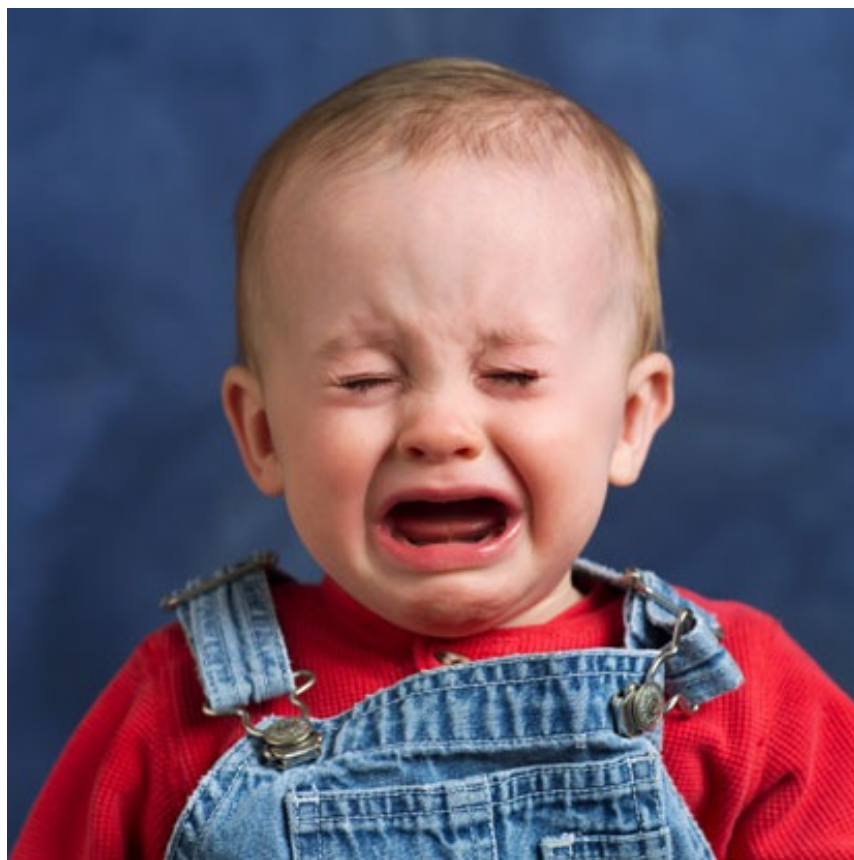


# Behandling af smerter hos børn i almen praksis



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

**Udarbejdet af Mette Brassøe, Jens Worm Krogsgaard og Mette Bolvig Poulsen**

**Hold 17 - januar 2013**

**Vejleder: Jette Kolding Kristensen**

## Indholdsfortegnelse

<b>BAGGRUND</b> .....	<b>3</b>
MEDICIN ANVENDT TIL SMERTEBEHANDLING AF BØRN. ....	4
VIRKNINGSMEKANISMER OG BIVIRKNINGER. ....	5
<b>FORMÅL</b> .....	<b>5</b>
<b>METODE AFSNIT</b> .....	<b>6</b>
<b>RESULTATER</b> .....	<b>8</b>
EFFICACY AND SAFETY OF IBUPROFEN AND ACETAMINOPHEN IN CHILDREN AND ADULTS: A META-ANALYSIS AND QUALITATIVE REVIEW, 2010 (10). ....	8
SYSTEMATIC REVIEW OF STUDIES COMPARING COMBINED TREATMENT WITH PARACETHAMOL AND IBUPROFEN, WITH EITHER DRUG ALONE, 2011 ( 11). ....	10
EFFICACY AND SAFETY OF ACETAMINOPHEN VS. IBUPROFEN FOR TREATING CHILDRENS PAIN OR FEVER. 2004 (12). ....	11
SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF THE CLINICAL SAFETY AND TOLERABILITY OF IBUPROFEN COMPARED WITH PARACETAMOL IN PAEDIATRIC PAIN AND FEVER. 2009 (13). ....	13
ACETAMINOPHEN AND IBUPROFEN IN THE MANAGEMENT OF FEVER AND MILD TO MODERATE PAIN IN CHILDREN. A SYSTEMATIC REVIEW, 1998 (14). ....	15
<b>DISKUSSION</b> .....	<b>17</b>
SMERTESTILLENDE EFFEKT .....	17
SIKKERHED OG TOLERANCE .....	19
KOMBINATIONSBEHANDLING .....	20
<b>KONKLUSION</b> .....	<b>21</b>
<b>REFERENCELISTE</b> .....	<b>23</b>

## Baggrund

Smerter og feber hos børn er en hyppig årsag til, at forældre søger lægehjælp, da smerter hos syge børn er årsag til stor bekymring både hos forældre, sundhedspersonale og ikke mindst barnet. Smerter kan defineres som *"an unpleasant sensory and emotional experience, associated with actual or potential tissue damage"* (1). Definitionen dækker alle former for smerte hos både voksne og børn. Denne opgave vil omhandle milde til moderate smerter hos febrile og afebrile børn og vil fokusere på smerter og ikke feber, selvom de to symptomer ofte ledsager hinanden i den anvendte litteratur.

For det syge barn er smerter en særligt ubehagelig oplevelse, da forståelsen af og evnen til at give udtryk for tilstanden er begrænset. Dette er især gældende for syge børn under 3 år, men kan indbefatte børn helt op til skolealderen. Den manglende evne til verbalt at give udtryk for smerten betyder, at sundhedspersonale må anvende alternative nonverbale metoder til vurdering af om barnet har smerter.

Smertepåvirkede neonatale børn kan vurderes på øget hjertefrekvens, nedsat ilt saturation, rynkede øjenbryn, øjenlukning og nasolabiale furer(2). Ældre nonverbale børn kan fx vurderes med "FLACC (*faces, legs, activity, cry and consolability*)". Hvor ansigtsudtryk, benposition, ændret aktivitetsmønster, mængden og arten af gråd samt mulighed for trøst vurderes (2). Børn > 3 år kan fx vurderes med "Wong Baker ansigts redskab", hvor en tegning med fem forskellige ansigter gående fra ingen smerte (smilende) til værste smerte (grædende), sammenlignes med barnets ansigt og smerteintensiteten vurderes på en skala fra 0 til 10 (2). Der findes således redskaber til vurdering af børns smerter, men som ovenstående definition for smerte viser, er en stor del af smerteoplevelsen individuelt og følelsesmæssigt betinget, og derfor særligt svær at håndtere for forældre og sundhedspersonale.

Undersøgelser har vist en mulig sammenhæng mellem ubehandlede smerter hos børn og en senere ændret opfattelse og reaktion på smerter. Fx har undersøgelser med omskæring af neonatale børn uden sufficient bedøvelse, vist et øget smerterespons måneder senere(3).

Smertebehandling af børn er derfor et vigtigt indsatsområde i alle konsultationer, hvor den praktiserende læge møder denne problemstilling. På trods af ihærdig søgning på hjemmesider fra Dansk Pædiatrisk Selskab, IRF, sundhedsstyrelsen samt i kliniske vejledninger fra Region Midt- og Nord, er det ikke lykket os at finde centrale retningslinjer for smertebehandlingen af børn i Danmark. Vi fandt en generel anbefaling om, at smertebehandling af børn < 2 år kun sker efter lægens anvisning (4), og at Lægemiddelstyrelsen har forbudt medicin indeholdende acetylsalicylsyre til børn med feber under 15 år(5). Derudover er det op til den enkelte læges viden, skøn og kompetencer at smertebehandle børn. Det kan undre, idet smerter ofte er et vigtigt behandlingsfokus ved sygdom hos børn.

## Medicin anvendt til smertebehandling af børn.

Tidligere var der i Danmark tradition for anvendelse af "børnemagnyl" dvs. acetylsalicylsyre 75 mg til behandling af smerter hos børn.

Op igennem 60'erne og 70'erne forekom et stigende antal tilfælde med akut encefalopati og leversvigt i forløbet af en virusinfektion hos børn. Tilstanden kaldes Reyes syndrom. Mekanismerne for sygdomsudviklingen er ikke klarlagt, men sammenhængen mellem en generel virusinfektion og eksponering for ydre faktorer (f.eks. salicylater) er hovedhypotesen (6).

Forekomsten af Reyes syndrom førte i 1979 til et behandlingsskift i den vestlige verden og paracetamol og non-steroid-antiinflammatoriske lægemidler (NSAID) blev i stedet den primære smertebehandling for børn. I Danmark er den foretrukne behandling i dag paracetamol. En hypotetisk forklaring til behandlingstraditionen i Danmark kan være NSAID's relativt tætte farmakologiske sammenhæng med "børnemagnyl" og den deraf mulige frygt for samme bivirkningsprofil.

Nedenstående tabel viser data for salget af svage smertestillende præparater og kan give et indtryk af omfanget- og måden børns smerter behandles på i Danmark.

Tabel 1. (7)

Lægemiddel	Gennemsnitligt antal pakninger solgt hvert år mellem 2007-2011	Antal pakninger solgt i 2011
<b>Paracetamol:</b>		
Oral opl. 24 mg/ml 100 ml	7040	4500
Oral opl. 24 mg/ml 200 ml	9480	14.200
Supp. 125 mg 10 stk	192.000	194.000
Supp. 125 mg 20 stk	3560	3600
Supp. 250 mg 10 stk	56.020	56.200
<b>NSAID:</b>		
Bonyl oral opl. 25 mg/ml 200 ml	2700	3800
Nurofen oral opl. 20 mg/ml 100 ml	430	1300

Salget af paracetamol og NSAID til børn var i 2011 henholdsvis i alt 270.000 pakninger og 5100 pakninger af forskellig dosis og administrationsform. Det fremgår af tabel 1, at salget af paracetamol har ligget stabilt de sidste 5 år og er den primære smertebehandling til børn i Danmark. Med til sammenligningen hører dog det faktum, at der kun findes to NSAID- produkter til børn på danske marked, og de er begge receptpligtige, hvor ingen af paracetamol produkterne er receptpligtige. I Danmark er den normalt brugte dosis af paracetamol (50 mg/kg/døgn) fordelt på 3-4 doser, og for Naproxen er normaldosering (10 mg/kg/døgn) og ibuprofen (20-40mg/kg/døgn) fordelt på 2-3 doser (8).

Vi har ikke kunnet finde data, som viser hyppigheden af en behandlingsskift kombination af paracetamol og NSAID til børn med milde til moderate smerter, men ved fra egne erfaringer, at det forekommer, formentlig

primært på pædiatriske afdelinger og i lægevagten. Salget af NSAID til børn var i 2011 kun 5100 pakninger, hvilket antyder, at kombinationsbehandling i Danmark ikke forekommer ofte.

Dog er salget af Nurofen steget med en faktor 3 over de seneste år, og salget af Bonyl er steget 1/3 i samme periode. Der er således en lille bevægelse mod et øget brug af NSAID på det danske marked. Men der er dog stadig stor forskel på antal solgte pakninger i mellem de to medicingrupper.

## **Virkningsmekanismer og bivirkninger.**

Fysiologisk virker ældre NSAID-præparater (fx ibuprofen og naproxen) ved at hæmme samtlige cyklooxygenase (COX) receptorer med virkning på feber, smerter, inflammation og trombose. De væsentligste bivirkninger (>10 %) er træthed, pyrosis, abdominalsmerter, kvalme og obstipation. Sjældent (0,1-1 %) ses påvirket nyrefunktion (4).

COX er et enzym, som er ansvarlig for dannelsen af vigtige biologiske mediatorer med forskellig fysiologisk virkning. Der er indtil videre fundet 3 forskellige enzymer, der er navngivet COX 1, 2 og 3 (9). COX 1 ses i stort set alle humane celler. COX 2 er et inflammatorisk enzym, der via makrofager bringes til et inflammatorisk område i kroppen og således kun er til stede i inflammerede celler. COX 3 findes primært i cerebrale celler.

De nyere selektive COX 2 hæmmere (fx Celebra) virker kun i inflammerede celler med virkning på inflammation, trombose og til dels smerter. Almindelige bivirkninger er hypertension (>10 %) og influenzalignende symptomer (1-10 %). Paracetamol hæmmer COX 3 receptorer med virkning på feber og smerter, der ses sjældent bivirkninger (<0,1 %) i form af påvirket leverfunktion og nældefeber (4).

Fysiologisk kunne en kombinationsbehandling med paracetamol og NSAID give mening, da en hæmning af de samme receptorer via forskellige enzymer, teoretisk kunne give en mere sufficient smertedækning (3).

## **Formål**

I vores opgave ønsker vi, ud fra en litteratur gennemgang, at belyse følgende spørgsmål:

1. Kan NSAID anvendes ligeværdigt med paracetamol til behandling af milde til moderate smerter hos børn alderen 6 måneder til 18 år i almen praksis?
  - a. Er der samme effekt og sikkerhed ved de to behandlinger?
  - b. Kan NSAID og paracetamol med fordel kombineres i smertebehandling af børn?

## Metode afsnit

Opgaven er et litteratur studie.

Vi har udført søgning i PubMed og anvendt følgende Mesh-ord: "Acetaminophen", "Anti-inflammatory agents non-steroidal", "Ibuprofen" og "Pain".

Herefter har vi udvalgt relevante artikler ud fra følgende inklusionskriterier:

1. Milde til moderate smerter
2. Sammenligning af NSAID, paracetamol og evt. placebo (studier som inddrager andre præparater ekskluderes)
3. Børn i alderen 6 mdr-18 år, da der ikke findes sufficente data på børn < 6 mdr.
4. Artikler fra perioden jan. 1990 - aug. 2012
5. Engelske eller danske artikler
6. Meta-analyser, reviews og systematiske reviews

Vi har udført tre søgninger.

1. Kombination af Mesh ordene "Acetaminophen" og "Anti-inflammatory agents non-steroidal" gav i alt 1595 hits.

Ved brug af filteret "meta-analyse" fremkom 25 hits, hvor et opfyldte inklusionskriterierne ud fra overskriften, men blev ikke inkluderet ved gennemlæsning af abstrakt.

Ved brug af filteret "review" fremkom 327 hits, hvor af ti opfyldte inklusionskriterierne ud fra overskriften. Ved gennemlæsning af abstrakts blev ingen artikler inkluderet.

To af studierne ("Management of pain in Childhood, J Emily Harrop og Pharmacotherapy for acute pain in children: current practice and recent advances", Wai Yin Mak et al) blev ekskluderet I det de indeholdt beskrivelse af andre smertestillende præparater end NSAID og paracetamol, men anvendes som referencer i baggrundsafsnittet.

Brug af filteret "systematic review" gav ikke yderligere relevante artikler.

Ved tillæg af Mesh ordet "Pain" fremkom ikke yderligere relevante artikler.

Da ovenstående søgning ikke resulterede i relevante artikler, gentog vi søgninger ved brug af Mesh ordet "Ibuprofen", da det er et ofte anvendt NSAID præparat.

2. Kombination af Mesh ordene "Acetaminophen" og "Ibuprofen" gav i alt 640 hits.

Ved brug af filteret "meta-analyse" fremkom 17, hvor af tre opfyldte inklusionskriterierne.

Ved brug af filteret "review" fremkom 80 hits, hvor af 11 opfyldte inklusionskriterierne ud fra overskrifterne. Af de 11 blev 7 ikke inkluderet. En af de ekskluderede artikler opfyldte inklusionskriterierne men blev ekskluderet grundet insufficient metode-beskrivelse.

Af de fire inkluderede var tre også indeholdt i resultatet af søgningen med meta-analyse filteret.

Brug af filteret "systematic review" gav ikke yderligere relevante artikler.

Da søgning på NSAID ikke gav relevante artikler, vil resten af opgaven omhandle ibuprofen.

Ved gennemgang af reference lister fra de udvalgte artikler fremkom ikke yderligere relevante artikler.

Vi inkluderede følgende artikler:

- "Efficacy and safety of Ibuprofen and Acetaminophen in children and Adults: A Meta-analysis and qualitative review." Catherine A Pierce and Bryan Voss, 2010 (10).
- "Systematic review of studies comparing combined treatment with paracetamol and ibuprofen, with either drug alone." Edward Purssell. 2011 (11).
- "Efficacy and safety of acetaminophen vs. ibuprofen for treating childrens's pain or fever." David A. Perrot et al.2004 (12).
- "Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever" Elizabeth R. Southey et al.2009 (13).
- "Acetaminophen and ibuprofen in the management of fever and mild to moderate pain in children" H Nancy McCullough. 1998 (14).

I de artikler som omhandler behandling af både smerte og feber, har vi valgt kun at referere afsnit omhandlende smerte, da det er opgavens fokuspunkt.

## Resultater

Vores fem udvalgte studier består af to kombinerede metaanalyser og reviews, to systematiske reviews og en metaanalyse.

Tre studier sammenligner smertestillende effekt af ibuprofen og paracetamol samt sikkerhed og tolerance. (10,12,14) Et studie sammenligner alene sikkerhed og tolerance ved brug af paracetamol og ibuprofen (13) og et sammenligner effekt, sikkerhed og tolerance ved kombinationsbehandling med de to præparater (11).

**Smertestillende effekt:** I en artikel findes i review og metaanalyse en signifikant bedre smertestillende effekt af ibuprofen end paracetamol (10). I to artikler findes præparaterne ligeværdige(12,14).

**Sikkerhed og Tolerance:** I alle artikler findes ingen signifikant forskel i sikkerhed og tolerance ved behandling med paracetamol og ibuprofen i terapeutiske doser.

**Kombinationsbehandling:** I en artikel findes ingen signifikant ekstra smertestillende effekt af kombinationsbehandling i forhold til monoterapi med et af præparaterne (11). Desuden ingen forskel i sikkerhed og tolerance ved kombinationsbehandling i forhold til monoterapi.

I nedenstående gennemgås de enkelte artikler. Vi har valgt ikke at referere og kommenterer de afsnit i artiklerne, som omhandler febrilia.

### **Efficacy and Safety of Ibuprofen and Acetaminophen in Children and Adults: A Meta-Analysis and Qualitative review, 2010 (10).**

**Formål:** At evaluere analgetisk og antipyretisk effekt samt sikkerhed ved brug af ibuprofen sammenlignet med paracetamol hos børn og voksne.

**Metode:** Studiet er en metaanalyse og et kvalitativt review baseret på litteratursøgning i medicinske databaser for perioden 1976-2009.

Inklusionskriterier: Engelsksprogede studier, der direkte sammenligner smertestillende effekt og sikkerhed ved brug af ibuprofen og paracetamol, hos børn under 18 år, og hvor dosis af smertestillende og metode til registrering af smerte er beskrevet. Ved yderligere mulige behandlinger end paracetamol og ibuprofen blev disse ignoreret.



### Metode kvalitativt review:

Litteraturen blev inddelt i tre kategorier: Studier med data om smertestillende effekt, studier med data om feber og studier med data om sikkerhed. Et kvalitativt review blev til ved en sammenfatning af hver artikels overordnede konklusion suppleret af signifikante p-værdier og konfidens-intervaller.

### Metode metaanalyse:

Kun randomiserede kontrollerede studier med sammenligning af paracetamol og ibuprofen blev inkluderet.

Effekt mål for sikkerhed og tolerance blev defineret ved en odds-ratio beregnet som odds for bivirkning i paracetamol-gruppen delt med odds for bivirkning i ibuprofen-gruppen. Der blev taget hensyn til studiernes størrelse ved Mantel-Haenszel. Odds ratio under 1 betyder bedre sikkerhed ved behandling med paracetamol og over 1 bedre sikkerhed ved behandling med ibuprofen. Effekt mål for smerte blev defineret ved en standard middeldifferens (SMD) beregnet i hvert studie ved brug Hedges g. En kombineret SMD blev udregnet ved et vægtet gennemsnit af studiernes SMD. Der blev taget højde for studiestørrelse og statistisk usikkerhed på de enkelte studier. Positiv SMD betyder bedre smertestillende effekt af ibuprofen og negativ SMD bedre smertestillende effekt af paracetamol.

## **Resultat**

1. Smertestillende effekt: Der blev udvalgt 18 studier med i alt 2535 børn under 18 år

### Kvalitativt review:

I seks studier var ibuprofen signifikant mere effektivt end paracetamol, i 11 studier var der ingen signifikant forskel mellem ibuprofen og acetaminophen og i et studie der omhandlede smerter efter odontologisk kirurgi var ibuprofen signifikant mere effektivt på operationsdagen men ikke i følgende døgn.

### Metaanalyse:

6 af 18 studier var randomiserede kontrollerede studier hvor der kunne udregnes SMD. Samlet estimat 0,28 (95 % CI 0,1-0,46) hvilket indikerer en superior smertestillende effekt af ibuprofen.

2. Sikkerhed og tolerance: Der blev udvalgt 31 artikler omhandlende sikkerhed og tolerance ved brug af ibuprofen og paracetamol hos børn under 18 år.

### Kvalitativt review:

I 30 artikler var det ingen signifikant forskel i sikkerhed og tolerance ved brug af de to præparater, i en artikel var paracetamol signifikant mere sikkert og blev bedre tolereret.

### Metaanalyse:

19 af de 30 artikler var randomiserede kontrollerede studier hvor der kunne regnes odds-ratio. Overall odds ratio 0,82(95 % CI 0,6-1,12) dvs. ingen signifikant forskel i sikkerhed og tolerance mellem ibuprofen og paracetamol.

**Konklusion:** Både det kvalitative review og metaanalysen finder at ibuprofen er ligeværdigt eller mere effektivt til behandling af smerter hos børn og desuden ligeværdigt m.h.t. sikkerhed og tolerance.

**Styrker:** Der er tale om et stort studie som både er et kvalitativt review og en metaanalyse: Metoden er godt beskrevet og der er korrigeret for flere bias ved hjælp af statistiske metoder.

**Svagheder:** Risiko for publikationsbias idet kun publicerede studier er med. Risiko for selektionsbias idet kun engelsksprogede studier er med. Doser på ibuprofen og paracetamol varierer. Smertebegrebet meget bredt i forhold til vores opgaves formål i det der også inddrages postoperative smerter. De randomiserede studier for korte til at "fange" evt. bivirkninger og toksicitet.

## **Systematic review of studies comparing combined treatment with paracetamol and ibuprofen, with either drug alone, 2011 ( 11).**

**Formål:** At evaluere evidensen omkring brug af kombinationsbehandling med paracetamol og ibuprofen i behandlingen af feber og påvirket almentilstand hos børn.

**Metode:** Der er tale om et review. Data er samlet igennem en systematisk litteratursøgning på medicinske databaser for perioden 1992-2011.

Inklusionskriterier: Engelsksprogede randomiserede kontrollerede studier, som indeholder data om et af de tre outcomes: effekt af kombinationsbehandling med paracetamol og ibuprofen på feber, almentilstand og identifikation af bivirkninger ved denne behandling hos febrile børn i alderen 6 måneder til 18 år.

Ud fra søgningen er der udvalgt syv studier. Af disse omhandler seks studier effekt på temperatur. To studier omhandler effekt på almentilstand, hvor almentilstand beskrives ved henholdsvis en smertescore og forældres rapportering af ubehag hos barnet. Tre studier omhandler bivirkninger og toksicitet.

I vores opgave fokuseres på smerte, som i dette studie er beskrevet som almentilstand.

## **Resultat**

Effekt af kombinationsbehandling: I det ene studie om almentilstand fandt man ingen signifikant forskel på lindring af ubehag ved sammenligning af paracetamol, ibuprofen og kombinationsbehandling efter 24 timer, 48 timer og 5 dage. I det andet studie om almentilstand var paracetamol signifikant superior på første dag, men kombinationsbehandling synes at være superior de følgende dage.

Bivirkninger og toksicitet: Meget få bivirkninger blev rapporteret. Der var ingen forskel på monoterapi med paracetamol og Ibuprofen eller kombinationsbehandling.

**Konklusion:** Ingen evidens for at kombinationsbehandling skulle være mere effektivt end monoterapi. De to udvalgte studier er for svage til at generalisere resultaterne.

**Svagheder:** Kun to mindre studier beskriver almentilstand. Kun febrile børn indgår i studierne og det er vanskeligt at adskille egentlig smerte fra ubehag relateret til feberen i sig selv. Dosis på præparaterne varierer og der anvendes forskellige administrationsmåder. Således anvendes i det ene studie "alternerende behandling" og i det andet kombinationsbehandling. De to studier som beskriver almentilstand har en follow up tid på henholdsvis fem og ti dage, hvor almentilstanden i det ene studie vurderes efter 24 timer, 48 timer og 5 dage, hvilket synes at være lange intervaller når der ønskes en vurdering af smertestillende effekt. Dog er det formentlig for kort tid til at fange bivirkninger og toksicitet.

**Styrker:** Der er kun anvendt randomiserede kontrollerede studier, hvorved indikationsbias undgås.

## **Efficacy and safety of acetaminophen vs. ibuprofen for treating childrens pain or fever. 2004 (12).**

**Formål:** at vurdere relativ effekt af paracetamol og ibuprofen ved behandling af smerte og feber, samt at vurdere sikkerheden af behandlingen sammenlignet med hinanden og placebo.

**Metode:** Studiet er en metaanalyse baseret på artikler fra litteratursøgning i medicinske databaser for 1985-2002.

Inklusionskriterierne var RCT- studier med børn <18 år med feber eller moderate til svære smerter behandlet med Ibuprofen eller paracetamol. Ved multidosis studier blev kun armen med højeste dosering inkluderet. Tre RCT studier blev ekskluderet fra smerteanalysen grundet insufficient data til beregning af de valgte effektmål (smerte og sikkerhed).

Effektmålet for smerte defineres som: Risk ratio beregnet som andelen af sufficient smertebehandlede i ibuprofen-gruppen delt med sufficient smertebehandlede i paracetamol-gruppen. Sufficient smertebehandling defineres som min. 50 % af maksimal smertelindring.

Effektmålet for sikkerhed defineres som: Risk ratio for mindre eller større ubehag ved ibuprofen vs. paracetamol. Mindre ubehag defineres som tilstande hvor behandlingen fortsættes (f. eks kvalme, udslæt mm), mens større ubehag defineres som tilstande, hvor behandlinger er seponeret (f. eks mavesmerter eller opkast).

**Resultater:** 17 studier er inkluderet. Kun 3 med smerte som effektmål, 10 med feber og 17 med sikkerhed. Den typiske dosering var 10mg/kg for begge præparater.

Smerter: En risk ratio >1 ses ved bedre effekt af ibuprofen end paracetamol. Ved to timer var risk-ratioen 1,14 (0,85-1,58) og ved 4 timer 1,11 (0,89-1,38). Altså var der ingen signifikant forskel mellem de to præparater.

Sikkerhed: En risk ratio > 1 betyder at Ibuprofen er mindre sikkert end paracetamol. Der fandtes ingen signifikant forskel på "minor" (risk ratio: 0,96 (0,68;1,36) eller "major" harm (risk ratio 1,00 (0,55;1,82).. Heller ikke sammenlignet med placebo fandtes nogen signifikant forekomst af bivirkninger ved de to handlinger.

**Konklusion:** Paracetamol og ibuprofen er ligeværdige mht. smertestillende effekt og uden signifikant forskel i bivirkningsfrekvens.

**Styrker:** Studiet er kun baseret på RCT studier, hvilket er en styrke da resultaterne ikke er påvirket af indikationsbias. For at øge sammenligneligheden af effektstørrelse er kun data fra den højeste "dosis" arm i multidosisstudier inkluderet, hvilket gør resultaterne mere sammenlignelige.

**Svagheder:** Studiet inkluderer kun tre studier med i alt 186 børn i vurderingen af smertelindrende effekt. Kun et af studierne anvendte de anbefalede doser og selve resultatet af den undersøgelse fremgår ikke. Samtidig er det en svaghed at hovedparten af studierne sammenligner effekt af samme dosis for begge

præparater (10mg/kg), hvilket ifølge gældende danske anbefalinger er underdosering af paracetamol men anbefalet dosis af ibuprofen. Ved anbefalet dosis af paracetamol (15mg/kg) er det muligt, at den smertelindrende effekt af paracetamol ville være bedst.

## **Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever. 2009 (13).**

**Formål:** At sammenligne tolerance og sikkerhed af ibuprofen og paracetamol anvendt som smertestillende og febernedsættende hos børn fra 0-18 år.

**Metode:** Studiet er et systematisk review baseret på litteratursøgning i databaser for perioden 1950-2008.

Inklusionskriterierne for de inkluderede studier, alle omhandlende feber og/eller smerte hos børn fra 0-18 år, var: RCT-studier med sammenligning af sikkerhed, tolerance og effekt af ibuprofen eller paracetamol sammenlignet med placebo. Kontrollerede observationelle studier omhandlende sjældne bivirkninger, samt case studier med > 1000 deltagere.

Effekt mål blev opdelt i tre grupper:

A: alvorlige bivirkninger som var fatale, livstruende eller krævede indlæggelse (gastrointestinale blødning, nyresvigt eller anafylaksi)

B: alvorlige bivirkninger som ikke krævede indlæggelse (nyrepåvirkning, astma, hæmatologiske sygdomme)

C: Bivirkninger som medførte ophør af behandlingen grundet systemiske effekter (f. eks kvalme, udslæt eller svedtendens)

Heterogene studier med sammenlignelige design og effektmål blev sammenholdt med beregning af OR(odds ratio) eller WMD (weighted mean differens). Øvrige studier blev sammenlignet i en narrativ syntese. Alle studier blev vurderet af to reviewere i henhold til Oxman's checklist for systematic review.

**Resultater:** 36 inkluderede studier, her af 24 randomiserede kontrollerede studier.

### Indlæggelses krævende bivirkninger (A):

Ved undersøgelse af RCT- studier med i alt 84 192 børn behandlet med paracetamol 12 mg/ kg eller ibuprofen 5 eller 10mg/kg fandtes ingen forskel i alvorlige indlæggelseskrævende bivirkninger. ( OR 1,31 Ci: 0,87;1,97).

Der forekom fire tilfælde af gastrointestinal blødning ved ibuprofen behandling, men grundet den lille incidens var forskellen ikke signifikant.

Der blev i dette review ikke fundet forekomst af nyresvigt, anafylaksi eller Reye's syndrom.

I fire case kontrol studier undersøges sammenhængen mellem brug og ibuprofen eller paracetamol og risikoen for udvikling af nekrotiserende bløddelsinfektioner. Der blev fundet divergerende resultater og ingen klar evidens for at brug af ibuprofen medfører øget risiko for nekrotiserende infektioner.

Et case-kontrol studie af børn med febrilia og fulminant leversvigt fandt større incidens ved indtag af supra terapeutiske doser af paracetamol (> 60mg/kg) i case-gruppen, men en OR var ikke beregnet. Et prospektivt observations studie af børn med paracetamol doser >200mg/kg fandt ingen tegn på udvikling af leversvigt ved observation hjemme.

### Ikke indlæggelseskrævende alvorlige bivirkninger (B).

Der fandtes ingen alvorlige hæmatologiske bivirkninger ved nogen af de to behandlinger.

Et studie (post hoc analyse af tidligere publicerede RCT-studier med i alt 1879 børn) undersøgte morbiditeten af astma hos febrile børn behandlet med ibuprofen eller paracetamol, og fandt øget morbiditet i gruppen behandlet med paracetamol. Der var ingen sammenligning med placebo. Desuden har en kohorte studie (205 487 børn) samt et case studie (3089 børn) fundet association mellem paracetamol anvendt til behandling af feber i det første leve år og risiko for udvikling af astma i 6-7 års alderen.

Der blev ikke fundet forskel i incidensen af gastrointestinale bivirkninger, men et kohorte studie fandt en association mellem brug af paracetamol hos børn fra 1-2½ år og risiko for udvikling af anoreksi (OR 5,97 Ci: 1,88;13,65) efter justering for confoundere.

### Mindre bivirkninger resulterende i ophørt behandling (C).

Ved metaanalyse af studier på i alt 32 469 patienter fandtes en relativ risiko for at opleve lette bivirkninger ved ibuprofen sammenlignet med paracetamol på 1,03 (0,98;1,10), men denne var ikke signifikant. Sammenlignet med placebo var der ikke evidens for subjektive bivirkninger ved hverken paracetamol eller ibuprofen.

**Konklusion:** Ibuprofen og paracetamol har samme tolerance og sikkerheds-profil, men forfatterne anbefaler yderligere RCT-studier for at afdække området nærmere.

**Styrker:** Materialet er stort, og kun sammenlignelige studier er samlet i meta-analyser.

**Svagheder:** ikke alle metaanalyserne er på baggrund af samtlige RCT- studier grundet stor heterogenitet af de inkluderede studier. Nogle konklusioner er derfor baseret på få, små studier og bør derfor ikke tillægges for stor betydning. Kun tre af RCT studierne havde sikkerhed som primært outcome og bivirkninger kan derfor være underrapporterede.

### **Acetaminophen and ibuprofen in the management of fever and mild to moderate pain in children. A systematic review, 1998 (14).**

**Formål:** At sammenligne effektivitet og sikkerhed af paracetamol og ibuprofen i behandlingen af feber og milde til moderate smerter hos børn.

**Metode:** Studiet er et systematisk review af data indsamlet ved en litteratursøgning hos Canadian Paediatric Society site () med søgeordene: ibuprofen, acetaminophen, feber og pain for perioden 1988-1998.

Inklusionskriterierne for de inkluderede studier, alle omhandlende feber og/eller smerte hos børn var:

1. Kontrollerede studier med forskellige design med sammenligning af sikkerhed, tolerance og effekt af ibuprofen og paracetamol sammenlignet med placebo.
2. Kontrollerede kliniske studier omhandlende sjældne bivirkninger.
3. Dosis af involverede stoffer skal fremgå af studier.

#### **Resultater:**

Otte studier (939 børn), der omhandler effekt af paracetamol sammenlignet med NSAID.

I seks af studierne er begge stoffer sammenlignet med placebo.

Tre studier viser signifikant bedre effekt af NSAID (10 mg/kg) pr. dosis i forhold til paracetamol (10 - 15 mg/kg) pr. dosis, begge stoffer var signifikant mere effektive end placebo.

Fem studier viser ingen signifikant forskel i effekt af paracetamol henholdsvis (10 - 15 mg/kg) pr. dosis og NSAID (10 mg/kg) pr. Dosis. I tre af disse studier var begge stoffer signifikant mere effektive end placebo.

#### **Sikkerhed og tolerance:**

24 studier (2828 børn) er anvendt til vurdering af sikkerhed og tolerance ved behandling med paracetamol og NSAID. Doser er henholdsvis 10-20 mg/kg og 2,5-10 mg/kg (Ibuprofen) og 1 mg/kg (*Ketorolac*)

I alle 24 studier er der anvendt terapeutiske doser, og begge stoffer er fundet meget sikre uden nogen signifikant forskel i sikkerhed og tolerance.

Ved overdosering udover anbefalede terapeutiske doser af paracetamol er der i to af de inkluderede studier observeret leverskader med en morbiditet på ca. 55 %, med halvdelen af dødsfaldene hos børn < 2 år (14).

Ved NSAID overdosering er der observeret mindre gastrointestinale bivirkninger, men ingen gastrointestinale blødninger.

I en undersøgelse af 83.000 børn var der ingen hospitalsindlæggelser pga. nyreskader efter brug af NSAID. Flere studier har vist tegn på en association mellem brug af NSAID og bløddelsinfektioner, specielt ved behandling af børn med varicella, sammenhængen er dog ikke signifikant.

Der er ikke observeret børn med Reyes syndrom efter NSAID behandling i en undersøgelse med 56.000 børn.

Patientgruppen der kan være i risiko for udvikling af alvorlige bivirkninger efter overdosering med paracetamol er; et barn under 2 år, der er akut påvirket af nedsat føde- og væskeindtag og har indtaget mere end 90 mg/kg/døgn længere end en dag.

#### **Konklusion:**

Alle studier finder NSAID ligeværdig eller mere effektiv end paracetamol til at behandle milde til moderate smerter hos børn og desuden ligeværdig hvad angår sikkerhed og tolerance.

Dog er den samlede konklusion, at primær monoterapi med paracetamol anbefales, og at behandling med NSAID reserveres til ved behov for yderligere smertebehandling.

Dette skyldes, at der ønskes yderligere dataindsamling, hvad angår langsigtet sikkerhed af NSAID.

#### **Styrker:**

Stor homogenitet i de involverede studier, hvad angår studiedesign, (19 af 24 studier er RCT-studier)

Stor homogenitet i doser af paracetamol og NSAID, hvor doser er henholdsvis 10-15 mg/kg/pr. dosis og 10 mg/kg/pr. dosis, hvilket svarer til danske forhold.



### **Svagheder:**

Studierne inkluderer kun i alt 939 børn, når effektiviteten af stofferne vurderes og 2828 børn ved vurdering af sikkerhed/tolerance.

Studiet er af ældre dato (1998) og metode er dårligt beskrevet.

Stor heterogenitet i de inkluderede behandlingsgrupper, således er seks ud af otte studier forskellig post-operativ smertebehandling.

## **Diskussion**

I vores opgave har vi fundet at ibuprofen kan anvendes ligeværdigt med paracetamol til behandling af milde til moderate smerter hos børn. Sikkerheden er ens for begge behandlinger, og der ses en tendens til bedre smertestillende effekt ved ibuprofen. Det har ikke været muligt ud fra den anvendte litteratur at drage en konklusion angående kombinationsbehandling.

Dette resultat er baseret på fem metaanalyser eller systematiske oversigter. Når disse vurderes i forhold til evidens og styrke, vurderes evidensen til Ia og styrken til A, dvs. den højeste klassifikation.

For alle artikler er der dog risiko for henholdsvis publikationsbias og selektionsbias, idet kun publicerede og engelsksprogede artikler er anvendt.

For de studier der ikke er RCT-baseret er der risiko for indikationsbias, idet man kunne forestille sig, at de mest smertepåvirkede børn ville blive behandlet med Ibuprofen.

Vores litteratursøgning omfatter perioden 1990-2012 og flere artikler går igen i de forskellige reviews. I en artikel (10) findes flere af studierne fra to andre artikler (12,14) på referencelisten og det betyder, at vi i denne opgave tillægger de samme artikler betydning flere gange.

### **Smertestillende effekt**

Smerte er en subjektiv oplevelse, der er forbundet med stor udfordring at operationalisere, så den er målbar. Der er således forskel på hvorledes smerte registreres i de forskellige studier. Der anvendes forskellige smerteskalaer, spørgeskemaer og interviews i registreringen af smerte, hvilket gør studierne svære at sammenligne. Til trods for anvendelse af standardiserede smerteskalaer og randomiserede, kontrollerede studiedesign vil patienter variere i deres måde at opfatte, fortolke og registrere smerte.

Smertetilstande hos børn er ofte kortvarige med spontan remission indenfor få døgn. Trods dette startes smertestillende behandling ofte når barnet har det værst. Herefter lindres symptomerne gradvist og man kan spørge sig selv om det var den medicinske behandling eller sygdommens naturlige forløb som var årsag til bedring. Epidemiologisk kaldes dette fænomen "regression mod gennemsnittet" og man skal være opmærksom på dette, for ikke at drage den slutning, at den smertestillende behandling alene har haft effekt. I vores opgave er hovedparten af de anvendte studier randomiserede, kontrollerede studier og fejlkilden vil være ligeligt fordelt over behandlingsgrupperne. Der vil således være spontan bedring uanset hvilken behandling der gives og "regression mod gennemsnittet" har ikke betydning ved sammenligning af smertestillende effekt i vores opgave.

Doserne af paracetamol og ibuprofen varierer i artiklerne. Paracetamol anvendes i doser fra 10 til 40 mg/kg og ibuprofen i doser fra 5 til 10 mg/kg. Mange af studierne sammenligner effekt for samme dosis af både ibuprofen og paracetamol 10mg/kg, hvilket ifølge gældende danske anbefalinger er en underdosering af paracetamol og anbefalet dosis af ibuprofen. Dette vil kunne svække paracetamols effekt i sammenligningen.

I opgaven har vi valgt at fokusere på milde til moderate smerter hos børn hvilket defineres som smerte relateret til infektion eller minor kirurgi. I flere af artiklerne er begrebet smerte ikke afgrænset. Der ses på flere slags smerter: tandsmerter, muskuloskeletale smerter, hovedpine, halssmerter, postoperative smerter osv. Det kan diskuteres om postoperative smerter er milde til moderate smerter. Ved nærmere gennemgang findes dog, at der i to artikler (10,14) med smerter relateret til kirurgi er tale om minor kirurgi som myringotomi, adenotomi og tandudtrækning, kun et studie i en enkelt artikel (10) omhandler abdominalkirurgi. Antallet af "kirurgiske" studier er desuden i denne artikel ligeligt fordelt i den gruppe hvor der ikke er signifikant forskel på præparaterne og den gruppe hvor der er forskel, altså skulle den "svækkede effekt" af paracetamol være ligeligt fordelt i de to grupper.

Vi finder i opgaven, at ibuprofen er ligeværdigt eller har en beskedent bedre effekt ved smertebehandling af børn i forhold til paracetamol. I en artikel (10) findes en beskedent men signifikant bedre smertestillende effekt af ibuprofen i både review og meta-analyse, mens to artikler (12,14) finder præparaterne ligeværdige. Dog viser tre af otte studier i den ene af de artikler (14), at ibuprofen er mere effektivt end paracetamol, hvilket understøtter resultatet i den førstnævnte artikel (10). Denne artikel er desuden det største og nyeste studie og der er grund til at tillægge resultatet heraf betydning. Man vil dog kunne diskutere den kliniske betydning af resultatet da smerter er vanskelige at objektivisere og måle på. Det er uvist om den

fundne forskel i smertestillende effekt i litteraturen har en mærkbar betydning og relevans i det kliniske arbejde med smertestillende behandling af børn.

## Sikkerhed og tolerance

Sikkerhed og tolerance ved den medicinske behandling omhandles i alle de valgte studier, og er en meget væsentlig parameter ved valg af smertestillende behandling til børn. Behandlingen er udelukkende symptomlindrende og alvorlige bivirkninger eller risici kan derfor ikke accepteres.

Tolerancen af en given behandling er svær at objektivisere, men kan vurderes ud fra forekomsten af bivirkninger. Vurderingen og klassificeringen af bivirkninger er meget forskellig i de inkluderede studier.

I en artikel (10) opdeles bivirkninger i "adverse events" og "serious adverse events", men det nævnes ikke hvordan de to grupper er defineret og definitionen forventes at variere i mellem studierne i reviewet. I en anden artikel (12) opdeles bivirkninger i "minor" – og "major harms" defineret ud fra om behandlingen seponeres eller ej, mens der i en tredje artikel (13) opdeles i tre grupper, hvor den "letteste" gruppe svarer til "major harm" i den anden artikel (12).

Der er ligeledes stor forskel på hvordan forekomsten af bivirkninger er registreret. I nogle studier er forældrene udspurgt ved interview mens andre bygger på spontan rapportering. Det må således variere meget, hvor sensitive de forskellige studier er i forhold til opsporing af bivirkninger.

Nogle af de bivirkninger, som registreres, kan forveksles med symptomer, som forekommer ved de sygdomme, der er årsag til den smertestillende behandling. F. eks kvalme, opkast og udslæt. Denne forveksling af årsager kaldes "confounding by indikation" og kan øge forekomsten af registrerede bivirkninger.

Hovedparten af studierne har kun en kort observationsperiode (op til 48 timer), og vil derfor ikke opfange langsigtede bivirkninger. Det ene review har dog inkluderet observationelle studier samt case studier, for at kunne vurdere risikoen over en længere periode (13).

Samlet set findes ingen forskel i forekomsten af bivirkninger ved brug af de to præparater uanset hvordan bivirkningerne defineres og opdeles. I en af artiklerne findes der heller ingen signifikant øgning af bivirkninger når de to præparater sammenlignes med placebo(12). Confidens intervaller for de beregnede odds-ratioer er dog meget brede, hvilket kan skyldes den relative lille population og sjældne forekomst af bivirkninger i studiet. Dette reducerer betydningen af resultatet.

Det er især af betydning, at der ikke findes signifikante forskelle i forekomsten af potentielt livstruende bivirkninger (toksicitet). Reye's syndrom er ikke rapporteret i nogen af de læste artikler. Nyreinsufficiens, som kunne være en tænkelig bivirkning ved brug hos svært dehydrerede børn, er heller ikke beskrevet. Gastrointestinal blødning, som ved langtidsbehandling er en potentiel bivirkning til NSAID, blev i et stort RCT-studie (84.192 børn) registreret hos fire børn behandlet med terapeutiske doser af ibuprofen. Incidensen var så lille, at der ikke blev fundet signifikant øget risiko sammenlignet med paracetamol behandling. Dog synes forekomsten at indikere, at risikoen for gastrointestinal blødning bør have in mente også ved korttidsbehandling af børn med ibuprofen.

Den hepatoksiske effekt af paracetamol blev beskrevet i case kontrol studie med en dosis på 60mg/kg, hvilket ikke ligger langt fra den anbefalede døgndosis (50 mg/kg). Dog var studiet lille, uden beregnet odds-ratio og uden oplysninger om øvrig morbiditet hos de inkluderede cases. Studiet er udført i Sri Lanka, hvor incidensen af viral hepatitis er større end i den danske population (13). Anden sygdom med risiko for lever-svigt er derfor en væsentlig confounder, som kan påvirke studiet og resultatet af studiet kan ikke tillægges stor betydning.

Med hensyn til lang tids effekter af den smertestillende behandling har flere studier, refereret i en artikel (13), fundet sammenhæng mellem administration af paracetamol før 1 års alderen og udvikling af astma i 6-7 års alderen. Samme studier er ikke udført med ibuprofen, og det vides ikke om det have flere infektiøse perioder, og dermed behov for smertestillende, i sig selv disponerer til astma. Dog er det vigtigt at vide, at det endnu er uafklaret om administration af paracetamol evt. kan øge morbiditeten på længere sigt.

## Kombinationsbehandling

I denne opgave ville vi undersøge om der er fordele ved en kombinationsbehandling med paracetamol og NSAID. Det er kun lykkedes os at finde et systematisk review, der omhandler kombinationsbehandling, og som opfyldte vores inklusionsmål (11).

De fysiologiske fordele ved en kombinationsbehandling kunne være at COX 1 og COX 3 receptorer blev aktiveret på samme tid, og dermed gav en bedre smerteeffekt. Det har dog ikke været muligt at finde materiale, som statistisk kan underbygge dette. Grunden til dette er muligvis, at de anvendte studier er for små og heterogene, hvad angår dosis og administrations tider.

Sikkerheden ved brug af præparaterne i kombination er fortsat høj, der er ikke fundet en øgning af rapporterede bivirkninger.

Konklusionen er at, der ikke kan findes signifikante fordele eller ulemper ved en kombinationsbehandling.

I forbindelse med smertebehandling af børn, er det som oftest forældrenes ansvar at give børnene medicinen, hvilket kan give en risiko for både over- og underbehandling. Der er i den læste litteratur ikke fundet tegn på overbehandling af betydning. Flere studier antyder en underbehandling, når medicinadministrationen påhviler forældrene, visse studier viser underbehandling i helt op til 50 % af tilfældene(3). De præcise grunde til underbehandlingen er ikke sufficient belyst, men det kan dreje sig om frygt for overbehandling, og deraf evt. bivirkninger. Støtte og information til forældre vedrørende smertebehandling af deres børn er derfor et vigtigt indsatsområde.

## Konklusion

I den smertestillende behandling af børn er effekten af paracetamol og ibuprofen ligeværdig men med tendens til bedre smertelindring ved brug af ibuprofen.

Herudover adskiller ibuprofen sig ikke fra paracetamol hvad angår sikkerhed. Der er således ikke belæg for den gældende tradition, med at være tilbageholdende med brug af ibuprofen i terapeutiske doser til børn grundet frygt for bivirkninger.

Da ibuprofen i administrationsformer til børn er receptpligtigt i modsætning til paracetamol præparater er vores anbefaling fortsat at anvende paracetamol som første valg ved behandling af milde til moderate smerter hos børn.

Den fundne beskedne bedre effekt af ibuprofen vurderes ikke at være sufficient til at ændre den gældende praksis. En ændret anbefaling ville medføre et stort antal lægekontakter med henblik på information omkring behandlingen og receptudstedelse, og det vurderes ikke, at den endnu lille usikre kliniske effekt står mål med sådan en indsats.

Samtidig vurderes det ikke, at den omtalte sammenhæng mellem administration af paracetamol og risiko for udvikling af astma er veldokumenteret nok til at fraråde paracetamol behandling.

Ved utilfredsstillende effekt af paracetamol i sufficient dosering, 50mg/kg/døgn findes det fuldt forsvarligt at skifte til ibuprofen 20-40mg/kg/døgn.

For begge præparater anbefales døgndosen fordelt på 3-4 doser, hvilket giver en jævnt fordelt smertelindrende effekt over døgnet. Ved behandlingssvigt bør man undersøge om det smertestillende præparat er givet i sufficient dosering med rette interval. En tilbageholdenhed og frygt for bivirkninger kan medføre

underdosering af det smertestillende præparat og heraf behandlingssvigt. Det er derfor vigtigt med grundig information om og vejledning i brug af præparaterne.

Kombinations behandling til børn er endnu for ringe belyst til at kunne anbefales som gældende retningslinje. Vores anbefaling er derfor at forsøge sufficient monoterapi af henholdsvis paracetamol eller ibuprofen før evt. kombinationsbehandling ordineres.

## Referenceliste

1. The international association for the study of pain (IASP)
2. J Emily Harrop, "Management of pain in childhood" Arch Dis Child, 2007; 92: 101-108.
3. Cristine Smith, "Alternating acetaminophen and ibuprofen for pain in children." Canadian Family Physician, 2012; 58: 645-647.
4. Jævnfør [www.medicin.dk](http://www.medicin.dk)
5. [www.laegemiddelstyrelsen.dk](http://www.laegemiddelstyrelsen.dk)
6. [www.laegehaandbogen.dk](http://www.laegehaandbogen.dk)
7. Data udregnet fra.
8. PRI, Pædiatrisk afdeling sygehus Vendsyssel.
9. N. V. Chandrasekharan, "COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression". Proc Natl Acad Sc., 2002; 99(21): 13926–13931.
10. Catherine A Pierce and Bryan Voss, "Efficacy and safety of Ibuprofen and Acetaminophen in children and Adults: A Meta-analysis and qualitative review.", The Annals of Pharmacy, 2010; 44: 489-506. ."
11. Edward Purssell, "Systematic review of studies comparing combined treatment with paracetamol and ibuprofen, with either drug alone. Arch dis Child, 2011;96 :1175-1179.
12. David A. Perrot et al "Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating childrens's pain or fever." Arch Pediatri Adolesc med, 2004; 158:521-526-
13. Elizabeth R. Southey et al. "Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever" Current medical research and opp.2009; 25: 2207-2222.
14. H Nancy McCullough, "Acetaminophen and ibuprofen in the management of fever and mild to moderate pain in children". Paediatr Child Health, 1998; 3: 246-251.