>

	Vitamin D3 treatment leads to improvement in overall quality of life in children aged 4-16 years old with in children aged 14-18 years old with IBS with vitamin D serum level < 20 ng/ml.
Algehele kwaliteit van bewijs* = laag	

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

Overige overwegingen

Er wordt voor totaal vitamine D3 (25-OH) een streefwaarde van boven 50 nmol/L aangehouden (Bron: Endocrinologisch Laboratorium, Amsterdam UMC). 50 nmol/L komt overeen met 20 ng/ml.

Meer goede studies zijn nodig om een eventueel effect van Vitamine D3 vast te stellen.

Aanbevelingen

Door de werkgroep wordt Vitamine D3 niet geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn.

Vochtiname verhogen

Er werden geen studies gevonden **die voldeden aan onze inclusiecriteria.**

Overige overwegingen

Vochtiname

Er zijn geen studies beschikbaar over het verhogen van de vochtiname voor kinderen met functionele buikpijn. De werkgroep is van mening dat een normale vochtiname aan elk kind met of zonder ziekte aanbevolen dient te worden. Vanaf 10 kilo lichaamsgewicht heeft een gezond kind 1000 tot 1500 milliliter vocht per dag nodig.

Aanbevelingen

De werkgroep is van mening dat een normale vochtiname aan elk kind met of zonder ziekte aanbevolen dient te worden.

Lactosevrij, glutenvrij, histaminevrij, koolzuurvrij

Er werden geen studies gevonden **die voldeden aan onze inclusiecriteria.**

Overige overwegingen

Voorlopige resultaten van dieetinterventie studies bij volwassen IBS patiënten suggereren dat buikpijnklachten verbeteren na een histaminevrij dieet en het eten van groene kiwi's.^{143,144} Er is echter geen bewijs voor het gunstige effect van deze dieetinterventies bij kinderen met functionele buikpijn. Momenteel loopt er een dubbelblinde, placebogecontroleerde RCT over oraal butyraat bij kinderen met PDS (NCT04566679).

Bij volwassenen is aangetoond dat IBS patiënten bij wie coeliakie was uitgesloten toch kunnen reageren op gluten. Dit wordt nu gediagnostiseerd als niet-coeliakie glutensensitiviteit (NCGS).¹⁴⁵ NCGS kan ook voorkomen bij kinderen, wat kan bijdragen aan de buikpijnklachten.¹⁴⁶ Echter, het verband tussen NCGS en functionele buikpijn bij kinderen is nog niet volledig bekend en nieuwe studies zijn nodig voordat een glutenvrij dieet kan worden aanbevolen. Momenteel loopt er een onderzoek om de prevalentie van glutengevoeligheid (NCGS) bij kinderen met IBS patiënten te evalueren (NCT02431585).

Er zijn geen studies beschikbaar naar lactosevrij, histaminevrij, glutenvrij, of koolzuurvrij dieet voor kinderen met functionele buikpijn. De werkgroep is daarom van mening dat een lactosevrij, glutenvrij dieet, histaminevrij dieet en koolzuurvrij dieet niet geadviseerd kan worden in de behandeling van functionele buikpijn.

Aanbevelingen

De werkgroep is van mening dat een lactosevrij, glutenvrij, histaminevrij, of koolzuurvrij dieet niet kan worden geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn.

5c. Pro – en synbiotica

Probiotica

Fourteen studies, including 1202 children compared probiotics to placebo.^{62,147–157} Seven studies used *Lactobacillus Reuteri* (Eftekhari 2015; Jadresin 2017; Jadresin 2020; Rahmani 2020; Romano 2010; Maragkoudaki 2017; Weizman 2016). Three studies used *Lactobacillus rhamnosus* GG (Francavilla 2010; Gawronska 2007; Sabbi 2012). Basturk 2016 used *Bifidobacterium Lactis* B94. Giannetti 2017 used a combination of three strains of *Bifidobacteria*. Guandalini 2010 a combination of 8 strains of *Bifidobacteria*, *Lactobacilli* and *Streptococcus* (VSL#3). Sudha 2018 used *Bacillus coagulans*.

Primary outcomes

Treatment success

Nine studies with 809 participants provided data for this outcome.^{147,148,150,151,154–156,158,159}

Due to the very high heterogeneity for this analysis (>75%) we cannot comment on the results (RR 1.68, 95% CI 1.11 to 2.55, I²=83%).

After visual inspection we conducted a sensitivity analysis, removing a clinically outlying study (Sudha 2018, [Bijlagen 6.4. Karakteristieken en resultaten geïnccludeerde studies, 6.5 Forest plots](#)), which removed the statistical heterogeneity significantly (RR 1.39, 95% CI 1.03 to 1.86, I² = 59%). The meta-analysis of the eight studies of 655 participants showed that FAPDs patients respond more to probiotics (167/330) than placebo (118/325). These results are of moderate certainty due to inconsistency.

The subgroup fixed effects analyses for the probiotics strains *Lactobacillus reuteri* and *Lactobacillus rhamnosus* GG did change from the random effects analysis, now showing both these strains as superior to placebo, suggesting further heterogeneity.

Complete resolution of pain was reported in six studies.^{140,150,151,154,156,159} Meta-analysis of the results of these studies did not show a clear difference between probiotics (97/232) and placebo (62/228) (RR 1.55, 95% CI 0.94 to 2.56, I²=70%). These results are of very low certainty due to very high inconsistency and risk of bias.

Pain intensity

This outcome was reported in seven studies with 655 participants.^{149–151,153,155,156,158} We conducted a meta-analysis, however, we cannot comment on the results due to the high degree of heterogeneity (>75%)(SMD -0.21, 95% CI -0.54 to 0.13, I² = 78%).

Sudha 2018 measured severity improvement per week, on a 0-11 Likert rating scale where an increase in the numeric rating scale indicates a reduction of pain intensity. They reported that at the end of study pain improvement was 7.62(0.98) for the probiotics group and 4.23(1.40) for the placebo group.

Pain frequency

Frequency of pain was measured in episodes per week in five studies of 480 patients.^{149–151,155,158} We cannot comment on the results due to the very high level of heterogeneity (MD -0.33, 95% CI -0.84 to 0.18 I² = 78%).

We conducted a sensitivity analysis, removing Eftekhari 2015 from the analysis due to risk of bias. The results showed that probiotics reduce pain frequency per week when compared to placebo (MD -0.58, 95% CI -0.81 to -0.35, I² = 0%). These results are of high certainty.

Romano 2010 measured pain frequency in episodes per day. The mean(SD) on completion for the probiotics group was 1(0.7) and for the placebo group 2(0.8).

Withdrawal due to adverse events

There were no recorded serious adverse events in any of the included studies within either the probiotic or placebo groups.

Meta-analysis of ten studies with 839 participants showed no difference in withdrawals due to adverse events between probiotics (18/423) and placebo (20/416) (RR 0.90, 95% CI 0.48 to 1.67, I² = 0%). These results are moderate certainty due to imprecision from low numbers of events.

The number of participants experiencing any adverse events was analysed if this was explicitly stated in the primary studies or supplied on request from authors. Meta-analysis of nine studies^{150,151,153–155,157–159} with 685 participants showed no difference in adverse events between probiotics (18/346) and placebo (20/339) (RR 0.90, 95% CI 0.48 to 1.67; participants= 685; studies= 9; I² = 0%). These results are moderate certainty due to imprecision from low numbers of events.

Quality of evidence

The risk of bias analysis for the included studies is summarised in Supplement 6.4.2. Risk of Bias Summary and Profiles

Conclusies met algehele kwaliteit van het bewijs

Moderate	<i>Outcome measure: treatment success (as defined by the authors)</i> Probiotics are probably more able to achieve treatment success at study end for functional abdominal pain in children aged 14-18 years when compared with placebo.
High	<i>Outcome measure: pain frequency</i>

	Probiotic treatment leads to a significant reduction in mean pain frequency in children aged 8-18 years old with functional abdominal pain.
Moderate	<i>Outcome measure: withdrawal due to adverse events</i> Probiotics probably result in little to no difference in withdrawals due to adverse events in functional abdominal pain in children when compared with placebo.
Algehele kwaliteit van bewijs* = Moderate	

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

Overige overwegingen: zie *synbiotica*

Synbiotica

Six studies compared synbiotics to placebo.^{81,147,160–163} Asgarshirazi 2015 and Saneian 2015 used *Bifidobacterium coagulans* combined with Fructooligosaccharide. Bauserman 2005 and Kianifar 2015 used *Lactobacillus rhamnosus* GG combined with inulin. Basturk 2016 used *Bifidobacterium Lactis* B94 combined with inulin. Otuzbir 2016 did not provide any information.

Primary outcomes

Treatment success

Meta-analysis of four studies of 310 participants (Basturk 2016; Bauserman 2005; Otuzbir 2016; Saneian 2015, [Bijlagen 6.4](#). Karakteristieken en resultaten geïncorporeerde studies, [6.5 Forest plots](#)) showed that patients with FAPDs probably respond better to synbiotics (74/156) than placebo (54/154). The results are of low certainty due to imprecision and risk of bias (RR 1.34, 95% CI 1.03 to 1.74, 12 = 0%). The results were repeated when we ran the analysis with fixed effects (RR 1.36, 95% CI 1.04 to 1.77, 12 = 0%).

We conducted a sensitivity analysis removing Otuzbir 2016 for risk of bias, which showed no clear difference between synbiotics (49/117) and placebo (36/113). The results are of moderate certainty due to imprecision (RR 1.27, 95% CI 0.88 to 1.82, 12 = 6%). The rest of the synbiotics studies did not report this outcome.

Complete resolution of pain was reported in two studies of 131 participants (Basturk 2016; Otuzbir 2016). The results showed no clear difference between synbiotics (34/65) and placebo (21/66)(RR 1.65, 95% CI 0.97 to 2.81). The results are of low certainty due to imprecision and risk of bias.

We conducted a sensitivity analysis, removing Otuzbir 2016 for risk of bias. The results showed no clear difference between synbiotics (9/26) and placebo (3/25)(RR 2.88, 95% CI 0.88 to 9.44). The results are of very low certainty due to imprecision.

Pain intensity

Severity of pain was reported in four studies of 319 participants (Asgarshirazi 2015; Bauserman 2005; Kianifar 2015; Saneian 2015). We cannot comment on the results of the meta-analysis due to the high degree of heterogeneity (>75%) (SMD-0.11, 95% CI -0.71 to 0.48). No further conclusions could be drawn after inspection for risk of bias and visual and clinical heterogeneity. The rest of the studies did not report this outcome or provided unclear results.

Pain frequency

Only one study of 80 participants reported results on frequency of pain on completion (Asgarshirazi 2015). They measured frequency in episodes per week. The certainty of the results of their meta-analysis is very low due to very high imprecision and risk of bias (MD -1.26, 95% CI -1.77 to -0.75, 12 = 0%). The rest of the studies did not report this outcome or provided unclear results.

Withdrawal due to adverse events

There were no recorded serious adverse events in any of the included studies within either the synbiotic or placebo groups.

The number of withdrawals due to adverse events was analysed to both include any clearly state withdrawals due to adverse events within the primary studies but also to include any post-randomisation withdrawals from the studies without an adequate explanation either in the primary study or after requesting further information from the authors. Reasons given that were deemed to be potentially related to adverse events and so included in this data included 'discontinued intervention', 'lost to follow up', 'poor compliance with treatment', 'withdrew the study protocol', and any unspecified concurrent illnesses. Meta-analysis of four studies with 302 participants showed no difference in withdrawals due to adverse events between synbiotics (33/155) and placebo (29/147) (RR 1.04, 95% CI 0.67 to 1.62; participants= 302; studies= 4; 12 = 0%). These results are of low certainty due to risk of bias and imprecision from low numbers of events.

Basturk 2016 reported 5 post-randomisation withdrawals from the study, but it was unstated whether these withdrawals came from the intervention or placebo group. The author responded to a request to clarification regarding these withdrawals, and so the data has now been included in this analysis. Similarly, Kianifar 2015 reported 5 post-randomisation withdrawals from the study, but again it was unstated whether these were from the intervention or placebo groups. Otuzbir 2016 made no comment on adverse events or post-randomisation withdrawals within the abstract we were able to review, and did not respond to requests for further information.

Meta-analysis of four studies with 302 participants showed no difference in adverse events between synbiotics (33/155) and placebo (29/147) (RR 1.04, 95% CI 0.67 to 1.62; participants = 302; studies= 4; 12 = 0%). These results are of low certainty due to risk of bias and imprecision from low numbers of events. The results are identical to the analysis above as all four studies reported identical participant numbers for occurrence of adverse events and withdrawals due to adverse events.

Saneian 2015 included a table showing adverse events broken down by number of patients with each symptom. However, due to the possibility that some patients fell in to more than one of these categories, and that the data was not broken down by the number of patients suffering adverse events, this data could not be used for meta-analysis. We followed the same approach as in other studies with regards to withdrawals, which is to say that any withdrawals without adequate explanation were included in the number of adverse events.

Quality of evidence

The risk of bias analysis for the included studies is summarised in [Supplement 6.4.2 Risk of Bias Summary and Profiles](#)

Conclusies met algehele kwaliteit van het bewijs

Moderate	<i>Outcome measure: treatment success (as defined by the authors)</i> Synbiotics probably result in little to no difference in achieving treatment success at study end for functional abdominal pain in children when compared with placebo.
Low	<i>Outcome measure: withdrawal due to adverse events</i> Synbiotics may result in little to no difference in withdrawals due to adverse events in functional abdominal pain in children when compared with placebo.
Algehele kwaliteit van bewijs* = laag	

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

Overige overwegingen

De pathofysiologie van buikpijn gerelateerde functionele gastrointestinale aandoeningen is nog niet volledig opgehelderd en is multifactorieel. Een van de factoren die mogelijk een rol speelt bij het ontstaan van deze aandoeningen is verstoring/verandering van het darmmicrobioom.¹⁶⁴ Probiotica zijn levende micro-organismen die een positieve uitwerking hebben op de gezondheid van hun gastheer, mits in adequate hoeveelheden toegediend (*definitie WHO*). **Probiotica kunnen ook worden gecombineerd met prebiotica (voedsel om de groei van de probiotica te ondersteunen).**¹⁶⁵ **Wanneer pro- en prebiotica samen in een enkel preparaat zitten, wordt dit een synbioticum genoemd.** Er wordt gedacht dat pro- en synbiotica gunstige effecten kunnen hebben op de symptomen van functionele buikpijn door beïnvloeding van het darmmicrobioom, bijvoorbeeld door overgroei van potentieel schadelijke bacteriën te voorkomen, de integriteit van de darmmucosa te behouden en/of intestinale ontstekingsprocessen te veranderen.¹⁶⁶

In de besproken studies worden milde bijwerkingen zoals een opgeblazen gevoel en een oncomfortabel gevoel in de buik vermeld. Geen enkele studie meldt ernstige bijwerkingen tijdens toepassing van pro- en synbiotica. Er kan daarom worden geconcludeerd dat toepassen van probiotica of synbiotica veilig is bij kinderen zonder andere onderliggende problemen zoals immuunstoornissen..

Lactobacillus Reuteri en Lactobacillus rhamnosus GG zijn op eigen kosten vrij verkrijgbaar. Er wordt geadviseerd volgens voorschrift van de fabrikant te doseren.

Aanbevelingen

Door de werkgroep wordt geadviseerd Lactobacillus Reuteri of Lactobacillus GG te overwegen in de behandeling van functionele buikpijn.

Door de werkgroep kunnen synbiotica niet worden geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn.

5d. Hypnotherapie

Hypnotherapy versus no intervention

The two RCTs that compared hypnotherapy to no intervention included a total of 91 participants.^{167,168}

Primary outcomes

Treatment success

They both provided a dichotomous definition of treatment success. Cumulatively, 27/48 (56%) participants in the hypnotherapy group met the criteria for treatment success compared to 8/43 (19%) in the no intervention group. Hypnotherapy may result to an increase in treatment success when compared to no intervention (RR 2.86, 95% CI 1.19 to 6.83, NNT 5). The certainty of evidence was low due to high risk of bias and imprecision due to low participant numbers.

Pain frequency and intensity

Only one study reported pain frequency, intensity and a composite pain score.¹⁶⁸ However, the results of the meta-analyses were of very low certainty due to high imprecision and risk of bias, and no conclusions can be drawn.

Withdrawals due to adverse events

Withdrawals due to adverse events were reported by both studies, and they both reported zero events.

Gut-directed hypnotherapy versus hypnotherapy

Two RCTs compared gut-directed hypnotherapy to hypnotherapy with a total of 73 participants.^{169,170}

Primary outcomes

Treatment success and pain frequency and intensity

One provided data on all primary outcomes.¹⁶⁹ Meta-analysis results were of very low certainty due to high imprecision and risk of bias.

Withdrawal due to adverse events

This study reported zero withdrawals due to adverse events.

Guided imagery versus relaxation

Two RCTs compared guided imagery to relaxation with a total of 38 participants.^{171,172} One study provided data on primary outcomes.¹⁷¹

Primary outcomes

Treatment success and pain frequency and intensity

The results of the meta-analyses were of very low certainty due to high imprecision and risk of bias, and no conclusions can be drawn.

Withdrawals due to adverse events

Withdrawals due to adverse events were reported as zero by both studies.

Home-based hypnotherapy versus individual hypnotherapy

One RCT that compared home-based hypnotherapy with CD self-exercises to individual hypnotherapy with a therapist included a total of 260 participants.¹⁷³

Primary outcomes

Treatment success

More than 50% reduction in abdominal pain scores direct after treatment were 37% in the CD group and 50% in the iHT group. After 1-year follow-up, 62% in the CD group and 71% in the iHT group was successfully treated (difference, -8.9%; 90% CI, -18.9% to 0.7%; P = .002).

Pain frequency and intensity

A significant improvement was seen in the PFSs and PISs in both treatment groups. The mean PFSs and PISs over time were on average 1.7 points higher in the CD group compared with the corresponding means in the iHT group (95% CIs, 0.4- 3.0 for PFS and 0.4- 2.9 for PIS; main treatment group effects).

Withdrawals due to adverse events

There were no (withdrawals due to) adverse events.

Audio-recorded guided imagery versus no intervention

Een gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek werd geïnccludeerd met een groepsgrootte van 34.¹⁷⁴ In de studie van van Tilburg kreeg de interventiegroep standaardzorg en “guided imagery”, onder andere door middel van thuisoefeningen gedurende twee maanden.¹⁷⁴ De primaire uitkomst was de buikpijnindex, gemeten op een likert-schaal.

Vermindering buikpijn:

- Verandering abdominale pijnscore na 2 maanden (mogelijke scores: 0-40): 9,7 versus 3,1 (p=0,02)

Kwaliteit van leven:

- Dit werd in één studie gerapporteerd aan de hand van een vragenlijst met 32 items (mogelijke scores: 0-92).

Schoolverzuim:

- Van Tilburg rapporteerde geen significant verschil tussen het aantal gemiste dagen (gemiddelde score: 0,7 versus 1,7, p=0,2)

Quality of evidence

Overall, all studies were rated as high risk of bias for at least one domain. All studies were rated as high risk of bias for blinding participants and personnel blinding. Blinding the assessors was achieved by 3 (38%) of the studies, which were rated as low risk of bias in this domain, while 3 (38%) were rated as unclear and 2 (25%) as high risk.

Conclusies met algehele kwaliteit van het bewijs

Very low	<i>Outcome measure: treatment success (HT vs no intervention)</i> Hypnotherapy leads to significant more treatment success at study end in children aged 6-18 years old with FAP/IBS.
Very low	<i>Outcome measure: treatment success (Gut-directed HT vs HT)</i>

	Gut-directed hypnotherapy does not lead to more treatment success in children aged 6-12 years with FAPDs.
Very low	<i>Outcome measure: treatment success (Guided imagery vs relaxation)</i> No conclusions can be drawn.
Very low	<i>Outcome measure: pain frequency and intensity (HT Gut-directed HT and Guided imagery)</i> No conclusions can be drawn.
Very low	<i>Outcome measure: withdrawal due to adverse events</i> HT, gut-directed HT and guided imagery do not lead to a difference in the occurrence of withdrawals due to adverse events in children aged 4-18 years old with FAPDs.
Algehele kwaliteit van bewijs* = zeer laag	

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

Overige overwegingen

Psychologische interventies worden vaak toegepast in de behandeling van kinderen met functionele buikpijn gezien de sterke associatie tussen functionele buikpijn en stress, psychologische factoren en psychiatrische comorbiditeit.

Bij hypnotherapie wordt een hypnotische staat (trance) opgewekt, waarin het kind vatbaar is voor suggesties tot het veranderen van onbewuste reacties. Daarbij heeft het kind ten alle tijden zelf de controle.¹⁷⁵ Het doel van hypnotherapie is het controleren en normaliseren van de darmfunctie, het reduceren van stress en stimuleren van zelfvertrouwen. Meer informatie met betrekking tot hypnotherapie vindt u in [bijlage 6.7](#).

Drie studies naar de effectiviteit van hypnotherapie bij een hypnotherapeut of middels thuisbehandeling met CD bij kinderen met functionele buikpijn laten allen gunstige effecten zien.^{167,168,174} Een lange termijn follow-up studie van de studie van Vlieger et al. laat zien dat de gunstige effecten ongeveer 5 jaar na de behandeling nog steeds aanwezig zijn.^{176,177}

Door de werkgroep wordt hypnotherapie daarom geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn.

In de kliniek stelt men vaak de vraag welk kind meer baat zal hebben bij behandeling met hypnotherapie en welk kind meer gebaat is bij cognitieve gedragstherapie. Tot op heden zijn er geen studies beschikbaar die aanknopingspunten bieden met betrekking tot dit vraagstuk. De werkgroep kan derhalve geen uitspraken doen over de keuze voor hypnotherapie dan wel cognitieve gedragstherapie in de behandeling van functionele buikpijn.

Aanbeveling

Door de werkgroep wordt hypnotherapie geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn.

5e. Cognitieve gedragstherapie

CBT versus no intervention

The twelve RCTs that compared CBT to no intervention included a total of 785 participants.¹⁷⁸⁻¹⁸⁹

Primary outcomes

Treatment success

Six of the twelve studies provided a dichotomous definition of treatment success.^{180,182-184,188,189} CBT probably increases treatment success when compared to no intervention, with 62/162 (38%) successes in the CBT group compared to 25/162 (15%) in the no intervention group (RR 2.37, 95% CI 1.30 to 4.34, number needed to treat 5). The certainty of evidence was moderate due to concerns with risk of bias.

Pain frequency and intensity

Seven of the twelve studies reported pain frequency.^{179,181,183-186,189} CBT (n=221) probably leads to lower pain frequency when compared to no intervention (n=225) (RR -0.36, 95%, CI -0.63 to -0.09). The certainty of the evidence was defined as moderate due to risk of bias.

Six of the twelve studies reported pain intensity.^{179,181,183-185,189} CBT (n=164) leads to lower pain intensity when compared to no intervention (n=168) (RR -0.58, 95%, CI -0.83 to -0.32). The certainty of the evidence was defined as moderate due to risk of bias.

There were cases of studies that reported composite pain scores based on pain frequency and intensity. One study provided data for meta-analysis.¹⁸⁶ The results were of very low certainty due to risk of bias and high imprecision due to low participant numbers, therefore it was decided not to report them.

Withdrawals due to adverse events

Withdrawals due to adverse events were reported by seven studies.^{180-185,187} They all reported zero events except one, which reported one case of hyperthyroidism in the control group, unrelated to the study.¹⁸³ There may be no difference between CBT and no intervention for withdrawals due to adverse events (RR 0.33, 95% CI 0.01 to 31) The results were of low certainty due to imprecision.

CBT versus educational support

The five RCTs that compared CBT to educational support included a total of 975 participants.¹⁹⁰⁻¹⁹⁴

Primary outcomes

Treatment success

No studies provided sufficient data for treatment success and pain frequency meta-analyses.

Pain frequency and intensity

One study provided enough data for pain intensity meta-analysis.¹⁹⁴ No difference was observed between CBT (n=63) and educational support (n=64) (MD -0.36, 95% CI -0.87 to 0.15). The results were of low certainty due to high imprecision.

One study provided enough data for composite pain score meta-analysis.¹⁹³ No difference was observed between CBT (n=152) and educational support(n=148) (MD -0.07, 95% CI -0.29 to 0.15). The results were of low certainty due to high imprecision.

Withdrawals due to adverse events

Withdrawals due to adverse events were reported by four studies.^{191–194} They all reported zero events except one who reported one case of a child “being too ill” in the control group.¹⁹² There may be no difference between CBT and educational support for withdrawals due to adverse events (RR 0.33, 95% CI 0.01 to 8.09). The results were of low certainty due to imprecision.

Quality of evidence

Randomisation was properly explained and rated as low risk of bias in 14/17 studies, while 3/17 studies were rated as unclear for not providing enough information. Allocation concealment was rated as high risk of bias for 2 studies, unclear for 7 and low for 8 studies that provided sufficient information on concealment.

All studies were rated as high risk of bias for blinding participants and personnel blinding. Blinding the assessors was achieved by 6 of the studies, which were rated as low risk of bias in this domain, while 7 were rated as unclear and 4 as high risk.

Three studies had issues with considerable imbalanced attrition between groups and were rated as high risk of bias for that domain. One study was rated as unclear for selective reporting bias and 16 rated low.

Conclusies met algehele kwaliteit van het bewijs

CBT versus no intervention

Moderate	<i>Outcome measure: treatment success</i> CBT probably increases treatment success when compared to no intervention in children aged 4-18 years old with FAPDs.
Moderate	<i>Outcome measure: pain frequency</i> CBT probably leads to lower pain frequency in children aged 4-18 years old with FAPDs.
Moderate	<i>Outcome measure: pain intensity</i> CBT leads to lower pain intensity in children aged 4-18 years old with FAPDs.
Low	<i>Outcome measure: withdrawals due to adverse events</i> CBT does not lead to a difference in the occurrence of withdrawals due to adverse events in children aged 4-18 years old with FAPDs.
Algehele kwaliteit van bewijs* = Moderate	

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

CBT versus educational support

Low	<i>Outcome measure: pain intensity</i> CBT does not lead to lower pain intensity in children aged 4-18 years old with FAPDs.
Low	<i>Outcome measure: withdrawals due to adverse events</i> CBT does not lead to a difference in the occurrence of withdrawals due to adverse events in children aged 4-18 years old with FAPDs.
Algehele kwaliteit van bewijs* = Low	

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

Overige overwegingen

Psychologische interventies worden vaak toegepast in de behandeling van kinderen met functionele buikpijn gezien de sterke associatie tussen functionele buikpijn en stress, psychologische factoren en psychiatrische comorbiditeit.

Het doel van cognitieve gedragstherapie is het veranderen van cognities, gedachten en gedrag die een rol spelen bij het ontstaan, dan wel peristeren van (buikpijn)klachten. Meer informatie met betrekking tot cognitieve gedragstherapie vindt u in [bijlage 6.8](#). Informatie cognitieve gedragstherapie. Op basis van het huidige bewijs wordt door de werkgroep cognitieve gedragstherapie geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn.

Er is minder bewijs beschikbaar is voor de effectiviteit van hypnotherapie dan voor de effectiviteit van cognitieve gedragstherapie. In de kliniek stelt men vaak de vraag welk kind meer baat zal hebben bij behandeling met hypnotherapie en welk kind meer gebaat is bij cognitieve gedragstherapie. Tot op heden zijn er geen studies beschikbaar die aanknopingspunten bieden met betrekking tot dit vraagstuk. De werkgroep kan derhalve geen uitspraken doen over de keuze voor hypnotherapie dan wel cognitieve gedragstherapie in de behandeling van functionele buikpijn. De keuze dient uiteindelijk op basis van gezamenlijke besluitvorming bepaald te worden. Patiëntenvoorkeuren spelen hierin een belangrijke rol.

Aanbeveling

Door de werkgroep wordt cognitieve gedragstherapie geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn.

5f. Complementaire en alternatieve geneeskunde

Visceral osteopathy

One RCT compared visceral osteopathy versus normal osteopathy and included a total of 32 participants.¹⁹⁵

Primary outcomes

Pain intensity

A significant reduction of subjective pain perception during visceral treatment was found.

Written self-disclosure

One RCT compared written self-disclosure (WSD) versus no intervention and included a total of 63 participants.¹⁹⁶

Primary outcomes

Pain frequency

No differences at three months between both groups. At 6-month follow-up, pain frequency was significantly better for the WSD+SMC group compared to the SMC group ($F(1,51) = 6.50, p = 0.014$).

Quality of evidence

4 out of 5 (80%) studies were rated as high risk of bias for blinding participants and personnel. Blinding of outcome assessment was rated as high risk in 2 out of 5 (40%) studies. Almost all other domains were rated as low risk of bias for all studies.

No studies provided sufficient data for treatment success and pain intensity/frequency and withdrawal due to adverse events meta-analyses.

Yoga

Three RCTs that compared yoga to no intervention and included a total of 127 participants.¹⁹⁷⁻¹⁹⁹

Primary outcomes

Treatment success

Two studies provided a dichotomous definition of treatment success and data for meta-analysis.^{197,198} Cumulatively, 15/53 (28%) participants in the yoga group had treatment success compared to 11/46 (24%) in the control group. There may be no difference in treatment success when yoga is compared to no intervention (RR 1.09, 95% CI 0.58 to 2.08). The certainty of evidence was low due to risk of bias and high imprecision.

Pain intensity

The study of Korterink et al. reported pain intensity.¹⁹⁸ Pain intensity decreased significantly in the yoga group compared with baseline ($P < 0.01$). No significant differences were reported in the no intervention group.

Pain frequency

One study reported pain frequency.¹⁹⁸ Pain frequency decreased significantly in the yoga group, not in the no intervention group.

Withdrawal due to adverse events

Withdrawals due to adverse events were reported by two studies, which reported zero events.^{197,199}

Quality of evidence

All studies were rated as high risk of bias for blinding participants and personnel. Blinding of outcome assessment was rated as high risk in the study of Evans et al. because the assessors were not blinded. Evans was rated as unclear risk of bias for incomplete outcome data and other bias, because of imbalances between intervention groups. Korterink was rated as unclear risk of bias on selection bias, detection bias, attrition bias and reporting bias, because of inadequate reporting. Kuttner was rated as high risk of bias on other bias; big differences in pain scores at baseline between the two groups prevented the authors from reporting it as an outcome.

Conclusies met algehele kwaliteit van het bewijs

Low	<i>Outcome measure: treatment success</i> Yoga did not result in difference in achieving treatment success at study end for functional abdominal pain in children when compared with no intervention.
Very low	<i>Outcome measure: withdrawals due to adverse events</i>

	Yoga does not lead to a difference in the occurrence of withdrawals due to adverse events in children aged 4-18 years old with FAPDs.
Algehele kwaliteit van bewijs* = Low	

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

Overige overwegingen

Met complementaire en alternatieve geneeswijzen wordt een spectrum van behandelmethoden aangeduid, die buiten het domein van de reguliere geneeskunde vallen. Meer dan 40% van de Nederlandse kinderen met functionele buikpijn maakt gebruik van een vorm van complementaire en alternatieve geneeswijzen.²⁰⁰ Er zijn echter nagenoeg geen studies beschikbaar naar de effectiviteit en veiligheid van complementaire en alternatieve geneeswijzen in de behandeling van kinderen met functionele buikpijn.

Overige complementaire en alternatieve geneeswijzen

Gezien het gebrek aan (hoge kwaliteit) studies naar de effectiviteit en veiligheid van complementaire en alternatieve geneeswijzen in de behandeling van kinderen met functionele buikpijn, is de werkgroep van mening dat andere vormen van alternatieve en complementaire geneeswijzen niet kunnen worden geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn.

Aanbevelingen

Door de werkgroep wordt yoga niet geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn.

De werkgroep is van mening dat alle andere complementaire en alternatieve geneeswijzen ook niet kunnen worden geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn.

5g. Overig

Biofeedback

One RCT compared 1) fiber-only comparison group; 2) fiber and biofeedback-assisted cultivated low arousal; 3) fiber, biofeedback, and cognitive-behavioral interventions; and 4) fiber, biofeedback, cognitive-behavioral, and parental support. This study included a total of 64 participants.²⁰¹

Primary outcomes

Treatment success

The active treatment groups showed significantly more improvement before and after intervention than the fiber-only comparison group (fiber only comparison group)

Biofeedback assisted relaxation training

One RCT compared biofeedback assisted relaxation training versus no intervention and included a total of 20 participants²⁰²

Primary outcomes

Treatment success

Clinical response to treatment indicated a significant interaction with the intervention group ($F(48) = 4.12, p < .05$).

Pain intensity

A significant main effect of time for highest ($F(543) = 32.50, p < .001$), lowest ($F(544) = 18.12, p < .001$), and current ($F(543) = 39.56, p < .001$) level of pain intensity in the intervention group.

Electrical neurostimulation

One RCT compared electrical neurostimulation (PENFS) versus placebo and included a total of 115 participants.²⁰³

Primary outcomes

Treatment success

PENFS group had greater reduction in worst pain compared with placebo after 3 weeks of treatment (PENFS: median score 5.0 [IQR 4.0–7.0]; placebo: 7.0 [5.0–9.0]).

Pain frequency

Median scores also decreased significantly in the PENFS group (from 24.5 [IQR 16.8–33.3] to 8.4 [3.2–16.2]) compared with placebo (from 22.8 [IQR 8.4–38.2] to 15.2 [4.4–36.8]) with a mean decrease of 11.48 (95% CI 6.63–16.32; $p < 0.0001$) after 3 weeks.

Withdrawals due to adverse events

3 participants discontinued the study because of side effects (intervention group ($n = 1$); placebo ($n = 2$)).

Overige overwegingen

Percutaneous electrical nerve field stimulation (PENFS), in het vervolg te noemen neurostimulatie, is een methode die de transmissie van pijnsensaties door zenuwbanen beïnvloedt. Neurostimulatie wordt op dit moment nog niet in Nederland aangeboden in de behandeling van kinderen met functionele buikpijn.

Gezien het gebrek aan (hoge kwaliteit) studies naar de effectiviteit en veiligheid van biofeedback en neurostimulatie in de behandeling van kinderen met functionele buikpijn, is de werkgroep van mening dat deze behandelingen niet kunnen worden geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn.

Aanbevelingen

De werkgroep is van mening dat biofeedback en neurostimulatie niet kunnen worden geadviseerd in de behandeling van functionele buikpijn.

2.6. Uitgangsvraag 6: Prognose

- a. Wat is de prognose van functionele buikpijn bij kinderen?
- b. Wat zijn prognostische factoren die het beloop van kinderen met functionele buikpijn op lange termijn voorspellen?

2.6a. Prognose

Zoekactie

Het literatuuronderzoek naar de prognose van functionele chronische buikpijn bij kinderen werd uitgevoerd in april 2015 en leverde 1 systematische review en 8 studies op. Uit de systematische review konden 18 studies worden geïdentificeerd. Drie van de 8 studies bleken eenzelfde of delen van eenzelfde populatie te onderzoeken,^{204–206} waardoor resultaten uit 5 studies overbleven en konden worden toegevoegd aan gegevens uit het systematische review van Gieteling.⁸⁰ In 7 van de 8 studies werden prognostische factoren onderzocht. De kenmerken van de geïnccludeerde studies zijn samengevat in [bijlage 6.4.4](#).

Inclusiecriteria:

- prospectief studieontwerp;
- populatie van kinderen van 4 tot 18 jaar;
- primaire uitkomst chronische functionele buikpijn die voldoet aan criteria van Apley en Naish, Von Baeyer en Walker, Rome II(I) criteria of woorden zoals "nonorganic abdominal pain" of "recurrent abdominal pain";
- prognose van chronische functionele buikpijn wordt gegeven als percentage kinderen dat functionele buikpijn blijft houden na follow-up.

Methodologische kwaliteit

Methodologische kwaliteit van alle geïnccludeerde studies naar de prognose van functionele buikpijn is samengevat in [bijlage 6.4.4](#). Geen van de studies identificeerde het cohort op een uniek moment in het beloop van de klachten (item A). De kwaliteit van de 5 recente studies was beter dan in de 18 door Gieteling geïnccludeerde studies.⁸⁰ De meest gerapporteerde methodologische tekortkoming was dat de ingestelde behandeling bij inclusie niet goed was beschreven (item H). In meer dan 50% van de 18 studies in Gietelings systematische review waren belangrijke kenmerken van de studie populatie (item B,C) onvoldoende beschreven. Dat was in 40% van de toegevoegde 5 studies nog het geval.^{68,207} In slechts 4 studies uit Gietelings systematische review werden de losses-to-follow-up met de geanalyseerde patiënten vergeleken (item G).⁸⁰ In de 5 nieuw geïnccludeerde studies waren dat er 3.^{205,207,208}

Statistische analyse

Gewogen gemiddelden zijn berekend door tellers en noemers op te tellen en te delen. Vanwege de kleine N is gebruik gemaakt van de bootstrap methode o.b.v. 2000 samples om 95% BI te berekenen.

Resultaten zoekactie

In de door Gieteling geïnccludeerde studies zijn in totaal 1331 kinderen in de leeftijd van 4 tot 18 jaar met functionele buikpijn gevolgd, gedurende een minimum van 1 jaar en een maximum van 29 jaar (mediaan 5 jaar, standaard deviatie 7 jaar 2 maanden).⁸⁰ In de overige 5 studies zijn er 1649 kinderen met functionele buikpijn gevolgd gedurende minimaal 1 jaar

en maximaal 15 jaar ([bijlage 6.4.4](#)).

Prognose functionele buikpijn

Van de 1331 kinderen met functionele buikpijn, geïnccludeerd in de review van Gieteling, hadden 415 kinderen nog buikpijn na follow-up; 29,1% (95% BI 28,1–30,2%, range 13,5–54,2%).⁸⁰ Van de 1649 kinderen met functionele buikpijn uit de 5 recente studies hadden 1086 kinderen functionele buikpijn na follow-up; 50,4% (95% BI 33,7-67,7%, range 29,0-85,5%). Het gemiddelde percentage is hoog door de studie van Ramchandani.²⁰⁷ Hier is buikpijn niet gemeten op moment van follow-up, maar als buikpijn ergens tijdens follow-up. Het is te verwachten dat dit hoger ligt door het recidiverende karakter van functionele buikpijn. Na weglaten van Ramchandani wordt het gewogen gemiddelde percentage: 41,6% (351/789) (95% BI 31,3-55,4%, range 29,0-62,6%).

Conclusie

Niveau 1	29,1- 41,6% van de kinderen met functionele buikpijn heeft nog klachten na een follow-up van 1 tot 15 jaar. ⁸⁰
-----------------	---

2.6b. Prognostische factoren

Zoekactie

Bij het literatuuronderzoek naar de prognostische factoren voor het persisteren van functionele buikpijn bij kinderen werd 1 systematische review gevonden,²⁰⁹ waaruit 8 studies konden worden geïdentificeerd. In deze systematische review werden 17 prognostische factoren bestudeerd. In de bovengenoemde zoekactie zijn 7 extra studies gevonden die aan de inclusiecriteria voldeden en die de associatie tussen een prognostische factor en persisteren van functionele buikpijn onderzochten.^{204–208,210,211}

Inclusiecriteria:

- prospectief studieontwerp;
- populatie van kinderen van 4 tot 18 jaar;
- primaire uitkomst chronische functionele buikpijn die voldoet aan criteria van Apley en Naish, Von Baeyer en Walker, Rome II(I) criteria;
- prognostische factoren voor persisteren buikpijn zijn gedefinieerd
- de definitie van chronische buikpijn na follow-up is identiek aan definitie bij inclusie

Methodologische kwaliteit van de nieuw geïnccludeerde studies staan in [bijlage 6.4.4](#).

Statistische analyse

Conform de review van Gieteling uit 2011 wordt een best evidence analyse uitgevoerd waarin de mate van bewijs voor een associatie wordt gemeten aan het aantal studies dat een vergelijkbare associatie vindt en de methodologische kwaliteit van het onderzoek.²⁰⁹ Onderzoek met een hoge kans op vertekening of bias (HRB) weegt minder zwaar dan onderzoek met een lage kans op bias (LRB). Studies hadden een LRB als ze meer dan 55% van de maximum score haalden ([bijlage 6.4.4](#)).

Resultaten

In de review van Gieteling werden 17 prognostische factoren onderzocht waarvan 7 in meer dan 1 onderzoek. Uit de analyse van deze systematische review bleek dat de resultaten over

de voorspellende waarde van depressieve en/of angstklachten tegenstrijdig waren (1 LRB vindt negatieve associatie, 1 HRB vindt positieve associatie). Daarnaast bleek er sterk bewijs te zijn dat geslacht geen voorspellende waarde voor de prognose van functionele buikpijn had en dat er voor gezondheidsgedrag onvoldoende bewijs was om een uitspraak te kunnen doen (1 LRB vindt een positieve associatie). Er was zwak bewijs dat de aanwezigheid van functionele klachten bij ouders de prognose mogelijk verslechtert (1 LRB en 1 HRB vinden een positieve associatie) en onvoldoende bewijs dat andere functionele klachten bij het kind de prognose beïnvloedde (1 HRB vond een positieve associatie).

De aanwezigheid van niet-gastrointestinale functionele klachten is gerelateerd aan een slechtere prognose (Dengler-Crish²⁰⁵ (LRB); Walker²⁰⁶ (LRB); Pace²¹¹ (LRB)) dit is in overeenstemming met de bevindingen uit het eerdere review (1HRB)(sterk bewijs). Dat de aanwezigheid van depressieve en/of angstklachten een slechtere prognose voorspellen werd bevestigd (Horst²⁰⁴ (LRB); Ramchandani²⁰⁷ (LRB)) (sterk bewijs) De bevinding dat aanwezigheid van functionele klachten bij broers of zusjes de prognose verslechtert is nieuw (Pace²¹¹(LRB)), maar past mogelijk bij de bevinding uit de review van Gieteling waar functionele klachten bij de ouders gerelateerd was aan een slechtere prognose (zwak bewijs voor een associatie).²⁰⁹ Walker (LRB) lieten zien dat een "high pain dysfunctional profile" de prognose negatief beïnvloedt (zwak bewijs).²¹⁰ Kinderen met een 'high pain dysfunctional profile' geven meer buikpijn en niet-gastro-intestinale en andere gastro-intestinale klachten aan vergeleken met kinderen met een laag pijnprofiel. Tevens ervaren deze kinderen hun klachten als meer bedreigend, geloven zij dat ze minder goed in staat zijn om met de klachten om te gaan en rapporteren zij meer beperkingen in het dagelijks leven. In de studie van Lisman (LRB) hadden kinderen met PDS een slechtere prognose dan kinderen met andere functionele gastro-intestinale aandoeningen (zwak bewijs).²⁰⁸

Conclusie

Niveau 1*/sterk bewijs**	De aanwezigheid van depressieve en/of angstklachten voorspellen een slechtere prognose. ^{204,207,209}
Niveau 1*/sterk bewijs**	Het geslacht heeft geen invloed op de prognose van functionele buikpijn. ²⁰⁹
Niveau 1*/zwak bewijs**	De aanwezigheid van functionele klachten in de familie voorspelt een slechtere prognose. ^{209,211}
Niveau 1*/sterk bewijs**	De aanwezigheid van niet-gastro-intestinale functionele klachten voorspelt een slechtere prognose. ^{205,206,211}
Niveau 3*/zwak bewijs**	De aanwezigheid van een "high pain dysfunctional profile" voorspelt een slechtere prognose. ²¹⁰
Niveau 3*/zwak bewijs**	Kinderen met prikkelbare darmsyndroom hebben een slechtere prognose dan kinderen met andere buikpijnsyndromen. ²⁰⁸

* volgens EBRO

** volgens best evidence analyse

Overige overwegingen

De gepoolde prognose van het systematische review van Gieteling is met een schatting van 29.1% beter dan de schatting van 41% uit de vijf recentere studies. Dit kan liggen aan het verschil in follow-up duur, de geïnccludeerde kinderen, of de manier waarop de buikpijn is gemeten.

De studie die onder andere kinderen met recidiverende buikpijn includeerde, toont een hoger

percentage persisterende buikpijn, dan de studies die alleen de buikpijn op het moment van follow-up hebben gemeten. Hierdoor zou men kunnen aannemen dat de percentages in het laatste geval onderschat zijn. Deze veronderstelling wordt bevestigd door de bevindingen van Lisman; 34% van de kinderen had na een follow-up van 12 maanden last van functionele buikpijn, terwijl er in 37% sprake was van een recidief.²⁰⁸ Daarmee mag men concluderen dat minimaal 1 op de 3 kinderen na langdurige follow up (1 tot 15 jaar) nog last heeft van functionele buikpijn. Mogelijk beïnvloedt de aanwezigheid van functionele klachten in het gezin (bij broers of zusjes of ouders) de prognose negatief. Dit laatste pleit voor betrekken van het gezin bij de behandeling van functionele buikpijn bij kinderen.

Alleen kinderen die voldoen aan PDS volgens de Rome IV criteria hebben mogelijk een slechtere prognose. Er is onvoldoende bewijs om een uitspraak te doen over de prognose van de overige profielen. Oudere kinderen lijken een slechtere prognose te hebben, PDS wordt vaker gezien op oudere leeftijd maar de exacte relatie tussen leeftijd en PDS moet verder worden onderzocht.

Opvallend is dat de setting waarin kinderen zich presenteren weinig invloed op de prognose van functionele buikpijn lijkt te hebben.

Aanbevelingen

Door de werkgroep wordt geadviseerd om kinderen met functionele buikpijn altijd uitleg te geven over het wisselende beloop van functionele buikpijn en de kansen op het verdwijnen van de klachten. Hierbij moet worden benadrukt dat de klachten niet altijd binnen een jaar verdwijnen en kunnen recidiveren; minimaal 1 op de 3 kinderen heeft na langdurige follow-up (1 tot 15 jaar) nog last van functionele buikpijn.

Goede uitleg zal zeer waarschijnlijk compliance verhogen. Er wordt tevens geadviseerd om duidelijke afspraken te maken met de patiënt wat te doen bij terugkerende klachten en wanneer contact opgenomen dient te worden met de behandelend arts.

Er is sterk bewijs dat de volgende factoren een negatieve invloed op de prognose van functionele buikpijn hebben:

- angst en/of depressieve klachten
- niet gastro-intestinale functionele klachten

Er is zwak bewijs dat de volgende factoren een negatieve invloed op de prognose van functionele buikpijn hebben:

- prikkelbare darmsyndroom
- functionele klachten in de familie
- "high pain dysfunctional profile"

2.7. Uitgangsvraag 7: Verwijzing

Wanneer dient de nulde lijn te verwijzen, wanneer de eerste lijn naar de tweede lijn en wanneer dient de tweede lijn naar de derde lijn te verwijzen bij kinderen van 4-18 jaar met klachten die wijzen op functionele buikpijn?

- a. Verwijsstructuur van jeugdarts
- b. Verwijsstructuur van huisarts naar kinderarts en/of kinderarts MDL
- c. Verwijsstructuur van kinderarts naar kinderarts MDL (tweede of derde lijn)
- d. Verwijsstructuur van huisarts/kinderarts naar gz-psycholoog en/of hypnotherapeut

Zoekstrategie

De beantwoording van deze vraag is gedaan op basis van consensus tussen nationale experts op dit terrein. Hierbij is tevens gebruik gemaakt van de NHG standaard ([Buikpijn bij kinderen](#)).⁴²

2.7a. Nulde lijn

De jeugdarts verwijst bij voorkeur altijd door naar de huisarts als er sprake is van:

- Onverklaarbare alarmsymptomen (zie uitgangsvraag 2)
- Aanhoudende functionele buikpijn gedefinieerd als: buikpijn die het dagelijks functioneren van het kind belemmert (schoolverzuim, depressieve klachten, lichamelijke inactiviteit)
- Onvoldoende expertise en/of mogelijkheden om functionele buikpijn te diagnosticeren en/of te behandelen.

Er dient altijd laagdrempelig overleg tussen jeugdarts en huisarts te zijn als het gaat over kinderen met schoolverzuim ten gevolge van functionele buikpijn.

2.7b. Diagnostiek in de eerste lijn

Tijdens het eerste consult wordt een uitgebreide anamnese en lichamelijk onderzoek uitgevoerd. Een buikpijndagboek gedurende 1 week voorafgaand aan controle kan helpen om de klachten in kaart te brengen. Zoals in uitgangsvraag 2 wordt beschreven, dient bij anamnese en lichamelijk onderzoek aandacht te zijn voor angst of depressieve stemming en (seksueel) misbruik. In geval van verdenking misbruik dient een melding gedaan te worden bij advies en meldpunt huiselijk geweld en kindermishandeling *Veilig Thuis* overeenkomstig de Meldcode Huiselijk Geweld en Kindermishandeling.

Eventueel kan beperkt aanvullend onderzoek, bestaande uit coeliakiescreening, een volledig bloedbeeld, CRP en parasitair fecesonderzoek, overwogen worden bij kinderen met klachten die wijzen op functionele buikpijn maar waar (nog) getwijfeld wordt aan een somatische onderliggende aandoening.

Behandeling in de eerste lijn

De NHG standaard Buikpijn bij kinderen is leidend voor de huisartsen. De behandeling van functionele buikpijn bestaat uit geruststelling en educatie over de aandoening aan zowel ouders als kind. Achtergrond en voorbeelden hiervan zijn te vinden in bijlage 6.6. Uitleg en geruststelling door de arts. Aandacht voor gezonde voeding en een gezonde leefstijl is hierbij belangrijk. De behandeling is erop gericht om de terugkeer naar normale activiteiten en normaal schoolbezoek te bevorderen. Wanneer een kind klachten blijft houden kan pijnstilling gegeven worden gedurende twee weken, wees echter terughoudend met NSAIDs. Het gebruik van opiaten en tramadol wordt sterk afgeraden (zie *NVK-richtlijn Pijnmeting en behandeling van pijn bij kinderen*).

Doorverwijzing naar de tweede lijn

De huisarts verwijst door als er sprake is van:

- Alarmsymptomen (zie uitgangsvraag 2)
- Aanhoudende functionele buikpijn gedefinieerd als: buikpijn die het dagelijks functioneren van het kind belemmert (schoolverzuim, depressieve klachten, lichamelijke inactiviteit)
- Onvoldoende expertise en/of mogelijkheden om functionele buikpijn te diagnosticeren en/of te behandelen

2.7c. Doorverwijzing naar de derde lijn

De kinderarts verwijst naar een kinderarts MDL in de tweede of derde lijn, indien:

- Er op basis van alarmsymptomen een vermoeden is op onderliggende pathologie waarvoor aanvullend onderzoek noodzakelijk is dat alleen door een kinderarts MDL kan worden uitgevoerd (zoals endoscopisch onderzoek)
- Er onvoldoende expertise is en/of mogelijkheden zijn om de functionele buikpijn te behandelen
- Er verzocht is om een second opinion

2.7d. Doorverwijzing naar gespecialiseerde gz-psycholoog en/of hypnotherapeut

Wanneer een patiënt voldoet aan de Rome IV criteria voor functionele buikpijn en wanneer educatie en geruststelling onvoldoende effectief zijn kan de huisarts of kinderarts een patiënt doorverwijzen voor hypnotherapie of cognitieve gedragstherapie. Informatie over hypnotherapie of cognitieve gedragstherapie is te vinden in de [bijlagen 6.7](#). Informatie hypnotherapie en [6.8](#). Informatie cognitieve gedragstherapie. Het verdient de voorkeur om te verwijzen naar een gz-psycholoog/hypnotherapeut die ook hypnotherapie kan toepassen volgens de criteria van de Nederlandse Vereniging voor Hypnotherapeuten (NVVH), of een hypnotherapeut die werkt volgens de criteria van NVVH. Indien er bij het kind anamnestiche aanwijzingen zijn voor psychologische comorbiditeit, gedrags- en of ontwikkelingsproblemen die mogelijk complicerend kunnen zijn in de behandeling, kan de voorkeur uitgaan naar doorverwijzing naar een een gz-psycholoog voor kinderen en jeugdigen. Voor optimale behandeling heeft de eerstelijns hulpverlener een vaste en geprotocolleerde werkrelatie met de kinderarts MDL in de tweede- of derdelijns instelling, zodat de kwaliteit van zorg gewaarborgd is.

Conclusie

Niveau 4	De beantwoording van deze vraag is gedaan op basis van consensus tussen nationale experts op dit terrein en de NHG- standaard.
-----------------	--

Voorstel aanbeveling

De werkgroep is van mening dat in de volgende gevallen een patiënt met chronische buikpijn moet worden doorverwezen:

Doorverwijzing naar de eerste of tweede lijn door de jeugdarts en naar de tweede lijn door de huisarts

- Alarmsymptomen

- Aanhoudende functionele buikpijn gedefinieerd als: buikpijn die het dagelijks functioneren van het kind belemmert (schoolverzuim, depressieve klachten, lichamelijke inactiviteit)
- Onvoldoende expertise om de functionele buikpijn te diagnosticeren en/of behandelen
-

Doorverwijzing naar de derde lijn door een kinderarts

- Noodzaak tot invasief aanvullend onderzoek
- Onvoldoende expertise om de functionele buikpijn te diagnosticeren en/of behandelen
- Second opinion op verzoek

Doorverwijzing naar hypnotherapeut en/of gz-psycholoog

- Onvoldoende effect van educatie en geruststelling

Doorverwijzing naar gz-psycholoog

- Aanwijzingen voor psychologische comorbiditeit en systeemfactoren

3. SPECIFIEKE PATIËNTENPOPULATIE

De aanbevelingen in deze richtlijn gelden ook voor de onderstaande groep met inachtneming van de bijzondere kenmerken en problematiek bij deze specifieke groepen patiënten.

3.1. Kinderen met een verstandelijke beperking

Alle mensen met een verstandelijke beperking hebben als gevolg van deze beperking een verminderd ziektebesef en een gering ziekte-inzicht.²¹²

Het ziektebesef wordt gevoed door zintuiglijke prikkels en door signalen vanuit het zenuwstelsel. Zowel aan de kant van de fysieke prikkelvorming als aan de kant van de verstandelijke signaalduiding gaat het nogal eens mis. Het herkennen van lichaamssignalen en het plaatsen daarvan in een gebruikelijke context is veelal beperkt.

Het ziekte-inzicht is primair een verstandelijke functie. Voor ziekte-inzicht is het nodig enige kennis te bezitten van veelvoorkomende aandoeningen, de symptomen waarmee zij gepaard gaan, de duur ervan, de gevolgen en eventuele risico's, en kennis van een eventuele behandeling.

Als gevolg hiervan zal bij een patiënt met een verstandelijke beperking nogal eens sprake zijn van een atypische klachtenpresentatie. Daarnaast speelt ook verminderd vermogen tot adequate communicatie een rol, dit kan versterkt worden door de vaak lagere sociaal-emotionele ontwikkeling van deze patiëntengroep.

Klachtenpresentaties zijn daarnaast sterk cultureel bepaald en worden aangeleerd, gekopieerd van ouders en/of andere gezinsleden. Bij een aantal oorzaken van de verstandelijke beperking, zeker wanneer die genetisch bepaald zijn, bestaan mengbeelden van fysieke problemen, psychiatrische ziektebeelden en al dan niet aangeleerd gedrag:

Dit maakt de anamnese bij kinderen met een ontwikkelingsachterstand of een verstandelijke beperking ingewikkeld. Het aanspreken zal op ontwikkelingsniveau plaats moeten vinden in plaats van op het niveau passend bij de kalenderleeftijd. Deze gegevens zijn echter lang niet altijd bekend in de spreekkamer. Hetzelfde geldt voor voorlichting. De uitleg moet aansluiten bij de belevingswereld van het verstandelijk beperkte kind. Een ander facet dat de beoordeling van buikklachten bij kinderen met een verstandelijke beperking bijzonder maakt is de verhoogde incidentie van pathologie. Zo is bekend dat bijvoorbeeld refluxziekte meer voorkomt bij volwassenen met een verstandelijke beperking en hetzelfde geldt voor obstipatie en coeliakie.²¹³⁻²¹⁶ Functionele buikpijn staat derhalve lager in de differentiaaldiagnose.

Ook is er vaker sprake van multimorbiditeit, en speelt de combinatie van psychische en lichamelijke factoren vaker een rol. Een voorbeeld hierbij is autisme en obstipatie, die functioneel kan zijn, maar ook als bijwerking van medicatie kan optreden. Het kan erg lastig zijn dit onderscheid te maken, en het risico op overdiagnostiek is aanwezig. Tevens is er sprake van verhoogde kwetsbaarheid. Zo komt bijvoorbeeld seksueel misbruik vaker voor bij mensen met een verstandelijke beperking dan in de algemene bevolking.²¹⁶ Hier dient rekening mee gehouden te worden bij de diagnostiek van buikklachten.

Voor onbegrepen buikpijnklachten en complexe problematiek kan de huisarts of de kinderarts ook verwijzen naar de [AVG poli](#).

4. VOORSTEL VOOR VERDER WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK

4.1. Algemene aanbevelingen

De uitkomst van deze richtlijn laat zien dat er weinig studies zijn op het gebied van functionele buikpijn. Daarbij zijn deze studies zeer heterogeen met betrekking tot de gebruikte definitie van functionele buikpijn, interventies, uitkomstmaten en follow-up. Het is van groot belang dat bij toekomstige studies bij kinderen met functionele buikpijn dezelfde inclusiecriteria en uitkomstmaten worden gebruikt. Dit geldt voor alle hulpverleners zoals jeugdartsen, huisartsen, kinderartsen en artsen die de zorg dragen voor kinderen met een verstandelijke beperking. De huidige Rome IV criteria voor functionele buikpijn vormen een goede opstap om tot een meer homogene onderzoekspopulatie te komen. Daarnaast zijn er recent aanbevelingen verschenen voor een gestandaardiseerde set aan uitkomstmaten voor studies bij kinderen met functionele buikpijn.²⁵ Wanneer toekomstige studies deze uitkomstmaten zullen gebruiken, evenals de bijbehorende meetinstrumenten, zal de kwaliteit van het onderzoek verbeteren, en conclusies met meer zekerheid kunnen worden getrokken. Verder valt op dat er weinig onderzoek vanuit de eerste lijn is verricht naar functionele buikpijn ondanks de hoge prevalentie van dit ziektebeeld.

4.2. Specifieke aanbevelingen

Diagnostiek

Verhoogde waarden van calprotectine worden gedetecteerd in de feces van kinderen met IBD. Calprotectine lijkt dan ook een veelbelovende non-invasieve test om IBD van functionele buikpijn te onderscheiden. Echter, de normaalwaarden zijn niet geheel eenduidig. Prospectieve studies naar een betrouwbare afkapwaarde van calprotectine moeten worden opgezet waardoor IBD met zekerheid uitgesloten kan worden bij kinderen met chronische buikpijn waarbij men nog twijfelt aan de diagnose functionele buikpijn. Van belang is om te streven naar studies met een grote sample size en bij voorkeur in samenwerking met de eerste lijn.

Therapie

Alle therapeutische studies zijn voornamelijk uitgevoerd in de tweede- en derdelijns gezondheidszorg. De meeste kinderen met functionele buikpijn worden echter in de eerste lijn gezien. Of deze studies toepasbaar zijn op kinderen in de eerste lijn, zal door onderzoek in de eerste lijn onderzocht moeten worden.

In het merendeel van de gerapporteerde studies met geneesmiddelen is de follow-up slechts enkele dagen tot weken. Voor valide gegevens over de effectiviteit en veiligheid van geneesmiddelen op lange termijn is een langere follow-up duur nodig van minimaal 2 maanden noodzakelijk. Ook is het van belang om het optreden van bijwerkingen tijdens therapeutische studies goed te registreren.

Verder is opmerkelijk dat de meeste geïnccludeerde studies van slechte tot zeer slechte kwaliteit zijn. Daarom is het van belang dat het effect van peppermuntolie, mebeverine en verschillende antidepressiva verder wordt onderzocht in studies van goede kwaliteit maar daarnaast ook het effect van andere geneesmiddelen die mogelijk effectief kunnen zijn. Tevens kan onderzoek naar de effectiviteit van een fecestransplantatie in de behandeling bij kinderen met functionele buikpijn waardevol zijn, omdat de resultaten bij volwassenen veelbelovend lijken, met name binnen de groep patiënten met IBS. Daarbij dient ook het lange termijn effect in kaart te worden gebracht.

Mogelijk kunnen moderne technologische ontwikkelingen, zoals het gebruik van een *virtual-reality* bril, een rol spelen in de behandeling voor kinderen met functionele buikpijn. Ook moet de (kosten)effectiviteit van hypnotherapie en gedragstherapie verder onderzocht worden in de eerste en tweede lijn, evenals de (kosten)effectiviteit van complementaire en alternatieve geneeswijzen.

Verder is het van belang de effectiviteit van de verschillende interventies per buikpijnsyndroom te onderzoeken, om zo gericht een behandeling te kunnen inzetten.

Daarnaast moet onderzoek zich richten op individualisering van de therapie.

Omdat uit eerder onderzoek is gebleken dat het placebo-effect bij kinderen met functionele buikpijn 41% bedraagt, kan het waardevol zijn de verdere mogelijkheden voor een placebo behandeling voor kinderen met functionele buikpijn te onderzoeken.

Prognose

Prognostische factoren dienen verder onderzocht te worden, zoals leeftijd en het effect van vroegtijdig starten van de behandeling.

5. Referenties

1. J, A. & N., N. Recurrent abdominal pains: a field survey of 1,000 school children. *Arch Dis Child* **33**, 165–70 (1958).
2. Rasquin-Weber, A. *et al.* Childhood functional gastrointestinal disorders. *Gut* **45 Suppl 2**, II60-8 (1999).
3. Hyams, J. S. *et al.* Childhood functional gastrointestinal disorders: Child/adolescent. *Gastroenterology* **150**, 1456-1468e2 (2016).
4. Lewis, M. L., Palsson, O. S., Whitehead, W. E. & van Tilburg, M. A. L. Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders in Children and Adolescents. *J. Pediatr.* **177**, 39-43.e3 (2016).
5. Robin, S. G. *et al.* Prevalence of Pediatric Functional Gastrointestinal Disorders Utilizing the Rome IV Criteria. *J. Pediatr.* **195**, 134–139 (2018).
6. Chitkara, D., Rawat, D. & Talley, N. The epidemiology of childhood recurrent abdominal pain in Western countries: a systematic review. *Am. J. Gastroenterol.* **100**, 1868–75 (2005).
7. Starfield, B. *et al.* Psychosocial and psychosomatic diagnoses in primary care of children. *Pediatrics* **66**, 159–67 (1980).
8. Apley, J. & Naish, N. Recurrent abdominal pains: a field survey of 1,000 school children. *Arch. Dis. Child.* **33**, 165–70 (1958).
9. Youssef, N. N., Murphy, T. G., Langseder, A. L. & Rosh, J. R. Quality of Life for Children With Functional Abdominal Pain: A Comparison Study of Patients' and Parents' Perceptions. *Pediatrics* **117**, 54–59 (2006).
10. Rutten, J., Benninga, M. & Vlieger, A. IBS and FAPS in children: a comparison of psychological and clinical characteristics. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **59**, 493–9 (2014).
11. Hoekman, D. R., Rutten, J. M. T. M., Vlieger, A. M., Benninga, M. A. & Dijkgraaf, M. G. W. Annual Costs of Care for Pediatric Irritable Bowel Syndrome, Functional Abdominal Pain, and Functional Abdominal Pain Syndrome. *J. Pediatr.* **167**, 1103-1108.e2 (2015).
12. Youssef, N. N., Atienza, K., Langseder, A. L. & Strauss, R. S. Chronic Abdominal Pain and Depressive Symptoms: Analysis of the National Longitudinal Study of Adolescent Health. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **6**, 329–332 (2008).
13. Shelby, G. D. *et al.* Functional Abdominal Pain in Childhood and Long-term Vulnerability to Anxiety Disorders. *Pediatrics* **132**, 475–482 (2013).
14. Offringa, M., Assendelft, W. & Scholten, R. *Inleiding in evidence-based medicine.* (Bohn, Stafleu van Loghum, 2004).
15. Drossman, D., Camilleri, M., Mayer, E. & Whitehead, W. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* **123**, 2108–31 (2002).
16. Di Lorenzo, C. *et al.* Visceral hyperalgesia in children with functional abdominal pain. *J. Pediatr.* **139**, 838–43 (2001).
17. Mayer, E. & Tillisch, K. The brain-gut axis in abdominal pain syndromes. *Annu. Rev. Med.* **62**, 381–96 (2011).
18. van Tilburg, M. *et al.* Unexplained gastrointestinal symptoms after abuse in a prospective study of children at risk for abuse and neglect. *Ann Fam Med* **8**, 134–40 (2010).
19. Fekkes, M., Pijpers, F., Fredriks, A., Vogels, T. & Verloove-Vanhorick, S. Do bullied children get ill, or do ill children get bullied? A prospective cohort study on the relationship between bullying and health-related symptoms. *Pediatrics* **117**, 1568–74 (2006).
20. Saps, M. *et al.* Post-infectious functional gastrointestinal disorders in children. *J. Pediatr.* **152**, 812–6 (2008).
21. Zhang, Z.-F. *et al.* The serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and irritable bowel syndrome: a meta-analysis of 25 studies. *BMC Gastroenterol.* **14**, 23

- (2014).
22. Levy, R. *et al.* Irritable bowel syndrome in twins: heredity and social learning both contribute to etiology. *Gastroenterology* **121**, 799–804 (2001).
 23. Saulnier, D. *et al.* Gastrointestinal microbiome signatures of pediatric patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* **141**, 1782–91 (2011).
 24. Abomoelak, B. *et al.* The Gut Microbiome Alterations in Pediatric Patients with Functional Abdominal Pain Disorders. *Microorganisms* **9**, (2021).
 25. Zeevenhooven, J. *et al.* A Core Outcome Set for Clinical Trials in Pediatric Functional Abdominal Pain Disorders. *J. Pediatr.* **221**, 115-122.e5 (2020).
 26. Guyatt, G. *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* **336**, 924–6 (2008).
 27. Rasquin, A. *et al.* Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology* **130**, 1527–37 (2006).
 28. Koppen, I. J. N., Nurko, S., Saps, M., Di Lorenzo, C. & Benninga, M. A. The pediatric Rome IV criteria: what's new? *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **11**, 193–201 (2017).
 29. Drossman, D. A. Functional gastrointestinal disorders: History, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. *Gastroenterology* **150**, 1262-1279e2 (2016).
 30. Palsson, O. S. *et al.* Development and validation of the Rome IV diagnostic questionnaire for adults. *Gastroenterology* **150**, 1481–1491 (2016).
 31. Lacy, B. E. *et al.* Bowel disorders. *Gastroenterology* **150**, 1393-1407e5 (2016).
 32. Saps, M., Velasco-Benitez, C. A., Langshaw, A. H. & Ramírez-Hernández, C. R. Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders in Children and Adolescents: Comparison Between Rome III and Rome IV Criteria. *J. Pediatr.* **199**, 212–216 (2018).
 33. Giannetti, E. *et al.* Subtypes of irritable bowel syndrome in children: prevalence at diagnosis and at follow-up. *J. Pediatr.* **164**, 1099-1103.e1 (2014).
 34. Devanarayana, N., de Silva, D. & de Silva, H. Aetiology of recurrent abdominal pain in a cohort of Sri Lankan children. *J. Paediatr. Child Health* **44**, 195–200 (2008).
 35. Helgeland, H. *et al.* Diagnosing pediatric functional abdominal pain in children (4-15 years old) according to the Rome III Criteria: results from a Norwegian prospective study. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **49**, 309–15 (2009).
 36. Gijbsbers, C., Kneepkens, C., Schweizer, J., Benninga, M. & Büller, H. Recurrent abdominal pain in 200 children: somatic causes and diagnostic criteria. *Acta Paediatr.* **100**, e208-14 (2011).
 37. Zeevenhooven, J. *et al.* Clinical Evaluation of Inflammatory and Blood Parameters in the Workup of Pediatric Chronic Abdominal Pain. *J. Pediatr.* **219**, 76-82.e3 (2020).
 38. Fishman, M., Aronson, M. & Chacko, M. Chronic abdominal pain in children and adolescents: Approach to the evaluation. *www.uptodate.com* Updated June 2, 2014 (2013).
 39. Rutten, J., Vlieger, A. & Benninga, M. Chronische buikpijn bij kinderen. *Prakt. Pediatr.* **7**, 20–5 (2013).
 40. Markus, J. *et al.* Treatment strategies for anterior cutaneous nerve entrapment syndrome in children: A systematic review. *J. Pediatr. Surg.* **56**, 605–613 (2021).
 41. Di Lorenzo, C. *et al.* Chronic abdominal pain in children : a technical report of the American Academy of Pediatrics and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **40**, 249–61 (2005).
 42. Gieteling, M. *et al.* NHG-Standaard Buikpijn bij kinderen. *Huisarts Wet* **55**, 404–9 (2012).
 43. Lewis, S. & Heaton, K. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand. J. Gastroenterol.* **32**, 920–4 (1997).
 44. McGrath, P., Goodman, J., Firestone, P., Shipman, R. & Peters, S. Recurrent abdominal pain: a psychogenic disorder? *Arch. Dis. Child.* **58**, 888–90 (1983).
 45. Hodges, K., Kline, J., Barbero, G. & Flanery, R. Life events occurring in families of children wit recurrent abdominal pain. *J Psychosom Res* **28**, 185–8 (1984).

46. Wasserman, A., Whittington, P. & Rivara, F. Psychogenic basis for abdominal pain in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **27**, 179–84 (1988).
47. Walker, L., Garber, J. & Greene, J. Psychosocial correlated of recurrent abdominal pain: a comparison of pediatric patients with recurrent abdominal pain, organic illness, and psychiatric disorders. *J Abnorm. Psychol* **102**, 248–58 (1993).
48. Walker, L. & Greene, J. Children with recurrent abdominal pain and their parents: more somatic complaints, anxiety, and depression than other patient families? *J Pediatr Psychol* **14**, 231–43 (1989).
49. Robinson, J., Alvarez, J. & Dodge, J. Life events and family history in children with recurrent abdominal pain. *J Psychosom Res* **34**, 171–81 (1990).
50. Alfvén, G. The pressure pain threshold (PPT) of certain muscles in children suffering from recurrent abdominal pain of non-organic origin. *Acta Paediatr* **82**, 481–3 (1993).
51. El-Chammas, K., Majeskie, A., Simpson, P., Sood, M. & Miranda, A. Red flags in children with chronic abdominal pain and crohn's disease-a single center experience. *J. Pediatr.* **162**, 783–7 (2013).
52. Uusijärvi, A. *et al.* Combining Rome III criteria with alarm symptoms provides high specificity but low sensitivity for functional gastrointestinal disorders in children. *Acta Paediatr. Int. J. Paediatr.* **107**, 1635–1641 (2018).
53. Czismadia, C., Mearin, M., von Blomberg, B., Brand, R. & SP, V.-V. An iceberg of childhood coeliac disease in the Netherlands. *Lancet* **353**, 813–14 (1999).
54. Steens, R. *et al.* A national prospective study on childhood celiac disease in the Netherlands 1993-2000: an increasing recognition and a changing clinical picture. *J. Pediatr.* **147**, 239–43 (2005).
55. Krogsgaard, L., Engsbro, A., Stensvold, C., Nielsen, H. & Bytzer, P. The prevalence of intestinal parasites is not greater among individuals with irritable bowel syndrome: a population-based case-control study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **13**, 507–13 (2015).
56. Heyland, K., Friedt, M., Buehr, P. & Braegger, C. P. No advantage for antibiotic treatment over placebo in blastocystis hominis-positive children with recurrent abdominal pain. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **54**, 677–679 (2012).
57. de Jong, M. *et al.* Dientamoeba fragilis and chronic abdominal pain in children: a case-control study. *Arch. Dis. Child.* **99**, 1109–13 (2014).
58. Röser, D. *et al.* Metronidazole therapy for treating dientamoebiasis in children is not associated with better clinical outcomes: a randomized, double-blinded and placebo-controlled clinical trial. *Clin. Infect. Dis.* **58**, 1692–9 (2014).
59. Berni Canani, R. *et al.* Diagnostic value of faecal calprotectin in paediatric gastroenterology clinical practice. *Dig. Liver Dis.* **36**, 467–70 (2004).
60. Flagstad, G., Helgeland, H. & Markestad, T. Faecal calprotectin concentrations in children with functional gastrointestinal disorders diagnosed according to the oediatric Rome III criteria. *Acta Paediatr.* **99**, 734–7 (2010).
61. Henderson, P. *et al.* The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.* **107**, 941–9 (2012).
62. Diamanti, A. *et al.* Diagnostic work-up of inflammatory bowel disease in children: the role of calprotectin assay. *Inflamm. Bowel Dis.* **16**, 1926–30 (2010).
63. van Rheenen, P. F., Van de Vijver, E. & Fidler, V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ* **341**, c3369 (2010).
64. Schmidt, R., Babcock, D. & Farrell, M. Use of abdominal and pelvic ultrasound in the evaluation of chronic abdominal pain. *Clin Pediatr* **32**, 147–50 (1993).
65. Yip, W., Ho, T., Yip, Y. & Chan, K. Value of abdominal sonography in the assessment of children with abdominal pain. *J. Clin. ultrasound* **26**, 397–400 (1998).
66. Puzanovova, M. *et al.* Sex, psychosocial factors, and reported symptoms influence referral for esophagogastroduodenoscopy and biopsy results in children with chronic abdominal pain. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition* **47**, 54–60
67. Thakkar, K. *et al.* Diagnostic yield of oesophagogastroduodenoscopy in children with

- abdominal pain. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* **30**, 662–9 (2009).
68. Bonilla, S., Deli Wang & Saps, M. The prognostic value of obtaining a negative endoscopy in children with functional gastrointestinal disorders. *Clin. Pediatr. (Phila)*. **50**, 396–401 (2011).
 69. Tam, Y. *et al.* Impact of pediatric Rome III criteria of functional dyspepsia on the diagnostic yield of upper endoscopy and predictors for a positive endoscopic finding. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition* **52**, 387–91 (2011).
 70. Thakkar, K., Dorsey, F. & Gilger, M. Impact of endoscopy on management of chronic abdominal pain in children. *Digestive Diseases & Sciences* **56**, 488–93 (2011).
 71. Thakkar, K., Chen, L., Tessier, M. E. & Gilger, M. A. Outcomes of children after esophagogastroduodenoscopy for chronic abdominal pain. *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* **12**, 963–969 (2014).
 72. Emeksiz, H. C., Kocak, F. G., Livaoglu, A. & Akbulut, U. E. Diagnostic yield of esophagogastroduodenoscopy in children with chronic abdominal pain. *Arch. Med. Sci.* **14**, 74–80 (2018).
 73. Spiegel, B. *et al.* Is a negative colonoscopy associated with reassurance or improved health-related quality of life in irritable bowel syndrome? *Gastrointest. Endosc.* **62**, 892–9 (2005).
 74. Wald, A., Chandra, R., Fisher, S., Gartner, J. & Zitelli, B. Lactose malabsorption in recurrent abdominal pain of childhood. *Journal of Pediatrics* **100**, 65–8
 75. Webster, R., DiPalma, J. & Gremse, D. Lactose maldigestion and recurrent abdominal pain in children. *Digestive Diseases & Sciences* **40**, 1506–10
 76. Barr, R., Levine, M. & Watkins, J. Recurrent abdominal pain of childhood due to lactose intolerance. *N. Engl. J. Med.* **300**, 1449–52 (1979).
 77. Gijsbers, C., Kneepkens, C. & Büller, H. Lactose and fructose malabsorption in children with recurrent abdominal pain: results of double-blinded testing. *Acta Paediatr.* **101**, e411-5 (2012).
 78. Hammer, H. F. *et al.* European guideline on indications, performance, and clinical impact of hydrogen and methane breath tests in adult and pediatric patients: European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition, European Society of Neurogastroenterology and Mo. *United Eur. Gastroenterol. J.* (2021). doi:10.1002/ueg2.12133
 79. Walker, L. *et al.* Parent attention versus distraction: impact on symptom complaints by children with and without chronic functional abdominal pain. *Pain* **122**, 43–52 (2006).
 80. Gieteling, M. J., Bierma-Zeinstra, S. M. A., Passchier, J. & Berger, M. Y. Prognosis of chronic or recurrent abdominal pain in children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **47**, 316–326 (2008).
 81. Asgarshirazi, M., Shariat, M. & Dalili, H. Comparison of the Effects of pH-Dependent Peppermint Oil and Synbiotic Lactol (Bacillus coagulans + Fructooligosaccharides) on Childhood Functional Abdominal Pain: A Randomized Placebo-Controlled Study. *Iran. Red Crescent Med. J.* **17**, 0–5 (2015).
 82. Narang, M., Shah, D. & Akhtar, H. Efficacy and safety of drotaverine hydrochloride in children with recurrent abdominal pain: A randomized placebo controlled trial. *Indian Pediatr.* **52**, 847–851 (2015).
 83. Pourmoghaddas, Z., Saneian, H., Roohafza, H. & Gholamrezaei, A. Mebeverine for pediatric functional abdominal pain: A randomized, placebo-controlled trial. *Biomed Res. Int.* **2014**, (2014).
 84. Karabulut, G. S. *et al.* The incidence of irritable bowel syndrome in children using the rome iii criteria and the effect of trimebutine treatment. *J. Neurogastroenterol. Motil.* **19**, 90–93 (2013).
 85. Kline, R. M., Kline, J. J., Di Palma, J. & Barbero, G. J. Enteric-coated, pH-dependent peppermint oil capsules for the treatment of irritable bowel syndrome in children. *J. Pediatr.* **138**, 125–128 (2001).
 86. Ford, A. C. *et al.* Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Bmj* **337**, 1388–1392

- (2008).
87. Khanna, R., Macdonald, J. & Levesque, B. Peppermint oil for the treatment of irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* **48**, 505–12 (2014).
 88. Darvish-Damavandi, M., Nikfar, S. & Abdollahi, M. A systematic review of efficacy and tolerability of mebeverine in irritable bowel syndrome. *World J. Gastroenterol.* **16**, 547–553 (2010).
 89. Hoekman, D. R. *et al.* The Placebo Response in Pediatric Abdominal Pain-Related Functional Gastrointestinal Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Pediatr.* **182**, 155-163.e7 (2017).
 90. Khalif, I. *et al.* Interactions between symptoms and motor and visceral sensory responses of irritable bowel syndrome patients to spasmolytics (Antispasmodics). *J Gastrointestin Liver Dis* (2009).
 91. Bahar, R. J., Collins, B. S., Steinmetz, B. & Ament, M. E. Double-blind Placebo-Controlled Trial of Amitriptyline for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome in Adolescents. *J. Pediatr.* **152**, 685–689 (2008).
 92. Roohafza, H., Pourmoghaddas, Z., Saneian, H. & Gholamrezaei, A. Citalopram for pediatric functional abdominal pain: A randomized, placebo-controlled trial. *Neurogastroenterol. Motil.* **26**, 1642–1650 (2014).
 93. Saps, M. *et al.* Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Amitriptyline in Children With Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* **137**, 1261–1269 (2009).
 94. Brandt, L. *et al.* An evidence-based systematic review on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* **104 Suppl**, S1-35 (2009).
 95. Ford, A. C., Talley, N. J., Schoenfeld, P. S., Quigley, E. M. M. & Moayyedi, P. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gut* **58**, 367–378 (2009).
 96. Khoshoo, V., Armstead, C. & Landry, L. Effect of a laxative with and without tegaserod in adolescents with constipation predominant irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **23**, 191–196 (2006).
 97. Genootschap, N. H. *et al.* Richtlijn Obstipatie bij kinderen van 0 tot 18 jaar. 228 (2015).
 98. Trinkley, K. E. & Nahata, M. C. Medication Management of Irritable Bowel Syndrome. *Digestion* **89**, 253–267 (2014).
 99. Collins, B. S. & Lin, H. C. Double-blind, placebo-controlled antibiotic treatment study of small intestinal bacterial overgrowth in children with chronic abdominal pain. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **52**, 382–386 (2011).
 100. See, M. C., Birnbaum, A. H., Schechter, C. B., Goldenberg, M. M. & Benkov, K. J. Double-blind, placebo-controlled trial of famotidine in children with abdominal pain and dyspepsia: Global and quantitative assessment. *Dig. Dis. Sci.* **46**, 985–992 (2001).
 101. Moayyedi, P. *et al.* Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane database Syst. Rev.* **CD001960**, (2006).
 102. Karunanayake, A., Devanarayana, N. M., De Silva, A., Gunawardena, S. & Rajindrajith, S. Randomized Controlled Clinical Trial on Value of Domperidone in Functional Abdominal Pain in Children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **66**, 725–731 (2018).
 103. Worawattanakul, M., Rhoads, J., Lichtman, S. & Ulshen, M. Abdominal migraine: prophylactic treatment and follow-up. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **28**, 37–40 (1999).
 104. Kakisaka, Y. *et al.* Efficacy of sumatriptan in two pediatric cases with abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders: does the mechanism overlap that of migraine? *J Child Neurol* **25**, 234–7 (2010).
 105. Moran, J. Adult abdominal migraine and sumatriptan: a case report. *Ir Med J* **91**, 215–6 (1998).
 106. Sadeghian, M., Farahmand, F., Fallahi, G. H. & Abbasi, A. Cyproheptadine for the treatment of functional abdominal pain in childhood: a double-blinded randomized placebo-controlled trial. *Minerva Pediatr* **60**, 1367–1374 (2008).
 107. Symon, D. N. K. & Russell, G. Double blind placebo controlled trial of pizotifen syrup in

- the treatment of abdominal migraine. *Arch. Dis. Child.* **73**, 183 (1995).
108. Klooker, T. *et al.* The mast cell stabiliser ketotifen decreases visceral hypersensitivity and improves intestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* **59**, 1213–21 (2010).
 109. Wouters, M. M. *et al.* Histamine Receptor H1-Mediated Sensitization of TRPV1 Mediates Visceral Hypersensitivity and Symptoms in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* **150**, 875–87.e9 (2016).
 110. Badihian, N., Yaghini, O., Badihian, S., Shahsanai, A. & Saneian, H. Comparison of the Efficacy of Buspirone and Placebo in Childhood Functional Abdominal Pain. *Am. J. Gastroenterol.* **1** (2020). doi:10.14309/ajg.0000000000000589
 111. Zybach, K. Therapeutic effect of melatonin on pediatric functional dyspepsia: A pilot study. *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* **7**, 156 (2016).
 112. Villoria, A., Serra, J., Azpiroz, F. & Malagelada, J.-R. Physical activity and intestinal gas clearance in patients with bloating. *Am. J. Gastroenterol.* **101**, 2552–7 (2006).
 113. Daley, A. *et al.* The effects of exercise upon symptoms and quality of life in patients diagnosed with irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. *Int J Sport. Med* **29**, 778–82 (2008).
 114. Johannesson, E., Simrén, M., Strid, H., Bajor, A. & Sadik, R. Physical activity improves symptoms in irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Am. J. Gastroenterol.* **106**, 915–22 (2011).
 115. Horvath, A., Dziechciarz, P. & Szajewska, H. Glucomannan for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in children: A randomized trial. *World J. Gastroenterol.* **19**, 3062–3068 (2013).
 116. Romano, C., Comito, D., Famiani, A., Calamarà, S. & Loddo, I. Partially hydrolyzed guar gum in pediatric functional abdominal pain. *World J. Gastroenterol.* **19**, 235–240 (2013).
 117. Jagadeesh, M. V. R., Thapa, B. R., Lal, S. B. & Rana, S. V. Efficacy of oral psyllium versus placebo in pediatric irritable bowel syndrome: A double blind randomized control trial.
 118. Shulman, R. J. *et al.* Psyllium Fiber Reduces Abdominal Pain in Children With Irritable Bowel Syndrome in a Randomized, Double-Blind Trial. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **15**, 712-719.e4 (2017).
 119. Feldman, W. The Use of Dietary Fiber in the Management of Simple, Childhood, Idiopathic, Recurrent, Abdominal Pain. *Am. J. Dis. Child.* **139**, 1216 (1985).
 120. Ai, Y. & Jane, J.-L. Macronutrients in Corn and Human Nutrition. *Compr. Rev. food Sci. food Saf.* **15**, 581–598 (2016).
 121. Korczak, R., Kamil, A., Fleige, L., Donovan, S. M. & Slavin, J. L. Dietary fiber and digestive health in children. *Nutr. Rev.* **75**, 241–259 (2017).
 122. Feldman, W., McGrath, P., Hodgson, C., Ritter, H. & Shipman, R. The use of dietary fiber in the management of simple, childhood, idiopathic, recurrent, abdominal pain. Results in a prospective, double-blind, randomized, controlled trial. *Am J Dis Child* **139**, 1216–8 (1985).
 123. Simrén, M. *et al.* Functional gastrointestinal disorders food-related gastrointestinal symptoms in the irritable bowel syndrome. *Digestion* **63**, 108–115 (2001).
 124. Ford, A. *et al.* Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* **337**, a2313 (2008).
 125. Moayyedi, P. *et al.* The effect of fiber supplementation on irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* **109**, 1367–74 (2014).
 126. Rexwinkel, R., de Bruijn, C. M. A., Gordon, M., Benninga, M. A. & Tabbers, M. M. Pharmacologic treatment in functional abdominal pain disorders in children: A systematic review. *Pediatrics* **147**, (2021).
 127. Boradyn, K. M., Przybyłowicz, K. E. & Jarocka-Cyrta, E. Low FODMAP Diet Is Not Effective in Children with Functional Abdominal Pain: A Randomized Controlled Trial. *Ann. Nutr. Metab.* **76**, 334–344 (2021).

128. Chumpitazi, B. P. *et al.* Randomised Clinical Trial: Gut Microbiome Biomarkers are Associated. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **42**, 418–427 (2015).
129. Shepherd, S., Lomer, M. & Gibson, P. Short-chain carbohydrates and functional gastrointestinal disorders. *Am. J. Gastroenterol.* **108**, 707–17 (2013).
130. Bellini, M. & Rossi, A. Is a low FODMAP diet dangerous? *Tech. Coloproctol.* **22**, 569–571 (2018).
131. Gibson, P. R. & Shepherd, S. J. Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: The FODMAP approach. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **25**, 252–258 (2010).
132. Staudacher, H. M. & Whelan, K. The low FODMAP diet: recent advances in understanding its mechanisms and efficacy in IBS. *Gut* **66**, 1517 LP – 1527 (2017).
133. Lacy, B. E. *et al.* ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome. *Am. J. Gastroenterol.* **116**, 17–44 (2021).
134. van Lanen, A. S., de Bree, A. & Greyling, A. Efficacy of a low-FODMAP diet in adult irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Nutr.* (2021). doi:10.1007/s00394-020-02473-0
135. Rej, A. *et al.* The low FODMAP diet for IBS; A multicentre UK study assessing long term follow up. *Dig. liver Dis. Off. J. Ital. Soc. Gastroenterol. Ital. Assoc. Study Liver* (2021). doi:10.1016/j.dld.2021.05.004
136. Alfaro-Cruz, L., Heitkemper, M., Chumpitazi, B. P. & Shulman, R. J. Literature Review: Dietary Intervention Adherence and Adherence Barriers in Functional Gastrointestinal Disorder Studies. *J. Clin. Gastroenterol.* **54**, 203–211 (2020).
137. Wirth, S. *et al.* Positive or negative fructose breath test results do not predict response to fructose restricted diet in children with recurrent abdominal pain: Results from a prospective randomized trial. *Klin. Padiatr.* **226**, 268–273 (2014).
138. Chumpitazi, B. P. *et al.* Fructans Exacerbate Symptoms in a Subset of Children With Irritable Bowel Syndrome. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **16**, 219-225.e1 (2018).
139. Moshfegh, A. J., Friday, J. E., Goldman, J. P. & Ahuja, J. K. Presence of inulin and oligofructose in the diets of Americans. *J. Nutr.* **129**, 1407S–11S (1999).
140. Baştürk, A., Artan, R. & Yilmaz, A. Efficacy of synbiotic, probiotic, and prebiotic treatments for irritable bowel syndrome in children: A randomized controlled trial. *Turkish J. Gastroenterol.* **27**, 439–443 (2016).
141. Carlson, J. L., Erickson, J. M., Lloyd, B. B. & Slavin, J. L. Health Effects and Sources of Prebiotic Dietary Fiber. *Curr. Dev. Nutr.* **2**, nzy005 (2018).
142. El Amrousy, D., Hassan, S., El Ashry, H., Yousef, M. & Hodeib, H. Vitamin D supplementation in adolescents with irritable bowel syndrome: Is it useful? A randomized controlled trial. *Saudi J. Gastroenterol.* **24**, 109–114 (2018).
143. Lackner, S. *et al.* Histamine-reduced diet and increase of serum diamine oxidase correlating to diet compliance in histamine intolerance. *Eur. J. Clin. Nutr.* **73**, 102–104 (2019).
144. Cremon C, W. D. B. M. R. F. D. V. C. C. R. P. A. R. L. M. D. C. E. S. D. B. L. S. V & Barbara, G. The effect of Zespri green kiwifruit on digestive functions in constipated patients: a randomized, controlled, single-blind, cross over study. *Neurogastroenterol. Motil.* **31**, (2019).
145. Biesiekierski, J. R. *et al.* Gluten Causes Gastrointestinal Symptoms in Subjects Without Celiac Disease: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *Off. J. Am. Coll. Gastroenterol. | ACG* **106**, (2011).
146. Barbaro, M. R. *et al.* Non-Celiac Gluten Sensitivity in the Context of Functional Gastrointestinal Disorders. *Nutrients* **12**, 3735 (2020).
147. Baştürk, A., Artan, R. & Yilmaz, A. Efficacy of synbiotic, probiotic, and prebiotic treatments for irritable bowel syndrome in children: A randomized controlled trial. *Turkish J. Gastroenterol. Off. J. Turkish Soc. Gastroenterol.* **27**, 439–443 (2016).
148. Sudha, M. R., Jayanthi, N., Aasin, M., Dhanashri, R. D. & Anirudh, T. Efficacy of *Bacillus coagulans* Unique IS2 in treatment of irritable bowel syndrome in children: a double blind, randomised placebo controlled study. *Benef. Microbes* **9**, 563–572

- (2018).
149. Weizman, Z., Abu-Abed, J. & Binsztok, M. Lactobacillus reuteri DSM 17938 for the Management of Functional Abdominal Pain in Childhood: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J. Pediatr.* **174**, 160-164.e1 (2016).
 150. Eftekhari, K., Vahedi, Z., Kamali Aghdam, M. & Noemi Diaz, D. A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Lactobacillus reuteri for Chronic Functional Abdominal Pain in Children. *Iran. J. Pediatr.* **25**, e2616 (2015).
 151. Gawrońska, A., Dziechciarz, P., Horvath, A. & Szajewska, H. A randomized double-blind placebo-controlled trial of Lactobacillus GG for abdominal pain disorders in children. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **25**, 177–84 (2007).
 152. Giannetti, E. *et al.* A Mixture of 3 Bifidobacteria Decreases Abdominal Pain and Improves the Quality of Life in Children With Irritable Bowel Syndrome: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Trial. *J. Clin. Gastroenterol.* **51**, e5–e10 (2017).
 153. Guandalini, S. *et al.* VSL#3 improves symptoms in children with irritable bowel syndrome: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **51**, 24–30 (2010).
 154. Jadrešin, O. *et al.* Lactobacillus reuteri DSM 17938 is effective in the treatment of functional abdominal pain in children: Results of the double-blind randomized study. *Clin. Nutr.* **39**, 3645–3651 (2020).
 155. Maragkoudaki, M. *et al.* Lactobacillus reuteri DSM 17938 and a placebo both significantly reduced symptoms in children with functional abdominal pain. *Acta Paediatr.* **106**, 1857–1862 (2017).
 156. Rahmani, P., Ghouran-Orimi, A., Motamed, F. & Moradzadeh, A. Evaluating the effects of probiotics in pediatrics with recurrent abdominal pain. *Clin. Exp. Pediatr.* **63**, 485–490 (2020).
 157. Sabbi, T. & Palumbo, M. The use of lactobacillus gg in children with functional abdominal pain: A double-blind randomized control trial. *Dig. Liver Dis.* **43**, (2011).
 158. Francavilla, R. *et al.* A randomized controlled trial of Lactobacillus GG in children with functional abdominal pain. *Pediatrics* **126**, e1445-52 (2010).
 159. Jadrešin, O. *et al.* Lactobacillus reuteri DSM 17938 in the Treatment of Functional Abdominal Pain in Children: RCT Study. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **64**, 925–929 (2017).
 160. Bauserman, M. & Michail, S. The use of Lactobacillus GG in irritable bowel syndrome in children: a double-blind randomized control trial. *J. Pediatr.* **147**, 197–201 (2005).
 161. Kianifar, H. *et al.* Probiotic for irritable bowel syndrome in pediatric patients: a randomized controlled clinical trial. *Electron. physician* **7**, 1255–1260 (2015).
 162. Otuzbir A *et al.* Efficiency and immunologic effects of synbiotics in children with functional abdominal pain. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **62**, (2016).
 163. Saneian, H., Pourmoghaddas, Z., Roohafza, H. & Gholamrezaei, A. Synbiotic containing Bacillus coagulans and fructo-oligosaccharides for functional abdominal pain in children. *Gastroenterol. Hepatol. from bed to bench* **8**, 56–65 (2015).
 164. Simrén, M. *et al.* Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut* **62**, 159–76 (2013).
 165. Gordon, M., Farrell, M., Thomas, A. G., Akobeng, A. K. & Wallace, C. Probiotics for management of functional abdominal pain disorders in children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* **2017**, (2017).
 166. Quigley, E. Probiotics in functional gastrointestinal disorders: what are the facts? *Curr. Opin. Pharmacol.* **8**, 704–8 (2008).
 167. Gulewitsch, M. D., Müller, J., Hautzinger, M. & Schlarb, A. A. Brief hypnotherapeutic-behavioral intervention for functional abdominal pain and irritable bowel syndrome in childhood: A randomized controlled trial. *Eur. J. Pediatr.* **172**, 1043–1051 (2013).
 168. Vlieger, A. M., Menko-Frankenhuis, C., Wolfkamp, S. C. S., Tromp, E. & Benninga, M. A. Hypnotherapy for children with functional abdominal pain or irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* **133**, 1430–6 (2007).

169. Gulewitsch, M. D. & Schlarb, A. A. Comparison of gut-directed hypnotherapy and unspecific hypnotherapy as self-help format in children and adolescents with functional abdominal pain or irritable bowel syndrome: A randomized pilot study. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **29**, 1351–1360 (2017).
170. Pas, R. *et al.* Pain Neuroscience Education for Children with Functional Abdominal Pain Disorders: A Randomized Comparative Pilot Study. *J. Clin. Med.* **9**, 1797 (2020).
171. Weydert, J. A. *et al.* Evaluation of guided imagery as treatment for recurrent abdominal pain in children: A randomized controlled trial. *BMC Pediatr.* **6**, 1–10 (2006).
172. Youssef, N. N., van Tilburg, M. A., Matta, E. N., Langseder, A. L. & Whitehead, W. E. Feasibility and efficacy of pilot study investigating a school nurse administered guided imagery program for childhood functional abdominal pain. *Gastroenterology* **136**, 156–157 (2009).
173. Rutten, J. M. T. M. *et al.* Home-based hypnotherapy self-exercises vs individual hypnotherapy with a therapist for treatment of pediatric irritable bowel syndrome, functional abdominal pain, or functional abdominal pain syndrome a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* **171**, 470–477 (2017).
174. Van Tilburg, M. A. L. *et al.* Audio-recorded guided imagery treatment reduces functional abdominal pain in children: A pilot study. *Pediatrics* **124**, (2009).
175. Green, J., Barabasz, A., Barrett, D. & Montgomery, G. Forging ahead : The 2003 APA division 30 definition of hypnosis. *Int. J. Clin. Exp. Hypn.* **53**, 259–64 (2005).
176. Vlieger, A. M., Rutten, J. M. T. M., Govers, A. M. A. P., Frankenhuis, C. & Benninga, M. A. Long-term follow-up of gut-directed hypnotherapy vs. standard care in children with functional abdominal pain or irritable bowel syndrome. *Am. J. Gastroenterol.* **107**, 627–31 (2012).
177. Rexwinkel, R. *et al.* Long-term follow-up of gut-directed hypnotherapy self-exercises at home using CD versus individual therapy by qualified therapists in children with irritable bowel syndrome or functional abdominal pain (syndrome).
178. Alfvén, G. & Lindstrom, A. A new method for the treatment of recurrent abdominal pain of prolonged negative stress origin. *Acta Paediatr.* **96**, 76–81 (2007).
179. Bonnert, M. *et al.* Internet-Delivered Cognitive Behavior Therapy for Adolescents With Irritable Bowel Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *Am. J. Gastroenterol.* **112**, 152–162 (2017).
180. van der Veek, S. M. C., Derkx, B. H. F., Benninga, M. A., Boer, F. & de Haan, E. Cognitive Behavior Therapy for Pediatric Functional Abdominal Pain: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics* **132**, e1163–e1172 (2013).
181. Wassom, M. C., Schurman, J. V., Friesen, C. A. & Rapoff, M. A. A pilot study of 'gutstrong' for adolescents with functional gastrointestinal disorders. *Clin. Pract. Pediatr. Psychol.* **1**, 201–213 (2013).
182. Cunningham, N. R. *et al.* Cognitive Behavior Therapy Tailored to Anxiety Symptoms Improves Pediatric Functional Abdominal Pain Outcomes: A Randomized Clinical Trial. *J. Pediatr.* **230**, 62-70.e3 (2021).
183. Groß, M. & Warschburger, P. Evaluation of a cognitive-behavioral pain management program for children with chronic abdominal pain: A randomized controlled study. *Int. J. Behav. Med.* **20**, 434–443 (2013).
184. Hicks, C. L., von Baeyer, C. L. & McGrath, P. J. Online psychological treatment for pediatric recurrent pain: a randomized evaluation. *J. Pediatr. Psychol.* **31**, 724–36 (2006).
185. Lalouni, M. *et al.* Clinical and Cost Effectiveness of Online Cognitive Behavioral Therapy in Children with Functional Abdominal Pain Disorders. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* (2018).
186. Nieto, R., Boixadós, M., Ruiz, G., Hernández, E. & Huguet, A. Effects and experiences of families following a web-based psychosocial intervention for children with functional abdominal pain and their parents: A mixed-methods pilot randomized controlled trial. *J. Pain Res.* **12**, 3395–3412 (2019).

187. Robins, P. M., Smith, S. M., Glutting, J. J. & Bishop, C. T. A randomized controlled trial of a cognitive-behavioral family intervention for pediatric recurrent abdominal pain. *J. Pediatr. Psychol.* **30**, 397–408 (2005).
188. Sanders, M. R. *et al.* Cognitive-Behavioral Treatment of Recurrent Nonspecific Abdominal Pain in Children: An Analysis of Generalization, Maintenance, and Side Effects. *J. Consult. Clin. Psychol.* **57**, 294–300 (1989).
189. Sanders, M. R., Shepherd, R. W., Cleghorn, G. & Woolford, H. The Treatment of Recurrent Abdominal Pain in Children: A Controlled Comparison of Cognitive-Behavioral Family Intervention and Standard Pediatric Care. *J. Consult. Clin. Psychol.* **62**, 306–314 (1994).
190. Duarte, M. A. *et al.* Treatment of nonorganic recurrent abdominal pain: Cognitive-behavioral family intervention. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **43**, 59–64 (2006).
191. Levy, R. L. *et al.* Brief telephone-delivered cognitive-behavioral therapy targeted to parents of children with functional abdominal pain: a randomized controlled trial. *Pain* **158**, 618–628 (2017).
192. Levy, R. L. *et al.* Cognitive-behavioral therapy for children with functional abdominal pain and their parents decreases pain and other symptoms. *Am. J. Gastroenterol.* **105**, 946–956 (2010).
193. Walker, L. S. *et al.* Internet-delivered cognitive behavioral therapy for youth with functional abdominal pain: a randomized clinical trial testing differential efficacy by patient subgroup. *Pain* (2021). doi:10.1097/j.pain.0000000000002288
194. Warschburger, P. *et al.* Do Children With Functional Abdominal Pain Benefit More From a Pain-Specific Cognitive-Behavioral Intervention Than From an Unspecific Attention Control Intervention? Results of a Randomized Controlled Trial. *Am. J. Gastroenterol.* **116**, 1322–1335 (2021).
195. Ingo, C. Auswirkungen osteopathischer Behandlung bei Kindern mit funktionellen Bauchschmerzen: Eine klinische Studie mit 32 Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 18 Jahren. (2019).
196. Wallander, J. L., Madan-Swain, A., Klapow, J. & Saeed, S. A randomised controlled trial of written self-disclosure for functional recurrent abdominal pain in youth. *Psychol. Heal.* **26**, 433–447 (2011).
197. Evans, S. *et al.* Iyengar yoga for adolescents and young adults with irritable bowel syndrome. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **59**, 244–253 (2014).
198. Korterink, J. J., Ockeloen, L. E., Hilbink, M., Benninga, M. A. & Deckers-Kocken, J. M. Yoga Therapy for Abdominal Pain-Related Functional Gastrointestinal Disorders in Children: A Randomized Controlled Trial. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **63**, 481–487 (2016).
199. Kuttner, L. *et al.* A randomized trial of yoga for adolescents with irritable bowel syndrome. *Pain Res Manag.* **11**, 217–24 (2006).
200. Vlieger, A., Blink, M., Tromp, E. & Benninga, M. Use of complementary and alternative medicine by pediatric patients with functional and organic gastrointestinal diseases: results from a multicenter survey. *Pediatrics* **122**, e446-51 (2008).
201. Humphreys, P. & Gervitz, R. Treatment of recurrent abdominal pain: components analysis of four treatment protocols. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **31**, 47–51 (2000).
202. Schurman, J. V., Wu, Y. P., Grayson, P. & Friesen, C. A. A pilot study to assess the efficacy of biofeedback-assisted relaxation training as an adjunct treatment for pediatric functional dyspepsia associated with duodenal eosinophilia. *J. Pediatr. Psychol.* **35**, 837–847 (2010).
203. Kovacic, K. *et al.* Neurostimulation for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in adolescents: a randomised, double-blind, sham-controlled trial. *Lancet. Gastroenterol. Hepatol.* **2**, 727–737 (2017).
204. Horst, S. *et al.* Predicting Persistence of Functional Abdominal Pain From Childhood Into Young Adulthood. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **12**, 2026–2032 (2014).
205. Dengler-Crish, C., Horst, S. & Walker, L. Somatic complaints in childhood functional abdominal pain are associated with functional gastrointestinal disorders in

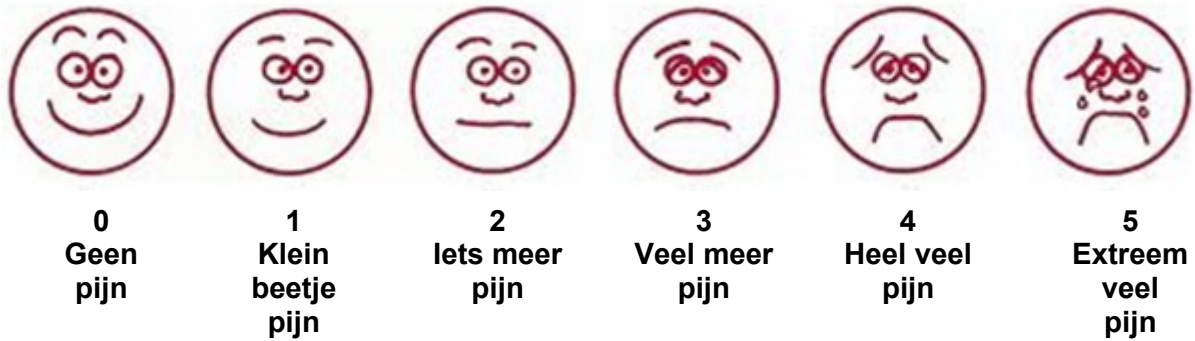
- adolescence and adulthood. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **52**, 162–5 (2011).
206. Walker, L. S., Dengler-Crish, C. M., Rippel, S. & Bruehl, S. Functional abdominal pain in childhood and adolescence increases risk for chronic pain in adulthood. *Pain* **150**, 568–572 (2010).
 207. Ramchandani, P., Fazel, M., Stein, A., Wiles, N. & Hotopf, M. The impact of recurrent abdominal pain: predictors of outcome in a large population cohort. *Acta Paediatr.* **96**, 697–701 (2007).
 208. Lisman-van Leeuwen, Y., Spee, L., Benninga, M., Bierma-Zeinstra, S. & Berger, M. Prognosis of abdominal pain in children in primary care- a prospective cohort study. *Ann. Fam. Med.* **11**, 238–44 (2013).
 209. Gieteling, M., Bierma-Zeinstra, S., Lisman-van Leeuwen, Y., Passchier, J. & Berger, M. Prognostic factors for persistence of chronic abdominal pain in children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **52**, 154–61 (2011).
 210. Walker, L., Sherman, A., Bruehl, S., Garber, J. & Smith, C. Functional abdominal pain patient subtypes in childhood predict functional gastrointestinal disorders with chronic pain and psychiatric comorbidities in adolescence and adulthood. *Pain* **153**, 1798–806 (2012).
 211. Pace, F. *et al.* Family history of irritable bowel syndrome is the major determinant of persistent abdominal complaints in young adults with a history of pediatric recurrent abdominal pain. *World J. Gastroenterol.* **12**, 3874–7 (2006).
 212. <http://www.nvavg.nl/upload/diverse-publicaties/zorgaanbod-van-de-avg---digitale-versie-website.pdf>. (2012).
 213. Haveman, M. *et al.* Ageing and health status in adults with intellectual disabilities: results of the European POMONA II study. *J. Intellect. Dev. Disabil.* **36**, 49–60 (2011).
 214. Böhmer, C., Taminiau, J., Klinkenberg-Knol, E. & Meuwissen, S. The prevalence of constipation in institutionalized people with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res* **45**, 212–18 (2001).
 215. Böhmer, C. *et al.* The prevalence of gastroesophageal reflux disease in institutionalized intellectually disabled individuals. *Am J Gastroenterol* **94**, 804–10 (1999).
 216. Braam, W. *et al.* *Medische zorg voor patiënten met een verstandelijke beperking*. (2014).
 217. Tomlinson, D., von Baeyer, C., Stinson, J. & Sung, L. A systematic review of faces scales for the self-report of pain intensity in children. *Pediatrics* **126**, e1168-98 (2010).
 218. Uusijärvi, A. *et al.* Combining Rome III criteria with alarm symptoms provides high specificity but low sensitivity for functional gastrointestinal disorders in children. *Acta Paediatr.* (2018). doi:10.1111/apa.14297
 219. Dengler-Crish, C. M., Horst, S. N. & Walker, L. S. Somatic complaints in childhood functional abdominal pain are associated with functional gastrointestinal disorders in adolescence and adulthood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **52**, 162–5
 220. Stordal, K., Nygaard, E. & Bentsen, B. Recurrent abdominal pain: a five-year follow-up study. *Acta Paediatr.* **94**, 234–6 (2005).
 221. Lindley, K., Glaser, D. & Milla, P. Consumerism in healthcare can be detrimental to child health: lessons from children with functional abdominal pain. *Arch. Dis. Child.* **90**, 335–7 (2005).
 222. Crushell, E. *et al.* Importance of parental conceptual model of illness in severe recurrent abdominal pain. *Pediatrics* **112**, 1368–72 (2003).
 223. Campo, J. *et al.* Adult outcomes of pediatric recurrent abdominal pain: do they just grow out of it? *Pediatrics* **108**, e1–e1 (2001).
 224. Croffie, J., Fitzgerald, J. & Chong, S. Recurrent abdominal pain in children-a retrospective study of outcome in a group referred to a pediatric gastroenterology practice. *Clin. Pediatr. (Phila)*. **39**, 267–274 (2000).
 225. Hyams, J., Sylvester, F., Zeiter, D., Justinich, C. & Lerer, T. Dyspepsia in children and adolescents: a prospective study. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **4**, 413–8 (2000).
 226. Walker, L. S., Guite, J. W., Duke, M., Barnard, J. A. & Greene, J. W. Recurrent

- abdominal pain: A potential precursor of irritable bowel syndrome in adolescents and young adults. *J. Pediatr.* **132**, 1010–1015 (1998).
227. Hotopf, M., Carr, S., Mayou, R., Wadsworth, M. & Wessely, S. Why do children have chronic abdominal pain, and what happens to them when they grow up? Population based cohort study. *BMJ* **316**, 1196–1200 (1998).
 228. Borge, A., Nordhagen, R., Moe, B., Botten, G. & Bakketeig, L. Prevalence and persistence of stomach ache and headache among children. Follow-up of a cohort of Norwegian children from 4 to 10 years of age. *Acta Paediatr.* **83**, 433–7 (1994).
 229. Oymar, K., Fluge, G. & Rosendahl, K. Recurrent abdominal pain: a prospective study of 68 children. *Tidsskr Nor Laegeforen* **113**, 2566–8 (1993).
 230. Christensen, M. F. & Mortensen, O. Long-term prognosis in children with recurrent abdominal pain. *Arch. Dis. Child.* **50**, 110–4 (1975).
 231. Apley, J. & Hale, B. Children with recurrent abdominal pain: how do they grow up? *Br. Med. J.* **3**, 7–9 (1973).
 232. Dahl, L. & Haahr, J. Recurrent abdominal pain in children. *Ugeskr Laeger* **131**, 1509–12 (1969).
 233. Horst, S. *et al.* Predicting persistence of functional abdominal pain from childhood into young adulthood. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **12**, 2026–32 (2014).
 234. Walker, L. & Heflinger, C. Quality of life predictors of outcome in pediatric abdominal pain patients: findings at initial assessment and 5-year follow-up. in *Measuring health related quality of life in children and adolescents: Implications for research and practice.* (ed. Drotar, D.) 237–52 (Lawrence Erlbaum Associates, 1998).
 235. Bury, R. A study of 111 children with recurrent abdominal pain. *Aust Paediatr J* **23**, 117–9 (1987).
 236. Magni, G., Pierri, M. & Donzelli, F. Recurrent abdominal pain in children: a long term follow-up. *Eur. J. Pediatr.* **146**, 72–4 (1987).
 237. Stickler, G. & Murphy, D. Recurrent abdominal pain. *Am J Dis Child* **133**, 486–9 (1979).
 238. Liebman, W. Recurrent abdominal pain in children: a retrospective survey of 199 patients. *Clin Pediatr* **17**, 149–53 (1978).
 239. Levy, R., Langer, S. & Whitehead, W. Social learning contributions to the etiology and treatment of functional abdominal pain and inflammatory bowel disease in children and adults. *World J Gastroenterol* **13**, 2397–2403 (2007).
 240. Olde Hartman, T., Woutersen-Koch, H. & Van der Horst, H. Medically unexplained symptoms: evidence, guidelines, and beyond. *Br. J. Gen. Pract.* **63**, 625–6 (2013).
 241. Vlieger, A., Menko-Frankenhuis, C., Wolfkamp, S., Tromp, E. & Benninga, M. Hypnotherapy for children with functional abdominal pain or irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* **133**, 1430–6 (2007).
 242. van der Veek, S., Derkx, B., Benninga, M., Boer, F. & de Haan, E. Cognitive behavior therapy for pediatric functional abdominal pain: a randomized controlled trial. *Pediatrics* **132**, e1163-72 (2013).
 243. Lowén, M. *et al.* Effect of hypnotherapy and educational intervention on brain response to visceral stimulus in the irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **37**, 1184–97 (2013).
 244. Rutten, J. *et al.* Gut-directed hypnotherapy in children with irritable bowel syndrome or functional abdominal pain (syndrome): a randomized controlled trial on self exercises at home using CD versus individual therapy by qualified therapists. *BMC Pediatr.* **14**, 140 (2014).
 245. Campo, J. Annual research review: functional somatic symptoms and associated anxiety and depression--developmental psychopathology in pediatric practice. *J. Child Psychol. Psychiatry.* **53**, 575–92 (2012).
 246. de Jong, L., de Roos, C. & van Rood, Y. Behandeling van medisch onverklaarde lichamelijke klachten bij jongeren: II. Behandeling. *Kind en Adolesc. Prakt.* **4**, 123–132 (2005).
 247. de Jong, L., de Roos, C. & van Rood, Y. Behandeling van medisch onverklaarde

lichamelijke klachten bij jongeren: I. De intake. *Kind en Adolesc. Prakt.* **4**, 75–89 (2005).

6. BIJLAGEN

6.1. Buikpijndagboek



Bovenstaande pijninstrument is de Nederlandse vertaling van Wong-Baker Faces Pain Rating Scale. Dit is een gevalideerd instrument om pijn te meten bij kinderen en adolescenten en is eenvoudig te gebruiken in de praktijk.²¹⁷

Buikpijndagboek van: _____

Datum van: _____ - _____ - _____ tot: _____ - _____ - _____

Dag	Datum	Hoe erg was je pijn (welk gezichtje past het best, kies een gezichtje tussen 0 – 5)?	Hoe lang duurde de buikpijn in totaal vandaag?	Hoeveel last had je van een opgeblazen gevoel? (kies een cijfer tussen 0 – 10) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- Geen-----Matig-----Heel erg	Hoeveel last had je van winderigheid?	Had je last van andere klachten?	Welke medicijnen heb je gebruikt voor de klachten?
Maandag			<input type="checkbox"/> Geen last <input type="checkbox"/> <10 minuten <input type="checkbox"/> 10 tot 30 min. <input type="checkbox"/> ½ tot 2 uur <input type="checkbox"/> 2 tot 4 uur <input type="checkbox"/> > 4 uur			<input type="checkbox"/> Verminderde of slechte eetlust <input type="checkbox"/> Misselijkheid <input type="checkbox"/> Overgeven <input type="checkbox"/> Hoofdpijn <input type="checkbox"/> Koorts <input type="checkbox"/> Anders, namelijk: _____	
Dinsdag			<input type="checkbox"/> Geen last <input type="checkbox"/> <10 minuten <input type="checkbox"/> 10 tot 30 min. <input type="checkbox"/> ½ tot 2 uur <input type="checkbox"/> 2 tot 4 uur <input type="checkbox"/> > 4 uur			<input type="checkbox"/> Verminderde of slechte eetlust <input type="checkbox"/> Misselijkheid <input type="checkbox"/> Overgeven <input type="checkbox"/> Hoofdpijn <input type="checkbox"/> Koorts <input type="checkbox"/> Anders, namelijk: _____	

Dag	Datum	Hoe erg was je pijn (welk gezichtje past het best, kies een gezichtje tussen 0 – 5)?	Hoe lang duurde de buikpijn in totaal vandaag?	Hoeveel last had je van een opgeblazen gevoel?	Hoeveel last had je van winderigheid?	Had je last van andere klachten?	Welke medicijnen heb je gebruikt voor de klachten?
Woensdag			<input type="checkbox"/> Geen last <input type="checkbox"/> <10 minuten <input type="checkbox"/> 10 tot 30 min. <input type="checkbox"/> ½ tot 2 uur <input type="checkbox"/> 2 tot 4 uur <input type="checkbox"/> > 4 uur			<input type="checkbox"/> Verminderde of slechte eetlust <input type="checkbox"/> Misselijkheid <input type="checkbox"/> Overgeven <input type="checkbox"/> Hoofdpijn <input type="checkbox"/> Koorts <input type="checkbox"/> Anders, namelijk: _____	
Donderdag			<input type="checkbox"/> Geen last <input type="checkbox"/> <10 minuten <input type="checkbox"/> 10 tot 30 min. <input type="checkbox"/> ½ tot 2 uur <input type="checkbox"/> 2 tot 4 uur <input type="checkbox"/> > 4 uur			<input type="checkbox"/> Verminderde of slechte eetlust <input type="checkbox"/> Misselijkheid <input type="checkbox"/> Overgeven <input type="checkbox"/> Hoofdpijn <input type="checkbox"/> Koorts <input type="checkbox"/> Anders, namelijk: _____	
Vrijdag			<input type="checkbox"/> Geen last <input type="checkbox"/> <10 minuten <input type="checkbox"/> 10 tot 30 min. <input type="checkbox"/> ½ tot 2 uur <input type="checkbox"/> 2 tot 4 uur <input type="checkbox"/> > 4 uur			<input type="checkbox"/> Verminderde of slechte eetlust <input type="checkbox"/> Misselijkheid <input type="checkbox"/> Overgeven <input type="checkbox"/> Hoofdpijn <input type="checkbox"/> Koorts <input type="checkbox"/> Anders, namelijk: _____	

Zaterdag			<input type="checkbox"/> Geen last <input type="checkbox"/> <10 minuten <input type="checkbox"/> 10 tot 30 min. <input type="checkbox"/> ½ tot 2 uur <input type="checkbox"/> 2 tot 4 uur <input type="checkbox"/> > 4 uur			<input type="checkbox"/> Verminderde of slechte eetlust <input type="checkbox"/> Misselijkheid <input type="checkbox"/> Overgeven <input type="checkbox"/> Hoofdpijn <input type="checkbox"/> Koorts <input type="checkbox"/> Anders, namelijk: _____	
Zondag			<input type="checkbox"/> Geen last <input type="checkbox"/> <10 minuten <input type="checkbox"/> 10 tot 30 min. <input type="checkbox"/> ½ tot 2 uur <input type="checkbox"/> 2 tot 4 uur <input type="checkbox"/> > 4 uur			<input type="checkbox"/> Verminderde of slechte eetlust <input type="checkbox"/> Misselijkheid <input type="checkbox"/> Overgeven <input type="checkbox"/> Hoofdpijn <input type="checkbox"/> Koorts <input type="checkbox"/> Anders, namelijk: _____	

6.2. Poepdagboek

Poepdagboek van: _____

Datum poepdagboek van: _____ - _____ - _____ tot: _____ - _____ - _____

Vorm = score 1 – 7 van de 'Bristol Stoelgangkaart', zie [volgende pagina](#).

Tijd = tijd van poepen

		<i>1^e keer poepen</i>	<i>2^e keer poepen</i>	<i>3^e keer poepen</i>	<i>4^e keer poepen</i>	<i>5^e keer Poepen</i>	<i>6^e keer poepen</i>	<i>7^e keer poepen</i>
Maandag	Vorm:							
	Tijd:							
Dinsdag	Vorm:							
	Tijd:							
Woensdag	Vorm:							
	Tijd:							
Donderdag	Vorm:							
	Tijd:							
Vrijdag	Vorm:							
	Tijd:							
Zaterdag	Vorm:							
	Tijd:							
Zondag	Vorm:							
	Tijd:							

6.3. Bristol ontlastingschaal

Type 1		Losse harde keutels, zoals noten (moeilijk uit te scheiden)
Type 2		Als een worst, maar klonterig
Type 3		Als een worst, maar met barstjes aan de buitenkant
Type 4		Als een worst of slang, glad en zacht
Type 5		Zachte keutels met duidelijke randen (makkelijk uit te scheiden)
Type 6		Zachte stukjes met gehavende randen, een papperige uitscheiding
Type 7		Waterig, geen vaste stukjes. Helemaal vloeibaar

6.4. Karakteristieken en resultaten geïnccludeerde studies

6.4.1 Karakteristieken en resultaten geïnccludeerde studies uitgangsvraag 3:

Wat is de aanvullende diagnostische waarde van onderstaande onderzoeken bij het stellen van de diagnose functionele buikpijn bij kinderen tussen 4 en 18 jaar?

- a. Bloedonderzoek: BSE, volledig bloedbeeld (incl. differentiatie), CRP, ALAT, ASAT, gammaGT, creatinine, totaal bilirubine, amylase, lipase, coeliakiescreening, (voedings)allergie-onderzoek**

Study	Method	Participants	Intervention(s) and outcome measures	Results	Remarks
El- Chammas ⁵¹ (2013)	<p><u>Design</u> Prospective, partly retrospective</p> <p><u>Source of funding</u> Unknown</p> <p><u>Setting</u> Outpatient Pediatric Gastroenterology clinic, at the Children's Hospital of Wisconsin (CHW).</p> <p><u>Sample size</u> 606 patients</p> <p><u>Duration</u> 2005-2008</p>	<p><u>Eligibility criteria</u> Patients with functional gastrointestinal disorders (abdominal pain for at least 1 month and no evidence of organic disease) were compared with patients diagnosed with Crohn's disease confirmed by mucosal biopsies.</p> <p><u>Patient characteristics</u> 128 patients with CD and 478 patients with FGIDs. Median age at diagnosis: CD 13 (12-15) years FGIDs 11 (9-14) years</p>	<p>History and symptoms at initial presentation. Blood tests included complete blood count, albumin, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, and erythrocyte sedimentation rate.</p> <p><u>Objective</u> To compare history and symptoms at initial presentation of patients with chronic abdominal pain and Crohn's disease.</p>	<p>Anemia (SE: 52%, SP: 94%), haematochezia (SE: 48%, SP: 90%), and weight loss (SE: 83%, SP: 67%) were most predictive of CD (cumulative sensitivity of 94%)</p>	<p><u>Limitation</u> Additional data regarding demographics, symptom history, blood tests, mucosal biopsies, and follow-up visits were obtained retrospectively from systematic chart reviews.</p>
Uursijärvi ²¹⁸ (2018)	<p><u>Design</u> Prospective, partly retrospective</p> <p><u>Source of funding</u> This study was supported by the</p>	<p><u>Eligibility criteria</u> Children aged four years to 17 years of age who were referred to, or seeking, secondary or tertiary care because of gastrointestinal complaints were invited</p>	<p>Positive Rome III symptom criteria + negative alarm symptoms + faecal calprotectin (<100 Ig/g) and serum immunoglobulin-A-transglutaminase antibodies</p>	<p>Positive Rome III symptom criteria + negative alarm symptoms: sensitivity 0.15 and specificity 0.90.</p> <p>Positive Rome III</p>	<p><u>Limitations</u> Questionnaires were completed by the child or parent, and provided the basis for the Rome III diagnosis and alarm symptoms in this study, which limits valid results.</p>

	<p>Swedish Medical Society and the Bengt Ihre Foundation.</p> <p><u>Setting</u> Seven paediatric outpatient centres. The clinics were based at four secondary centres, in Huddinge, Nacka, Liljeholmen and Sodertalje, and at three tertiary centres at Solna University Hospital, Huddinge University Hospital and Sachs' Children's Hospital.</p> <p><u>Sample size</u> 258 patients</p> <p><u>Duration</u> January 2013 – May 2014</p>	<p>to participate in the study at their initial visit.</p> <p><u>Patient characteristics</u> 258 children (female: 55%, median: 10.8 years, range: 4.0-17.8).</p>	<p>(IgA-TGA ab) <i>versus</i> Positive Rome III symptom criteria + negative alarm symptoms.</p> <p><u>Objective</u> Discriminate between functional and organic disease.</p>	<p>symptom criteria + negative alarm symptoms + faecal calprotectin (<100 lg/g) and negative serum IgA-TGA ab: sensitivity of 0.15 specificity of 0.89.</p> <p>Laboratory tests (i.e. faecal calprotectin and serum immunoglobulin-A-transglutaminase antibodies) did not discriminate well between organic and functional diagnoses.</p>	
--	---	---	--	--	--

Zeevenhooven (2020)	<p><u>Design</u> Retrospective cohort study.</p> <p><u>Source of funding</u> No funding.</p> <p><u>Setting</u> St. Antonius Hospital Nieuwegein and Maasstad Hospital Rotterdam</p> <p><u>Sample size</u> 853 patients</p> <p><u>Duration</u> January 2012-January 2017</p>	<p><u>Eligibility criteria</u> Children aged 4-18 years with chronic abdominal pain for >2 months, in whom fecal calprotectin was measured.</p> <p>Children with incomplete medical charts, a definite diagnosis of IBD before the first collection of fecal calprotectin, or patients who received a diagnosis of lactose intolerance were excluded.</p> <p><u>Patient characteristics</u> 853 children (functional, n = 751; organic, n = 102) age (mean ± SD): functional, 10.8 ±3.7; organic, 11.5±3.8 years</p> <p>Alarm symptoms according to Rome III/IV criteria.</p>	<p><u>Full screenings workup</u> (blood parameters (Hb, CRP, ESR), antiTG, fecal calprotectin, G. Lamblia) vs. <i>limited workup</i> (without most often used blood parameters (Hb, CRP, ESR))</p> <p><u>Objective</u> To assess the diagnostic value of both workups to discriminate a functional from an organic cause of chronic abdominal pain (Rome IV criteria).</p>	<p>Comparing the 2 different strategies demonstrated that the <i>limited workup</i> was accurate in distinguishing a functional from an organic cause for chronic abdominal pain (sensitivity, 88%; 95% CI, 81-93). Adding Hb, CRP, and ESR (<i>full workup</i>) resulted in a slightly increased accuracy (sensitivity, 90%; 95% CI, 83-95).</p>	<p><u>Limitation</u> The retrospective nature of this study is subject to publication bias and other biases.</p>
---------------------	---	--	--	---	--

- b. Urineonderzoek: sediment, stick, bacteriële kweek**
- c. Fecesonderzoek: Triple Feces Test, PCR, Calprotectine, H. pylori**
- d. Radiologisch onderzoek: X-BOZ, echo abdomen**

Study	Method	Participants	Intervention(s) and outcome measures	Results	Remarks
Schmidt ⁶⁴ (1993)	<p><u>Design</u> Evaluation/ management study</p> <p><u>Source of funding</u> Unknown</p> <p><u>Setting</u> Hospital, Cincinnati</p> <p><u>Sample size</u> 57 patients</p> <p><u>Duration</u> The study was last to two years (1989-1991) but was discontinued after one year, since no abnormal ultrasonograms related to the patients pain were found in this group in the first year.</p> <p>One year after the study's completion all the medical records of the patients were reviewed.</p>	<p><u>Eligibility criteria</u> All patients referred to a hospital with the diagnosis of chronic (recurrent) abdominal pain between March 1, 1989 and February 28, 1991, were eligible.</p> <p><u>Patient characteristics</u> Of the 43 respondents who completed a patient questionnaire 25 (70%) had pain lasting longer than three months. The age range was 5 to 17 years. 80% of the patients had at least three episodes of pain that inhibited normal activity.</p>	<p>Abdominal and pelvic sonography with Acuson 128.</p> <p>Letters were sent to the referring physicians three to six weeks after sonography.</p> <p>The medical records of the patients whose physicians did not respond to the questionnaire and the records of the patients who were reported lost to follow- up by their pediatricians were reviewed.</p> <p><u>Objective</u> Assessing the value of sonography in CAP in children</p>	<p>57 patients were referred for sonography with the diagnosis of chronic abdominal pain (CAP): 56 had no significant abnormality on the sonogram.</p> <p><u>Follow-up</u> 17 (43%) patients had no longer pain after three to six months, 11 patients had still pain, but in 4 of these patients it was controlled. No records of illness associated with abdominal pain was found.</p>	<p><u>Limitation</u> Patient characteristics were available from 25 patients only (patient questionnaire). It is unclear if these patients had a sonogram.</p> <p>Unclear if medical records were completed.</p>

e. **Endoscopie: gastro-/coloscopie**

Study	Method	Participants	Intervention(s) and outcome measures	Results	Remarks
Puzanovova ⁶⁶ (2008)	<u>Design</u> Prospective <u>Source of funding</u> Unknown <u>Setting</u> Pediatric Gastroenterology Clinic at Vanderbilt Children's Hospital, which attracts patients from Tennessee and adjacent states <u>Sample size</u> 461 <u>Duration</u> Unknown	<u>Eligibility criteria:</u> Abdominal pain of at least 3 months' duration; no chronic illness, defined as any disease that has a prolonged course, does not resolve spontaneously, and rarely is completely cured (eg, diabetes, epilepsy, asthma); no known significant gastrointestinal disease (eg, Crohn disease, pancreatitis) by parent report at the time of referral. <u>Patient characteristics</u> Mean age: 11.87 years (SD = 2.5 y), 62% girls, 97% white race. 127 (28%) underwent EGD with biopsy. Complete biopsy results were available for 124 patients. Mean time from the first visit in our clinic to the first EGD was 37.7 days.	Biopsy results from the first EGD performed after the patient's initial medical evaluation were used. Positive biopsy scores were based on the following findings; for the esophagus: marked basal layer hyperplasia, vascular ectasia, and numerous intraepithelial eosinophiles or lymphocytes; for gastric antrum or fundus: lymphoid aggregates; for duodenum: crypt hyperplasia, moderate or marked villous atrophy, or increased intraepithelial lymphocytes. Gastrointestinal symptoms were assessed with the Children's Somatization Inventory. Depressive symptoms were assessed with the Children's Depression Inventory. Children's self-reported difficulty in physical and psychosocial functioning caused by physical health during the previous 2 weeks was assessed by the Functional Disability Inventory.	Biopsy results were negative at all sites for 34.7% of patients (n=43), equivocal for 20.2% (n=25), and positive at 1 or more sites for 45.2% (n=56). Upper abdominal symptoms, sex, stress, and depressive symptoms predict positive EGD biopsy findings in patients with chronic abdominal pain. The mean upper abdominal symptom severity score was 12.39 in those who underwent esophagogastroduodenoscopy (EGD) versus 10.78 in those who did not undergo EGD (p=0.02). Boys were more likely than girls to have positive biopsy results (56.6% vs 36.6%, p<0.03) because of the higher rate of positive esophageal biopsy results (47.2% vs 26.8%, p<0.04). Among boys, vomiting (p<0.02) and family stress (p<0.04) predicted positive esophageal biopsy findings. Among girls, depressive symptoms predicted positive biopsy findings (p=0.015).	<u>Limitation</u> -

			<p>Accumulation of family stressors was assessed by parent report on the Family Inventory of Life Events.</p> <p><u>Objective</u> Identify symptoms and psychosocial factors that predicted referral for esophagogastroduodenoscopy (EGD) and discriminated between patients with positive versus negative biopsy findings.</p>		
Thakkar ⁶⁷ (2009)	<p><u>Design</u> Retrospective cross-sectional study.</p> <p><u>Source of funding</u> Unknown</p> <p><u>Setting</u> Texas Children's Hospital (TCH) in Houston, TX, and Children's Hospital of The King's Daughters (CHKD) in Norfolk, VA</p> <p><u>Sample size</u> 1191</p> <p><u>Duration</u></p>	<p><u>Eligibility criteria</u> Children who had oesophagogastroduodenoscopy (OGD) for the primary indication of abdominal pain.</p> <p>Procedures in patients with established IBD, celiac or ulcer disease were excluded because the cause of the abdominal pain in these cases is assumed to be known. Patients with a history of co-morbid medical or psychiatric conditions were also excluded.</p> <p><u>Patient characteristics</u> Mean age was 11.5 years.</p>	<p>Diagnostic yield was defined in this study based on gross oesophago-gastro-duodenoscopic (OGD) findings in procedure notes or histological changes in biopsy reports, and defined as having potential therapeutic or prognostic value.</p> <p>Alarm symptoms included involuntary weight loss, deceleration of linear growth, gastrointestinal blood loss, significant vomiting, chronic severe diarrhoea or family history of IBD</p> <p><u>Objective</u> Examine the diagnostic yield of OGD with biopsy in the evaluation of abdominal pain and to describe the endoscopic and histological findings in</p>	<p>Overall, OGD was diagnostic in 454 (38.1%) of the 1191 procedures</p> <p>Associated with increased diagnostic yield: <i>Male patients</i> 43.4% vs. 34.6%; $P < 0.01$</p> <p><i>Older age</i> 11.8±3.7 vs. 11.3±4.1 yrs; $P = 0.02$</p> <p><i>CRP</i> 26 patients, including 13 (50%) patients with reflux oesophagitis, five (19%) with peptic ulcers, two (8%) with Crohn's disease, two (8%) with H. pylori infections and one (4%) with EO.</p> <p><i>Vomiting</i></p>	<p><u>Limitation</u> As the study only examined children who underwent endoscopy for abdominal pain, there is a possibility of selection bias towards those with more severe abdominal pain.</p> <p>The accuracy of the data depends upon the degree of completion and validity of the physician's documentation.</p>

	Jan 2002 – June 2005		patients undergoing OGD for abdominal pain of unclear aetiology.	19 children, including 11 (58%) with reflux oesophagitis, three (16%) with EO, one (5%) with hiatal hernia, one (5%) with peptic ulcer and one (5%) with Crohn's disease Patients with one or more alarm symptoms did not have a significantly higher diagnostic yield than those without (38.8% vs. 35.7%; $P = 0.32$).	
Bonilla ⁶⁸ (2011)	<p><u>Design</u> Evaluation/management study.</p> <p><u>Source of funding</u> Unknown</p> <p><u>Setting</u> Tertiary hospital</p> <p><u>Sample size</u> 301</p> <p><u>Duration</u> Diagnoses assessed between January 2007 and December 2008.</p>	<p><u>Eligibility criteria</u> Patients diagnosed with functional abdominal pain (FAP), irritable bowel syndrome (IBS), and functional dyspepsia (FD). Families were contacted via telephone between 12 and 18 months after diagnosis and initiation of treatment of FGIDs to assess the child's symptoms.</p> <p><u>Patient characteristics</u> 203 of the 301 children agreed to participate (68% response rate). Mean age: 13.27 ± 3.77 years. FAP: 68 patients IBS: 92 patients FD: 53 patients</p>	<p>Endoscopic procedures, including upper gastrointestinal endoscopy and colonoscopy.</p> <p>A negative endoscopic procedure was defined as an endoscopy without pathological findings or the presence of subtle findings that were considered nonclinically relevant, did not change the management, and were reported as a "normal endoscopy" to the family.</p> <p><u>Objective</u> Evaluate the impact of obtaining normal endoscopies in the outcome of children with FGIDs.</p>	<p>A total of 67 (33%) patients underwent EGD, 24 (11.8%) patients had colonoscopy performed, and 20 (9.8%) patients had both procedures.</p> <p>Among patients with endoscopies, 61% reported abdominal pain. Among patients without endoscopies, 64% reported abdominal pain ($p=0.76$).</p> <p>Abdominal pain frequency ($p=0.13$), abdominal pain intensity ($p=0.97$), school absenteeism ($p=0.69$) and child's disability ($p=0.88$) were similar in those with and without endoscopies.</p>	<p><u>Limitation</u> Mean age of patients who refused to participate was 12.92 ± 4.22 years, which was not significantly different from the study group ($p=.95$). No further details are given.</p> <p>Children included in the study were referred for evaluation at a tertiary care center and as such may constitute a group with more severe FGIDs.</p>
Tam ⁶⁹ (2011)	<p><u>Design</u> Prospective</p>	<p><u>Eligibility criteria</u> 80 children fulfilling Rome III criteria of FD, who were referred for investigation</p>	<p>Independent predictors for positive (upper) endoscopic findings</p>	<p>Rome III recommendations of screening dyspeptic children for alarm features and investigation for H. pylori are effective to</p>	<p><u>Limitation</u> All of the study subjects underwent upper endoscopies</p>

	<p><u>Source of funding</u> Department of Surgery and the Chinese University of Hong Kong</p> <p><u>Setting</u> Outpatient clinic of a tertiary center</p> <p><u>Sample size</u> 80</p> <p><u>Duration</u> 30 months</p>	<p>of epigastric pain/discomfort.</p> <p><u>Patient characteristics</u> Aged 7-16, 23 boys and 57 girls. Mean symptoms duration 17.5 ±12 months (3–60).</p>	<p>Alarm features dyspepsia included gastrointestinal blood loss (by history, physical examination, and fecal occult blood), dysphagia, persistent vomiting, persistent right upper quadrant pain, nocturnal pain, family history of PUD, and involuntary weight loss.</p> <p><u>Objective</u> Investigate the effectiveness of Rome III guidelines to discriminate organic diseases from FD and to identify the predictors for positive endoscopic findings.</p>	<p>identify children who have a higher likelihood of organic diseases and require upper endoscopy before making a diagnosis of FD.</p> <p>9 of the 80 patients (11.3%) had experienced ≥1 of the alarm features.</p> <p>Five (6.3%) had organic diseases confirmed in upper endoscopy: duodenal ulcer (n = 2), duodenitis with erosion (n = 2), and gastritis with erosion (n = 1), 33.3% of children having alarm features had organic pathology, compared with 2.8% of those without (p<0.01).</p> <p>Children in the positive group (n=5) vs. children with negative endoscopic findings and suffering from FD (n=75), the positive group had male predominance (80% vs 25.3%, P < 0.01), higher prevalence of the presence of alarm features (60% vs 8%, P < 0.01), and higher prevalence of H pylori infection (80% vs 5.3%, P < 0.01).</p>	<p>regardless of the presence or absence of alarm features.</p>
<p>Thakkar⁷⁰ (2011)</p>	<p><u>Design</u> Prospective cross-sectional study.</p> <p><u>Source of funding</u></p>	<p><u>Eligibility criteria</u> Patients were screened prior to endoscopy according to the following inclusion criteria: (1) abdominal pain for 2 or more months without known</p>	<p>Change of management plans post endoscopy esophagogastroduodenoscopies (EGDs) and EGD/colonoscopy.</p> <p><u>Objective</u></p>	<p>Change of management plan in 61 (66.3%) patients.</p> <p>In 46 (75%) of these cases, management was changed as a direct result of endoscopic or histologic findings.</p>	<p><u>Limitation</u> As the study only examined children who underwent endoscopy for abdominal pain, there is a possibility of</p>

	<p>Study completed independent of financial support.</p> <p><u>Setting</u> Texas Children's Hospital (TCH) in Houston, TX.</p> <p><u>Sample size</u> 92</p> <p><u>Duration</u> From April 1, 2008 through April 1, 2009.</p>	<p>organic etiology as the primary indication for endoscopy, (2) no previous gastrointestinal endoscopic procedures, and (3) age between 4 and 18 years.</p> <p>They excluded procedures performed in patients with established IBD, celiac, or ulcer disease, because the cause of the abdominal pain in these cases is assumed to be known. We also excluded patients with significant comorbidities such as history of organ transplant, diabetes, cystic fibrosis, psychiatric disorders, and neurodevelopmental disorders.</p> <p><u>Patient characteristics</u> Mean age: 11.6 years Mean duration of abdominal pain prior to undergoing endoscopy: 92 weeks (median 52 weeks).</p>	<p>Examine the frequency of changes in immediate medical management resulting from endoscopy with biopsy evaluating CAP in children.</p>	<p>Overall, management changes included: reassurance in 17 cases, dietary changes in 6 cases, PPI trial in 11 cases, antispasmodic / anticholinergic medication trials in 4 cases, and food allergy testing in 4 cases.</p> <p>No significant association was found between management changes and type of histologic findings or presence of alarm symptoms.</p>	<p>selection bias towards those with more severe abdominal pain.</p>
Thakkar ⁷¹ (2014)	<p><u>Design</u> Prospective cohort study.</p> <p><u>Source of funding</u> Funded in full by AstraZeneca (AZ) Pharmaceutical</p>	<p><u>Eligibility criteria</u> Patients were screened prior to endoscopy according to the following inclusion criteria: (1) abdominal pain for 2 or more months without known organic etiology as the primary indication for endoscopy, (2) no previous gastrointestinal endoscopic procedures, and</p>	<p>Alarm symptoms according to Rome III criteria.</p> <p><u>Objective</u> Examine the diagnostic yield and clinical outcomes of specific diagnoses after EGD with biopsy.</p>	<p>EGD provided an accurate diagnosis for 109 children Reflux esophagitis (n =61), EoE (n = 13,), Eosinophilic gastroenteritis (n = 12), H pylori (n = 8), celiac disease (n = 4), Crohn's disease (n = 1), chemical gastritis (n</p>	<p><u>Limitation</u> The study design may lead to selection bias resulting in overestimation of the utility of EGD in CAP.</p> <p>Other non-invasive diagnostic tests (i.e. H.Pylori or Fecal</p>

	<p>Products Inc as an investigator-initiated research project.</p> <p><u>Setting</u> Texas Children's Hospital (TCH) in Houston, TX.</p> <p><u>Sample size</u> 290</p> <p><u>Duration</u> November 1, 2007 - March 1, 2010.</p>	<p>(3) age between 4 and 18 years.</p> <p>They excluded procedures performed in patients with established IBD, celiac, or ulcer disease, because the cause of the abdominal pain in these cases is assumed to be known. We also excluded patients with significant comorbidities such as history of organ transplant, diabetes, cystic fibrosis, psychiatric disorders, and neurodevelopmental disorders.</p> <p><u>Patient characteristics</u> 290 children (female: 66.1% (n = 193), mean age 11.9 years) who had EGD for the primary indication of CAP.</p> <p>Patients reported abdominal pain for mean duration of 58.6 weeks prior to undergoing endoscopy.</p>		<p>= 1), peptic ulcers (n = 3), hiatal hernia (n = 3), erosive esophagitis (n = 3).</p> <p>Patients with 1 or more alarm symptoms did not have a significantly higher diagnostic yield than those without (38.9% vs 33.8%, P = .43).</p> <p>Patients with ≥2 alarm symptoms (n = 125) had a higher diagnostic yield compared with patients with <2 alarm symptoms (45.0% vs 32.1%, P = .03).</p>	<p>Calprotectine) were not considered prior to the EGD.</p> <p>The funding source (AZ) had no role in the study design, data collection, analysis, or interpretation of the data for this manuscript.</p>
Akbulut ⁷² (2018)	<p><u>Design</u> Prospective cohort study.</p> <p><u>Source of funding:</u>? The authors declare no conflict of interest.</p> <p><u>Setting</u></p>	<p><u>Eligibility criteria</u> children who underwent EGD for the primary indication of chronic abdominal pain were included.</p> <p>Subjects with previous known organic diseases (such as inflammatory bowel disease, celiac disease, or peptic ulcer), with a history of corticosteroid</p>	<p><u>Objective</u> Examine the diagnostic yield of EGD with biopsy (at least two biopsies, from the esophagus, stomach (antrum) and the second part of the duodenum, were taken for all patients).</p>	<p>EGD provided an accurate diagnosis for 209 children H. pylori gastritis (n =131), reflux esophagitis (n =32), duodenal ulcer (n =23), erosive gastritis (n =11), gastric ulcer (n =7), eosinophilic esophagitis (n =2), eosinophilic</p>	<p><u>Limitation</u> The high prevalence of H. pylori may lead to selection bias resulting in overestimation of the utility of EGD in CAP.</p> <p>Other non-invasive diagnostic tests (i.e. H.Pylori of Fecal Calprotectine) were</p>

	<p>Kanuni Training and Research Hospital, Trabzon, Turkey</p> <p><u>Sample size</u> 372</p> <p><u>Duration:</u>?</p>	<p>or nonsteroidal anti-inflammatory drug use, with psychiatric disorders and/or neurological diseases (such as cerebral palsy), or who had previously undergone gastrointestinal endoscopy were excluded from the study.</p> <p><u>Patient characteristics</u> 372 children (female: n = 234 (62.9%), age range: 4–17 years; mean ± SD: 12.65 ±3.39 years, duration of abdominal: range: 3–120 months; mean ± SD: 15.11 ±16.20 months).</p> <p>Alarm symptoms according to Rome III criteria.</p>		<p>gastroenteritis (n =2), Crohn's disease (n =1).</p> <p>The diagnostic yield of EGD was 65.1% in patients with alarm symptoms and 45.2% in patients without alarm symptoms. Significantly greater diagnostic yield of EGD was determined in patients with alarm symptoms compared to those without (p = 0.001, OR = 2.26, 95% CI: 1.49–3.44)</p>	<p>not considered prior to the EGD.</p>
--	--	--	--	--	---

f. H2-ademtest

Study	Method	Participants	Intervention(s) and outcome measures	Results	Remarks
Wald (1982)	<p><u>Design</u> Prospective controlled double-blinded study</p> <p><u>Source of funding</u> Unknown</p> <p><u>Setting</u> General academic practice, private practice, academic center.</p> <p><u>Sample size</u> 40</p> <p><u>Duration</u> Unknown</p>	<p><u>Eligibility criteria</u> Children between 6 and 17 years of age with recurrent, intermittent abdominal pain of at least three months' duration. The abdominal pain had to be severe enough to interfere with their normal activity and prompt them to seek medical attention.</p> <p><u>Patient characteristics</u> -</p>	<p>Lactose malabsorption by breath hydrogen determinations after ingestion of lactose (2 gm/kg of body weight; maximum 50 gm). Lactose malabsorbers were retested with 12.5 gm lactose," lactose absorbers were retested with lactulose for ability to produce hydrogen.</p> <p><u>Objective</u> Evaluate the rote of lactose malabsorption in children with recurrent abdominal pain</p>	<p>12 children (30%) were lactose malabsorbers.</p> <p>Improvement rates of lactose malabsorbers and absorbers during lactose elimination were not significantly different as judged by their physicians and as determined by a 50% or more decrease in pain frequency.</p>	<p><u>Limitations</u> -</p>
Webster ⁷⁵ (1995)	<p><u>Design</u> Response to treatment was retrospective assessed.</p> <p><u>Source of funding</u> Unknown</p> <p><u>Setting</u> Children referred by primary care physicians</p> <p><u>Sample size</u> 137</p>	<p><u>Eligibility criteria</u> Children referred by primary care physicians for evaluation of recurrent abdominal pain of at least three months' duration.</p> <p><u>Patient characteristics</u> There were 53 males and 84 females, age ranged from 6 to 18 years (mean 9.64 ± sd 2.9)</p>	<p>Lactose hydrogen breath testing was performed after challenge with 1 g/kg lactose 10% aqueous solution.</p> <p>Lactose tolerant patients (control group) received a high-fiber diet.</p> <p>Elimination of lactose-containing foods or lactase enzyme supplements in situations when lactose ingestion occurred.</p>	<p>Lactose maldigestion was present in 33/137 (24%).</p> <p>There was no difference in age, gender and symptoms (abdominal pain, bloating, gas, flatulence, diarrhea, and constipation) was between the patients with and without lactose maldigestion (symptoms were assessed before the lactose load/breath test).</p> <p>Complete resolution of abdominal pain occurred in</p>	<p><u>Limitations</u> Not all patients were contacted to assess their response to dietary therapy (84%, n=115).</p> <p>The response to treatment was assessed by a retrospective telephone survey by non-blinded evaluators.</p>

	<p><u>Duration</u> Follow-up: 3 months to 2 years</p>		<p>Study subjects were evaluated by history and physical examination, dietary interviews, hematologic and biochemical laboratory testing, stool parasite examination, and radiologic or endoscopic structural examinations, as indicated.</p> <p><u>Objective</u> Evaluate children with recurrent abdominal pain for lactose maldigestion and assess factors which predict lactose absorption status.</p>	<p>20/27 (74%) patients with lactose maldigestion and in 28/88 (32%) patients without lactose maldigestion.</p>	
Barr ⁷⁶ (1979)	<p><u>Design</u> Prospective</p> <p><u>Source of funding</u> National Institutes of Health, Wolbach fund and Shadow Research Foundation.</p> <p><u>Setting</u> General medical diagnostic clinic at Children's Hospital Medical Center.</p> <p><u>Sample size</u> 80</p>	<p><u>Eligibility criteria</u> Children 4-15 years of age with the following symptoms: a primary complaint of intermittent abdominal pain of unexplained origin, more than three episodes of pain in less than three months and pain of sufficient severity to affect activity.</p> <p><u>Patient characteristics</u> -</p>	<p>Malabsorption was defined on the basis of elevated levels of hydrogen in their breath.</p> <p>Six-week diet included two week lactose-elimination, two week normal lactose, and two week lactose-elimination.</p> <p>8 hours after lactose load symptoms were assessed.</p> <p><u>Objective</u> Assess the role of lactose malabsorption in schoolchildren with recurrent abdominal pain.</p>	<p>32 of the 80 patients (40%) were malabsorbers.</p> <p>28 of the 32 patients participated in a six-week diet.</p> <p>In children with malabsorption who completed a six-week diet trial, 20 children reported increased frequency of pain (71% , P<0.002) when placed on their usual lactose-containing diet.</p> <p>Those with lactosemalabsorption were not clinically distinguishable on the basis of past milk consumption (p>0.05), weekly pain frequency (5/6 times), diarrhea</p>	<p><u>Limitation</u> Non-blinded trial.</p>

	<p><u>Duration</u> 12 months</p>			<p>(40 vs 27%) or symptom response to lactose load.</p> <p>3/20 withdrew during the lactose-containing period because of the increased pain after the first two pain-free weeks; 8 children (29%) had unchanged pain.</p>	
<p>Gijsbers⁷⁷ (2012)</p>	<p><u>Design</u> Prospective (and for definitive proof a double-blinded placebo-controlled provocation DBPC was performed).</p> <p><u>Source of funding</u> Unknown</p> <p><u>Setting</u> Department of paediatric gastroenterology, secondary and tertiary care hospital</p> <p><u>Sample size</u> 220</p> <p><u>Duration</u> Pain free follow-up of at least 6 months with diet. DBPC: up to one week.</p>	<p><u>Eligibility criteria</u> Children with chronic abdominal pain fulfilling Apley's criteria.</p> <p><u>Patient characteristics</u> 128 female, 92 male, mean age: 8,8 (range 4.1–16.0 years) 120 of Western European descent, 18 half-Western European and 82 non-Western European.</p>	<p>Lactose- and fructose breath test.</p> <p>Disappearance of RAP with elimination, recurrence with provocation and disappearance with re-elimination, followed by a 6-month pain-free follow-up, were considered indicative of a causal relation with RAP. For definite proof, double-blinded placebo-controlled (DBPC) provocation was performed.</p> <p><u>Objective</u> Investigate malabsorption of lactose and fructose as causes of recurrent abdominal pain.</p>	<p>Malabsorption of lactose was found in 57/210, of fructose in 79/121 patients.</p> <p>Pain disappeared upon elimination in 24/38 patients with lactose malabsorption, and in 32/49 with fructose malabsorption.</p> <p>Open provocation with lactose and fructose was positive in 7/23 and 13/31 patients.</p> <p>DBPC provocation in 6/7 and 8/13 patients was negative in all. However, several children continued to report abdominal symptoms upon intake of milk or fructose.</p>	<p><u>Limitation</u> -</p>

6.4.2 Karakteristieken en resultaten geïnccludeerde studies uitgangsvraag 4:

Wat is de effectiviteit en veiligheid van onderstaande medicamenteuze behandeling bij kinderen met functionele buikpijn tussen 4 en 18 jaar?

Study	Participants	Intervention	Outcome Measures and instruments	Results of primary outcome
Antidepressants				
Roohafza et al (2014); Iran	Children aged 6 – 18 years (N=115) FAP (Rome III criteria)	Citalopram vs placebo Dosage: 10mg/day in the first wk, increasing to 20mg/day for remaining 3 wks Treatment period: 4wks	Treatment success Improvement: 2 point reduction. Instrument: Wong-Baker FACES Pain Rating Scale (WBFPRS, score 0-5) Depression Instrument: Children's Depression Inventory (CDI) Anxiety Instrument: Revised Children's Manifest Anxiety Scale™ (RCMASTM). Adverse events reported Instrument: checklist including common side effects of citalopram	<u>Treatment success:</u> 31/59 (53%) (citalopram); 23/56 (41%) (placebo) <u>Withdrawals due to adverse events:</u> Drowsiness (n=1), dizziness (n=3) and nausea (n=1).
Saps et al (2009); United States	Children 8 – 17 years (N=90) FAP, FD, IBS (Rome II criteria)	Amitriptyline vs placebo Dosage: 10mg/day in patients <35kg or 20mg/day in patients >35kg	Treatment success Improvement: child's assessment of	<u>Treatment success:</u> 27/46 (59%) (AMI); 23/44 (52%) (placebo)

		Treatment period: 4 wks	<p>satisfactory relief and satisfaction with treatment with "good" or "excellent", Instrument: assessed by two questions: "Overall how do you feel your problem is?" and "How did the medication relieve your pain?".</p> <p>Pain intensity Instrument: World-Graph-Rating-Scale</p> <p>Depression Instrument: CDI</p> <p>Anxiety Instrument: State-Trait Anxiety Inventory for Children</p> <p>Adverse events reported</p>	<p><u>Pain intensity:</u> No statistically significant differences. <u>Withdrawals due to adverse events:</u> Fatigue (n=1), rash and headaches (n=1) (AMI) and dizziness (n=1) (placebo).</p>
Bahar et al (2008): United States	Children 12 to 18 years (N=33) IBS (Rome II criteria)	Amitriptyline vs placebo Dosage: patients 30 to 50 kg: 10mg/day; patients 50 to 80 kg: 20 mg/day; and patients > 80 kg: 30mg/day Treatment period: 8 wks	<p>Treatment success Improvement: ≥15% improvement in overall Quality of Life (QoL)- score Instrument: IBS- QoL questionnaire.</p> <p>Pain (frequency and intensity) Instrument: visual analog scale (VAS)</p> <p>Adverse events reported</p>	<p><u>Treatment success:</u> 7/18 (39%) (AMI); 0/17 (0%) (placebo).</p> <p><u>Pain (frequency and intensity):</u> No significant differences.</p>
Antispasmodics				

<p>Asgarshirazi et al (2015); Iran</p>	<p>Children 4 – 13 years (N = 120) FGIDs (Rome III criteria)</p>	<p>Peppermint oil vs Folic acid tablet (grp 1) Lactol tablets (grp 2) Dosage: 187 – 374 mg 3 times daily Treatment period: 4 wks</p>	<p>Pain intensity Instrument: rating scale 0 to 10</p> <p>Pain frequency Instrument: episodes per week, all assessed on patient's or their parents' reports</p> <p>Side effects monitored</p>	<p><u>Pain severity:</u> Significantly better in peppermint oil group (3.11±1.36) than in the Lactol (3.93±1.06, P = .373) and placebo (4.24±1.33, P = .001) group.</p> <p><u>Pain duration and frequency:</u> Decreased significantly more in peppermint oil group (respectively, 26.17±11.61 and 2.00±0.98) than Lactol (respectively, 37.06±25.51, P = .012 and 2.34±0.87, P = .0001) and placebo group (respectively, 51.60±23.74, P = .0001 and 3.40±1.41, P = .0001).</p>
<p>Karabulut et al (2013); Turkey</p>	<p>Children 4 – 18 years (N = 78) IBS (Rome III criteria)</p>	<p>Trimebutine vs usual care Dosage: 3 mg/kg/day 3 times daily Treatment period: 3 wks</p>	<p>Treatment success Improvement: Treatment responders by 'Adequate relief' Instrument: parental reporting of pain relief ("Yes or No")</p>	<p><u>Overall clinical recovery:</u> 37/39 (trimebutine) and 8/39 (no treatment) (P < .0001).</p>
<p>Kline et al (2001); United States</p>	<p>Children 8 – 17 years (N = 42) IBS (Rome I/Manning criteria)</p>	<p>Peppermint oil vs placebo Dosage: 0.1 mL 3 times daily (30- 45 kg), 0.2 mL 3 times daily (>45 kg) Treatment period: 2 wks</p>	<p>Treatment success Improvement: defined as "better" or "much better" Instrument: pain and symptom scales (5-point scale)</p> <p>Pain intensity Improvement: severity of pain and change in symptoms Instruments: pain and symptom scales</p>	<p><u>Treatment success:</u> 71% (peppermint oil); 43% (placebo group) (P < .001)</p> <p><u>Pain severity:</u> Significantly lower in peppermint oil group than in the placebo group (T [60] = 1.99, P < .03).</p>

			(5-point scale), symptom diaries, GSRS Adverse effects Instrument: recorded by investigator and patient	
Narang et al (2015); India	Children 4 – 12 years (N = 132) RAP (Apley Criteria)	Drotaverine Hydrochloride vs placebo Dosage: 10 mL orally 3 times daily (4 – 6 yr), 40 mg 3 times daily (>6 yr) Treatment period: 4 wks	Pain frequency Improvement: number of episodes of pain in 4 weeks, number of pain- free days in 4 weeks Instruments: Patient diary for assessment by parents including a visual analogue scale and FACES Pain Scale School attendance Improvement: number of school days missed in 4 weeks Instrument: parent report Adequate relief Instrument: Parental reporting of their perception of child's mood, activity, alertness, oral intake, and comfort, Likert scale (5- point scale) Adverse events reported	<u>Pain frequency:</u> Significant reduction of pain episodes in drotaverine group compared to the placebo group (10.3 (14) vs 21.6 (32.4), P = .01).
Pourmoghaddas et al (2014); Iran	Children 6 – 18 years (N = 115) FAP (Rome III criteria)	Mebeverine vs placebo Dosage: 135 mg 2 times daily Treatment period: 4 wks	Treatment success Improvement: 2-point reduction Instrument: FACES Pain Scale (scale 1 to 6)	<u>Treatment success:</u> 32/59 (41%) (mebeverine group) compared with 23/56 (30%) (placebo group) (P = 0.117).

			or report of "no pain"	
			Adverse events Instruments: after 2 weeks by telephone interview and at 4-week visit using a checklist with common side effects of mebeverine.	
Antibiotics				
Collins et al (2011); United States	Children 8 – 18 years (N = 75) CAP (Rome II criteria)	Rifaximin vs placebo Dosage: 550mg 3 times daily Treatment period: 10 days	Pain (frequency and intensity) Instrument: visual analog scale (0 to 10) Adverse events reported	<u>Pain (frequency and intensity):</u> No significant differences apparent <u>Withdrawal due to adverse events:</u> Abdominal pain after taking one day of rifaximin (n=1)
Heyland et al (2011); Austria	Children 3 – 16 years (N = 40) RAP defined according to the definition of Apley and Naish in Blastocystis-Hominis positive children	TMP/SMX vs placebo Dosage: TMP 6mg/kg/day, SMX 30mg/kg/day in 2 doses a day Treatment period: 7 days	Pain Intensity Instrument: VAS (0 to 10) Adverse events reported	<u>Pain intensity:</u> No significant differences between the two groups with a decrease from 6.9 to 4.1 in the TMP/SMX and 7.4 to 3.0 in the placebo group. <u>Withdrawal due to adverse events:</u> No withdrawals were found.
Antihistaminic				
Sadeghian et al (2008); Iran	Children 4 – 12 years (N = 36) FAP (Rome II criteria)	Cyproheptadine vs placebo Dosage: 0.25-0.5 mg/kg (max 12 mg/24h (2-6 y), max 16 mg/24 h (7-14 y)	Treatment success Definition: response to treatment defined as no pain or become better	<u>Treatment success:</u> 13/15 (cyproheptadine); 5/14 (placebo) (P = .005).

		Treatment period: 2 wks	Instrument: self-report on a 4-point scale, from 1 (no pain) to 4 (become worse). Pain frequency and intensity: Instrument: self-reported dairy (scale 1 to 6) Adverse events Instrument: recorded by research nurse	<u>Pain frequency:</u> 86.7% (cyproheptadine); 35.7% (placebo); P = .002 <u>Pain intensity:</u> 86.7% (cyproheptadine) 28.6% (placebo); P = .001,
Symon et al (1995); UK	Children 5 – 13 years (N = 16) Abdominal migraine (Apley Criteria)	Pizotifen syrup vs placebo Dosage: 0.5mg (0.25mg/5mL) in 2 divided doses/day (1 st month). 0.75mg/day month 2-4 if no improvement Treatment period: 4 months	Pain frequency: Instrument: daily dairy card Pain intensity: Instrument: daily dairy card (index of severity; mild = 1, moderate = 2, severe = 3) Adverse events Instrument: daily dairy card	<u>Pain frequency:</u> Fewer days of abdominal pain compared with the placebo group (MD = 8.21, 95%CI 2.93 – 13.48; P = .005). <u>Pain intensity:</u> Significant improvement of the drug on the 'index of severity and index of misery' (severity: MD = -16.21, 95%CI -26.51 – -5.90; P = .005 and misery: MD = -56.07, 95%CI -94.07 – -18.07; P = .007).
Anti-emetic				
Karunanayake et al (2018); Sri Lanka	Children 5 – 12 years (N = 100) AP-FGIDs (Rome III criteria)	Domperidone vs placebo Dosage: 10mg 3 times daily Treatment period: 8wks	Treatment success Definition: cure defined when a patient fulfilled all of the following 3 criteria: 1. Abdominal pain <4 episodes per month. 2. Average severity of abdominal pain <25 mm in the VAS.	<u>Treatment success:</u> Higher in the domperidone group (22/50) than in the placebo group (14/50), differences were not statistically significant.

			<p>3. None of the pain episodes being severe enough to disrupt the daily activities of the child (eg, sleep, play, schooling)</p> <p>Pain frequency Instrument: symptom diary</p> <p>Pain intensity Instrument: VAS (0 to 100)</p> <p>Adequate relief Instrument: 2 questions: "Overall how do you feel your problem is? (better, same or worse)" and "How did the medication relieve your pain? (excellent, good, fair, poor)" Improvement: "Better" and "Excellent" were regarded as positive results</p> <p>Adverse events Instrument: reported during weekly telephone inquiries</p>	<p><u>Pain intensity:</u> Reduction of pain intensity scores in domperidone(54%) vs placebo (30%) group (P = .008).</p>
Tegaserod				
Khoshoo et al (2006); United States	Children 13 – 18 years (N = 48) IBS constipation-predominant (Rome II criteria)	Polyethylene glycol 3350 + Tegaserod versus Polyethylene glycol 3350. Dosage: Polyethylene glycol 3350: 17g dissolved in eight fluid ounces (30ml),	Treatment success Improvement: as a reduction in pain by 3 points or more. Instrument: VAS (0 to 10)	<p><u>Treatment success:</u> 14/21 (tegaserod + laxative group) vs 5/27 (Polyethylene glycol 3350), P < .05.</p> <p><u>Pain intensity:</u></p>

		once daily Tegaserod: 6mg twice daily Treatment period: 4 wks	Pain intensity Instrument: VAS (0 to 10) Frequency of defecation Instrument: symptom diary	Statistically significant different between the two groups in favor of the tegaserod group (P < .05).
H2-receptor antagonist				
See et al (2001); United States	Children 5 – 18 years (N = 25) FD (Apley criteria)	Famotidine vs Placebo Dosage: 0.5 mg/kg/day twice daily Treatment period: 3 + 3 wks (cross-over)	Treatment success Definition: response to treatment defined as become better Instrument: self-reporting Global improvement in symptoms ("Have you felt better, not better or worse?") Pain intensity/frequency Definition: abdominal pain score (pain frequency+ pain intensity + peptic index) Instrument: self-reported pain dairies	<u>Treatment success:</u> 66.7% (famotidine) compared with 15.4% (placebo). (OR 11.0, 95%CI 1.6 – 75.5; P = .015). <u>Pain intensity/frequency:</u> No significant difference was found between both groups.
Buspirone				
Badihian et al (2020); Iran	Children 6 – 18 years (N = 117) FAP (Rome III criteria)	Buspirone vs placebo Dosage: patients <10yrs: 2.5mg/day in the first wk, increasing to 5mg/day for remaining 3 wks; patients 10 to 15yrs: 5mg/day in the first wk, increasing to 5mg twice daily for remaining 3 wks; patients 15-18yrs: 5mg/day in the first wk,	Treatment success Improvement: 2 point reduction Instrument: Wong-Baker FACES Pain Rating Scale (WBFPRS, score 0-5) Pain intensity Instrument: Wong-Baker FACES Pain Rating Scale (WBFPRS, score 0-5)	<u>Treatment success:</u> 47.5% (buspirone) and 48.3% (placebo) (P = .929). <u>Pain intensity:</u> Pain scores at 4 weeks (buspirone: 1.50 (±1.24) vs. placebo: 1.60 (±1.25), P = .708).

		<p>increasing to 5mg twice daily for the second wk, increasing to 5mg 3 times daily for remaining 2 wks</p> <p>Treatment period: 4wks</p>	<p>Depression Instrument: CDI</p> <p>Anxiety Instrument: RCMASTM</p> <p>Adverse events reported Instrument: checklist including common side effects of Buspirone</p>	
Melatonin				
Zybach et al (2016); United States	Children 8 – 17 years (N = 14) FD (Rome III criteria)	Melatonin vs placebo Dosage: 5mg (20ml) once daily Treatment period: 14 days	<p>Treatment success Improvement: a response grade of 3 or greater</p> <p>Instrument: A Global Clinical Score (grade 1: worse -clinical deterioration with increasing pain intensity and/or frequency to grade 5: excellent - complete relief of pain)</p>	<p><u>Treatment success:</u> 1/6 (17%) subjects on initial treatment with melatonin versus 2/5 (40%) subjects initially treated with placebo (P = NS).</p> <p>Only data of 11 participants before the cross-over occurred could be extracted.</p>
<p>AP-FGIDs, abdominal pain predominant functional gastrointestinal disorders; CAP, Chronic Abdominal Pain; CDI, Children's Depression Inventory; FAP, functional abdominal pain; FD, functional dyspepsia; FGID, functional gastrointestinal disorder; IBS, irritable bowel syndrome; QoL, quality of life; RAP, recurrent abdominal pain; RCMASTM, Revised Children's Manifest Anxiety Scale™; TMP/SMX, Trimethoprim-sulfamethoxazole; VAS, visual analog scale; WBFPRS, Wong-Baker FACES Pain Rating Scale</p>				

6.4.2 Secondary Outcomes and Side Effects

Secondary Outcomes					
Study	Quality of life	Anxiety/depression	Adequate relief	School attendance/ performance	Frequency of defecation
Antidepressants					

Roohafza; <i>Citalopram</i>	-	Depression: no significant difference. Anxiety: no significant difference.	-	-	-
Saps; <i>Amitriptyline</i>	-	Depression: no significant difference. Anxiety: significant improvement in the amitriptyline ($P < .0001$) vs. placebo ($P = .40$).	-	-	-
Bahar; <i>Amitriptyline</i>	Significantly greater improvements in overall IBS-QoL after at 6, 10 and 13wks ($P = .019$, $P = .004$, and $P = .013$).	-	-	-	-
Antispasmodics					
Asgarshirazi; <i>Peppermint oil</i>	-	-	-	-	-
Karabulut; <i>Trimebutine</i>	-	-	-	-	-
Kline; <i>Peppermint oil</i>	-	-	-	-	-
Narang; <i>Drotaverine</i>	-	-	-	School absence: at 4 wks 6% (drotaverine) vs 14% (placebo) ($P = .034$).	-
Pourmoghaddas; <i>Mebeverine</i>	-	-	-	-	-
Antibiotics					
Collins; <i>Rifaximin</i>	-	-	-	-	-
Heyland; <i>TMP/SMX</i>	-	-	-	-	-
Antihistaminic					
Sadeghian; <i>Cyproheptadine</i>	-	-	-	-	-

Symon; <i>Pizotifen</i>	-	-	-	-	-
Anti-emetic					
Karunanayake; <i>Domperidone</i>	-	-	Significant difference in patient-reported general improvement ($P = .013$).	-	-
Tegaserod					
Khoshoo; <i>Tegaserod</i>	-	-	-	-	Significantly greater improvements in frequency of bowel movements in Tegaserod + laxatives vs. laxatives ($P < .05$)
H2-receptor antagonist					
See; <i>Famotidine</i>	-	-	-	-	-
Buspirone					
Badihian; <i>Buspirone</i>	-	Depression: no significant difference. Anxiety: significant improvement in both Buspirone ($P = .001$) and placebo ($P = .002$)	-	-	-
Melatonin					
Zybach; <i>Melatonin</i>	-	-	-	-	-

Details of side effects		
Study	Intervention	Control
<i>Antidepressants</i>		
Roohafza; Citalopram	Dry mouth (n=19)*, drowsiness (n=16) **, loss of appetite (n=14), fatigue (n=8), headache (n=3), nausea (n=3), insomnia (n=2), allergic reaction (n=1), dizziness (n=1)	Dry mouth (n=10)*, loss of appetite (n=8), drowsiness (n=7) **, fatigue (n=6), dizziness (n=2), headache (n=1), insomnia (n=1), nausea (n=1)
Saps; Amitriptyline	Fatigue (n=1), rash and headaches (n=1)	Dizziness (n=1)
Bahar; Amitriptyline	None	None
<i>Antispasmodics</i>		
Asgarshirazi; Peppermint oil	None	None
Karabulut; Trimebutine	NR	NR
Kline; Peppermint oil	None	None
Narang; Drotaverine	<i>Total N = 30 (47%)</i> ^o Fever (n=10), cough (n=8), vomiting (n= 7), nausea (n=6), cold (n=5), diarrhea (n=4), giddiness (n=4), macular rash (n=4), headache (n=3), urticaria (n=1), eating poorly than usual (n=1)	<i>Total N = 28 (47%)</i> ^o Vomiting (n=8), fever (n=6), cough (n=7), headache (n=5), cold (n=4), eating poorly than usual (n=3), giddiness (n=2), nausea (n=2), diarrhea (n=3), black stools (n=1), epistaxis (n=1), macular rash (n=1)
Pourmoghaddas; Mebeverine	Dry mouth (n=19)***, drowsiness (n=8), loss of appetite (n=8), fatigue (n=4), insomnia (n=4), headache (n=3), nausea (n=3), dizziness (n=2), vomiting (n=1)	Dry mouth (n=10)***, loss of appetite (n=8), drowsiness (n=7), fatigue (n=6), dizziness (n=2), headache (n=1), insomnia (n=1), nausea (n=1)
<i>Antibiotics</i>		
Collins; Rifaximin	Abdominal pain (n=1)	None
Heyland; TMP/SMX	None	None

Antihistaminic		
Sadeghian; Cyproheptadine	Hypoactive airway (n=1) and increased appetite (n=1)	None
Symon; Pizotifen	Drowsiness (n=1) Mean weight gain: 1.25kg****	Increased appetite (n=1) Mean weight gain: 0.38kg****
Anti-emetic		
Karunanayake; Domperidone	Skin rash (n=1)#	None
Tegaserod		
Khoshoo; Tegaserod	NAR	NAR
H2-receptor antagonist		
See; Famotidine	NR	NR
Buspirone		
Badihian; Buspirone	Drowsiness (n=7), vertigo (n=6), nervousness (n=5), headache (n=3), myalgia (n=3), nausea (n=3), diarrhea (n=1), vomiting (n=1)	Headache (n=5), nervousness (n=4), vertigo (n=4), drowsiness (n=3), nausea (n=2), insomnia (n=1)
Melatonin		
Zybach; Melatonin	NR	NR
NR, not reported; NAR, not adequately reported (unclear if side effect occurred during intervention/control).		
*P = .034, **P = .025, ***P = .047, ****P = .039, # not considered to be an adverse effect of treatment, °some children had more than one adverse event		

6.4.2 Risk of Bias Summary and Profiles

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Asgarshirazi 2015	?	?	-	-	+	+	+
Badihian 2020	+	+	+	+	+	+	+
Bahar 2008	?	?	?	?	-	?	?
Collins 2011	?	?	+	?	-	+	+
Heyland 2012	+	+	?	+	+	+	+
Karabulut 2013	?	?	?	?	-	-	+
Karunanayake 2018	+	+	+	+	+	+	+
Khoshoo 2006	+	?	-	-	+	+	+
Kline 2001	?	?	?	?	+	+	?
Narang 2015	+	+	+	+	+	+	+
Pourmoghaddas 2014	+	+	+	+	+	+	+
Roohafza 2014	+	+	+	+	+	-	+
Sadeghian 2008	?	?	+	+	+	+	+
Saps 2009	+	+	+	+	+	+	+
See 2001	?	?	+	+	+	+	+
Symon 1995	?	?	?	?	+	+	-
Zybach 2016	+	+	+	+	+	?	+

Antidepressants (n=3)

<i>Roohafza 2014</i>		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Random allocation software.
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Allocation was concealed and completed by pharmacist not involved in the rest of the trial.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	The placebo was same size, shape and colour.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	The physician and participant and outcome assessor were unaware.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Flow is well described for all patients with reasons given.
Selective reporting (reporting bias)	High risk	Reporting of all reported outcomes. Protocol is given; it does not match the study without no reason. No response from authors.
Other bias	Low risk	No other biases reported.
<i>Saps 2009</i>		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Authors confirmed that it was randomised 1:1 drug vs placebo.
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Authors confirmed that it was double-blinded. Randomisation and dispensation of drug/placebo was done by central pharmacy after the patient left clinic.

Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Placebo capsules were identical to AMI, 35 each participant.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Appropriate outcome assessment.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Drop outs are detailed with explanation. For those lost-to-follow-up the specific group was not defined, but these were not study related drop-outs.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Primary and secondary outcomes are reported. No protocol was available but outcomes were as expected.
Other bias	Low risk	Balance between baseline characteristics. The study appears to be free from other sources of bias.

Bahar 2008

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Described as randomised double blinded fashion, no more details given. No response from authors.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	No mention, no response from authors.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Unclear risk	Described as double blinded, no further details. No response from authors.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Unclear risk	No clarification, no response from authors.
Incomplete outcome data (attrition bias)	High risk	No flow diagram, two patients dropped out after randomisation with no reason given. Authors contacted for clarity. No response from authors
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	No protocol presented, lack of clarity as to predefined outcomes. Suggestion of some additional outcomes reported after data collection.

Other bias	Unclear risk	Imbalance in baseline characteristics (e.g. gender, 24 female vs 9 male total, difference in baseline between QoL scores (statistically significant p 0.05)
------------	--------------	---

Antispasmodics (n=5)

Asgarshirazi 2015

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	No details given. No response from authors.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	No details given. No response from authors.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Likely unblinded study, no statement as to how the agents were similar or concealed
Blinding of outcome assessment (detection bias)	High risk	As the timing of administration advice clearly differs between drugs and no details are given as to how blinding was achieved, this suggests the outcome assessors would not be blinded to allocation. No response from authors.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Details given.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Protocol reported, all key outcomes are reported and appropriate
Other bias	Low risk	No other apparent source.

Karabulut 2013

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	No details given, no response from authors..

Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	No details given, no response from authors.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Unclear risk	No details given, no response from authors.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Unclear risk	No details given, no response from authors.
Incomplete outcome data (attrition bias)	High risk	No mention of study flow, no statement of withdrawals.
Selective reporting (reporting bias)	High risk	No mention of adverse events, no clarity of outcome, mixing of healthy controls seems to skew the report.
Other bias	Low risk	No other biases reported.

Kline 2001

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	No details given, no response from authors.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	No details given, no response from authors.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Unclear risk	No details given, no response from authors.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Unclear risk	No details given, no response from authors.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Whilst not clear, the text does allow calculation of complete study flow.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Poor writing but does describe key outcomes appropriate. No protocol.

Other bias	Unclear risk	No author sources except support from tillots - not clear nature of support. No response from authors.
------------	--------------	--

Narang 2015

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Computer generated block randomisation.
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Sealed opaque envelopes used, both randomisation and allocation done by someone not involved in rest of study.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Described as double-blind, similar appearance, taste, smell, identical components to active.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Code broken after.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	All study flow and patient outcomes.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	All reported, protocol link given.
Other bias	Low risk	No apparent.

Pourmoghaddas 2014

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Block randomised by software.
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Allocation by pharmacist not involved in the rest of trial.

Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Described as blinded, similar colour, shape and size and same bottles.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Specifically states outcome assessors unaware of codes or allocation.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Study flow and outcomes reported.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Protocol reported, matches write up and outcomes.
Other bias	Low risk	No sources.

Antibiotics (n=2)

<i>Collins 2011</i>		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Described as randomised by personnel not associated with the study, no detail. No response authors.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	No details given, no response from authors.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Described as double-blinded, matching placebo.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Unclear risk	Outcomes were measured by self-report. However no details are given as to how blinding was achieved, this suggests the outcome assessors would not be blinded to allocation - no response from authors.
Incomplete outcome data (attrition bias)	High risk	Study flow and outcomes reported, however ITT describes as participants who took at least one pill, only 46 out of 49 children were analysed. At least one withdrew after taken one day of rifaximin and therefore should be included in ITT analyses.

Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Does describe primary key outcomes, clinical trial registration is given.
Other bias	Low risk	Reported support from Salix Pharmaceuticals, but no role in data analysis and preparation of the manuscript.

Heyland 2012

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Described as double-blinded placebo controlled manner. Authors confirmed that randomisation was performed by a computer generated randomisation list.
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Allocation concealment was upheld. The assignments were held in the central pharmacy. Authors confirmed.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Unclear risk	Described as double-blinded, placebo- controlled manner, no further details given
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Authors confirmed that assessors and participants were blinded to allocation. Outcomes were measured by self-report during a consultation in our outpatient unit with the help of a VAS either with numbers 0-10 or standardised face drawings, depending on patient's age and stage of development.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Authors confirmed that 3 dropouts/withdrawals were from the placebo group.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	All key outcomes are reported and appropriate, no protocol available.
Other bias	Low risk	No conflict of interest are reported.

Antihistaminics (n=2)

Sadeghian 2008

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
-------------	---------------------------	------------------------------

Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Described as randomly assigned to placebo or cyproheptadine. No further details are given. No response from authors.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Described as random allocation was performed by using a randomised quadruple order of A and B. No details given - no response from authors.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Quadruple blinded. Placebo group was received similar preparation.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Research nurse completed research interviews and was blinded to drug assignment.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Lost-to-follow-up adequately reported.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	All key outcomes are reported and appropriate, no protocol available.
Other bias	Low risk	No conflict of interest are reported and no external financial support was received for this study.

Symon 1995

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	No details given, no response from authors.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	No details given, no response from authors.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Unclear risk	Placebo described as identical, but no details on blinding of participants.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Unclear risk	Outcomes reported by parents and patients, no details on blinding of participants.

Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Lost-to-follow-up adequately reported.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Adverse events are reported. All key outcomes are reported and appropriate, no protocol available.
Other bias	High risk	Syrup provided by Sandoz Products Ltd, but the protocol was designed independently from the company and conducted and analysed independently by the authors. The dose was changed if there was no response after 4 weeks of treatment. After two months the intervention was changed, no wash-out period.

Anti-emetic (n=1)

<i>Karunanayake 2018</i>		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Described as randomly allocated using computer generated random numbers, irrespective of the baseline symptom severity and gastric motility status.
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Described as generated using the Ralloc procedure in STATA version 12 and participant were assigned by an independent statistician.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Placebo was identical to domperidone tablet in physical appearance, taste, colour and packing.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Patients, parents and investigators who assessed primary and secondary outcomes were blinded to exact intervention.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Lost-to-follow-up adequately reported.
Selective reporting (reporting bias)	High risk	All primary outcomes are reported. Protocol is available. However, protocol mentioned "Improvement of Quality of Life using the PedsQL". Results are not published.

		Author response: results related to QoL were not included due to the word limit of the paper.
Other bias	Low risk	No conflict of interest are reported and external financial support was received by the University of Kelaniya, Sri Lanka.

Tegaserod (n=1)

<i>Khoshoo 2006</i>		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Described as randomly allocated using a simple randomisation table to one of the two active treatment groups.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	No details given - no response from authors.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	No blinding. No placebo-controlled study group.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	High risk	Physician was aware of treatment and managed all patients and recorded all data.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	No lost-to-follow-up, no drop-outs. Sample size was calculated 21 patients in each group. 27 patients were included in group A vs 21 patients in group B.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	All key outcomes are reported and appropriate, no protocol available.
Other bias	Low risk	No conflicts of interest are reported and no external financial support was received for this study.

H2-receptor antagonist (n=1)

<i>See 2001</i>		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Described as randomly assigned to placebo or famotidine. No further details are given. No clear answer from author response.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	No details given, no response from author.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Participants, investigators and healthcare providers were blinded to the study medication assignment. Hospital pharmacy provided matching placebo.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Patients assessed outcomes themselves and were blinded to exact intervention.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Study flow and outcomes reported, no drop-outs. 26 were willing to participate; one patient had positive stool with Gardia, it seems this patient is excluded after randomisation. 12 patients were included in group F/P vs 13 patients in group P/F.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	No mention of adverse events. All key outcomes are reported and appropriate, no protocol available.
Other bias	Low risk	No conflict of interest are reported and no external support was received for this study.

Buspirone (n=1)

<i>Badhian 2020</i>		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Random allocation software.

Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Allocation was concealed and completed by a pharmacist not involved in the rest of the trial.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	The placebo was same size, shape and color and use of opaque bottles.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	The physician, psychologist, statistical analyzer and participants were all blinded.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Flow is well described for all patients with reasons given.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	All key outcomes are reported and appropriate. Protocol is published and given.
Other bias	Low risk	No other biases reported.

Melatonin (n=1)

Zybach 2016

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Author stated that they used a computer generated randomisation list.
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Author stated that a randomisation list was maintained in their Investigational Drug Services Pharmacy who prepared and provided the melatonin and placebo directly to the subjects.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Authors stated that melatonin and placebo were compounded by the pharmacy in liquid form. Melatonin bottles contained 70 mg of melatonin (5 mg/dose × 14 d). Bottles were labelled A or B and d 8-21 or d 22-35. Bottles were directly provided to the subjects. Participants and personnel were blinded.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Authors stated that all study personnel and subjects were blinded until completion of the study. They assessed outcome utilizing a global clinical scale which is a categorical (ordinal) scale. This was a self-report form where subjects assessed changes on the medication on a 5 point scale: 1 = worse, 2 = no change, 3 = improved but not meeting level 4 criteria, 4 = pain viewed as minimal and no longer interfering with daily activities, and 5 = no pain.

Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Lost-to-follow-up adequately reported.
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	All outcomes reported. Protocol available. Article mentioned there is another protocol. No response from authors.
Other bias	Low risk	No conflicts of interest are reported and no external financial support was received for this study.

6.4.2 GRADE Evidence Profiles

GRADE profiles

The GRADE approach was categorized as follows:

- ⊕○○○ Very low: Any estimate of effect is uncertain.
- ⊕⊕○○ Low: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
- ⊕⊕⊕○ Moderate: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
- ⊕⊕⊕⊕ High: Further research is unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

GRADE evidence profiles

Antidepressants (n=3)

Question: Should antidepressants compared to placebo be used for treatment in FAPDs in children?

Bibliography: Roohafza et al (2014)⁹²; Saps et al (2009)⁹³; Bahar et al (2008)⁹¹

Setting: Tertiary-clinic Iran, private clinic USA; six hospital USA

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	antidepressants	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Treatment success (as defined by the authors)												
2 ^{1,2}	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	very serious ^b	none	54/105 (51.4%)	44/100 (44.0%)	RR 1.17 (0.87 to 1.56)	75 more per 1.000 (from 57 fewer to 246 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL

Certainty assessment							N _e of patients		Effect		Certainty	Importance
N _e of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	antidepressants	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Treatment success (improvement in overall QOL- score)												
1 ³	randomised trials	serious ^c	not serious	not serious	very serious ^b	none	7/18 (38.9%)	0/17 (0.0%)	not estimable		⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Pain frequency and intensity - data were not sufficiently reported in either study to allow further GRADE analysis												
2 ^{1,3}	randomised trials	serious ^c	not serious	not serious	very serious ^b	none			not pooled	see comment	⊕○○○ VERY LOW ^d	CRITICAL
Withdrawal due to adverse events												
3 ^{1,2,3}	randomised trials	serious ^c	not serious	not serious	very serious ^b	none	7/121 (5.8%)	2/117 (1.7%)	RR 3.17 (0.65 to 15.33)	37 more per 1.000 (from 6 fewer to 245 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Depression - data were not sufficiently reported in either study to allow further GRADE analysis												
2 ^{2,3}	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	very serious ^b	none			-	see comment	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Anxiety - data were not sufficiently reported in either study to allow further GRADE analysis												
2 ^{1,2}	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	very serious ^b	none			-	see comment	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Quality of life - data were not sufficiently reported in either study to allow further GRADE analysis												
1 ³	randomised trials	serious ^c	not serious	not serious	very serious ^b	none			-	0 (0 to 0)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL

a. Downgraded one level due to different type of antidepressants.

b. Downgraded two levels due to significant imprecision from extremely sparse data.

c. Downgraded one level due to lack of reporting

d. Data were not sufficiently reported in either study to allow further GRADE analysis

Antispasmodics (n=5)

Question: Should antispasmodics compared to placebo be used for treatment in FAPDs in children?

Bibliography: Asgarshirazi et al (2015)⁸¹; Pourmoghaddas et al (2014)⁸³; Karabulut et al (2013)⁸⁴; Kline et al (2001)⁸⁵; Narang et al (2015)⁸²

Setting: Two hospitals Iran; University hospital Turkey; hospital USA; University hospital India

Certainty assessment							N _e of patients		Effect		Certainty	Importance
N _e of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	antispasmodics	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Treatment success (as defined by the authors)												
2 ^{83,85}	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	very serious ^b	none	47/84 (56.0%)	32/81 (39.5%)	RR 1.41 (1.02 to 1.97)	162 more per 1.000 (from 8 more to 383 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Treatment success (parental reporting of pain relief "Yes or No")												
1 ⁸⁴	randomised trials	very serious ^c	not serious	not serious	very serious ^b	none	37/38 (97.4%)	8/39 (20.5%)	not estimable		⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Pain frequency and intensity - data were not sufficiently reported in either study to allow further GRADE analysis												
3 ^{81,82,85}	randomised trials	serious ^d	not serious	not serious	very serious ^b	none	0	0	-	see comment	⊕○○○ VERY LOW ^e	CRITICAL
Withdrawal due to adverse events												
4 ^{81-83,85}	randomised trials	serious ^d	serious ^a	not serious	very serious ^b	none	4/190 (2.1%)	0/187 (0.0%)	RR 4.61 (0.53 to 39.96)	0 fewer per 1.000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
School absence - data were not sufficiently reported in either study to allow further GRADE analysis												
1 ⁸²	randomised trials	not serious	not serious ^f	not serious	very serious ^b	none	0	0	-	0 (0 to 0)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL

a. Downgraded one level due to different types of antispasmodics

b. Downgraded two levels due to significant imprecision from extremely sparse data.

c. Downgraded two levels due to lack of reporting and incomplete outcome data

d. Downgraded one level due to lack of blinding and lack of reporting

e. Data were not sufficiently reported in either study to allow further GRADE analysis

f. Downgraded one level due to different types of antidepressants.

Antibiotics (n=2)

Question: Should antibiotics compared to placebo be used for treatment in FAPDs in children?

Bibliography: Collins et al (2011)⁹⁹; Heyland et al (2011)⁵⁶

Setting: Hospital in USA; University hospital in Switzerland

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	antibiotics	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Pain frequency and intensity - data were not sufficiently reported in either study to allow further GRADE analysis												
2	randomised trials	serious ^a	serious ^b	not serious	very serious ^c	none	0	0	-	see comment	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Withdrawal due to adverse events												
2	randomised trials	serious ^a	serious ^b	not serious	very serious ^c	none	1/69 (1.4%)	0/43 (0.0%)	RR 1.62 (0.07 to 38.42)	0 fewer per 1.000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL

a. Downgraded one level due to lack of reporting

b. Downgraded one level due to different types of antibiotics

c. Downgraded two levels due to significant imprecision from extremely sparse data.

Antihistaminics (n=2)

Question: Should antihistaminics compared to placebo be used for treatment in FAPDs in children?

Bibliography: Sadeghian et al (2008)¹⁰⁶; Symon et al (1995)¹⁰⁷;

Setting: Hospital Iran; Hospital UK

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	antihistaminics	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Treatment success (self-report on a 4-point scale, 1=no pain to 4=become worse)												
1 ¹⁰⁶	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^a	none	13/15 (86.7%)	5/14 (35.7%)	RR 2.43 (1.17 to 5.04)	511 more per 1.000 (from 61 more to 1.000 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Pain frequency and intensity - data were not sufficiently reported in either study to allow further GRADE analysis												
2 ^{106,107}	randomised trials	serious ^b	not serious	not serious	very serious ^a	none	-	-	-	see comment	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL

- a. Downgraded two levels due to significant imprecision from extremely sparse data.
- b. Downgraded one level due to lack of reporting

Anti-emetic (n=1)

Question: Should anti-emetic compared to placebo be used for treatment in FAPDs in children?

Bibliography: Karunanayake et al (2018)¹⁰²;

Setting: University hospital Sri Lanka

Certainty assessment							N _e of patients		Effect		Certainty	Importance
N _e of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	anti-emetic	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Treatment success (fulfilling three predefined criteria)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^a	none	22/50 (44.0%)	14/50 (28.0%)	RR 1.57 (0.91 to 2.71)	160 more per 1.000 (from 25 fewer to 479 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Pain frequency and intensity - data were not sufficiently reported in either study to allow further GRADE analysis												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^a	none			-	0 (0 to 0)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Withdrawal due to adverse events												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^a	none	0/50 (0.0%)	0/50 (0.0%)	not estimable		⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Adequat relief												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^a	none	37/50 (74.0%)	25/50 (50.0%)	RR 1.48 (1.07 to 2.04)	240 more per 1.000 (from 35 more to 520 more)	⊕⊕○○ LOW	

- a. Downgraded two levels due to significant imprecision from extremely sparse data.

Tegaserod (n=1)

Question: Should Tegaserod compared to placebo be used for treatment in FAPDs in children?

Bibliography: Khoshoo et al (2006)⁹⁶;

Setting: Hospital USA

Certainty assessment							N _e of patients		Effect		Certainty	Importance
N _e of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Tegaserod	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Treatment success (visual analog scale, 0 to 10)												
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	14/21 (66.7%)	5/27 (18.5%)	RR 3.60 (1.54 to 8.40)	481 more per 1.000 (from 100 more to 1.000 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Pain frequency - data were not sufficiently reported in either study to allow further GRADE analysis												
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none			-	0 (0 to 0)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Pain intensity (visual analog scale, 0 to 10)												
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	21	27	-	MD 1.86 lower (3.19 lower to 0.53 lower)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Withdrawal due to adverse events												
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	0/21 (0.0%)	0/27 (0.0%)	not estimable		⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Frequency of defecation (symptom diary, movements/week)												
1 ¹	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	21	27	-	MD 1.53 more (0.62 more to 2.44 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL

a. Downgraded two level due to lack of blinding and lack of reporting

b. Downgraded two levels due to significant imprecision from extremely sparse data.

H2-receptor antagonist (n=1)

Question: Should H2-receptor antagonist compared to placebo be used for treatment in FAPDs in children?

Bibliography: See et al (2001)¹⁰⁰;

Setting: University hospital USA

Certainty assessment							N _e of patients		Effect		Certainty	Importance
N _e of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	H2-receptor-antagonist	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Treatment success (visual analog scale, 0 to 10)

1	randomised trials	not serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	9/12 (75.0%)	3/13 (23.1%)	RR 3.25 (1.14 to 9.24)	519 more per 1.000 (from 32 more to 1.000 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	--------------------------	-------------	-------------	---------------------------	------	--------------	--------------	----------------------------------	---	-------------	----------

Pain frequency and intensity - data were not sufficiently reported in either study to allow further GRADE analysis

1	randomised trials	not serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none			-	0 (0 to 0)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	--------------------------	-------------	-------------	---------------------------	------	--	--	---	---------------	-------------	----------

a. Manuscript did not describe details on random sequencing and allocation concealment, however we did not downgraded one level

b. Downgraded two levels due to significant imprecision from extremely sparse data.

Buspirone (n=1)

Question: Should Buspirone compared to placebo be used for treatment in FAPDs in children?

Bibliography: Badihian et al (2020)¹¹⁰;

Setting: Private clinic Iran

Certainty assessment							N _e of patients		Effect		Certainty	Importance
N _e of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Buspirone	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Treatment success (visual analog scale, 0 to 10)

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^a	none	28/58 (48.3%)	29/59 (49.2%)	RR 0.98 (0.68 to 1.42)	10 fewer per 1.000 (from 157 fewer to 206 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	---------------------------	------	---------------	---------------	----------------------------------	---	-------------	----------

Certainty assessment							N ^o of patients		Effect		Certainty	Importance
N ^o of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Buspirone	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Pain frequency and intensity (Wong-Baker FACES Pain Rating Scale)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^a	none	48	47	-	MD 0.1 lower (0.6 lower to 0.4 higher)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Withdrawal due to adverse events												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^a	none	3/58 (5.2%)	2/59 (3.4%)	RR 1.53 (0.26 to 8.80)	18 more per 1.000 (from 25 fewer to 264 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Depression (Children's Depression Inventory (CDI))												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^a	none	48	47	-	MD 0.53 lower (2.84 lower to 1.78 higher)	⊕⊕○○ LOW	
Anxiety (Revised Children's Manifest Anxiety Scale™)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^a	none	48	47	-	MD 0.77 lower (3.46 lower to 1.92 higher)	⊕⊕○○ LOW	

a. Downgraded two levels due to significant imprecision from extremely sparse data.

Melatonin (n=1)

Question: Should melatonin compared to placebo be used for treatment in FAPDs in children?

Bibliography: Zybach et al (2016)¹¹¹;

Setting: Hospital USA

Certainty assessment							N ^o of patients		Effect		Certainty	Importance
N ^o of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Melatonin	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Treatment success (Global Clinical Score)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^a	none	5/12 (41.7%)	6/12 (50.0%)	RR 0.83 (0.35 to 2.00)	85 fewer per 1.000 (from 325 fewer to 500 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL

a. Downgraded two levels due to significant imprecision from extremely sparse data.

6.4.3 Karakteristieken en resultaten geïncludeerde studies uitgangsvraag 5:

Wat is de effectiviteit en veiligheid van onderstaande niet-medicamenteuze behandeling bij kinderen met functionele buikpijn tussen 4 en 18 jaar?

- a. **Lifestyle-adviezen inclusief beweging**
- b. **Voedingsadviezen: vezelrijk, FODMAP dieet, fructose beperk, fructaan beperkt, prebiotica (inuline), vitamine D suppletie, vochtinname verhogen, lactosevrij, glutenvrij, histaminevrij, koolzuurvrij**

Study	Participants	Intervention	Outcome Measures and instruments	Results of primary outcome
<i>Fibers</i>				
Feldman et al (1985); Canada	Children aged 5 – 15 years (N=52) RAP (Apley Criteria)	Fiber cookie, vs placebo Dosage: 5g corn per cookie, 2 cookies a day Treatment period: 6 wks	<u>Treatment success</u> Improvement: 50% decrease in frequency of attacks Instrument: Stomach Ache Diary (four specific times each day) <u>Adverse effects</u> Instrument: recorded by parents using a specially developed questionnaire, every 2 weeks	<u>Treatment success:</u> 13/26 (50%) in the fiber cookie group vs 7/26 (27%) in the placebo group (P=.004). <u>Withdrawals due to adverse events:</u> the number of children who experienced gas or diarrhea as side effects was small in both groups (no significant difference).
Horvath et al (2013); Poland	Children 7 – 17 years (N=89) AP-FGIDs (ROME III)	Glucomannan vs placebo Dosage: 2.52 g/day, 1 sachet of 1.26 g 2 times a day Treatment period: 4 wks	<u>Treatment success</u> Improvement: self-reported “no pain” or a decrease of $\geq 2/6$ points	<u>Treatment success:</u> glucomannan group: 23/41 (56%) vs. placebo group

			<p>Instrument: FACES Pain Scale Revised</p> <p><u>Pain frequency</u> Instrument: Self-reported on 4-point scale (pain 1-3 times per month, pain 1-2 times per week, pain >2 times per week, pain every day)</p> <p><u>Pain intensity</u> Instrument: FACES Pain Scale Revised, 6-point Likert Scale (0 = no pain and 5 = highest pain).</p> <p><u>School attendance/performance</u> Instrument: Self-reported absenteeism from school</p> <p><u>Adverse events</u> reported</p>	<p>20/43 (47%) (RR 1.21, 95%CI 0.79 - 1.83)</p> <p><u>Pain (frequency and intensity):</u> No significant differences.</p> <p><u>Withdrawals due to adverse events:</u> no adverse events.</p>
Romano et al (2013); Italy	Children 8 – 16 years (N=60) CAP and IBS (ROME III)	Partially Hydrolyze Guar Gum (PHGG) vs placebo Dosage: 5g/d in 50 ml of fruit-juice, one time a day Treatment period: 4 wks	<p><u>Treatment success</u> Improvement: reduction of the abdominal pain intensity Instrument: WBFPRS</p> <p><u>Pain frequency</u> Instrument: Birmingham IBS symptom</p>	<p><u>Treatment success:</u> PHGG group: 13/30 (43%) vs. placebo group: 2/30 (7%) (P=.025).</p> <p><u>Pain (frequency and intensity):</u> No significant differences.</p>

			<p>score, 6-point Likert scale (0 = none of the time; 5 = all of the time)</p> <p><u>Pain intensity</u> Instrument: WBFPRS, 6-point Likert Scale (0 = no hurt; 5 = hurts worst)</p> <p><u>Defecation pattern</u> Improvement: normalization of bowel movements (BSS 3 or 4) Instrument: BSS, 7 categories (1= hard lump, 7 = entirely liquid)</p> <p><u>Adverse events</u> reported</p>	<p><u>Withdrawals due to adverse events</u>: no adverse events.</p>
<p>Shulman et al (2016): United States</p>	<p>Children 7 to 18 years (N=103) IBS (Rome II criteria)</p>	<p>Psyllium vs placebo Dosage: 6g (7 – 11 yr), 12g (12 – 18 yr), single daily dose Treatment period: 6 wks</p>	<p><u>Pain frequency</u> Instrument: daily dairy card, number of ratings with pain ≥ 1 (ratings were made 3 times daily for two weeks)</p> <p><u>Pain intensity</u> Instrument: daily dairy card (ratings were made 3 times daily for two weeks)</p>	<p><u>Pain (frequency and intensity)</u>: Significant reduction of pain episodes in the fiber group compared with the placebo group (P=.03). No significant differences in pain intensity.</p> <p><u>Withdrawals due to adverse events</u>: no adverse events.</p>

			<u>Defecation pattern</u> Instrument: BSS, (1-2 = constipated, 3-5 = normal, 6-7 = diarrheal)	
			<u>Adverse events reported</u>	
Jagadeesh et al (2020) India	Children 4 to 18 years (N=81) IBS (Rome IV criteria)	Psyllium vs placebo Dosage: daily dose not specified Treatment period: 4 wks	<u>Treatment success</u> Improvement: score of < 75 Instrument: IBS-SSS <u>Pain frequency</u> Instrument: IBS-SSS, scored on a scale from 0–100. <u>Pain intensity</u> Instrument: IBS-SSS, scored on a scale from 0–100. <u>Adverse events reported</u>	<u>Treatment success:</u> Psyllium group: 18/41 (44%) vs. placebo group: 3/31 (10%) (P<.001). <u>Pain (frequency and intensity):</u> significant reduction in pain intensity (psyllium group vs. placebo group, median (IQR): 25 (0-25) vs. 50 (25-50), P<.001), as well as pain frequency (10 (0-27.5) vs. 50 (30-50), P<.001). <u>Withdrawals due to adverse events:</u> no adverse events.
<i>FODMAP</i>				
Chumpitazi et al (2015) United States	Children 7 to 17 years (N=33) IBS (Rome III criteria)	Low FODMAP diet vs Typical American Childhood Diet (TACD) Dosage FODMAPs: FODMAP diet: 0,15 g/kg/day (maximum 9 g/day), TACD:	<u>Treatment success</u> Improvement: ≥ 50% decrease in frequency of abdominal pain episodes Instrument: daily dairy	<u>Treatment success:</u> FODMAP group: 8/16 (50%) vs. TACD group 10/17 (59%) (P >.05). <u>Pain (frequency and intensity):</u> significant less

		0,7 g/kg/day (maximum 50 g/day) Treatment period: 48 hours Wash-out period: 5 days	<u>Pain frequency</u> Instrument: dairy, number of abdominal pain episodes (ratings were made 3 times daily for 24 hours) <u>Pain intensity</u> Instrument: dairy, 10-point Likert scale (0=no pain, 10=worst pain you can imagine, ratings were made 3 times daily for 24 hours) <u>Adverse events</u> reported	abdominal pain (low FODMAP diet versus TACD (1.1 ± 0.2 (SEM) episodes/day vs 1.7 ± 0.4, P<.05)). No significant differences in pain intensity between two dietary interventions. <u>Withdrawals due to adverse events:</u> no adverse events.
Boradyn et al (2020) Poland	Children 5 to 12 years (N=29) FAP (Rome III) / FAP – NOS (Rome IV)	Low FODMAP diet vs Diet based on the NICE guidelines Dosage in accordance with the Human Nutrition Recommendations for Polish Population for the specific age groups (4–6 yrs, 7–9 yrs, 10–12 yrs), gender, weight, and activity level. Treatment period: 4 wks	<u>Pain frequency</u> Instrument: dairy, number of events <u>Pain intensity</u> Instrument: WBFPRS, score 0-5 <u>Defecation pattern</u> Instrument: BSS, (1-2 = constipated, 3-5 = normal, 6-7 = diarrheal) <u>Adverse events</u> reported	<u>Pain (frequency and intensity):</u> No significant differences. <u>Withdrawals due to adverse events:</u> no adverse events.
<i>Fructose-restricted diet</i>				
Wirth et al (2014); Germany	Children 3 to 18 years (N=116)	Fructose-restricted diet vs regular diet Dosage: NA	<u>Pain frequency</u> Improvement: reduction in pain episodes	<u>Pain (frequency and intensity):</u> Differences between two groups were

	RAP as defined by the authors	Treatment period:2 wks	Instrument: questionnaire, frequency of pain per week <u>Pain intensity</u> Instrument: questionnaire, 10-point Likert scale (0 = no pain, 10 = very strong pain)	not described. Frequency of abdominal pain decreased significantly in both groups. Median pain intensity scores: fructose-restricted diet group: decreased significantly (5.5 to 4); regular diet group: scores did not change significantly (5.3 to 5).
<i>Fructan</i>				
Chumpitazi et al (2018); United States	Children 7 to 18 years (N=31) IBS (Rome III criteria)	Fructan (Inulin-FOS*) vs placebo Dosage fructan: 0,5 g/kg/day (maximum 19 g/day) Treatment period: 72 hours Wash-out period: ≥ 10 days	<u>Pain frequency</u> Instrument: dairy, number of abdominal pain episodes (ratings were made 3 times daily for 24 hours) <u>Pain intensity</u> Instrument: dairy, 10-point Likert scale (0=no pain, 10=worst pain you can imagine, ratings were made 3 times daily for 24 hours) <u>Defecation pattern</u> Instrument: stool diary (modified Bristol stool form)	<u>Pain (frequency and intensity)</u> : No separate results were reported for the first phase of the trial (i.e. before the cross-over occurred). Mean episodes of abdominal pain/day: fructan-containing diet (3.4 ± 2.6) vs. placebo (2.4 ± 1.7)(P<.01). No significant differences in intensity of abdominal pain episodes. <u>Withdrawals due to adverse events</u> : skin eczema (n=1), not reported

			<u>Adverse events</u> reported	during which dietary intervention, authors did declare that it was not related to the dietary interventions.
<i>Prebiotic</i>				
Basturk et al (2016); Turkey	Children 4 to 16 years (N=76) IBS (Rome III criteria)	Synbiotic vs Probiotic vs. Prebiotic Dosage: synbiotic: 5×10 ⁹ CFU B. lactis B94 and inulin 900 mg, probiotic: 5×10 ⁹ CFU B. lactis, prebiotic: inulin 900 mg Treatment period: 4 wks	<u>Treatment success</u> Improvement: improvement in all the presenting symptoms after 4 wks (postprandial swelling, belching-abdominal distension, mucoid defecation, difficulty in defecation, feeling of incomplete defecation, urgent defecation) Instrument: questionnaire <u>Defecation pattern</u> Instrument: question “difficulty in defecation” (yes/no). Adverse events reported	<u>Treatment success:</u> Full recovery in 7/24 (29%) patients in the probiotic group vs 3/24 (13%) in prebiotic group (P=.155). <u>Withdrawals due to adverse events:</u> no adverse events.
<i>Vitamin D</i>				
EI Amrousy (2018); Egypt	Children 14 to 18 years (N=112)	Oral vitamin D3 vs placebo Dosage: 1000 IU, two drops daily Treatment period: 6 months	<u>Treatment success</u> Improvement: A decrease of ≥ 50 in the total score	<u>Treatment success:</u> IBS-SSS significantly reduced in the Vitamin D3 group after treatment

	<p>IBS (Rome III criteria) with vitamin D serum level < 20 ng/ml</p>		<p>Instrument: IBS-SSS, total score on 5 items (severity and frequency of abdominal pain, bloating, satisfaction with bowel habits and quality of life), each item was scored on a scale from 0–100</p> <p><u>Quality of life</u> Instrument: IBS-QoL</p> <p><u>Adverse events</u> reported</p>	<p>(baseline: 239.3 ± 73 vs after treatment: 167.6 ± 46.9, P<.001). No significant change in IBS-SSS in the placebo group (baseline: 241.9±69.8 vs after treatment: 233±68.2, P>.49).</p> <p><u>Withdrawals due to adverse events</u>: no adverse events.</p>
<p>* Inulin-FOS includes a mixture of short and long inulin-type fructans. AP-FGIDs, abdominal pain predominant functional gastrointestinal disorders; BSS, Bristol Stool Scale; CAP, Chronic Abdominal Pain; IBS, irritable bowel syndrome; IBS-SSS, IBS severity scoring scale; NICE, National Institute for health and Care Excellence; PedsQoL, Pediatric Quality of Life Inventory for Gastrointestinal Symptoms. RAP, recurrent abdominal pain; WBFPRS, Wong-Baker FACES Pain Rating Scale.</p>				

c. Pro- and synbiotics

Probiotics				
Study	Participants	Intervention	Outcome Measures and instruments	Results of primary outcome
<i>Lactobacillus Reuteri</i>				
Eftekhari (2015); Iran	Children 4 to 16 years (N=80) FAP (Rome III criteria)	Lactobacillus reuteri (BioGaia®) vs. Placebo Dosage: 5 drops per day orally (108 CFU) Treatment period: 4 wks	<p><u>Treatment success</u> Improvement: conflicting reporting, therefore the figures of no pain episodes/per week were used to define treatment success. Instrument: WBFPRS, 6-point Likert Scale (0 = no hurt; 5 = hurts worst)</p> <p><u>Pain intensity</u> Instrument: WBFPRS, 6-point Likert Scale (0 = no hurt; 5 = hurts worst)</p> <p><u>Pain frequency</u> Instrument: episodes per week.</p> <p>Adverse events reported</p>	<p><u>Treatment success:</u> No pain episodes/per week in 20/40 (50%) patients in the probiotic group vs 26/40 (65%) in placebo group after 4 wks. At 8 wks: no pain episodes/per week in 19/40 (48%) patients in the probiotic group vs 21/40 (53%) in placebo group.</p> <p><u>Pain intensity</u> Mean score on WBFPRS at baseline in the probiotic group was 3.83(0.63(SD)) and 2.50(1.45) at the end of intervention. Mean score on WBFPRS at baseline in the placebo group was 4.05 (0.71) and 2.08(1.56) at the end of intervention.</p> <p><u>Pain frequency</u></p>

				<p>Mean pain episodes per week at baseline in the probiotic group was 1.45(0.55) and 0.68(0.76) at the end of intervention. Mean episodes per week at baseline in the placebo group was 1.33(0.47) and 0.40(0.59) at the end of intervention.</p> <p><u>Withdrawals due to adverse events:</u> no adverse events.</p>
Jadresin 2017;	Children 4 to 18 years (N=55) FAP/IBS (Rome III criteria)	Lactobacillus reuteri DSM 17938 vs. Placebo Dosage: Unknown Treatment period: 12 wks	<p><u>Treatment success:</u> Improvement: number of days without pain Instrument: WBFPRS, 6-point Likert Scale (0 = no hurt; 10 = hurts worst)</p> <p><u>Pain intensity</u> Improvement: difference in the severity of pain Instrument: WBFPRS, 6-point Likert Scale (0 = no hurt; 10 = hurts worst)</p>	<p><u>Treatment success:</u> Complete resolution of pain in 16/26 patients in the probiotic group vs 16/29 in placebo group after 4 months.</p> <p><u>Pain intensity</u> Median difference in the severity of pain between first and fourth month in the probiotic group was 0.42 (Range 0.31-2.9) vs. in the placebo group: 0.23 (Range 1.2-2.2).</p> <p><u>Pain frequency</u></p>

			<p><u>Pain frequency</u> Number of days with pain and difference in the duration of the pain in minutes.</p> <p>Adverse events reported</p>	<p>Pain frequency data per month not presented as there were no significant changes, according to authors.</p> <p><u>Withdrawals due to adverse events:</u> no adverse events.</p>
Jadresin 2020;	Children 4 to 18 years (N=46) FAP/IBS (Rome III criteria)	Lactobacillus reuteri DSM 17938 vs. Placebo Dosage: Unknown Treatment period: 12 wks	<p><u>Treatment success:</u> Improvement: number of days without pain Instrument: WBFPRS, 6-point Likert Scale (0 = no hurt; 10 = hurts worst), which the authors also call a VAS.</p> <p><u>Pain intensity</u> Improvement: difference in the severity of pain Instrument: WBFPRS, 6-point Likert Scale (0 = no hurt; 10 = hurts worst)</p> <p><u>Pain frequency</u> Number of days with pain and difference in the duration of the pain in minutes.</p>	<p><u>Treatment success:</u> Complete resolution of pain in 10/24 patients in the probiotic group vs 9/22 in placebo group after 4 months.</p> <p><u>Pain intensity</u> Median difference in the severity of pain between first and fourth month in the probiotic group was 0.55 (IQR 0.28 – 0.55) vs. in the placebo group: 0.36 (IQR - 0.14 – 0.36)</p> <p><u>Pain frequency</u> Pain frequency data per month not presented as there were no significant changes, according to authors.</p>

			Adverse events reported	<u>Withdrawals due to adverse events:</u> no adverse events.
Rahmani 2020;	Children 4 to 16 years (N=125) FAP (Rome III criteria)	Lactobacillus reuteri vs. Placebo Dosage: 10 ⁸ CFU Treatment period: 4 wks	<u>Treatment success</u> Improvement: pain intensity of O Instrument: WBFPRS, 6-point Likert Scale (0 = no hurt; 10 = hurts worst) <u>Pain intensity</u> Instrument: WBFPRS, 6-point Likert Scale (0 = no hurt; 10 = hurts worst) <u>Pain frequency</u> Frequency of repetitive pain per day Adverse events reported	<u>Treatment success:</u> Treatment success in 32/65 (FAP 13/28, FD 11/16, IBS 6/15, AM 2/6) patients in the probiotic group vs 8/60 (FAP 8/29, FD 0/13, IBS 0/6, AM, 0/3) in placebo group after 4 weeks. <u>Pain intensity</u> Mean score on WBFPRS at 4 weeks in the probiotic group was 1.3(1.1(SD)) and 1.0 (2.0) in the placebo group. <u>Pain frequency</u> Mean repetitive pain per day at 4 weeks in the probiotic group was 3.6(2.2) and 4.6 (4.9) in the placebo group. <u>Withdrawals due to adverse events:</u> did not present any data on adverse events

Romano 2010;	Children 6 to 16 years (N=60) FAP (Rome III criteria)	Lactobacillus reuteri DSM 17938 vs. Placebo Dosage: 10 ⁸ CFU Treatment period: 4 wks	<u>Pain intensity</u> Instrument: WBFPRS, 6-point Likert Scale (0 = no hurt; 5 = hurts worst) <u>Pain frequency</u> Instrument: episodes per day. Adverse events reported	<u>Pain intensity</u> Mean severity of pain at baseline in the probiotic group was 1.9 (0.9(SD)) and 1.25(0.9) at the end of intervention. Mean severity of pain at baseline in the placebo group was 2(1.3) and 2.0(0.8) at the end of intervention. <u>Pain frequency</u> Mean (SD) on completion for the probiotics group was 1.4(1.1) episodes per day and for the placebo group 2.2(0.5). <u>Withdrawals due to adverse events:</u> no adverse events.
Maragkoudaki 2017;	Children 6 to 16 years (N=54) FAP (Rome III criteria)	Lactobacillus reuteri DSM 17938 vs. Placebo Dosage: 10 ⁸ CFU Treatment period: 4 wks	<u>Treatment success</u> Improvement: decrease of at least 50% in pain score at 4 weeks Instrument: WBFPRS, 6-point Likert Scale (0 = no hurt; 5 = hurts worst) <u>Pain intensity</u>	<u>Treatment success:</u> Decrease of at least 50 in pain score at 4 weeks in 19/27 patients in the probiotic group vs 18/27 in placebo group. At 8 weeks: 16/27 patients in the probiotic group vs 15/27 in placebo group.

			<p>Instrument: WBFPRS, 6-point Likert</p> <p>Scale (0 = no hurt; 5 = hurts worst)</p> <p>Adverse events reported</p>	<p><u>Pain intensity</u></p> <p>Mean pain score at baseline in the probiotic group was 19.0 (28.1(SD)) and 4.3(8.5) at the end of intervention. Mean pain score at baseline in the placebo group was 17.3(22.9) and 4.3(8.5) at the end of intervention.</p> <p><u>Withdrawals due to adverse events:</u> no adverse events.</p>
Weizman 2016	<p>Children 6 to 15 years (N=101)</p> <p>FAP (Rome III criteria, IBS and FD excluded due to limited numbers of participants)</p>	<p>Lactobacillus reuteri DSM 17938 vs. Placebo</p> <p>Dosage: 10⁸ CFU/day</p> <p>Treatment period: 4 wks</p>	<p><u>Pain intensity</u></p> <p>Instrument: WBFPRS, 6-point Likert</p> <p>Scale (0 = no pain, relaxed face; 10 = very severe pain, miserable face)</p> <p><u>Pain frequency</u></p> <p>Instrument: number of pain episodes per week.</p> <p>Adverse events reported</p>	<p><u>Pain intensity</u></p> <p>Mean improvement in intensity of abdominal pain at baseline in the probiotic group was 6.8 (3.3(SD)) and 4.3(2.7) at the end of intervention. Mean pain score at baseline in the placebo group was 7.1(2.8) and 7.2(3.1) at the end of intervention.</p> <p><u>Pain frequency</u></p> <p>Mean number of pain episodes per week at baseline in the probiotic group was 4.2(1.7) and</p>

				<p>1.9(0.8) at the end of intervention. Mean episodes per week at baseline in the placebo group was 3.8(2.1) and 3.6(1.7) at the end of intervention.</p> <p><u>Withdrawals due to adverse events:</u> no adverse events.</p>
<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i>				
Francavilla (2010); Italy	<p>Children 5 to 14 years (N=141) IBS (N=80) or FAP (N=56) (Rome II criteria)</p>	<p>Lactobacillus rhamnosus GG vs. placebo Dosage: 2 times daily (3x10⁹ CFU) Treatment period: 8 wks (run in phase for 4 weeks and intervention for 8 weeks)</p>	<p><u>Treatment success</u> Improvement: decrease of at least 50% in the number of episodes and intensity of pain Instrument:</p> <p><u>Pain intensity</u> Instrument: combination of VAS (0 to 10mm VAS scale; 0, no pain and 10, worst possible pain, including green to red colour gradient) and the Faces Pain Scale (FPS, 6 faces that range from a relaxed face to a face that shows intense pain).</p>	<p><u>Treatment success:</u> Decrease of at least 50% in the number of episodes and intensity of pain at 12 weeks: in 48/69 patients in the probiotic group vs 37/69 in placebo group after 12 wks.</p> <p><u>Pain intensity</u> Mean severity of pain at baseline in the probiotic group was 4.3 (1.8(SD)) and 2.3(1.3) at the end of intervention. Mean severity of pain at baseline in the placebo group was 4.3(1.8) and 3.4(2.1) at the end of intervention.</p>

			<u>Pain frequency</u> Instrument: episodes per week. Adverse events reported	<u>Pain frequency</u> Mean number of pain episodes per week at baseline in the probiotic group was 3.7(2.5) and 1.1(0.8) at the end of intervention. Mean episodes per week at baseline in the placebo group was 3.5(2.4) and 2.2(1.2) at the end of intervention. <u>Withdrawals due to adverse events:</u> no adverse events.
Gawronska (2007); Poland	Children 6 to 16 years (N=104) IBS/FAP/FD (Rome II criteria)	Lactobacillus GG vs. placebo Dosage: 3x10 ⁹ CFU Treatment period: 4 wks	<u>Treatment success</u> Improvement: no pain (a relaxed face, score of 0) at the end of the intervention Instrument: the 7-point Faces Pain Scale (0-6) <u>Pain intensity</u> Instrument: the Faces Pain Scale <u>Pain frequency</u> Instrument: episodes per week. Adverse events reported	<u>Treatment success:</u> Pobiotic group: 13/52 (FD 1/10, IBS 6/18, FAP 6/24) vs. placebo group: 5/52 (FD 2/10,IBS 6/18, FAP 2/23) <u>Pain intensity</u> Mean severity of pain at the end of intervention in the probiotic group was 2.5 (1.9(SD)), mean severity of pain in the placebo group was 2.9(1.5). <u>Pain frequency</u>

				<p>Mean number of pain episodes per week in the probiotic group was 2.2(1.7) at the end of intervention. Mean episodes per week in the placebo group was 2.6(1.4).</p> <p><u>Withdrawals due to adverse events:</u> no adverse events.</p>
Sabbi 2012	Children, age unknown (N=61) FAP	Lactobacillus GG vs. placebo Dosage: Unknown Treatment period: Unknown	Primary outcomes not stated	Primary outcomes not stated
<i>Bifidobacterium Lactis B94</i>				
Basturk (2016); Turkey	Children 4 to 16 years (N=76) IBS (Rome III criteria)	Synbiotic vs Probiotic vs. Prebiotic Dosage: synbiotic: 5×10 ⁹ CFU B. lactis B94 and inulin 900 mg, probiotic: 5×10 ⁹ CFU B. lactis, prebiotic: inulin 900 mg Treatment period: 4 wks	<p><u>Treatment success</u> Improvement: improvement in all the</p> <p>presenting symptoms after 4 wks (postprandial swelling, belching-abdominal distension, mucoid defecation, difficulty in defecation, feeling of incomplete defecation, urgent defecation)</p> <p>Instrument: questionnaire</p>	<p><u>Treatment success:</u> Full recovery in 7/24 (29%) patients in the probiotic group vs 3/24 (13%) in prebiotic group (P=.155).</p> <p><u>Withdrawals due to adverse events:</u> 5 post-randomisation withdrawals due to adverse events from the study, but it was unstated whether these</p>

			<u>Defecation pattern</u> Instrument: question “difficulty in defecation” (yes/no). Adverse events reported	withdrawals came from the intervention or placebo group.
<i>Bifidobacteria (combination of three strains)</i>				
Giannetti 2017	Children 8 to 17 years (N=78) IBS (N=48) or FD (N=25) (Rome III criteria)	Mixture of 3 Bifidobacteria vs. placebo Dosage: 1 sachet/day (containing Bifidobacterium longum BB536: 3x10 ⁹ CFU; Bifidobacterium infantis M-63: 1x10 ⁹ CFU; and Bifidobacterium breve M-16V: 1x10 ⁹ CFU) Treatment period: 6 wks, crossover trial (run-in period: 2 wks; intervention 1: 6 wks; wash-out period: 2 wks; intervention 2: 6 wks)	<u>Treatment success</u> Improvement: no episodes of pain during the treatment period Instrument: questionnaire of Symptoms <u>Pain frequency</u> Improvement: were reduction in AP frequency Adverse events reported	<u>Treatment success</u> Not clear as the authors have combined pre- and post- crossover data. <u>Pain frequency</u> Unclear data <u>Withdrawals due to adverse events:</u> some participants were lost post-randomisation, the study was a crossover trial and did not break down withdrawals by group at randomisation
<i>Lactobacilli, Streptococcus and Bifidobacteria (combination of eight strains)</i>				
Guandalini 2010	Children 4 to 18 years (N=67) IBS (Rome II criteria)	VSL#3 vs. placebo Dosage: children 4-11 year: 1 sachet/day; children 12-18 years: 2 sachet/day Treatment period: 6 wks, crossover trial	<u>Treatment success</u> Improvement: improvement in the subject's assessment Instrument: subject's global assessment of relief, modified for children (SGARC).	<u>Treatment success</u> Not clear as the authors have combined pre- and post- crossover data. <u>Pain intensity and frequency</u>

		(intervention 1: 6 wks; wash-out period: 2 wks; intervention 2: 6 wks)	<u>Pain intensity and frequency</u> Improvement: episodes of abdominal pain/discomfort Instrument: 5-point Likert Scale (0 = normal; 4 = worst) Adverse events reported	Unclear data <u>Withdrawals due to adverse events:</u> it was unstated whether withdrawals came from the intervention or placebo group.
<i>Bacillus coagulans</i>				
Sudha 2018	Children 4 to 12 years (N=154) IBS (Rome III criteria)	Bacillus coagulans Unique IS2 chewable tablets vs. placebo Dosage: unknown Treatment period: 8 wks	<u>Treatment success</u> Improvement: decrease of at least 50% in the number of episodes and intensity of pain at 8 wks. Instrument: 0-11 Likert rating scale <u>Pain intensity</u> Instrument: 0-11 Likert rating scale (0 = very much worse; 10 = very much better, an increase in the numeric rating scale indicates a reduction of pain intensity!). Adverse events reported	<u>Treatment success:</u> Probiotic group: 67/72 vs. placebo group: 15/69 <u>Pain intensity</u> At the end of study pain improvement was 7.62(0.98) for the probiotics group and 4.23(1.40) for the placebo group. <u>Withdrawals due to adverse events:</u> no significant difference was seen between groups, but no absolute data on the number of events.
* Inulin-FOS includes a mixture of short and long inulin-type fructans. AP-FGIDs, abdominal pain predominant functional gastrointestinal disorders; BSS, Bristol Stool Scale; CAP, Chronic Abdominal Pain; IBS, irritable bowel syndrome; IBS-SSS, IBS severity scoring scale; NICE,				

National Institute for health and Care Excellence; PedsQoL, Pediatric Quality of Life Inventory for Gastrointestinal Symptoms. RAP, recurrent abdominal pain; WBFPRS, Wong-Baker FACES Pain Rating Scale.

Synbiotics				
Study	Participants	Intervention	Outcome Measures and instruments	Results of primary outcome
<i>Bifidobacterium coagulans</i> combined with <i>Fructooligosaccharide</i>				
Asgarshirazi (2015); Iran	Children 4 – 13 years (N = 120) FGIDs (Rome III criteria)	Lactol tablet (150 million spores of Bacillus coagulans + Fructooligosaccharide, BloPluscompany) vs. Peppermint oil vs. placebo (folic acid tablet) Dosage: 3 times daily Treatment period: 4 wks	<u>Pain intensity</u> Instrument: rating scale 0 to 10 <u>Pain frequency</u> Instrument: episodes per week, all assessed on patient's or their parents' reports Side effects monitored	<u>Pain severity:</u> Significantly better in peppermint oil group (3.11±1.36) than in the Lactol (3.93±1.06, P = .373) and placebo (4.24±1.33, P = .001) group. <u>Pain duration and frequency:</u> Decreased significantly more in peppermint oil group (respectively, 26.17±11.61 and 2.00±0.98) than Lactol (respectively, 37.06±25.51, P = .012 and 2.34±0.87, P = .0001) and placebo group (respectively, 51.60±23.74, P = .0001 and 3.40±1.41, P = .0001).

				<u>Withdrawals due to adverse events: no adverse events.</u>
Saneian 2015	Children 6 – 18 years (N = 115) FAP (Rome III criteria)	Bacillus coagulans (150 million spore + + Fructooligosaccharide 100 mg) vs. placebo Dosage: 2 times daily Treatment period: 4 wks	<u>Treatment success</u> Improvement: decrease in abdominal pain severity of 2 points or "no pain" after medication. Instrument: WBFPRS, 6-point Likert Scale (0 = no hurt; 5 = hurts worst) <u>Pain intensity</u> Instrument: WBFPRS, 6-point Likert Scale (0 = no hurt; 5 = hurts worst) Adverse events reported	<u>Treatment success:</u> Treatment success in 27/45 patients in the probiotic group vs. 17/43 in placebo group after 4 weeks. 12 weeks after start of the intervention: 29/45 patients in the probiotic group vs. 23/43 in placebo group. <u>Pain intensity:</u> Mean change in severity of pain at the end of intervention at 4 weeks in the probiotic group was -1.7 (1.5(SD)), mean change in severity of pain in the placebo group was -1.6(1.5). 12 weeks after start of the intervention: -2.1 (1.4) in the probiotic group vs. -1.8 (1.4) in placebo group. <u>Withdrawal due to adverse events:</u> 5 withdrawals from intervention group (total number of adverse events probiotic group: 55 vs. total

				number of adverse events placebo group: 36, patients could experience more than one AE at the same time)
<i>Lactobacillus rhamnosus GG combined with inulin</i>				
Bauserman (2005); United States	Children 6 – 17 years (N = 64) IBS (Rome III criteria)	Lactobacillus rhamnosus GG (+Inulin) vs. placebo (Inulin) Dosage: 1x 10 ¹⁰ CFU Treatment period: 6 wks	<u>Treatment success</u> Improvement: decrease in abdominal pain severity of 1 or more levels (1 point or more) after 6 wks Instrument: 4-point Likert scale <u>Pain intensity</u> Instrument: 4-point Likert scale Side effects monitored	<u>Treatment success:</u> Full recovery in 11/25 patients in the probiotic group vs 10/25 in placebo group. <u>Pain intensity:</u> Change in pain probiotic group = -1.3 (+/-0.3) Change in pain placebo group = -1.7 (+/-0.6) <u>Withdrawals due to adverse events:</u> no adverse events.
Kianifar 2015	Children 4 – 18 years (N = 60) IBS (Rome III criteria)	Lactobacillus GG (+Inulin) vs. placebo (Inulin) Dosage: 1x 10 ¹⁰ CFU/ml Treatment period: 4 wks	<u>Pain intensity</u> Instrument: 5-point Likert scale (0 = very mild; 4 = very severe) Adverse events reported	<u>Pain intensity:</u> Mean severity of pain at baseline in the probiotic group was 2.5 (0.9(SD)) and 0.8(0.9) at the end of intervention. Mean severity of pain at baseline in the placebo group was 2.7(0.8) and 1.5(0.8) at the end of intervention.

				<u>Withdrawals due to adverse events:</u> no adverse events.
<i>Bifidobacterium Lactis B94 combined with inulin</i>				
Basturk (2016); Turkey	<i>See above for full description.</i>			
<i>Unknown</i>				
Otuzbir 2016	Children, age unknown (N=80) FAP (Rome III)	Unclear synbiotic/probiotic vs. placebo Dosage: Unknown Treatment period: 8 weeks	<u>Treatment success</u> Improvement: not defined Instrument: not stated Adverse events reported	<u>Treatment success:</u> Complete resolution in 25/39 patients in the probiotic group vs 18/41 in placebo group. <u>Withdrawals due to adverse events:</u> no adverse events.
* Inulin-FOS includes a mixture of short and long inulin-type fructans. AP-FGIDs, abdominal pain predominant functional gastrointestinal disorders; BSS, Bristol Stool Scale; CAP, Chronic Abdominal Pain; IBS, irritable bowel syndrome; IBS-SSS, IBS severity scoring scale; NICE, National Institute for health and Care Excellence; PedsQoL, Pediatric Quality of Life Inventory for Gastrointestinal Symptoms. RAP, recurrent abdominal pain; WBFPRS, Wong-Baker FACES Pain Rating Scale.				

- d. Hypnotherapie +
- e. Cognitieve gedragstherapie +
- f. Complementaire en alternatieve geneeskunde +
- g. Overig

Study ID	Intervention	Control	Length	Protocol or trial registration	Disease type	Diagnostic criteria	Age group (years)	Sex (M/F)	Number randomised (IG/CG)	Study sponsor
Afvlen 2007	CBT Psychological treatment + physiotherapy	Physiotherapy	various, at least two sessions	NR	RAP	Walker and von Baeyer criteria	6-15 range IG: 9.1(6-15); CG: 9.8(6-14)	IG: 4/21 CG: 8/15	25/23	NR

<p>Bonnert 2017</p>	<p>internet CBT</p>	<p>waitlist</p>	<p>10 weeks</p>	<p>NCT02306369 (retrospectivel y registered)</p>	<p>IBS-M, IBS-D, IBS-C</p>	<p>Rome III</p>	<p>13-18 range IG:15.5(1.3 6); CG:15.5(1. 74)</p>	<p>IG: 16/29 CG: 21/33</p>	<p>47/54</p>	<p>The study was supported by grants from the Jan and Dan Olsson Foundation (4-1559/2013), the Swedish Research Council (521-2013-2846), the Kempe-Carlgren Foundation, the Ruth and Richard Julin Foundation (2012Juli0048), the Majblomman Foundation, the Ishizu Matsumurais Donation, the Ihre Foundation (SLS-331861), the Ihre fellowship in Gastroenterology, the Gadelius Foundation, the Samariten Foundation, the Värkstadsstiftelsen Foundation, the Swedish Research Council for Health, Working life and Welfare (2014-4052), the Swedish Society of Medicine (SLS-331681 SLS-410501), and the Stockholm County Council (ALF). Financial support was also provided through the regional agreement on medical training and</p>
--------------------------------	---------------------	-----------------	---------------------	--	--------------------------------	-----------------	---	--	--------------	--

										clinical research between Stockholm County Council and Karolinska Institute (20130129). None of the funding bodies had any influence on study design, implementation, data analysis, or interpretation
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Cunningham 2020	CBT (blend of in person and remote) + medical care	medical care	4-6 weeks	NCT03134950 (retrospectively registered)	FAPD/IBS/FD/AM	Rome IV	9-14 range	32/47	44/45	All phases of this study were supported by the Sharon S. Keller American Pain Society Grant and the Cincinnati Children's Hospital Place Outcomes Award (both awarded to N.C.).
DRKS00015706	visceral osteopathy	"normal osteopathy"	4 weeks	DRKS00015706 (retrospectively registered)	IBS, Adominal migraine, FAP-NOS, Functional Dyspepsia	Rome IV	6-18 range IG: 12.4 (3.3) CG: 12,5(3.1)	12/20	16/16	NR
Duarte 2006	In person CBT + education support	Education support	4 months	NR	RAP	Apley criteria	5-14 range IG: 9.9(2.2) CG: 8.4 (2.0)	IG: 4/11 CG: 6/11	15/17	NR
Evans 2014	yoga	waitlist	6 weeks	NCT01107977 (retrospectively registered). Protocol published in 2011.	RAP or IBS	Rome III	14-17 range	5/25	18/12	National Center for Complementary and Alternative Medicine grant K01AT005093, an Oppenheimer Seed Grand for Complementary, Alternative and Integrative Medicine, and by the University of California, Los Angeles Clinical and Translational Research Center, Clinical and Translational Science

										Institute Grand UL1TR000124.
Gross 2013	In person CBT	Standard medical care waitlist	6 weeks	NR	FAP	Rome III	7-12 range IG: 9.15(1.54) CG: 10.1(1.4)	IG: 2/13 CG: 2/12	15/14	Grant from Potsdam Graduate School
Gullewitsch 2013	Hypnotherap y	Waitlist	4 weeks	NR	FAP and IBS	Rome III	6-12 range IG: 9.11 (1.65) CG: 9.66 (1.79)	IG: 9/11 CG: 5/13	20/18	NR
Gullewitsch 2017	Gut-directed hypnotherapy (self-help)	Unspecified hypnotherapy	12 weeks		FAP and IBS	Rome III	6-17 range IG: 12.33(2.70) CG: 11.36(2.57)	IG: 2/12 CG: 8/10	21/24	Marco Daniel Gulewitsch and Angelika Anita Schlarb received a funding for this project by the Milton- Erickson- Stiftung (Milton-Erickson- Foundation, Munich). The Milton-Erickson- Stiftung was not

										involved in the planning, realization, or analysis of the study.
Hicks 2006	Online CBT	Standard medical care waitlist		NR	RAP	At least three episodes of head or abdominal pain within a 3-month period, severe enough to affect activities as per youth and parent report	9-16 range	IG: 9/16 CG: 8/14	25/22	NR

Humprheys 2000	1: increased dietary fiber, biofeedback-assisted cultivated low arousal, cognitive-behavioral interventions, and parental support (4 components)									
	2: increased dietary fiber, biofeedback-assisted cultivated low arousal, cognitive-behavioral interventions (3 components)	Increased dietary fiber only (>10+ g per day per child)	8 weeks	NR	RAP	medically diagnosed RAP	4-18 range whole group: 9.75(2.46)	26/38	16/16/17/ 15	NR
	3: increased dietary fiber and biofeedback-assisted, cultivated low arousal (2 components)									

Kortenink 2016	Yoga	Standard medical care	10 weeks	NTR3286 (prospectively registered)	AP-FGIDs	Rome III	8-18 range IG: 12.2(2.9) CG: 12.2(2.7)	IG: 6/29 CG: 9/25	35/34	This trial is partially financed by an unrestricted grant from VGZ Health Care Insurance, The Netherlands. Another trial the authors worked on is partially financed by an unrestricted grant from Winlove Probiotics Bio Industries BV, Amsterdam, The Netherlands, and MCO Health BV, Almere, the Netherlands.
Kovacic 2017	Electrical neurostimulation	Placebo (sham stimulation)	4 weeks	NCT02367729 (prospectively registered)	FGIDs	Rome III	11-18 range IG: 15.3 CG: 15.6	IG: 6/51 CG: 4/43	60/55	American Neurogastroenterology and Motility Society
Kuttner 2006	Yoga	Waitlist	4 weeks	NR	IBS	Rome I	11-18 range IG: 14.4(2.1) CG: 13.8(1.9)	IG: 2/12 CG: 6/8	14/14	Personal grants from British Columbia Research Institute, Canadian Institutes of Health Research, and the Michael Smith Foundation for Health Research

<p>Lalouni 2019</p>	<p>internet CBT</p>	<p>treatment as usual (treatments within the health care and school systems, including medications and visits to doctors and other health care professionals)</p>	<p>10 weeks</p>	<p>NCT02873078 (prospectively registered)</p>	<p>IBS/FD/FAP</p>	<p>Rome IV</p>	<p>8-12 range IG: 10.1(1.2) CG: 10.4(1.5)</p>	<p>IG: 18/28 CG: 10/34</p>	<p>46/45</p>	<p>This study was supported by grants from the Jan and Dan Olsson Foundation(4-1559/2013), the Swedish Research Council (521-2013-2846), the Kempe-Carlgrenska Foundation, the Ruth and Richard Julin Foundation(2012Juli0048), the Majblomman Foundation, a donation from Ishizu Matsu-murais, the Bengt Ihre Foundation (SLS-331861), the Bengt Ihre research fellowship in Gastroenterology, the Swedish Society of Medicine (SLS331681,SLS-410501), the Swedish Research Council for Health, Working life, and Welfare (2014-4052), and the Centre for Psychiatry Research. Financial support also was provided through the regional agreement on medical training and clinical research between Stockholm</p>
----------------------------	---------------------	--	-----------------	---	-------------------	----------------	---	--------------------------------	--------------	--

										<p>County Council and Karolinska Institute (20130129 and 20150414). None of the funding bodies had any influence on the study design, implementation, data analysis, or interpretation.</p>
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---

Levy 2010	CBT - Social learning and cognitive-behavioral therapy (SLCBT)	Education support (ES)	3 weeks	NCT00494260 (retrospectively registered)	FAPDs	Rome III	7-17 range IG: 11.2(2.6) CG: 11.3(2.5)	IG: 29/71 CG: 26/74	100/100	Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)
Levy 2017	1: In person CBT to parents - Social learning and cognitive-behavioral therapy (SLCBT) 2: Remote CBT to parents - Social learning and cognitive-behavioral therapy (SLCBT)	Remote education support (ES) to parents	3 weeks	NCT01620606 (retrospectively registered)	FAPDs	Rome III	7-12 range IG: 9.4(1.6) CG: 9.3(1.6)	IG1: 37/70 IG2: 36/64 CG: 39/70	IG1: 107 IG2: 100 CG: 109	This study was supported by award R01HD36069-0981 from the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (Dr. Levy).
Nieto 2019	Internet-based CBT, self-directed psychosocial intervention	waitlist	7 weeks	NCT02676232 (prospectively registered)	RAP	Apley criteria	9-15 range IG: 11.28(1.9) CG: 11(1.47)	IG: 11/14 CG: 17/19	8	This work was supported by Fundació La Caixa (RecerCaixa, 2012-2013) and the Ministerio de Economía y Competitividad (Spanish Government, Ref:

										PSI2013-42413-R; 2014-2017).
Pas 2020	Hypnotherap y + education on pain	hypnotherapy	3 weeks	NCT02880332 (prospectively registered)	FAPDs	Rome III	6-12 range IG: 9.21(1.53) CG: 8.71(1.73)	IG: 5/9 CG: 5/9	14/14	Grant support for as R. and Dra. Rheel E. was provided by a Chair funded by the Berekuyl Academy/European College for Decongestive Lymphatic Therapy, the Netherlands and awarded to the Vrije Universiteit Brussel, Belgium. Sophie Van Oosterwijck is a researcher supported by a research project grant from the Research Foundation-Flanders (FWO) (grant number G0B3718N). Kelly Ickmans is a postdoctoral research fellow partly funded by the Research Foundation-Flanders (FWO).

Robins 2005	In person CBT + standard care	Standard care	10 weeks	NR	RAP	Apley criteria	6-16 range IG: 10.83(2.5) CG: 11.85(2.3)	IG: 18/22 CG: 12/17	46/40	Nemours Research Programs
Rutten 2017	Home-based (CD) hypnonotherapy	individual hypnotherapy (iHT)	3 months	NTR2725 (prospectively registered) Protocol published as Rutten 2014	IBS/FAP/FAP S	Rome III	8-18 range IG: 13.4(2.9) CG: 13.3(2.8)	IG: 34/94 CG: 47/85	128/132	This study was funded by grant 171102013 from the Netherlands Organisation for Health Research and Development (Dr Benninga). Role of the Funder/Sponsor: The funder of the study advised against a third study arm that included children receiving standard medical care without hypnotherapy. The funding source had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and the decision to submit the manuscript for publication.

Sanders 1989	In person CBT	waitlist + usual care	8 weeks	NR	RAP	Apley criteria	6-12 range IG: 9.1 CG: 9.9	NR	6/6	NR
Sanders 1994	In person CBT	standard gastroenterology care	8 weeks	NR	RAP	Apley criteria	7-14 range IG: 8.95(1.6) CG: 9.5(2.5)	IG: 9/13 CG: 7/15	22/22	This study was supported by Grant 53091 from the National Health and Medical Research Council of Australia to Matthew R. Sanders, Ross W. Shepherd, and Geoffrey Cleghorn
Schurman 2010	Biofeedback-assisted relaxation training (BART) + SMC	standardised medical care (SMC)	6 weeks	NR	FD	Presence of duodenal eosinophilia on biopsy	8-17 range whole group: 12.2(2.8)	7/13	10/10	Grant from the Children's Mercy Hospital Katharine B. Richardson Associates Endowment Fund (to J.V.S.).
van der Veek 2013	CBT	visits to paediatrician (intensive medical care, IMC)	6 weeks	NTR1613 (retrospectively registered)	AP-FGIDs	Rome III	7-18 range IG: 1.94 (2.61) CG: 11.87(2.93)	IG:15/37 CG: 14/38	52/52	Emma Children's Hospital AMC (Amsterdam) - De Bascule, Academic Center for Child and Adolescent Psychiatry (Amsterdam)
van Tilburg 2009	Audio-recorded guided imagery treatment + standard care	standard medical care	4 weeks	NR	IBS/FD/FAP/AM	Rome II	6-15 range IG: 10.6(3.0) CG: 9.9(2.2)	IG: 4/14 CG: 5/9	19/15	National Institutes of Health grants R24 DK067674 and RR00046.

Vlieger 2007	Hypnotherapy	Standard care (consisting of education, dietary advice, extra fibers, and pain medication or proton-pump inhibitors if considered necessary. Moreover, they received 6 half-hour sessions of supportive therapy)	3 months	ISRCTN26628553 (retrospectively registered) NTR35 (retrospectively registered)	FAP/IBS	Rome II	8-18 range IG: 13.2(2.5) CG: 13.4(2.9)	IG: 9/18 CG: 4/21	28/25	There was no external funding source.
Walker 2021	Internet-delivered CBT	Internet-delivered Pain Education	8 weeks	NCT02327377 (retrospectively registered)	FAPDs	Rome IV	11-17 range whole group: 14.62	94/184	152/148	This work was supported by grants from the National Institutes of Health (NIH) R01 HD076983 (PI: Walker), P30 HD15052 (Vanderbilt Kennedy Center), DK058404 (Vanderbilt Digestive Disease Research Center), T32 MH018921 (PI: Garber), and T32 GM 108554 (A.L.S.).
Wallander 2011	Written self-disclosure + SMT	SMT	5 days	NR	RAP	Apley criteria	11-18 range whole group: 13.6(1.9)	19/44	36/27	Part by National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases/National Institutes of Health

										grant RO3 DK61481-01A1
Warschburger 2021	CBT	Healthy lifestyle prevention program for school children	6 weeks	NCT02030392 ; DRKS00005038 (both prospectively registered)	RAP	Rome III	7-12 range IG: 9.71(1.7) CG: 9.94(1.75)	IG: 28/35 CG: 27/37	63/64	The study was supported by the German Research Foundation to PW (DFG; WA 1143/9-1).
Wassom 2013	"Gutstrong" Remote CBT + education	standard medical care and waitlist	4 weeks	NR	FGIDs	Rome III	12-17 range Whole group: 15.16(1.14)	IG: 3/4 CG: 1/7	9/11	NR

Weydert 2006	Guided imagery with progressive muscle relaxation	Breathing techniques	4 weeks	NR	RAP	A history of at least 3 episodes of abdomin al pain over the previous 3 months severe enough to affect their normal activity	5-18 range IG:11 CG: 11	IG: 3/11 CG: 4/4	16/11	This work was supported by National Center for Complementary and Alternative Medicine grant NIH: 5P50- AT00008.
Youssef 2009	Remote Guided imagery	Rest and Relaxation	1 week	NR	RAP	3 episodes of pain interferin g with activity for 3 months in the past year	8-11 range	5/6	6/5	Supported by R24DK067674

6.4.3 Secondary Outcomes and Side Effects

a. Lifestyle-adviezen inclusief beweging

b. Voedingsadviezen: vezelrijk, FODMAP dieet, fructose beperk, fructaan beperkt, prebiotica (inuline), vitamine D suppletie, vochtinname verhogen, lactosevrij, glutenvrij, histaminevrij, koolzuurvrij

Table 3. Secondary outcomes					
Study	Quality of life	Anxiety/depression	Adequate relief	School attendance/ performance	Defecation pattern
<i>Fibers</i>					
Feldman; Corn	-	-	-	-	-
Horvath; Glucomannan	-	-	-	School absence: at 4 wks 10% (Glucomannan) vs 14% (placebo) ($P = .56$)	-
Romano; Guar Gum	-	-	-	-	Normalization of bowel movements at 4 wks: 40% (Guar Gum) vs 13.3% (placebo) ($P = .025$)
Shulman; Psyllium	-	-	-	-	Change from baseline psyllium vs placebo: lower percentage of diarrheal stools ($P = .078$) and higher percentage of constipated stools ($P = .048$)

Jagadeesh; Psyllium	-	-	-	-	-
<i>Low-FODMAP</i>					
Chumpitazi (2015); Low FODMAP diet	-	-	-	-	-
Borodyn; Low FODMAP diet	-	-	-	-	Normalization of bowel movements at 4 wks: 61% (FODMAP) vs 93% (placebo) ($P = .106$)
<i>Fructose-restricted diet</i>					
Wirth; Fructose-restricted diet	-	-	-	-	-
<i>Fructan</i>					
Chumpitazi (2018); Low FODMAP diet with fructan	-	-	-	-	Mean stool type did not differ between interventions*
<i>Prebiotic</i>					
Basturk; Inulin	-	-	-	-	Difficulty in defecation at 4wks in 48% probiotic vs. 22% prebiotic ($P = .155$)
<i>Vitamin</i>					
El Amrousy; Vitamin D	Significant improvement in overall IBS-QOL score after treatment in	-	-	-	-

	Vit.D group ($P < .001$, placebo: $P = .47$).				
--	--	--	--	--	--

*no separate results were reported for the first phase of the trial (i.e. before the cross-over occurred); ¹mean±SD

c. Pro- and synbiotics

Probiotics					
Study	Quality of life	Anxiety/depression	Adequate relief	School attendance/ performance	Defecation pattern
<i>Lactobacillus Reuteri</i>					
Eftekhari 2015;	-	-	-	-	-
Jadresin 2017;	-	-	-	-	-
Jadresin 2020;	-	-	-	-	-
Rahmani 2020;	-	-	-	-	-
Romano 2010;	-	-	-	-	-
Maragkoudaki 2017;	-	-	-	At the end of 4 weeks of intervention the average number of days per week absent from school in the probiotic group was 0.07 (0.29(SD)) and the average number of days absent from school per week in the placebo group was 0.03(0.15) (MD 0.04, 95%CI -0.10 to 0.17).	-
Weizman 2016	-	-	-	The average number of days missed over the 4	-

				week period of intervention in the probiotic group was 1.9+/-1.1 and the average number of days missed in the placebo group was 2.7+/-0.9 ($P = .08$).	
<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i>					
Francavilla 2010;	-	-	-	-	-
Gawronska 2007;	-	-	At 4 weeks after the start of intervention, one participant in the intervention group reported on school absenteeism vs. 0 children in the placebo group ($P = .49$).	-	-
Sabbi 2012	-	-	-	-	-
<i>Bifidobacterium Lactis B94</i>					
Basturk 2016	-	-	-	-	Difficulty in defecation at 4wks in 48% probiotic vs. 22% prebiotic ($P = .155$)
<i>Bifidobacteria (combination of three strains)</i>					
Giannetti 2017	Not clear as the authors have combined pre- and post- crossover data	-	-	-	Not clear as the authors have combined pre- and post- crossover data
<i>Lactobacilli, Streptococcus and Bifidobacteria (combination of eight strains)</i>					

Guandalini 2010	Reported on quality of life, but did not use a validated measurement tool.	-	-	-	-
<i>Bacillus coagulans</i>					
Sudha 2018	-	-	-	-	-

Synbiotics					
Study	Quality of life	Anxiety/depression	Adequate relief	School attendance/performance	Defecation pattern
<i>Bifidobacterium coagulans</i> combined with <i>Fructooligosaccharide</i>					
Asgarshirazi 2015	-	-	-	-	-
Saneian 2015	-	-	-	-	-
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG combined with <i>inulin</i>					
Bauserman 2005	-	-	-	-	-
Kianifar 2015	-	-	-	-	-
<i>Bifidobacterium Lactis B94</i> combined with <i>inulin</i>					
Basturk 2016;	See above for full description.				
<i>Unknown</i>					
Otuzbir 2016	-	-	-	-	-

- d. Hypnotherapie +
- e. Cognitieve gedragstherapie +
- f. Complementaire en alternatieve geneeskunde +
- g. Overig

Study ID	QOL	Anxiety/depression	Defecation	adequate relief	school attendance/performance	SAEs
Afvlen 2007						
Bonnert 2017	PedsQL IG self-report: 76.92(2.11)IG parent-report: 77.55(2.00) CG self-report: 74.89(1.99)CG parent-report: 78.15(1.85)	Anxiety Scale (SCAS-C/P) IG self-report: 25.23(2.38)IG parent-report: 13.75(1.33) CG self-report: 22.62(2.22)CG parent-report: 12.27(1.24)			Hours away from class in last month (due to abdominal pain/discomfort) IG self-report 1.04 (0.16) IG parent-report 1.22 (0.16) CG self-report 1.31 (0.15) CG parent-report 1.45 (0.15)	
Cunningham 2020		Anxiety: 50% reduction in SCARED scores at post-treatment was an indicator of improvement/remission. IG SCARED: 13 children with at least 50% reduction CG SCARED: 6 children with at least 50% reduction				0
DRKS00015706						

Duarte 2006						
Evans 2014	Measured on the SF-36 Estimated marginal means, change scores (95% CI) IG: 74.69, Change 6.67 (2.87 - 10.47) CG: 67.35 (Change 0.00 (-4.47 - 4.47)).					IG 1 hitting knee; CG 0
Gross 2013	All items of the PedsQL separately reported in the paper					0
Gullewitsch 2013	Measured at baseline, no end of study results reported				rare and could not be calculated	0
Gullewitsch 2017	KINDL-Kiddy (age 4–7 years) and the KINDL-Kid (8–12 years) IG: 71.27 (9.24) CG: 70.63 (13.70)				The pain diary also assessed whether the child missed school because of AP. IG: 0.50 (0.65) CG: 0.65 (1.37)	0

Hicks 2006	<p>PedsQL</p> <p>IG self-report: 76.3(15.3)</p> <p>IG parent-report: 77.9(13.2)</p> <p>CG self-report: 77.7(14.0)CG parent-report: 80.2(9.8)</p>					
Humprheys 2000					<p>Measured by the RSA-F1, RSA-F2</p> <p>IG1 end of study: 0.1(0.25) mean(SD)</p> <p>IG2 end of study: 0.0(0.0) mean(SD)</p> <p>IG3 end of study: 0.1(0.25) mean (SD)</p> <p>CG end of study: 0.8(1.26) mean(SD)</p>	
Kortenink 2016	<p>All items of the KIDSCREEN-27 reported in the paper</p>				<p>Percentage of kids with school absence at least once a month</p> <p>IG: 12.5%(n=4)</p> <p>CG: 36% (n=12)</p>	
Kovacic 2017		<p>Only measured at follow- up, not study end</p>				0

Kuttner 2006		Children's Depression Inventory: IG: 2.64 ± 1.95 CG: 4.27 ±5.0 Revised Manifest Anxiety Scale: IG: 10.64±5.20 CG: 14.75±6.42				
Lalouni 2019	PedsQoL IG self-reported: 86.39(1.96) IG parent-reported: 84.48(2.05) CG self-reported: 77.04(1.96) CG parent-reported: 74.60(2.08) Kidscreen-10 IG self-reported: 3.67(0.16) CG self-reported: 3.49(0.16)	CDI (Depression) IG self-reported: 1.99(0.43) CG self-reported: 2.89(0.43) SCAS-S (Anxiety) IG self-reported: 8.59(1.15)IG parent-reported: 7.66(1.08) CG self-reported: 15.31(1.15) CG parent-reported: 13.32(1.10)			School absence parent-reported IG: 0.21(0.14) School absence parent-reported CG: 0.41(0.14)	IG: 1 gastroenteritis CG: 1 hyperthyroidism

Levy 2010		Data not shown for anxiety. Depression: IG change at end: -1.76 (0.38) IG change at 3 months: -2.68 (0.53) IG change at 6 months: -2.65 (0.54) CG change at end: -0.36 (0.40) CG change at 3 months: -1.68 (0.57) CG change at 6 months: -1.32 (0.57)				IG: 0 CG: 1 child too ill
Levy 2017	Only changes between groups reported				Only changes between groups reported	0
Nieto 2019	PedsQL (0-100) IG: 81.92 (13.28) CG: 77.95 (14.91)	Children Depression inventory (CDI) IG: 7.52 (5.21) CG: 8.75 (7.13)				
Pas 2020						
Robins 2005					IG mean missed days = 9.0 CG mean missed days = 14.5	
Rutten 2017	x	x	x			
Sanders 1989						

Sanders 1994						
Schurman 2010	All PedsQL items reported in the paper	<p>The Behavior Assessment System for Children (BASC)</p> <p>IG depression end: 46.00 (7.21)</p> <p>CG depression end: 52.67 (13.76)</p> <p>IG depression 6-months: 42.33 (1.00)</p> <p>CG depression 6-months: 47.50 (10.64)</p> <p>IG anxiety end: 47.22 (8.33)</p> <p>CG anxiety end: 49.22 (14.76)</p> <p>IG anxiety 6-months: 39.44 (5.15)</p> <p>CG anxiety 6-months: 48.33 (14.62)</p>			<p>PedsQL School functioning</p> <p>IG end: 70.56 (11.84)</p> <p>CG post: 73.33 (16.96)</p>	

van der Veek 2013	Items for PedsQL reported in the paper	Anxiety at end: IG: 6.83 CG: 7.76 Anxiety 6 months: IG: 5.38 CG: 7.72 Anxiety 12 months: IG: 5.47 CG: 5.82 Depression at end: IG: 2.17 CG: 2.33 Depression 6 months: IG: 1.88 CG: 3.06 Depression 12 months: IG: 1.85 CG: 1.79				0
van Tilburg 2009	PedsQL IG: 28.2 CG: 9.3				Parents were asked about numbers of school absences in the past 2months IG: 1.7 (no variance) CG: 0.7 (no variance)	
Vlieger 2007						
Walker 2021						0

Wallander 2011	PedsQL physical and psychosocial IG 3 months physical: 23.96±4.38 CG 3 months physical: 23.75±5.83 IG 6 months physical: 26.32±4.69 CG 6 months physical: 23.81±6.11 IG 3 months psychosocial: 36.12±10.69 CG 3 months psychosocial: 40.39±8.59 IG 6 months psychosocial: 43.29±9.20 CG 6 months psychosocial: 41.38±8.87					0
Warschburger 2021	All items reported in the paper				Measured only at 12 months follow-up	0
Wassom 2013	PedsSQL IG = 73.44(13.02) CG = 65.62(7.16)					

Weydert 2006					Missed school days due to abdominal pain IG 1 month: 0.6 (0- 1.3) CG 1 month: 1.1 (0.2- 2.1) IG 2 month: 0.2 (0-0.5) CG 2 month: 0.3 (0 -0.7)	0
Youssef 2009					Missed school days in the past 3 months IG:0 children CG: 2 children	0

6.4.3 Risk of Bias Summary and Profiles

- a. Lifestyle-adviezen inclusief beweging
- b. Voedingsadviezen: vezelrijk, FODMAP dieet, fructose beperkt, fructaan beperkt, prebiotica (inuline), vitamine D suppletie, vochtinname verhogen, lactosevrij, glutenvrij, histaminevrij, koolzuurvrij

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Basturk 2016	+	+	+	+	+	+	+
Boradyn 2020	+	+	+	+	+	?	+
Chumpltazi 2015	+	?	-	+	+	+	-
Chumpltazi 2018	+	?	+	+	?	?	-
El Amrousy 2018	+	+	+	+	+	+	+
Feldman 1985	+	+	+	+	+	?	?
Horvath 2013	+	+	+	+	?	+	+
Jagedeesh 2020	+	+	+	+	+	+	+
Romano 2013	+	+	+	+	+	+	+
Shulman 2016	+	+	+	+	+	+	+
Wirth 2014	+	?	-	-	+	+	+

Fibers (n=5)

<i>Feldman 1985</i>		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Randomization to one of the 2 groups was performed in a 1:1 ratio, using a computer generated random number system.
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Randomization has been done by the sponsoring company.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	The cookies were wrapped in unmarked, opaque white envelopes.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Appropriate outcome assessment.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Flow is well described for all patients with reasons given.
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Primary and secondary outcomes are reported. However, no absolute numbers were given, but additional information from the corresponding author is not possible. Protocol not available on clinical trials.gov.
Other bias	Unclear risk	Study reported no funding source, however in the methods section was reported that randomisation has been done by the sponsoring company.

<i>Horvath 2013</i>		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Randomisation was done by a computer-generated list, block randomisation with a block size of 6.
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Sequence was concealed until all data was analyzed
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Participants and researchers conducting the study were blinded. Product was prepared centrally by the hospital pharmacy, with the assistant of attendant personnel. The placebo and product were packed in identical sachets.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Blinding is appropriate.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Unclear risk	Flow well described. Precise data on fibre intake of both groups is lacking.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Protocol available on clinicaltrial.gov, primary and secondary outcomes reported.
Other bias	Low risk	No conflicts of interest reported. Sponsoring by Medical University of Warsaw.

<i>Romano 2013</i>		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement

Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Randomisation was done by a computer-generated list.
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Randomisation was performed by a central pharmacist.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Manufacturer had no role in the conception, design or conduct of the study or in the analysis or interpretation of the data.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Blinding is appropriate.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Flow well described.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	No Protocol available, primary and secondary outcomes reported.
Other bias	Low risk	No conflicts of interest sponsoring not mentioned.

Shulman 2016

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Randomisation was performed in blocks in 1:1 ratio, using a random number generator, stratified by age, sex and baseline mean pain frequency.
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Assignments were held in sealed envelopes in a central pharmacy.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Fiber and placebo were similar in appearance and provided as powder in identical packets.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Appropriate outcome assessment.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Flow is well described for all patients with reasons given.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Primary and secondary outcomes are reported. Protocol available, outcomes were as expected. Author response: No selective reporting. In the grant proposal we had suggested that we would have follow-up measures at 6-18 months but this was in response to reviewers' requests. We did not see the rationale for checking these outcome measures once the study was over and the children were no longer on treatment; it did not make physiologic sense.
Other bias	Low risk	Funding source and declaration of interests were reported.

Jagadeesh 2020

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	A Computer generated randomisation was used.
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	The assignments were held in the institute's central pharmacy by which the allocation concealment was upheld.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	The investigators and participants were blinded to allocation. The placebo (maltodextrin) and psyllium were used in opaque packets with same color, shape and size and hence blinding was ensured.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Appropriate outcome assessment.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Flow is well described for all patients with reasons given.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Primary and secondary outcomes are reported. Protocol available, outcomes were as expected.
Other bias	Low risk	None of investigators or authors disclose any conflicts of interest.

FODMAP (n=2)**Chumpitazi 2015**

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Computer generated block randomisation.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Allocation was concealed and only accessible to the United States Department of Agriculture (USDA) Children's Nutrition Research Center (CNRC) research dietitian not involved in the rest of the trial.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	The meals were prepared at the USDA CNRC. When possible the same type of food or drink with different FODMAP content was provided during both dietary interventions. Following each diet, all food containers were returned to the CNRC and weighed to calculate the amount of food consumed during each dietary period.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Appropriate outcome assessment.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Flow is well described for all patients with reasons given

Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Primary and secondary outcomes are reported. Protocol available, outcomes were as expected. However, cross-over trial that does not report separate results for phase 1.
Other bias	High risk	Funding source and declaration of interests were reported. Cross-over study, carry-over effect cannot be excluded, wash-out period is only 5 days.

Boradyn 2020

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Randomization to one of the 2 groups was performed in a 1:1 ratio, according to a random number table stratified by age.
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	All food, consisting of 3 main meals and 2 snacks daily, was prepared by a catering company according to precisely specified recipes prepared by a dietitian.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	All children and the principal investigator were blinded to the results of the randomization. Parents were not informed to which group their children were assigned until the end of the intervention. Nevertheless, due to the high availability of information in the press or on the Internet, parents may have suspected which diet their children were receiving. Therefore, it cannot be concluded with absolute certainty that parents were blinded to the intervention.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Appropriate outcome assessment.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Flow is well described for all patients with reasons given.
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Primary and secondary outcomes are reported. Protocol available on clinical trials.gov. However, other outcome measures (assessment of nutritional status, time-frame 4 months; assessments of physical activity, time-frame 4 months; assessment of well-being of the patients, time-frame 3 weeks) are mentioned but not reported in the manuscript. Authors were contacted.
Other bias	Low risk	This study was funded in full by the National Science Center, Poland (Grant No. 2015/17/N/NZ5/02596). The funding sponsors had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data;

in the writing of the manuscript; and in the
decision to publish the results.

Fructose-restricted diet (n=1)

Wirth 2014		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Randomised by lot.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not reported.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Not blinded for diet.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	High risk	Not blinded for diet.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Low numbers of dropouts and equally distributed in groups.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Results are reported as per the methods section, however no mean (SD) scores are provided and it is difficult to extract numerical results from the graphs. Also, adverse events are not reported.
Other bias	Low risk	The gender difference between groups at baseline is high but unlikely to have affected the results (authors found no differences).

Fructan (n=1)

Chumpitazi 2018		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Randomization was computer generated using www.randomization.com with blocks of 10 without stratification.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Access to the randomisation scheme was only provided to a dietitian but unclear if they are connected to the study or not.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Placebo and intervention both provided in water divided over three meals.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Blinding is appropriate.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Unclear risk	Data reported as in the methods, but it is unclear at which group the dropouts and adverse events occurred. Also, the trial registration lists very different outcomes, presumably the cohort was used for a different trial. Authors were contacted (no response).
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Crossover trial that does not report separate results for phase 1.

		Authors were contacted (no response).
Other bias	High risk	No obvious issues, however it is not possible to look for baseline differences as the data are reported for the whole cohort. Furthermore, this is a cross-over study, carry-over effect cannot be excluded, wash-out period is only 5 days.

Prebiotic (Inulin, n=1)

<i>Basturk 2016</i>		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Patients were directed to the pediatric gastroenterology nurse and drug boxes that were labeled with code numbers only. The package ingredients were unknown and were randomly given to the patients, thus randomization was provided. We emailed authors and they responded on 10 December 2020, clarifying that although this is an unconventional way to randomise a study, they were deemed that it was low risk as the contents of the packages were unknown to everyone involved and so this method would be similar to throwing a dice for example.
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Patients received medication from the gastroenterology nurse. The ingredients of the package were unknown to the doctor, nurse and patient but only the manufacturer knew which code number included which drug. As there were no conflicts of interest involving the manufacturer we think allocation concealment was achieved.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Same color, odour, taste and package properties.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Blinding is appropriate.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Flow well described. Only 5 out of 76 participants discontinued because they could not complete the treatment and no major differences between groups.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Randomisation and adverse effects data are not presented for the five patients who could not complete their treatment. We emailed authors and they responded on 10 December 2020, clarifying the groups were the missing patients had been randomised but did not

		explain the reasons they discontinued the study.
Other bias	Low risk	No external funding. Conflicts of interest are reported.

Vitamin D (n=1)

El Amrousy 2018

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Computer generating numbers in 1:1 ratio, using random block size of 6.
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Concealment was done by sequentially numbered sealed opaque envelopes.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Blinding was performed by an independent statistician. Placebo was placed in same container as intervention.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Treating staff and outcome assessors were blinded to treatment group.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Flow well described.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Protocol available, primary and secondary outcomes reported.
Other bias	Low risk	No conflicts of interest of sponsoring.

c. Pro- en synbiotica

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias): All outcomes	Blinding of outcome assessment (detection bias): All outcomes	Incomplete outcome data (attrition bias): All outcomes	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Asgarshirazi 2015	?	?	-	?	+	+	+
Baştürk 2016	+	+	+	+	+	?	+
Bauserman 2005	+	+	+	+	+	+	+
Eftekhari 2015	+	+	+	+	+	?	+
Francavilla 2010	+	+	+	+	+	+	+
Gawrońska 2007	+	+	+	+	+	+	+
Giannetti 2017	+	+	+	+	+	+	?
Guandalini 2010	+	+	+	+	+	+	?
Jadrešin 2017	+	+	+	+	+	?	+
Jadrešin 2020	+	+	+	+	+	?	+
Kianifar 2015	+	?	+	+	+	+	+
Maragkoudaki 2017	+	+	+	+	+	+	+
Otuzbir 2016	?	?	+	+	?	?	+
Rahmani 2020	+	?	+	+	?	+	+
Romano 2010	+	+	+	+	+	+	+
Sabbi 2012	?	?	+	?	?	?	?
Saneian 2015	+	+	+	+	+	+	+
Sudha 2018	+	+	+	+	+	+	+
Weizman 2016	+	+	+	+	+	+	+

Lactobacillus Reuteri (n=7)

<i>Eftekhari 2015</i>		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Computer generated randomisation.
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Not described adequately. Emailed author and confirmed on 16th July 2019 that a staff member 'not involved in the research' was used and therefore ensured allocation concealment of the computer generated number list
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	The physicians and the patients were unaware of the contents of the medications prescribed (double blind study).
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Blinding is appropriate.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	All randomised patients completed the study and were included in the analysis.
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Conflicting reporting of the results for the primary outcomes. The protocol IRCT2014083018971N1 was retrospectively registered (22 September 2014). We emailed authors about this and received no response.
Other bias	Low risk	No other concerns.
<i>Jadresin 2017</i>		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Random Allocation Software
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Opaque sealed envelopes opened sequentially
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Identical and packaged
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Assessors not aware of allocation
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	All randomised patients included in the analysis. Because of low recruitment rate it was decided among all the included researchers that interim analysis will be performed after 55 children were recruited.
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Baseline data for severity and frequency of pain are not clear Study protocol prospectively

		registered (NCT01587846). Protocol presents as an outcome only the intensity of pain and outcomes on chronic constipation which was not finally included. In a pooled analysis they performed in Jadresin 2020 the results are different to what presented here.
Other bias	Low risk	More girls than boys in total (32 girls/23 boys) but we did not think it posed a risk of bias.

Jadresin 2020

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Random Allocation Software
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Opaque sealed envelopes opened sequentially
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Identical and packaged
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Assessors not aware of allocation
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	All randomised patients included in the analysis
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Baseline data for severity and frequency of pain are not clear. Study protocol prospectively registered (NCT01587846) is the same as for Jadresin 2017. Protocol presents as an outcome only the intensity of pain and outcomes on chronic constipation which was not finally included in a pooled analysis they performed in Jadresin 2020 the results are different to what presented here.
Other bias	Low risk	No concerns

Rahmani 2020

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	"Randomly assigned into two groups as quadruple blocks of case and control using Block-Randomization method"
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	No information on allocation concealment given
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Similar in the shape, size and taste
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Blinded

Incomplete outcome data (attrition bias)	Unclear risk	All patients accounted for, unclear how many patients were excluded on basis of exclusion criteria vs how many excluded for non-compliance
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	All outcomes reported
Other bias	Low risk	Well-balanced groups

Romano 2010

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Computer generated list.
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Randomisation list was retained by the dispensing pharmacist at each centre to ensure allocation concealment. This was also confirmed to us by the author.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Identical active and placebo treatments.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Blinded
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Two children from each group were lost to completion due to poor compliance- unclear if they were included in the analysis
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	All outcomes reported, with no data numbers provided. The number of participants were based on is also unclear if it was the total number randomised or without the children lost due to poor compliance
Other bias	Low risk	no concerns

Maragkoudaki 2017

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Method of randomisation described using computer software
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Not specified in methods. Contacted author and reply received on 27th June 2018 confirming appropriate allocation concealment of randomised list.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Identical active and placebo treatments.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Blinded

Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	All patients accounted for.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Outcomes reported. The protocol was prospectively registered (NCT01719107). The protocol outcomes correspond with the stated outcomes in the paper.
Other bias	Low risk	No other concerns.

Weizman 2016

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Described as computer generated
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Details described, performed independently
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Identical, with procedures described
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Blinded
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	All patient flow details confirmed and accounted for. No major differences between groups.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	All outcomes reported. Trial registered prospectively NCT01180556
Other bias	Low risk	No other concerns.

Lactobacillus rhamnosus GG (n=3)

Francavilla 2010

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Children were assigned using consecutive numbers, starting with the lowest number available, and were randomly assigned, with the use of a computer-generated randomization list created by using permuted block design.
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Group assignment was concealed from participants and investigators
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Identical in size, taste, and appearance
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Blinding is appropriate
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Only 4% of randomised patients not included in the analysis

Selective reporting (reporting bias)	Low risk	All outcomes reported appropriately and in line with study plan.
Other bias	Low risk	No other concerns.

Gawronska 2007

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Computer generated list.
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Not specified. Emailed author and received response confirming sealed opaque envelopes on 27th June 2018.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Identical active and placebo treatments.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Blinding is appropriate
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	All randomised participants included in the analysis
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	All expected outcomes reported.
Other bias	Low risk	There is a gender imbalance between the intervention (29/23) and control (19/33) groups but we did not think it posed a high risk of bias.

Sabbi 2012

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Randomised but no information. We could not contact the author.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	No information and we could not contact the author.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Double-blind study placebo controlled
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Unclear risk	No information and we could not contact the author.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Unclear risk	No information on patient flow and we could not contact the author.
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	The authors only state that their results were significant and we could not contact the author.
Other bias	Unclear risk	No information to judge and we could not contact the author.

Bifidobacterium Lactis B94 (n=1)*Basturk 2016*

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Patients were directed to the pediatric gastroenterology nurse and drug boxes that were labeled with code numbers only. The package ingredients were unknown and were randomly given to the patients, thus randomization was provided. We emailed authors and they responded on 10 December 2020, clarifying that although this is an unconventional way to randomise a study, they were deemed that it was low risk as the contents of the packages were unknown to everyone involved and so this method would be similar to throwing a dice for example.
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Patients received medication from the gastroenterology nurse. The ingredients of the package were unknown to the doctor, nurse and patient but only the manufacturer knew which code number included which drug. As there were no conflicts of interest involving the manufacturer we think allocation concealment was achieved.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Same color, odour, taste and package properties.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Blinding is appropriate.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Flow well described. Only 5 out of 76 participants discontinued because they could not complete the treatment and no major differences between groups.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Randomisation and adverse effects data are not presented for the five patients who could not complete their treatment. We emailed authors and they responded on 10 December 2020, clarifying the groups were the missing patients had been randomised but did not explain the reasons they discontinued the study.
Other bias	Low risk	No external funding. Conflicts of interest are reported.

Bifidobacteria (combination of three strains) (n=1)

<i>Giannetti 2017</i>		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Described randomisation according to computer generated table
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	We contacted the author and received a response from Prof Staiano on 11th November 2020 confirming 'each assignment was in a sealed opaque envelopes that were opened sequentially.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Double blinded study
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Blinded and author responded and confirmed this was also the case for those assessing outcomes.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	5/78 patients not included in the analysis, reasons given in the paper
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	The outcomes are reported as presented in the methods section.
Other bias	Unclear risk	The results are unclear as the authors have combined pre- and post-crossover data and present their results per condition (FD and IBS) instead of per intervention and control group. They are not providing randomisation numbers for each therapy. We emailed authors about this and received not response.

Lactobacilli, Streptococcus and Bifidobacteria (combination of eight strains) (n=1)

<i>Guandalini 2017</i>		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Computer generated list.
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Central pharmacy dispensed medication.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Identical products and double blinded.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Blinded

Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Only 8/67 randomised patients not included in the analysis
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Outcomes are reported as presented in the methods section.
Other bias	Unclear risk	None. The results are unclear as the authors have combined pre- and post-crossover data. They are not providing randomisation numbers for each therapy. We emailed authors about this and received not response.

Bacillus coagulans (n=1)

Sudha 2018

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Computer generated random numbers
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Opaque sealed envelopes
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Identical interventional and placebo tablets, appropriate blinding
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Blinded
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	All participants accounted for in the flow chart and no major differences between groups
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	All outcomes reported. However, the trial CTRI/2017/02/007810 was registered retrospectively
Other bias	Unclear risk	No other concerns.

Bifidobacterium coagulans combined with Fructooligosaccharide (n=2)

<i>Asgarshirazi 2015</i>		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	No details given. No response from authors.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	No details given. No response from authors.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Likely unblinded study, no statement as to how the agents were similar or concealed
Blinding of outcome assessment (detection bias)	High risk	As the timing of administration advice clearly differs between drugs and no details are given as to how blinding was achieved, this suggests the outcome assessors would not be blinded to allocation. No response from authors.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Details given.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Protocol reported, all key outcomes are reported and appropriate
Other bias	Low risk	No other apparent source.

Saneian 2015

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Computer generated list.
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Dispensed by central pharmacy
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	States double blinded, with confirmation that the bottles and preparations ensured blinding of participant and physician
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Blinded
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	27 (13/14) randomised participants in total not included in the final analysis but all the reasons are explained and numbers are well balanced between groups.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	All outcomes reported.
Other bias	Low risk	No other concerns.

Lactobacillus rhamnosus GG combined with inulin (n=2)

Bauserman 2005		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Computer generated random list.
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Pharmacy, separate to the study generated the random list, and each patient was assigned by central pharmacy in order of entry by the study.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Identical taste, appearance, colour.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	The code was revealed from vendor after recruitment, data collection, and statistical analyses were complete, which implies statistical analysis was performed blind.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Study flow described in detail. 22% of patients withdrew or were lost to follow-up and not included in the analysis however that was balanced between groups.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	All outcomes reported, appropriate and complete.
Other bias	Low risk	Baseline characteristics were balanced between groups.

Kianifar 2015

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Computer generated list using a block design
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	No details given
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Identical, with blinding of both investigators and patient .
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Identical, with blinding of both investigators and patient
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Initially 60 patients were randomised but five were excluded due to lack of follow-up and three because they had to start antibiotics. It is not mentioned in which groups they had been randomised.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	All reported. Trial registered while recruiting:IRCT201205219825N1. The trial registration outcomes correspond with those outlined in the paper.
Other bias	Low risk	No concerns.

Bifidobacterium Lactis B94 combined with inulin (n=1)

Basturk 2016

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
<i>Please see above for full details on risk of bias.</i>		

Unknown (n=1)

<i>Otuzbir 2016</i>		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Randomised by time of admission to trial no further details provided. We have contacted the author and have not received a response.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not specified in methods. We have contacted the author and have not received a response.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Unclear risk	Described as double blind
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Unclear risk	Blinded
Incomplete outcome data (attrition bias)	Unclear risk	Unclear, no information on patient flow in the abstractWe have contacted the author and have not received a response.
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	All outcomes reported as stated but the methodology is not described. No protocol available and no full methods as abstract.
Other bias	Low risk	No other concerns.

- d. Hypnotherapie +
- e. Cognitieve gedragstherapie +
- f. Complementaire en alternatieve geneeskunde +
- g. Overig

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Alfven 2007	?	?	●	?	?	+	+
Bonnert 2017	+	+	●	+	+	+	+
Cunningham 2020	+	+	●	+	+	+	+
DRKS00015706	+	+	●	●	+	+	+
Duarte 2006	?	?	●	?	+	+	+
Evans 2014	+	+	●	●	?	+	?
Gross 2013	+	+	●	●	+	+	+
Gulewitsch 2013	+	?	●	?	+	+	+
Gulewitsch 2017	+	?	●	?	+	+	+
Hicks 2006	+	+	●	●	+	+	+
Humphreys 2000	+	●	●	?	+	?	+
Korterink 2016	+	?	●	?	?	?	+
Kovacic 2017	+	+	+	+	?	+	+
Kuttner 2006	+	+	●	+	+	+	●
Lalouni 2019	+	+	●	+	+	+	+
Levy 2010	+	?	●	+	+	+	?
Levy 2017	+	?	●	?	●	+	+
Nieto 2019	+	●	●	●	●	+	+
Pas 2020	+	?	●	+	+	?	+
Robins 2005	+	●	●	?	●	+	?
Rutten 2017	+	+	●	●	+	+	+
Sanders 1989	?	?	●	?	+	?	●
Sanders 1994	?	?	●	?	?	+	●
Schurman 2010	+	+	●	●	+	?	?
van der Veek 2013	+	+	●	●	+	+	+
van Tilburg 2009	?	+	●	?	+	+	+
Vlieger 2007	+	+	●	+	+	?	+
Walker 2021	+	+	●	+	+	+	+
Wallander 2011	+	+	●	+	+	+	+
Warschburger 2021	+	+	●	+	+	+	+
Wassom 2013	+	?	●	?	+	+	?
Weydert 2006	+	+	●	+	+	+	?
Youssef 2009	?	?	●	●	?	?	?

Afvlén 2007		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Clinic Group A and B was eliminated by randomisation. No further details given.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	No details given.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Unblinded study.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Unclear risk	No details
Incomplete outcome data (attrition bias)	Unclear risk	Attrition not reported.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Outcomes reported as expected.
Other bias	Low risk	No concerns.

Bonnert 2017		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	The randomization was conducted by an independent researcher, who received lists with anonymous study ID numbers and used a random number service (www.random.org) to allocate participants, thus ensuring concealment of allocation
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	No details given.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Unblinded study.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Author response: "The study should be regarded as blinded to assessors since all assessments were answered online, without any influence from study staff"
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Low attrition and balanced between groups
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Results appropriately reported, except for the 6 month results for the control group
Other bias	Low risk	No concerns

Cunningham 2020		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Computer generated list
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Author response: "Yes we did conceal the allocation of treatment. In our study, the study

		statistician would send the research assistant the group assignment for each participant and then that was put in a sealed envelope for the baseline assessor to open and assign the participant after the baseline assessment was completed"
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Unblinded study
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Author response: "Every effort was made to blind the assessors and this occurred in the majority of cases. For example, all baseline assessors were not aware of randomization until after their assessment was completed. All efforts were made to keep outcome assessors blind to the treatment allocation of the participants as well. There were some instances, however, where the blind of the outcome assessors was not always maintained due to staffing issues"
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Low attrition and balanced between groups
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Results reported as per trial registration
Other bias	Low risk	No concerns

DRKS00015706

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Computer generated list
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	A distribution plan was applied by the secretary. The secretary assigned the child and then informed the osteopath in which group the child is assigned.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Blinding of participants: placebo group received "normal" osteopathic treatment. Due to the nature of treatment blinding of personal not possible.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	High risk	Outcome assessors were aware of the treatments
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Low attrition and balanced between groups
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	All reported but in the trial registration (registered after the beginning of the study), the primary outcome was stated as "Self-reported pain before the first treatment, after the last treatment and two weeks after the last treatment, measured by the faces pain scale (FPS)"
Other bias	Low risk	No concerns

Duarte 2006		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	No details
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	No details
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Unblinded study
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Unclear risk	No details
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	All completed the intervention
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	All data stated in the methods section was collected and reported.
Other bias	Low risk	No concerns

Evans 2014		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Randomisation to one of the 2 groups was performed in a 1:1 ratio, according to a random number table stratified by person not involved in research.
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	A research staff member who was not otherwise involved in the study used the research randomizer program as a means to generate random numbers for patient assignment to the intervention or waitlist group. Principal investigators were blinded to participant randomization during the study process
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Unblinded study
Blinding of outcome assessment (detection bias)	High risk	Author response: The assessors were not blinded
Incomplete outcome data (attrition bias)	Unclear risk	Higher attrition rates in the CG before the beginning of the intervention and higher in the IG after the intervention.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	The outcomes are presented but not always clearly as in the case of treatment success for the CG adolescent group. Trial registration and protocol published after beginning of recruitment.
Other bias	Unclear risk	More adolescents in the IG than CG.

Gross 2013		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement

Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Computer aided randomisation by a non-involved person.
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Author response: This was done by a person uninvolved in the study.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Unblinded study
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Unclear risk	Author response: not blinded for assessors
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Low and balanced attrition
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	All outcomes reported
Other bias	Low risk	No concerns

Gulewitsch 2013

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Simple randomization procedures (computerized random number generator)
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	No details
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Unblinded study
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Unclear risk	No details
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	All completed the intervention
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	All outcomes reported
Other bias	Low risk	No concerns

Gulewitsch 2017

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Simple randomization procedures (computerized random number generator)
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	No details
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Unblinded study
Blinding of outcome assessment	Unclear risk	No details

(detection bias)		
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	High attrition but balanced between groups
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	All outcomes reported
Other bias	Low risk	No concerns

Hicks 2006

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Author's response: Using a random number table, 20 blocks were randomized with 10 blocks to the treatment condition and 10 blocks to the control condition. The master randomization list was held by a graduate-level research assistant, so that the researchers were blind to the ordering of blocks and therefore the potential assignment to conditions.
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Author's response: The master randomization list was held by a graduate-level research assistant, so that the researchers were blind to the ordering of blocks and therefore the potential assignment to conditions. The research assistant would not provide information about assignment to condition until a block of 4 participants was full. The research assistant kept the allocation list and did not allow the researchers to break the order of the list.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Unblinded study
Blinding of outcome assessment (detection bias)	High risk	Author's response: Independent assessors were not used. It was unblinded for the assessors.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Balanced attrition between groups
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	All outcomes reported
Other bias	Low risk	No concerns

Humphreys 2000

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Computer-generated random numbers table
Allocation concealment (selection bias)	High risk	Researchers informed participants "of their random assignments to treatment conditions",

		which implies there was no allocation concealment
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Unblinded study
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Unclear risk	No details
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Low and balanced attrition between groups
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	The study outcomes are not clearly presented in the methods section and there is no trial registration or a protocol.
Other bias	Low risk	The authors report that there were no baseline imbalances even though the baseline characteristics are not clearly presented per group. One group (IG3) seems to have lower pain intensity at baseline (1.5 point mean lower on a 7 point scale)

Kortenink 2016

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Computer-aided randomization was performed by a person who was not involved in the study. Random numbers were generated by a computer program with an allocation ratio of 1:1 and well-balanced blocks
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	No details
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Unblinded study
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Unclear risk	No details
Incomplete outcome data (attrition bias)	Unclear risk	The attrition in the control group is considerable and quite higher
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Outcomes reported as in the methods section but not entirely as in the trial registration (the primary outcome is defined differently). Variances not reported.
Other bias	Low risk	No concerns

Kovacic 2017

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Computer-aided randomization was performed by a person who was not involved in the study.
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Only lead author knew of allocation and they had no patient contact. All researchers with patient contact did not know allocation. Patient randomly assigned using a code generator. Allocation was concealed. Physicians, statisticians, nurses, participants, caregivers

		and reserch coordinators were unaware of device codes.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Sham controlled study
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Sham Controlled. Physicians, statisticians, nurses, participants, caregivers and reserch coordinators were unaware of device codes.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Unclear risk	Higher attrition in the control group.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Outomes reported as per the methods and trial registration, however, the definition of success was only done post-hoc
Other bias	Low risk	No concerns

Kuttner 2006

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Adolescents were randomly assigned to either the yoga intervention or wait list control group using a sequence of randomly determined numbers.
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Author response: allocation was concealed, we used codes
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Unblinded study
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Author response: The assessor of our results was at another university on the east coast of Canada and had not been involved with the procedure of the study
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Attrition only in the control group but it was small
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	All expected outcomes reported except for pain intensity which the authors decided to not report due to high baseline imabalances
Other bias	High risk	High pain scores baseline differences between the groups which prevented the authors from reporting it as an outcome.

Lalouni 2019

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Randomization was conducted on prespecified dates in 7 blocks shortly after the baseline assessment was complete (block sizes, 5–19 children). Group sizes were balanced within each block.
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	To prevent potential selection bias, a researcher not otherwise involved in the study conducted the randomization procedure. Anony-mous study identification numbers and

		a list randomizer(available at www.random.org) were used to ensure allocation concealment.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Unblinded study
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Author response: "We used computerized internet-based assessments, i.e., questionnaires were assessed by the participating children and parents in their own homes, without the influence of study personnel in our study. We consider this procedure equivalent to blinded assessors, as no influence from an assessor is present. Do not hesitate to ask more questions if they arise"
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Low attrition and balanced between groups.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	All outcomes reported clearly and as per trial registration
Other bias	Low risk	No concerns

Levy 2010

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Computer-generated stratifying by age (8–11 and 12–17 years)
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	No clear explanation
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Unblinded study
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Blinded for outcomes assessors
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Relatively low attrition and balanced between groups
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	All outcomes reported
Other bias	Unclear risk	"Baseline characteristics generally did not differ as a function of treatment group with the exception of two outcome measures: parent-reported child current pain (FACES) and child-reported pain minimization (PRI). Parents ultimately randomized to the SLCBT condition reported greater baseline levels of child pain as compared with those randomized to the ES condition; and children ultimately randomized to the ES condition reported greater pain minimization coping skill as compared with those randomized to the SLCBT condition."

Levy 2017

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Randomization (1:1:1) using a computer-generated randomization sequence occurred following baseline assessments, stratified by child gender and baseline parent-reported child pain severity scores on the API (scores at or above 1.75 (the median value from our prior study) versus below). IG2 had fewer randomised patients than the other two groups, perhaps due to the stratification.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	"Recruiters and physicians were blind to treatment assignment. After enrollment and completion of baseline assessments, the study coordinator queried the randomization database for treatment assignment and then scheduled sessions with the participant. Participants were informed of mode of delivery (in person or phone) when scheduling the first session"
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Unblinded study
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Unclear risk	No details
Incomplete outcome data (attrition bias)	High risk	More pronounced attrition in IG2
		Outcomes reported.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Authors mention "Refer to Web version on PubMed Central for supplementary material" but we could not access that
Other bias	Low risk	No concerns

Nieto 2019

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Randomisation to one of the 2 groups was performed within each block, simple randomisation was performed using a random sequence generated by computer and performed in a way that was hidden to the researcher
Allocation concealment (selection bias)	High risk	Author response: The research personnel knew in which group each family was allocated
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Unblinded study
Blinding of outcome assessment (detection bias)	High risk	Unblinded study for assessors too according to author
Incomplete outcome data (attrition bias)	High risk	High attrition and higher in the control group. However, the study flow is well described for

		all patients with reasons given after start interventions.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Primary and secondary outcomes are reported. Protocol available on clinicaltrials.gov and published online prospectively. However, not all outcome timepoints have been presented as in the trial registration. Authors mention "Refer to Web version on PubMed Central for supplementary material" but we could not access that
Other bias	Low risk	No concerns

Pas 2020

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Computerized random number generator for concealment. Both assessors (A.F. and S.V.O) were blind after the assignment.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	No details
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Unblinded study
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Both assessors (A.F. and S.V.O) were blind after the assignment.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Low and balanced attrition
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Analysis "Main group, time, and interaction effect" for the outcomes is reported, however the mean(variance) per group is not reported. Manuscript deviated from registered protocol, deviations were reported in the spirit of transparency.
Other bias	Low risk	No concerns

Robins 2005

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Coin flip method
Allocation concealment (selection bias)	High risk	The coin flip method suggests allocation was not concealed
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Unblinded study
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Unclear risk	No details

Incomplete outcome data (attrition bias)	High risk	High attrition more pronounced in the CG. Some refused to take part once assigned to the standard medical treatment condition
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Outcomes reported
Other bias	Unclear risk	Parents in the experimental group were educated to a higher level, on average, compared to the control group. No other baseline imbalances.

Rutten 2017

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	A central computerized random-number generator for concealment was used, performing randomization (1:1 ratio) with random permuted blocks of varying sizes of 2, 4, and 6. Randomization was stratified by hospital and school level (primary or secondary school).
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	The authors confirmed that allocation was concealed
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Unblinded study
Blinding of outcome assessment (detection bias)	High risk	Unblinded study for assessors too as confirmed by the authors
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Low attrition and no big differences between groups.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Outcomes reported
Other bias	Low risk	"With the exception of the percentage of children with school absenteeism, no differences in baseline characteristics were observed between the groups"

Sanders 1989

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	No details
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	No details
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Unblinded study
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Unclear risk	Some assessors were blind but most assessments were not
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	No attrition

Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	A lot of data was collected and these data were not fully reported.
Other bias	High risk	Pain differences at pain baseline

Sanders 1994

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	No details
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	No details
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Unblinded study
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Unclear risk	No details
Incomplete outcome data (attrition bias)	Unclear risk	No details
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Outcomes reported
Other bias	High risk	Pain was higher at baseline for the IG. No other baseline imbalances.

Schurman 2010

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Computer-generated random number sequence to one of two treatment groups (10 participants per group)
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	The allocation sequence was concealed in a series of numbered envelopes by the PI prior to study recruitment and opened by other research personnel at the time of randomization in order to limit possible subversion of allocation.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Unblinded study
Blinding of outcome assessment (detection bias)	High risk	The physician completing the global score assessment was blinded but otherwise blinding was not possible
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Low attrition and balanced between groups
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	The outcomes are reported but the outcomes for pain are not clearly presented and no variance is provided.
Other bias	Unclear risk	Unclear if there were baseline imbalances as the data is not presented per group

van der Veek 2013		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	"The first author randomized the children using a computerized randomization program, stratifying by age (2 age groups: 8–12 and 13-17 years) and gender. Children and parents were notified immediately of the results of the randomization."
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	The authors responded that allocation was concealed
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Unblinded study
Blinding of outcome assessment (detection bias)	High risk	Authors response: it was unblinded for the assessors as well
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Low attrition and balanced between groups
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Outcomes are reported, however, the authors were not able to provide the variance data for our meta-analysis
Other bias	Low risk	"At baseline, no significant differences were found in any of the demographic and clinical characteristics between the 2 groups, except for the presence of comorbid anxiety disorders, which were more prevalent in the IMC group"

van Tilburg 2009		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	No details
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Children picked a closed envelope that determined what intervention they would receive
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Unblinded study
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Unclear risk	No details
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Balanced attrition between groups
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Outcomes are reported
Other bias	Low risk	No concerns

Vlieger 2007		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement

Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Patients were randomly allocated using a computerized random-number generator for concealment to either HT or standard medical care.
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	The author confirmed that allocation was concealed
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Unblinded study
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	"Pain diaries were analyzed by S. W. (medical student), who was blinded to the treatment arm."
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Low and balanced attrition
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Limited results presented for pain intensity and frequency. The authors were not able to provide the data.
Other bias	Low risk	"There were no differences between the 2 treatment groups with respect to demographic characteristics, clinical features, and baseline measures of pain intensity, pain frequency, and associated symptoms that could explain treatment effects"

Walker 2021

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	The randomization assignment was generated four at a time using an online, free research randomizer (available at www.randomizer.org) and blacked out until a participant was ready to be randomized. Randomization was stratified by patient subgroup (i.e., High Pain Dysfunctional, High Pain Adaptive, and Low Pain Adaptive). Patient subgroups were generated by computer from baseline measures and were unknown by patients. A separate randomization table was created for each patient subgroup.
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	The randomization schedule, including patient subgroups, was stored in a password-protected document accessible only to study staff responsible for randomization. Staff implementing the study at Vanderbilt Children's Hospital did not have knowledge of patient treatment allocation. Standard care by each patient's physician was not altered and physicians were not aware of patient treatment allocation or subtype.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Unblinded study
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Study assessors were blinded.

Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Low attrition and no major differences between groups.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	All outcomes reported as in methods and trial registration
Other bias	Low risk	No baseline imbalances between treatment groups according to authors

Wallander 2011

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Randomisation to one of the 2 groups was performed in a 1:1 ratio, computer generated randomisation list. However, the randomised number per group are not 1:1
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Author response: "Did not conceal allocation strictly speaking, but PI and Co-PI did not access the allocation of individual participants until all data had been entered into the analysis database"
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Unblinded study
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Author response: "All but one variable was assessed via self- or parent-report, so those are unblinded to condition but blinded to the hypotheses. RAs who completed the medical record assessment were blinded."
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Low attrition and balanced between groups.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	All outcomes reported
Other bias	Low risk	Author response: "We tested for any differences at baseline and none were detected"

Warschburger 2021

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Computer-generated randomisation, 1:1
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Randomisation sequence was established in the study center by a person not involved in the intervention process and analysis. The person allocating the participants in this predefined order was blinded with respect to group assignment and thus unaware of the assignment of individual patients. The results of the randomisation were only provided directly to the trainers, who were the only persons unblinded informed about the allocation. Study participants received no information on their treatment allocation at any point.

Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Unblinded study
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	The assessors were blinded.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Low attrition and balanced between groups.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	All outcomes reported per trial registration
Other bias	Low risk	No concerns

Wassom 2013

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Uniform random-numbers table
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	No details
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Unblinded study
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Unclear risk	No details
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Low attrition and balanced between groups.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	All outcomes reported
Other bias	Unclear risk	There were differences between the control and the intervention group at baseline. The intervention group had higher pain scores and lower QoL compared to controls. Randomisation was done after baseline measures were taken and some baseline data is not provided per group.

Weydert 2006

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Random assignment was made in groups of four by drawing tokens out of a hat by the biostatistics core group assisting with this study. Two randomized tables were used depending on the source of the referral—pediatric gastroenterologist or general pediatrician—and further stratified by age, grouped age 5 < 12 and =12 to 18
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	The randomization list was given only to the therapists teaching the breathing techniques and guided imagery and was concealed until the intervention was assigned. No other

		member of the research team was aware of the group assignments.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Blinding not possible but some degree of masking of subjects not previously aware of these therapies.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	All treatments, regardless of the group, were referred to as "relaxation techniques", which allowed blinding of the research associate collecting outcomes
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Low attrition and balanced between groups.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	All outcomes reported but some variances are unclear
Other bias	Unclear risk	Authors report the imbalances at baseline between groups in terms of pain are not statistically significant, however, there are differences and in combination with the differences of the numbers randomised per group make this high risk of bias. Also, baseline characteristics are not for all randomised, only for those who received treatment.

Youssef 2009		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	No details
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	No details
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Unblinded study
Blinding of outcome assessment (detection bias)	High risk	Unblinded study
Incomplete outcome data (attrition bias)	Unclear risk	No attrition details
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Not all outcomes are presented in this abstract
Other bias	Unclear risk	Not enough information to judge

6.4.3 GRADE Evidence Profiles

GRADE profiles

The GRADE approach was categorized as follows:

- ⊕○○○ Very low: Any estimate of effect is uncertain.
- ⊕⊕○○ Low: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
- ⊕⊕⊕○ Moderate: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
- ⊕⊕⊕⊕ High: Further research is unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

GRADE evidence profiles

- a. Lifestyle-adviezen inclusief beweging
- b. Voedingsadviezen: vezelrijk, FODMAP dieet, fructose beperkt, fructaan beperkt, prebiotica (inuline), vitamine D suppletie, vochtinname verhogen, lactosevrij, glutenvrij, histaminevrij, koolzuurvrij

Fibers (n=5)

Question: Should fibers compared to placebo be used for treatment in FAPDs in children?

Bibliography: Feldman et al (1985)¹; Horvath et al (2013)²; Jagadeesh et al (2020)³; Romano et al (2013)⁴; Shulman et al (2016)⁵.

Setting: Hospital Canada, University hospital Poland, University hospital India, University hospital Italy, University hospital USA

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	fiber	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Treatment success (assessed with: as defined by the authors)												
4 ^{1,2,3,4}	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	very serious ^b	none apparent	67/138 (48.6%)	32/130 (24.6%)	RR 2.40 (1.10 to 5.25)	345 more per 1.000 (from 25 more to 1.000 more)	⊕○○○ ○ VERY LOW	CRITICAL
Pain frequency - data were not sufficiently reported in either study to allow further GRADE analysis												
3 ^{2,4,5}	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	very serious ^b	none apparent			-	see comment	⊕○○○ ○ VERY LOW	CRITICAL

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	fiber	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Pain intensity												
2 ^{4,5}	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	very serious ^b	none apparent	63	72	-	SMD 0.63 SD lower (1.61 lower to 0.35 higher)	⊕○○○ ○ VERY LOW	CRITICAL
Pain intensity - data were not sufficiently reported in either study to allow further GRADE analysis												
4 ^{2,3,4,5}	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	very serious ^b	none apparent			-	see comment	⊕○○○ ○ VERY LOW	CRITICAL
Withdrawal due to adverse events (assessed with: adverse events reported)												
5 ^{1,2,3,4,5}	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	very serious ^b	none apparent	0/175 (0.0%)	0/177 (0.0%)	RR 0.00 (-0.02 to 0.02)	-- per 1.000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕○○○ ○ VERY LOW	CRITICAL
Defecation pattern - data were not sufficiently reported in either study to allow further GRADE analysis												
2 ^{4,5}	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	very serious ^b	none apparent			-	see comment	⊕○○○ ○ VERY LOW	CRITICAL
School attendance/performance or change in school attendance/performance												
1 ²	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^b	none apparent	21/41 (51.2%)	6/43 (14.0%)	not estimable		⊕⊕○○ ○ LOW	CRITICAL

a. Downgraded one level due to different type of fibers.

b. Downgraded two levels due to significant imprecision from extremely sparse data.

FODMAP (n=2)

Question: Should FODMAP compared to placebo be used for treatment in FAPDs in children?

Bibliography: Chumpitazi et al (2015)¹; Borodyn et al (2020)².

Setting: University hospital USA, University hospital Poland

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	FODMAP	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Treatment success - data were not sufficiently reported in either study to allow further GRADE analysis (assessed with: as defined by the authors)												
2 ^{1,2}	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^a	none apparent			not pooled	see comment	⊕⊕○○ ○ LOW	CRITICAL
Pain frequency and intensity - data were not sufficiently reported in either study to allow further GRADE analysis												
2 ^{1,2}	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^a	none apparent			-	see comment	⊕⊕○○ ○ LOW	CRITICAL

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	FODMAP	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Withdrawal due to adverse events (assessed with: adverse events reported)												
2 ^{1,2}	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^a	none apparent	0/30 (0.0%)	0/32 (0.0%)	RR 0.00 (-0.08 to 0.08)	-- per 1.000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○ ○ LOW	CRITICAL
Defecation pattern (assessed with: normal stool consistency defined as BSS types 3–5)												
1 ²	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^a	none apparent	8/13 (61.5%)	13/14 (92.9%)	RR 0.66 (0.42 to 1.04)	316 fewer per 1.000 (from 539 fewer to 37 more)	⊕⊕○ ○ LOW	CRITICAL



a. Downgraded two levels due to significant imprecision from extremely sparse data

Fructose-restricted diet (n=1)

Question: Should fructose restricted diet compared to placebo be used for treatment in FAPDs in children?

Bibliography: Wirth et al (2014).

Setting: Two hospitals Germany

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	fructose restricted diet	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Pain frequency (assessed with: reported reduction in pain episodes per week)												
1 ¹	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none apparent	37/50 (74.0%)	29/51 (56.9%)	RR 1.30 (0.97 to 1.74)	171 more per 1.000 (from 17 fewer to 421 more)	 VERY LOW	CRITICAL
Pain intensity - data were not sufficiently reported in to allow further GRADE analysis												
1 ¹	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none apparent	0/0	0/0	not estimable		 VERY LOW	CRITICAL

a. Downgraded one level due to lack of blinding



b. Downgraded two levels due to significant imprecision from extremely sparse data

Fructan (n=1)

Question: Should fructan compared to placebo be used for treatment in FAPDs in children?

Bibliography: Chumpitazi et al (2018).

Setting: University hospital USA

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	fructan	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Pain frequency - data were not sufficiently reported in to allow further GRADE analysis												
1 ¹	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none apparent			not estimable		 VERY LOW	CRITICAL
Pain intensity - data were not sufficiently reported in to allow further GRADE analysis												
1 ¹	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none apparent			not estimable		 VERY LOW	CRITICAL

a. Downgraded one level since crossover trial does not report separate results for phase 1.

b. Downgraded two levels due to significant imprecision from extremely sparse data

Prebiotic (Inulin, n=1)

Question: Should prebiotics (Inulin) compared to placebo be used for treatment in FAPDs in children?

Bibliography: Basturk et al (2016).

Setting: University hospital Turkey

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	prebiotics (Inulin)	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Treatment success (assessed with: as defined by the authors)												
1 ¹	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^a	none apparent	3/24 (12.5%)	7/24 (29.2%)	RR 0.43 (0.13 to 1.46)	166 fewer per 1.000 (from 254 fewer to 134 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Withdrawal due to adverse events (assessed with: adverse events reported)												
1 ¹	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^a	none apparent	1/24 (4.2%)	1/24 (4.2%)	RR 1.00 (0.07 to 15.08)	0 fewer per 1.000 (from 39 fewer to 587 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Defecation pattern (assessed with: reported difficulty in defecation (yes/no))												
1 ¹	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^a	none apparent	12/24 (50.0%)	11/24 (45.8%)	RR 1.09 (0.60 to 1.97)	41 more per 1.000 (from 183 fewer to 445 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL

a. Downgraded two levels due to significant imprecision from extremely sparse data

Vitamin D (n=1)

Question: Should Vitamin D compared to placebo be used for treatment in FAPDs in children?

Bibliography: El Amrouy (2018).

Setting Hospital Egypt:

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	vitamin D	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Pain intensity (assessed with: IBS-SSS)												
1 ¹	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^a	none apparent	56	56	-	MD 65.4 lower (87.08 lower to 43.72 lower)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Withdrawal due to adverse events (assessed with: adverse events reported)												
1 ¹	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^a	none apparent	0/56 (0.0%)	0/56 (0.0%)	RR 0.00 (-0.03 to 0.03)	-- per 1.000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Quality of life (assessed with: IBS-QoL)												

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	vitamin D	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1 ¹	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^a	none apparent	56	56	-	MD 14.4 higher (10.06 higher to 18.74 higher)	⊕⊕○ ○ LOW	CRITICAL

a. Downgraded two levels due to significant imprecision from extremely sparse data

c. Pro- en synbiotica

Probiotics (n=14)

Question: Should probiotics compared to placebo be used for treatment in FAPDs in children?

Setting outpatient

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with placebo	Risk with Probiotic			
Treatment success (sensitivity analysis for inconsistency)	Study population		RR 1.39 (1.03 to 1.86)	655 (8 studies)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a
	363 per 1,000	505 per 1,000 (374 to 675)			
Complete resolution of pain (sensitivity analysis for risk of bias)	Study population		RR 1.18 (0.84 to 1.67)	335 (5 studies)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a
	321 per 1,000	579 per 1,000 (270 to 536)			
Frequency of pain at completion per week (sensitivity analysis for risk of bias)	-	MD 0.58 lower (0.81 lower to 0.35 lower)	-	400 (4 studies)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Withdrawal due to adverse event	Study population		RR 0.90 (0.48 to 1.67)	839 (10 studies)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^b
	48 per 1,000	43 per 1,000 (23 to 80)			

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; OR: Odds ratio.

a Downgraded one level due to inconsistency
b Downgraded one level due to imprecision

Synbiotics (n=5)

Question: Should synbiotics compared to placebo be used for treatment in FAPDs in children?

Setting outpatient

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with Placebo	Risk with Synbiotic			
Treatment success (sensitivity analysis for risk of bias)	Study population		RR 1.27 (0.88 to 1.82)	130 (3 studies)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ^a
	319 per 1,000	405 per 1,000 (280 to 581)			
Withdrawal due to adverse event	Study population		RR 1.04 (0.67 to 1.62)	302 (4 studies)	⊕⊕⊖⊖ LOW ^{a, b}
	197 per 1,000	205 per 1,000 (132 to 319)			

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; OR: Odds ratio.

a Downgraded one level due to imprecision
b Downgraded one level due to risk of bias

- d. Hypnotherapie +
- e. Cognitieve gedragstherapie +
- f. Complementaire en alternatieve geneeskunde +
- g. Overig

CBT compared to no intervention for the treatment of Functional Abdominal Pain Disorders in children

Patient or population: Children with FAPDs

Intervention: CBT

Comparison: No intervention

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with no intervention	Risk with CBT				
Treatment success	154 per 1,000	365 per 1,000 (200 to 668)	RR 2.37 (1.30 to 4.34)	324 (6 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate ^a	-

CBT compared to no intervention for the treatment of Functional Abdominal Pain Disorders in children

Patient or population: Children with FAPDs

Intervention: CBT

Comparison: No intervention

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with no intervention	Risk with CBT				
Pain frequency	-	SMD 0.36 lower (0.63 lower to 0.09 lower)	-	446 (7 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate ^a	-
Pain intensity	-	SMD 0.58 lower (0.83 lower to 0.32 lower)	-	332 (6 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate ^a	-
Composite pain scores	-	MD 1.17 higher (2.36 lower to 4.7 higher)	-	114 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{b, c}	-
Withdrawals due to adverse events	4 per 1,000	1 per 1,000 (1 to 172)	RR 0.33 (0.01 to 31)	466 (7 studies)	⊕⊕⊖⊖ low ^d	-

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; SMD: Standardised mean difference; MD: Mean difference; OR: Odds ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

^a Downgraded by one level due to risk of bias.

^b Downgraded by one level due to imprecision from sparse data

^c Downgraded by two levels due to high risk of bias.

^d Downgraded by two levels due to high imprecision from very sparse data

CBT compared to Educational Support for the treatment of Functional Abdominal Pain Disorders in children

Patient or population: Children with FAPDs

Intervention: CBT

Comparison: Educational Support

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Educational Support	Risk with CBT				
Treatment success	-	-	-	(0 studies)	-	
Pain frequency	-	-	-	(0 studies)	-	
Pain intensity	-	MD 0.36 lower (0.87 lower to 0.15 higher)	-	127 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ low ^{a, b}	
Composite pain scores	-	MD 0.07 lower (0.29 lower to 0.15 higher)	-	300 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ low ^{a, b}	
Withdrawals due to adverse events	2 per 1,000	8 per 1,000 (1 to 16)	RR 0.33 (0.01 to 8.09)	943 (4 studies)	⊕⊕⊕⊖ low ^c	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

^a Downgraded by one level due to risk of bias.

^b Downgraded by one level due to imprecision from sparse data

^c Downgraded by two levels due to high imprecision from very sparse data

Yoga compared to no intervention for the treatment of Functional Abdominal Pain Disorders in children

Patient or population: Children with FAPDs

Intervention: Yoga

Comparison: No intervention

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with no intervention	Risk with Yoga				
Treatment success	239 per 1,000	260 per 1,000 (139 to 497)	RR 1.09 (0.58 to 2.08)	99 (2 studies)	⊕⊕⊖⊖ low ^{a, b}	
Pain frequency	-	MD 1.6 lower (2.11 lower to 1.09 lower)	-	69 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{a, c}	
Pain intensity	-	MD 1.27 lower (1.72 lower to 0.82 lower)	-	69 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{a, c}	
Pain intensity change	-	MD 0.47 lower (1.45 lower to 0.51 higher)	-	30 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{a, c}	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

^a Downgraded by one level due to risk of bias.

^b Downgraded by one level due to imprecision from sparse data

^c Downgraded by two levels due to high imprecision from very sparse data

Hypnotherapy compared to no intervention for the treatment of Functional Abdominal Pain Disorders in children

Patient or population: Children with FAPDs

Intervention: Hypnotherapy

Comparison: No intervention

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with no intervention	Risk with Hypnotherapy				
Treatment success	186 per 1,000	532 per 1,000 (221 to 1,000)	RR 2.86 (1.19 to 6.83)	91 (2 studies)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{a, b}	
Pain frequency	-	MD 4.37 lower (6.84 lower to 1.9 lower)	-	38 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{a, b}	
Pain intensity	-	MD 2.86 lower (4.38 lower to 1.34 lower)	-	38 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{a, b}	
Composite pain score change	-	MD 4.54 lower (7.17 lower to 1.91 lower)	-	38 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{a, b}	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

^a Downgraded by one level due to risk of bias.

^b Downgraded by two levels due to high imprecision from very sparse data

Gut-directed hypnotherapy compared to hypnotherapy for the treatment of Functional Abdominal Pain Disorders in children

Patient or population: Children with FAPDs

Intervention: Gut-directed hypnotherapy

Comparison: Hypnotherapy

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with hypnotherapy	Risk with Gut-directed hypnotherapy				
Treatment success	375 per 1,000	94 per 1,000 (23 to 394)	RR 0.25 (0.06 to 1.05)	45 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low a, b	
Pain frequency	-	MD 1.27 higher (0.62 lower to 3.16 higher)	-	45 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low a, b	
Pain intensity	-	MD 0.69 higher (0.08 higher to 1.3 higher)	-	45 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low a, b	
Composite pain scores	-	MD 0.54 higher (0.06 higher to 1.02 higher)	-	45 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low a, b	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

^a Downgraded by one level due to risk of bias.

^b Downgraded by two levels due to high imprecision from very sparse data

Guided imagery compared to Relaxation for the treatment of Functional Abdominal Pain Disorders in children

Patient or population: Children with FAPDs

Intervention: Guided imagery

Comparison: Relaxation

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Relaxation	Risk with Guided imagery				
Treatment success	1 per 1,000	9 per 1,000 (1 to 1000)	RR 9.18 (0.57 to 147.90)	27 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{a, b}	
Pain frequency	-	MD 3.8 lower (11.61 lower to 4.01 higher)	-	27 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{a, b}	
Pain intensity	-	MD 0.4 lower (1.63 lower to 0.83 higher)	-	27 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{a, b}	
Composite pain scores	-	-	-	(0 studies)	-	
Withdrawals due to adverse events	-	-	-	(0 studies)	-	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference; OR: Odds ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

^a Downgraded by one level due to risk of bias.

^b Downgraded by two levels due to high imprecision from very sparse data

6.4.4 Karakteristieken en resultaten geïncludeerde studies uitgangsvraag 6:

a. Wat is de prognose van functionele buikpijn bij kinderen?

b. Wat zijn prognostische factoren die het beloop van kinderen met functionele buikpijn op lange termijn voorspellen?

Evidence tabel prognose (uitgangsvraag 6a)

Study ID	Clinical setting Study period	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Composition of the study population	N	Duration follow-up	N follow-up	Outcome (95% CI)
Horst ²⁰⁴ (2014) Dengler-Crish ²¹⁹ (2011) Walker ²⁰⁶ (2010)	Secondary /tertiary care outpatients 1993 and 2004	Consecutive children aged 8 to 16 yrs, referred for evaluation of chronic abdominal pain; with a diagnosis of FAP (n=760); 12 yrs or older; at least 4 yrs elapsed since initial evaluation. (18 yrs or older Walker 2010)	Self reported onset of chronic disease	Mean age 11.7 yrs (± 2.91);	395	mean 9.2 yrs (± 3.5)	392 (155 Walker 2010)	outcome: Rome III criteria for FGID. n=161; 41% (95% CI 36.13-45.87%) of children had a FGID at follow-up. FGID at follow up was related to sex (female); the presence of non-GI symptoms and/or depressive symptoms at baseline. (One-third of the young adults of 18yrs or older; with FGID at follow-up (34.8%) reported both headache and one or more sites of chronic non-abdominal pain at follow-up, compared to 17.8% of the group without FGID and 4.4% of a healthy control group; Walker 2010)
Walker ²¹⁰ (2012)	Secondary /tertiary care outpatients 1993-1995; 1996-1999; 2001-2007	Consecutive new patients evaluated for abdominal pain; with a diagnosis of FAP (n=843);	Self reported onset of chronic disease	Baseline: mean age 12yrs (± 2.8) Follow-up: mean age 21 yrs (± 3.9) 65% female	760	mean 9.11yrs (± 3.52)	379	Outcome: Rome III criteria for FGID Outcome was dependent on baseline pain profile: 63.6% in high pain dysfunctional profile; 35.7% in high pain adaptive profile;

		Data collected during 3 yrs of data collection; reached age of 12 yrs or older; follow up ≥ 4yrs		22.5% high pain dysfunctional profile 40.2% high pain adaptive profile 34.3% low pain adaptive profile				32.8% in low pain adaptive profile; patients in high pain dysfunctional profile more often had other chronic pain and anxiety or depressive disorders.
Lisman-van Leeuwen ²⁰⁸ (2013)	Primary care outpatients may 2004 and march 2006	Consecutive patients aged 4 to 17 years, presenting with abdominal pain in general practice	Previous diagnosis of IBD, celiac disease or lactose intolerance; not able to understand questionnaires	Median age 7.8yrs (IQR 5.7-10.5) 62% female Rome II FGID: 7.9% FD 37.4% IBS 49.8% FAP 4.9% unclassified	305	1yr	283	Outcome: duration of abdominal pain that occurred at least once a month during at least 3 consecutive months, and that interfered with daily activities (Von Baeyer and Walker) median duration 8.3 months (IQR4.5-12.0) Children fulfilling criteria for IBS had longest duration: 9 mths (IQR 7.5-12.4) Of those who had CAP at baseline (48/142) 33.8% (26.02-41.58) presented CAP at 12 months; and 37.2% (29.25-45.15) had a recurrence.
Bonilla ⁶⁸ (2011)	Tertiary care out- and/or inpatients (?) 2007 -2008	Diagnosed with FAP, IBS or FD. Medical records	Non mentioned	Mean age 13.7 yrs (± 3.77) (68 FAP; 92 IBS; 53 FD) 35% underwent endoscopies; intensity of pain mild (16.7%); moderate (56.2%) and severe (27.2%)	301	12-18 months after diagnosis	203	Outcome was: abdominal pain within the past 2 months: (127/203)62.6% (55.94-69.26) An endoscopic procedure did not change this percentage
Ramchandani ²⁰⁷ (2007)	Birth cohort of children born between April 1991 and Dec 1992 (n=13971)	Recurrent abdominal pain at age 6. RAP defined as abdominal pain five or more times in past year	Non mentioned	Demographic characteristics at age 6 are not mentioned	8089 (961 with	1 year	7128 (860 with RAP)	Outcome was abdominal pain in past year as mentioned by parent. (735/860) 85.5% of children with RAP still reported abdominal pain vs 53.5% of children without RAP at age 6 (adj OR 4.88; 95%CI 4.01-

					RAP)			5.95) School absence >10 days 15.1% vs 9.2% (OR1.89;1.53-2.33); any anxiety disorder 5.4% vs 2.5% (OR 2.36;1.68-3.32)
Pace ²¹¹ (2006)	University Hospital Milan, 1986-1995	4-14 yrs at index visit with a diagnosis of RAP or IBS (Hyams JS) medical records	Symptoms or findings suggestive of physical disease; Development of disability	Demographic characteristics and baseline measurements not presented	67	5-13 years (mean 8.4yrs)	52 53.9% female	Percentage with IBS according to Rome II (15/52) 29% (16.67-41.33). Children with IBS were significantly older (7.7 vs 6.2 yrs); had more often a sibling with complaints of abdominal pain (40 vs 16%); and had more often extraintestinal complaints (47 vs 13.5%)
Stordal ²²⁰ (2005)	Secondary care Outpatients 1997-1998	1) RAP: Apley's criteria	1) Suspicion of IBD 2) Hepatitis	Clinically apparent non-organic RAP patients. After inclusion: 24 non-organic (10 IBS, 13 functional abdominal pain, 1 abdominal migraine) and 20 organic (12 gastro esophageal reflux disease (GERD), 7 constipation, 1 lactose intolerance)	44	5 years	40 20 non-organic, (9 IBS, 11 functional abdominal pain) 18 organic (11 GERD, 7 constipation) (2 not described)	Presence of recurrent abdominal pain in past 3 months: 40% (24.9–56.7) 7 non-organic (3 IBS, 4 functional abdominal pain) 8 organic (5 GERD, 3 constipation)
Lindley ²²¹ (2005)	Tertiary care Inpatients 1997-2001	1) Functional Abdominal Pain: Rome II criteria 2) Evidence of visceral hypersensitivity	Not mentioned	Selection of non-organic RAP patients based on medical evaluation before inclusion.	23	1 year	21	Abdominal pain no better: 43% (21.8–66.0)
Crushell ²²² (2003)	Tertiary care Inpatients 1995-2000	1) Non-organic RAP: Apley's criteria	1) Concomitant chronic illness such as cystic fibrosis.	Selection of non-organic RAP patients based on medical evaluation before inclusion.	30	Mean: 3.56 (range 1-6 years)	28	Ongoing abdominal pain: 50% (30.6–69.3)

Campo ²²³ (2001)	Tertiary care Inpatients 1980s	1) RAP: Apley's criteria 2) 6-17 years	1) Abdominal pain with atypical symptoms or findings suggestive of a physical disease 2) Acute or chronic physical disease 3) Development disability	Selection of non-organic RAP patients based on medical evaluation before inclusion.	28	Mean: 11.1 years	28 (lost to follow-up not provided)	Complaints of RAP in previous year: 51.9% (45.9–57.6)
Croffie ²²⁴ (2000)	Tertiary care Outpatients 1990-1992	1) RAP: Apley's criteria 2) 3-18 years	1) < 3 years 2) Symptoms suggesting an inflammatory bowel disease	Clinically apparent non- organic RAP patients. After inclusion: 247 non-organic (155 no diagnosis, 92 IBS), 109 organic (13 constipation, 47 inflammation of oesophagus, stomach or duodenum, or ulcers in stomach or duodenum, 7 renal abnormalities, 38 other)	356	2-4 years	157 106 non-organic (no diagnosis n=59, IBS n=47) 51 organic (constipation n=7, gastrointestinal (GI) and extra GI abnormalities such as oesophagitis, gastritis, reflux, urine tract etc.=44)	No improvement of symptoms: 26.7% (19.3–36.2) 29 non-organic (no diagnosis n=19, IBS n=10), 13 organic (constipation n=5, GI and extra GI abnormalities n=8)
Hyams ²²⁵ (2000)	Tertiary care Outpatients 1996-1997	1) >5 years 2) RAP or discomfort for nausea ≥ 1 month duration	1) History of faecal soiling 2) Regular use of NSAIDs	Clinically apparent non- organic RAP patients. After inclusion: 35 non-organic dyspepsia, 21 organic	127	2 years	113 34 normal endoscopy, 19 mucosal	No improvement: 22.1% (14.9–30.9%) 10 normal endoscopy, 4 mucosal inflammation, 11 no endoscopy

		3) Dyspepsia according to predefined criteria	3) Swallowing difficulties	dyspepsia, 71 no endoscopy			inflammation, 60 no endoscopy	
Walker ²²⁶ (1998)	Tertiary care Outpatients Period not mentioned	Inclusion criteria: 1) RAP ≥ 3 months 2) No evidence of organic disease, IBS or constipation 3) 6-18 years	1) A concomitant chronic illness 2) An organic explanation for the pain. 3) Mental retardation. 4) Physical disability	Selection of non-organic RAP patients based on medical evaluation before inclusion.	90	5 years	76	Abdominal pain, more than once a week in past year: 44.7% (33.3–56.6)
Hotopf ²²⁷ (1998)	Population based national birth cohort of children born in one week of March '46.	1) patients who reported abdominal pain over the previous year at ages 7, 11 and 15 years	1) A defined organic cause of the pain (reported in hospital record)	Selection of non-organic RAP patients based on the evaluation of medical records before inclusion.	73	20 years	52	Persistent abdominal pain: 13.5% (5.6–25.8%)
Walker ²²⁶ (1998)	Tertiary care Outpatients Period not mentioned	1) 6-18 years 2) RAP ≥ 3 month	1) Chronic health condition 2) Physical handicap 3) Mental retardation	Clinically apparent non-organic RAP patients. After inclusion: 90 non-organic, 63 organic (primarily minor peptic disease)	153	5 years	129 80 non-organic, 49 organic	Not recovered; abdominal pain ≥1 months + certain level of disability: 32.6% (24.6–41.4) 30 non-organic, 13 organic
Borge ²²⁸ (1994)	Population-based birth cohort born in 1981	1) Recurrent stomach ache at 4 years old: frequent (≥ 3 times a week) or infrequent (≤ 2 times a week)	Not mentioned	4 years No selection based on aetiology of stomach ache, no further description of medical evaluation to clarify the aetiology after inclusion.	48	6 years	48	Persistence of abdominal pain (≥1 months): 54.2% (39.2–68.6)
Oymar ²²⁹ (1993)	Secondary care Outpatients 1989 -1991	1) RAP: Apley's criteria	Not mentioned	Clinically apparent non-organic RAP patients. After inclusion:	68	16-34 months	65	Same abdominal pain: 15.4% (7.6–26.5)

				61 non-organic (1 IBS, 60 not further specified), 7 organic (2 constipation, 1 dyspepsia, 1 gastritis, 1 lactose intolerance, 1 coeliac disease, 1 renal abnormality)				
Bury (1987)	Secondary care Outpatients 1973-1982	1) RAP with ≥ 3 attacks in >2 months	1) Organic cause of the pain	Selection of non-organic RAP patients based on a medical evaluation performed before inclusion.	103	0-7 years	78	No improvement or worse abdominal pain: 23.1% (14.3–34.0)
Magni (1987)	Tertiary care Inpatients 1965-1974	1) RAP: Apley's criteria 2) Negative laboratory findings and instrumental tests at evaluation	Not mentioned	Selection of non organic RAP patients based on a medical evaluation performed before inclusion.	22	≥ 10 years	16	Persistent abdominal pain: 50% (24.7–75.3)
Stickler (1979)	Referral clinic Outpatients 1962-1967	1) <15 years 2) Diagnosis in records of: functional abdominal pain, psychosomatic-, recurrent abdominal pain of undetermined aetiology, abdominal pain, separation anxiety and school phobia 3) Symptoms ≥ 1 month.	Not mentioned	Selection of non organic RAP patients based on a medical evaluation performed before inclusion.	170	≥ 5 years	161	Persistent abdominal pain (unchanged/worse/ failed to indicate the severity of the abdominal pain): 23.6% (17.3-30.9)
Liebman (1978)	Tertiary care Outpatients 1973-1976.	1) RAP with no apparent organic cause	Not mentioned	Clinically apparent non-organic RAP patients.	119	4 years	112	Relapses of abdominal pain: 24.1% (16.5-33.1)

				No further description of the medical evaluation to clarify the aetiology after inclusion.				
Christensen ²³⁰ (1975)	Secondary care Inpatients 1942-1943	1) RAP: Apley's criteria 2) 2-13 years	1) organic disease	Selection of non-organic RAP patients based on a medical evaluation performed before inclusion.	38	28-30 years	34	Persistent abdominal pain symptoms: 52.9% (35.1-70.2)
Apley ²³¹ (1973)	Referral centre 1960s 1/6 inpatients 5/6 outpatients	1) ≥3 episodes of abdominal pain 2) Pain ≥ 3 months 3) Pain affecting the child's activities	Not mentioned	Clinically apparent non-organic RAP patients. No further description of the medical evaluation to clarify the aetiology after inclusion.	120	8-20 years	60	Persistent abdominal pain: 38.3% (26.1-51.8)
Dahl ²³² (1969)	Secondary care Not clear 1956-1965	1) Recurrent, non-organic abdominal pain	1) age <1 year	Clinically apparent non-organic RAP patients. No further description of the medical evaluation to clarify the aetiology after inclusion.	135	Mean: 5 years (range 1-10)	116	Persistent abdominal pain: 36.2% (27.5-45.6)

Beoordeling methodologische kwaliteit Prognose (uitgangsvraag 6a)

Author	Inception cohort (A)	Description of relevant inclusion and exclusion criteria (B)	Description of study population (C)	Prospective data collection (D)	Follow-up of at least 1year (E)	Drop-outs/loss to follow-up < 20% (F)	Information completers versus loss to follow-up/drop-outs (G)	Treatment in cohort is fully described/standardised (H)	Assessment of standardised outcome measurement (I)	Independent assessment of outcome measurement (J)	Data presentation of the outcome measurement (K)	Total
Horst ²³³ 2014	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	9
Lisman-van Leeuwen ²⁰⁸ 2013	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	9
Bonilla ⁶⁸ 2011	0	0	0	0	1	0	0	1	1	1	1	5
Ramchandani ²⁰⁷ 2007	0	0	0	1	1	1	1	0	1	1	1	7
Pace ²¹¹ 2006	0	1	1	0	1	1	0	0	0	1	1	6
Stordal ²²⁰ 2005	0	1	0	1	1	1	0	0	1	1	1	7
Lindley ²²¹ 2005	0	1	1	0	1	1	1	0	0	0	1	6

Crushell ²²² 2003	0	0	1	0	1	1	0	1	0	0	1	5
Campo ²²³ 2001	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2
Croffie ²²⁴ 2000	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	3
Hyams ²²⁵ 2000	0	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1	7
Walker ²²⁶ 1998	0	0	0	1	1	1	0	0	1	0	1	5
Hotopf ²²⁷ 1998	0	0	0	1	1	0	1	0	1	1	1	6
Walker ²³⁴ 1998	0	1	0	1	1	1	0	0	1	0	1	6
Borge ²²⁸ 1994	0	0	0	1	1	1	0	0	1	0	1	5
Oymar ²²⁹ 1993	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	4
Bury ²³⁵ 1987	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	3
Magni ²³⁶ 1978	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	3
Stickler ²³⁷ 1979	0	0	0	0	1	1	1	0	0	1	1	5
Liebman ²³⁸ 1978	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	1	5
Christensen ²³⁰ 1975	0	0	0	0	1	1	0	1	1	1	1	6
Apley ²³¹ 1973	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	3
Dahl ²³² 1969	0	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	8

0: potential bias; 1: no potential bias

Explanation of the criteria

- A. Positive if the cohort was approximately uniform with respect to the duration of complaints.
- B. Positive if was described:
 - 1) organic or non-organic causes of CAP that were included or excluded
 - 2) relevant co-morbidity like certain organic-, psychological- or psychiatric disorders that would influence prognosis.
- C. Positive if was described:
 - 1) in what setting the patients were recruited (i.e. general practice, hospital)
 - 2) referral status (the referral party, the prior investigations, etc)
 - 3) age distribution
 - 4) sex distribution
- D. Positive if a prospective design was used.
- E. Positive if the follow-up period was at least 1 year.
- F. Positive if the total number of participants was >80% on the last moment of follow-up compared to the number of participants at baseline.
- G. Positive if two or more of the following four characteristics: age, sex, SES, initial severity of abdominal pain were presented for completers and those lost to follow-up at the main moment of outcome measurement. Also positive in case of no loss to follow-up.
- H. Positive if treatment subsequent to inclusion in cohort is fully described or standardised.
In addition, positive in case of no treatment given.
- I. Positive if the outcome was measured in the same way and at the same follow-up time for every person with an objective method.
- J. Positive if the outcome was measured independent from the prognostic variables.
- K. Positive if frequency, percentage or mean, median (Inter Quartile Range) and standard deviation/confidence interval (CI) were reported or could be calculated for the outcome measure.

Beoordeling methodologische kwaliteit Prognostische factoren (uitgangsvraag 6b)

Levels of evidence for prognostic factors²⁰⁹

Strong evidence	Consistent findings (>75%) in at least 2 high-quality cohorts
Moderate evidence	Consistent findings (>75%) in one high-quality cohort and at least one low-quality cohort
Weak evidence	Findings of one high-quality cohort or consistent findings (>75%) in at least 3 or more low-quality cohorts
Insufficient	Less than 3 low-quality cohorts available
Conflicting	Inconsistent findings irrespective of study quality
No evidence	No data presented

Best evidence synthesis

Prognostic factors	Total N studies	Number of studies with their risk for bias and the direction of the association with persistent CAP at follow-up	Best evidence synthesis
1. Patient characteristics			
1.1 Female gender	N=6	4 LRB: 3 NA, ^{211,221,226} 1 + ²³⁹ 2 HRB: 2 NA ^{230,236}	Strong evidence for no predictive value
1.2 Young age	N=4	3 LRB: 2 NA, ^{211,221} 1 + ²²² 1 HRB: NA ²³⁶	Conflicting
1.3 Low educational level of the child	N=1	1 HRB: + ²³⁶	Insufficient
2. Psychological factors of the child			
2.1 Behavioural disturbances	N=1	1 LRB: NA ²³⁹	Weak evidence for no predictive value

2.2 Psychological disorders	N=1	1 LRB: NA ²²¹	Weak evidence for no predictive value
2.3 Depressive or anxiety disorders	N=2	1 LRB: - ²²² 1 HRB: + ²³⁴	Conflicting
2.4 Self perceived academic competence	N=1	1 HRB: + ²³⁴	Insufficient
2.5 'Any' psychological factor (2.1 + 2.2 + 2.3 + 2.4)	N=4	3 LRB: 2 NA, ^{221,239} 1- ²²² 1 HRB: + ²³⁴	Conflicting evidence for no predictive value or a negative predictive value
3. Pain history and associated symptoms at baseline			
3.1 Long duration of abdominal pain	N=4	2 LRB: +, ²²² NA ²³⁹ 2 HRB: 2 NA ^{234,236}	Conflicting
3.2 Severe abdominal pain	N=3	1 LRB: NA ²²¹ 2 HRB: 2 NA ^{234,236}	Moderate evidence for no predictive value
3.3 History of 2 or more surgical operations	N=1	1 HRB: + ²³⁶	Insufficient
3.4 Presence of other associated symptoms such as nausea, vomiting and headaches	N=1	1 HRB: NA ²³⁶	Insufficient
3.5 High levels of functional disability	N=1	1 HRB: + ²³⁴	Insufficient
4. Environmental factors			
4.1 Low SES	N=1	1 HRB: + ²³⁶	Insufficient

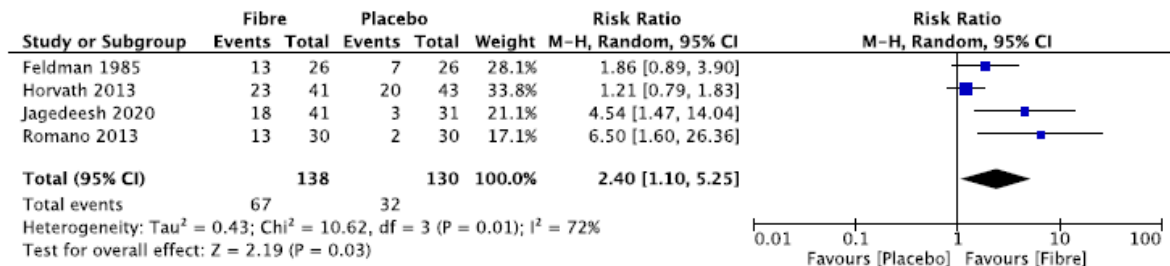
4.2 High levels of negative life events	N=1	1 LRB: + ²²¹	Weak evidence for a positive predictive value
5. Family factors			
5.1 High levels of functional GI-complaints in the family	N=2	1 LRB: mother's + ²²² 1 HRB: parent's + ²³⁶	Moderate evidence for a positive predictive value
5.2 Illness perception	N=1	1 LRB: a high number of involved consultants + ²²¹ lack of insight into the psychological influences on the pain +, ²²¹ disagreement with psychological referral + ²²¹	Weak evidence for a positive predictive value
5.3 Attitude towards health care	N=1	1 LRB: parental manipulative complaining +, ²²¹ complaining through hospital system NA, ²²¹ hostility towards health workers NA ²²¹	Conflicting
<p>N = number of studies, LRB = low-risk for bias, HRB = high-risk for bias, + = predicts poor outcome (RR ≥ 2, or significant RR > 1 or OR>1), - = prevents poor outcome (RR ≤ 0.5, or a significant RR < 1 or OR < 1), NA = not associated (0.5 < RR < 2 or RR and OR ns)</p>			

6.5. Forest plots

- Lifestyle-adviezen inclusief beweging
- Voedingsadviezen: vezelrijk, FODMAP dieet, fructose beperk, fructaan beperkt, prebiotica (inuline), vitamine D suppletie, vochtinname verhogen, lactosevrij, glutenvrij, histaminevrij, koolzuurvrij

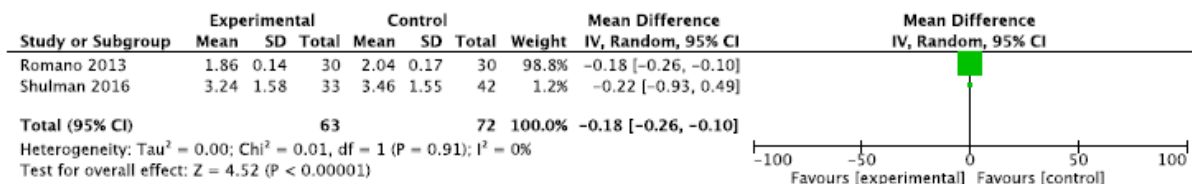
Comparison 1: Fiber vs. Placebo

Outcome: Treatment success



Comparison 1: Fiber vs. Placebo

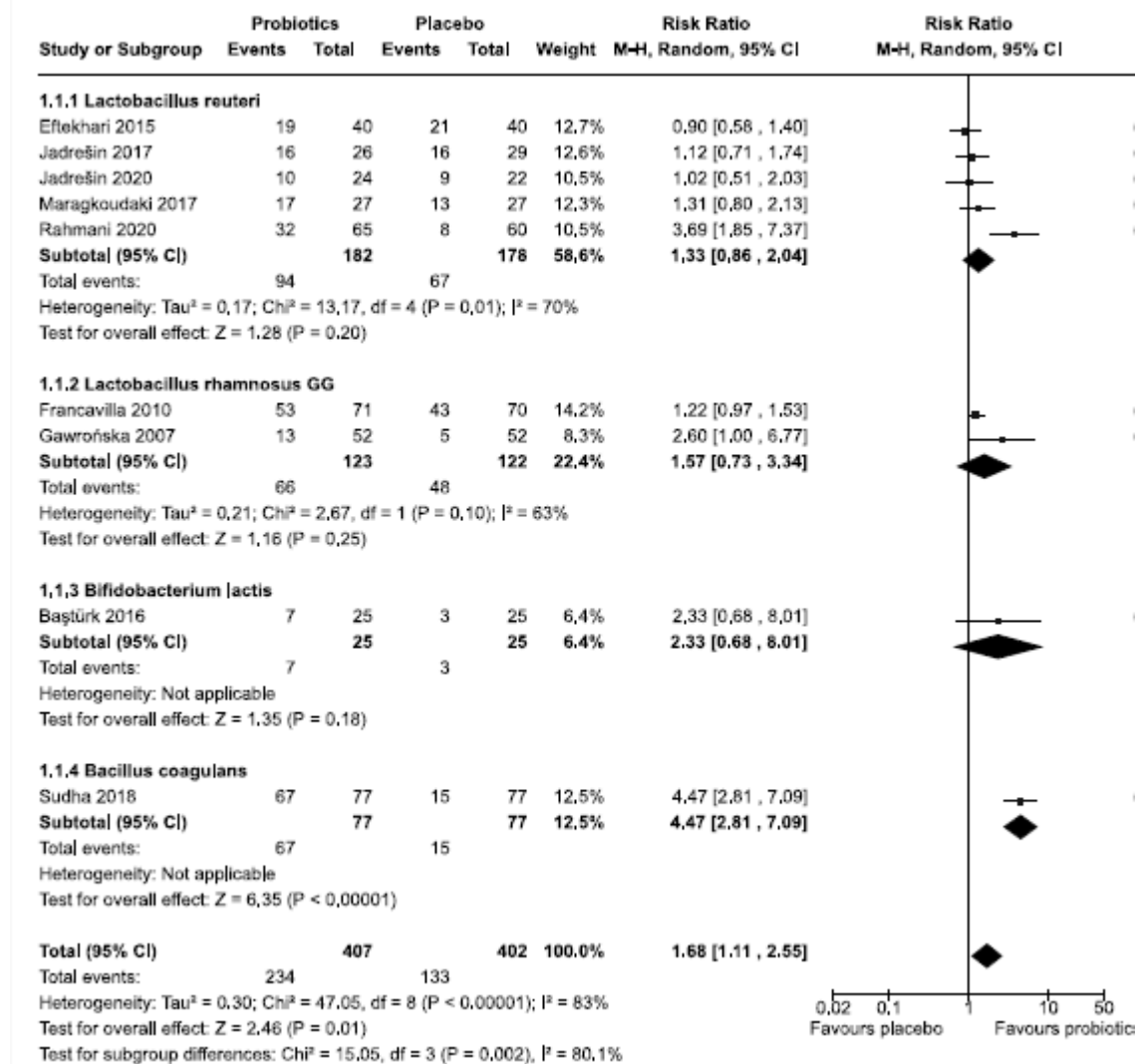
Outcome: Pain intensity



c. Pro- en synbiotica

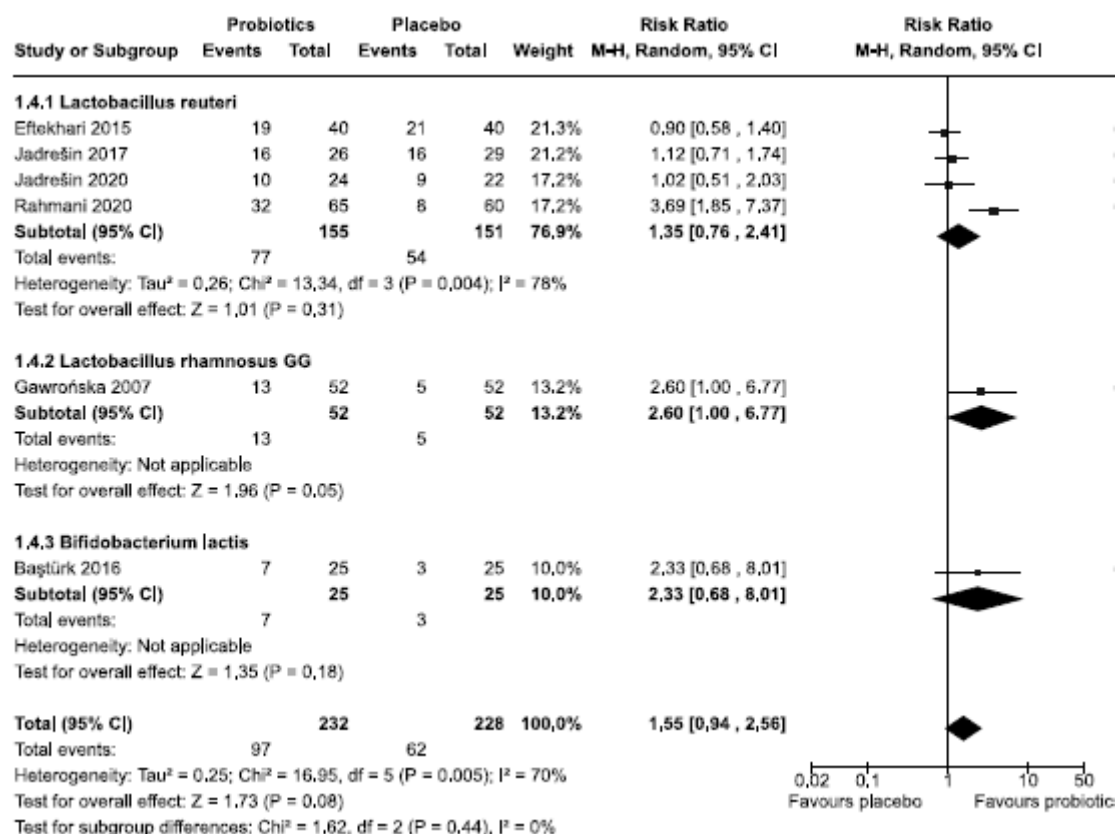
Comparison 1: Probiotic vs. Placebo

Outcome: Treatment success



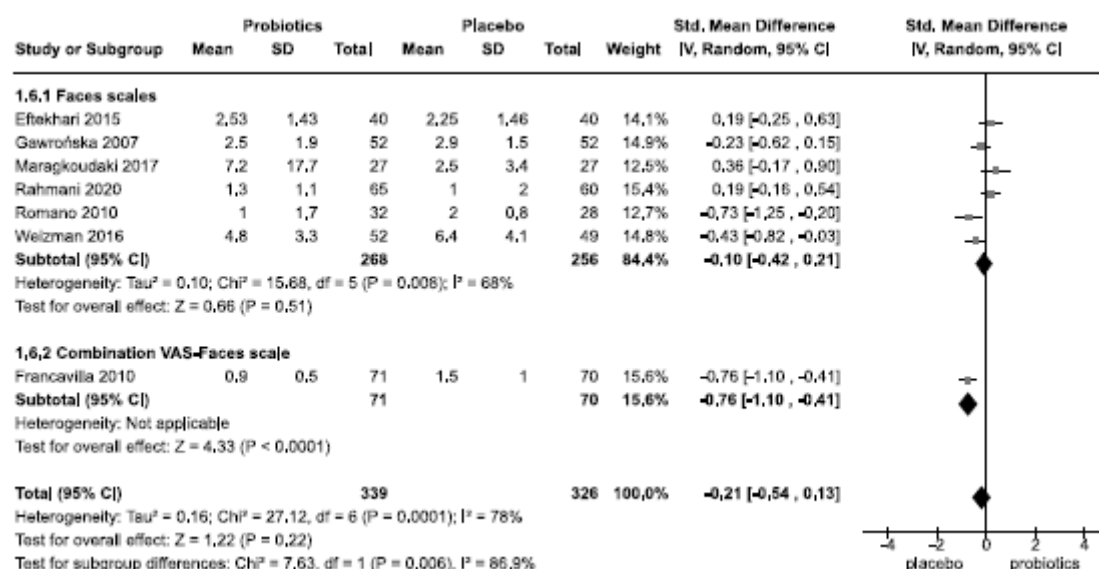
Comparison 2: Probiotic vs. Placebo

Outcome: complete resolution of pain



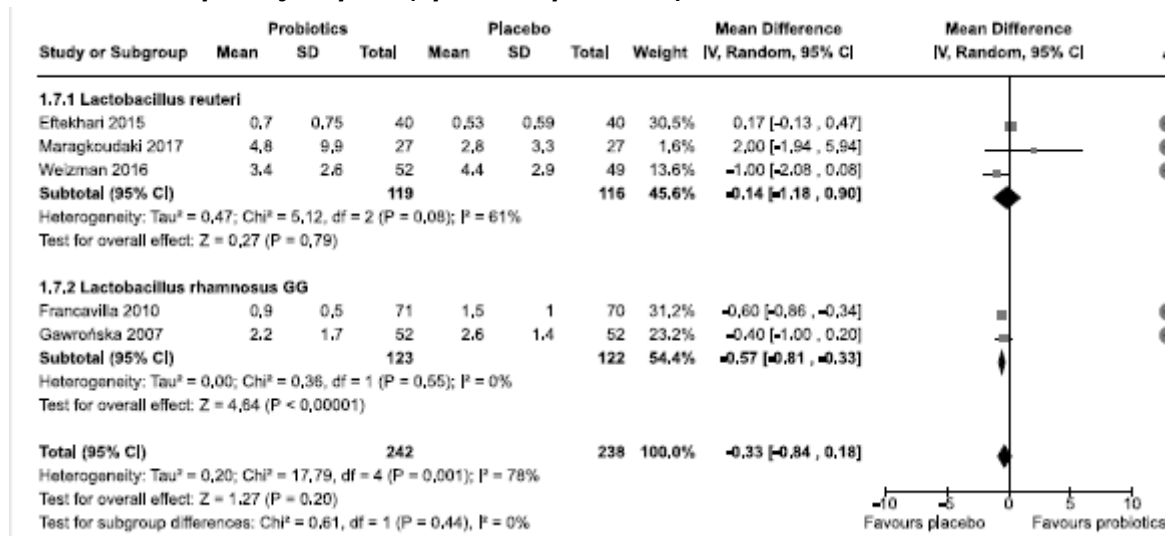
Comparison 3: Probiotic vs. Placebo

Outcome: severity of pain



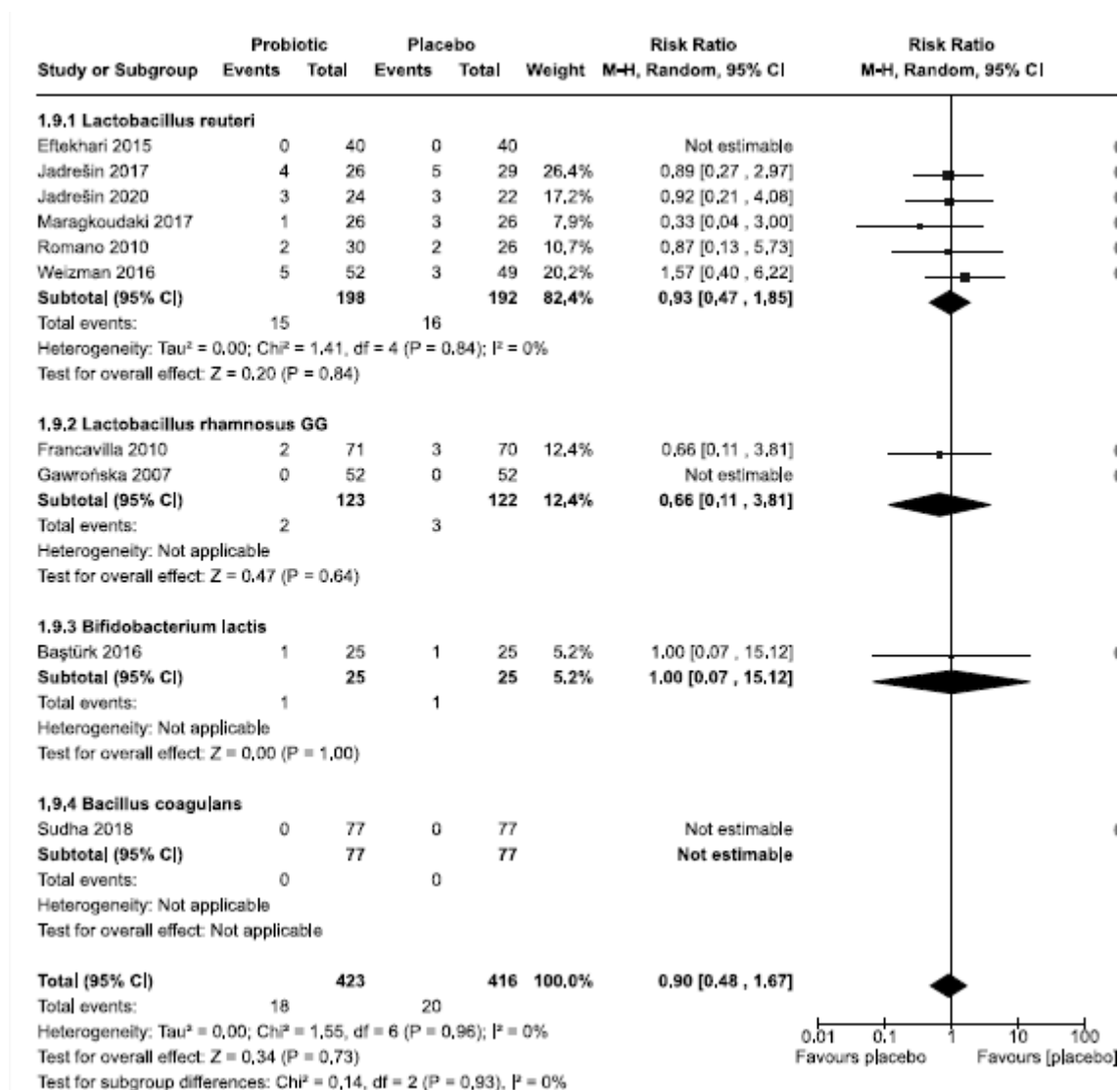
Comparison 4: Probiotic vs. Placebo

Outcome: frequency of pain (episodes per week)



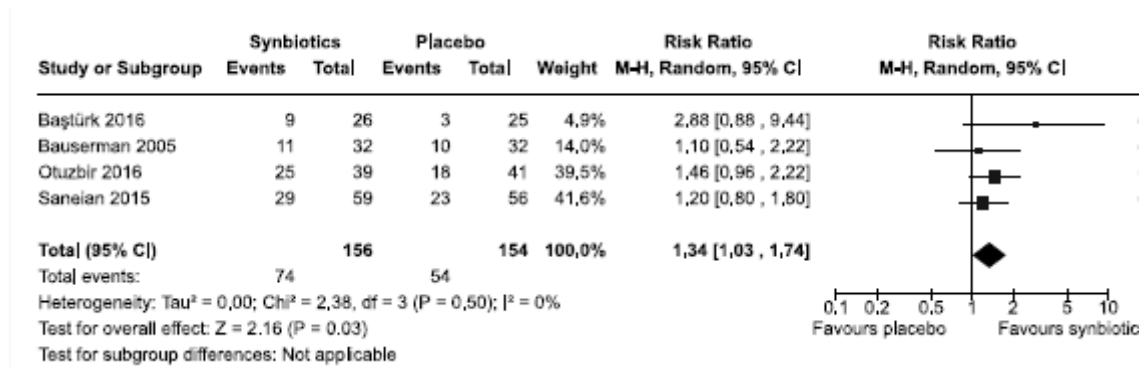
Comparison 5: Probiotic vs. Placebo

Outcome: withdrawal due to adverse events



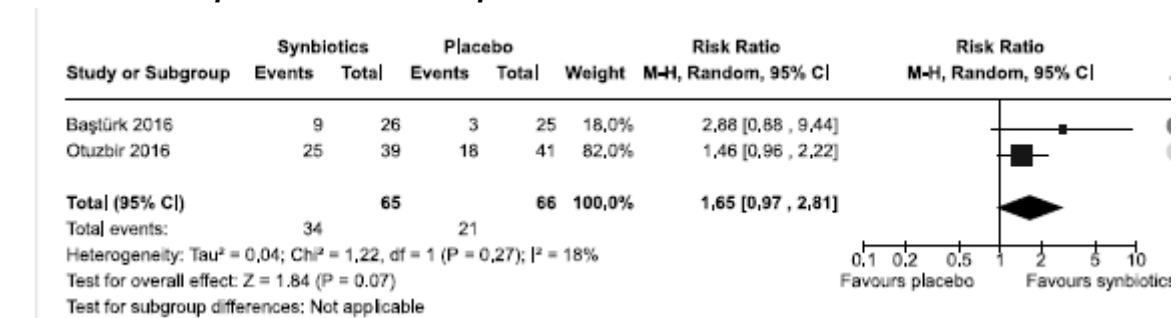
Comparison 1: Synbiotic vs. Placebo

Outcome: Treatment success



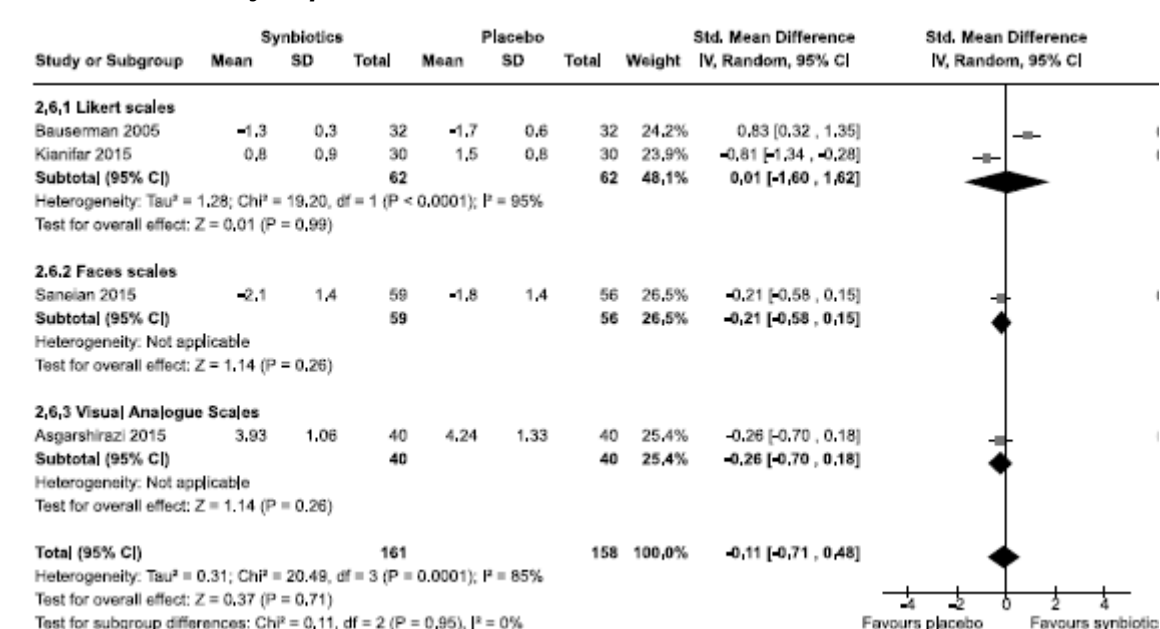
Comparison 2: Synbiotic vs. Placebo

Outcome: complete resolution of pain



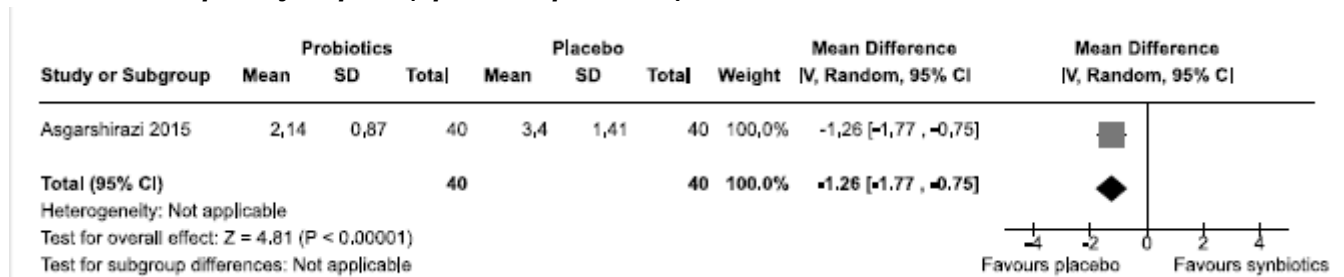
Comparison 3: Synbiotic vs. Placebo

Outcome: severity of pain



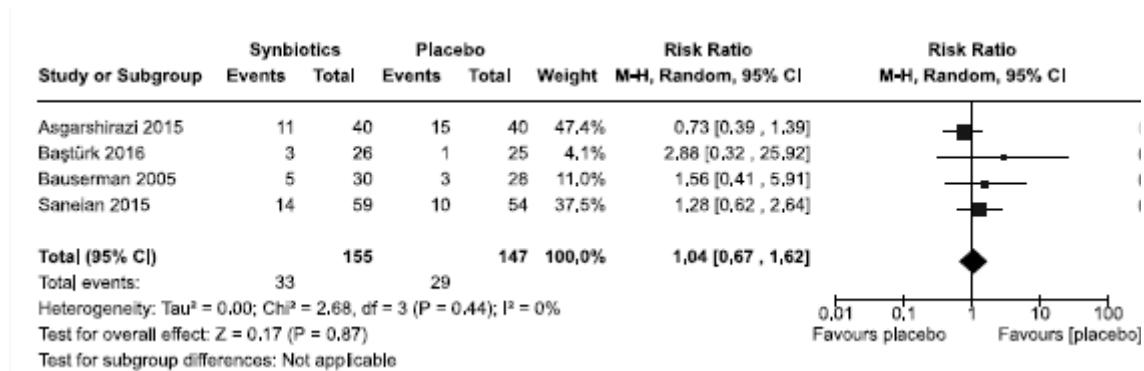
Comparison 4: Synbiotic vs. Placebo

Outcome: frequency of pain (episodes per week)



Comparison 5: Synbiotic vs. Placebo

Outcome: withdrawal due to adverse events



d. Hypnotherapie +

e. Cognitieve gedragstherapie +

f. Complementaire en alternatieve geneeskunde +

g. Overig

6.6. Uitleg en geruststelling door de arts

Het geven van goede uitleg over wat functionele buikpijn precies betekent, is essentieel. Ouders zijn bezorgd, kinderen zijn bezorgd, en zij verwachten dat de arts het verlossende woord brengt over de behandeling.

Dikwijls krijgen gezinnen echter te horen van de arts dat zij geen oorzaak kunnen vinden, dat zij niet weten wat het is, dat de pijn vanzelf over moet gaan en dat er niets aan te doen valt. Het is echter belangrijk om een 'positieve' diagnose te stellen, bijvoorbeeld prikkelbare darmen, in plaats van deze veel gemaakte opmerking "dat er niks afwijkends is gevonden". Door het stellen van een duidelijke diagnose kan vaker voorkomen worden dat de ouders / verzorgers gaan vragen naar aanvullende diagnostiek.²⁴⁰ Daarnaast moeten de ouders worden geïnstrueerd om niet langer actief te vragen naar de buikpijn, maar juist het kind af te leiden, aangezien dat tot lagere pijnscores leidt.⁷⁹

Uit de literatuur is bekend dat buikpijn een zeer veel voorkomende klacht is en in het merendeel van de gevallen geen medische oorzaak aanwezig is. Door aan ouders en kind helder te formuleren dat de klachten veel voorkomen, dat het functionele buikpijn heet, kan al een deel van de zorgen weg worden genomen.

Het is belangrijk de "darm-brein-as" uit te leggen, waarbij benadrukt wordt dat de darmen en het brein nauw met elkaar communiceren, en dat soms een pijnsignaal wordt doorgegeven naar de hersenen waar dit eigenlijk niet meer nodig is; de darmen zijn bijvoorbeeld na een infectie extra gevoelig geworden en geven nu te snel door aan het brein dat er iets mis is. Een uitleg die in het cognitief gedragstherapeutisch (CGT)-protocol "Buikpijn de Baas" wel wordt gegeven, kunt u hieronder vinden. Ook vindt u hieronder een uitleg die vaak bij hypnotherapie gegeven wordt.

Daarnaast is het van belang om ouders voor te lichten over de mogelijkheden voor behandeling. Zoals in de richtlijn valt te lezen, zijn er weinig effectieve medicijnen. Dat neemt niet weg dat er veelbelovende gedragstherapieën als hypnotherapie en CGT beschikbaar zijn die in meerdere gerandomiseerde studies hebben laten zien effectief te zijn. Hoewel nog weleens wordt gevreesd onder artsen dat patiënten zullen schrikken van een verwijzing naar een dergelijke therapie, blijkt dit in de praktijk erg mee te vallen.^{241,242} Daarbij is het vooral van belang om duidelijk aan het gezin uit te leggen dat men *niet* denkt dat de pijn 'tussen de oren zit', of dat het kind de pijn verzint of dat men denkt dat er psychisch iets aan de hand is met het kind; hypnotherapie en CGT richten zich enkel op het *leren omgaan* met de pijn en gaan niet op zoek naar psychische oorzaken. Benadrukken dat het kortdurende behandelingen van gemiddeld zo'n zes gesprekken betreft stelt ouders soms ook gerust. Welke therapie ook wordt aangeraden of wordt gekozen: het is belangrijk om te beseffen dat het voor een patiënt veel moeilijker is om te vernemen dat er *geen* mogelijkheden zijn voor behandeling en dat je er overheen zal moeten groeien, dan dat er verschillende dingen zijn die iemand kan proberen. Een behandeling als hypnotherapie of CGT adviseren is dus zinvol en bewezen effectief.

Uitleg over functionele buikpijn zoals gegeven aan kinderen tijdens CGT

"Als je pijn hebt, is dat meestal een teken dat er iets mis is. Je bent bijvoorbeeld gevallen, of je bent ziek. Maar het kan ook zijn dat je pijn hebt, zonder dat je weet waardoor het komt.

Ook je ouders en de dokter weten het niet. Dat is vervelend omdat andere mensen dan misschien denken dat jouw pijn wel meevalt. Of misschien denken mensen wel dat je je aanstelt! Dat is natuurlijk onzin. Als je pijn hebt, heb je pijn, of we nu weten waardoor dat komt of niet.

Het kan namelijk best dat je pijn hebt zonder dat er iets mis is. Je lichaam is eigenlijk een grote ingewikkelde machine, waarin zonder dat we dat merken allerlei ingewikkelde processen plaatsvinden. Je hart pompt de hele dag bloed door al je aderen, je maag verteert alles wat je eet en stuurt het door naar je darmen, die er ook weer mee aan de slag gaan. De meeste mensen merken daar helemaal niets van, zij doen van alles terwijl die machine van binnen aan het werk is. Maar er zijn mensen die gevoeliger zijn. Zij merken wel iets van die machine en soms voelt dat als pijn. Als je ziek bent geweest en je hebt bijvoorbeeld diarree gehad, kan je als je weer beter bent, gevoeliger zijn voor bv. de bewegingen van je darmen. *Pijn is dus nooit aanstellerij, maar pijn hebben betekent ook lang niet altijd dat je ziek bent. Soms ben je alleen maar gevoeliger.*”Uit: *Buikpijn de Baas! Protocol voor de diagnostiek en behandeling van medisch onverklaarde buikpijn*)

Uitleg over functionele buikpijn zoals gegeven tijdens hypnotherapie

Jouw hersenen hebben als het ware een alarmsysteem voor pijn. Zo'n systeem dat afgaat als er een inbreker binnenkomt. Het alarmsysteem staat zo sterk afgesteld dat het al afgaat als er een vliegje doorheen vliegt en de hersenen slaan groot alarm, alsof er 4 inbrekers zijn. Het is belangrijk dat de hersenen weer leren om rustig te blijven en dat kun je ze leren door zelfhypnose. Door de oefeningen leer je het systeem weer goed in te stellen: dan zeg je tegen jezelf 'rustig maar hersenen, het (je buik) is oké'.

Een andere metafoor: Je hersenen zijn als het ware op hol geslagen. Het is alsof er buiten een auto in brand staat. Ik bel de brandweer en alle voorbijgangers en mensen uit dit gebouw. De brandweer stuurt alle brandweer auto's uit Amsterdam en ook de omliggende gemeenten naar de brand. Alle wegen raken verstopt. Ik had net zo goed even met ons brandblusapparaat naar buiten kunnen lopen. Zo gaat het ook in jouw hoofd: iedere keer komt er een telefoontje binnen in je hersen telefooncentrale dat er brand is. Jij bent de telefonist en iedere keer dat je opneemt kun je zeggen: goedemorgen, dank voor het bellen het is allemaal onder controle. Dan houdt het bellen vanzelf op.

Door te luisteren naar (zelf)hypnose oefeningen leert het kind om zelf invloed uit te kunnen oefenen op gedachten en gevoelens omtrent de lichaamsbeleving.

6.7. Informatie hypnotherapie

Wat is hypnotherapie?

Hypnotherapie, ook wel medische hypnose genoemd, is een therapievorm waarbij kinderen en volwassenen leren om via een soort van dagdromen fysieke en emotionele processen te beïnvloeden. Het is dus niet zo dat men leert om beter met de pijn om te gaan; hypnotherapie kan daadwerkelijk leiden tot een beïnvloeding van lichamelijke processen en dus tot minder pijn.²⁴³ Tijdens hypnotherapie zijn patiënten in een staat van veranderd bewustzijn, een soort trance. Deze trance is te vergelijken met dagdromen, een zeer alledaags verschijnsel. Hypnose is afgeleid van het Griekse woord 'hypnos'. Dit betekent 'slaap'. Hoewel het ogenschijnlijk op slaap lijkt, zijn patiënten gewoon wakker en in staat om antwoord te geven op vragen van de therapeut.

Medische hypnose is helemaal geen opzienbarend verschijnsel, zoals op televisie nogal eens wordt gesuggereerd. Het maakt gebruik van alledaagse ontspanningstechnieken en van het voorstellingsvermogen van de patiënt. Er is geen verlies van controle; een hypnotherapeut kan de patiënt nooit iets laten doen wat hij of zij niet wilt.

Hypnotherapie bij chronische buikpijn

Bij chronische buikpijn bestaat de hypnotherapie uit een aantal pijlers.²⁴⁴ Allereerst worden diverse oefeningen voor stressreductie aangeboden, omdat bekend is dat stress de buikpijn verergert. Daarnaast zijn er therapie sessies gericht op het rustiger laten worden van de darmen (het verminderen van de overgevoeligheid die kenmerkend is bij prikkelbare darmen). Ook zijn er oefeningen gericht op het vergroten van het (zelf-)vertrouwen omdat angst en onzekerheid bij een groot deel van de kinderen met chronische buikpijn een rol speelt.¹⁰

Wat is zelfhypnose?

Alle patiënten wordt tevens zelfhypnose aangeleerd. Hierdoor kan een patiënt thuis de oefeningen zelf ook doen, om zo het effect van de hypnotherapie te vergroten. Zelfhypnose werkt autonomie verhogend. Patiënten leren invloed uit te oefenen op hun gevoel van welbevinden. Hoe vaker wordt geoefend, hoe makkelijker het in het algemeen gaat.

Naar welke therapeut kan worden verwezen?

Hypnose kan je op twee manieren doen: samen met en onder begeleiding van een therapeut of alleen met een behandeling (oefeningen) die je zelf thuis kan doen. Er bestaat geen landelijke richtlijn welke opleiding een therapeut moet hebben gevolgd ten einde kinderen met chronische buikpijn te kunnen behandelen. Bij voorkeur heeft de therapeut in ieder geval de vervolgopleiding "medische hypnose bij kinderen" van Cure & Care gevolgd, inclusief de behandeling van het chronische buikpijn protocol. Een verwijzingslijst is te vinden op www.hypnosevoorkinderen.nl.

Informatie over een thuisbehandeling met zelfhypnose is te vinden op:

www.hypnosebijbuikpijn.nl

6.8. Informatie cognitieve gedragstherapie

Cognitieve gedragstherapie (CGT) voor functionele buikpijn bij kinderen is een kortdurende (5-6 sessies), klachtgerichte behandeling die als doel heeft zowel de buikpijn zelf als de *gevolgen* van de pijn voor het dagelijks leven te verminderen. Een belangrijke component van de behandeling is relaxatie. Kinderen worden geleerd om verschillende ontspanningsoefeningen toe te passen wanneer zij pijn hebben, zoals rustig ademhalen via de buik en stapsgewijs het hele lichaam ontspannen. Veel kinderen vertellen dat die oefeningen hen helpen om de pijn minder te maken wanneer deze zich presenteert. Daarnaast richt CGT zich op zaken als het verminderen van schoolverzuim en het hervatten van activiteiten die kinderen voorheen graag deden zoals sporten of spelen/afspreken met leeftijdsgenoten. Daarmee wordt de impact van de pijn op het dagelijks leven verminderd, en dit kan de pijn zelf ook verminderen, waarschijnlijk omdat instandhoudende factoren zoals een onhandige manier van omgaan met de pijn, aangepakt worden. Ook besteden veel CGT protocollen voor de behandeling van functionele buikpijn aandacht aan de invloed van ouders op de klachten van het kind, en aan de aanwezigheid van angstige gedachten over de pijn of over andere zaken. Wat betreft de invloed van ouders wordt nagegaan hoe ouders omgaan met de klachten van het kind; wanneer ouders niet de juiste *coping* lijken te vertonen, zoals het kind verwennen bij pijn of het kind almaar thuishouden van school, dan wordt getracht dit gedrag stapsgewijs te verminderen en te vervangen voor handiger gedrag (zoals het kind stimuleren ontspanningsoefeningen te doen bij pijn of af te leiden). Ook wordt bekeken of kinderen veel last van angstige gedachten hebben over de pijn of over andere zaken. Angstige gedachten over de pijn kunnen de klachten in stand houden doordat het kind steeds bezig blijft met de klachten en steeds meer activiteiten gaat vermijden. Ook kunnen angstige gedachten over andere zaken buikpijn in de hand werken; er bestaat tenslotte een grote overlap tussen angststoornissen en buikpijn.²⁴⁵

Samengevat bevatten CGT-protocollen voor functionele buikpijn bij kinderen doorgaans vier elementen: relaxatie in geval van pijn, veranderen van de manier waarop het kind omgaat met de pijn, verminderen van negatieve gedachten van het kind, en veranderen van de manier waarop de ouders omgaan met de pijn van hun kind. Wat *precies* de werkzame elementen van deze behandeling zijn is nog niet duidelijk. Voor een uitgebreide protocol-beschrijving van een CGT voor functionele buikpijn die recent is onderzocht op effectiviteit zie:²⁴²

http://www.kenniscentrumkjp.nl/app/webroot/files/tmpwebsite/Downloadables_werkgroepen/10-10-04_Behandelprotocol_buikpijn.pdf

Het is belangrijk dat CGT voor functionele buikpijn bij kinderen wordt gegeven door getrainde hulpverleners die op de hoogte zijn van een behandelprotocol voor deze specifieke klacht. De behandeling kan door meerdere hulpverleners gegeven worden (zoals psychologen, psychiaters, hypnotherapeuten, sociaal psychiatrisch verpleegkundigen), zolang zij maar ervaring hebben met het geven van CGT in het algemeen en tijdens deze behandeling overleggen met andere hulpverleners die ervaring hebben met dit specifieke protocol. Bovenstaande CGT behandeling voor functionele buikpijn past binnen een overkoepelende CGT behandelmethodede voor somatisch onverklaarde lichamelijke klachten - het gevolgenmodel.^{246,247}

6.8. Resultaten focusgroeponderzoek

Methode

Vragenlijsten telefonisch afgenomen door Judith Korterink. Antwoorden anoniem verwerkt. Patiënten random uit patiëntenbestand Jeroen Bosch Ziekenhuis en Academisch Medisch Centrum gekozen.

Per patiënt één ouder geïnterviewd, afwisselend vader of moeder.

2^e lijn: 9 patiënten (lft 10-18jr) en 9 ouders

3^e lijn: 8 patiënten (lft 9-18jr) en 9 ouders

Uitkomstmaten op basis van de antwoorden

1.1 Het grootste probleem van de buikpijn		
Patiënt		
1	De pijn	(10/17= 58.8%)
2	Beperking dagelijks leven	(9/17= 52.9%)
3	Geen energie hebben	(2/17= 11.8%)
Ouders		
1	Machteloosheid, niet weten hoe te helpen	(6/18= 33.3%)
2	Ongrijpbaar probleem	(5/18= 27.8%)
3	Beperking dagelijks leven voor het kind	(4/18= 22.2%)
4	De pijn van kind	(4/18= 22.2%)
5	Hoe te reageren op de buikpijn van het kind	(3/18= 16.7%)
6	Niet weten wanneer het stopt	(3/18= 16.7%)

1.2 Het belangrijkste doel van de behandeling		
Patiënt		
1	Pijnvrij/pijnvermindering	(12/17=70.6)
2	Leren omgaan met de buikpijn/beheersbaar	(3/17= 17.6%)
3	Normaal leven leiden	(1/17= 5.9%)
Ouders		
1	Pijnvrij/pijnvermindering	(11/18= 61.1%)
2	Leren omgaan met de buikpijn/beheersbaar	(11/18= 61.1%)
3	Normaal leven leiden/gelukkig kind	(5/18= 27.8%)

NB meerdere antwoorden waren mogelijk

Aandachtspunten bij behandeling van functionele buikpijn bij kinderen

Focusgroep

In het kader van het opstellen van de richtlijn 'functionele buikpijn bij kinderen' is door de werkgroep een telefonische enquête uitgevoerd. Bij kinderen en ouders van kinderen met functionele buikpijn is telefonisch geïnterviewd waar de belangen van ouders en kinderen liggen. Sommige kinderen waren al lang bekend met de diagnose functionele buikpijn, anderen nog maar net. Uit deze gesprekken zijn de opmerkingen van de ouders gebundeld in een aandachtspuntenlijst. Deze aandachtspunten zijn bedoeld om te gebruiken bij de benadering, begeleiding en behandeling van kinderen met functionele buikpijn.

Daarnaast zijn nog enkele algemene opmerkingen:

- Eén van de grootste problemen voor zowel ouders als kinderen is dat het kind wordt belemmerd in de dagelijkse activiteiten.
- Ouders en kinderen die voldoende uitleg hebben gekregen over het ziektebeeld voelen zich meer gerustgesteld. Hierdoor neemt de wens voor verdere diagnostiek af.
- Problemen die ouders en kinderen aangeven hebben allemaal betrekking op het feit dat ze zich niet serieus genomen voelden doordat:
 - er lang afgewacht wordt voordat aanvullend onderzoek wordt ingezet of voordat patiënt wordt doorverwezen
 - artsen weinig tijd nemen om te luisteren en door te vragen
 - artsen zeggen dat het vanzelf wel overgaat
 - artsen zeggen dat het 'tussen de oren zit' en klachten 'psychisch' zijn
 - ouders het idee gegeven wordt dat ze overbezorgd zijn
 - artsen niet voldoende kennis hebben over het ziektebeeld.
- In het algemeen hebben ouders en kinderen geen behoefte aan lotgenoten contact. Kinderen zouden het wel fijn vinden om éénmalig bijeen te komen om te horen hoe andere kinderen met de buikpijn omgaan en te ervaren dat ze niet de enige zijn met de klachten.