

# **Forskningstræningsopgave for almen medicin**

**Hold 37**

**4. april 2018**

## **Obstipation hos småbørn**

**Et litteraturstudie af**

**Maria Kratmann Pedersen, Sabina Ingeborg Nielsen og Mette Hjerrild**



## Indholdsfortegnelse

Formål.....	3
Metodeafsnit.....	6
Resultater .....	7
Diskussion.....	14
Anbefalinger .....	21
Litteratur og referenceliste .....	22
Bilag .....	23

## Formål

Hvordan defineres funktionel obstipation hos børn?

Hvornår er der indikation for medicinsk behandling?

Hvilke præparater og i hvilke doseringer?

## Baggrund

Funktionel obstipation dvs. obstipation uden underliggende organisk sygdom er en hyppig tilstand hos børn i alle aldre. Prævalensen blandt børn under to år er ca. 3% i DK og omkring 20% af alle børn i alderen 4-18 år har på et eller andet tidspunkt været obstiperet. Grænserne for normal afføringshyppighed og afføringskonsistens er vide og afhænger bl.a. af alder og ernæring.<sup>1</sup> Funktionel obstipation kan foruden de åbenlyse symptomer som hård afføring, smerter ved defækation også give anledning til andre symptomer, som ikke altid sættes i forbindelse med obstipation. Disse symptomer kan eksempelvis være mavesmerter, (overløbs) diarre, inkontinens og fækal inkontinens. Funktionel forstoppelse kan have stor betydning i forhold til børns velbefindende, både i forhold til ovennævnte, men også i forhold til humør og selvværd. Opmærksomheden på diagnosen bør jvf. ovennævnte være stor og diagnosen bør stilles, når den kan, så relevant behandling kan initieres.

Der er udfærdiget et diagnostisk redskab : ROM IV kriterierne til at definere obstipation hos børn. ROM IV kriterierne definerer ved hjælp af tilstedeværelse af bestemte kliniske symptomer i tilstrækkelig antal , hvornår der er tale om obstipation hos børn.<sup>2</sup>

---

### Funktionel obstipation, Rom IV kriterier

Børn  $\geq$  4 år. Rom IV, H3a. Opfyldelse af minimum to kriterier mindst en gang om ugen i en måned hos et barn med udviklingstrin på mindst fire år. Kriterierne for colon irritable må ikke være opfyldt.

1. To eller færre afføringer på toilet pr. uge
2. Mindst 1 episode med fækal inkontinens pr. uge
3. Historie med retentiv adfærd eller ekstrem viljebestemt tilbageholdelse af afføring
4. Historie med smertefulde eller hårde afføringer
5. Tilstedeværelse af større fækal udfyldning i rektum
6. Historie med afgang af større mængder afføring, der kan blokere toilettet

Spædbørn og børn under 4 år. Rom IV, G7. Opfyldelse af minimum to kriterier i en måned hos et barn under 4 år eller med et udviklingstrin under 4 år.

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

Hos toiletrænede børn under 4 år findes følgende tillægskriterier

1. Mindst 1 episode med fækal inkontinens pr. uge
2. Historie med afgang af større mængder afføring, der kan blokere toilettet

Behandling af funktionel forstoppelse hos børn består af fire elementer:

1: Undervisning; Årsag til obstipation, behandlingsprincipper, virkningsmekanisme af medicin og toiletræning.

2: Udtømning; Vigtigt ikke at underdosere, mangelfuld udtømning giver dårligt behandlingsresultat.

3: Vedligeholdelsesbehandling; Dosis nedtrappes til En daglig blød, formet, smertefri afføring. Mindst tre måneders behandling.

4: Follow-up; Problemer med dosering af antiobstipationsbehandling, individuel plan for seponering af antiobstipationsbehandling behandling.<sup>1</sup>

Udtømning og vedligeholdelsesbehandling er medicinsk behandling med laksantia. De forskellige typer laksantia kan overordnet inddeles i tre kategorier: Osmotisk virkende laksantia, peristaltik fremmende laksantia og lokalt virkende laksantia.

Osmotisk virkende laksantia virker som navnet antyder det ved, at ikke absorberbare stoffer tilføres tarmen per os og vand trækkes grundet osmose ud i tarmen, hvormed fæces blødgøres. Eksempler på osmotisk virkende laksantia er polyethylenglycol (PEG) og lactulose. PEG trækker via osmose vand ud tarmen. Fæces blødgøres og det øgede indhold i tarmen stimulerer via neuromuskulære baner colonmotiliteten. PEG absorberes stort set ikke, det der evt. absorberes udskilles med urinen. <sup>3</sup>

Lactulose er et syntetisk disaccharid, der ikke absorberes, men i tyktarmen nedbrydes til fedtsyrer og gasser. Resultatet er et fald i pH og en stigning i det osmotiske tryk, hvormed der trækkes vand ud i tarmen, fæces blødgøres og colonmotiliteten øges. <sup>3</sup>

Peristaltikfremmende laksantia virker direkte stimulerende på tarmmotorikken. De virker desuden hæmmende på absorption af vand og salte fra tarmen, de virker stimulerende på sekretionen til tarmen, og dermed blødgøres fæces. <sup>4</sup>

Lokalt virkende laksantia tilføres per rectum og dets effekt er baseret på to principper. Dels blødgøring af ophobet og indtørret afføring i rectum, dels fremkaldelse af en defækationsrefleks ved stimulation af nerverne i rectumslimhinden. Nervestimulationen aktiveres ved udspiling af rectumampullen og/eller påvirkning af slimhinden med eksempelvis hypertoniske stoffer. Et eksempel på lokalt virkende laksantia er klyx.<sup>4</sup>

Under vores ophold på børneafdelingen i Herning har vi oplevet mange børn henvist fra egen læge under diagnosen obstipation. Vi har oplevet, at en del af de børn kunne afsluttes efter et eller to besøg efter intensivering af allerede startet relevant behandling. Hos de helt små børn, der henvises under diagnosen forstoppelse, er det vores opfattelse, at der i praksis fortsat eksisterer en opfattelse af, at lactulose er førstevalg i obstipationsbehandling hos småbørn.

I forløbsbeskrivelsen for obstipation og fækalinkontinens hos børn, region midtjylland fremgår det ikke entydigt, hvilket præparat, PEG eller lactulose, der bør være førstevalg i behandlingen af obstipation hos børn. På promedicin ses det, at PEG ikke anbefales til børn under to år med kronisk obstipation og heller ikke til børn under fem år med refraktær obstipation. Desuden er det anført, at maximal døgndosis til børn er fire enkeltdosisbeholdere. Lactulose er jf. promedicin godkendt til behandling af forstoppelse hos børn -også spædbørn.

I lægehåndbogen beskrives PEG som førstevalg ved behandling af funktionel obstipation hos børn over to år, mens der udelukkende anført lactulose som behandling af obstipation hos børn under to år.

På dansk pædiatriatisk selskabs hjemmeside, er det anført, at der mangler evidens for brugen af PEG til børn under seks måneder.

Det er vores formodning at mange henvisninger til børneambulatoriet pga. obstipation kunne undgås, hvis de praktiserende læger kendte mere til den optimale opstipationsbehandling. Det synes derfor hensigtsmæssigt, om der kunne udarbejdes en behandlingsalgoritme for behandling af obstipation hos børn i almen praksis.

Formålet med vores opgave er derfor via literaturgennemgang at definere, hvornår der er tale om obstipation hos børn, hvornår der er indikation for medicinsk behandling og når der er det, hvilket præparat der så i givet fald er førstevalg. Om muligt forsøges udviklet en guideline til obstipationsbehandling af børn inkl. børn under to år til almen praksis.

## Metodeafsnit

Vores primære litteratursøgning foregik på PubMed. Vi lavede to overordnede søgninger på PubMed, hvor følgende søgestrategier blev anvendt.

1.søgning:

I Pubmed blev der søgt med 'constipation'+ 'treatment' i en avanceret søgning, hvor kun engelsksprogede artikler omhandlende infans (dvs. birth-23 months) og publiceret indenfor de sidste fem år blev medinddraget. Dette ledte til 218 artikler.

Herefter indsnævrede vi søgningen til kun at indbefatte hhv reviews, hvilket ledte til 46 artikler og 'clinical trials', hvilket ledte til xx artikler. Ud fra titel og evt abstract, frasorterede vi artikler som omhandlede ikke-funktionel obstipation f.eks. cancer, Hirshbrung, epilepsi. Vi frasorterede også artikler som var for brede i forhold til emnet f.eks. artikler som omhandlede behandling af flere emner inden for gastroenterologien f.eks. reflux, obstipation samt diare behandlet i en artikel. Vi ekskluderede også ikke-medicinsk behandling eksempelvis probiotika, behandling hos kiropraktor og forskellige former for modermælksersatning.

Herefter var der hhv. fire tilbage (reviews) (hvoraf en blev frasorteret pga. ældre dato ift. en nyere artikel lavet over samme emne og af samme forfattere) og tre artikler tilbage (clinical trials) . Vi besluttede dog at inkludere den frasorterede artikel alligevel, da vi fandt ud af, at den frasorterede artikel specifikt omhandlede børn under fire år, mens den nyere artikel omhandlede børn helt op til 18 år.

clinical trials

Samme søgeord er valgt som i første søgning, men istedet for reviews er valgt 'clinical trials', hvilket ledte til 218 artikler.

Samme eksklusionskriterier som i 1. søgning, hvilket ledte til fire artikler.

Vi har ud over nævnte litteratur søgt information i forhold til vores baggrundsafsnit på praksisrelevante hjemmesider. Vi har anvendt forløbsbeskrivelser og vejledninger i forhold til funktionel obstipation hos børn. De hjemmesider vi har anvendt er lægehåndbogen, sundhed.dk (forløbsbeskrivelser), dansk pædiatrisk selskab. Vi har fundet oplysninger om PEG, lactulose og klyx på produktresume.dk

Foruden opslag på hjemmesider har vi kontaktet redigeringsansvarlige på dansk pædiatrisk hjemmeside, redigeringsansvarlig på lægehåndbogen ligesom vi har rettet henvendelse til lægemiddelstyrelsen.

## Resultater

Artikler der omhandler problemer med definitioner og outcomes i den foreliggende forskning:

**‘Reporting outcome measures of functional constipation in children from 0 to 4 years of age’ 2015<sup>5</sup>** er et review, hvor forskningsspørgsmålet er, hvorvidt definitioner og outcome er veldefinerede i randomiserede, kontrollerede studier omhandlende børn mellem nul og fire år med funktionel obstipation. Der er søgt i Medline, Embase og Cochrane Central Register of controlled Trials på infant, newborn, constipation, encopresis, FI og functional gastrointestinal disorder. Inklusionskriterierne: studierne skulle være RCT, skulle omhandle børn  $\leq$  fire år med funktionel obstipation, der skulle være en definition på obstipation og artiklen skulle være skrevet på engelsk. Eksklusionskriterierne: organiske årsager til obstipation. Resultatet var fem artikler med i alt 371 børn. 1 Studie er fra primær sektoren. De øvrige fra sygehusregi. Reviewet viser, at der blandt de fem inkluderede RCTer var fire forskellige definitioner på obstipation. I tre studier var primær outcome defæktationsfrekvens og i de to øvrige mavesmerter/palpabel fæces i ampullen i den ene og grædeepisoder i den anden. Konklusion på studiet er, at der ikke er konsensus omkring hvilke definitioner og outcomes, der anvendes.

**‘Reporting outcome measures of functional constipation in children - a systematic review’ 2016<sup>6</sup>** Samme forskningsspørgsmål som ovenstående, men omhandlende børn 0-18 år. Der er søgt i samme databaser som ovenfor, men anvendt søgeordene child, constipation, encopresis, fecal inkontinens og functional gastrointestinal disorder. Der inkluderes ialt 45 artikler med 4210 børn og unge. Hovedparten af studierne er fra sygehusregi, ingen fra primær sektoren og seks studier angav ikke setting. 22 forskellige definitioner på obstipation blev anvendt. 17 brugte ROM III kriterier, 13 modificerede ROM III kriterier. De øvrige studier anvendte ROM II kriterier eller modifikationer heraf eller egne kriterier.

30 af studierne angav mindst et primær outcome. I 17 studier var primær outcome behandlingssucces, hvoraf 69 % af disse angav deres definition på behandlingssucces. Primær outcome i 12 studier var defæktationsfrekvens og i otte studier var det frekvensen af fækal inkontinens.

Konklusionen af denne artikel er som i den ovenstående, at der ikke er konsensus omkring definitioner og outcomes de inkluderede studier imellem og forfatterne foreslår udvikling af Core Outcome sets (COS), så man bedre kan sammenligne de forskellige undersøgelser.

Studier som primært omhandler behandling af obstipation hos børn

**Review 'Approach to Constipation in Children'. 2016**<sup>7</sup> Artiklen er skrevet af indiske speciallæger i pædiatri. Forskningsspørgsmålet er ikke klart defineret, men i indledningen nævnes at der er sparsom med litteratur og mange misforståelser omkring obstipation i Indien. Reviewet angiver ikke, hvilke studier der inkluderet, men der gives løbende referencer i løbet af artiklen.

Mht resultater konkluderede reviewet følgende:

1. Alene ud fra en grundig anamnese og klinisk undersøgelse (inkl. digital rectalundersøgelse) kan diagnosen funktionel obstipation stilles. Dette med forudsætning af, at der ikke er nogen 'red flags' dvs tegn på ikke-funktionel obstipation eksempelvis blodig diaré, feber, opkast, analstenose, dårlig trivsel eller en tom uudsiplet rectum.

2. Den bedste behandling af obstipation er en evt initial udtømming af ophobet afføring efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling via afføringsmidler, modificering af føde (mere fiberholdig kost og større væskeindtag) samt toiletræning. Artiklen fremhæver, at det er vigtigt med en præcis behandlingsplan som inkluderer tæt opfølgning mhp evt medicinjustering: 1 x mdr til regelmæssig afføring, herefter hver 3.mdr i 2 år og herefter 1 x årligt, med gradvis aftrapning. Målet for vedligeholdelsesbeh er at have 1-2 bløde afføringer dgl uden smerter eller inkontinens.

Delkonklusion: som afføringsmiddel anbefaler artiklen afføringsmiddel per os fremfor medicin per rectum til spædbørn og ydermere er 1.valg blandt p.o. afføringsmidler PEG uden elektrolytter med begrundelsen at der er færre bivirkninger såsom luft i maven og mavesmerter. Ydermere anføres det, at lactulose bliver mindre effektiv ved ændringer i tarmfloraen ift PEG.

3. I de fleste tilfælde af funktionel obstipation er det nødvendigt med flere måneders varighed af vedligeholdelsesbehandling og nogle gange år. Dette forklares bl.a. ud fra, at det tager mindst 3 mdr for en udvidet rectum at genvinde sin funktion.

**'Osmotic and stimulant laxatives for the management of childhood constipation' 2016**<sup>8</sup> er et cochrane review, der inkluderer 25 RCT med ialt 2310 patienter i alderen 0-18 år. 14 af disse studier er vurderet til at være i stor risiko for at være biased pga. dårlig blinding, inkomplette outcome data og selektiv rapportering. Reviewet omhandler bl.a. PEG vs placebo, PEG vs lactulose og "milk of magnesia"<sup>note</sup>, som vi har valgt at fokusere på. PEG højdosis (0,7 mg/kg) vs lavdosis PEG (0,3 mg/kg) behandles også i reviewet, men da den fulde artikel om PEG højdosis vs lavdosis er inkluderet i vores litteratursøgning, vil denne blive beskrevet selvstændigt. Herudover omhandler cochrane reviewet effekten af forskellige andre stoffer: fiber mix, Senna (plante, intet dansk navn), guargummi, flaxseed (sennepsplante) og flydende parafinolie.

I ingen af studierne blev der påvist bedre effekt af lactulose end andre undersøgte stoffer. Cochrane reviewet har ikke medtaget undersøgelser med lactulose vs placebo.



Cochrainestudiet vurderer, at PEG præparater kan være mere effektive end placebo, lactulose og “milk og magnesia”, men at “overall quality” af evidensen er enten lav eller meget lav. Det vurderes endvidere, at der er evidens for effekt af paraffinolie. Konklusionen bliver, at der er behov for flere undersøgelser til at evaluere optimal dosis og langtidsbrug af PEG samt yderligere undersøgelse af effekten af paraffinolie.

### ***PEG versus placebo***

Der er medtaget 2 studier (Nurko 2008, Thomson 2007) med ialt 101 patienter, hvor der er brugt data for 0,8 g/kg PEG. Der er lavet metaanalyse på frekvens af defækation. Mean difference (MD) var 2,61 defækationer per uge (95% CI: 1,15-4,08) af PEG over placebo. Kvaliteten af evidensen blev vurderet lav pga. få patienter og data-inkonsistens.

I begge inkluderede studier var der højere frekvens af fækal inkontinens i PEG grupperne, men der var ikke sufficente data til at lave meta-analyse.

Der blev ikke rapporteret om alvorlige bivirkninger i PEG-gruppen i nogen af studierne, men i placebo-grupperne oplevede 8 % af patienterne alvorlig omend ikke-signifikant ‘adverse effect’ i form af indlæggelse pga afføringsstop og forværring i affektiv, bipolar sindslidelse. Mindre bivirkninger såsom flatulens, mavesmerter, kvalme, diarre og hovedpine forekom hyppigt, men der var i begge studier ikke forskel på incidensen i PEG- og placebo-gruppen.

### ***PEG versus lactulose***

Der var data fra 7 studier, hvoraf et blev ekskluderet fra meta-analyse (Wang 2007) pga. manglende data.

Effekten på afføringsfrekvensen var heterogon i studierne, men der blev fundet en statistisk signifikant forskel til fordel for PEG over lactulose med en MD på 0,7 afføringer per uge. Kvaliteten af evidensen for bedre effekt af PEG over lactulose var meget lav pga. inkonsistens og stor risiko for bias: dårlig blinding og selektiv reportering.

I 4 studier (304 patienter) var der data på, hvor mange patienter der under behandlingen, havde behov for “additional therapy”: 18 % af patienter i PEG gruppen og 31 % i lactulose gruppen. Grade analyse indikerende, at evidensen for dette outcome var lav pga høj risiko for bias pga dårlig blinding. Der var ikke signifikant forskel i andelen af patienter, der oplevede mindst 1 bivirkning: 37 % af PEG patienterne oplevede mindst 1 bivirkning sammenlignet med 45 % i lactulose gruppen.

### ***PEG versus Milk of Magnesia***

Der var data fra 4 studier (261 patienter). Metaanalyse på afføringsfrekvens efter 4 uger, viste ingen signifikant forskel i defæktationsfrekvens. 1 studie blev vurderet som mindre validt og efter ekskludering af dette var der signifikant bedre effekt af PEG end Milk of magnesia med en MD for defæktationsfrekvens på 0,69 defækation per uge, men Grade analyse viste lav kvalitet af evidensen for dette.

Én alvorlig adverse event blev rapporteret i form af en allergisk reaktion i PEG gruppen. Der var ikke data til at lave metaanalyse på mindre bivirkninger, men i et studie blev der rapporteret om statistisk signifikant forskel i andelen af patienter der fik diarre i “milk of magnesia”- gruppen i forhold til PEG gruppen.

### ***Lactulose versus Milk of Magnesia***

I et studie med 50 patienter, blev der set en statistisk signifikant forskel i defækationsfrekvens efter 5 uger til fordel for Milk of Magnesia (MD 1,51 95%CI 0,39-2,63). Grade analyse viste lav kvalitet af evidens for dette pga. få patienter og stor risiko for bias. Der var ikke signifikant effekt af andelen af patienter der havde behov for yderligere terapi i behandlingsperioden. Der er ingen oplysninger om, hvorvidt der var signifikant forskel i andelen af bivirkninger i de to grupper.

### **‘A randomised, double-blind study of polyethylene glycol 4000 and lactulose in the treatment of constipation in children.2014.’**

er et thailandsk studie med 88 børn i alderen 12 til 36 måneder udvalgt fra 2 forskellige hospitaler. Inklusionskriterierne var børn der opfyldte de “modificerede Rom II kriterier” med enten  $\leq 2$  defækationer per uge eller knoldede, hårde afføringer, smertefuld defækation eller havde fækal inkontinens i mindst 3 måneder. Eksklusionskriterierne var organisk mavesygdom, tidligere gastrointestinal kirurgi, mistanke om gastrointestinal obstruktion, allergi over for PEG/lactulose og andre bagvedliggende organiske årsager som kunne tænkes at påvirke testresultatet. Patienterne blev set 4. gange i løbet af forsøgsperioden, og behandlingen blev givet som enten 3,3 g lactulose/dag eller 8 g PEG/dag uafhængig af vægt fordelt på 2 doser dagligt. Hvis en patient ikke fik en dosis “study-drug”, skulle årsagen noteres.

Børn med fækal inkontinens fik klyx før forsøgsperiodens start, og det blev accepteret, at forældrene gav klyx under forsøgsperioden, hvis der ikke var afføring i 3 døgn. Mangesium, fiberprodukter og paraffinolie måtte ikke bruges i forsøgsperioden.

*Primær outcome* var antal afføringer før behandlingen sammenlignet med efter 4 ugers behandling:

Lactulose-behandlede børn: fra 0,7 aff/dag til 0,8 aff/dag uge 4

PEG-behandlede børn: fra 0,5 aff/dag til 1,1 aff/dag uge 4.

Ved subgruppe-analyse var forskellen i resultaterne fra de 2 hospitaler ikke signifikant.

*Sekundær outcome:* der var signifikant større forbedring af afføringskonsistensen i PEG-gruppen ift. lactulose-gruppen ( $p = 0,0012$ ) RR: 1,27. Der var signifikant større forbedring af defækationsmerter hos de PEG behandlede børn sammenlignet med de lactulosebehandlede børn ( $p = 0,001$ ) RR: 1,35. Ingen påvist forskel i mavekræmper, flatulens eller anal-irritation de 2 grupper imellem.

2 alvorlige 'adverse effects' blev rapporteret i PEG gruppen og 1 i lactulose gruppen. Ingen af disse blev vurderet at have noget med behandlingen af gøre. 2 mindre 'adverse effects' i PEG gruppen (opkastning og diarre samt opkastning i forbindelse med sinuit) og ingen i lactulosegruppen førte til seponering af behandlingen.

#### **'Polyethylene Glycol 4000 for treatment of Functional Constipation in Children' 2015<sup>10</sup>**

Formålet med det randomiserede kliniske studie var at sammenligne effektiviteten og sikkerheden ved hhv. lav (0,3 g/kg) og høj dosis (0,7 g/kg) PEG til vedligeholdelsesbehandling af børn med funktionel obstipation behandlet på en pædiatrisk afdeling i Warsawa. 90 ud af 92 børn med diagnosen funktionel obstipation ud fra ROM III kriterierne, og med en gennemsnitsalder på 3,7 +/- 2.1 år, fuldførte studiet, som blev evalueret efter 6 uger. Ved < 3 afføringer per uge eller  $\geq 3$  per dag i løbet af studiet skulle behandlingen justeres.

En given behandlingssucces var på forhånd defineret ud fra kriterierne  $\geq 3$  afføringer/uge samt ingen fækal inkontinens i den sidste uge af interventionen. Studiet viste behandlingssucces ved begge doser af PEG: lav dosis: 41/46 vs højdosis: 43/44, RR 0.9, 95% CI 0,78-1,03 dvs. ingen statistisk signifikant forskel på behandlingssucces blandt de to grupper. Dog viste en per-protokol analyse en grænse-signifikant reduceret sandsynlighed for behandlingssucces ved lav dosis PEG sammenlignet med høj dosis PEG: 24/29 vs 36/36, RR 0,82, CI 0,7-0,97. Der beskrives en tendens til at patienterne i lavdosis PEG-gruppen havde mere brug for dosis-ændring end højdosis PEG gruppen (17/46 vs 8/44 ; RR 2,0 95 %CI 1,0-4,2) samt tendens til, at flere børn i lavdosis PEG-gruppen havde smertefulde defækationer efter 6 uger end højdosis PEG gruppen (11/46 vs 0/44 ; RR 22 95 %CI 1,3-362).

Der blev ikke fundet statistisk signifikant forskel i bivirkninger ved hhv. lavdosis og højdosis. Og begge doser viste sig sikre at anvende til børn da der ikke var rapporteret alvorlige bivirkninger.

#### **'Prucalopride is no more effective than placebo for children with functional constipation' 2014.<sup>11</sup>**

Studiets formål var dels at undersøge effekten af prucalopride vs. placebo hos børn med funktionel obstipation i alderen fra 6 mdr til 18 år og dels at undersøge, om behandling med prucalopride af børn i samme aldersgruppe er en sikker behandling.

Studiet er delt i to. Først et randomiseret, placebo-kontrolleret, dobbelt-blindet, multicenter studie, hvor prucalopride sammenholdes med placebo. Derefter et 16 ugers "open label" studie, hvor prucalopride som langtidsbehandling vurderes overfor PEG. 213 børn blev inkluderet i første del af studiet. 106 i prucalopride gruppen og 107 i placebo gruppen.

I anden del af studiet blev der inkluderet 197 børn (alle havde været med i første del af studiet) anden del af studiet var et "open-label" forsøg på 16 uger. Børnene blev randomiseret til 98 i prucalopride gruppen og 99 i PEG gruppen.

I første del af studiet var andelen af patienter, der opnåede primær respons (defineret som > 3 defækationer ugentligt og < 1 episode af fækalinkontinens i behandlingsuge 5-8) ens for prucaloprid- (17,0%) og placebo-gruppen (17,8%). En ikke-signifikant højere andel af patienter i prucaloprid-gruppen, med børn mellem 12 og 18 år, opnåede primær respons (prucaloprid 18,5 %; placebo :14,8 % p= 0,38). I de øvrige aldersgrupper var der ikke forskel. Hos patientene < 4 år (prucaloprid: 11,1%; placebo: 15,4%, p= 0,73) eller > 4 år < 12 år (prucaloprid: 19,2%; placebo: 20,4%, p= 0,88). Der ikke set signifikant forskel i ændringen af antallet af defækationer per uge imellem prucaloprid- og placebo-gruppen (+1,5 vs 1,0 p = 0,16). Ved afslutningen af første del af studiet var andelen af patienter, der vurderede deres obstipation som alvorlig eller meget alvorlig, ens i de to gruppen (prucaloprid:43,7% og placebo: 48,3%). Flere patienter i prucaloprid-gruppen end i placebo-gruppen (36,9 % vs. 23,3 % (ikke angivet om dette er signifikant)) vurderede deres behandling til at være fra "noget effektiv" til "ekstrem effektiv".

Efter de 16 ugers "open label" behandling vurderede 40,2 % af patienterne i prucaloprid-gruppen deres obstipation som alvorlig mod 28,0 % i PEG-gruppen, p =0.0003. 39,2 % af patienterne i prucaloprid-gruppen beskrev deres behandling som værende 'noget til ekstrem effektiv' mod 67,7 % i PEG gruppen p< 0,0001. Patient rapportering om bivirkninger indikerer ingen forskel mellem de to grupper.

**'Free fatty acid suppositories are as effective as docusate sodium and sorbitol enemas in treating constipation in children' 2016.**<sup>12</sup> Formålet med undersøgelsen var at sammenligne effekten af suppositorier, der indeholder frie fedtsyrer med klyx. Studiet foregik på 'the pediatric emergency department of Landspítali University Hospital, Iceland', hvor alle børn mellem 1 år og 17 år, der fik stillet diagnosen obstipation mellem oktober 2011 til juli 2012, blev inviteret til at være med i undersøgelsen. Studiet blev udført som et randomiseret, kontrolleret, enkeltblindet, dosis-responsstudie. Det primære end point var effektivitet af suppositorier vs. klyx og det sekundære end point var sikkerhed heraf. Lægerne der behandlede patienterne var blindede, mens de sygeplejerskerne der administrerede behandlingen, ikke var blindede. I studiet blev inkluderet 80 børn, hvor 3 udgik af ikke-medicinske årsager. Børnene blev randomiseret til enten studiegruppe med 44 børn eller kontrolgruppe med 33 børn. Studiegruppen blev delt i to, og forsøget blev udført i to faser. Lavdosis FFA 23 børn, højdosis FFA 21 børn. Forsøget var tofaset, dvs. der blev først lavet forsøg med lavdosis FFA vs. klyx og først efter sikkerhedsverificering af lavdosis FFA blev der givet højdosis FFA til sidste gruppe. Klyx kontrolgruppen var den samme for begge grupper FFA.

Studiet bekræfter den lakserende virkning af FFA suppositorier. Høj-dosis suppositorier viste sig at have samme effekt som klyx i forhold til inducering af afføring og afhjælpning af symptomer. Suppositorierne er veltolererede og uden bivirkninger, så forfatterne foreslåer, at suppositorier med frie fedtsyrer kan være et godt additiv til obstipationsbehandling.

## Diskussion

Diagnosen funktionel obstipation kan stilles vha. grundig anamnese og objektiv undersøgelse ud fra gældende kriterier, aktuelt ROME IV. ROME kriterierne er gennem tiderne blevet justeret, bl.a. fordi implementering i klinisk praksis har været vanskelig og fordi der tidligere ikke var skelnet mellem obstipation hos småbørn < 4 år og større børn. Vi er under vores litteraturlæsning blevet opmærksomme på, hvor vigtigt det er, at samme definitioner/diagnostiske kriterier, outcomes og end points anvendes i forskellige studier omhandlende samme emne. Denne pointe udpensles i artiklen **'Reporting outcome measures of functional constipation in children from 0 to 4 years of age'**<sup>5</sup> og dens efterfølger **'Reporting outcome measures of functional constipation in children -a systematic review'**<sup>6</sup>. I førstnævnte studie er der kun inkluderet fem studier i undersøgelsen, hvorfor det kan diskuteres, om ikke in- og eksklusionskriterier har været for stramme i forhold til, at kunne give en nuanceret vurdering af definitioner og outcomes i den eksisterende litteratur omkring funktionel forstoppelse hos børn mellem 0 og 4 år. På trods af det lave antal studier, og fordi målet med studiet var at undersøge, hvorvidt der er konsensus omkring definitioner og outcomes, kan man efter vores mening alligevel anvende studiets konklusion, der afviser konsensus. Der er i de enkelte artikler, der er inkluderet i studiet, veldefinerede definitioner og outcomes, men definitioner og outcomes er ikke identiske artiklerne imellem. Studiet **'Reporting outcome measures of functional constipation in children - a systematic review'**<sup>6</sup> er lidt større end førstnævnte studie og bidrager til konklusionen om, at der i litteraturen er manglende konsensus af definitioner og outcomes.

På trods af at flere studier i vores litteraturgennemgang hver for sig kommer frem til signifikante resultater, viser det sig, at studierne bl.a. grundet den manglende konsensus i definition, outcomes og end points er svære at sammenligne. Når studierne er svære at sammenligne, bliver resultaterne i en metaanalyse mindre signifikante, hvormed evidensen ikke bliver overbevisende. Denne tendens er netop, hvad der gør sig gældende i cochrane-reviewet, der bl.a. konkluderer, at resultaterne tyder på, at der er bedre effekt af PEG end lactulose, men understreger, at kvaliteten af evidens er lav. Dette på trods af, at flere af de inkluderede studier var bestående af populationer, hvor antallet af forsøgspersoner var beregnet, så man populationerne imellem kunne forvente, at en forskel ville vise sig, ligesom også signifikante resultater ville kunne opnås.

Vigtigt for fremtidige studier er det, at der opnås konsensus omkring definition/outcomes og end points, hvormed der forhåbentligt kan laves stærke og overbevisende metaanalyser i fremtiden, hvilket vil styrke evidensen på området og lette udviklingen af kliniske guidelines.

Vi undrer os over, at evidensen i metaanalysen vurderes lav, når der i flere studier netop var beregnet, hvor mange, der skulle inkluderes, for at forskelle kunne detekteres og når der i flere af studierne hver især blev fundet signifikante resultater. Når man beregner studiepopulationer går man ud fra nogle antagelser om effekt, ofte vurderet ud fra effekt hos voksne og man kan overveje om effekten direkte kan overføres mellem børn og voksne - og hvis ikke, om det kan have medført bias.

Såfremt der i en given undersøgelse ikke findes klinisk forskel i resultater, er der to muligheder: enten er der ikke en reel klinisk forskel eller også er den kliniske forskel så lille, at den ikke kan detekteres i den population man har valgt til studiet. Det sidste leder til overvejelse om, at hvis der er så lille en forskel i effekt, hvornår er denne forskel i effekt så klinisk relevant? Det er vores opfattelse, at selv en lille forskel kan være meget relevant, hvis der eksempelvis er tale om akut, livstruende sygdom, hvor man ønsker størst mulig sandsynlighed for effekt og så få bivirkninger som muligt. Effekten holdes ofte op imod bivirkningsprofil, pris og compliance. Ved behandling af eksempelvis kronisk obstipation foretrækkes selvfølgelig også den behandling, der har den største effekt og mindste bivirkningsprofil. Er der tale om så lille en forskel, at det næppe har klinisk betydning, kan man argumentere for, at den lille forskel i effekt giver mulighed for større frihed i valg af præparat. Det kan have den fordel, at hvis man eksempelvis ikke opnår symptomfrihed for den enkelte patient med et givent præparat, kan man med ro i sindet forsøge behandlingsopstart med et andet præparat velvidende at de forsøgte præparater er næsten eller så godt som ligestående.

Et af vores formål med denne litteraturgennemgang var, at finde ud af *hvornår, der er indikation for medicinsk behandling af børn med funktionel obstipation*. Det korte svar er: når barnet opfylder ROME IV kriterierne. Men et vigtigt aspekt, som er fremhævet i **'Review 'Approach to Constipation in Children' er**<sup>7</sup>, at normal variation i afføringshyppighed og konsistens ofte kan føre til overdiagnostisering af forstoppelse. Desuden er der i samme artikel beskrevet signifikant forskel på afføringshyppighed per dag blandt 1 måned gamle babyer der hhv. ammes fuldt og babyer på mælkeerstatning: 4(0-9) vs. 1 (0-5) afføring per dag,  $p < 0,01$ . Desuden fremhæves det i artiklen, at mange børn (17- 40% af børn med funktionel obstipation) med ikke-velbehandlet obstipation vedbliver at være obstiperede i voksenalderen. Man kan selvfølgelig ikke vide, om de børn med ikke-velbehandlet opbstipation ville være helt opstipationsfri som voksne hvis de havde fået korrekt behandling som børn, men det synes logisk at antage, at en del af disse ville være symptomfri eller med færre symptomer, hvis de var blevet velbehandlet som børn. Med denne påstand understreges igen vigtigheden af hurtig og tilstrækkelig behandling af obstipation hos børn.

En væsentlig ulempe ved reviewet **'Approach to Constipation in Children'**<sup>7</sup> er, at artiklen flere gange ikke skelner mellem børnenes aldersgrupper. Således er det uklart, hvorvidt en given undersøgelse eller behandling kan anvendes til alle alderstrin eller ej. Der savnes desuden en oversigt over studierne i reviewet og en beskrivelse af, hvordan de er sammenlignet. Artiklen er fyldt med en masse påstande, men man er som

læser usikker på, hvor valide påstandene er. Og så er det en stor mangel, at der reelt ikke er et egentligt diskussionsafsnit.

Ift. *hvornår, der er indikation for medicinsk behandling af børn med funktionel obstipation*, bør man have i mente, at de fleste undersøgelser fra vores litteraturgennemgang er udført i hospitalssektoren, hvorfor der er tale om en selekteret gruppe af obstiperede patienter. Det er overvejende sandsynligt, at sværhedsgraden af obstipation er større i hospitalsregi end i almen praksis, hvorfor man kan gøre sig overvejelser om, hvorvidt sværhedsgraden af obstipation ved baseline har betydning for effekten af den medicinske behandling og dermed om behandlingsindikationen fra studierne afspejler populationen i almen praksis?

En helt anden overvejelse at gøre sig er, om de forskellige studier, og deres resultater kan overføres til danske børn i almen praksis. En del studier er lavet i Asien, og det er oplagt at overveje, om kost, genetik, motionsvaner mv. har betydning i forhold til udviklingen af funktionel obstipation og om samme har betydning for effekten af den medicinske behandling.

Det er ofte nødvendigt med langvarig behandling af funktionel obstipation. En svaghed i studierne i forhold til lang behandlingstid er studiernes follow-up tid. Langt de fleste studier har kort follow-up, et studie "akut behandling, et studie med langtids follow up på 16 uger. Øvrige studier 2-8 uger. Det kunne være interessant med langtidsstudier omhandlende langvarig medicinsk behandling af obstipation. En ulempe ved lang follow-up er, at der unægtelig vil være større risiko for, at resultaterne kan påvirkes af udefrakommende faktorer, ligesom der vil være større risiko for, at forsøgspersoner falder fra.

Det sidste formål med vores litteraturgennemgang var at finde ud af, *hvilke præparater og hvilke doseringer der var bedst til behandling af funktionel obstipation*:

Resultaterne i cochraine reviewet '**Osmotic and stimulant laxatives for the management of childhood constipation**'<sup>8</sup> tyder på, at der er bedre effekt af PEG end lactulose, men kvaliteten af evidens er lav. Resultaterne peger på, at der ikke er flere bivirkninger ved PEG end placebo, der er ikke signifikant forskel på bivirkninger mellem PEG og lactulose og der er ikke rapporteret om alvorlige behandlingsrelaterede bivirkninger ved nogen af præparaterne. Konklusionen må således være, at bivirkningerne er uden betydning for valg af præparat.

En anden vurdering findes i reviewet '**Approach to constipation in Children**'<sup>7</sup>, som beskriver en metaanalyse af 5 RCT. Her viste PEG sig mere effektivt end lactulose og med færre bivirkninger. Desuden konkluderede artiklen, at PEG er bedre end lactulose til langtidsbehandling, da lactulose over tid mister noget af sin virkning pga. ændringer i tarmfloraen. Desværre er aldersgrupperne i artiklen ikke veldefinerede.



Studiet **'A randomised, double-blinded study of polyethylene glycol 4000 and lactulose in the treatment of constipation in children.'**<sup>9</sup>, som også indgår i cochrane reviewet, undersøger effekten af PEG vs. lactulose hos mindre børn 12-36 måneder, hvorimod man i cochrane reviewet har set samlet på artikler for patienter 0-18 år. Studiets styrke er den rimelig stærke blinding og at der er få patienter tabt til follow up. Studiet viser større effekt på afføringsfrekvens ved PEG i forhold til lactulose i de i studiet givne doseringer. Det siger intet om, hvordan effekten ville være ved fx. en højere dosis lactulose mod 8 g PEG/dag eller om effekten af PEG over lactulose ville vise sig endnu bedre ved højere dosis PEG end 8 g/dag mod 3,3 g lactulose. Da der er anvendt middeldosis af begge præparater, antages det at effekten af de to præparater kan sammenlignes og der ses tendens til bedre effekt af PEG fremfor lactulose. I forhold til de doseringer vi har oplevet på børneafdelingen (1-2 g/kg/dag) er det en lille dosis af PEG, der er anvendt i studiet, ved højere dosering af PEG ville man sikkert kunne forvente bedre effekt. Mean age i studiet i hhv. lactulose-gruppen og PEG-gruppen var 1,98 +/- 0,52 og 1,99 +/- 0,50. En daglig dosis PEG på 8 g vil svare til 0,67 g ud fra gennemsnittet for et 2 årigt barn i Danmark. Det har ikke været muligt at finde vægt for 2 årige thailandske børn, men det kan muligvis være mindre, hvilket vil give en større dosis per kg. På pro.medicin.dk er initial dosis for PEG 6,6 g for 2-6 årige, hvilket er lavere end hvad der blive givet i studiet. For lactulose er anbefalingen på pro.medicin 6,5 g/dag til 5-12 måneder og 3,250 -9,750 g til 1-14 år, hvilket er højere end doseringen angivet i studiet.

Et interessant fund i artiklen **'Polyethylene Glycol 4000 for treatment of Functional Constipation in Children'**<sup>10</sup> var, fundet af en tendens til færre behandlingsmodificeringer og færre børn med smertefuld defækation ved højdosis PEG sammenlignet med lavdosis PEG. Og artiklen lægger op til, at man med fordel kan starte med en højere dosis – især ved begrænsede rammer for hyppige behandlingskontroller. Der er ikke fundet nogen signifikant forskel i behandlingssucces dvs. afføringsfrekvens imellem hhv. lav og høj dosis PEG. En styrke ved artiklen er, at de statistiske parametre fremstår tydeligt i både tekst og tabeller. Populationen er veldefineret ud fra de daværende ROM III kriterier og at kun en meget lille andel blev tabt til follow-up. Ulemper er en kort follow-up periode. Størstedelen af børn var småbørn, men selve aldersinklusionskriterierne var børn 1-18 år, hvilket betyder, at tallene ikke med sikkerhed kan ekstrapoleres til de større børn. En ulempe var også anvendelsen af dagbøger som måleenhed for behandlingssucces, hvilket altid er behæftet med en vis usikkerhed. Kvaliteten af dagbogsbesvarelser ville kunne højnes ved validering af dagbøgerne, men man vil fortsat have recall-bias.

**'Polyethylene Glycol 4000 for treatment of Functional Constipation in Children'**<sup>10</sup> indgår også i Cochrane reviewet, men det er et stort kritikpunkt, at cochrane reviewet fejlagtigt under beskrivelsen af ovennævnte studie konkluderer, at der var statistisk signifikant forskel i defæktionshyppigheden (og dermed signifikant forskel i behandlingssucces) mellem hhv lav- og højdosis PEG – hvilket er i direkte modstrid med, hvad selve artiklen finder og som underbygges med CI hvor 1 indgår: MD 1,30, 95 % CI 0,76 to 1,94.

I cochrane reviewet peger data på, at PEG er mere effektiv end Milk of Magnesia, hvor sidstnævnte muligvis kan være mere effektiv end lactulose. Vi har aldrig oplevet børn blive behandlet med magnesium-mixtur i Danmark – en årsag hertil kan være det faktisk ikke findes i en opløsning. Hvis man skal forsøge at overføre resultaterne til danske børn, skal man være opmærksom på, at de fleste af forsøgene i vores litteraturgennemgang har anvendt PEG 4000 uden elektrolytter, hvor der i Danmark udelukkende er markedsført PEG 3350 med elektrolytter. Teoretisk kunne man forestille sig, at PEG med elektrolytter vil have større effekt end PEG uden elektrolytter, da elektrolytterne vil øge det osmotiske tryk i tarmen.

I DK er der i lægemiddelstyrelsens lægemiddelregister registreret 2 produkter med PEG uden elektrolytter, men medicinalindustrien har valgt ikke at markedsføre dem. Jvf. dansk pædiatrisk hjemmeside er der evidens for at PEG uden elektrolytter er sikkert at anvende til spædbørn. Man kan overveje, om PEG med elektrolytter øger risikoen for elektrolytderangering. I de studier vi har arbejdet med, er der ikke fundet kompromitteret sikkerhed, hverken ved PEG med eller uden elektrolytter. Dog er der oftest ikke målt væsketal på børnene - formentlig for at undgå at udsætte børnene for en invasiv procedure som en blodprøve er – så vi kan reelt ikke vide, om der har været elektrolytpåvirkning. Ligeledes er det relevant at overveje, hvorvidt resultater opnået efter forsøg med det ene præparat (PEG uden elektrolytter) direkte kan overføres til effekt af det andet præparat (PEG med elektrolytter).

En begrænsning ved vores litteratursøgning er, at den kun går fem år tilbage i tid. Dermed er eventuelle gode studier før den tid ikke inkluderet. Det er imidlertid vores forhåbning, at de studier, vi ikke har med, og som er vigtige i forhold til vores formål, er medtaget i cochrane-reviewet.

Vi havde en anden begrænsning i udelukkelsen af al ikke-engelsk litteratur som giver risiko for, at evt. relevant litteratur er ekskluderet udelukkende på baggrund af sprog. Omvendt kan man overveje, om ikke det er realistisk at antage, at forskere, der har lavet gode studier vil sørge for oversættelse til engelsk for at sikre den internationale udbredelse.

Ud fra vores søgekriterier fremkom også artiklen '**Prucalopride is no more effective than placebo for children with functional constipation**'<sup>11</sup>, som bl.a. konkluderer, at der er tendens til effekt af prucaloprid i gruppen af børn over 12 år hvilket kunne indikere, at forstoppelse hos større børn ligner forstoppelse hos voksne, hvor præparatet har vist sig effektivt. Studiets styrke er, at der er tale om et multicenterstudie, dvs. en international population. Under studiet måtte ikke ændres på kost eller motionsvaner, hvorfor eventuelle ændringer i afføring må antages at kunne tilskrives de medicinske præparater. Der indførtes ved studiestart toiletræning, hvilket kan bidrage til effekten i placebogruppen, men bør jo have samme effekt i prucalopridegruppen. Dog er der risiko for, at toiletræningen udtynder effekten i forhold til en klinisk setting, hvor man udelukkende ville have anvendt medicin.

I studiet 'Free fatty acid suppositories are as effective as docusate sodium and sorbitol enemas in treating constipation in children'<sup>12</sup> gives et andet perspektiv på mulighederne inden for forskellige medikamenter mod obstipation: Suppositorier med frie fedtsyrer kunne være et godt additiv til konventionel behandling mod forstoppelse ikke mindst grundet mulighed for at lette forældreadministration. Ulemper ved undersøgelsen var bl.a., at forsøgssygeplejerskerne ikke var blindet. Det at sygeplejerskerne ikke var blindet, kunne give anledning til bias, hvis sygeplejersken eksempelvis på forhånd foretrak det ene præparat frem for det andet. Ofte vil man foretrække det kendte, hvormed effekten af det kendte vil blive overvurderet. Behandlingen af børnene blev givet af samme forsøgssygeplejerske, som beskrev effekt af behandlingen vha. spørgeskema.

### Korrespondancer med 3 speciallæger inden for pædiatri

Cecilie Ejerskov, som er medforfatter til obstipationsvejledningen på dansk pædiatrisk hjemmeside skriver, at der er flere studier vedr. behandling til børn, hvor PEG har 'vist sig at være bedst'<sup>13</sup>, og henviser bl.a. til review af cochrane på 'Ugeskrift for læger' 2013. Vi finder ved læsning af dette, at konklusionen her - på ligefod med det modificerede cochrane review fra 2016 – er, at der ikke er tilstrækkelig evidens, men at de enkelte studier peger i retning af, at PEG er de andre afføringsmidler overlegen. Derudover beskriver Cecilie Ejerskov, at der er en udfordring ift. evidens ved børn og spædbørn, og anfører dette som begrundelse for, at der ofte anvendes medicin, som ikke er undersøgt på børn i randomiserede kliniske studier.<sup>13</sup> Der er en etisk udfordring med evidens hos børn ift. testning af forskellige medikamenter. Og ræsonnementet for at anvende PEG til børn under 2 år grundet klinisk praktisk erfaring og mulig evidens fra større børn kan være logisk, men det ændrer ikke ved det selvimodsigende i, at anvende et præparat - og oven i købet som førstevalg - som ikke er godkendt af sundhedsstyrelsen til børn under 2 år i Danmark.

Angående obstipationsbehandling til børn under to år, foreslår Jesper Andersen, der er medansvarlig forfatter på obstipationsafsnittet i lægehåndbogen, at almen praksis anvender godkendt behandling, dvs. lactulose til børn under to år, og at PEG til børn under to år iværksættes på specialafdeling, da der ved behandling i denne aldersgruppe er tale om et ikke-godkendt præparat.<sup>14</sup>

Vi har også rettet henvendelse til børnelæge Ida Kangas på Herning Sygehus. Hun skriver, at PEG kan anvendes i almen praksis til børn < 2 år, såfremt forældrene oplyses om, hvordan PEG doseres, gives og virker og at forældrene skal informeres om, at der behandles off-label - da det jo ikke er godkendt til børn < 2 år. Ida Kangas ser helst, at varetagelsen af ukompliceret funktionel obstipation også hos børn < 2 år foregår i almen praksis – men disse børn skal henvises ved refraktær obstipation eller anden mistanke om underliggende sygdom f.eks. dårlig trivsel eller spiseproblemer. Ida Kangas påpeger, at laktulose til børn < 2 år kan være en god mulighed, hvis behandlingen vurderes til at skulle vare i kortere tid.<sup>15</sup>

Vi mener, at initiering af og oftest også færdiggørelse af behandling hos børn med funktionel obstipation kan og bør foregå i almen praksis. Med tanke på ”den onde cirkel” angående obstipationens selvforstærkende effekt, er det vigtigt, at obstipationsbehandlingen indledes hurtigt efter at diagnosen er stillet, så barnet ikke udsættes for unødigt ventetid med oplagt risiko for forværring af obstipation. Ligeledes giver det mening, at ambulatoriepladserne reserveres til de børn, der har reel behandlingsrefraktær obstipation.

Øvrige parametre at have med ift. behandlingsvalg er: patient- og forældretilfredshed, præparatets konsistens og smag, hvor let et givent præparat er at anvende og dets pris. Det er også vigtigt med detaljeret information til forældre om eventuelle blandingsforhold vedrørende en given medicin. Studierne vi har set på i denne litteraturgennemgang, har ikke beskæftiget sig meget med ovennævnte, men det er vores opfattelse, at også disse parametre er vigtige ift. at opnå god compliance og dermed i sidste ende et barn fri for obstipationssymptomer som trives godt.

Ud fra læst materiale er vores *forslag til håndtering af et barn med funktionel obstipation i almen praksis:*

## Anbefalinger

<p><b>Diagnose</b></p> <p>ROM IV kriterier</p>	<p>Grundig anamnese</p> <p>Objektiv undersøgelse : ondt i højre kvadrant, sparsomme tarmlyde, analfissurer, evt rektal eksploration</p> <p><b>Red flags</b> : feber, opkastninger, blodig diarre, dårlig trivsel, tom rectum, anteriort displaceret anus, affladigede nates, sen mekoniumafgang ( &gt; 48 timer)</p>
<p><b>Undervisning</b></p>	<p>Forældre informeres om forstoppelse, ” den onde cirkel”, rigelig væskeindtag, fysisk aktivitet og fiberholdig kost tilpasset alder</p> <p>Er barnet &gt; 2-3 år informeres om gode toiletvaner ( sidde på toilet 5-10 min efter hvert hovedmåltid)</p>
<p><b>Behandling</b></p> <p>Anamnestisk svær symptomer eller fæcesophobning i ampullen</p> <p>Vedligeholdelsesbehandling</p>	<p>PEG ca. 1,5 g/kg. Der kan også bruges lactulose ud fra de doser der er angivet på pro.medicin. Der kan suppleres med klyx</p> <p>PEG ca. 1 g/kg. Til langtidsbehandling må PEG som udgangspunkt foretrækkes.</p> <p>PEG kan anvendes til alle aldersgrupper. Dog skal forældrene informeres om at der behandles ”off label” til børn &lt; 2 år , men at klinisk erfaring er at det er sikkert og effektivt at anvende</p>
<p><b>Opfølgning</b></p>	<p>Behandling er ofte langvarig og kræver initialt hyppige kontroller fx 1 gang månedligt indtil regelmæssig blød og smertefri afføring x 1-2 dagligt. Herefter kontrol hver 3.måned i 2 år derefter 1 gang årligt.</p>

## Litteratur og referenceliste

- 1 Sundhed.dk (lægehåndbogen)
- 2 paediatrici.dk (Obstipation og fækal inkontinens)
- 3 Produktresume.dk
- 4 Promedicin.dk
- 5 Sophie Kuizenga-Wessel et al; Reporting outcome measures of functional constipation in children from 0 to 4 years of age
- 6 Sophie Kuizenga-Wessel et al; Reporting on outcome measures of functional constipation -a systematic review
- 7 Ujjal Poddar et al; Approach to constipation in children
- 8 Gordon M et al; osmotic and stimulant laxatives for the management of childhood constipation (review)
- 9 Suporn Treepongkaruna et al; A randomized, double-blind study of polyethylene glycol 4000 and lactulose in the treatment of constipation in children
- 10 Priotr Dziechciarz et al; Polyethyleneglycol 4000 for treatment of functional constipation in children
- 11 Suzanne M Mugie et al; Prucalopride is no more effective than placebo for children with functional constipation
- 12 Orri Thor Ormarsson et al; Free fatty acid suppositories are as effective as docusate sodium and sorbitol enemas in treating constipation in children
- 13 Mail fra Cecilie Ejerskov (se bilag)
- 14 Mail fra Jesper Andersen (se bilag)
- 15 Mail fra Ida Kangas (se bilag)

## Bilag

From: Cecilie Ejerskov <ceej@clin.au.dk>  
Sent: Sunday, February 18, 2018 11:28 AM  
To: Sabina Nielsen  
Subject: SV: spørgsmål vedr. instruks

Kære Sabina

Undskyld svartiden, håber det ikke er for sent ift. jeres opgave.

- Hvad er argumentet for at anvende movicol junior i klinisk praksis til børn under 2 år, når der i jeres instruks står, at præparatet ikke er godkendt til børn under 2 år?

- det undrer også, når der står, at der ikke er evidens for børn under 6 mdr. at anvende PEG. men at klinisk erfaring har vist, at det indtil nu ikke har givet problemer at anvende det fra 0 mdr? - hvad er argumentet her, hvor der ikke er evidens?

Der er lavet flere studier på laksantia behandling på børn, også enkle RCT, og movicol viser sig at være bedst – se fx review af cochrane på ugeskriftet ([Ugeskr Læger](#). 2013 Aug 12;175(33):1855-8. [Treatment of chronic constipation in children]). Movicol har på hospitalsafdelingerne været anvendt i mange år til børn under to år og også i praksis, fordi den kliniske hverdag har vist bedst effekt, når laktulose ikke har givet nok effekt. Medicin til børn og spædbørn er ofte udfordret på evidens, da medicin afprøves på voksne - og sjældent på børn. Derfor bruger vi ofte medicin, som ikke er undersøgt i RCT på børn i pædiatriske doser.

Kh Cecilie

**From:** Jesper Andersen <[Jesper.Andersen.03@regionh.dk](mailto:Jesper.Andersen.03@regionh.dk)>  
**Sent:** Monday, March 12, 2018 12:08 PM  
**To:** Sabina Nielsen  
**Subject:** SV: forskningsopg

Hej Sabina

Beklager mit forsinkede svar.

Kronisk obstipation som ikke retter sig på konventionel behandling hos mindre børn bør henvises til hospital hvor den behandling som ikke er godkendt til de mindste (PEG) kan iværksættes og der kan så følges op og evt. fortsættes via egen læge. Behandling som ikke er rekommanderet bør ikke iværksættes af egen læge med mindre det er konfereret på specialistniveau

**Mange Hilsener**

**Jesper Andersen, Ledende overlæge, Ph.D, Klinisk Lektor**

**Børne- og ungeafdelingen**

**Nordsjællands Hospital**

**Helsevej 2**

**3400 Hillerød**

**e-mail: [jesper.andersen.03@regionh.dk](mailto:jesper.andersen.03@regionh.dk)**

**Fra:** Sabina Nielsen [<mailto:sabinanielsen620@hotmail.com>]

**Sendt:** 7. marts 2018 13:32

**Til:** Jesper Andersen

**Emne:** forskningsopg

Kære Jesper Andersen

Vi er 3 som laver et mindre litteratur-forskningsstudie ifm specialeuddannelsen i almen medicin. Vores emne er 'obstipation hos børn og medicinsk behandling heraf'.

Vi skriver til dig med håb om, at du vil besvare følgende 2 spørgsmål, da vi kan se, at du er medforfatter til vejledningen om emnet på [lægehåndbogen.dk](http://lægehåndbogen.dk):

Der er i lægehåndbogen beskrevet, at movicol er 1. valgsbeh af obstipation hos børn > 2 år. Og til beh af obstipation hos spædbørn er foreslået lactulose med detaljeret doseringsforslag heraf.

1) - movicol junior er ikke godkendt til brug hos kronisk forstoppede børn under 2 år. Hvilket sikkert er årsagen til, at I skriver, at det er 1. valgsbeh når børnene er > 2 år gamle? - eller er der en anden forklaring på jeres aldersgrænse?

På dansk pædiatrisk selskabs hjemmeside står der, at '(PEG) er særdeles velegnet til behandling. Der synes at være bedre effekt og færre bivirkninger til PEG end laktulose' og at 'Der mangler evidens for anvendelsen af PEG til børn < 6 mdr.; men klinisk erfaring har vist, at det indtil nu ikke har givet problemer at anvende det fra 0 mdr.'.

Fra børneafdelingen i Herning, hvor 2 af os nylig har arbejdet, ved vi, at movicol junior bliver anvendt som 1. valg - også hos børn under 2 år.

2) - Bør man således ikke også i almen praksis anvende PEG som 1. valg til børn <2 år ? og måske endda også til børn < 6 mdr? - som jo åbenbart er klinisk praksis på pædiatrisk afdeling til trods for, at det ikke er godkendt?



Mvh

Sabina I. Nielsen, Mette Hjerrild og Maria Kratmann

Fra: Sabina Nielsen <sabinanielsen620@hotmail.com>

Dato: 14. marts 2018 kl. 16.20.31 CET

Til: mette hjerrild <mettebabe@yahoo.com>, Maria Kratmann Pedersen <mkratmann@gmail.com>

**Emne: ida kangas**

Vores spørgsmål til dig er:

- mener du at 1. valgsbehandling i almen praksis til børn < 2 år, skal være lactulose fordi det er godkendt til børn < 2 år?

laktulose kan være en god mulighed hvis behandlingen vurderes til at skulle vare kortere tid. Altså bare lige "til at slå hul på maven". Jeg synes ikke det er en god ide med laktulose til længerevarende behandling da det har tendens til at udvikle en del lidt i maven og dermed genere de mindre børn på en anden måde.

Movicol er godkendt til børn under to år og dermed behandler man off-label hvis man behandler et mindre barn. Det er man forpligtiget til at oplyse forældrene om.

Vi benytter movicol til minder børn - helt ned til neonatal perioden uden problemer.

- Eller om vi i almen praksis kan anvende movicol som 1. valg til børn < 2 år?

ja det kan I - med god oplysning til forældrene om hvordan movicol doseres, gives og virker. Oplysning og behandlings alliance med forældrene er en stor del af behandlingen. Vi oplever ofte at forældrene er skeptiske da de ikke er oplyst om hverken dosering, opløsning i væske eller effekt på GI kanalen og det ufarlige i Movicol. Efter grundig information er de fleste med på behandling.

- Alternativt hvis lactulose ikke er 1. valg, vil I da se alle børn med obstipation under 2 år fordi det kræver specialistbeh?

nej tak! I må gerne selv starte behandling og information til forældre om mål og plan for hvordan der følges op på behandling. Retter problemer sig ikke efter hensigten eller barnet har andre symptomer som dårlig trivsel, spiseproblemer eller mistanke om underliggende sygdom er I velkomne til at henvise, men vi mener mange kan klares i praksis og også vil styrke familie-læge relationen.

Håber svarene var dækkende.

Hilsen Ida