

<http://hdl.handle.net/1765/119773>



Summary/samenvatting

SUMMARY

Intestinal failure (IF) occurs when the small intestine is too short or dysfunctional and cannot absorb enough nutrients and fluids. Since these nutrients and fluids are crucial for children to grow and develop, children with IF are dependent on nutrition directly administered intravenously, called parenteral nutrition (PN). This can be given at home as home PN (HPN). Over the last decades, the survival of patients with IF has improved tremendously, which has made the long-term outcomes and quality of life of patients with IF increasingly important. While complications such as line sepsis and liver failure are less common than before, long-term morbidities of IF such as poor bone health, abnormal body composition and psychosocial problems may arise. These are, however, currently not well explored. Additionally, information on organizational aspects including the current organization and clinical practice of pediatric IF teams, as well as the costs of care for children with IF is lacking. In this thesis we focus on outcomes of IF patients such as growth, body composition, bone health and the gut microbiome, as well as organizational aspects important in the care of these patients.

Chapter 1 provides the background and aims of the studies presented in this thesis. It contains a general introduction to IF and describes the gaps in current clinical practice and research.

PART 1 CLINICAL ASPECTS

The ultimate goal in the treatment of patients with IF, especially in those who had surgical resection, is to wean off PN i.e. gradually stop PN by promoting intestinal adaptation. This is the natural compensatory process that occurs after small bowel resection, and can be stimulated by giving enteral nutrition in gradually increasing amounts. In addition, medication can be used to either reduce factors that complicate this adaptation process or to stimulate intestinal adaptation. In **chapter 2** we describe the nutritional strategies and medication that best promote intestinal adaptation. Based on the literature, we concluded that to promote intestinal adaptation human milk or polymeric formula/feeding is recommended, depending on the age of the patient. Routinely used medication strategies to reduce complicating factors in the adaptation process are antisecretory and antidiarrheal medication, prokinetic drugs and antibiotics to treat small intestinal bacterial overgrowth. The glucagon like peptide-2 analogue teduglutide is suitable for adults with short bowel syndrome dependent on PN despite optimal medical therapy, but the effectiveness and safety in children should be further assessed before it can be used in clinical practice.

Chapter 3 describes the physical growth, body composition and prevalence of micronutrient abnormalities of 52 patients with IF receiving HPN during PN and after weaning. One year after the start of PN, children still dependent on PN were significantly shorter and lighter than the reference population. When already weaned off, children remained significantly lighter. Longitudinal evaluation showed catch-up growth during PN, but a significant decrease of height after weaning off PN. Weight did not change significantly after weaning, suggesting that patients weaned off PN may suffer from chronic malabsorption and receive enough nutrition for maintaining their weight, but not their linear height course. When evaluating body composition measured with dual energy X-ray absorptiometry (DEXA), children with IF had significant lower fat free mass. In addition, we found frequent micronutrient deficiencies, including vitamin A, E, 25-OH vitamin D, zinc and iron. These micronutrient deficiencies were not only found during PN, but also after weaning off. These results emphasize the importance of monitoring growth, body composition and micronutrients, which should also be continued after achieving intestinal autonomy.

In **chapter 4** we describe a prospective two-center cohort study in which we assessed growth and body composition in 22 children with IF receiving long-term PN. To evaluate body composition, we used air displacement plethysmography. We found again that children with IF were significantly lighter and shorter than the normal population mean. Moreover, they had significant higher fat mass and lower fat free mass than healthy references. Weight-for-height and body mass index (BMI) were significantly associated with fat free mass, and BMI with fat mass. However, weight-for-height and BMI were not significantly different than the normal population mean and children with the same weight and height showed different body composition. In 13 patients with a follow-up measurement after 1 year, growth and body composition did not change significantly. We concluded that despite close monitoring of growth and adjustment of nutritional requirements, children with IF have abnormal body composition. Indices based on weight and height alone are not sufficient and body composition should be measured to be informed about the fat mass and fat free mass. The question remains what optimal growth is. Future research needs to evaluate the effect of a patient-tailored approach including nutritional adjustments and physical activity advice based on growth and body composition instead of growth measurements only.

Chapter 5 describes the results of a retrospective study in which the bone health of children with IF was evaluated. In addition, two methods to assess bone health were compared: DEXA and digital X-ray radiogrammetry using special software, called BoneXpert. In a population of 46 children who underwent a DEXA measurement or hand radiograph, 24% of the children had a low bone mineral density at the first DEXA. When we corrected for growth failure, this percentage was reduced to 16%. At the first hand

radiograph 50% of the children had poor bone health. This higher number as compared to the percentage based on DEXA, might be caused by the fact that hand radiographs were performed in younger children who were considered to have a higher risk of low bone mineral density. We found that children with IF have a significantly poorer bone health than the reference population, also after weaning off PN. Age, duration of PN and surgical IF were associated with lower bone health at the first DEXA scan. When comparing the DEXA scans and hand radiographs, these methods showed good agreement, especially for Z-scores below -2 which are considered abnormal. Therefore, using hand radiographs with the BoneXpert software seems to be a feasible method for monitoring bone health in children with IF, although this needs to be confirmed in a larger prospective study. In our IF population of the last 13 years, 3 patients developed bone fractures and received bisphosphonate treatment. The addendum of chapter 5 describes these patients in detail and shows that after the start of bisphosphonates two patients did not develop new fractures.

Chapter 6 reviews what is known about the gut microbiome in adult and pediatric patients with IF based on previously published studies. Following this literature review, we concluded that patients with IF have an altered gut microbiome. Overall bacterial diversity is remarkably decreased. Profound shifts are described from a microbiome dominated by Firmicutes to dominance by Proteobacteria, especially Enterobacteriaceae. In addition, overabundance of Lactobacillus is commonly found. One study evaluating the metabolic activity of the gut microbiome showed that children with IF had a lower concentration of acetate, but similar concentrations of butyrate, propionate and total short-chain fatty acids. Gut microbiome characteristics have been associated with poor growth, liver disease, D-lactic acidosis and duration of intestinal adaptation. Future research should explore the value of changes in the gut microbiome and its metabolic activity as a biomarker to judge the optimal time of transition from PN to enteral nutrition. Next to this, there is potential to use the gut microbiome as a modifiable therapeutic target to optimize outcomes of patients with IF.

As a first step to unravel associations between the microbiome, its metabolites and gut adaptation, we prospectively analyzed the microbiota and its metabolic activity of 15 children receiving long-term PN (**chapter 7**). Sixty-eight serial samples were collected during two years and compared to 25 single control samples from healthy children. We found that patients with IF had lower levels of butyrate, propionate and total short-chain fatty acids, and higher levels of D and L lactate than healthy controls. In addition, patients with IF had lower bacterial diversity and richness, presumptive markers of optimal gut health. Loss of dominant microbial taxa and increased abundance of sub-dominant and potential harmful species was seen. IF patients had an increased relative abundance of Proteobacteria, normally representing a very small fraction of the gut microbiota and

including many opportunistic pathogens. On the other hand, the relative abundance of Bacteroidetes and Firmicutes, known as main fiber fermenters and short-chain fatty acids producers, was decreased. Patients with surgical IF had lower bacterial diversity than functional IF patients.

When evaluating associations between the gut microbiota and clinical variables, we found that the percentage of calories provided by PN, a marker of PN dependency, was negatively associated with microbial diversity. Duration of PN, the percentage of calories provided by PN and fiber intake explained most of the variation in microbial community structure. Two patients weaned off PN; after weaning their microbial structure moved closer to that of the healthy controls. Future research should explore whether these changes precede or follow intestinal adaptation, as well as the association between dysbiosis features and clinical outcomes.

Next to medical consequences, having IF can have profound psychosocial consequences for both patients and their families. **Chapter 8** focuses on the quality of life of parents with children on HPN, analyzed among 37 mothers and 25 fathers of 37 children on HPN in two centers. In general, parents of children with IF reported the same health-related quality of life as the reference group, except that mothers of children on HPN reported higher levels of depression compared to the reference group. Moreover, both parents reported higher levels of distress and everyday problems. Structural screening for parental psychosocial problems is essential in clinical practice to improve the well-being of these parents and their children.

PART II ORGANIZATIONAL ASPECTS

Exact data on Dutch patients with chronic IF and patients after intestinal transplantation have been lacking. In **chapter 9** the results of a multicenter registry of adult and pediatric patients with IF in the Netherlands are described. In total, 195 patients (158 adults, 37 children) with chronic IF were identified, leading to a Dutch point prevalence of chronic IF of 11.62 per million on January 1, 2013. Fifty-seven patients had one or more indications for intestinal transplantation, whereas 12 patients actually underwent intestinal transplantation since its introduction in the Netherlands. As shown in this study, multicenter registries are able to facilitate the monitoring of individual patients, thereby supporting multidisciplinary care and decision-making and comparison of practices between centers.

Chapter 10 reports the costs of treatment of children with IF, and evaluates the cost-effectiveness of intestinal rehabilitation (IR) by using a discrete-event model. Intestinal rehabilitation consists of a systematic approach to stimulate intestinal adaptation and includes optimizing parenteral, enteral and oral feeding, while maintaining growth, preventing complications and maintaining a good quality of life. We evaluated the cost-effectiveness of IR by comparing two scenarios: one with IR, and one without IR. In the scenario with IR, a proportion of patients representing those with the ability to wean off PN underwent IR, whereas the remaining patients directly progressed to HPN without undergoing IR. In the scenario without IR, all patients progressed to HPN without undergoing IR. In both scenarios, a proportion of patients on HPN was eventually eligible for intestinal transplantation. IR prolonged survival, and was associated with cost savings. Costs mainly included hospital admissions and PN. Based on our simulations, we considered intestinal rehabilitation to be a cost-effective treatment for children with IF.

Chapter 11 highlights the organization and clinical practice of IF teams across Europe using an online survey. Sixty-one IF teams representing 20 countries completed the first general part of the survey, whereas 59 teams completed the second part with more detailed questions. We concluded that there is a wide diversity of the composition of IF teams with regards to type of health care providers/staff and the number of patients treated by a team, which ranged from 1-125. Overall, there was a good compliance to the existing European guideline at that time (published in 2005). Clinical practice that varied the most was the standard use of medication, such as probiotics, somatostatin analogues and the use of prophylactic anticoagulation. In addition, standard monitoring of long-term complications such as bone health varied widely. In order to optimize care of children with IF, experience regarding specific treatment options should be shared, and international agreement on standards of care is needed, including implementation of the guideline.

The last section of this thesis (**chapter 12**) comprises an overview of the most important findings, together with a discussion of their clinical implications, methodological considerations and recommendations for future research and clinical practice.

SAMENVATTING

Darmfalen wordt gekenmerkt door onvoldoende opname van voedingsstoffen en vocht door de dunne darm. Dit wordt veroorzaakt doordat er onvoldoende darmoppervlak is, bijvoorbeeld doordat een deel van de dunne darm chirurgisch is verwijderd, of doordat de darm niet goed genoeg functioneert. Om er voor te zorgen dat kinderen met darmfalen kunnen groeien, zijn zij afhankelijk van parenterale voeding (TPV), waarbij voedingsstoffen direct in de bloedbaan worden toegediend. TPV kan in de thuissituatie gegeven worden, in dit proefschrift wordt hiernaar verwezen als TPV thuis. De prognose van darmfalen bij kinderen is de laatste 15 jaar sterk verbeterd. Door deze verbeterde overleving worden lange termijn uitkomsten en kwaliteit van leven steeds belangrijker. TPV is nog steeds geassocieerd met frequent voorkomende en potentieel levensbedreigende complicaties. Echter, over veel van deze lange termijn effecten is op dit moment onvoldoende bekend. Daarnaast is er weinig bekend over de organisatie van de zorg, het huidige beleid van de zogenaamde darmfalenteams en de bijbehorende kosten van deze zorg. Dit proefschrift beschrijft de uitkomsten van kinderen met darmfalen en gaat voornamelijk in op de groei, lichaamssamenstelling, botdichtheid en het microbioom van de darm (verzameling van micro-organismen). Daarnaast worden organisatorische aspecten beschreven die belangrijk zijn bij de zorg voor kinderen met darmfalen.

In **hoofdstuk 1** introduceren wij de onderwerpen die in de hierop volgende hoofdstukken worden besproken. Eerst lichten wij toe wat darmfalen is en welke complicaties met darmfalen en TPV gepaard gaan. We schetsen de bestaande hiaten in de huidige klinische praktijk en wetenschap.

DEEL 1 KLINISCHE ASPECTEN

Het belangrijkste doel bij het behandelen van patiënten met darmfalen, vooral wanneer een deel van de dunne darm chirurgisch is verwijderd, is ervoor zorgen dat er geen noodzaak meer is tot het geven van TPV. Dit wordt gedaan door het stimuleren van adaptatie van de darm. Adaptatie is het proces waarbij er een grotere opnamecapaciteit ontstaat. Dit kan tot jaren na een grote dunne darm resectie optreden. In **hoofdstuk 2** wordt besproken welke processen plaatsvinden tijdens adaptatie van de darm en hoe dit het beste kan worden beïnvloed door voeding en specifieke medicatie. Op basis van de literatuur concludeerden wij dat om adaptatie te bevorderen het beste moedermelk of polymere voeding gegeven kan worden, afhankelijk van de leeftijd van de patiënt. Veel gebruikte medicatie om complicaties in het adaptatieproces te verminderen zijn anti-secretoire middelen, middelen tegen diarree, prokinetica en antibiotica voor de behandeling van bacteriële overgroei. Het medicijn Teduglutide, een analoog van het

glucagonachtige peptide-2, is geschikt voor de behandeling van volwassenen met het kortedarmsyndroom, ontstaan na verwijdering van een groot deel van de dunne darm, die ondanks optimale behandeling afhankelijk zijn van TPV. De effectiviteit en veiligheid van dit medicijn bij kinderen moet verder onderzocht worden voordat het in de dagelijkse klinische praktijk gebruikt kan worden.

In een retrospectieve studie (**hoofdstuk 3**) keken wij naar de groei, lichaamssamenstelling en micronutriënten (vitamines, mineralen en sporenelementen) van 52 kinderen met darmfalen tijdens en na behandeling met TPV thuis. Eén jaar na de start van TPV waren de patiënten afhankelijk van TPV kleiner en lichter dan de referentie populatie. Ook wanneer de patiënten geen TPV meer kregen, bleven ze lichter. Longitudinale analyses lieten inhaalgroei zien tijdens TPV, maar een significante afname van de lengte na het stoppen van TPV. Het gewicht veranderde niet significant na het stoppen van de TPV. Het zou kunnen dat patiënten na het stoppen van de TPV lijden aan chronische malabsorptie, waarbij ze nog voldoende voeding krijgen om hun gewicht op peil te houden, maar niet hun lengte groei. Met behulp van DEXA scans keken wij naar de lichaamssamenstelling, waarbij patiënten met darmfalen significant minder vetvrije massa hadden. Daarnaast zagen we geregeld micronutriënt tekorten, met name voor vitamine A, E, D, zink en ijzer. Deze tekorten werden niet alleen gevonden tijdens, maar ook na de behandeling met TPV. Deze resultaten tonen aan dat het belangrijk is om groei, lichaamssamenstelling en micronutriënten goed te monitoren, niet alleen tijdens de behandeling met TPV, maar ook daarna. Het is dus van belang deze kinderen poliklinisch te blijven volgen, ook na het staken van de TPV.

In **hoofdstuk 4** beschrijven wij een prospectieve observationele studie, waarin wij de groei en lichaamssamenstelling onderzochten bij 22 patiënten met darmfalen in twee centra. Voor het meten van de lichaamssamenstelling maakten wij gebruik van 'air displacement plethysmography', waarbij er gebruik gemaakt wordt van luchtverplaatsing. Wij zagen dat deze patiënten meer vet hadden en minder vetvrije massa hadden dan gezonde kinderen. Gewicht-voor-lengte en body mass index (BMI) waren significant geassocieerd met vetvrije massa, en BMI met vetmassa. Echter, gewicht-voor-lengte en BMI waren niet verschillend van gezonde kinderen en patiënten met dezelfde BMI of gewicht-voor-lengte hadden een verschillende lichaamssamenstelling. Bij 13 patiënten werd er een 2e meting verricht na 1 jaar, waarbij we geen veranderingen zagen in groei of lichaamssamenstelling. We concludeerden dat ondanks intensieve monitoring van groei en aanpassing van de voeding, kinderen met darmfalen abnormale groei en lichaamssamenstelling hebben. In de praktijk moet er niet alleen gekeken worden naar de gebruikelijke parameters gewicht en lengte, maar zou de lichaamssamenstelling gemeten moeten worden voor evaluatie van de vetmassa en vetvrije massa. De vraag blijft wat optimale groei is voor deze kinderen. Toekomstig onderzoek dient het effect

van een op de patiënt afgestemde behandeling te evalueren, welke dient te bestaan uit aanpassingen van de voeding, maar ook advies met betrekking tot fysieke activiteit, gebaseerd op meting van groei en lichaamssamenstelling.

Naast groei en lichaamssamenstelling, hebben wij gekeken naar de botdichtheid van patiënten met darmfalen (**hoofdstuk 5**). In deze studie werden twee methoden voor het monitoren van de botdichtheid vergeleken: de DEXA scan en de röntgenfoto van de hand bewerkt met speciale software, BoneXpert genoemd. In een groep van 46 kinderen die één van deze twee onderzoeken hadden ondergaan, constateerden we dat 24% van hen een lage botdichtheid had bij de eerste DEXA scan. Wanneer we corrigeerden voor hun achterblijvende groei, daalde dit percentage naar 16%. Bij de eerste handfoto had 50% een lage botdichtheid. Dit hogere percentage ten opzichte van het percentage gevonden bij de DEXA scan kan mogelijk verklaard worden door het feit dat de handfoto's gemaakt werden bij jongere kinderen met een hogere kans op een lage botdichtheid. Kinderen met darmfalen hadden een significant lagere botdichtheid dan de referentie populatie, ook na het stoppen van de TPV. Leeftijd, duur van de TPV en het hebben van chirurgisch darmfalen waren geassocieerd met een lagere botdichtheid bij de 1e DEXA scan. De botdichtheid op basis van de DEXA scan en handfoto kwamen goed overeen, met name in het geval van Z-scores onder de -2, welke als abnormaal worden beschouwd. De handfoto met BoneXpert software lijkt een bruikbare methode in de klinische praktijk voor het beoordelen van botgezondheid, hoewel dit nog in een grotere onderzoeksgroep bevestigd zal moeten worden. Van de groep kinderen met darmfalen die de in de afgelopen 13 jaar bij ons onder behandeling waren, hadden 3 patiënten meerdere fracturen waarvoor zij met bisfosfonaten behandeld werden. Twee van hen ontwikkelden na de start van de bisfosfonaten geen nieuwe fracturen meer. Het addendum van hoofdstuk 5 omvat een gedetailleerde beschrijving van deze patiënten.

In **hoofdstuk 6** beschrijven wij door middel van een literatuurstudie wat er bekend is over het darm microbioom bij patiënten met darmfalen, zowel volwassenen als kinderen. Op basis van de huidige literatuur concludeerden wij dat patiënten met darmfalen een ander microbioom hebben dan gezonde mensen. Het microbioom van patiënten met darmfalen blijkt veel minder divers. Daarnaast is er een verschuiving van een microbioom met veel Firmicutes naar een microbioom met veel Proteobacteria en met name Enterobacteriaceae. Hiernaast worden er veel Lactobacillus bacteriën gezien. Wat betreft de metabole activiteit van het microbioom werd er in één studie beschreven dat kinderen met darmfalen lagere concentraties acetaat hebben, maar dezelfde hoeveelheden butyraat, propionaat en totale korte-keten vetzuren als gezonde controles. Bepaalde veranderingen in het microbioom worden in de literatuur geassocieerd met slechte groei, leverfalen, D-lactaat acidose en duur van adaptatie van de darm. In toekomstig onderzoek zou er gekeken moeten worden of veranderingen in het microbioom en de

metabole activiteit van het microbioom als marker gebruikt kunnen worden tijdens het adaptatieproces van de darm, om zo het optimale moment van transitie van TPV naar enterale voeding te beoordelen. Daarnaast kan het microbioom een aangrijpingspunt zijn voor diverse behandelingen bij patiënten met darmfalen.

Als eerste stap in dit proces hebben wij het microbioom en de metabole activiteit prospectief geanalyseerd bij 15 kinderen met darmfalen die langdurig afhankelijk waren van TPV (**hoofdstuk 7**). Hiervoor verzamelden wij 68 samples gedurende 2 jaar en vergeleken deze met samples van 25 gezonde controles. We vonden dat patiënten met darmfalen lagere hoeveelheden butyraat, propionaat en totale korte-keten vetzuren hadden, en hogere hoeveelheden D en L lactaat dan gezonde controles. Daarnaast had het microbioom van patiënten met darmfalen een lagere diversiteit en rijkheid, welke worden gezien als weerspiegeling van de (on)gezondheid van de darm. Tevens werd een toename van potentieel schadelijke bacteriën gezien en een afname van bacteriën die als gunstig worden beschouwd. Darmfalen patiënten hadden een verhoogde relatieve hoeveelheid Proteobacteria, welke normaal gesproken maar een klein deel vormen van het microbioom en daarnaast bestaan uit meerdere opportunistische pathogenen. De relatieve hoeveelheid Bacteroidetes en Firmicutes, belangrijk voor het fermenteren van vezels en produceren van korte-keten vetzuren, was verlaagd. Patiënten met chirurgisch darmfalen hadden een minder divers microbioom dan patiënten met functioneel darmfalen.

Hoe hoger het percentage van calorieën middels TPV was, vaak gebruikt als marker van TPV afhankelijkheid, hoe minder divers het microbioom was. De duur van TPV, het percentage van de totale calorieën die middels TPV gegeven werden en de vezelintake waren de belangrijkste klinische factoren die verschillen in het microbioom verklaarden. Gedurende de studie konden 2 van de 15 patiënten stoppen met TPV. Hoe langer zij gestopt waren met TPV, hoe meer hun microbioom leek op dat van de gezonde controles. Toekomstig onderzoek moet uitwijzen of deze veranderingen voorafgaan of volgen op adaptatie van de darm, en dient zich te focussen op de relatie tussen veranderingen in het microbioom en klinische uitkomstmaten.

Naast medische uitkomsten, evalueerden wij ook psychosociale uitkomsten van ouders van kinderen met darmfalen. We vonden dat ouders van kinderen met TPV thuis globaal gezien dezelfde kwaliteit van leven rapporteerden als ouders van gezonde kinderen (**hoofdstuk 8**). Echter, moeders van kinderen met TPV thuis rapporteerden een hogere mate van depressieve klachten en beide ouders rapporteerden een hogere mate van stress en dagelijkse problemen. Om het welzijn van kinderen met darmfalen en hun ouders te verbeteren is structurele screening voor psychosociale problemen van essentieel belang.

DEEL II ORGANISATORISCHE ASPECTEN

Precieze data over Nederlandse patiënten met darmfalen en patiënten na dunne darmtransplantatie ontbraken lange tijd. In **hoofdstuk 9** worden de resultaten beschreven van een multicenter registratie van Nederlandse patiënten met darmfalen, zowel volwassenen als kinderen, die bekend waren op 1 januari 2013. In totaal werden er 195 patiënten geïdentificeerd, waarvan 158 volwassenen en 37 kinderen, wat leidde tot een punt prevalentie van chronisch darmfalen van 11,62 per miljoen op 1 januari 2013. Van deze 195 patiënten voldeden 57 patiënten aan één of meerdere indicaties voor dunne darmtransplantatie, terwijl er 12 patiënten daadwerkelijk een transplantatie ondergingen. Deze multicenter registratie kan het monitoren van individuele patiënten faciliteren.

Hoofdstuk 10 beschrijft de kosten van de behandeling van kinderen met darmfalen en de kosteneffectiviteit van darm revalidatie. Darmrevalidatie bestaat uit een systematische aanpak om intestinale adaptatie te stimuleren, waaronder het optimaliseren van TPV, enterale en orale voeding, het zorgen voor groei en voorkomen van complicaties. De kosteneffectiviteit werd geëvalueerd met behulp van een 'discrete-event model'. We vergeleken hierbij twee scenario's: één met darmrevalidatie en één zonder. In het tweede scenario gingen alle patiënten over op TPV thuis zonder eerst eventuele darmrevalidatie te ondergaan. In beide scenario's konden patiënten uiteindelijk een dunne darmtransplantatie ondergaan. Uit dit model bleek dat darmrevalidatie zorgt voor een betere overleving en kostenbesparing. Darmrevalidatie wordt dus beschouwd als een kosteneffectieve behandeling. De voornaamste kosten van de behandeling bestonden uit ziekenhuisopnames en TPV.

In **hoofdstuk 11** beschrijven wij de organisatie en klinische praktijk van darmfalenteams in Europa, welke onderzocht is met behulp van een vragenlijst. Eenzestig darmfalenteams uit 20 landen vulden het eerste algemene deel van deze vragenlijst in en 59 teams de volledige vragenlijst, die meer specifieke vragen omvatte. Wij concludeerden dat er sprake is van een grote diversiteit tussen de samenstelling van de verschillende darmfalenteams, zowel in aantal en soort professionals, als in aantallen patiënten die behandeld werden door deze teams, variërend van 1 tot 125. In het algemeen hielden de meeste teams zich goed aan de op dat moment beschikbare richtlijn (gepubliceerd in 2005). De klinische praktijk verschilde het meest van de richtlijn wanneer gekeken werd naar welke medicatie standaard gebruikt werd, waaronder probiotica, somatostatine analogen en het gebruik van profylactische antistolling. Daarnaast was er een grote variatie in de wijze waarop en frequentie waarmee de botdichtheid van kinderen met darmfalen werd gemonitord. Om de zorg voor kinderen met darmfalen te kunnen verbeteren, is het cruciaal om ervaringen met betrekking tot specifieke behandelingen te

delen en is het belangrijk om op nationaal en internationaal niveau afspraken te maken over de behandeling, inclusief het volgen en implementeren van de richtlijn.

In de algemene discussie (**hoofdstuk 12**) wordt een overzicht gegeven van de belangrijkste bevindingen uit het proefschrift in verhouding tot de bevindingen uit eerder beschreven onderzoeken. De betekenis van deze bevindingen voor de behandeling van patiënten met darmfalen wordt bediscussieerd en er worden aanbevelingen gedaan voor verder onderzoek en de klinische praktijk.