

# Akut smertebehandling af småbørn – Er ibuprofen sikkert?



Post-ibuprofen behandling

**Forskningstræningsopgave.  
Hoveduddannelsen i Almen Medicin, Aarhus Universitet.**

**Udarbejdet af:  
Liv Christensen, Charlotte M. Bendtsen, Niels Søndergaard og Andreas Rosborg  
Kristensen**

**Januar 2015**

**Vejleder: Jette Ahrensberg**

## Indhold

Baggrund & formål .....	3
Metode.....	6
Resultater .....	7
E. Autret, et al. Evaluation of ibuprofen versus aspirin and paracetamol on efficacy and comfort in children with fever[11] .....	7
Lesko et al. 'An Assessment of the Safety of Pediatric Ibuprofen'[12].....	7
Lesko et al. 'The Safety of Acetaminophen and Ibuprofen Among Children Younger Than Two Years Old'[13] .....	8
Lesko et al. 'Asthma Morbidity After the Short-Term Use of Ibuprofen in Children'[14] ....	8
McIntyre et al; Comparing efficacy and tolerability of ibuprofen and paracetamol in fever[15] .....	8
Wong et al; "Antipyretic Effects of Dipyron Versus Ibuprofen Versus Acetaminophen in Children: Results of a Multinational, Randomized, Modified Double-Blind Study"[4].....	9
Diskussion.....	15
Gastro-intestinal blødning .....	15
Andre gastro-intestinale gener .....	16
Udslæt/eksem.....	16
Astma.....	17
Akut Nyresvigt .....	18
Leukocytopeni .....	18
Reye's syndrom .....	19
Anafylaksi .....	19
Konklusion.....	19
Litteraturliste.....	20

## Baggrund & formål

Smertetilstande og utilpashed relateret til febrilia hos børn er en velkendt og næsten daglig problemstilling i almen praksis. Mange forældre påbegynder selv symptomlindrende behandling. Andre forhører sig hos lægen enten før behandling, eller hvis håndkøbsmedicin ikke er tilstrækkelig.

Paracetamol er et effektivt og veltolereret middel mod feber og smerte. I Danmark har man længe kunnet købe paracetamol til børn i håndkøb – *en børne-panodil* er for nogen nærmest synonym for behandling af feber og smerter hos de små.

Der findes andre præparater med veldokumenteret effekt på feber og smerter hos børn. Acetylsalicylsyre blev tidligere hyppigt benyttet. Grundet bekymringer om association til *Reye's Syndrom* er dette præparat ikke længere anbefalet til febrile børn under 12 år. NSAID præparater (Non-Steroide Anti-Inflammatoriske Drugs) har veldokumenteret analgetisk og antipyretisk effekt. I Danmark findes NSAID i formuleringer til børn som hhv. ibuprofen (Nurofen Junior oral susp.) og naproxen (Bonyl oral susp.) Disse præparater er receptpligtige. På trods af anbefalinger fra 2012 om at disse præparater kan bruges sidestillet med paracetamol[1] viser statistikken med al ønskelig tydelighed at paracetamol er danskernes – og de danske lægers - foretrukne præparat:

**Tabel 1: Udvikling i det totale salg af hhv. nurofen junior og panodil junior 2009-2013[2]**

							2009	2010	2011	2012	2013
ATC kode	Vare nummer	Lægemiddelnavn	Doseringsform	Styrke	Pakningstørrelse	Mængdeenhed	Solgt mængde (1.000 enheder)				
M01A E01	094068	Nurofen Junior	Oral suspension	20 mg/ml	100 ml	DDD	0,5	0,7	2,4	4,2	6

							2009	2010	2011	2012	2013
ATC kode	Vare nummer	Lægemiddelnavn	Doseringsform	Styrke	Pakningstørrelse	Mængdeenhed	Solgt mængde (1.000 enheder)				
N02BE 01	550624	Panodil Junior	Oral suspension	24 mg/ml	60 ml	DDD	75,5	74,8	79,6	79,0	83,6
N02BE 01	550673	Panodil Junior	Oral suspension	24 mg/ml	200 ml	DDD	158,0	164,4	178,0	180,6	199,2
N02BE 01	550731	Panodil Junior	Suppositorier	125 mg	10 stk.	DDD	74,5	78,1	76,3	72,1	71,8
N02BE 01	550830	Panodil Junior	Suppositorier	250 mg	10 stk.	DDD	44,6	41,4	43,4	37,4	37,1

Ibuprofens analgetiske og antipyretiske effekt hos børn har i mange studier vist sig at være paracetamols effekt ligeværdig – i en række studier endog signifikant overlegen[3][4][5]. Dette er interessant, da vi i den kliniske hverdag ofte står med behovet for et effektivt alternativ til paracetamol. Specielt når den smertestillende effekt af paracetamol ikke slår til.

Der er sjældent en absolut indikation for at behandle feber eller smerter. Derfor er det vigtigt at et alternativ til paracetamol ikke bare er *effektivt* – men også er *sikkert* at bruge. Det er velkendt at der hos voksne er en række potentielt alvorlige bivirkninger relateret til brugen af NSAID. Bivirkninger som også ses efter kortere tids brug:

### Gastrointestinale bivirkninger

Der er en velkendt association mellem brugen af NSAID og risikoen for gastrointestinal blødning. Denne sammenhæng gør, at der ved en række tilstande er kontraindikation for brugen af NSAID, og ved en række komorbiditeter anbefales supplerende brug af syrepumpehæmmere[6]. Indikationen for behandling af smerte og feber hos børn er sjældent ultimativ. Det er derfor væsentligt, at behandlingen af disse symptomer ikke medfører forhøjet risiko for alvorlige bivirkninger såsom gastro-intestinal blødning.

Gastrointestinale bivirkninger udover blødning (mavesmerter, kvalme, opkastning, diarré, obstipation) er hyppigt beskrevet ved brugen af ibuprofen. Bivirkningsfrekvensen øges i takt med behandlingsvarighed og dosering.[6]

### Nyresvigt

Behandling med NSAID kan give nyrepåvirkning. NSAID hæmmer nyrernes produktion af prostaglandin. Dette fører til konstriktion af de afferente arterioler i glomeruli, og dermed nedsat glomerulær perfusion og glomerulær filtrationshastighed (GFR). Herved kan opstå akut nyresvigt[7]. Symptomerne på akut nyresvigt varierer. Nogle har fra start ingen eller kun vage symptomer. Andre er meget medtagne med svigt af andre organsystemer. Typisk har patienten nedsat urinproduktion, væskeophobning, træthed, forhøjet blodtryk, diarré eller opkast. I alvorlige tilfælde opstår elektrolytforskydning, som kan føre til bevidstløshed og hjertestop[8]. Akut nyresvigt er en sjælden bivirkning. Mildere nyrepåvirkning forekommer oftere. Denne er dog i de fleste tilfælde reversibel[9]. Nyrepåvirkning ses oftest ved personer i langtidsbehandling eller hos særligt disponerede patienter med dehydratio, nyreinsufficiens, hepatisk dysfunktion eller samtidig behandling med nefrotoksiske præparater.

### Astma

Astma er en kronisk inflammatorisk luftvejssygdom med hyperreaktivitet i bronkierne, slimhindeødem og sekretophobning, som medfører obstruktion af luftvejene. Hos små børn med luftvejsobstruktion betegnes tilstanden astmatisk bronkit. Tilstanden kan forværres ved virusinfektion. Det er velkendt at acetylsalicylsyre og andre NSAID præparater kan medføre alvorlig astma hos voksne. Det er omdiskuteret hvor vidt disse præparater kan udløse forværring af astma hos børn.

### Reyes syndrom

Reye's syndrom er en tilstand med akut encefalopati og leversvigt beskrevet i efterforløbet af virusinfektioner ved børn.

Acetylsalicylsyre er mistænkt for at være den vigtigste udløsende faktor for Reye's syndrom. På denne baggrund anbefales at undgå behandling af virusinfektioner med acetylsalicylsyre. Acetylsalicylsyre hører til i gruppen af NSAID præparater[9], og der hersker derfor nogen usikkerhed om hvor vidt andre NSAID-præparater såsom ibuprofen kan udløse Reye's syndrom.[8]

### Anafylaksi

Anafylaksi er en frygtet bivirkning ved ordination af et nyt præparat. Tilstanden er kendetegnet ved en akut indsættende og potentielt livstruende hypersensitivitetsreaktion med respirationsbesvær, cirkulationssvigt og evt. shockudvikling.

### Hududslæt

Ifølge bivirkningsprofilen til ibuprofen er hududslæt en hyppig bivirkning (1-10 %)[10]. Hududslæt ses ofte hos børn med feber ifm. viral eller bakteriel infektion. Da febrile børn ofte bliver behandlet med febernedsættende medikamenter, kan det være svært at afgøre om det er medicinen eller sygdommen, som udløser udslættet.

Af Tabel 1 fremgår at danske læger kun i begrænset omfang benytter ibuprofen til behandling af børn. Fra vores eget virke som læger kan vi ikke genkende til denne praksis. Tilbageholdenheden skyldes primært usikkerhed omkring bivirkningsprofilen ved brug af ibuprofen og andre NSAID præparater til børn.

Vi har derfor valgt at lave et litteraturstudie, der belyser bivirkningsprofilen for ibuprofen anvendt til børn. Vi har fokuseret på de situationer, der har størst klinisk relevans for almen praksis: den kortvarige behandling af akutte smertetilstande eller febrilia hos børn under 12 år.

## Metode

Vores arbejde er baseret på søgning i den elektroniske database "PubMed". Vi har anvendt Mesh søgeord; "ibuprofen", "adverse effects" og "therapeutic use". Vi kombinerede dem som følger: ibuprofen/adverse effects or ibuprofen/therapeutic use. Dette gav 4065 resultater. Vi har valgt at fokusere på børn og unge. Aldersfilteret 0-18 år reducerede antallet af artikler til 1064. Vi ønskede artikler af "højeste kvalitet", hvorfor vi udelukkende fokuserede på RCT studier. Dette gav 363 artikler. Disse 363 artikler blev i første omgang gennemgået på overskrift og i nogle tilfælde på abstract. Mange studier så på langtidsbehandling med ibuprofen, gigtsyge børn og hjerteproblemer, disse blev alle ekskluderet. Artikler omhandlende børn yngre end 6 mdr. eller for tidligt fødte børn blev ligeledes ekskluderet. I alt 20 artikler opfyldte kriterierne. 6 blev fravalgt på baggrund af følgende årsager:

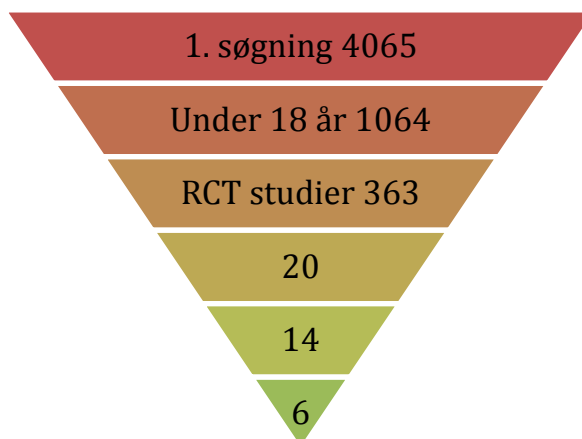
To kunne ikke fremskaffes på biblioteket.

To studier viste sig at omhandle voksne.

En udgik da det ikke var et RCT studie, men et observationstudie.

En beskrev intet om bivirkninger

Vi udvalgte således 14 studier. Det er vigtigt at understrege, at de fleste af de 14 studiers primære fokus er effekt (smertebehandling og febernedsættelse) af paracetamol sammenlignet med ibuprofen. Kun sekundært sammenligner de bivirkningsprofilerne. Efter nøje gennemgang har vi udvalgt 6 studier, der alle har en systematisk tilgang til og registrering af bivirkninger. Disse 6 artikler [11][12][13][14][15][4] er kort beskrevet i afsnittet "resultater". De øvrige 8 artikler [16][17][18][19][3][5][20][21] nævner bivirkninger, og det gøres op, om der er flere bivirkninger i ibuprofengruppen end i paracetamolgruppen. Men tilgangen er mindre systematisk. Disse er medtaget som baggrunds materiale, og vi henviser til disse flere steder i opgaven.



Vi har desuden hentet information på [pro.medicin.dk](http://pro.medicin.dk) samt fra Lægemiddelstyrelsens opgørelser over solgt medicin i Danmark ([medstat.dk](http://medstat.dk)).

## Resultater

### E. Autret, et al. Evaluation of ibuprofen versus aspirin and paracetamol on efficacy and comfort in children with fever[11]

**Formål:** At sammenligne effekt, virkning og "komfort" ved brug af ibuprofen, aspirin eller paracetamol til børn med feber i alderen 6-24 måneder.

**Metode/design:** Et multicenter, randomiseret open trial studie med 348 børn i alderen mellem 6 - 24 måneder, med feber over 39 grader. Børnene blev rekrutteret af 60 franske børnelæger, randomiseret til ét af tre behandlingsregimer: ibuprofen (7,5 mg/kg/dosis), aspirin(10 mg/kg/dosis) eller paracetamol (10 mg/kg/dosis). Undersøgelsen omfattede to besøg, ét før behandlingsstart og ét 5 dage efter inklusion. Et telefon interview blev udført 14 dage efter for at vurdere eventuelle forsinkede bivirkninger. Man vurderede behandlingen ud fra temperaturfald, barnets komfort, forældrenes komfort og forældrenes ønske om at anvende medicinen igen.

Sikkerheden blev vurderet ud fra antallet af bivirkninger under studiet, og ved telefoninterview efter 14 dage.

**Resultater:** Den kliniske virkning af ibuprofen var bedre end effekten af aspirin og paracetamol. Barnets komfort viste sig på flere punkter signifikant bedst ved behandlingen med ibuprofen. Forældre hvis børn fik ibuprofen sov bedre om natten. Der blev dog indrapporteret signifikant flere bivirkninger i ibuprofengruppen, end i de øvrige grupper. Ibuprofen (n: 13) Aspirin (n: 4) Paracetamol (n: 1). De hyppigst indrapporterede bivirkninger i ibuprofengruppen var gastrointestinale (n: 6). På trods af den øgede mængde bivirkninger ville 92 % af forældrene gerne bruge ibuprofen igen i tilfælde af nye feberepisoder. I paracetamolgruppen gjaldt dette for 95% af forældrene. I aspiringruppen 90%.

**Konklusion:** Studiet finder ibuprofen markant mere effektivt end både paracetamol og aspirin. Børn i ibuprofengruppen har flere bivirkninger end de andre, men ingen bivirkninger er alvorlige.

### Lesko et al. 'An Assessment of the Safety of Pediatric Ibuprofen'[12]

**Formål:** At teste hypotesen at brug af ibuprofen til febrile børn medfører en øget risiko for indlæggelse som følge af gastrointestinal blødning, nyresvigt, anafylaksi, Reyes Syndrom eller andre alvorlige bivirkninger.

**Metode/design:** Randomiseret, dobbelt blindet, kontrolleret studie (RCT). 84.192 børn i alderen 6 mdr til 12 år med akut febril sygdom blev rekrutteret af egen læge, og randomiseret til ét af tre behandlingsregimer: Paracetamol (12mg/kg), ibuprofen (5 mg/kg) eller ibuprofen (10 mg/kg) - max. 5 gange dagligt med 4-6 timers mellemrum. Data vedrørende bivirkninger blev indsamlet 4 uger efter inklusionsdatoen ved hjælp af et spørgeskema samt journalnotater og epikriser fra rapporterede



indlæggelser. Hvis spørgeskemaerne ikke blev besvaret, blev familierne kontaktet telefonisk. Hvis ikke dette lykkedes blev rekrutterende læge kontaktet mhp. dataindsamling.

**Resultater:** 83.915 børn blev inkluderet i analysen. Gennemsnitligt modtog de 6-10 doser medicin, givet over 3 døgn. 4 børn blev indlagt med GI-blødning, alle i ibuprofen gruppen. Ikke statistisk signifikant. Ingen rapporterede tilfælde af akut nyresvigt, anafylaksi eller Reyes Syndrom. 8 børn blev indlagt med leukocytopeni. Alle 8 i ibuprofen gruppen. Statistisk signifikant. Alle tilfælde milde og forbigående.

**Konklusion:** Risikoen for indlæggelse som følge af alvorlige bivirkninger i form af GI-blødning, akut nyresvigt, anafylaksi eller Reyes Syndrom er ikke øget ved korttidsbehandling af febrile børn med ibuprofen.

### [Lesko et al. 'The Safety of Acetaminophen and Ibuprofen Among Children Younger Than Two Years Old'\[13\]](#)

**Formål:** At sammenligne incidensen af alvorlig bivirkninger til paracetamol vs. ibuprofen behandling af febrile børn under 2 år. Man så på indlæggelseskrævende GI-blødning, akut nyresvigt, anafylaksi, Reyes Syndrom, astma, bronkitis og opkast/gastrit.

**Metode/design:** Som beskrevet under Lesko et al. 'An Assessment...'[12]

**Resultater:** 27.065 børn blev inkluderet i analysen. Gennemsnitligt modtog de 6-10 doser medicin, givet over 3 døgn. 3 børn blev indlagt med GI-blødning, alle i ibuprofen gruppen. Ikke statistisk signifikant. Ingen rapporterede tilfælde af akut nyresvigt, anafylaksi eller Reyes Syndrom. RR for indlæggelse pga. astma/bronkit var 0,9 for ibuprofen vs. paracetamol. Ikke statistisk signifikant. Risikoen for indlæggelse pga. opkast/gastrit var i begge grupper lille, og forskellen ikke statistisk signifikant.

**Konklusion:** Risikoen for alvorlige bivirkninger ved korttidsbehandling af febril børn < 2 år med enten ibuprofen eller paracetamol er lille, og der er ingen statistisk signifikant forskel behandlingsregimerne imellem.

### [Lesko et al. 'Asthma Morbidity After the Short-Term Use of Ibuprofen in Children'\[14\]](#)

**Formål:** At teste hypotesen, at korttids behandling af febrile børn med ibuprofen øger risikoen for forværring af astma.

**Metode/design:** Som beskrevet i Lesko et al. 'An Assessment...' [12]

**Resultater:** 1879 børn blev inkluderet i denne analyse. Alle havde de pr. definition astma (havde modtaget beta-agonist, theophyllin eller inhalationssteroid dagen før rekrutteringen). Gennemsnitligt modtog de 6-10 doser medicin, givet over 3 døgn. Bivirkninger blev registreret som behov for ambulant lægebesøg alt. indlæggelse som følge af forværring i astma. 18 børn blev indlagt med forværring af astma. 69 patienter var i ambulant lægekontakt pga. forværring af astma. Der var ikke statistisk signifikant forskel på antallet af indlæggelser i de to grupper, men der var statistisk signifikant flere ambulante henvendelser blandt børn i paracetamol gruppen. RR for lægebesøg i ibuprofen gruppen var 0,56 (95% CI 0,34-0,95)

**Konklusion:** Denne analyse afkræfter hypotesen om, at der er øget risiko for forværring af astma ved behandling af febrile børn med ibuprofen – sammenlignet med paracetamol . Tallene kunne antyde, at der er tale om en forebyggende effekt på astmasymptomer ved brug af ibuprofen. Alternativt en relativt større risiko for forværring ved brug af paracetamol.

### [McIntyre et al; Comparing efficacy and tolerability of ibuprofen and paracetamol in fever\[15\]](#)

**Formål:** At sammenligne den antipyretiske effekt og vurdere forekomsten af bivirkninger ved behandling med hhv. ibuprofen- og paracetamol suspension til børn med feber.

**Metode/design:** Randomiseret, dobbeltblindet studie. 150 indlagte børn mellem 2 mdr og 12 år med axillær temperatur på mindst 37,5 blev randomiseret til to sammenlignelige grupper. Den ene gruppe (n: 74) blev behandlet med paracetamol (50 mg/kg/døgn), den anden gruppe (n: 76) med ibuprofen



(20 mg/kg/døgn). Der blev givet medicin hver 6. time (4 doser dagligt) - maksimalt 12 doser over 3 døgn. Modsat tidligere studier inkluderedes både børn under 2 år og børn med tidligere astma/astmatisk bronkitis.

Der blev målt på effekt ud fra forskellige parametre. Eventuelle bivirkninger blev evalueret løbende, så længe børnene var i behandling.

**Resultater:**

Paracetamol og ibuprofen fandtes sammenlignelige både hvad angår effekt og bivirkninger. 20 børn oplevede bivirkninger som vurderedes muligt relaterede til behandlingen – 11 i ibuprofen-gruppen, 9 i paracetamol-gruppen. Ingen statistisk signifikant forskel. Ingen alvorlige bivirkninger blev indrapporteret. 2 børn fik mild respiratorisk "hvæsen" - begge i paracetamol-gruppen.

**Konklusion:**

Der er ingen statistisk signifikant forskel på bivirkningerne mellem paracetamol og ibuprofen ved korttidsbehandling hos børn. Intet holdepunkt for at ibuprofen kan fremkalde eller forværre en eksisterende astma/astmatisk bronkitis.

[Wong et al; "Antipyretic Effects of Dipyron versus Ibuprofen versus Acetaminophen in Children: Results of a Multinational, Randomized, Modified Double-Blind Study"\[4\]](#)

**Formål:** Primært at sammenligne den antipyretiske effekt af hhv. paracetamol, ibuprofen og dipyron i behandlingen af febrile børn i alderen 6 mdr. til 6 år. Sekundært at vurdere bivirkningerne til disse tre stoffer.

**Metode/design:** Randomiseret, modificeret dobbeltblindet studie (med *modificeret* menes, at den behandlingsansvarlige læge kender til hvilket stof der behandles med, mens evalueringen af effekt og bivirkninger foretages af en "evaluator", der ligesom patienten er uvidende om, hvilket af 3 stoffer patienten er randomiseret til). Initielt indgik 628 børn med øretemperatur mellem 38,5 og 40,5. Populationen blev fundet blandt indlagte pædiatriske patienter samt børn i skadestuer på 4 latinamerikanske universitetshospitaler. Patienterne blev i 3 sammenlignelige grupper randomiseret til at modtage en enkelt dosis af hhv. dipyron (15 mg/kg), paracetamol (dosis ift. alder – gennemsnitligt 12 mg/kg) eller ibuprofen (dosis afhængig af temperatur: 5 mg/kg < 39,2 °C, 10 mg/kg ≥ 39,2 °C). Løbende vurdering af den antipyretiske effekt over 6 timer. Ligeledes løbende evaluering af eventuelle bivirkninger til behandlingen i løbet af de 6 timer behandlingen pågik. Eventuelle senbivirkninger registreredes over 14 dage.

**Resultater:** Dipyron og ibuprofen var signifikant mere effektive end paracetamol ifht. at normalisere temperaturen hos børnene (≤ 37,5 °C). Dipyron bevirkede et signifikant større temperaturfald end paracetamol og ibuprofen og vedligeholdt lave temperaturer i længere tid end de to andre stoffer. Evalueringen af bivirkninger har man lavet ud fra "intention-to-treat" - analyse. En lang række bivirkninger beskrives, hvorefter "evaluator" vurderer hvilke der sandsynligt kan relateres til medicinen. For dipyron gælder det 5 sandsynligt relaterede bivirkninger ud af en gruppe på 209 patienter, for paracetamol 3 ud af 210 og for ibuprofen 6 ud af 209. Der er ikke signifikant forskel på de rapporterede bivirkningers karakter, og der er ikke rapporteret alvorlige bivirkninger.

**Konklusion:**

Sammenlignende studie af en relativt stor størrelse mellem tre antipyretika (dipyron, ibuprofen og paracetamol) hvor der ikke findes nogen signifikant forskel i forekomsten af bivirkninger.

Studie	Forfatter	Årstal	Land	Årstal	Aldersgruppe	Antal patienter (n)	Dosis	Intervention	Undersøgte bivirkninger
RCT	Autret et al.	1994	Frankrig	Ikke nævnt	6 mdr - 5 år	154	Ibuprofen 7,5 mg/kg (n: 77)  paracetamol 10mg/kg (n: 77)  + antibiotiskbeh. Med enten amoxicillin eller amoxicillin-clavulansyre	2 -	GI-gener, udslæt, næseblødning.
Open-label RCT	Autret et al.	1997	Frankrig	Ikke nævnt	6-24 mdr	351	Ibuprofen 7,5mg/kg (n: 116)  paracetamol 10mg/kg (n: 116)  aspirin 10mg/kg (n: 116)	1 dosis -	GI-gener, udslæt, næseblødning, hypoglykæmi, agitation.
RCT	Autret-Leca et al.	2007	Frankrig	Ikke nævnt	3 mdr - 12 år	304	Ibuprofen 10mg/kg (n: 152)  paracetamol 15mg/kg (n: 151)	1-9 doser for ibuprofen  1-12 doser for paracetamol	Infektioner, GI-gener, respiratoriske gener.

RCT	Bertin et al.	1991	Frankrig	1988-1989	6-12 år	231	<p>Ibuprofen 10mg/kg (n: 77)</p> <p>paracetamol 10mg/kg (n: 78)</p> <p>placebo (n: 76)</p> <p>Alle ptt fik phenoxymethylpenicillin i 7 dage - forsk. dosis +/- 25 kg.</p>	6 doser	GI-gener, udslæt + andre.
RCT	Bertin et al.	1996	Frankrig	1988-1990	1 - 6,75 år	219	<p>Ibuprofen 10mg/kg (n: 71)</p> <p>paracetamol 10mg/kg (n: 73)</p> <p>placebo (n: 75)</p> <p>Alle ptt. får alfatil (cefalosporin) i 7 dage, 15-30mg/kg</p>	6 doser	GI-gener, udslæt + andre.
RCT	Clark et al.	2007	Canada	2002-2003	6 - 17 år	336	<p>Ibuprofen 10mg/kg (max dosis: 600mg) (n: 101)</p> <p>paracetamol 15mg/kg (maxdosis: 650mg) (n: 104)</p>	1 dosis	GI-gener, Søvnighed.

							codein 1mg/kg (maxdosis: 60mg) (n: 99)		
Rando- miseret 3-vejs crossove r studie	Hämäläinen et al.	1997	Finland	1992-1994	4-15,8 år	88	ibuprofen 10mg/kg (n: 81)  paracetamol 15mg/kg (n: 83)  placebo (n: 81)	3 doser	GI-gener.
RCT	Lesko et al.	1995	USA	1991-1993	6 mdr – 12 år	84192	ibuprofen 5mg/kg (n: 27948)  ibuprofen 10mg/kg (n: 27837)  paracetamol 12mg/kg (n: 28130)	6-10 doser	Anafylaksi reye's syndrome akut nyresvigt GI-blødning erythema multiforme, astmaforværing, leukopeni, immunmedieret allergisk reaktion (serum sickness), GI-gener.
RCT	Lesko et al.	1999	USA	1991-1993	1 – 23 mdr	27065	ibuprofen 5mg/kg (n: 9159)  ibuprofen 10mg/kg (n: 8779)  paracetamol 12mg/kg (n: 9127)	6-10 doser	Se undersøgte bivirkninger ved studiet lige ovenfor.
RCT	Lesko et al.	2002	USA	1991-1993	6 mdr – 12 år	1879	ibuprofen 5mg/kg (n: 636)	6 – 10 doser	Forværing af astma.

							Ibuprofen 10mg/kg (n: 611)  paracetamol 12mg/kg (n: 632)		
RCT	Lewis et al.	2002	USA	Ikke nævnt	6-12 år	138	Ibuprofen 7,5mg/kg (n: 45)  placebo (n: 39)	1 dosis	
RCT	McIntyre et al.	1996	England	Ikke nævnt	2 mdr - 12 år	150	Ibuprofen 20mg/kg/døgn (n: 76)  paracetamol (50mg/kg/døgn) (n: 74)	1-12 doser	Udslæt, respiratoriske symptomer, astma, epistaxis, hyperaktivitet, kramper, GI-gener, mv.
RCT	Walson et al.	1992	USA	Ikke nævnt	6 mdr - 11 år og 7 mdr	64	Ibuprofen 2,5mg/kg (n: 15)  ibuprofen 5mg/kg (n: 16)  ibuprofen 10mg/kg (n: 17)  paracetamol 15mg/kg (n: 16)  13 patienter modtog	8 doser	Respiratoriske symptomer, GI-gener, hovedpine, mv.

							antibiotika (penicillin V potassium eller amoxicillin) Disse ligeligt fordelt i alle grupper ( ca. 2-4/gruppe)		
RCT	Wong et al.	2001	Mexico Brasilien Chile	1998	6 mdr - 6 år	628	Ibuprofen hhv. 5 og 10mg/kg (n: 209)  paracetamol 12mg/kg (n: 210)  dipyron 15mg/kg (n: 209)	1 dosis	GI-gener, oral candidainfektion, respiratoriske symptomer, bronchitis/ bronchiolitis, pneumoni, atelektaser, influenza, Sinuitis, gingivostomatitis, otitis, tonsilitis, natlig stridor, Agitation, udslæt/erythema multiforme, UVI Hypertension.

## Diskussion

Vi har valgt udelukkende at basere vores litteraturstudie på randomiserede kontrollerede studier ud fra den betragtning, at vi her opnår de mest valide data. Som det ses af tabellen i resultatafsnittet er der medtaget 14 studier af meget varierende størrelse.

De tre studier af *Lesko et al*[12]–[14], baserer sig på det omfattende Boston-studie og inddrager en patientgruppe på 84192 – og er i antal patienter de øvrige studier langt overlegent. Det dobbeltblindede studie har et stærkt design, hvor de tre store grupper på cirka 28.000 patienter er sammenlignelige både i forhold til demografiske karakteristika og sygdomsbillede. Med sin styrke bringer disse studier klarhed over forekomsten af alvorlige indlæggelseskrævende bivirkninger, men har desværre ikke medtaget data om de langt hyppigere mindre alvorlige bivirkninger.

De øvrige 11 studier er alle mindre studier der inddrager mellem 84 og 628 patienter. Alle disse studier har som hovedformål at undersøge effekten af ibuprofen primært holdt op imod paracetamol. Derudover sammenligner alle studierne forskelle i bivirkninger mellem de to stoffer. I enkelte studier sammenlignes endvidere med andre præparater og/eller placebo. Her registreres bivirkninger af både alvorlig og mindre alvorlig karakter.

Grundet studiernes størrelse er styrken væsentlig mindre end i *Lesko et al's* studier. Der er i flere studier en tendens til, at der optræder flere bivirkninger i ibuprofen-gruppen – men overordnet set er der ingen statistisk signifikans.

Der er i de fleste studier gjort godt rede for randomiseringen og der er lavet analyser af behandlingsgrupperne, der generelt fremstår sammenlignelige. Et enkelt studie på 343 deltagere – *Autret, E. et al 1997*[11] skiller sig ud i denne sammenhæng. Her er børnene randomiseret i tre grupper som er sammenlignelige i forhold til demografiske karakteristika. Derimod oplyses det ikke om der er statistiske forskelle i grundmorbus grupperne imellem – ligesom det ikke er analyseret hvor mange børn der modtager antibiotika i de tre grupper. Der er åbenlyst mulighed for en række *selektionsbias* i dette studie, som også skiller sig ud fra mængden i sine konklusioner.

Alle de vægtige studier bruger *intention-to-treat* analyse i deres behandling af bivirkningerne. På denne måde bevares randomiseringen – og muligheden for at forebygge *confounding*.

Vi har gennemgået de 14 studier for sammenhænge mellem kortvarig brug af ibuprofen hos børn og forekomsten af de bivirkninger der er beskrevet i formåls-afsnittet.

### Gastro-intestinal blødning

*Lesko et al*[12] beskriver med afsæt i Boston-studiet antallet og arten af indlæggelser blandt mere end 80.000 børn randomiseret til korttidsbehandling med enten paracetamol eller ibuprofen. Et af de undersøgte "end-points" er hvorvidt der optræder signifikant flere gastrointestinale blødninger i den ene eller anden gruppe. Resultaterne viste at ingen børn i paracetamol-gruppen blev indlagt med gastrointestinal blødning, mens der i ibuprofen-gruppen var 4 børn der blev indlagt med symptomer der tydede på gastrointestinal blødning. Forskellen var ikke signifikant (95% CI 0-11 for paracetamol, 95% CI 2-18 for ibuprofen). I tabellen der giver oversigt over indlæggelserne, står disse 4 tilfælde oplyst som "abdominal pain" og ikke som "bleeding"; der var ingen klinisk betydende blødning og man gjorde hos ingen af de 4 børn forsøg på at finde en evt. blødningskilde, ligesom der ikke blev givet transfusioner.

*Wong, A. et al* [4] beskriver blandt 628 børn – hvoraf 209 behandles med ibuprofen – ingen tilfælde af



gastrointestinale blødninger, der kan relateres til den givne behandling. Der observeres i ibuprofen-gruppen ét barn med blodige afføringer, men dette tilfælde vurderes ikke at have relation til behandlingen.

Ingen øvrige studier beskriver tilfælde af gastrointestinal blødning. Generelt kan det konkluderes at der ved korttidsbehandling med ibuprofen hos børn ikke er nogen øget risiko for gastrointestinal blødning.

### Andre gastro-intestinale gener

*Lesko et al.* beskæftiger sig i deres omfattende studie og 3 afledede artikler kun med alvorlige bivirkninger der fører til indlæggelse, mens de yderligere 11 artikler som er medtaget i vores undersøgelse generelt forholder sig til bivirkninger ved ibuprofen – banale som alvorlige.

*Wong, A. et al* [4] finder blandt deres 628 børn ingen tilfælde af mavesmerter der kan henføres til behandlingen. Der optræder generelt få gastrointestinale bivirkninger i de 3 grupper (Ibuprofen 5/209, paracetamol 3/210, Dipyrone 4/209) – heraf overvejende opkastninger.

Hos *McIntyre et al.* [15] er der ligeledes kun få gastrointestinale bivirkninger – og disse vurderes ikke relateret til behandlingen med antipyretika. I ibuprofen-gruppen på 76 børn optræder der 4 gastrointestinale bivirkninger (opkastning (2), diarre (1) og mavesmerter (1)) – hvoraf kun tilfældet af diarre vurderes at have sammenhæng med medicineringen. I paracetamolgruppen er billedet ikke signifikant anderledes (opkastning (2)).

*Bertin, L. et al* [19] undersøger i et studie omfattende 231 børn med tonsillitis og pharyngitis forekomsten af mavesmerter, kvalme, opkastninger og hududslæt i 3 grupper randomiseret til hhv. ibuprofen, paracetamol og placebo. Bivirkningerne optræder lige hyppigt i ibuprofen- og placebo-gruppen, men der er ingen signifikant forskel mellem grupperne.

*Autret, E. et al* '97[11] viser som det eneste blandt vores 15 studier signifikant flere gastrointestinale bivirkninger ved ibuprofen-behandlingen sammenlignet med *både* paracetamol og *aspirin*. Det ses at der i ibuprofengruppen generelt optræder signifikant flere bivirkninger, hvoraf de 46% (6 i alt – 2 opkastninger og 4 diarre) udgøres af gastrointestinale bivirkninger, som ikke optræder i de andre grupper. 7 børn forlader studiet pga. bivirkninger mod 0 i paracetamolgruppen og 2 i aspiringruppen.

De tre grupper er dog svære at sammenligne, da der i artiklen ikke er lavet nogen analyser af de tre grupper ifht. grundmorbus eller ifht. om der er signifikante forskelle i antallet af børn der modtager antibiotika i de tre grupper.

Konklusionen hos *Autret, E. et al* '97 [11] er modstridende de øvrige studier i vores undersøgelse, som blandt i alt 2218 undersøgte børn ikke fremviser signifikant flere gastrointestinale bivirkninger ved kortvarig brug af ibuprofen sammenlignet med paracetamol eller placebo.

### Udslæt/eksem

5 studier har set på sammenhængen mellem udslæt og behandling med ibuprofen hos febrile børn. *Autret, E. et al.*1994[16] *Bertin, L. et al* [19] *McIntyre et al.* [15] og *Wong, A. et al* [4]) finder generelt ingen signifikant sammenhæng mellem udvikling af udslæt og behandling med ibuprofen. [11] er det eneste af studierne, der finder signifikant sammenhæng mellem udvikling af udslæt og behandling med ibuprofen.

	Paracetamol n	Ibuprofen n	Andet n
<i>Autret, E. et al '94</i> [16] <i>n154</i>	2(0)	3(2)	----
<i>Bertin, L. et al</i> [19] <i>n231</i>	0	0	1 Placebo
<i>Wong, A. et al</i> [4] <i>n628</i>	2(0)	4(1)	2 (0) Diprone
<i>McIntyre et al.</i> [15] <i>n150</i>	0	3(1)	----
<i>Autret, E. et al '97</i> [11] <i>n348</i>	1	3	3 Aspirin
<i>I alt 1517</i>	5 (1)	11 (4)	----

Antal af børn som udvikler udslæt, tallene i () er efter forfatterne har justeret for grundmorbus.

Både *McIntyre et al* [15] *Wong, A. et al* [4] og *Autret, E. et al* 94[16] konkluderer at størstedelen af udslættene ikke skyldes bivirkninger til ibuprofen, men derimod barnets primære sygdom.

Hos *Autret, E. et al '97* [11] findes der som omtalt signifikant flere udslæt i ibuprofen- og aspiringruppen sammenholdt med paracetamol gruppen. Ud af de 348 børn som indgik i studiet udvikler 7 udslæt. Aspirin (n: 3), ibuprofen (n: 3) og paracetamol (n: 1). Forfatterne udregner en p-værdi på 0,024 og derved signifikant sammenhæng. Det fremgår ikke af artiklen, hvordan de har udregnet p-værdien, og vi kan ikke genfinde dette ud fra vores egne beregninger. Det virker ikke realistisk, at man ud fra ovenstående tal kan finde en signifikant sammenhæng.

Her er der ikke taget højde for, om udslættene kan have haft en sammenhæng med den primære sygdom. Hvis studiet var justeret herfor, havde man formentligt ikke set (signifikant) flere udslæt i ibuprofen gruppen.

Det er tankevækkende at der i størstedelen af studierne ses flere børn med eksem i ibuprofen gruppen, både før og efter der er justeret for barnets grundmorbus. Denne tendens findes dog med undtagelse af 1 studie ikke signifikant. Derfor konkluderes det, at korttidsbehandling med ibuprofen ikke er forbundet med øget sandsynlighed for at udvikle akut udslæt. Man savner dog større studier.

## Astma

*Lesko et al.* [14] har på basis fra The Boston University Fever Study foretaget analyser vedrørende astmamorbidity hos børn efter korttidsbehandling med ibuprofen.

I dette studie fokuserede man udelukkende på børn diagnosticeret med og behandlet for astma. 18 patienter blev indlagt med forværring af astma. Derudover opsøgte 69 børn egen læge pga. forværring af astma. Den relative risiko for forværring af astma var mindre i ibuprofengruppen end i paracetamolgruppen.

Den relative risiko stod uændret efter stratificering for sværhedsgraden af astma før antipyretisk behandling (antal af astmamedikamenter), varigheden af den antipyretiske behandling samt antal af doser givet.

Risiko for forværring af astma som udløste besøg ved egen læge var uafhængig af ibuprofendosis.

I dette studie finder man således ikke bevis for at ibuprofen medfører astmaanfald oftere end paracetamol blandt børn. Tværtimod var der færre børn i ibuprofengruppen med forværring af astma i en grad der krævede indlæggelse hhv. besøg ved egen læge.

Idet studiet ikke havde en placebokontrolgruppe kan man ud fra de foreliggende data ikke afgøre om paracetamol øger risikoen eller ibuprofen sænker risikoen for astmaforværring.

Inflammation i luftvejene er en central del af astma og derfor er det plausibelt at behandling med NSAID såsom ibuprofen kan have en beskyttende effekt.

I *McIntyre et al* [15] studie fandt man ingen tilfælde af respiratoriske gener i ibuprofengruppen, men to patienter i paracetamolgruppen havde oplevet let grad af hvæsen.

Som det eneste studie ud over *Lesko et als* studie har man hos *McIntyre*[15] inkluderet patienter tidligere diagnosticeret med astma. Det faktum at ingen patienter i ibuprofengruppen oplevede

respiratoriske gener underbygger *Leskos* teori at korttidsbehandling med ibuprofen næppe forværrer eller udløser astma.

Ingen af de øvrige studier har registrerede tilfælde af astma eller forværring af astma under follow-up perioden.

I *Wong, A. et al* [4] studie blev registreret 4 tilfælde af respiratoriske vanskeligheder blandt de 209 børn behandlet med ibuprofen. Ingen af disse blev vurderet til at være bivirkninger til medicinen. To oplevede bronchospasmer og to fik lungebetændelser. Til sammenligning var der i paracetamolgruppen ligeledes 4 børn ud af 210 behandlet patienter med respiratorisk påvirkning. To med bronchitis og to med lungebetændelse. Ingen af disse blev tolket som mulige bivirkninger til medicinen.

Der var således ikke statistisk signifikant øget risiko for luftvejsgener blandt de ibuprofenbehandlede børn.

I *Autret-Leca et al* [17] studie har man registreret respiratoriske gener hos 2,6% af børnene i hhv. Paracetamol- og ibuprofengruppen. Man uddyber ikke hvorvidt der har været tale om astma, men der er ikke signifikant forskel blandt de to grupper.

Ingen af de studier vi har beskæftiget os med beskriver således statistisk signifikant øget risiko for astmaanfald eller astmatiske symptomer under korttidsbehandling med ibuprofen.

### Akut Nyresvigt

Der er kasuistikker som beskriver akut nyresvigt hos børn selv efter korttids NSAID behandling.[22] Hos *Lesko et al.*[12] hvor 55785 børn får NSAID, ses ingen tilfælde af akut nyresvigt. Ingen af de øvrige studier beskriver tilfælde med akut nyresvigt.

*Lesko et al* har kun undersøgt for "akut nyresvigt". Studiedeltagerne får ikke konsekvent lavet parakliniske undersøgelser, som ville afsløre nyrepåvirkning eller begyndende nyresvigt. Bivirkningerne er indberettet af forældre vha. spørgeskema. Da let til moderat nyrepåvirkning i de fleste tilfælde ikke giver smerter og ikke ses klinisk, vil disse ikke registreres. Vi kan derfor ikke sige noget om, hvor vidt en mindre dosis ibuprofen påvirker nyrefunktionen. Dette har relevans, da en stor del af de børn vi behandler med febernedsættende medicin - som følge af grundmorbus - må forventes at være dehydreret fx pga. gastroenteritis eller feberen i sig selv. Disse børns nyrer er særlig følsomme for NSAID.

I studierne så vi ingen tilfælde af akut nyresvigt. Vi kan ikke udtale os om en kortvarig NSAID behandling påvirker nyrefunktionen. Da nyrepåvirkningen i de fleste tilfælde er reversibel er tvivlsomt om det har nogen klinisk betydning.

### Leukocytopeni

*Lesko et al.*[12] finder en statistisk signifikant sammenhæng mellem brugen af ibuprofen og forekomsten af leukocytopeni (p-værdi på 0,04). Der optræder 8 tilfælde blandt de 55.785 i de to ibuprofen-grupper - mens der i paracetamol-gruppen ikke rapporteres om lignende tilfælde. Det bemærkes i studiet at det blot er én patient der er afgørende for signifikansen - og at tre af patienterne blev indlagt samme dag som de havde taget blot én dosis ibuprofen. Så sammenhængen må antages at være tvivlsom.

På den anden side er det i *Lesko et al's* studie kun de mest syge - og indlæggelseskrævende - som får taget blodprøver. Derfor kan man sagtens forestille sig, at en klinisk *stum* tilstand som let leukocytopeni kan optræde i langt flere tilfælde end her angivet. Dette har dog næppe en klinisk betydning.

## Reye's syndrom

I de studier vi har beskæftiget os med har *Lesko et al.*[12] som eneste studie specifikt undersøgt risikoen for Reye's syndrom i forbindelse med ibuprofen behandling af febrile børn. Der var ingen tilfælde af Reye's syndrom blandt 55785 behandlede børn.

De øvrige studier beskæftiger sig ikke explicit med Reye's syndrom, men der er ingen rapporterede tilfælde af alvorlige bivirkninger ej heller Reye's syndrom.

## Anafylaksi

*Lesko et al* [12]. undersøger risikoen for udvikling af indlæggelseskrævende bivirkninger herunder anafylaksi. 55785 børn fik behandling med ibuprofen og ingen udviklede anafylaksi. Selvstændige analyser af 0-2 årige viste heller ingen tilfælde. [13]

Det skal dog bemærkes at man i studiet har frasorteret de børn, der tidligere har haft en allergisk reaktion på acetylsalicylsyre eller andre NSAID præparater. Man kunne således tænke sig, at der ved inklusion af denne gruppe kunne være opstået tilfælde af anafylaksi.

Ingen andre studier rapporterer om anafylaktiske reaktioner.

## Konklusion

Generelt viser vores gennemgang af litteraturen, at ibuprofen til børn er et godt og sikkert alternativ til paracetamol ved korttidsbehandling af feber og smerter. Trods afprøvet i meget store studier rapporteres der ikke om nogen alvorlige bivirkninger, og i forhold til paracetamol er der ikke en øget forekomst af mindre alvorlige bivirkninger.

Som vist i opgavens indledning bruges paracetamol i langt højere grad end ibuprofen til børn. Traditioner og usikkerhed omkring bivirkninger til ibuprofen er formentlig den afgørende forklaring på dette – men tilgængeligheden spiller også en afgørende rolle. Paracetamol til børn kan købes i håndkøb – ibuprofen til børn er receptpligtigt.

I flere lande, som vi normalt sammenligner os med – blandt andre USA og Storbritannien – kan ibuprofen i børnedoser købes i håndkøb. Med konklusionerne fra vores opgave i hånden kunne man godt argumentere for at det samme skulle være tilfældet i Danmark.

Paradoksalt nok er det den modsatte retning udviklingen har taget. I tidsrummet hvor denne opgave er forfattet, er *Nurofen Junior* – den eneste børne-udgave af ibuprofen herhjemme – blevet taget af markedet. Der findes nu kun Bonyl (Naproxen) i pædiatriske doser på de danske apoteker. Vi har forsøgt at udforske årsagen til tilbagetrækningen af *Nurofen Junior*, men det pågældende firma har ikke kunnet give en forklaring.

Aktuelt ved vi, at ibuprofen til børn i kort tid er en effektiv og sikker behandling. Efter at *Nurofen Junior* er trukket tilbage fra markedet, er det dog en forudsætning for behandlingen, at barnet vejer over 20 kg(10mg/kg/dosis) og kan tage tabletter! 😊

## Litteraturliste

- [1] L. KE, "Ibuprofen er mere effektivt end paracetamol til at sænke temperaturen hos febrile børn med alment ubehag," *Ugeskr. Læger*, 2012.
- [2] "www.Medstat.dk." .
- [3] E. Clark, A. C. Plint, R. Correll, I. Gaboury, and B. Passi, "A randomized, controlled trial of acetaminophen, ibuprofen, and codeine for acute pain relief in children with musculoskeletal trauma," *Pediatrics*, vol. 119, pp. 460–467, 2007.
- [4] A. Wong, A. Sibbald, F. Ferrero, M. Plager, M. E. Santolaya, A. M. Escobar, S. Campos, S. Barragán, M. De León González, and G. L. Kesselring, "Antipyretic effects of dipyrrone versus ibuprofen versus acetaminophen in children: results of a multinational, randomized, modified double-blind study," *Clin. Pediatr. (Phila)*, vol. 40, pp. 313–324, 2001.
- [5] M. L. Hämäläinen, K. Hoppu, E. Valkeila, and P. Santavuori, "Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study," *Neurology*, vol. 48, pp. 103–107, 1997.
- [6] "<http://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/Grupper/213010>." .
- [7] "www.uptodate.com." .
- [8] "www.Laegeshaandbogen.dk." .
- [9] J. P. Kampmann, *FADL Basal og klinisk farmakologi 2 udg.* .
- [10] "<http://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/411>." .
- [11] E. Autret, J. Reboul-Marty, B. Henry-Launois, C. Laborde, S. Courcier, J. M. Goehrs, G. Languillat, and R. Launois, "Evaluation of ibuprofen versus aspirin and paracetamol on efficacy and comfort in children with fever," *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 51, pp. 367–371, 1997.
- [12] S. M. Lesko and A. A. Mitchell, "An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. A practitioner- based randomized clinical trial," *JAMA*, vol. 273, pp. 929–933, 1995.
- [13] S. M. Lesko and A. A. Mitchell, "The safety of acetaminophen and ibuprofen among children younger than two years old," *Pediatrics*, vol. 104, p. e39, 1999.
- [14] S. M. Lesko, C. Louik, R. M. Vezina, and A. A. Mitchell, "Asthma morbidity after the short-term use of ibuprofen in children," *Pediatrics*, vol. 109, p. E20, 2002.
- [15] J. McIntyre and D. Hull, "Comparing efficacy and tolerability of ibuprofen and paracetamol in fever," *Arch. Dis. Child.*, vol. 74, pp. 164–167, 1996.

- [16] E. Autret, G. Breart, A. P. Jonville, S. Courcier, C. Lassale, and J. M. Goehrs, "Comparative efficacy and tolerance of ibuprofen syrup and acetaminophen syrup in children with pyrexia associated with infectious diseases and treated with antibiotics," *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 46, pp. 197–201, 1994.
- [17] E. Autret-Leca, I. A. Gibb, and M. A. Goulder, "Ibuprofen versus paracetamol in pediatric fever: objective and subjective findings from a randomized, blinded study.," *Curr. Med. Res. Opin.*, vol. 23, pp. 2205–2211, 2007.
- [18] L. Bertin, G. Pons, P. D'Athis, J. F. Duhamel, C. Maudelonde, G. Lasfargues, M. Guillot, A. Marsac, B. Debregeas, and G. Olive, "A randomized, double-blind, multicentre controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen and placebo for symptoms of acute otitis media in children.," *Fundam. Clin. Pharmacol.*, vol. 10, pp. 387–392, 1996.
- [19] L. Bertin, G. Pons, P. d'Athis, G. Lasfargues, C. Maudelonde, J. F. Duhamel, and G. Olive, "Randomized, double-blind, multicenter, controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen (paracetamol) and placebo for treatment of symptoms of tonsillitis and pharyngitis in children.," *J. Pediatr.*, vol. 119, no. 5, pp. 811–4, Nov. 1991.
- [20] D. W. Lewis, D. Kellstein, G. Dahl, B. Burke, L. M. Frank, S. Toor, R. S. Northam, L. W. White, and L. Lawson, "Children's ibuprofen suspension for the acute treatment of pediatric migraine," *Headache*, vol. 42, pp. 780–786, 2002.
- [21] P. D. Walson, G. Galletta, F. Chomilo, N. J. Braden, L. A. Sawyer, and M. L. Scheinbaum, "Comparison of multidose ibuprofen and acetaminophen therapy in febrile children.," *Am. J. Dis. Child.*, vol. 146, pp. 626–632, 1992.
- [22] S. M. Knudsen, "Ketorolac som mulig årsag til rev...," *Ugeskr. Læger*, 2009.