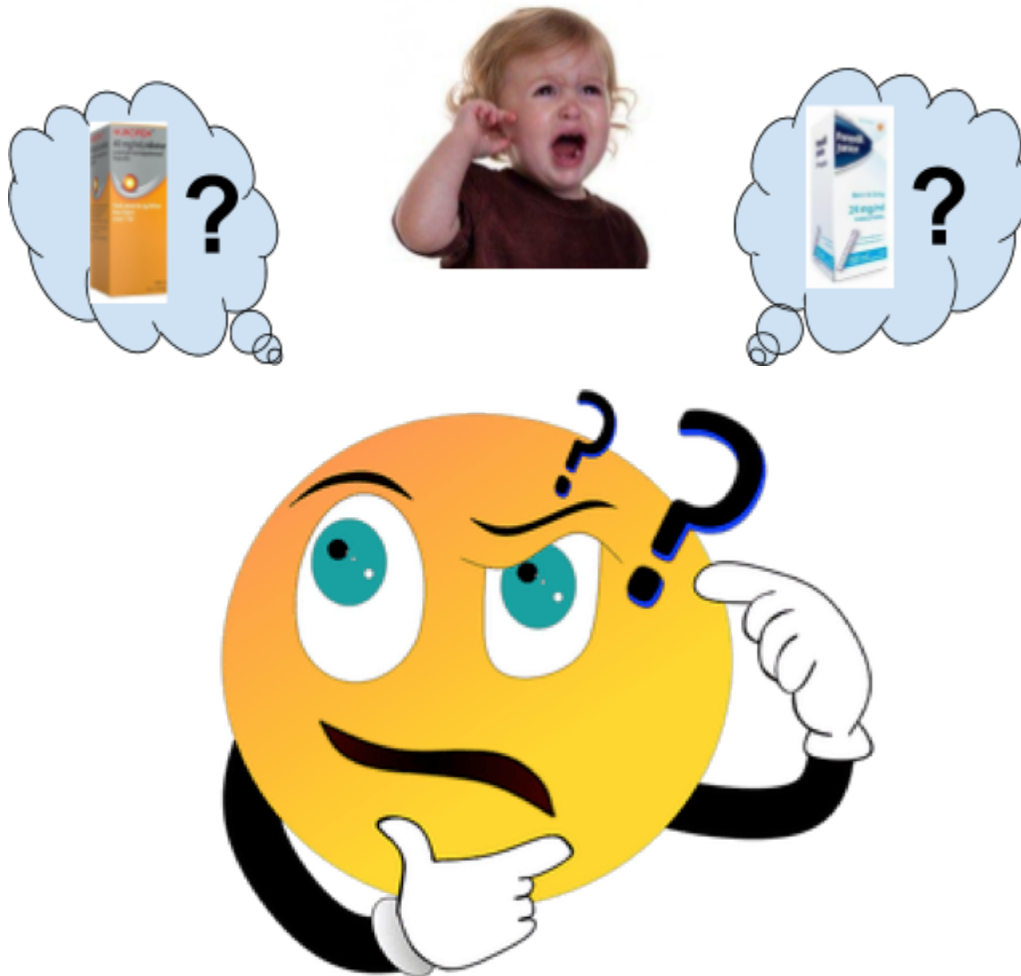


Smerter hos børn i almen praksis

- Hvad er anbefalingen af smertestillende medicin til børn?



Forskningsopgave Efterår 2018

Hold 38

Udarbejdet af: Þóra Hrund Bjarnadóttir Lynggaard, Stine Strandfelt, Christine Svarrer & Maj Hansen

Vejleder: Morten Bondo Christensen, Forskningsenheden for Almen Praksis, Aarhus

Afleveret: 29. August 2018

INDHOLDSFORTEGNELSE

INTRODUKTION	Side 2
FORMÅLET	Side 3
MATERIALE OG METODE	Side 4
RESULTATER	Side 5
- Schachtel et al, 1993, USA	Side 5
- J. McIntyre et al, 1996, Storbritannien	Side 6
- E. Autret et al, 1996, Frankrig	Side 6
- E. Clark et al, 2006, Canada	Side 7
- M. Hamalainen et al, 1996, Finland	Side 7
- S. M. Lesko et al, 1999, USA	Side 8
- P. Little et al, 2013, England	Side 8
- L. Bertin et al, 1991, USA	Side 9
DISKUSSION	Side 10
- Effekt	Side 10
- Smertescoringsystemer	Side 11
- Bivirkninger	Side 11
- Styrker og svagheder	Side 12
- Dosering	Side 12
- Naproxen vs Ibuprofen	Side 13
KONKLUSION	Side 13
KLINISK VEJLEDNING TIL KORTVARIG SMERTELINDRING AF BØRN I ALMEN PRAKSIS	Side 14
REFERENCER	Side 15

INTRODUKTION

Under vores ophold på børneafdelingerne i henholdsvis Aalborg og Hjørring, har vi oplevet et væsentligt højere forbrug af NSAID til børn helt ned til 6 måneders alderen, end vi har været vant til i almen praksis, hvor vi har indtryk af, at NSAID sjældent anvendes til børn. Instrukser til smertebehandling af børn på børneafdelinger i Region Nordjylland og Region Midtjylland, går dels på smertevurderingen af børn og dels på smertebehandlingen (1, 2, 3).

Der anbefales i de 2 regioner NSAID som tillægsbehandling til paracetamol behandling, hvor paracetamol ikke giver tilstrækkelig smertelindring, eller hvor der ønskes antiinflammatorisk effekt. Der anbefales brug af ibuprofen, naproxen eller diclofenac og doser er sammenlignelige mellem de to regioner med en tendens til anbefaling af lavere dosis i Region Nordjylland. I disse instrukser er der ingen nedre aldersgrænse for behandlingen med NSAID.

Institut for Rationel Farmakoterapi (4) har skrevet om praktisk smertebehandling af børn og unge. Anbefalingen her er, som i de andre vejledninger, at paracetamol er førstevalg, men ved behov for yderligere smertestillende effekt, kan ibuprofen tillægges, i dosering der stemmer overens med de ovennævnte instrukser. Her anbefales ikke andre typer af NSAID. I denne vejledning anbefales NSAID kun til børn over 6 måneder, idet bivirkning med væsentlig reduktion i GFR hos spædbørn kan ses.

I vores tid på ovennævnte sygehuse oplevede vi, at NSAID ikke kun blev brugt til indlagte børn, men også hyppigt til børn der blev hjemsendt fra børnemodtagelsen efter vurdering – for eksempel med otitis, coxitis eller tonsillitis. Vi havde indtryk af, at børnene blev godt smertedækket på tillæg af NSAID til paracetamol, men samtidig har det rejst et spørgsmål om, hvor sikker anvendelsen egentlig er?

Læser man på www.pro.medicin.dk, er indikation af NSAID for børn i alderen 6 mdr – 5 år udelukkende registreret til brug ved juvenil arthritis i tabletform, i dosering på 10 mg/kg fordelt på 2 doser. Der foreligger ikke yderligere indikationer og aktuelt er eneste tilgængelige orale suspension i Danmark naproxen (Bonyl) der udelukkende kan fås på recept.

I andre nordiske lande ved vi, at ibumetin bruges hyppigere til børn. I Island, Norge og Sverige er det muligt at købe mixtur i håndkøb, hvor indikationen også er til svage smerter (5, 6, 7, 8, 9). Det kan undre os, at man ikke har den samme tilgængelighed i Danmark.

Er der ulemper ved håndkøbsanalgetika - for eksempel overdosering? Et retrospektivt review fra Singapore viste, at paracetamol var det hyppigste stof involveret i forgiftninger af børn især de 1-3 årige, og at alle forgiftningstilfælde var ulykkeshændelser (10). I Danmark er der på Bispebjerg Hospital lavet en undersøgelse af alle henvendelser til giftlinjen vedrørende forgiftninger af 0-14 årige. Her er paracetamol placeret på en andenplads efter multivitaminer. Ibuprofen indtager en fjerdeplads. De fleste forgiftningstilfælde af paracetamol var dog ældre børn i suicidalt øjemed (11). Der er gennemført en stor undersøgelse i Skotland, hvor alle ordinationer i 2006 til børn i alderen 0-12 år blev analyseret for paracetamol ordination. Der blev fundet at 1/3 af alle ordinationer fra de praktiserende læger var udenfor BNFs (British National Formulary) alders- og dosis rekommandationer. De yngste børn var generelt overdoseret med risiko for forgiftning, mens de ældre børn var underdoseret (12).

Paracetamol er ved større doseringer forbundet med risiko for hepatotoksicitet og død (13, 14), mens der ved indtagelse af ibuprofen er den kendte risiko for mavesår. Desuden kan ibuprofen forårsage nyresvigt ved dehydrerede børn og børn med nyresygdomme (15). Aspirin har tidligere været et meget brugt middel til behandling af smerter og feber hos børn men bruges stort set ikke mere med det formål, da studier har vist en association mellem stoffet og Reyes Syndrom (hepatisk encephalopati) (16).

For voksne har undersøgelser vist, at ibuprofen enten har ligeværdig eller bedre smertestillende effekt end paracetamol (17) og vi vil derfor gerne belyse om dette også er gældende for børn.

Der findes mange artikler, der omhandler den antipyretiske effekt af både NSAID og paracetamol. Dette tilskriver vi, at temperaturmåling er let at foretage, registrere og sammenligne. Smerter derimod er langt sværere at registrere og mere subjektive. Der findes forskellige smertescoringssystemer der er specielt udviklet til børn (2).

FORMÅL

Vores undren over diskrepansen mellem anvendelsen af NSAID (bonyl) på børneafdelingen og i almen praksis har afledt spørgsmålet, om vi evidensbaseret og med god samvittighed kan udskrive NSAID hyppigere end aktuelt i almen praksis for eksempel i tilfælde af svær akut otitis media? Formålet med opgaven er således, at undersøge evidensen for anvendelsen af NSAID som smertebehandling hos børn under 16 år og om der er stor risiko forbundet med anvendelsen.

METODE

For at finde artikler har vi foretaget søgning med pubmed onsdag d 2/5-18.
Vi startede med at foretage en fritekstsøgning for at få ældre artikler med.

NSAID AND children: 9214 artikler (most recent)

- Filtrerer for alder: infant og preschool child: 4301
- Sprog: dansk, engelsk, norsk, svensk samt humans: 3470
- Inkluderer: reviews + RCT studier: 843 studier

(Paracetamol OR acetaminophen) AND (general practice OR family practice) med ovenstående filter:
1846

- Tilføjes AND NSAID OR ibuprofen: 723
- Tilføjes AND pain: 555
- Filtrerer artikler ældre end 10 år fra: 215
- Fravælges efter læsning af overskrifter: 17

Vi ekskluderede artikler vedrørende astma, hospitalsbehandling, iv-behandling, præ- eller postoperativ behandling, sammenligning med morfin og artikler udelukkende omhandlende antipyretisk effekt.
Efter gennemlæsning af abstracts blev yderligere 15 artikler fravalgt, da de ikke havde relevans, og vi endte således ud med 2 artikler ved denne søgning.

Herefter foretog vi søgning med MeSH:

(Family practice OR general practice) AND
acetaminophen AND (ibuprofen OR NSAID) – 63822 artikler

- Filtrerer: RCT/reviews: 534
- Artikler under 10 år: 884
- Humans: 876
- Sprog: engelsk, dansk, norsk og svensk: 786
- Children (infant and preschool): 52 – ingen brugbare

Vi udvidede derfor søgningen til: child AND analgetics med følgende filtre: clinical trial, humans og sprog: 2588.

AND (family practice OR general practice).

Ud fra referencelister til metaanalyser, som vi vurderede relevante, fandt vi yderligere brugbare artikler. I alt 19 artikler blev gennemlæst og 8 primær artikler udvalgt. Vi har fravalgt metaanalyser og reviews, hvor vi har taget udgangspunkt i RCT-studier. Dette med baggrund i, at vi gerne ville have direkte adgang til ubehandlede data.

RESULTATER

STUDIE	Schachtel et al, 1993, USA
DESIGN	Randomiseret, kontrolleret og dobbeltblindet studie.
SETTING	116 børn i alderen 2-12 år med halssmerter. Set af privatpraktiserende pædiatere. Observeret hos pædiater de første 2 timer efter indtag, herefter af forældre i alt 6 timer fra indtagelse.
UNDERSØGELSE	Effektiviteten af engangsdosering af ibumetin (10mg/kg), og paracetamol (15mg/kg) sammenlignet med placebo. Vurdere anvendeligheden og pålideligheden af smertescoressystemer til børn. Vurderet af børnene selv hhv. ændring i smerteintensitet v/synkning, og bedring i halssmerter. Smerteintensitet v/synkning, samt ændring af halssmerter blev vurderet af pædiateren og forældre, hhv. ½, 1 og 2 timer efter og ½, 1, 2, 3, 4, 5 og 6 timer indtag. Forældre og pædiater skulle ligeledes give en samlet vurdering for den givne medicin, efter de 6 timer.
RESULTATER	<p>Børnene:</p> <p>Gruppen med ibuprofen rapporterede signifikant større fald i smerteintensitet efter 2-5 timer, og gruppen med paracetamol signifikant større fald i smerteintensiteten efter 1-4 timer sammenlignet med placebo. Ibuprofen gruppen rapporterede signifikant bedre lindring af halssmerterne efter 30 min og efter 2-5 timer, paracetamol gruppen rapporterede signifikant bedre lindring af halssmerterne efter 30 min til 4 timer.</p> <p>Forældre:</p> <p>Ibumetingruppens forældre, rapporterede større ændring i halssmerter efter 3-6 timer og i paracetamolgruppen en større ændring i halssmerter efter 30 min og efter 3 og 4 timer sammenlignet med placebo. Større fald i smerteintensiteten hos begge grupper efter 1-6 timer, men signifikant efter 3 og 4 timer for ibumetingruppen, og ved 3 timer hos paracetamolgruppen sammenlignet med placebo. Samlet vurdering viste signifikant bedre effekt af ibumetin sammenlignet med placebo.</p> <p>Pædiater:</p> <p>Ændring i halssmerter var signifikant større i både ibumetin og paracetamolgruppen sammenlignet med placebo. Større fald i smerteintensiteten i begge grupper, signifikant efter 2 timer og efter samlet vurdering sammenlignet med placebo.</p>

KONKLUSION	Ibumetin og paracetamol var signifikant ($p < 0,05$) mere effektivt end placebo både vurderet af børns smerteintensitet, lindring i smerte og forældre samt pædiaterens rapportering. Smertescoringssystemerne vurderes anvendelige.
-------------------	--

STUDIE	McIntyre et al, 1996, Storbritannien
DESIGN	Dobbeltblindet studie med 2 parallelle sammenlignelige grupper, og flere doser af hhv. Ibumetin og paracetamol.
SETTING	150 børn i alderen 2 mdr til 12 år indlagt på børneafdeling med axillær temperatur $> 37,5^{\circ}\text{C}$.
UNDERSØGELSE	Sammenligne effekten af ibuprofen (20 mg/kg/24 timer) og paracetamol (50 mg/kg/25 timer) i bedring af irritabilitet, samt antal bivirkninger, registreret undervejs. Medicin blev givet 1-12 gange efter behov, indtil barnet var afebril, hvorved barnet udgik af studiet og registrering ophørte.
RESULTATER	Irritabilitet Blev scoret på 3 punktsskala, ingen, let og svær irritabilitet. 38% af patienterne i paracetamolgruppen, fik bedring i irritabilitet, mens 18% i ibuprofengruppen. Dog var der gennemsnitlig ikke bedring af irritabiliteten i nogen af grupperne. Ved start var gennemsnitlig irritabilitet i paracetamolgruppen let irritabilitet, men i ibuprofengruppen ingen irritabilitet, og dermed ikke mulighed for bedring. Bivirkninger: Der er berettet om 34 bivirkninger, størstedelen er beskrevet som milde.
KONKLUSION	Signifikant bedre lindring af irritabilitet i paracetamolgruppen, sammenholdt med ibuprofengruppen ($p=0,047$). Der er ikke signifikant forskel i antal bivirkninger mellem de to grupper.

STUDIE	Autret et al, 1996, Frankrig
DESIGN	Randomiseret, kontrolleret studie med 3 parallelle sammenlignelige grupper.
SETTING	348 børn i alderen 6-24 mdr. Via 60 privatpraktiserende pædiatere og set grundet feber.

UNDERSØGELSE	Sammenligne Ibuprofen (7,5 mg/kg) og paracetamol (10 mg/kg) i forhold til bedring i almen tilstand - dels målt ud fra barnets indrapportering, forældrenes samt indrapportering af bivirkninger.
RESULTATER	Der var større bedring i barnets almentilstand på VAS-score efter 4 timer ved Ibuprofen ift pc ($p < 0,05$) og den tidsrelaterede samlede sum af lettelse/bedring ($p < 0,05$) Der var tendens til bedre søvn i forældregruppen med ibuprofenbehandling men ikke signifikant (hhv 62% vs 46% svt $p = 0,03$). Den procentvise rapportering af bivirkninger i ibuprofengruppen var signifikant større hhv 7,8% vs 0,9 ($p < 0,05$)
KONKLUSION	Større grad af alment velbefindende for børnene efter 6 timer målt på 5 ud af 7 parametre. Trods større forekomst af indrapporterede bivirkninger i ibuprofengruppen var produktet det mest tilfredsstillende samlet set.

STUDIE	Clark et al, 2006, Canada
DESIGN	Randomiseret, kontrolleret og dobbeltblindet studie
SETTING	336 børn i alderen 6-17 år . Set i skadestuen med smerter fra akutte muskuloskeletale smerter.
UNDERSØGELSE	Sammenligne ibuprofen (10mg/kg) og paracetamol (15mg/kg) ift akut smertelindring ud fra VAS-score samt indrapportering af bivirkninger indenfor 2 timer og efter 2 døgn.
RESULTATER	Ibuprofen gav signifikant forskel i VAS-score (24mm) mod paracetamol (12mm) og flere oplevede sufficient smertelindring (VAS<30mm) ift paracetamol. Der var ikke signifikant forskel - hhv 7,7% i paracetamolgruppen vs 10,9% i ibuprofengruppen ift indrapporterede bivirkninger ($p = 0,16$).
KONKLUSION	Ibuprofen giver akut bedre smertelindring end paracetamol og ikke flere bivirkninger.

STUDIE	Hamalainen et al, 1996, Finland
DESIGN	Randomiseret kontrolleret og dobbeltblindet studie
SETTING	88 børn i alderen 4-16 år set på tre forskellige børnehospitaler. Børnene kendt med minimum 2 anfald af migræne/måned.

UNDERSØGELSE	Sammenligner effekt af paracetamol (15 mg/kg), ibuprofen (10 mg/kg) og placebo på migræne. Måles ud fra fald i smerte efter hhv 1 og 2 timer.
RESULTATER	Efter 1 time: paracetamol og ibuprofen er signifikant over 3 gange så effektivt som placebo. (OR 3,9 og 3,3). Efter 2 timer: ibuprofen er næsten 3 gange så effektiv som placebo til at reducere smerte (OR:2,9 men ikke signifikant) Ibuprofen er dobbelt så effektiv som pcm i at give smertefrihed (OR:2,2 og signifikant).
KONKLUSION	Både paracetamol og ibuprofen er effektive og sikre med få bivirkninger. Pcm virker hurtigere men ibuprofen giver bedre smertefrihed.

STUDIE	Lesko et al., 1999, USA
DESIGN	Randomiseret kontrolleret dobbeltblindet klinisk studie.
SETTING	27065 febrile børn i alderen < 2 år inkl. 463 < 6 mdr set hos 1735 praktiserende læger.
UNDERSØGELSE	Inddelt i 3 grupper. -paracetamol(12 mg/kg) -ibuprofen (5 mg/kg) -Ibuprofen (10 mg/kg). En median af 6-10 doseringer over en median på 3 døgn. Det blev undersøgt om inkluderede børn blev indlagt med alvorlige bivirkninger i form af akut gastrointestinal blødning, akut nyresvigt, anafylaksi, Reye's syndrom, astma, bronchiolitis og/eller opkastning/gastrit.
RESULTATER	Ingen børn blev indlagt med akut nyresvigt, anafylaksi eller Reye's syndrom. 3 børn blev indlagt med en ikke alvorlig gastrointestinal blødning, alle behandlet med ibuprofen. Alle blev behandlet konservativt.
KONKLUSION	Risikoen for alvorlige bivirkninger ved brug af enten paracetamol eller ibuprofen er meget lille. Ingen signifikant forskel mellem de to præparater.

STUDIE	Little et al, 2013, England
DESIGN	Åbent randomiseret kontrolleret studie med 12 parallelgrupper.

SETTING	200 børn i alderen 3-16 år. Set i 25 almen praksis med luftvejsinfektioner (forkølelse, influenza, halssmerte, otitis media, sinuitis, laryngitis, nedre luftvejsinfektioner).
UNDERSØGELSE	Sammenligne effekt af paracetamol, ibuprofen eller kombination af paracetamol + ibuprofen samt om det er bedst at give fast eller PN ordination.
RESULTATER	Ej signifikant forskel i smertelindring ved PN frem for fast dosering. Evidens for at børn har bedre gavn af ibuprofen ift paracetamol (adjusted difference -0,47 [-0,76;-0,18]).
KONKLUSION	Kan med fordel anbefale ibuprofen til børn under 16 år til kortvarig smertelindring ved luftvejsinfektioner. Der anbefales ikke rutinemæssigt at give fast analgetika fremfor PN.

STUDIE	Bertin et al, 1991, USA
DESIGN	Randomiseret kontrolleret dobbeltblindet klinisk studie.
SETTING	231 børn mellem 6 og 12 år. I 3 "multicentre". Børn diagnosticeret med tonsillitis eller pharyngitis som behandles med penicillin.
UNDERSØGELSE	77 børn fik ibuprofen mens 78 og 76 fik identiske pakker med hhv paracetamol og placebo. Der blevet givet 10 mg/kg x 3 dagligt i 48 timer. Sammenligne effekten på smerte og tolerancen af ibuprofen med paracetamol og placebo.
RESULTATER	Spontan smerte/synkesmerter efter 48 timer. Ibuprofen (80/76%), paracetamol (70,5/64%), placebo (55/43%).
KONKLUSION	Forskellen på Ibuprofen og placebo var statistisk signifikant. Det var forskellen på Ibuprofen og Acetaminophen ikke. Ingen signifikant forskel mellem acetaminophen og placebo ved spontan smerte.

DISKUSSION

Vi har taget udgangspunkt i 8 randomiserede og kontrollerede studier, hvor vi har valgt at fokusere på resultaterne inkluderende smertelindring, smertescore og bivirkninger primært i sammenligningen af paracetamol med ibuprofen og placebobehandling.

Vi vurderer at have inkluderet et bredt område af sammenlignelige studier, der alle inkluderer børn med akutte smerter dels i primærsektoren og dels i pædiatriske klinikker samt skadestuen, men alle med ambulante patientgrupper som er relevante ift vores fremtidige virke dels som alment praktiserende læger og dels som vagtlæger.

3 studier inkluderer børn med feber (18, 19, 20), hvor vi har taget udgangspunkt i de resultater, der ikke fokuserer direkte på temperaturreduktion men på henholdsvis barnets velbefindende, forældrenes eller lægernes observation af bedring i almen tilstand. De øvrige studier favner brede grupper af smerteramte børn fra luftvejsinfektioner, akut otitis media, tonsillitis/pharyngitis og halssmerter til migræne og muskuloskeletale smerter. Det er således nogle patientgrupper, vi hyppigt ser i praksis.

Aldersmæssigt har vi inddraget en bredde således, at studierne inkluderer børn fra 2 måneder til 17 år.

EFFEKT

Generelt tegner der sig i studierne en retning, hvor man med fordel kan vælge ibuprofen.

3 studier (19, 21, 22) finder signifikant bedring i smerter samt almen velbefindende ved anvendelse af ibuprofen. Autret et al (19) finder, at der ved anvendelse af ibuprofen sammenlignet med paracetamol opnås en signifikant bedring i almen tilstand vurderet ud fra børnenes rapportering af VAS 4 timer efter administration. Der måles på flere forskellige skalaer bl.a. børnenes smertereaktion og denne er ikke med målbar forskel. Der findes også signifikant bedring af ibuprofen i forhold til paracetamol målt på en tidsmæssig samlet grad af lettelse. Ved at adspørge forældrene fandt man signifikant forbedring i nattesøvn på dag 2 for de ibuprofen behandlede børn, men på dag 4 var denne forskel udlignet. Der var ikke forskel på, om forældrene ville anbefale eller anvende præparaterne igen. Der er ikke sammenlignet brug af paracetamol + ibuprofen.

Clark et al (21) finder ingen forskel i smertescore efter 30 minutter, men efter 60 minutter registrerer børnene i ibuprofen gruppen signifikant bedring i smertescore ift paracetamol gruppen, ligesom flere rapporterer om sufficient smertelindring vurderet ud fra en VAS-score < 30 mm.

Little et al (22) finder evidens for, at børn under 16 år der behandles alene med ibuprofen sammenlignet med paracetamol (AD: -0,47; CI -0,76 til -0,18), har klar reduktion i sværhedsgraden af symptomer. Ved at sammenligne kombinationen af paracetamol + ibuprofen med paracetamol alene er der ikke længere signifikant forskel (AD -0,04; CI -0,31 til 0,23).

Schachtel et al (23) og Bertin et al (24) finder, at både paracetamol og ibuprofen har en bedre effekt end placebo, men de finder ikke en større effekt ved det ene fremfor det andet præparat.

Kun et enkelt studie (25), finder at paracetamol virker hurtigere end ibuprofen, men samtidig viser ibuprofen at være dobbelt så effektiv ift smertelindring.

McIntyre et al (18) finder signifikant bedre lindring i forhold til irritabilitet ved sammenligning af paracetamol med ibuprofen. Forfatterne diskuterer, hvorvidt der er tale om en reel bedring, idet patienterne i ibuprofen-gruppen som udgangspunkt ikke var irritable, hvorfor det ikke var muligt at måle en bedring i deres irritabilitet. De stiller derfor spørgsmålstegn ved, hvorvidt der er en forskel mellem de to præparater.

SMERTESCORINGSSYSTEMER

Som udgangspunkt er det vanskeligt at lave smertere registreringer på børn, især ved de helt små børn.

I Schachtel et al (23) er der stor fokus på vurderingen af smertescoringssystemernes anvendelighed. Der bruges et smertetermometer, hvor børnene skal angive på en søjle med talværdier fra 0-200mm, hvor intens smerten er. Desuden forskellige smileys som giver udtryk for, hvor meget bedring der har været af smerterne. Der er tale om visuel analog skala (VAS) i lighed med dem, der anvendes almindeligvis til smertescoring. Man vurderede, at børnene via disse metoder tilstrækkeligt kunne give udtryk for deres smerter. Der var både en god sammenhæng mellem fald i smerteintensiteten og bedringen i smerterne, men børnenes egen vurdering af smerterne var også i overensstemmelse med pædiater og forældres vurdering af børnenes smerter.

J.D. Tobias (26) adresserer også vigtigheden af smertescoringssystemer og diskuterer de forskellige systemer, VAS, med brug af smileys fra sur til glad, og af fotografier af børn, med forskellige ansigtsudtryk, samt "Face, Legs, Activity, Cry and Consolability" (FLACC), til vurdering af smerter især hos spædbørn og børn uden sprog. Endvidere kan man supplere disse scoringssystemer med fx. ændringer i blodtryk og puls, som udtryk for smerte.

De vurderer, at det vigtige for at sikre god smertevurdering af børn er, at man beslutter sig for hvilken metode, eller evt gerne flere til forskellige aldersgrupper, man anvender fast.

BIVIRKNINGER

Clark (21), Bertin (24), Hamalainen (25), Lesko (20) og Little et al (22) finder generelt ganske få og ikke signifikante bivirkninger i brugen af ibuprofen sammenlignet med placebo. Lesko et al (20) rapporterer, at 3 børn blev indlagt med gastrointestinale blødninger, men disse var alle i mild grad og blev behandlet konservativt - der var ingen der havde behov for operation eller blodtransfusion.

Det studie, der finder flest rapporterede bivirkninger, er Autret et al (19). Disse bestod primært af gastrointestinale bivirkninger (opkast, diarre), hudsymptomer samt agitation.

Schachtel et al (23) har ikke decideret undersøgt for bivirkninger, men der er rapporteret et enkelt tilfælde af opkastning lige efter indtag af ibuprofen.

McIntyre et al (18) finder, at 16% oplevede bivirkninger. Der er beskrevet 34 bivirkninger hos 24 patienter og de fleste bivirkninger er milde. De 14/34 var ikke relateret til medicinen.

Der er ikke i nogle af studierne indrapporteret alvorlige bivirkninger.

Lesko et al (27) har undersøgt risikoen for astma, ved kortvarigt brug af ibuprofen til børn med feber, og fandt ikke en øget forekomst af astma i denne gruppe - faktisk fandt han, at risikoen for astma var mindre i denne gruppe sammenlignet med anvendelse af paracetamol, men dette var dog ikke signifikant. Van Den Anker (28) nævner primær bivirkning ved paracetamol og levertoksicitet og dette udelukkende ved dosering over det anbefalede. NSAID er kendt for gastrointestinale bivirkninger primært ved at øge blødningstendensen, og der er også beskrevet tilfælde af nyreinsufficiens, hvilket dog kun er set i tilfælde, hvor barnet allerede har været dehydreret forud for behandling med ibuprofen.

STYRKER OG SVAGHEDER

En styrke ved vores litteraturstudie er, at de artikler vi har valgt alle er randomiserede kontrollerede studier (RCT). De fleste studier har mange inkluderede børn, som styrker studiet.

En svaghed er, at vi har haft begrænset tid til litteratursøgning og at der derfor kan være flere artikler, som vi ikke har fundet som kunne have været relevante for vores studie. En anden svaghed ved studiet kan være, at det er svært at objektivisere smertevurdering hos børn, dels fordi smerteopfattelse er meget subjektivt og dels fordi det kan være svært at vurdere smerte hos små børn.

DOSERING

Ifølge Pro Medicin (29) anbefales ibuprofen med indikationen reumatiske smerter, udelukkende til børn over 6 mdr og med vægt > 7 kg, i en dosering på 20-30 mg/kg fordelt på 3-4 doser. I instrukserne fra børneafdelinger i Region Midtjylland (3) og Region Nordjylland (1, 2) og i vejledningen fra rationel farmakoterapi (4) er anbefalet dosering 30 mg/kg fordelt på 3-4 doser.

Det stemmer godt overens med de anvendte doseringer i studierne. Til børn < 12 år foreslås anbefalet max-dosering af paracetamol på 50 mg/kg/døgn fordelt på 3-4 doser svt hver dosis mellem 12,5-16,7 mg/kg, hvilket stemmer godt overens med de anvendte gennemsnitlige 15 mg/kg/dosis. Børn > 12 år 0,5-1 g fordelt på 3-4 doser uden angivelse af vægt og det er således svært at sammenligne med de angivne doseringer ud fra vægt i studierne.

Sammenlignet med studierne hvor der blev anvendt hhv. Ibuprofen 10 mg/kg og paracetamol 15 mg/kg er der god overensstemmelse. Dog anvendes i Autret et al (19) lavere dosering men på begge præparater hhv. 7,5 mg/kg ibuprofen og 10 mg/kg paracetamol, hvilket ikke vurderes af betydning i forhold til effekten, da der stadig findes en signifikant bedre effekt af ibuprofen i dette studie. Trods den lavere dosering af ibuprofen er det det eneste studie, der finder flere bivirkninger i ibuprofen-gruppen. McIntyre et al (18) anvender også lavere dosering af ibuprofen (20 mg/kg/døgn) men med samme dosering af paracetamol og spørgsmålet er, om det er den lave dosering af ibuprofen, der er medvirkende til at der ikke findes signifikant bedring i anvendelsen.

Lesko et al (20) anvender middeldosis paracetamol (12 mg) og både ibuprofen dosis på 5 og 10 mg, men der var ikke forskel i rapportering af bivirkninger hverken til de to forskellige doseringer af ibuprofen eller sammenholdt med paracetamol. Bertin et al (24) anvender samme dosering for begge præparater (10 mg/kg), men rapporterer ikke om øget frekvens af bivirkninger. Little et al (22) har ikke noteret hvilke doseringer der er anvendt i studiet.

NAPROXEN VS IBUPROFEN

I Danmark er det aktuelt ikke muligt at købe ibuprofen som mixtur, da det er udgået af sortiment inden for de sidste 5 år, uden vi dog har kunnet finde årsagen hertil. Det kan muligvis skyldes lave salgstal. Ibuprofen mixtur til børn fremgår af rekommandationslisten i Region Midtjylland men ikke i Region Nordjylland. Indikationen er til brug ved smerter med inflammation, og der kan søges udleveringstilladelse hertil (30).

Det har ikke været muligt at finde artikler, hvor der er anvendt naproxen i stedet for ibuprofen som test-drug. Naproxen er kendt for at have en længere halveringstid end ibuprofen og skal derfor kun administreres hver 8-12 time (26). Omvendt indsætter effekten muligvis senere (25). Ifølge Pro Medicin (29) er den eneste indikation til anvendelse af Naproxen hos børn Juvenil Idiopatisk Arthritis og her er anbefalingen 10 mg/kg fordelt på 2 doser og bør ikke anvendes til børn < 5 år.

KONKLUSION

Generelt viser studierne, at man med fordel kan anvende ibuprofen som smertelindrende behandling til børn i alderen 2 mdr til 17 år. Det vurderes generelt sikkert at anvende ibuprofen som kortvarig symptomlindrende smertestillende behandling.

Vi har konstateret at der foreligger mange undersøgelser med fokus på den antipyretiske effekt af NSAID, samt den smertelindrende effekt ved kroniske smerter og postoperative smerter.

Det ville være ønskeligt med flere undersøgelser, der fokuserer på effekten af smertelindring, gerne i almen praksis, til kortvarige smerter for både ibumetin og naproxen (bonyl). Især naproxen, da det er den vi i Danmark har adgang til som mixtur til børn.

Vi kunne ønske, at man havde fokus på kombinationsbehandling med udgangspunkt i paracetamol og tillæg af naproxen, dels effekt og dels bivirkninger.

Vi har udfærdiget en klinisk vejledning til almen praksis, der primært går på tillæg af ibumetin til paracetamol, da det er det præparat, vi har fundet evidens for at anbefale. Vi kan ikke inddrage Bonyl i vores vejledning, da der ikke er fundet evidens for brug af dette hos børn i vores litteraturgennemgang.

KLINISK VEJLEDNING TIL KORTVARIG SMERTELINDRING AF BØRN I ALMEN PRAKSIS

	Præparat	Døgndosis (max)	Dosis Interval
1.Valg	Paracetamol	50 mg/kg/døgn fordelt på 3-4 doser (4 g)	6 timer
2.Valg	Ibumetin	30 mg/kg/døgn fordelt på 3-4 doser	6-8 timer

Paracetamol:

Paracetamol mixtur 24 mg/ml
Suppositorier 125, 250, 500 og 1000 mg
Tabletter 250 mg, 500 mg og 1000 mg
Brusetabletter 500 mg
Smeltetabletter 250 mg og 500 mg

Ibuprofen:

Tablet 200 mg, 400 mg (og 600 mg)
Nurofen oral opløsning 20 mg/ml v/udleveringstilladelse

REFERENCER

01.

Smertebehandling af børn fra 28 dage til 15 år.

PRI-dokument. Region Nordjylland; Aalborg Universitetshospital; Klinik Kvinde-Barn og Nyre- og Urinvejskirurgi; Børn og Unge.

<https://pri.rm.dk/Sider/7780.aspx>

02.

Smertevurdering og behandling af børn 28 dage til 16 år.

PRI-dokument. Region Nordjylland; Aalborg Universitetshospital; Klinik Kvinde-Barn og Nyre- og Urinvejskirurgi; Børn og Unge.

<https://pri.rm.dk/Sider/6194.aspx>

03.

Smertevurdering og -behandling - børn.

eDOK. Region Midtjylland.

<https://e-dok.rm.dk/edok/Admin/GUI.nsf/Desktop.html?open&openlink=http://e-dok.rm.dk/edok/enduser/portal.nsf/Main.html?open&unid=XC1257E0B003E3E3DC1257F6800364434&dbpath=/edok/editor/700504.nsf/&windowwidth=1100&windowheight=600&windowtitle=S%F8g>

04.

Bettina N. Nielsen, Susanne Molin og Thor Grønlykke.

Praktisk smertebehandling af børn og unge.

Institut for Rationel Farmakoterapi (IRF), Sundhedsstyrelsen

Rationel Farmakoterapi, Nr. 5, Maj 2014.

05.

Lægemiddelinformation fra Sverige.

<http://www.fass.se/LIF/product?userType=2&nplld=19820312000073>

06.

Lægemiddelinformation fra Sverige.

<http://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplld=20081212000068>

07.

Lægemiddelinformation fra Norge.

<https://www.legemiddelsok.no/sider/Legemiddelvisning.aspx?pakningId=168c338a-8734-4c17-b301-060b63dcefa9&searchquery=ibuprofen&f=Han;Mtl;Vir;ATC;Var;Mar;Mid;Avr;gen;par;&pane=0>

08.

Lægemedelinformation fra Norge.

<https://www.legemiddelsok.no/sider/Legemiddelvisning.aspx?pakningId=cf30c2a6-8afb-42ff-87fe-af67c6bde7ef&searchquery=ibuprofen&f=Han;Mtl;Vir;ATC;Var;Mar;Mid;Avr;gen;par;&pane=0>

09.

Lægemedelinformation fra Island.

<https://www.serlyfjaskra.is/ShowResult.aspx?d=1&p=1&n=0&i=1&t=0&a=0&at=0&m=0&q=Nurofen%20Junior%20Appels%c3%adn#>

10.

K. C. Ng

Paracetamol Ingestions at the Children's Emergency Department - A Three Year Series.

Singapore Medical Journal, 2003;44(2):079-083.

11.

Bryld C, Dalhoff K.

Et års henvendelser til Gifflinjen vedrørende 0-14 årige.

Ugeskrift for læger, 2009;171(4):239-242.

12.

Kazouini A, S-Mohammed B, R-Simpson C, J-Helms P, S-Mclay J.

Paracetamol prescribing in primary care: Too little and too much?

British Journal of Clinical Pharmacology, 2011;72(3):500-504.

13.

Mahadevan S, McKiernan P, Davies P, Kelly D.

Paracetamol induced hepatotoxicity.

Archives in Disease in Childhood, 2006;91:598-603.

14.

Kurtivic J, Riordan S M.

Paracetamol-induced hepatotoxicity at recommended dosage.

Journal of Internal Medicine, 2003;253:240-243.

15.

Moghal N, Hulton SA, Milford DV.

Care in the use of ibuprofen as an antipyretic in children.

Clinical Nephrology, 1998;49(5):293-295.

16.

Belay ED, Bresee J S, Holman R C, Khan A S, Shahriari A, Schonberger L B.
Reye's Syndrome in the United States from 1981 through 1997.
New England Journal of Medicine, 1999;340:1377-1382.

17.

D. A. Perrott, T. Piira, B. Goodenough, G. D. Champion.
Efficacy and safety of Acetaminophen vs Ibuprofen for Treating Children's Pain or Fever.
Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine, 2004;158:521-526

18.

John McIntyre and David Hull.
Comparing efficacy and tolerability of ibuprofen and paracetamol in fever.
Archives of Disease in Childhood, 1996;74:164-167.

19.

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.
European Journal of Clinical Pharmacology, 1996;5:367-371.

20.

Samuel M. Lesko and Allen A. Mitchell.
The safety of Acetaminophen and Ibuprofen Among Children Younger Than Two Years Old.
Pediatrics, 1999;104(4):1-5.

21.

Eric Clark, Amy C. Plint, Rhonda Correll, Isabelle Gaboury and Brett Passi.
A Randomized, Controlled Trial of Acetaminophen, Ibuprofen, and Codeine for Acute Pain Relief in Children With Musculoskeletal Trauma.
Pediatrics, 2007;119(3):460-467.

22.

Paul Little, Michael Moore, Joanne Kelly, Ian Williamson, Geraldine Leydon, Lisa McDermott, Mark Mullee and Beth Stuart.
Ibuprofen, paracetamol, and steam for patients with respiratory tract infections in primary care: pragmatic randomised factorial trial.
BMJ, 2013;347:1-13.

23.

Bernard P. Schachtel and William R. Thoden.

A placebo-controlled model for assaying systemic analgesics in children.

Clinical Pharmacology & Therapeutics, 1993;53(5):593-601.

24.

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.

The Journal of Pediatrics, 1991;119(5):811-814.

25.

Mirja L. Hämäläinen, Kalle Hoppu, Esko Valkeila and Pirkko Santavuori.

Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: A double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study.

Neurology, 1997;48(1):103-107.

26.

Joseph D. Tobias.

Acute Pain Management in Infants and Children - Part 1: Pain Pathways, Pain Assessment, and Outpatient Pain Management.

Pediatric Annals, 2014;43(7):163-168.

27.

Samuel M. Lesko, Carol Louik, Richard M. Vezina and Allen A. Mitchell.

Astma Morbidity After the Short-Term Use of Ibuprofen in Children.

Pediatrics, 2002;109(2):1-4.

28.

J. N. van den Anker.

Optimising the management of fever and pain in children.

The International Journal of Clinical Practice, 2013;67:26-32.

29.

Dansk Lægemiddel Information A/S.

www.pro.medicin.dk

30.

Region Midtjyllands rekommandations-/basisliste.

<https://www.rm.dk/siteassets/sundhed/faginfolagemiddelkomiteer/rekommandationsliste/rekommandationslisten-2.-maj-2018.pdf>