

Off-label Movicol® behandling af børn 0-2 år i almen praksis



Af Line Maria Møhl Futtrup og Mie Juel Ravn
Hold 40

Vejleder: Professor og speciallæge i almen medicin Mogens Vestergaard

Indholdsfortegnelse:

Introduktion.....	side 3
Formål.....	side 4
Baggrund.....	side 4
Metode, litteratursøgning.....	side 5
Metode, empirisk del.....	side 6
Resultater, litteraturstudie.....	side 7
Resultater, empirisk del.....	side 13
Diskussion.....	side 15
Klinisk vejledning.....	side 17
Konklusion.....	side 19
Referenceliste.....	side 20
Bilag 1: Spørgeskema.....	side 21
Bilag 2: Svar fra Orifarm.....	side 23
Bilag 3: Svar fra Norgine.....	side 24
Bilag 4: Svar fra Lægemiddelstyrelsen.....	side 26
Bilag 5: Bristolskala.....	side 28

Introduktion

Som uddannelseslæge i almen medicin er vi undervejs ansat i både praksis og på hospitalsafdelinger.

Hospitalsopholdet indebærer 6 mdr på en pædiatrisk afdeling, hvor man deltager i behandlingen af både akutte og elektive patienter. En hyppig patientkategori på en pædiatrisk afdeling er det obstiperede barn, ofte hvor dette er barnets eneste problemstilling - funktionel obstipation.

Under vores ophold har vi begge oplevet at modtage henvisninger fra praktiserende læger mhp. vurdering og behandling af obstipation hos et barn i alderen 0-2 år. Patienter hvor Laktulose ikke har den ønskede effekt, og egen læge ikke er fortrolig med brugen af Movicol® til denne aldersgruppe eller ikke vil opstarte det, da det ikke er registreret til brug til denne aldersgruppe.¹⁵

I det daglige arbejde som læge, hvad enten det er i praksis eller på hospital er der forskellige steder vi indhenter viden og hjælp. Dette kan være digitale opslagsværker, nationale og regionale guidelines. I vores daglige arbejde bruger vi primært Lægehåndbogen.dk, Praksisinformation.dk, Sundhedsstyrelsens retningslinjer, instruks fra regionale hospitalsafdelinger samt nationale lægefaglige selskabers retningslinjer, fx Dansk Pædiatrisk Selskab.

Ved gennemgang af disse forskellige opslagsværker og retningslinjer fandt vi, at der er forskel på hvad der anbefales som førstevalg til behandlingen af obstipation hos børn i alderen 0-2 år, se tabel 1.

Tabel 1.

Sundhedsstyrelsen	Anbefaler ikke brug af Movicol® til børn under 15 jf. dette dokument, som dog ikke er opdateret siden 2006. ⁷
Dansk pædiatrisk Selskab	Anbefaler ikke et førstevalgs præparat, men anfører at det i praksis har vist sig at Movicol® har bedre effekt og færre bivirkninger end Laktulose. Gør opmærksom på at det ikke er godkendt til alderen 0-2 år, men klinisk erfaring har vist at det ikke giver problemer. ⁸
Lægehåndbogen	Anbefaler Laktulose i alderen 0-2 år, derefter er Movicol førstevalg. ⁹
Praksisinformation, RM	Movicol® som førstevalg, men til alderen 0-2 år kan vælges Laktulose. ¹⁰
Praksisinformation, RN	Movicol® som førstevalg, men til alderen 0-2 år kan vælges Laktulose. ¹¹
E-dok, Rm	Movicol® er førstevalg til børn i alle aldre på børneafdelinger i Herning, Viborg og Skejby. ^{18,19,20}
PRI, RN	Movicol® er førstevalg til børn i alle aldre på børneafdelingen i Aalborg. ¹²
Promedicin.dk	Movicol® Junior Neutral anbefales ikke til børn under 2 år. ¹⁵
IRF.dk	Anbefaler ikke Movicol® som førstevalg, da det ikke er registreret til denne aldersgruppe. Anbefaler Laktulose. ¹³

Formål:

Denne rapport har to overordnede formål:

1. Vi vil undersøge om der foreligger evidens for anvendelse af Movicol® og lign. præparater til aldersgruppen 0-2 år til behandling af obstipation
2. Vi vil gennemføre en spørgeskemaundersøgelse af praktiserende lægers og pædiateres behandlingspraksis af obstipation hos børn i 0-2 års alderen.

Baggrund:

Obstipation hos børn er en hyppig lidelse. Prævalensen af obstipation hos småbørn (0-24 mdr) er ca. 3 %⁸. Symptomerne er blandt andet mavesmerter, vekslende eller dårlig appetit, dårlig trivsel, overløbsdiare, smerter eller blod i forbindelse med afføring, urinvejsinfektioner, retentiv fækalinkontinens, urin daginkontinens og/eller enuresis.

Diagnosen stilles klinisk og er baseret på ROM IV kriterierne. For spædbørn og børn under 4 år gælder: Opfyldelse af minimum to kriterier i en måned:

1. To eller færre afføringer per uge
2. Historie med retentiv adfærd (tilbageholdelse af afføring)
3. Historie med smertefulde eller hårde afføringer
4. Tilstedeværelsen af større fækal udfyldning i rektum
5. Historie med afgang af større mængder afføring

Kun ca. 5 % af obstipationstilfælde har en underliggende lidelse og betegnes organisk obstipation, mens de resterende 95% betegnes funktionel obstipation⁸.

Årsager til funktionel obstipation: Analfissur, der medfører obstipation (barnet holder på afføringen pga frygt for smertefuld afføring), der igen medfører analfissur – ond cirkel. Kostomlægning i løbet af første leveår. Insufficient væskeindtag, fx i forbindelse med akut febersygdom. Insufficient fiberindtag.

Psykosociale faktorer. Hos de større børn også dårlige toiletvaner.

Af organiske årsager kan nævnes: Mb. Hirschsprung: Barnet har oftest svær obstipation tidligt og under amning, ofte har der været forsinket mekoniumafgang. Desuden anorektale misdannelser som f.eks. analatresi eller ektopisk beliggende anus. Neurologiske lidelser, særligt spinale lidelser. Hypothyroidisme, hypercalcæmi. Atypisk cøliaki. Mb.Crohn. Komælksallergi.

En grundig anamnese og objektiv undersøgelse er som hovedregel nok til at stille diagnosen funktionel obstipation. Med mindre der er mistanke om underliggende sygdom er der ikke behov for yderligere undersøgelser.

Behandlingen består af fire elementer:

1. Uddannelse
2. Udtømning
3. Vedligeholdelsesbehandling
4. Opfølgning.

Anti-obstipationsmidler kan generelt inddeles i to grupper med principielt forskellig virkningsmekanisme:

- Midler med blødgørende effekt på tarmindeholdets konsistens og volumen
- Peristaltikfremmende midler

Til de små børn vil førstevalget ofte være et middel med blødgørende effekt på tarmindeholdets konsistens og volumen, fx Laktulose eller Movicol®. Movicol® består af polyethylen glycol (PEG), der er en polymer af ethylenoxidenheder af variabel molekylærvægt. Polymere med en molekylærvægt > 3000 g/mol er stort set uabsorberbare^{1,4}, bliver ikke nedbrudt af bakterier og bliver brugt som osmotiske laksantia på grund af deres høje kapacitet til at binde vand². PEG øger tarmindeholdets volumen, hvilket øger colonmotiliteten via neuromuskulære baner. Herved opnås forbedret transport af blødgjort fæces¹⁵.

To PEG typer, PEG 3350 og PEG 4000 er udviklet til formålet⁵. Begge typer PEG produceres med og uden elektrolytter. Kun PEG produkter med elektrolytter er markedsført i Danmark, hvoraf følgende er godkendt til børn fra 2 år: Movicol® Junior Neutral (PEG 3350), Lacrofarm® Junior (PEG 3350) og Olopeg® (PEG 4000). Sidstnævnte anbefales ifølge promedicin.dk kun i maksimalt to ugers behandling, de øvrige to i fire uger. I PEG kombineret med elektrolytter, udveksles disse via mucosa med serum-elektrolytter og udskilles i vandindeholdet i fæces uden påvirkning af væske- og elektrolytbalancen¹⁵. I et nyligt publiceret RCT sammenlignede man PEG 3350 med elektrolytter versus PEG 4000 uden elektrolytter i behandling af obstipation hos børn og der sås ingen signifikant forskel hverken på effekt eller bivirkninger¹⁶.

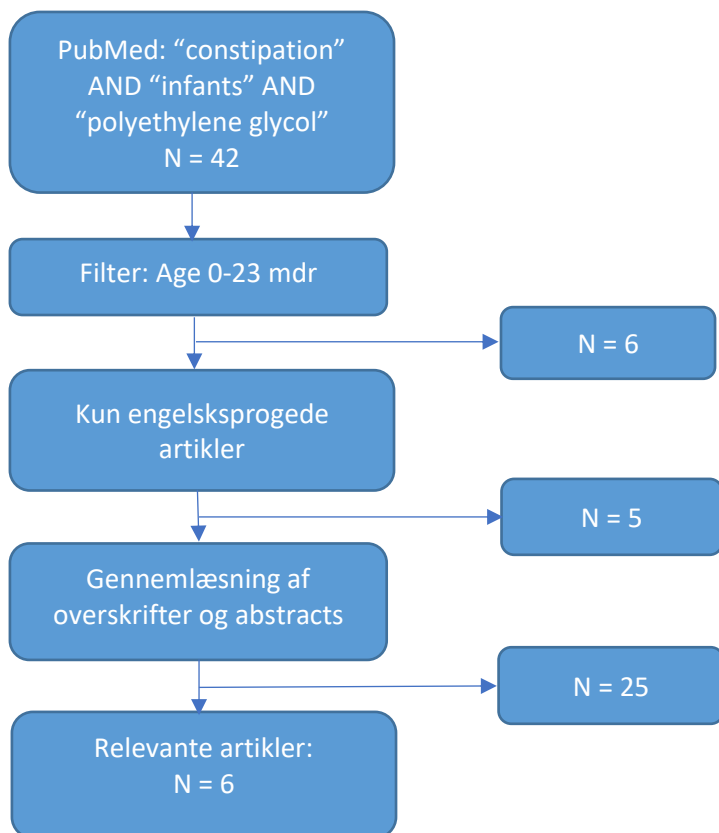
Kendte bivirkninger til PEG er mavesmerter, diarré (ved overdosering), stor væskemængde til små børn, stor kaloriemængde hvis det administreres i søde væsker⁸, perifere ødemer, elektrolytforstyrrelser, allergiske reaktioner (herunder hududslæt, angioødem og anafylaktisk reaktion)¹⁵.

Laktulose er også et osmotisk laksantia. Det er et syntetisk disaccharid, der leder til forøgelse af fæcalvolumen og acceleration af colontransittid. Laktulose nedbrydes af tarmbakterier, og der bliver produceret en stor mængde gas som resultat af fermenteringen, hvilket kan forårsage oppustethed og mavesmerter⁴.

Metode, litteratursøgning:

D. 07.11.2018 søgte vi i databasen PubMed med søgeordene "constipation" AND "infants" AND "polyethylene glycol" (se figur 1). Dette gav 42 hits. Vi afgrænsede søgningen med filteret "Age 0-23 mdr", hvilket gav 36 hits, og frasorterede ikke-engelsksprogede artikler: 31 hits. Ved gennemlæsning af overskrifter og abstracts kunne vi ekskludere yderligere 25 artikler, der ikke var relevante, hvilket resulterede i 6 relevante artikler. Vi gennemlæste referencelisterne i de relevante artikler, men dette gav ikke yderligere resultater.

Figur 1.



Metode, empirisk del:

For at få belyst eventuelle forskelle i brugen af Movicol® til behandling af obstipation hos de små børn, har vi udarbejdet et spørgeskema (se bilag 1), som er uddelt til børnelæger og almen medicinere, både uddannelseslæger og speciallæger. Spørgeskemaet indsamler både kvalitative og kvantitative data, altså "mixed method". Det vil sige, hvor man ikke kunne svare klart ja eller nej, er man blevet bedt om uddybende svar.

Vi uddelte 74 spørgeskemaer til forskningstræningsholdet og deres praksis, til 12-mandsgruppe og Børneafdelingen i Viborg. Heraf fik vi 65 retur, hvoraf dog 1 var mangelfuldt udfyldt, hvilket giver en svarprocent på 88 %. Vi har gjort os den erfaring, at der fås absolut størst svarprocent, når vi er personligt tilstede og uddeler spørgeskemaerne og indsamler dem umiddelbart efter.

Vi har ydermere haft skriftlig kontakt til producenterne/importørerne (Orifarm, Norgine, Paranova) af Movicol® og lignende præparater samt Lægemiddelstyrelsen for at høre hvorfor disse præparater ikke er registreret til brug hos børn under 2 år (se bilag 2, 3, 4). En enkelt producent (Paranova) svarede ikke tilbage.

Resultater, litteraturstudie:

Vi fandt seks relevante artikler, heraf 3 dobbeltblindede, randomiserede, kontrollerede studier (RCT), et RCT og to reviews of medical records. Studierne undersøgte effekten og bivirkningerne af PEG (nogle op mod Laktulose). Aldersgruppen de beskæftigede sig med, svingede fra 0 – 15 år, de fleste dog fra 0 – 36 mdr. Studiepopulationens størrelse varierede fra 28-75. Studierne undersøgte: PEG 3350 med elektrolytter^{1,4}, PEG 3350 uden elektrolytter² og PEG 4000 uden elektrolytter^{3,5,6}. Tre af studierne angiver dosis PEG i gram/dag^{3,5,6}, hvorimod de øvrige studier angiver PEGdosis i gram/kilo legemsvægt/dag^{1,2,4}. Alle studierne viser en øget afføringsfrekvens på PEGbehandling, fem af studierne med signifikant effekt. Ingen af studierne finder alvorlige bivirkninger til behandlingen.

I tabel 2 præsenteres en oversigt over artiklerne og deres resultater i forhold til behandlingsvarighed, præparat type og vedligeholdelsesdosis, samt om resultatet er fundet signifikant. Efterfølgende kommer et resume af hver enkelt artikel.

Tabel 2.

Artikel	Studie type	Alder	N* (0-2 år)	Behandlings varighed	PEG type**	Dosis vedligehold	Gennemsnitlig antal afføringer før PEG-behandlingen /uge	Gennemsnitlig antal afføringer efter PEG-behandlingen /uge	Signifikans effekt af PEG-behandling	Biokemi målt under studie
Michail et al. (2004) ¹	Review of medical records	0-18 mdr	28 (28)	6,2 mdr i gennemsnit	3350 med elektrolytter	0,78 g/kg/d	2,2	8,4	Ja P<0,001	%
Loening-Baucke et al. (2004) ²	Review of medical records	0-24 mdr	75 (75)	4 mdr (n71) 6 mdr (n47)	3350 uden elektrolytter	0,8 g/kg/d	4,2	11,2 8,7	Ja P< 0,01	+
Dupont et al. (2005) ³	Db. RCT*** (PEG vs laktulose)	6mdr-36 mdr	51 <3 år	3 mdr	4000 uden elektrolytter	4 g/dag	6,02 (0,86/d)	8,5 (<1år) 7 (>1 år)	NEJ	+
Voskuil et al. (2004) ⁴	Db. RCT (PEG vs laktulose)	6mdr-15 år	50	8 uger	3350 med elektrolytter	0,26 g/kg/d	2,59	7, 12	Ja P < 0,01	%
Treepongkarua et al. (2014) ⁵	Db .RCT (PEG vs laktulose)	12-36 mdr	43	4 uger	4000 uden elektrolytter	8 g/d	3,5	7,7	Ja P<0,001	%
Dupont et al. (2006) ⁶	RCT (høj og lav dosis PEG)	6-12 mdr	15	3 mdr	4000 uden elektrolytter	3,75 g/dag	3	11	Ja P< 0,0001	%
		13-36 mdr	30	3mdr		6 g /dag	2	7		

*N= antal børn der får PEG i det aktuelle studie.

**PEG = Polyethylen glycol 3350 eller 4000, med eller uden elektrolytter.

*** DB. RCT = Dobbelt blindet randomiseret kontrolleret studie

Præsentation af de forskellige artikler:

Michail et al. (2004)¹:

Formål: At fastslå sikkerhed, effekt og optimal dosis af PEG 3350 (uden elektrolytter) i behandling af børn < 18 mdr med obstipation.

Metode: Studie med gennemgang af alle journaler på spædbørn og småbørn < 18 mdr behandlet med PEG 3350 for funktionel obstipation på The Children's Medical Center, Ohio, USA, fra januar 2000 – oktober 2003.

Resultater: 28 patienter (3 patienter 0-5 mdr, 9 patienter 6-11 mdr, 16 patienter 12-17 mdr) blev behandlet med PEG 3350, efter der var forsøgt behandling med kostændring. Varighed af behandlingen var 6.2 +/- 5 mdr. PEG 3350 startdosis var på 0,88 g/kg/dag og gennemsnitlige effektive dosis var 0,78 g/kg/dag, på hvilken 96,4 % af patienterne blev helbredt. Gennemsnitlig antal afføringer per uge før behandling var 2.2 +/-1 mod 8.4 +/-2.5 efter behandling med PEG 3350. Gennemsnitlig afføringskonsistens (1= hård, 2 = fast, 3 = blød, 4 = løs, 5 = vandig) ændrede sig signifikant fra 1.7 +/- 0.5 før PEG 3350 mod 3.8 +/- 0.8 efter PEG 3350 behandling. 18% af patienterne indrapporterede bivirkninger: 1 barn oplevede øget flatulens og 4 andre forbigående diarré, som forsvandt efter dosisjustering.

Konklusion: PEG 3350 dosis på 0,78 g/kg/dag er en sikker og effektiv behandling af børn < 18 mdr med funktionel obstipation.

Studiet svagheder: Der er ikke en kontrolgruppe og det er et lille antal patienter (n=28). Det fremgår ikke klart om alle spædbørn/småbørn med funktionel obstipation blev behandlet med PEG 3500 eller om det kun er nogle få, altså kan der være tale om særlige udvælgelseskriterier?

Loening-Baucke et al (2004)²:

Formål: Der er sparsom information om effekt og sikkerhed af anvendelsen af PEG 3350 uden elektrolytter i behandlingen af funktionel obstipation ved børn under 2 år. Derfor dette retrospektive studie.

Metode: Retrospektiv journalgennemgang på alle de børn under 2 år som fra januar 2000 til august 2003 blev behandlet for funktionel obstipation på Division of General Pediatrics and Pediatric Gastroenterology, University of Iowa. De fandt 75 ellers raske børn, 0-2 år som ikke havde haft effekt af kostændring og derfor var blevet behandlet med PEG 3350 for obstipation. De blev initielt opstartet i PEG 3350 1 g/kg/dag, justeret undervejs i forhold til afføringskonsistens. Gruppen blev opdelt i to, henholdsvis kort behandlingsperiode < 4 mdr (gennemsnitlig 2 mdr) og lang behandlingsperiode > 6 mdr (gennemsnitlig 11 mdr).

Resultater: 20 børn < 1 år, 55 børn ml. 1-2 år. Gennemsnitligt 17 mdr gamle til start. 39 piger, 36 drenge. Tidligere forsøgt behandlet med kostråd eller anden medicin, alle symptomatiske ved start og opfyldte inklusionskriterier (NASPGHAN).

I begge grupper sås signifikant ændring i antal ugentlige afføringer og ændret afføringskonsistens samt færre smerter og ubehag. Jo længere behandling, jo mindre ubehag. Behandlingssuccesrate på 85% i gruppen af kort behandlingsvarighed, 91% i gruppen af lang behandlingsvarighed.

Der var ingen svære bivirkninger. Der sås få tilfælde af diarree som svandt på en mindre dosis PEG.

Gennemsnitlige dosis PEG 3350 var 0,8 g/kg/dag i gruppen med lang behandlingsvarighed.

Nogle børn i gruppen med lang behandlingsvarighed fik foretaget forskellige blodprøver (hæmatologi, væsketal, nyre- og levertal), som alle var normale.

Konklusion: PEG 3350 uden elektrolytter er en effektiv og veltolereret behandling af obstipation hos børn < 2 år i dosis 0,8 g/kg/dag.

Studiets svagheder: Hvor er børnene som blev behandlet med PEG 3500 i 4-6 mdr? I studiet fremgår der kun to grupper: < 4 mdr og > 6 mdr. De mangler en kontrolgruppe. Der mangler redegørelse for hvorfor der blev taget blodprøver på nogle af børnene.

Hvorfor har man valgt at behandle med PEG 3350 på disse børn (når det ikke tidligere er anbefalet)?

Dupont et al. (2005)³:

Formål: At undersøge sikkerheden af 3 mdrs behandling med PEG 4000 uden elektrolytter hos børn.

Sikkerheden blev vurderet ud fra biologiske parametre med fokus på elektrolytbalance og vitamin- og mineralstatus.

Metode: Dobbeltblindet, randomiseret, laktulose-kontrolleret studie:

Man inkluderede 101 spæd- og småbørn i alderen 6 mdr til 3 år med funktionel obstipation. Disse blev randomiseret til behandling med enten PEG 4000 (4-8 g/dag) eller Laktulose (3.33 – 6.66 g/dag). Forud for inklusion skulle der have været afprøvet minimum en måneds kostændring.

Før og under behandlingen (dag 42 og dag 84) blev børnene undersøgt i form af palpation og perkussion af abdomen, rektal eksploration, højde og vægt og forældrene angav børnenes appetit.

Afføringsfrekvens, -konsistens, oppustethed, luft i maven, mavesmerter, kvalme og opkast blev noteret i dagbøger.

Der blev taget blodprøver i form af totalprotein, albumin, jern, elektrolytter (Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^-), folat, vitamin A og D_3 før og efter behandlingen (dag 84).

Resultater: Af de 96 børn, 51 (10 spædbørn, 41 småbørn) i PEG 4000 gruppen og 45 (12 spædbørn og 33 småbørn) i Laktulosegruppen, blev i alt 20 ekskluderet. Årsagerne var manglende, ingen eller forsinket laboratorietest på dag 84 (n=12), dårlig compliance (n=2), personlige grunde (n=5) og uautoriseret samtidig behandling (n=1).

Biologisk tolerance: Der var ingen signifikant forskel på de biologiske parametre før og under behandling og imellem grupperne. Der var et stort antal børn med blodprøver uden for normalområdet både ved baseline og på dag 84, særligt jern og vitamin A lå uden for normalområderne.

Klinisk tolerance: Ingen signifikant forskel på højde og vægt under behandlingen. Der var signifikant færre der fik forværring af kvalme eller mere luft i maven efter indtag af PEG 4000 versus Laktulose, ellers var der ingen forskel på de to grupper og behandlingerne var veltolererede med kun få tilfælde af bivirkninger (fem episoder med diarré og et tilfælde af spisevægring).

Effekt: Ingen signifikant forskel i afføringsfrekvensen imellem de to grupper og heller ikke i forhold til udgangsværdi. Signifikant færre børn havde hård afføring under og efter behandling med PEG 4000 versus Laktulose. Der var signifikant mindre brug af lavement og færre med ophobning af afføring i endetarmen, og mavesmerter aftog hos flere i PEG 4000 gruppen versus Laktulosegruppen. Der var signifikant forbedring af appetitten i PEG 4000 gruppen.

Konklusion: Man fandt ingen signifikant ændring af elektrolytter, total protein, albumin, jern, folat, vitamin A og D efter tre måneders behandling med PEG 4000. Både PEG 4000 og Laktulose var effektive til behandling af obstipation, men der var signifikant bedre effekt på appetit, afføringskonsistens, risiko for recidiv af forstoppelse og reduceret behov for lavement i PEG 4000 gruppen. Studiet bekræfter at PEG 4000 er en veltolereret behandling af obstipation hos børn i alderen 6 mdr til 3 år og indikerer, at PEG 4000 har en lignende eller større effekt og færre bivirkninger sammenlignet med Laktulose.

Studiets svagheder: På grund af et overraskende højt antal børn med blodprøver uden for normalområdet før behandlingsstart blev forsøgets inklusionskriterier ændret undervejs. Man nåede dog at ekskludere 3 børn før ændringen. Hvis man manglede blodprøvesvar før behandling gik man ud fra at disse fra normale og indgik både i intention to treat analyse og per protokol analyse. Her fremgår det ikke hvor mange børn de ikke har blodprøvesvar på.

Studiets styrker: At det er dobbeltblindet, dobbelt-dummy, randomiseret og Laktulose-kontrolleret.

Voskuilj et al. (2004)⁴:

Formål: At sammenligne PEG 3350 (med elektrolytter) med Laktulose i behandlingen af funktionel obstipation ved børn, samt at evaluere den kliniske effekt og bivirkninger.

Metode: Dobbeltblindet, randomiseret, kontrolleret multicenter studie. Forløb over 1 år. 91 patienter mellem 6 mdr-15 år, der opfyldte inklusionskriterierne, blev randomiseret til behandling med enten PEG 3350 eller Laktulose. Initiel dobbeltblindet behandlingsperiode på 8 uger, mulighed for follow-up i open labelforsøg med PEG 3350 de efterfølgende 18 uger. Klinisk follow-up undervejs og efter totalt 34 uger. Mulighed for dosisjustering inden for de første 8 ugers dobbeltblindet behandling. Der føres dagbog i hele forløbet. Alle modtog udrensning i form af et lavement inden behandlingsstart.

Resultater: Man randomiserede 46 patienter til PEG-gruppen, 45 til Laktulosegruppen. Lige mange børn over og under 6 år i hver gruppe. I begge grupper sås signifikant flere afføringer per uge og færre inkontinens uheld. Men en signifikant større procentdel i PEGgruppen (56%) versus Laktulosegruppen (29%) var velbehandlet efter 8 uger. De børn i Laktulosegruppen, som efterfølgende skiftede til open label PEG 3350, øgede succesraten fra 29 til 47 % over de følgende 26 uger. Der var signifikant flere bivirkninger (mavesmerter, smerter i forbindelse med afføring og tilbageholdelseadfærd) i Laktulosegruppen versus PEGgruppen. Signifikant flere børn klagede over dårlig smag ved PEG behandlingen versus Laktulose.

Konklusion: PEG 3350 er mere effektiv med færre bivirkninger end Laktulose i behandling af obstipation hos børn i alderen 6 mdr til 15 år. Optimal dosis er 0,26 g/kg/dag.

Studiets svagheder: Den kontrollerede del af studiet varede kun i 8 uger, hvilket ikke giver et sandfærdigt billede af langtidseffekt af Laktulose i forhold til PEG 3350.

Studiets styrker: At det er et dobbeltblindet, randomiseret, kontrolleret studie.

Treepongkaruna et al. (2014)⁵:

Formål: At sammenligne effekten af PEG 4000 (uden elektrolytter) versus Laktulose i behandling af børn i alderen 12-36 mdr med kronisk obstipation.

Metode: Dobbeltblindet, randomiseret, kontrolleret studie.

Fase III studie på to hospitaler i Thailand fra 2004-2008. Man inkluderede børn i alderen 12-36 mdr med kronisk funktionel obstipation (baseret på ROM II kriterierne), som ikke forsvandt efter 14 dage med kostændringer og randomiserede dem til behandling med enten Laktulose (3,3 g/dag) eller PEG 4000 (8 g/dag) i fire uger. Børn med større fækal udfyldning i rektum fik inden studiestart lavement. Hver patient havde fire besøg. Ud fra patientdagbog aflæste man afføringsfrekvens. Det primære mål var forskel i afføringsfrekvens uge 4 mellem de to grupper, sekundære mål var afføringskonsistens, hvor let det var at komme af med afføringen, mavekræmper, luft i maven og irritation ved endetarmen. Man dokumenterede alle bivirkninger gennem alle fire uger vha diskussion med forældrene ved besøg 3 og 4.

Resultater: Man inkluderede 88 børn, og randomiserede dem til en af de to behandlinger. I PEGgruppen ekskluderede man et barn, der ikke fulgte kostændringerne og intention-to-treat (ITT)gruppen blev derfor

på 87 børn. Grundet hovedsageligt dårlig compliance blev yderligere 10 patienter ekskluderet fra per-protokolgruppen.

Primære mål: I ITT-gruppen steg afføringsfrekvensen fra 0,7/dag til 0,8/dag i Laktulosegruppen og fra 0,5/dag til 1,1/dag i PEGgruppen. Afføringsfrekvensen uge 4 var signifikant højere i PEG 4000 gruppen versus Laktulosegruppen, også efter at have justeret for forskel i baseline hyppighed.

Sekundære mål: Der sås signifikant ændring i afføringskonsistens og hvor let det var at komme af med afføringen i PEGgruppen versus Laktulosegruppen. Andelen med uændrede mavekramper var størst i PEGgruppen, mens der sås både flere patienter med forværring og forbedring af mavekramperne i Laktulose gruppen. Der sås bedring hvad angår luft i maven og anal irritation, men ingen forskel mellem de to grupper.

Incidensen af bivirkninger var ens i de to grupper, de var få og hovedsageligt milde (primært diarré).

Konklusion: Studiet påviser signifikant effekt af PEG 4000 i forhold til Laktulose i behandling af kronisk obstipation hos småbørn.

Studiets svagheder: Kort behandlingsperiode.

Styrker: Dobbeltblindet, randomiseret, kontrolleret design.

Dupont et al. (2006)⁶:

Formål: At fastsætte de effektive doseringsrammer for PEG 4000 (uden elektrolytter) i behandlingen af børn med funktionel obstipation.

Metode: Nonkomparativt fase 2 multicenter studie, 11 behandlingssteder, fra maj 1998 til juli 1999.

Elektive patienter, 6 mdr til 15 år, inddelt i 4 aldersgrupper, hvor af vi koncentrerer os om grupperne 6-12 mdr og 13-36 mdr. Inden inklusion blev der givet en diæt i en måned, ved manglende effekt blev man inkluderet i studiet. Ved start blev hver aldersgruppe randomiseret til to forskellige doser PEG. Grupperne fik 3 måneders behandling med follow-up undervejs, vekslede mellem telefonopkald eller konsultationer. Dosis kunne først ændres efter de første 14 dage af studiet, men der kunne tillægges lavement ved behov før.

Resultater: I de relevante aldersgrupper deltog i alt 45 børn (ITT). For aldersgruppen 6-12 mdr fandt man, at den gennemsnitlige effektive vedligeholdelsesdosis PEG 4000 var 3,75 g/dag, 6 g/dag i aldersgruppen 13-36 mdr. Den daglige effektive vedligeholdelsesdosis var afhængig af startdosis. En lav startdosis gav lavere vedligeholdelsesdosis end en høj startdosis. Dog mest udtalt i de ældste grupper, hvor forskellen i startdosis var absolut højest. Generelt fandt man at vedligeholdelsesdosis lå omkring 0,5 g/kg/dag for alle grupper. Der fandtes signifikant effekt af behandlingen målt på antal afføringer om ugen i alle grupper.

Der blev taget rtg. abdomen før og efter for at gøre status over graden af obstipation. På trods af klinisk effekt, kunne dette ikke ses på rtg.

Den hyppigste bivirkning var diarree, ingen alvorlige bivirkninger blev fundet. Diarree blev primært fundet ved de børn der fik den høje startdosis.

Konklusion: En dosis af PEG 4000 på 0,5 g/kg/dag er en effektiv og sikker behandling af obstipation hos børn uanset alder.

Studiets svagheder: Få børn i hver gruppe. At dosis ikke er blindet for hverken patient eller behandler.

Studiets styrker: Randomiseret. Aldersinddelt. Rimelig behandlingsperiode.

Resultater, empirisk del:

I tabel 3 ses opgørelse over svarerne fra spørgeskemaundersøgelsen. Ud fra spørgeskemaerne ses at både almen medicinere og pædiatere anvender Movicol® til behandling af obstipation hos børn 0-2 år, dog ses det at almen medicinere er mere tilbageholdne med at anvende Movicol® til de yngste børn (0-6 mdr), særligt speciallægerne i almen medicin, hvor kun 50 % anvender Movicol® til denne aldersgruppe mod 100 % af pædiaterne. Ydermere har kun 79 % af speciallægerne i almen medicin Movicol® som førstevalg, hvor Movicol® er førstevalg hos 89 % af uddannelseslægerne i almen medicin og 100 % af speciallægerne i pædiatri. Hhv 15 % af speciallæger i almen medicin og 17 % af uddannelseslæger i almen medicin tror, at der kan være en risiko forbundet med anvendelsen af Movicol® til de små børn, hvorimod ingen speciallæger i pædiatri tror at der er en risiko forbundet dermed. Af risici nævnes: Diarré, dehydrering, elektrolytderangering, tilvæning af tarmen, mavesmerter og fejlernæring. Af begrundelser for ikke at anvende Movicol® til småbørn anfører speciallæger i almen medicin "dilemma i forhold til registrering" og "amning".

I forhold til brugen af vejledninger eller instrukser til behandling af småbørn med obstipation ses at størstedelen af uddannelseslæger i almen medicin samt både speciallæger og uddannelseslæger i pædiatri bruger forskellige instrukser (81-100%), hvorimod kun 54 % af speciallæger i almen medicin søger viden andetsteds. Den hyppigst brugte instruks er den lokale børneafdelings instruks både for uddannelses- og speciallæge inden for begge specialer. Blandt almen medicinere benyttes også Lægehåndbogen flittigt, hvorimod pædiaterne samt uddannelseslægerne i almen medicin også gerne bruger Dansk Pædiatrisk Selskabs instruks.

Tabel 3.

		Speciallæger i almen medicin	Uddannelseslæger i almen medicin	Speciallæger i pædiatri	Uddannelseslæger i pædiatri
Antal	N (%)	24	27	9	4
Har du behandlet børn 0-2 år for obstipation?	Ja	24 (100)	26 (96)	9 (100)	4 (100)
	Nej	0	1 (4)	0	0
Hvilket præparat har du brugt i vedligehold? *	Laktulose	16 (66)	8 (30)	6 (67)	2 (50)
	Movicol	23 (96)	25 (93)	9 (100)	4 (100)
	Andet	0	0	3 (33)	0
Er Movicol® førstevalg?	Ja	19 (79)	24 (89)	9 (100)	3 (75)
	Nej	5 (21)	2 (8)		1 (25)
Anvender du Movicol® til følgende aldersgrupper? **	0-6 mdr	12 (50)	19 (70)	9 (100)	4 (100)
	7-12 mdr	22 (92)	23 (85)	9 (100)	4 (100)
	13-24 mdr	23 (96)	25 (93)	9 (100)	4 (100)
Er du klar over at Movicol® ikke er registreret til brug til børn under 2 år?	Ja	22 (92)	24 (89)	9 (100)	3 (74)
	Nej	2 (10)	3 (13)	0	1 (25)
Tror du at der kan være en risiko forbundet med brug af Movicol® i alderen 0-2 år? ***	Ja	3 (15)	4 (17)	0	1 (25)
	Nej	19 (79)	23 (85)	9 (100)	3 (75)
Anvender du instrukser/guidelines i behandlingen af børn med obstipation? ****	Ja	13 (54)	22 (81)	8 (89)	4 (100)
	Nej	8 (33)	2 (8)	1 (11)	0
Praksisinformation på sundhed.dk		0	3 (13)	0	0
Lægehåndbogen		9 (38)	11 (41)		
Lokal børneafdelings instruks		8 (40)	13 (48)	7 (78)	3 (75)
Dansk Pædiatrisk Selskabs instruks		0	9 (38)	6 (67)	3 (75)

*Andre laksantia der bruges er: Laxoberal, Microlax, Rectal glycotyl og saltvand, kostændring.

** Som årsag til ikke at vælge Movicol® nævnes amning og dilemma i forhold til registrering af præparatet.

*** Der nævnes risici som diarre, dehydratio, elektrolytderangering, tilvænnning af tarmen, mavesmerter, fejlernæring.

**** Der nævnes IRF.dk, ESPGHAN (europæisk pædiatrisk gastroenterologisk selskab), lokal praktiserende pædiaters instruks (der nævnes Elise Snitker Jensen).

Kontakt til producenterne og Lægemiddelstyrelsen:

Vi fik en hurtig skriftlig tilbagemelding på vores henvendelse fra 2 af 3 producenter samt Lægemiddelstyrelsen (bilag 2, 3, 4). De svarede stort set enslydende, at der generelt er for få studier på denne aldersgruppe, hvilket også kan ses af produktresumeeet på de forskellige præparater. Derfor er der ikke søgt om indikation til denne aldersgruppe. Norgine som producerer Movicol® Jr Neutral anfører dog, at der arbejdes på at sænke grænsen til 6 mdr på baggrund af klinisk erfaring og indberetninger af off-label brug samt kontrol af bivirkninger verden over (bilag 3).

Diskussion:

Brugen af Movicol® er vidt udbredt både hos praktiserende læger og pædiatere, 98 % af de adspurgte læger i vores undersøgelse svarer, at de anvender Movicol® til aldersgruppen 0-2 år. Dette til trods for at Movicol® ikke er registreret til brug hos denne aldersgruppe.

Det er bemærkelsesværdigt, hvor få studier der foreligger på området. Vi fandt kun seks relevante artikler, heraf fire RCTs af høj kvalitet. Der fandtes ikke noget relevant Cochrane review på dette område inde for den aktuelle aldersgruppe. Generelt er studierne små, i det største studie er der inkluderet 75 børn.

Resultaterne i de seks studier er dog entydige: PEG er effektiv i behandlingen af obstipation, også mere effektiv end laktulose. At det er veltolereret og uden alvorlige bivirkninger. Det eneste studie³, hvor resultatet ikke er signifikant, er afføringsfrekvensen ved inklusionen til studiet høj (6,02 afføringer per uge), og således kan der stilles spørgsmålstejn ved, om der foreligger en reel obstipation til start.

I de seks studier anvendes der forskellige typer PEG (3350 eller 4000, med eller uden elektrolytter), men ifølge et nyligt studie¹⁶ er der ikke forskel hvad angår effekt og bivirkninger på de forskellige typer PEG. Vi mener derfor godt at kunne overføre resultaterne til danske forhold, hvor der primært anvendes PEG 3350 med elektrolytter (Movicol® Junior Neutral, Lacrofarm® Junior, Olopeg®).

Studierne varierer i inklusionskriterier. Ikke alle bruger ROM kriterier for obstipation. Ydermere er der forskel på hvor længe der skal være forsøgt andre metoder, fx kostændring, inden inklusion i forsøg, eller om studierne starter med en decideret udrensning i form af lavement^{4,5}. Nogen studier^{3,5} tilbyder også lavement undervejs ved særligt svær obstipation. Dette kan have betydning for graden af obstipation til start, effekten af PEG og kan også påvirke den vedligeholdelsesdosis, man kommer frem til.

Alle studier har opgjort en vedligeholdelsesdosis PEG, dog er der forskel i de enkelte studier på om de har opgjort dosis i gram/dag eller gram/kg legemsvægt/dag. Dette gør det svært direkte at sammenligne resultaterne i de enkelte studier. Vedligeholdelsesdosis varierer fra 0,26 g/kg /dag til 0,8 g/kg/dag og fra 3,75 g/dag til 8 g/dag. I de enkelte studier varierer alderen på deltagerne, og man må antage at deltagerens vægt også varierer. Derfor er der i de studier^{3,5,6} hvor dosis er beregnet i g/dag forskel på den relative dosis, som det enkelte barn får. Dette antager vi må have en indflydelse på slutresultatet, altså antal afføringer per uge. Dansk Pædiatrisk Selskab anbefaler 1-1,5 g/kg/dag fordelt på 2 doser som initialdosis, ofte reduktion til halvdelen i vedligehold. Dette stemmer meget godt overens med, hvad der er fundet i studierne.

Ifølge pro.medicin¹⁵ savnes der erfaring for behandling med Movicol® Junior Neutral ud over 4 uger ved børn over 2 år. I de seks studier varierer behandlingsvarigheden fra 4 uger til over 6,2 mdr. Ifølge pædiaterne er der ofte brug for behandling af obstipation i minimum 3 mdr, og ofte 6-12 mdr eller længere.^{8,11} Vi mener at der kan være forskel på den vedligeholdelsesdosis der findes i studierne, afhængigt

af hvor lang tid behandlingen gives. Hvis studiet kun løber over 4 uger, er der mulighed for at man ender på en anden vedligeholdelsesdosis end ved de mere langvarige studier. Især hvis barnet har været meget forstoppet til start, og det tager længere tid med udrensning, så tager det også længere tid inden at man lander på den optimale vedligeholdelsesdosis.

Ingen af studierne finder alvorlige bivirkninger til PEG behandlingen, de primære klager er diare, få klager over flatulens, en enkelt over spisevægring. Man kan diskutere om diare er en bivirkning eller effekt af overdosering, da det svinder ingen efter nedjustering af dosis. Generelt var der ikke problemer med indtag af PEG, en enkelt klagede over dårlig smag. I de to studier, hvor man har taget blodprøver undervejs^{2,3}, fandt man ikke en ændring i biokemi i forbindelse med behandlingen.

Generelt finder vi at Movicol® er en effektiv og sikker behandling af obstipation hos småbørn. Men der resterer en masse åbne spørgsmål. Særligt i forhold til brugen hos spædbørn. Hvordan giver man det? Movicol® tager en del af væsken fra maden/mælken; skal Movicol® blandes op i mælk eller skal der gives ekstra mælkemængde til dette formål?

I vores spørgeskema har vi en svarprocent på 88%, hvilket er noget højere end vi havde forventet. Dog er der væsentligt flere almen medicinere (N=51) i svarpanelet end der er pædiatere (n=13), særligt gruppen med uddannelseslæger i pædiatri er lille (n=4), hvilket er en svaghed i forhold til hvor godt pædiaternes brug af Movicol® er repræsenteret. Dog lever pædiaternes svar godt op til vores forestilling om, at brugen af Movicol® til de små børn 0-2 år er vidt udbredt på de pædiatriske afdelinger. Vi er overraskede over at også speciallæger i almen medicin bruger Movicol® i vid udstrækning og at det er førstevalg hos 79%. Dette er mere end vi havde forventet. Dog er det speciallægerne i almen medicin, der bruger det mindst til de yngste børn (0-6 mdr).

Det er overraskende at se, at der er nogen som anvender Movicol® til aldersgruppen 0-2 år uden at vide at det ikke er registreret til denne brug. Omvendt er der mange som bruger Movicol®, selvom de godt ved, at det ikke er registreret til det. Der er et mindretal (12,5%) af de adspurgte læger, som tror at der kan være en risiko forbundet med brugen af Movicol®. Det er primært almenmedicinere der tænker, at der kan være en risiko. Ingen af de adspurgte speciallæger i pædiatri er bekymret for dette, hvilket kan være forklaringen på, at der er forskel på hvor meget de to grupper bruger Movicol® i deres behandling af obstiperede småbørn.

Generelt er den hyppigst brugte instruks, vejledningen fra den lokale børneafdeling, noget overraskende gælder dette inden for begge specialer, både almen medicin og pædiatri. Det er tankevækkende at kun 6 % af almenmedicinere bruger praksisinformationerne på sundhed.dk, som jo ellers er en retningslinje specielt udviklet til brug i praksis for at højne kvaliteten og ensrette behandlingen på tværs af den enkelte region. Dog anvender ca. 40 % af almen medicinere Lægehåndbogen, når de skal søge viden om børn og obstipation. Det er interessant, da langt de fleste vælger at give Movicol® til denne aldersgruppe, og dette ikke er anbefalingen på Lægehåndbogen.⁹

33% af de adspurgte speciallæger i almen medicin anvender ikke instrukser når de behandler børn 0-2 år med Movicol®. Det ville have været interessant at høre, hvor de så har fået deres viden fra, især når de godt ved at Movicol® ikke er registreret til denne brug.

Klinisk vejledning: Udredning og behandling af obstipation hos børn 0-2 år:

Diagnosen stilles klinisk og er baseret på ROM IV kriterierne. For spædbørn og børn under 4 år gælder:

Opfyldelse af minimum to kriterier i en måned:

1. To eller færre afføringer per uge*
2. Historie med retentiv adfærd
3. Historie med smertefulde eller hårde afføringer
4. Tilstedeværelsen af større fækal udfyldning i rektum
5. Historie med afgang af større mængder afføring

* Afføringshyppigheden varierer med alderen, normalområderne er følgende:

- Spædbørn, ammede: Afføring fra seks gange dagligt til en gang ugentligt (eller sjældnere)
- Spædbørn, flaskeernærede: 1 lind afføring dagligt
- Småbørn: 1-2 afføring dagligt

Anamnese:

Fokus på sen mekoniumafgang (> 48 timer), symptomer under amning (begge symptomer kan være tegn på Mb. Hirschsprung), kost, væske, afføringshyppighed, afføringsvolumen og -konsistens jvf Bristolskalan, som man kan bruge til børn på fuldkost (se bilag 5). Smerter eller blod i forbindelse med afføringen, tegn på tilbageholdelse af afføring, vandladning. Evt. afføringsdagbog.

Objektiv undersøgelse:

Trivsel, abdomen, ryg, eksterne genitalier, perianal inspektion med fokus på, fissur, eksem, infektion, ektopisk beliggende anus, rektaleksploration og neurologi på UE. Evt urinstix og analpodning.

Behandling:

Undervisning:

Af forældrene i årsager til forstoppelse hos børn (bla. at tilstanden er godartet), behandlingsprincipperne (bla. at behandlingen ikke er vanedannende og at tarmmotorikken ikke ødelægges, at behandlingen er langvarig, oftest op til flere måneder), evt. Bristolskalaen, afføringsdagbog. Toilettræning, hvis muligt. Fiberrig kost.

Udtømning.

Alle behandlingsforløb starter med udtømning. Enten ved at starte med høje doser af afføringsmidler eller ved langsom optrapning til høj dosis. Vi vil anbefale:

- Børn < 1 år: Movicol® 1 g/kg/dag
- Børn > 1 år: Movicol® 1,5 g/kg/dag

I ca. 3 døgn eller indtil vedvarende tynd afføring. Herefter reduktion af dosis.

Husk behandling af evt. analfissur (Proctosedyl® rektalsalve) eller bledermatitis (barrierecreme, fx Inotyol®), ved svampeinficeret eksem miconazolcreme). Ved rødme og irritation skal der podes for hæmolytiske streptokokker grp. A. Ved positiv dyrkning behandles med penicillin i 10-14 dage.

Vedligeholdelsesbehandling:

Når barnet er udtømt nedtrappes Movicol® behandling med ¼- ½ brev hver 3. dag, indtil der nås en dosis, der giver minimum én daglig, blød og smertefri afføring. Brug evt. Bristolskalaen (bilag 5) til børn på fuldkost. Vedligeholdelsesdosis er vanligvis mellem 0,25-0,5 g/kg/dag.

- Movicol® Junior Neutral indeholder 6,563 g macrogol 3350 og skal opløses i ca. 62,5 ml vand.
- Movicol® indeholder 13,125 g macrogol 3350 og skal opløses i ca. 125 ml vand.

Pulveret bliver ikke grynet, når det opløses i vand, mælk eller juice.

Hvis Movicol® skal gives i modermælkserstatning, opløses Movicol® i korrekt mængde vand, hvorefter blandingen kan blandes med modermælkserstatning.

Behandlingsvarighed: Afhængig af graden af obstipation: Seponering kan forsøges efter 3-6 mdrs symptomfrihed. Det er ofte fornuftigt at trappe langsomt ud.

Opfølgning:

Det kan være en god ide at have løbende kontakt til familien, især i starten af behandlingen.

Forældrene har ofte brug for at få repeteret deres viden om forstoppelse og behandlingen heraf. Der kan være tvivl om dosis, varighed af behandling m.m.

Økonomisk tilskud:

Husk at man kan søge enkelttilskud til behandling med bla. Movicol® mod obstipation uden kendt grund.

Den forventede behandlingsvarighed skal anføres. Bevilling af enkelttilskud til laksantia til børn med obstipation uden kendt grund er gyldig i 12 måneder. Hvis behandlingen fortsættes udover denne periode, kan der søges om forlængelse i en ny ansøgning med oplysninger om yderligere udredning samt seponeringsforsøg.¹⁷

Konklusion:

Vi finder at off-label brugen af Movicol® til børn 0-2 år er vidt udbredt blandt lægerne i vores spørgeskemaundersøgelse, hos både almen medicinere og pædiatere. Forskellen imellem de to grupper af læger er ikke særlig stor, og skyldes formentlig at speciallægerne i almen medicin i mindre grad anvender instrukser samt i højere grad er bekymret for bivirkninger.

Ved gennemgang af de 6 artikler¹⁻⁶ finder vi, at der er evidens for at Movicol® er en effektiv og sikker behandling af obstipation hos børn 0-2 år, om end studierne på området er få, og man kunne ønske sig at der blev lavet yderligere og større RCT på området.

Referenceliste:

1. Michail et al. Polyethylene Glycol for Constipation in Children Younger Than Eighteen Months Old. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 39:197-199, august 2004
2. Loening-Baucke et al. Polyethylene Glycol 3350 Without Electrolytes for the Treatment of Functional Constipation in Infants and Toddlers. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 39:536-539, November 2004.
3. Dupont et al. Double-Blind Randomised Evaluation of Clinical and Biological Tolerance of Polyethylene Glycol 4000 Versus Lactulose in Constipated Children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 41:625-633, November 2005.
4. Voskuil et al. PEG 3350 (Transipeg) versus Lactulose in the treatment of childhood functional constipation: a double blind, randomized, controlled, multicenter trial. *Gut* 2004; 53: 1590-1594.
5. Treepongkaruna et al. A randomised, double-blind study of polyethylene glycol 4000 and lactulose in the treatment of constipation in children. *BMC pediatrics* 2014, 14:153
6. Dupont et al. A Dose Determination Study of Polyethylene Glycol 4000 in Constipated Children: Factors Influencing the Maintenance Dose. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. February 2006, 42: 178-185.
7. <https://www.sst.dk/da/sundhed-og-livsstil/boern-og-unge/spaedboern-og-smaaboern/forebyggende-sundhedsydelse/~media/2D934F0987E247139B6E31703BAD3734.ashx>
8. http://paediatri.dk/images/dokumenter/vejledninger_2017/Obstipation_og_f%C3%A6kal_inkontinens_april_2017_ENDELIG.pdf
9. <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/paediatri/tilstande-og-sygdomme/mave-tarm/forstoppelse-hos-boern/>
10. <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/information-til-praksis/midtjylland/almen-praksis/patientforloeb/forloebbeskrivelser/d-fordoejlesorganer/obstipation-og-faekal-inkontinens/>
11. <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/information-til-praksis/nordjylland/almen-praksis/patientforloeb/forloebbeskrivelser/d-fordoejlesorganer/faekal-inkontinens-og-obstipation-hos-boern/>
12. <https://pri.rn.dk/Sider/16856.aspx>
13. https://www.sst.dk/da/rationel-farmakoterapi/maanedssbladet/2014/maanedssblad_nr_1_februar_2014
14. Lissauer og Clayden. *Pædiatri - en illustreret lægebog*. FADL's forlag 2010, s. 188.
15. <http://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/2565>
16. Bekkali et al. Polyethylene Glycol 3350 With Electrolytes Versus Polyethylene Glycol 4000 For Constipation: A Randomized, Controlled Trial. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2018; 66:10-15.
17. <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/tilskud/individuelle-tilskud/enkeltilskud/vejledende-kriterier/forstoppelse-laksantia/>
18. <http://e-dok.rm.dk/edok/Admin/GUI.nsf/Desktop.html?open&openlink=http://e-dok.rm.dk/edok/enduser/portal.nsf/Main.html?open&unid=X7F0AAD066CD616D9C12577A70063536D&level=HOMIBO&dbpath=/edok/editor/HOMIBO.nsf/&windowwidth=1100&windowheight=600&windowtitle=S%F8g>
19. <http://e-dok.rm.dk/edok/Admin/GUI.nsf/Desktop.html?open&openlink=http://e-dok.rm.dk/edok/enduser/portal.nsf/Main.html?open&unid=XA941DCD891A22CFBC1257EF30033B7D4&level=HOVEPR&dbpath=/edok/editor/HOVEPA.nsf/&windowwidth=1100&windowheight=600&windowtitle=S%F8g>
20. <http://e-dok.rm.dk/edok/Admin/GUI.nsf/Desktop.html?open&openlink=http://e-dok.rm.dk/edok/enduser/portal.nsf/Main.html?open&unid=XA941DCD891A22CFBC1257EF30033B7D4&level=HOVEPR&dbpath=/edok/editor/HOVEPA.nsf/&windowwidth=1100&windowheight=600&windowtitle=S%F8g>

Bilag 1

Spørgeskema vedr. brug af Movicol (polyetylen glycol 3350) til småbørn, 0-2 år.

I forbindelse med forskningstræningsopgaven under hoveduddannelsen til speciallæge i almen medicin er vi ved at undersøge brugen af Movicol til behandlingen af obstipation hos børn i alderen 0-2 år.

Vi håber at du vil bruge 5 min. på at svare på vores spørgeskema.

Med venlig hilsen
Mie Juel Ravn og Line Møhl Futtrup

Svar gerne ved at tage billede af din besvarelse og send spørgeskemaet til linemohl@gmail.com eller miejuelravn@gmail.com

Er du pædiater?:

- Speciallæge
- Uddannelseslæge

Er du praktiserende læge?:

- Speciallæge
- Uddannelseslæge

Hvilken region er du fra:

- Region Midt
- Region Nord

1. Har du behandlet børn 0-2 år for obstipation?

- Ja
- Nej

2. Hvilken præparat har du brugt i vedligeholdelsesbehandlingen?

- Laktulose
- Movicol
- Andet:

3. Er Movicol dit førstevalg?

- Ja
- Nej, hvilket andet stof?

4. Anvender du Movicol til følgende aldersgrupper:

- 0-6 mdr
- 7-12 mdr
- 13-24 mdr

5. Hvis du ikke har brugt Movicol, er der så en årsag til dette

6. Er du klar over at Movicol ikke er indregistreret til brug til børn under 2 år?

- Ja
- Nej

7. Tror du at det kan være en risiko forbundet med brug af Movicol i alderen 0-2 år?

- Ja, Hvilken?
- Nej

8. Anvender du guidelines/instrukser i behandlingen af børn med obstipation?

- Ja
- Nej

Hvis Ja, hvilken:

- Praksisinformation på sundhed.dk
- Lægehåndbogen
- Lokal børneafdelings instruks
- Dansk pædiatriske selskabs instruks
- Andet :

Tak for hjælpen ☺

Bilag 2

Lacrofarm til børn i alderen 0-2 år. 2 meddelelser Line Maria Møhl <linemohl@gmail.com> 12. december 2018 kl. 11.58 Til: info@orifarm.dk Cc: Mie Juel Ravn <miejuelravn@gmail.com>

Hej.

Vi er to læger under uddannelse til speciallæger i almen medicin. I forbindelse med vores uddannelse er vi ved at lave en forskningstræningsopgave. Vi skriver om brugen af Lacrofarm (Polyethylen glycol 3350) i behandlingen af forstoppelse ved børn i alderen 0-2 år. Vi har erfaret at Lacrofarm og lignende produkter i høj grad anvendes på de pædiatriske afdelinger til at behandle de helt små børn for forstoppelse. Dette på trods af, at det ikke er registreret til brug hos børn under 2 år.

Vi vil gerne høre hvorfor at det ikke er registreret til denne aldersgruppe?

Med venlig hilsen

Mie Juel Ravn og Line Futtrup

Mie Juel Ravn <miejuelravn@gmail.com> 13. december 2018 kl. 09.06 Til: lihan@orifarm.com Cc: Line Møhl <linemohl@gmail.com>

Kære Lisbeth,

tusind tak for svar,

Mvh Line og Mie

Den ons. 12. dec. 2018 kl. 13.32 skrev Lisbet Aagaard Hansen <lihan@orifarm.com>: Kære Mie Juel Ravn og Line Futtrup,

Tak for Jeres henvendelse.

Lacrofarm Junior er et generisk produkt hvor Movicol Junior er "originalproduktet". Når et originalprodukt udvikles foretages der kliniske studier der skal undersøge og kortlægge virkninger og bivirkninger. Generiske produkter godkendes uden at de kliniske studier der er foretaget for originalproduktet gentages. Det betyder at man for et generisk produkt alene skal vise at produktet optages i kroppen på tilsvarende måde som originalproduktet. Dermed forventes det at virkningen er den samme som for originalproduktet. Hvis der ikke er foretaget kliniske studier med børn kan brugen til børn heller ikke godkendes. Dette vil fremgå af produktets produktresumé. Et generisk produkt vil få godkendt det samme som originalproduktet. Fordi Movicol Junior ikke er godkendt til anvendelse til børn 0-2 år er Lacrofarm heller ikke.

Håber dette besvarer jeres spørgsmål. Ellers er I velkomne til at vende tilbage.

11.2.2019 Gmail - Lacrofarm til børn i alderen 0-2 år.

<https://mail.google.com/mail/u/0?ik=85c3dc9b0f&view=pt&search=all&permthid=thread-a%3Ar-8131717972734653156&simpl=msg-a%3Ar-5023...> 2/2

Med venlig hilsen Orifarm Generics A/S

Lisbet Aagaard Hansen Senior PV & RA Development Specialist, M.Sc. Cell Biology

Orifarm Generics A/S

Energivej 15

POB 69

DK-5260 Odense S

www.orifarm.com

Bilag 3

FW: Movicol til børn alderen 0-2 år. 1 meddelelse Kate Petersen <KPetersen@norgine.com> 13. december 2018 kl. 10.42 Til: "linemohl@gmail.com" <linemohl@gmail.com> Cc: "miejuelravn@gmail.com" <miejuelravn@gmail.com>, Medical Info Nordic <MInfoNordic@norgine.com>
Hej Mie Juel Ravn og Line Futtrup

Tak for jeres mail vedrørende MOVICOL Junior Neutral.

Produktet er ikke registreret til de helt små børn, da der aldrig er lavet studier med MOVOCOL på den aldersgruppe.

Men der bliver i øjeblikket arbejdet på at sænke den nederst aldersgruppe fra 2 år til 6 måneder. Dette vil ikke ske via studier på under 2 år, men, sædvanlig vis, via erfaringer (verden over) og indberetninger af Special Situations (off-label indberetninger til EudraVigilance, i dette tilfælde 'brug til børn under 2 år') og kontrol af eventuelle Adverse Event indberettet samme sted.

I er velkommen til at kontakte os igen, Hvis vi kan hjælpe yderligere

Med venlig hilsen

Kate Petersen Senior Medical Officer Norgine Lyskaer 1, 3 2730 Herlev Denmark Telephone: +4533170407
Mobile: +4525100126 Fax: +4533170401 E-mail: kpetersen@norgine.com www.norgine.com

From: Medical Info Nordic Sent: 12. december 2018 14:58 To: Mogens Gisselbaek; Kate Petersen; Karina Morell Subject: FW: Movicol til børn alderen 0-2 år.
11.2.2019 Gmail - FW: Movicol til børn alderen 0-2 år.
<https://mail.google.com/mail/u/0?ik=85c3dc9b0f&view=pt&search=all&permthid=thread-f%3A1619729203899636235&simpl=msg-f%3A16197292...> 2/3

From: Gitte Hvid On Behalf Of Info Norgine Denmark Sent: Wednesday, December 12, 2018 1:58:09 PM (UTC+00:00) Dublin, Edinburgh, Lisbon, London To: Medical Info Nordic Subject: FW: Movicol til børn alderen 0-2 år.

Gitte Hvid Adm. & Sales Assistant Norgine Lyskaer 1, 3 2730 Herlev Denmark Telephone: +4533170791
Mobile: +4525100116 Fax: +4533170401 E-mail: ghvid@norgine.com www.norgine.com

From: Line Maria Møhl [mailto:linemohl@gmail.com] Sent: 12. december 2018 11:55 To: Info Norgine Denmark <INorgineDenmark@norgine.com> Cc: Mie Juel Ravn <miejuelravn@gmail.com> Subject: Movicol til børn alderen 0-2 år.

Hej.

Vi er to læger under uddannelse til speciallæger i almen medicin. I forbindelse med vores uddannelse er vi ved at lave en forskningstræningsopgave. Vi skiver om brugen af Movicol (Polyethylen glycol 3350) i

behandlingen af forstoppelse ved børn i alderen 0-2 år. Vi har erfaret at Movikol og lignende produkter i høj grad anvendes på de pædiatriske afdelinger til at behandle de helt små børn for forstoppelse. Dette på trods af, at det ikke er registreret til brug hos børn under 2 år.

Vi vil gerne høre hvorfor at det ikke er registreret til denne aldersgruppe?

Med venlig hilsen

Mie Juel Ravn og Line Futtrup

Bilag 4

Henvendelse vedrørende Movikol 2 meddelelser Runa Vavia Fenger <RVFE@dkma.dk> 13. december 2018 kl. 14.30 Til: "linemohl@gmail.com" <linemohl@gmail.com>, "miejuelravn@gmail.com" <miejuelravn@gmail.com> Cc: Elisabeth Penninga <ELP@dkma.dk>, MED Lægevagt <MED-laegevagt@dkma.dk>, Runa Vavia Fenger <RVFE@dkma.dk>
Kære Mie Juel Ravn og Line Futtrup

Tak for jeres henvendelse om Movikol til børn under 2 år. Vi går ud fra, at jeres henvendelse drejer sig om Movikol Junior, der er godkendt til børn i alderen 2-11 år.

Som udgangspunkt godkendes lægemidler udelukkende til den specifikke indikation i den specifikke aldersgruppe, som en producent søger godkendelse til. Når en producent indsender en ansøgning om markedsføringstilladelse af et givent produkt, skal ansøgeren således præcisere, hvilken indikation, de søger om, og hvilken patientgruppe de søger til (herunder om der søges en indikation til børn og unge). Når denne ansøgning er indkommet, vil Lægemiddelstyrelsen og tilsvarende styrelser i andre EU-lande vurdere, om der er tilstrækkelig dokumentation for effekt og sikkerhed af det givne lægemiddel i den ansøgte indikation inkl. specifikke aldersgrupper. I denne vurdering indgår, om der er en større gavnlige effekt af lægemidlet sammenlignet med potentielt skadelige effekter (dvs. at der skal være en positiv benefit-risk vurdering). Er dette tilfældet, vil man give godkendelse til markedsføring af lægemidlet i den søgte indikation.

Mange producenter vælger slet ikke at søge om indikation hos børn under 2 år. Men hvis producenten søger om indikationen hos børn under 2 år, kræver det naturligvis tilsvarende studier i børn 0-2 år med samme behov for at dokumentere effekt og sikkerhed som i ældre aldersgrupper. Dette kan være et krævende og fordyrende trin for producenten.

I Produktresumeeet vil man kunne se, hvilke aldersgrupper et produkt er godkendt til (pkt. 4.1 i Produktresumeeet) – (se www.produktresume.dk). Generelt må læger gerne anvende og udskrive lægemidler uden for de indikationer (inkl. aldersgrupper), der er nævnt i Produktresumeeets pkt. 4.1, men principielt vil dette være såkaldt off-label brug.

Af fortroligheds hensyn kan Lægemiddelstyrelsen som udgangspunkt ikke oplyse noget om hvilke studier og vurderinger, der ligger til grund for enkelte lægemidlers godkendelse. Såfremt I ønsker specifikke oplysninger om Movikol, må I sende en ansøgning om aktindsigt med en uddybning af præcis, hvilke informationer der søges. Lægemiddelstyrelsen vil så vurdere om den ønskede information falder indenfor eller udenfor hvad offentlighedsloven giver hjemmel til at videregive oplysninger om. Information om aktindsigt kan findes via dette link: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/om/kontakt/soeg-aktindsigt/>.

Såfremt I har bekymringer vedrørende sikkerheden omkring brugen af et lægemiddel, vil vi opfordre jer til dels at specificere bekymringen i en særlig mail herom, og/eller dels at indberette bivirkninger via det normale indberetningssystem, som kan findes via dette link: <https://blanket.laegemiddelstyrelsen.dk/forms/hcpform/reactions/>.

I er naturligvis velkomne til at henvende jer igen, gerne i denne mailtråd, hvis I har uddybende eller andre spørgsmål, som ovenstående ikke besvarer. Med venlig hilsen,








11.2.2019 Gmail - Henvendelse vedrørende Movikol

<https://mail.google.com/mail/u/0?ik=85c3dc9b0f&view=pt&search=all&permthid=thread-f%3A1619743550010908562&simpl=msg-f%3A16197435...> 2/2

Runa Vavia Fenger
Afdelingslæge, PhD
Senior Medical Officer, PhD
T (m) +45 93 51 86 10
Mail: rvfe@dkma.dk

Lægemiddelstyrelsen
Medicinsk Evaluering og Biostatistik
Danish Medicines Agency
Medical Evaluation and Biostatistics
T +45 93 51 86 10
dkma@dkma.dk

BRISTOLSKALAEN for afføringstyper

Type 1		Separate hårde klumper der ligner nødder.
Type 2		Pølseform men med klumper.
Type 3		Ligner en pølse men med revner på ydersiden.
Type 4		Ligner en pølse eller orm, smidig og blød.
Type 5		Bløde Klumper med skarpe kanter (let at få ud).
Type 6		Iturevne småstykker.
Type 7		Vandig uden klumper kun væske.

Navn:.....

Ugedag	Antal poser	Afføring		Ugedag	Antal poser	Afføring	
Antal				Type*			
Ma				Ma			
Ti				Ti			
On				On			
To				To			
Fr				Fr			
Lø				Lø			
Sø				Sø			
Ma				Ma			
Ti				Ti			
On				On			
To				To			
Fr				Fr			
Lø				Lø			
Sø				Sø			

* Bristolskalaen