

# Ibuprofen er mere effektivt end paracetamol til at sænke temperaturen hos febrile børn med alment ubehag

Kaare Engell Lundstrøm

## STATUSARTIKEL

Børne Unge Klinikken,  
Rigshospitalet

Feber med alment ubehag og eventuelt smerter er et hyppigt symptom hos børn. Når antibiotikkrævende sygdom er udelukket eller er diagnosticeret, og behandlingen er påbegyndt, kan medikamentel behandling rettet mod ubehaget ved feberen og smerterne være relevant. Ved smerter hos børn er svage analgetika ofte indiceret som enten eneste behandling eller som supplement til mere potent behandling f.eks. med morfika.

Førstevalgspræparatet til behandling af feber og smerter hos børn er i Danmark typisk paracetamol. Dette synes at være traditionsbestemt, og i andre lande er ibuprofen alene eller en kombination af de to præparater ofte det foretrukne førstevalg.

I denne artikel gennemgås de to præparaters effekt og bivirkningsprofil ved behandling af feber og smerter hos børn.

## BEHANDLING AF FEBER HOS BØRN

Febernedsættende behandling er hos børn kun indiceret ved feber, hvis denne giver ubehag, smerter eller spise- og drikkevægring. Det anbefales ikke at give

febersænkende medicin, før årsagen til feberen er klarlagt, og en specifik behandling enten er iværksat eller ikke er indiceret. Formålet med behandlingen er hurtigt og vedvarende at nedsætte feberen, så almentilstanden bedres.

## Effekt af paracetamol og ibuprofen som febersænkende medicin til børn

I en dosis på 10-15 mg/kg indtaget oralt fire gange i døgnet er paracetamol påvist at sænke feberen [1]. Initial høj dosering (30 mg/kg givet oralt eller 40 mg/kg givet rektalt) som førstedosis er ikke fundet mere effektivt i relation til febersænkende effekt [2, 3].

Ibuprofen i doser på 5 og 10 mg/kg indtaget oralt tre gange i døgnet er påvist at sænke feberen, den høje dosis mest effektivt [4].

Ved sammenlignende undersøgelser af de to præparater har man fundet, at ibuprofen 5-10 mg/kg indtaget oralt er mere effektivt end paracetamol 10-12,5 mg/kg indtaget oralt, idet feberen falder hurtigere og mere efter ibuprofen [4]. Vurderet ud fra feberfri tid i de første fire timer efter første administration er ibuprofen mere effektivt end paracetamol [5].

Ved en kombination af de to præparater opnås en hurtigere og mere konstant effekt end ved brug af paracetamol alene [5]. Ved kombinationsbehandling opnås der ikke hurtigere, men mere konstant effekt end ved brug af ibuprofen [5, 6].

De to præparaters effekt på børns almene velbefindende i relation til behandling af feber beskrives kun i få undersøgelser [5, 7]. Disse har vist varierende resultater. Der synes at være en sammenhæng mellem graden af feber og graden af almen utilpashed [8], men den febersænkende effekt er et surrogat-effektmål i relation til klinisk relevans.

Som konklusion er ibuprofen 10 mg/kg givet oralt som enkeltdosis eller tre gange i døgnet et mere effektivt middel til at sænke feberen med end paracetamol 15 mg/kg givet som enkeltdosis eller fire gange i døgnet. Ved kombination af de to præparater opnås der en mere konstant febersænkende effekt. Der er ikke sufficente data til at vurdere præparaternes effekt på feberrelateret ubehag.

Ved feberrelateret ubehag hos børn er der indikation for medikamentel behandling.



## BEHANDLING AF SMERTER HOS BØRN

Smerter hos børn kræver samme opmærksomhed og behandlingsintensitet som smerter hos voksne.

### Effekt af paracetamol og ibuprofen ved lette og moderate smerter hos børn

Undersøgelser af paracetamols og ibuprofens analgetiske effekt har vist, at begge præparater hver for sig er mere effektive end placebo ved behandling af lette til moderate smerter hos børn [9].

Sammenlignende undersøgelser af de to præparater har vist, at ibuprofen og paracetamol er lige effektive ved behandling af smerter hos børn [9, 10]. I undersøgelser af specifikke patientgrupper, der er blevet behandlet for bl.a. migræne og otitis media, har man fundet en besked, men statistisk signifikant forskel til fordel for ibuprofen [11, 12]. I disse undersøgelser har man kun inkluderet små patientantal, og den kliniske betydning er usikker.

Effekten af kombinationsbehandling med de to præparater ved smerter er ikke dokumenteret.

I to mindre undersøgelser er kombination af paracetamol og codein blevet sammenlignet med ibuprofen ved behandling af smerter som følge af ekstremitetsskader hos børn. I den ene undersøgelse kunne der ikke påvises nogen forskel på effekten af de to præparater [13]. I den anden undersøgelse fandt man ingen forskel i smertescore, men en signifikant bedre effekt af ibuprofen vurderet ud fra smertebetingsfunktionstab og patienttilfredshed [14].

Der må konkluderes, at der ikke er evidens for klinisk betydende forskel på de to præparaters analgetiske effekt.

## SIKKERHED VED BEHANDLING MED PARACETAMOL OG IBUPROFEN TIL BØRN

Behandling med såvel paracetamol som ibuprofen i rekommanderede doser til børn er sjældent forbundet med bivirkninger.

I randomiserede, blindede og placebokontrollerede kliniske undersøgelser, den største med 84.192 børn, og metaanalyser har man ikke kunnet påvise forskelle mellem de aktive præparater indbyrdes, mellem de aktive præparater hver for sig og placebo eller mellem de aktive præparater sammenlagt og placebo i relation til systemiske reaktioner eller akutte bivirkninger [15, 16]. Det er dog velkendt, at bivirkninger underreporteres i kliniske undersøgelser. Det kan derfor ikke udelukkes, at klinisk betydende forskelle eksisterer.

Der har baseret på kasuistiske meddelelser og fysiologiske overvejelser været bekymring over brugen af såvel paracetamol som ibuprofen til specifikke patientkategorier.

Der har været mistanke om øget risiko for gruppe A-streptokok-infektioner eller andre bløddelsinfektioner ved brug af ibuprofen eller paracetamol til børn med variceller. I case-kontrol-undersøgelser har man fundet varierende resultater. I ingen af disse retrospektive studier er der påvist en kausal sammenhæng, antallet af patienter er lavt, og den tidsmæssige sammenhæng mellem administration af præparaterne og udvikling af sekundære infektioner er usikker.

### Paracetamol

Paracetamol er hepatotoksisk og kan medføre akut leversvigt ved overdosering. Ved rekommanderet dosering har leverpåvirkning ikke kunnet påvises efter brug i få dage.

I to store populationsbaserede studier har man undersøgt en mulig sammenhæng mellem paracetamolindtagelse og astma eller astmatisk bronchitis i førskolealderen. I et studie, hvor der var flere end 200.000 børn inkluderet, fandt man en sammenhæng mellem behandling af feber med paracetamol i det første leveår og astma i 6-7-års-alderen samt en dosisafhængig sammenhæng mellem aktuel brug af paracetamol og astma i samme aldersgruppe [17]. I et andet studie fandt man en tilsvarende dosisafhængig sammenhæng mellem paracetamol og astmatisk vejrtrækning [18].

### Ibuprofen

Bekymring om brug af ibuprofen til børn har primært været relateret til gastrointestinale og renale bivirkninger. Den trombocytinhiberende effekt af ibuprofen hos børn med lavt trombocytaltal og børn, der behandles postoperativt eller efter et traume, kan være klinisk relevant, men det er ikke dokumenteret.

Risikoen for generelle gastrointestinale bivirkninger eller gastrointestinal blødning er i randomiserede, blindede undersøgelser ikke fundet at være forskellig ved brug af paracetamol, ibuprofen eller placebo [15, 16].

Der foreligger kasuistiske meddelelser om børn, der har fået nyresvigt i forbindelse med febril sygdom og behandling med ibuprofen eller andre nonsteroidale antiinflammatoriske præparater (NSAID). Fysiologisk er den renale prostaglandinsyntese betydende for den renale perfusion, specielt ved dehydrering. Ibuprofen og andre NSAID influerer på denne syntese og kan dermed fremkalde eller forværre en påvirkning af nyrefunktionen. Incidensen af akut nyresvigt ved behandling med ibuprofen hos de nævnte patientkategorier er imidlertid aldrig blevet beskrevet. Der har ligeledes ud fra fysiologiske og farmakologiske data været rejst bekymring om brug af ibuprofen



## FAKTABOKS

Der er ikke indikation for medicinsk temperaturnedsættende behandling til febrile børn generelt.

Der er kun indikation for medicinsk behandling ved feberrelateret ubehag eller smerter.

Ibuprofen er mere effektivt end paracetamol til at sænke temperaturen med hos børn med feber, men der mangler undersøgelser af effekten på feberrelateret ubehag.

Ibuprofen og paracetamol er lige effektive ved behandling af lette til moderate smerter hos børn.

Der er ikke evidens for, at kombinationsbehandling med de to præparater er mere effektiv end hvert af præparaterne for sig ved behandling af smerter hos børn.

Ved mangelfuld effekt af det ene præparat anbefales skift til det andet.

Der er ingen forskel i akut bivirkningsfrekvens mellem præparaterne.

Der er en mulig sammenhæng mellem administration af paracetamol til mindre børn og udvikling af astmatisk bronkitis.

til børn under seks måneder pga. formodet øget risiko for nyretoksicitet. Dette er ikke blevet bekræftet i publicerede undersøgelser.

### KONKLUSION

Ved behandling af feber hos børn er både ibuprofen og paracetamol effektive præparater vurderet ud fra den febersænkende effekt. Ibuprofen er mere effektivt end paracetamol.

Behandling med en kombination af de to præparater er mere effektiv end behandling med hvert af præparaterne alene. Imidlertid bør den kliniske betydning af fordelene ved kombinationsbehandling vurderes i forhold til risikoen ved kombinationsbehandling. I to nyligt publicerede review, det ene en statusrapport fra American Academy of Pediatrics, konkluderede man, at kombinationsbehandling med de to præparater ikke kan anbefales [19, 20].

Der mangler data til vurdering af effekten af præparaterne på feberrelateret ubehag, som er det væsentlige mål for behandling af feber hos børn. Hvorvidt den fundne forskel i effektivitet i behandlingen af feber er klinisk relevant, er dermed usikker.

Ved behandling af smerter hos børn er der ikke evidens for at foretrække det ene præparat frem for det andet.

Brug af såvel paracetamol som ibuprofen i rekommanderede doser til børn er forbundet med en meget lav frekvens af bivirkninger.

Der er ingen sikker forskel i frekvensen af akutte bivirkninger. Der er beskrevet en sammenhæng mellem brug af paracetamol i den tidlige barndom og senere astma og astmatisk bronkitis, men det er uvist, om denne sammenhæng er kausal.

Der foreligger ikke sufficient materiale til at be- eller afkræfte en mulig risiko for nefrotoksicitet af ibuprofen ved brug til børn under seks måneder.

Teoretisk er der risiko for forværring af nyrefunktionen ved ibuprofenbehandling af børn med kendt nyresygdom eller svær dehydrering. Øget risiko for bløddelsinfektioner ved behandling med paracetamol eller ibuprofen hos børn med variceller er ikke dokumenteret.

Brug af paracetamol som førstevalgspræparat ved behandling af feber og smerter hos børn kan ikke retfærdiggøres ud fra de eksisterende undersøgelser af terapeutisk effekt og bivirkningsprofil.

### REKOMMENDATION

Ved behandling af feber med almen påvirkning hos børn er ibuprofen 10 mg/kg givet oralt tre gange i døgnet at foretrække frem for paracetamol 15 mg/kg givet oralt fire gange i døgnet.

Behandling med en kombination af de to præparater er mere effektiv end behandling med hvert præparat alene. Imidlertid øges risikoen for fejl dosering, og kombinationsbehandling anbefales ikke.

Ved medikamentel behandling af lette og moderate smerter hos børn er ibuprofen 10 mg/kg givet oralt tre gange i døgnet og paracetamol 15 mg/kg givet oralt fire gange i døgnet lige effektivt, dog med hurtigere indsættende effekt af ibuprofen end af paracetamol.

Ibuprofen bør pga. manglende dokumentation ikke anvendes til behandling af feberrelateret ubehag eller smerter hos børn under seks måneder. Der er teoretisk risiko for nefrotoksicitet ved brug af ibuprofen til børn med nyresygdom eller svær dehydrering. Forsigtighed bør udvises ved behandling af disse patientgrupper.

**KORRESPONDANCE:** Kaare Engell Lundstrøm, Børne Unge Klinikken, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø. E-mail: klu@dadlnet.dk

**ANTAGET:** 31. januar 2012

**FØRST PÅ NETTET:** 12. marts 2012

**KONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

### LITTERATUR

1. Aronoff DM, Neilsson EG. Antipyretics: mechanisms of action and clinical use in fever suppression. *Am J Med* 2001;111:304-15.
2. Scolnik D, Kozer E, Jacobson S et al. Comparison of oral versus normal and high dose rectal acetaminophen in the treatment of febrile children. *Pediatrics* 2002;110:553-6.
3. Birmingham PK, Tobin MJ, Fisher DM et al. Initial and subsequent dosing of rectal acetaminophen in children. *Anesthesiology* 2001;94:385-9.
4. Perrott DA, Piira T, Goodenough B et al. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain and fever. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:521-6.
5. Hay AD, Redmond NM, Costelloe C et al. Paracetamol and ibuprofen for the treatment of fever in children: the PITCH randomized controlled trial. *Health Technol Assess* 2009;13:1-163.
6. Paul IM, Sturgis SA, Chenwu Y et al. Efficacy of standard doses of ibuprofen alone, alternating, and combined with acetaminophen for the treatment of febrile children. *Clin Ther* 2010;32:2433-40.
7. Sarrell EM, Wielunsky E, Cohen HA. Antipyretic treatment in young children with fever: acetaminophen, ibuprofen or both alternating in a randomized, double-blind study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:197-202.
8. Kramer MS, Naimark LE, Roberts-Bauer R et al. Risks and benefits of paracetamol antipyresis in young children with fever of presumed viral origin. *Lancet* 1991;337:591-4.
9. Pierce CA, Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in

- children and adults: a meta-analysis and qualitative review. *Ann Pharmacother* 2010;44:489-506.
10. Shepherd M, Aickin R. Paracetamol versus ibuprofen: a randomized controlled trial of outpatient analgesia efficacy for pediatric acute limb fractures. *Emerg Med Austral/asia* 2009;21:484-90.
  11. Hämäläinen ML, Hoppu K, Valkeila E et al. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children. *Neurology* 1997;48:103-7.
  12. Bertin L, Pons G, Duhamel JF et al. A randomized, double-blind, multicentre controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen and placebo for symptoms of acute otitis media in children. *Fundam Clin Pharmacol* 1996;10:387-92.
  13. Friday JH, Kanagaye JT, McCaskin I et al. Ibuprofen provides analgesia equivalent to acetaminophen-codeine in the treatment of acute pain in children with extremity injuries: a randomized trial. *Acad Emerg Med* 2009;16:711-6.
  14. Drendel AL, Gorelick MH, Weisman SJ et al. A randomized clinical trial of ibuprofen versus acetaminophen with codeine for acute pediatric arm fracture pain. *Ann Emerg Med* 2009;54:553-60.
  15. Southey ER, Soares-Weiser K, Kleijnen J. Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2207-22.
  16. Lesko SM, Mitchell AA. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. *JAMA* 1995;273:929-33.
  17. Beasley R, Clayton T, Grolleau S et al. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6-7 years: analysis from phase three of the ISAAC programme. *Lancet* 2008;372:1039-48.
  18. Wong GW, Leung TF, Ma Y et al. Symptoms of asthma and atopic disorders in preschool children: prevalence and risk factors. *Clin Exp Allergy* 2007;37:174-9.
  19. Section on Clinical Pharmacology and Therapeutics, Committee on Drugs, American Academy of Pediatrics. Fever and antipyretic use in children. *Pediatrics* 2011;127:580-7.
  20. Purssell E. Systematic review of studies comparing combined treatment with paracetamol and ibuprofen with either drug alone. *Arch Dis Child* (e-pub ahead of print 24. aug 2011).

## Karnitintransporterdefekt er en arvelig sygdom med høj hyppighed på Færøerne

Sissal Djurhuus Poulsen<sup>1</sup>, Allan Meldgaard Lund<sup>2</sup>, Ernst Christensen<sup>2</sup> & Flemming Skovby<sup>2</sup>

Sygdommen karnitintransporterdefekt (CTD) er meget hyppigere på Færøerne end andre steder i verden, og den har vakt stor interesse i de seneste år, ikke mindst blandt færingerne. Dette skyldes primært to uventede dødsfald af unge færøske voksne – et mønster man ikke har set før i forbindelse med CTD.

Formålet med artiklen er at belyse CTD på Færøerne, herunder årsagen til den høje hyppighed og udviklingen i den nuværende viden om sygdommen.

### METODE

Der er søgt efter artikler i PubMed-databasen via MeSH-funktionen. Desuden er der benyttet lærebøger og internethjemmesider. De relevante artikler er fundet ved at anvende søgeordene: *carnitine transporter deficiency*, *carnitine transporter defect*, *OCTN2*, *SLC22A5 gene* og *founder mutation*. Søgeordene er anvendt alene og i kombination med *Faroe Islands*. Derudover er referencer fra allerede fundne artikler blevet brugt til at finde flere artikler. Den sidste søgning fandt sted i juni 2011.

Nogle af referencerne er færøske. Hensigten har været at få de nyeste oplysninger om CTD og derved belyse status på Færøerne. Antallet af færinger, der er undersøgt for CTD, øges hele tiden, og dermed øges også antallet af fundne nye tilfælde af CTD. Disse tal er derfor så nye, at de endnu ikke er publicerede.

### KARNITINTRANSPORTERDEFEKT

De første symptomer på CTD opstår oftest i forbindelse med nedsat fødeindtagelse, f.eks. ved infektioner, hos spædbørn og småbørn, og de omfatter hyppigst encefalopati pga. hypoketotisk hypoglykæmi, hepatomegali og pludselig død. I nye studier har man dog påvist, at CTD også kan manifestere sig senere i livet som skelet- eller kardiomyopati hos ellers asymptomatiske voksne [1-3].

Sygdommen er forårsaget af mutationer i SLC22A5-genet, som koder for den natriumafhængige karnitintransporter *organic cation transporter 2* (OCTN2) og er lokaliseret på den lange arm af kromosom 5 (5q31.1) [4, 5]. Karnitintransporteren findes i plasmamembranen i muskler, hjerte, nyrer, lymfoblaster og fibroblaster, men ikke i lever [4-6]. Den defekte karnitintransporter (**Figur 1**) forhindrer, at karnitin er tilgængeligt for transport af langkædede fedtsyrer ind i mitokondrierne. Herved kan disse fedtsyrer ikke  $\beta$ -oxideres, og cellen danner mindre adenosintrifosfat [1]. En defekt karnitintransporter reducerer derudover den tubulære reabsorption af karnitin i nyrene, hvorved koncentrationen af karnitin i blodplasma falder. Den lave plasmakoncentration og den defekte transport af karnitin ind i cellerne fører til lav intracellulær karnitinkoncentration [2].

Arvegangen for CTD er autosomal recessiv, dvs.

### STATUSARTIKEL

1) Klinisk Genetisk Afdeling, Juliane Marie Centret, Rigshospitalet  
2) Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet