

NSAID'S BIJ KINDEREN

Behandeling van pijn

dr T.W. de Vries, dr H.J.E.M. Janssens

NSAID's hebben de status van een 'sterke' pijnstillers, sterker dan het 'gewone' paracetamol. Deze beeldvorming is onterecht als gekeken wordt naar de werkzaamheid bij kinderen bij wie medicamenteuze pijnstilling gewenst is. Uit de beschikbare wetenschappelijke literatuur blijkt de klinisch relevante werkzaamheid van NSAID's overschat te worden ten opzichte van de werkzaamheid van paracetamol. Het is opvallend hoe weinig onderzoek er is gedaan naar NSAID's bij kinderen, terwijl het gebruik onder hen groot is. Nog minder is onderzocht wat de nadelige effecten van NSAID's bij kinderen zouden kunnen zijn. Er zijn aanwijzingen dat kinderen met astma die NSAID's gebruiken een toegenomen kans hebben op een exacerbatie. Dit artikel toont in elk geval aan dat bij acute middenoorontsteking, een letsel van weke delen, een botbreuk of chirurgisch verwijderen van keel- en/of neusamandelen NSAID's voor kinderen niet 'sterker' zijn dan paracetamol. En dat geldt eigenlijk ook voor migraine. Kinderen, ouders, artsen en richtlijnmakers dienen hier rekening mee te houden.

Plaatsbepaling

- **Er is weinig goed onderzoek beschikbaar om daarmee richtlijnen voor pijnbestrijding bij kinderen te kunnen onderbouwen.**
- **Als er bij een kind medicamenteuze behandeling nodig is voor pijn ten gevolge van een acute middenoorontsteking, een letsel van weke delen, een botbreuk of chirurgisch verwijderen van keel- en/of neusamandelen is er geen bewijs van klinisch relevante meerwaarde van NSAID's ten opzichte van paracetamol.**
- **Ook voor het combineren van NSAID's met paracetamol of morfine is er geen klinische relevante meerwaarde ten opzichte van alleen paracetamol of paracetamol met codeïne.**
- **Bij migraine is van ibuprofen mogelijk na twee uur een beter effect te verwachten dan van paracetamol, maar onderzoeken waaruit dit zou blijken zijn van lage kwaliteit en uitgevoerd in een setting die weinig overeenkomt met de dagelijkse medische praktijk.**
- **Er zijn aanwijzingen dat exacerbaties van (peuter)astma geassocieerd kunnen zijn met NSAID-gebruik.**

- **Op basis van het beschikbaar bewijs uit gerandomiseerd onderzoek zijn er geen argumenten om in plaats van paracetamol NSAID's voor te schrijven aan kinderen die (acute) pijn aangeven.**
- **Paracetamol blijft eerste keus als voor kinderen medicamenteuze pijnstilling gewenst is.**
- **De pijnstillende werkzaamheid van NSAID's moet niet overschat worden. Daar is geen bewijs voor.**

Inleiding

In 1998 werd in het Geneesmiddelenbulletin voor het laatst over de medicamenteuze behandeling van pijn bij kinderen geschreven (*Gebu 1998; 32; 123-127*). Rond deze tijd werd duidelijk dat het gebruik van acetylsalicylzuur, voordien populair als pijnstillers bij kinderen, risico gaf op het ontstaan van het syndroom van Reye. Het voorschrijven en gebruik van acetylsalicylzuur is daarna fors afgenomen en het gebruik van paracetamol nam toe. In de afgelopen jaren worden aan kinderen meer en meer ook niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) voorgeschreven als vervanging voor paracetamol, niet alleen als pijnbestrijder, maar ook als anti-koortsmiddel.

In dit artikel worden de effectiviteit en bijwerkingen besproken van NSAID's, alleen of in combinatie met paracetamol, bij kinderen met acute pijn. De werkzaamheid van NSAID's bij koorts en NSAID's toegepast als pijnproylaxe vallen buiten de scope van dit artikel. Het artikel beperkt zich tot de middelen die in het Nederlands Kinderformularium vermeld staan.¹⁵ Aan de orde komen de uitkomsten van systematische reviews en gerandomiseerde dubbelblinde onderzoeken waaraan kinderen vanaf zes maanden oud deelnamen met pijn als primaire uitkomstmaat.

Pijn bij otitis media acuta

Voor de pijnbehandeling bij otitis media acuta (acute middenoorontsteking) adviseert de NHG-Standaard 'Otitis media acuta bij kinderen' in eerste instantie paracetamol.⁵ De Nederlandse KNO-artsen en kinderartsen kennen geen richtlijnen met adviezen voor pijnbestrijding bij middenoorontstekingen bij kinderen.

In een Cochrane-review werd de effectiviteit onderzocht van paracetamol en NSAID's, afzonderlijk en gecombineerd.⁶ Primaire uitkomstmaten waren de proportie kinderen met pijn vastgesteld door ouders, verzorgers of kinderen zelf na de eerste 24 uur en de proportie kinderen met pijn na 48 tot 72 uur. Voor de uitkomstmaat 'pijn na 24 uur' werden twee onderzoeken ingesloten, beide van lage kwaliteit en met gegevens van slechts 39 kinderen. Van hen was 57% pijnvrij na ibuprofen en 78% na paracetamol, een niet-significant verschil met een relatief risico (RR) van 0,83 (95% BI=0,59-1,18).

Het meten van pijn bij kinderen

Visueel analoge schaal. Kinderen ouder dan 12 jaar zijn vaak, net als volwassenen, redelijk goed in staat om aan te geven in welke mate ze pijn ervaren. Vaak wordt hierbij een 'visueel analoge schaal' (VAS) gebruikt met voor kinderen vier, vijf, zes of zeven herkenbare tekeningen van gezichtsuitdrukkingen, passend bij geen, weinig, matige, hevige en zeer hevige pijn. Hiermee corresponderen numerieke waarden. Ook wordt hiervoor een van groen via geel en oranje naar rood gekleurde liniaal toegepast. Ook bestaan er voor dit doel schaalverdelingen met tien categorieën van 1 cm of een ononderbroken lijn van 100 mm. Een score van nul staat voor 'absoluut geen pijn' en 10 cm of 100 mm voor 'nog nooit zo'n heftige pijn meegemaakt', waarbij beide uiteinden weer geïllustreerd kunnen zijn met een passend gezichtje. Met de op deze manier tot stand gekomen gekwantificeerde uitkomsten zijn berekeningen en statistische analyses uit te voeren, zonder vanzelfsprekende duidelijkheid over de klinische relevantie ervan, in het bijzonder voor kinderen.

Klinisch relevante pijnreductie. Een absolute afname van 30 op een 100 mm-schaal en/of een afname van minimaal 55% wordt bij volwassenen als klinisch relevant beschouwd.¹⁻³ Als non-inferioriteitsmarge wordt 13 mm aangehouden.¹⁻³ Bij kinderen wordt klinisch relevante pijnafname verondersteld bij een scoreafname van vier op een VAS van 10 keer 1 cm of een scoreafname van twee op een VAS met zeven gezichtsuitdrukkingen.⁴

Noodzaak extra pijnstilling. De hoeveelheid extra ingenomen pijnstilling (ontsnappingsmedicatie) aanvullend aan de onderzochte behandeling is ook een maat die gebruikt wordt om de werkzaamheid van een pijnstillende behandeling te beoordelen.

Proportie deelnemers pijnvrij. Voor kinderen (en volwassenen) is afwezigheid van pijn bij behandeling uiteindelijk de meest relevante uitkomstmaat.

Proportie deelnemers met minder pijn. 'Minder pijn' dient bij onderzoek gedefinieerd te zijn. De mate van klinisch relevante pijnvermindering moet voorafgaand aan het onderzoek vastliggen op basis van eerdere studies of anders op basis van consensus van experts.

Voor de uitkomstmaat 'pijn na 48 tot 72 uur' konden drie onderzoeken worden ingesloten met in totaal 215 kinderen. Het aantal kinderen dat pijnvrij was na ibuprofen was 17%. Bij paracetamol was dit 19%, een niet-significant verschil (RR 0,91 [0,54-1,54]).

Ook de combinatie ibuprofen met paracetamol ten opzichte van alleen paracetamol werd onderzocht. Het Cochrane-onderzoek sloot twee onderzoeken in met daarin gegevens van slechts 41 kinderen en liet zien dat het aandeel kinderen zonder pijn in de eerste 24 uur niet

verschilde. Bij de combinatie ibuprofen en paracetamol was 79% van de kinderen pijnvrij ten opzichte van 71% na alleen paracetamol (RR 1,07[0,78-1,47]). Voor de periode 48 tot 72 uren waren er twee onderzoeken met daarin gegevens van 71 kinderen. Opnieuw verschilden de behandelgroepen niet wat betreft de primaire uitkomstmaat. Van de kinderen die de combinatie hadden gehad, was 42% pijnvrij en na alleen paracetamol 53% (RR 0,71[0,42-1,20]).

Volgens de auteurs van de hier besproken Cochrane-review zijn ibuprofen en paracetamol bij otitis media acuta even effectief, maar het bewijs hiervoor was gebaseerd op onderzoeken van lage kwaliteit. Placebogecontroleerd onderzoek met pijnreductie als uitkomstmaat werd noch voor paracetamol noch voor NSAID's gevonden. Over de plaats van andere NSAID's bij otitis media acuta is onvoldoende informatie beschikbaar om conclusies te kunnen trekken.⁶

Pijn na een trauma

Er zijn zes onderzoeken gepubliceerd naar de werkzaamheid van ibuprofen bij kinderen met acute pijn die zich op de spoedeisende hulp (SEH) melden na een trauma. Ibuprofen werd daarbij vergeleken met paracetamol, al dan niet in een combinatie met codeïne, en met morfine. Er werden geen onderzoeken gevonden waarin diclofenac, indometacine of celecoxib waren onderzocht bij kinderen op de SEH.

Ibuprofen vs. paracetamol

In het eerste onderzoek werden ibuprofen en paracetamol vergeleken bij 87 kinderen van vijf tot 14 jaar met een gebroken arm of been.⁷ 44 kinderen kregen drie maal daags 10 mg/kg ibuprofen, 43 kinderen kregen zes maal daags 15 mg/kg paracetamol. De primaire uitkomstmaat was de gemiddelde pijnscore gedurende 48 uur na het trauma volgens een categorale VAS-schaal met zes gezichten en ermee corresponderende numerieke waarden.

Soort onderzoek: gerandomiseerd dubbelblind

Belangenverstremming: geen gemeld

Powerberekening: om een power van 80% te bereiken moesten, om een verschil in de VAS van 1,0 of meer te verkrijgen, 36 patiënten per groep worden ingesloten.

Insluitingscriteria: kinderen van vijf tot 14 jaar oud met een ongecompliceerde fractuur van arm of been

Belangrijke uitsluitingscriteria: stoornissen van lever-of nierfunctie

Onderzoeksduur: 48 uur

Randomisatie: computergegenereerd

Analyse van de resultaten: in de per-protocol-groep van 72 kinderen (29 kregen ibuprofen en 43 paracetamol)

Aantal patiënten: 94 kinderen werden gerandomiseerd

Patiëntkenmerken: mediane leeftijd acht jaar; baselinelijnscores: niet vermeld

Na ibuprofen was de gemiddelde pijnscore over een periode van twee dagen 2,7 (95%BI=2,1-3,3) en na paracetamol 2,8 (2,4-3,4), een niet-significant verschil. De randomisatieprocedure resulteerde in ongelijke groottes van de behandelgroepen.

Ibuprofen vs. paracetamol met codeïne

In een tweede onderzoek werd ibuprofen 10 mg/kg vergeleken met de combinatie paracetamol/codeïne 10/1 mg/kg bij 68 kinderen van vijf tot 17 jaar die zich met een trauma van arm of been meldden op de SEH van een groot kinderziekenhuis.⁸ De mate van pijn werd bepaald met een gemodificeerde 10cm-VAS-liniaal (de 'Color Analog Scale'), waarbij een afname van 20 mm vooraf als klinisch relevant werd beschouwd. De primaire uitkomstmaat was het verschil tussen de behandelgroepen in de pijnverandering 40 minuten na de baselinemeting waarbij 34 kinderen ibuprofen kregen en 32 paracetamol met codeïne. Het optreden van bijwerkingen werd onderzocht als secundaire uitkomstmaat.

Soort onderzoek: gerandomiseerd dubbelblind

Belangenverstrengeling: geen gemeld

Powerberekening: om een als relevant geacht verschil van 2,0 cm op een gemodificeerde-VAS-liniaal van 10 cm te vinden met een power van 90% moesten 33 kinderen per groep worden geïncludeerd.

Insluitingscriteria: kinderen van vijf tot 17 jaar oud met een verwonding van een arm of been

Belangrijke uitsluitingscriteria: noodzaak tot spoedoperatie, allergie voor een middel, binnenkomst na 6 uur na een ongeval

Onderzoeksduur: 60 minuten

Randomisatie: computergegenereerd

Analyse van de resultaten: in de per-protocolgroep van 66 kinderen (34 kregen ibuprofen en 32 paracetamol-codeïne)

Aantal patiënten: 68 kinderen werden gerandomiseerd

Patiëntkenmerken: gemiddelde leeftijd 10 jaar; geen verschil in aard van de verwonding tussen beide groepen; gemiddelde baselinelijnscores (schaal 10 cm): ibuprofen 6,9 (SD: 2,1); paracetamol/codeïne 6,1 (SD: 2,2)

Na 40 minuten was de verandering van de pijnscore in de paracetamol-codeïne-groep gemiddeld -1,7 (-2,4 - -1,0) en in de ibuprofengroep -2,1 (-2,9 - -1,3), een klinisch niet-relevant verschil van 0,4 cm (-1,4 - 0,6). Na toediening van paracetamol met codeïne spuugde één kind en klaagde een ander over jeuk. Na ibuprofen was één kind misselijk.

In een derde onderzoek werden de pijnstillende effecten van ibuprofen ten opzichte van paracetamol en codeïne onderzocht in een groep van 336 kinderen in de leeftijd van zes tot 17 jaar die zich meldden met pijn na een trauma van nek, armen of benen met schade van weke delen of een fractuur.⁹ Zij kregen 10 mg/kg ibuprofen, 15 mg/kg

paracetamol, of 1 mg/kg codeïne. De primaire uitkomstmaat was de afname van pijn na 60 minuten, gemeten met een 100 mm-VAS-liniaal. Bijwerkingen werden geanalyseerd als een secundaire uitkomstmaat. De groepen met elk 100 deelnemers waren vergelijkbaar in leeftijd, aard en lokalisatie van trauma en mate van pijn bij binnenkomst.

Soort onderzoek: gerandomiseerd dubbelblind

Belangenverstrengeling: geen gemeld

Powerberekening: 15 mm afname (op een schaal van 100) werd als relevant gezien; de powerberekening bleek achteraf incorrect; de correctie ervan wordt besproken, niet toegelicht

Insluitingscriteria: kinderen van zes tot 17 jaar met een trauma, opgelopen minder dan 48 uur voor presentatie

Belangrijke uitsluitingscriteria: open fractuur, allergie voor één van de middelen, pijnmedicatie in de uren voorafgaand aan presentatie

Onderzoeksduur: 120 minuten

Randomisatie: computergegenereerd, in blokken

Analyse van de resultaten: in de per-protocolgroep van 200 kinderen (in elke groep 100)

Aantal patiënten: 336 kinderen werden gerandomiseerd

Patiëntkenmerken: gemiddelde leeftijd 12 jaar; gemiddelde baselinelijnscores (schaal 100 mm): ibuprofen 57 (SD: 25); paracetamol 54 (SD: 25); codeïne 51 (SD 27); een VAS score <30 mm bij presentatie in de ibuprofengroep 11 kinderen (10%); in de paracetamol-groep 17 kinderen (16%); in de codeïne groep 26 kinderen (24%)

Bij een per-protocol-analyse bleek de pijnafname na 60 minuten in de ibuprofengroep gemiddeld 24 mm (-29 - -20), in de paracetamolgroep 12 mm (-16 - -8) en in de codeïnegroep 11 mm (-16 - -5). Rekening houdend met de vooraf gedefinieerde klinisch relevante effectmaat van 15 mm was het voordeel van ibuprofen statistisch significant, maar niet klinisch relevant. Bijwerkingen traden op bij 11 van de 101 kinderen die ibuprofen kregen, bij acht van de 104 kinderen in de paracetamolgroep en bij 16 van de 99 kinderen in de codeïnegroep.

In een vierde onderzoek werd de werkzaamheid van ibuprofen en paracetamol met codeïne vergeleken bij kinderen met een gebroken arm.¹⁰ Gegevens van 244 kinderen van vier tot 18 jaar uit een groep van aanvankelijk 336 kinderen werden geanalyseerd. De redenen van deze selectie of mogelijk de uitval worden niet beschreven. De dosering gedurende drie dagen was vier maal daags 10 mg/kg voor ibuprofen en viermaal daags paracetamol (dosis niet vermeld) met codeïne 1 mg/kg. De primaire uitkomstmaat was de noodzaak van ontsnappingsmedicatie volgens de ouders steeds 1 uur na het geven van studiemedicatie (therapiefalen). Ouders werden geïnstrueerd extra medicatie te geven bij een pijnscore van ≥ 3 op een categorale schaal met zes gezichtjes (Bieri Faces Pain Scale). Bijwerkingen waren een secundaire uitkomstmaat.

Soort onderzoek: gerandomiseerd dubbelblind

Belangenverstrengeling: geen gemeld

Powerberekening: om een therapiefalen te beperken tot 15% van de kinderen, waren 134 deelnemers per groep nodig

Insluitingscriteria: kinderen van vier tot 18 jaar met een gebroken arm

Belangrijke uitsluitingscriteria: chronische ziekte, stollingsstoornis, chronisch gebruik van pijnstillers

Onderzoeksduur: drie dagen

Randomisatie: met een randomisatietabel, in blokken van tien

Analyse van de resultaten: in de per-protocolgroep van 224 kinderen (128 kregen ibuprofen en 116 paracetamol-codeïne)

Aantal patiënten: 336 kinderen werden gerandomiseerd

Patiëntkenmerken: gemiddelde leeftijd acht jaar; gemiddelde baselinepijnscores niet gemeld

Na een per-protocol-analyse kwam therapiefalen voor bij 20,3% van de kinderen met ibuprofen en bij 31,0% van de kinderen met paracetamol-codeïne, een niet-significant verschil van 10,7% (-0,2-21,6). De auteurs melden dat in de ibuprofengroep bijwerkingen bij 29,5% van de kinderen voorkwamen en bij 50,91% van de kinderen die behandeld werden met paracetamol-codeïne, een verschil van 21% (9,1-33,7). Het aantal in te sluiten deelnemers nodig volgens de powerberekening werd niet gehaald.

Ibuprofen vs. morfine

In een vijfde onderzoek werd de effectiviteit van het eenmalig toedienen van ibuprofen al dan niet in combinatie met orale morfine onderzocht bij een groep van 501 kinderen van zes tot 17 jaar oud na een trauma.¹¹ 177 kinderen kregen direct na binnenkomst op de SEH ibuprofen en morfine (10/0,2 mg/kg), 188 kinderen kregen morfine met ibuprofenplacebo en 91 kinderen kregen ibuprofen met morfineplacebo. De kinderen gaven de mate van pijn aan op een liniaal van 100 mm. De primaire uitkomstmaat was de proportie kinderen met voldoende pijnstilling. Deze was gedefinieerd als een score minder dan 30 mm na 60 minuten. Pijnreductie na 60 minuten en bijwerkingen waren secundaire uitkomstmaten.

Onderzoeksnaam: OUCH Oral analgesics Utilization for CHildren with musculoskeletal injury

Soort onderzoek: gerandomiseerd dubbelblind, placebogecontroleerd voor morfine, niet voor ibuprofen

Belangenverstrengeling: geen gemeld

Powerberekening: om bij 50% van de kinderen een afname onder de 30 mm op een VAS van 100 mm te krijgen werd berekend dat 500 patiënten moesten worden ingesloten: 100 kinderen in de groep ibuprofen met morfineplacebo, 200 kinderen in de groep morfine met ibuprofenplacebo en 200 kinderen in de groep morfine met ibuprofen

Insluitingscriteria: VAS-score >29 op een VAS-schaal van nul tot 100 mm; Engelse of Franse taal machtig

Belangrijke uitsluitingscriteria: noodzaak tot direct operatief ingrijpen, bedreiging van bloedvaten of zenuwen, meer dan één extremiteit betrokken

Onderzoeksduur: 120 minuten

Randomisatie: in serie genummerde enveloppen volgens een randomisatielijst

Analyse van de resultaten: in de per-protocolgroep van 456 kinderen (177 kregen ibuprofen-morfine, 188 morfine-ibuprofenplacebo en 91 ibuprofen-morfineplacebo)

Aantal patiënten: 501 kinderen werden gerandomiseerd

Patiëntkenmerken: gemiddelde leeftijd 12 jaar; gemiddelde baselinepijnscore was 61 mm (VAS 100 mm), zonder vermelding van deze score in de afzonderlijke behandelgroepen

De proporties kinderen met voldoende pijnstilling waren in de drie behandelgroepen niet verschillend: 30,0% in de morfine-ibuprofengroep, 29,0% in de morfinegroep en 33,0% in de ibuprofengroep. Zes kinderen behandeld met alleen ibuprofen hadden bijwerkingen (7%), versus 39 kinderen (21%) die alleen morfine kregen en 38 kinderen (21%) behandeld met morfine gecombineerd met ibuprofen. Het volgens de powerberekening benodigd aantal patiënten voor insluiting in de studie werd niet gehaald. De grote uitval was reden om de oorspronkelijk geplande intention-to-treat-analyse niet uit te voeren.

In het zesde onderzoek vergeleek men ibuprofen met morfine bij 134 kinderen met een botbreuk.¹² 68 kinderen kregen vier maal ibuprofen 10 mg/kg en 66 kinderen vier maal 0,5 mg/kg morfine oraal gedurende 24 uur. De primaire uitkomstmaat was de verandering van de mate van pijn, gemeten met een gemodificeerde VAS. Deze VAS bestond uit zes gezichten waarmee geen tot ondraaglijke pijn werd afgebeeld ('Faced Pain Scale - Revised'). De pijn vlak voor toediening werd vergeleken met de pijn na 30 minuten.

Soort onderzoek: gerandomiseerd, dubbelblind

Belangenverstrengeling: geen gemeld

Powerberekening: een verschil van één gezicht tussen beide groepen werd als klinisch relevant beschouwd; met de aanname van een standaard deviatie van twee gezichten en om een power van 80% te bereiken werd berekend dat elke groep minimaal 63 patiënten moest bevatten

Insluitingscriteria: fractuur van arm of been, binnen 24 uur voor presentatie ontstaan

Belangrijke uitsluitingscriteria: chronische ziekte, chronisch gebruik pijnstiller, andere wonden die direct ingrijpen vereisten

Onderzoeksduur: 30 min

Randomisatie: met computer

Analyse van de resultaten: in de per-protocolgroep: 134 kinderen (66 kregen morfine en 68 ibuprofen)

Aantal patiënten: 183 werden gerandomiseerd

Patiëntkenmerken: de kinderen bezochten de eerste

hulpafdeling van een Canadees kinderziekenhuis; gemiddelde leeftijd ruim 10 jaar; baselinepijnscores niet vermeld; wel die bij ontslag

Bij de eerste dosis was de afname in score 1,5 voor morfine en 1,3 voor ibuprofen. Het verschil was 0,2 (-0,2-0,6) statistisch in het voordeel van morfine en dat verschil veranderde niet bij de volgende giften (secundaire uitkomstmaat). Het verschil was niet klinisch relevant zoals vooraf gedefinieerd. Kinderen die morfine hadden gehad, meldten vaker bijwerkingen (secundaire uitkomstmaat), 37 van de 66 (56%) vs. 21 van de 68 kinderen die ibuprofen kregen.

Pijn na (adeno)tonsillectomie

Australische onderzoekers gingen na of de combinatie van ibuprofen met paracetamol beter was dan deze middelen afzonderlijk voor pijnstilling na een (adeno)tonsillectomie.¹³ Hiervoor verdeelden ze 152 kinderen van zes tot 14 jaar in een groep die de combinatie kreeg (ibuprofen 24 mg/kg/dg met paracetamol 48 mg/kg/dg) met twee groepen met alleen paracetamol of alleen ibuprofen. De effectiviteit werd beoordeeld door op vaste tijdstippen na de ingreep een VAS-score te bepalen op een schaal van 100 mm (gemodificeerd met twee gezichtjes bij 0 en 100 mm) in rust en bij slikken. De primaire uitkomstmaat was het oppervlak onder een voor de tijd gecorrigeerde grafiek. Dit oppervlak was een maat voor de gemiddelde pijnscore gedurende 48 uur. De onderzoekers maakten voor elk kind een dergelijke grafiek. Een groter oppervlak betekende meer pijn.

Soort onderzoek: gerandomiseerd dubbelblind, multicenter

Belangenverstremming: het onderzoek werd gesponsord door AFT Pharmaceuticals Ltd., de sponsor beheerde de gegevens en becommentarieerde het manuscript

Powerberekening: op grond van uitkomsten van een onderzoek bij volwassenen werd een verschil in oppervlakte onder de curve van 9 mm relevant geacht; voor een power van 80% waren 50 kinderen per groep nodig

Insluitingscriteria: kinderen van zes tot 14 jaar die een (adeno)tonsillectomie ondergingen

Belangrijke uitsluitingscriteria: gewicht onder de 15 kg, onvermogen de VAS te gebruiken, chronische aandoening

Onderzoeksduur: 48 uur

Randomisatie: computergegenereerd

Analyse van de resultaten: in de intention-to-treat-groep

Aantal patiënten: in totaal 152 patiënten gerandomiseerd, uitval twee patiënten

Patiëntkenmerken: gemiddelde leeftijd bijna 10 jaar; mediane baselinepijnscore bij rust, respectievelijk slikken: ibuprofengroep 7,5 en 12,5, paracetamolgroep 6,0 en 10,0 en combinatiegroep 7,5 en 12,5 (op een schaal van 100 mm)

De gemiddelde pijnscore gedurende 48 uur in rust waren voor ibuprofen 34,0 mm (95% BI=30,2-37,7), voor paracetamol 30,4 mm (26,5-34,3) en voor de combinatie 29,6 mm (25,8 - 33,4). Voor pijn bij slikken waren deze respectievelijk 43,7 mm (39,9-47,4), 39,9 mm (36,0-43,8) en 39,1 mm (35,2-42,9). Onderling waren er geen statistische verschillen, behalve voor de combinatie bij pijn door slikken. Dit verschil was: minimaal en klinisch irrelevant. In dit onderzoek was de gemiddelde leeftijd van de kinderen 10 jaar. In Nederland wordt een (adeno)tonsillectomie voornamelijk uitgevoerd op peuter- of kleuterleeftijd.

De effectiviteit van celecoxib ten opzichte van placebo na een adenotonsillectomie is onderzocht in een groep van 282 kinderen van twee tot 18 jaar.¹⁴ De kinderen in de celecoxibgroep kregen bij de eerste gift 6 mg/kg celecoxib en daarna twee maal per dag 3 mg/kg/dg. De primaire uitkomstmaat was het gemiddelde van de ergste pijn in de laatste 24 uur gedurende de eerste twee postoperatieve dagen. Een verschil van ≥ 10 mm op een VAS-schaal van 100 mm werd als klinisch relevant beschouwd.

Soort onderzoek: gerandomiseerd dubbelblind, placebogecontroleerd

Belangenverstremming: geen gemeld

Powerberekening: om een pijnreductie van 20% te bereiken met een power van 80% waren 95 kinderen per groep nodig

Insluitingscriteria: kinderen van twee tot 18 jaar die voor een electieve (adeno)tonsillectomie in aanmerking kwamen

Belangrijke uitsluitingscriteria: over-of ondergewicht, chronische aandoening

Onderzoeksduur: zeven dagen

Randomisatie: computergegenereerd in leeftijdsblokken

Analyse van de resultaten: in de per-protocolgroep 195 kinderen (celecoxibgroep 101; placebogroep 94)

Aantal patiënten: 242 kinderen werden gerandomiseerd

Patiëntkenmerken: de gemiddelde leeftijd was 7,5 jaar; gemiddelde baselinepijnscores niet vermeld; in een grafiek valt af te leiden dat deze score op een VAS van 100 mm ca. 50 was voor de celecoxibgroep en ca. 63 voor de placebogroep, een statistische verschil (p-waarde $< 0,002$)

De reductie van het gemiddelde van de ergste pijn in de afgelopen 24 uur was bij gebruik van celecoxib 7mm (0,3-14), een statistisch significante, maar klinisch irrelevante afname. Het resultaat van de reductie bij placebobehandeling wordt niet gemeld, zo ook niet het verschil met celecoxib. Bijwerkingen tot en met de zevende dag postoperatief (secundaire uitkomstmaat) waren in gelijke mate verdeeld. In het Nederlands Kinderformularium wordt celecoxib als pijnbestrijder alleen als mogelijkheid genoemd voor personen ouder dan 18 jaar.¹⁵ Voor kinderen vanaf twee jaar is er wel een indicatie voor celecoxib als anti-inflammatoir middel bij juveniele idiopathische artritis.

Migraine

Twee onderzoeken worden hier besproken waarin ibuprofen werd onderzocht bij kinderen met migraine. In het eerste onderzoek werd ibuprofen in een dosering van 10 mg/kg vergeleken met 15 mg/kg paracetamol of placebo.¹⁶ De primaire uitkomstmaat was de pijnreductie gemeten op een vijfpuntsschaal met vijf gezichtjes of op een 100 mm VAS, twee uur na aanvang van de hoofdpijnklachten. De 100 mm VAS werd getransformeerd naar nominale schaal met vijf categorieën. Twee punten of twee categorieën verschil werd als klinisch relevant beschouwd.

Soort onderzoek: gerandomiseerd dubbelblind, cross-over, placebogecontroleerd

Belangenverstrengeling: geen gemeld

Powerberekening: op grond van de aanname van een response-rate van 50 tot 60% in de behandelgroep en van 30% in de placebogroep werd een groeps-grootte van 40 tot 91 patiënten berekend

Insluitingscriteria: kinderen jonger dan 18 jaar bij wie de diagnose migraine was gesteld op grond van de criteria van de International Headache Society; minimaal twee keer per maand een aanval van minstens twee uur

Belangrijke uitsluitingscriteria: een andere chronische aandoening

Onderzoeksduur: twee uur

Randomisatie: in blokken, waarbij in elk blok de volgorde van de medicatie anders was

Analyse van de resultaten: in de per-protocol-groep van 66 kinderen (niet aangegeven wat de verdeling per behandelgroep was)

Aantal patiënten: in totaal werden 106 kinderen gerandomiseerd

Patiëntkenmerken: leeftijd vier tot 16 jaar gemiddelde klachtenduur drie jaar

Ibuprofen was binnen twee uur effectiever dan paracetamol met een OR van 2,2 (95%BI=1,1-4,0) en effectiever dan placebo (OR 2,9 [1,0-8,1]). Er waren opvallend veel kinderen die afweken van het protocol. In een secundaire intention-to-treat-analyse (ITT) zonder bekend zijn van de baselinepijnscore was er geen verschil tussen ibuprofen en paracetamol (OR 0,9 [0,6-1,3]). In de ITT-groepen kwamen bijwerkingen in gelijke mate voor.

In het tweede onderzoek vergeleek men ibuprofen 7,5 mg/kg met een placebo in een groep van 84 kinderen van zes tot 12 jaar.¹⁷ De primaire uitkomstmaat was de cumulatieve proportie kinderen met voldoende pijnstilling. Voldoende pijnstilling werd gedefinieerd als afname van meer dan twee punten op een vierpuntsschaal twee uur na aanvang van de pijn.

Soort onderzoek: gerandomiseerd dubbelblind, placebogecontroleerd

Belangenverstrengeling: geen gemeld

Powerberekening: niet uitgevoerd

Insluitingscriteria: kinderen van zes tot 12 jaar bij wie de diagnose was gesteld op grond van de (gereviseerde) criteria van de International Headache Society

Onderzoeksduur: zes uur

Randomisatie: niet vermeld

Analyse van de resultaten: in de per-protocolgroep van 84 kinderen (45 kregen ibuprofen en 39 placebo)

Aantal patiënten: in totaal werden 138 kinderen gerandomiseerd

Patiëntkenmerken: gemiddeld negen jaar oud; gemiddelde baselinepijnscores (op een 4-puntschaal: ibuprofen 3,5 en placebo 3,3; gebruik profylactisch medicatie: in de ibuprofengroep 11/45 en in de placebogroep 4/39)

In de groep kinderen behandeld met ibuprofen was er na twee uur voldoende pijnstilling in 76% van de gevallen en bij de kinderen behandeld met placebo in 53% van de gevallen. Gebruik van profylactische geneesmiddelen was hoger in de ibuprofen groep (24%) dan in de placebogroep (8%). Bijwerkingen worden niet gerapporteerd.

Onderzoek naar de effecten van andere NSAID's voor de behandeling van migraine bij kinderen is niet voorhanden.

Bijwerkingen

Kinderformularium

Het Kinderformularium vermeldt als bijwerkingen die vaak voorkomen (1-10%) bij alle NSAID's: hoofdpijn, duizeligheid, misselijkheid, braken, diarree, dyspepsie, buikpijn, flatulentie en verminderde eetlust. Bij diclofenac wordt daarnaast gemeld dat reversibele remming van de trombocytenaggregatie en gastritis kunnen optreden.¹⁵ Na ibuprofen worden zeer vaak (>10%) diarree en dyspepsie gemeld, hoofdpijn wordt zeer vaak gezien na indometacine. Bij celecoxib wordt vermeld dat hypertensie kan optreden.¹⁵

Onderzoek naar bijwerkingen

In Taiwan werd een onderzoek uitgevoerd naar de relatie tussen astma-aanvallen en NSAID's bij kinderen.¹⁸ In Taiwan zijn verschillende gegevens zoals leeftijd, geslacht, diagnose en medicatie anoniem bekend bij de nationale verzekering. Aselect werden de gegevens van 9.862 kinderen die astmamedicatie in combinatie met een NSAID kregen, vergeleken met de gegevens van 19.622 kinderen die alleen astmamedicatie kregen. Het primaire eindpunt was ziekenhuisopname wegens een astma-aanval in de week na het recept voor het NSAID. Onbekend was hoe vaak het NSAID gebruikt werd voor alleen pijnbestrijding of voor (ook) koortsbestrijding. Dit impliceert een risico op selectiebias. Het relatieve risico op ziekenhuisopname voor een astma-aanval was 1,48 (95%BI=1,37-1,61) in de groep die een NSAID kreeg vergeleken met de groep die geen NSAID kreeg.

Een Australisch onderzoek onderzocht de meldingen van bijwerkingen na NSAID's en paracetamol in de populatie van een groot kinderziekenhuis.¹⁹ Over deze middelen, waaronder ook rofecoxib (een in Nederland niet geregistreerde

COX-2-remmer), waren in vijf jaar 25 meldingen gekomen, 3,3% van alle 754 meldingen in die periode. Ibuprofen werd jaarlijks circa 1.800 keer voorgeschreven en paracetamol ongeveer 9.100 keer. Hematemesis na ibuprofen was driemaal opgetreden bij adolescenten (14, 17 en 22 jaar oud) na een dosis van 1600-1800 mg per dag. De laatste had dit eerder ook gehad (medicatie niet vermeld) en de eerste had een overdosis genomen. Eén kind ontwikkelde acuut nierfalen na ibuprofen. Dit herstelde spontaan.

Beschouwing

Bijna alle hier besproken onderzoeken sloten kleine patiëntaantallen in en waren methodologisch van matige kwaliteit. Op één studie na werden resultaten alleen na per-protocolanalyse gepresenteerd. Veel kinderen uit de oorspronkelijke gerandomiseerde behandelgroepen waren niet beschikbaar voor de analyses. De kinderen die wel voor analyse in aanmerking kwamen vertegenwoordigen zo onvoldoende kinderen uit de dagelijkse praktijk. Er was in de artikelen tekstueel veel aandacht voor secundaire uitkomstmaten, die nog al eens positieve statistieken opleverden ten voordele van NSAID's. De resultaten van de primaire uitkomstmaten, waarop powerberekeningen waren gebaseerd en die de feitelijke werkzaamheid moesten aantonen, werden tekstueel minder benadrukt. Dit artikel presenteert van de verschillende onderzoeken steeds alleen de primaire uitkomstmaten en deze lieten geen klinisch relevante voordelen zien van NSAID's ten opzichte van paracetamol, als bij kinderen medicamenteuze pijnbestrijding gewenst is.

In de NHG-Standaard 'Pijn',²⁰ een Nederlandse huisartsrichtlijn met aanbevelingen voor medicamenteuze behandeling van pijn, werden voor de pijnbehandeling bij kinderen twee meta-analyses gebruikt.²¹⁻²³ In deze meta-analyses werden in totaal 21 gerandomiseerde dubbelblinde onderzoeken ingesloten, waarin NSAID's met paracetamol werden vergeleken. Twee onderzoeken kwamen in dit artikel aan de orde.^{9 16} De overige onderzoeken vielen buiten de scope van dit artikel (zie Inleiding). Voor het systematische literatuuronderzoek dat gebruikt werd in de NHG-Standaard 'Hoofdpijn'²³ om huisartsen te adviseren als het kindermigraine betreft, werden slechts twee onderzoeken gevonden waarin NSAID's vergeleken werden met paracetamol.²⁴ Beide onderzoeken werden ook in dit artikel besproken.¹⁶⁻¹⁷ Nederlandse huisartsen wordt geadviseerd ibuprofen als een tweede optie te gebruiken voor maximaal drie dagen (4x daags 5 mg per kg lichaamsgewicht tot maximaal 30 mg per dag) als pijnbestrijding met paracetamol (2 tot 3x daags 20 mg per kg lichaamsgewicht) tekort schiet.²² Voor deze aanbeveling wordt in dit artikel weinig onderbouwing gevonden. Meer goed onderzoek is gewenst om te bepalen wat de positie moet zijn van NSAID's in richtlijnen voor pijnbehandeling bij kinderen.

De precieze gegevens over welke NSAID's vanaf welke leeftijd in Nederland officieel geregistreerd zijn voor pijn bij kinderen zijn moeilijk te achterhalen (<https://www.geenemiddeleninformatiebank.nl/nl/>). Voor zover te beoor-

delen is er voor ibuprofen een registratie voor kinderen vanaf drie maanden, voor naproxen vanaf zes jaar, voor diclofenac vanaf 14 jaar en voor celecoxib vanaf 18 jaar. Voor indometacine is dit onduidelijk. Voorschrijvers dienen zich bewust te zijn van het mogelijk off-labelkarakter van hun recept als zij NSAID's voorschrijven aan kinderen die niet voldoen aan de hierboven vermelde leeftijdscriteria.

De pijnstillende werking van NSAID's dient door artsen en patiënten niet overschat te worden. Het effect van paracetamol doet er niet voor onder.

Literatuurreferenties

- Janssens HJ, Janssen M, van de Lisdonk EH, van Riel PL, van Weel C. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. *Lancet*. 2008;371:1854-60.
- Rainer TH, Cheng CH, Janssens HJ, Man CY, Tam LS, Choi YF, et al. Oral Prednisolone in the Treatment of Acute Gout: A Pragmatic, Multicenter, Double-Blind, Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2016 Apr 05;164(7):464-71.
- Todd KH, Funk KG, Funk JP, Bonacci R. Clinical significance of reported changes in pain severity. *Ann Emerg Med*. 1996;27:485-9.
- Bulloch B, Tenenbein M. Assessment of clinically significant changes in acute pain in children. *Acad Emerg Med*. 2002 Mar;9(3):199-202.
- Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-Standaard Otitis media acuta bij kinderen. Via: <https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/otitis-media-acuta-bij-kinderen>. 2014.
- Sjoukes A, Venekamp RP, van de Pol AC, Hay AD, Little P, Schilder AG, et al. Paracetamol (acetaminophen) or non-steroidal anti-inflammatory drugs, alone or combined, for pain relief in acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Dec 15;12:CD011534.
- Shepherd M, Aickin R. Paracetamol versus ibuprofen: a randomized controlled trial of outpatient analgesia efficacy for paediatric acute limb fractures. *Emerg Med Australas*. 2009 Dec;21(6):484-90.
- Friday JH, Kanegaye JT, McCaslin I, Zheng A, Harley JR. Ibuprofen provides analgesia equivalent to acetaminophen-codeine in the treatment of acute pain in children with extremity injuries: a randomized clinical trial. *Acad Emerg Med*. 2009 Aug;16(8):711-6.
- Clark E, Plint AC, Correll R, Gaboury I, Passi B. A randomized, controlled trial of acetaminophen, ibuprofen, and codeine for acute pain relief in children with musculoskeletal trauma. *Pediatrics*. 2007 Mar;119(3):460-7.
- Drendel AL, Gorelick MH, Weisman SJ, Lyon R, Brousseau DC, Kim MK. A randomized clinical trial of ibuprofen versus acetaminophen with codeine for acute pediatric arm fracture pain. *Ann Emerg Med*. 2009 Oct;54(4):553-60.
- Le May S, Ali S, Plint AC, Masse B, Neto G, Auclair MC, et al. Oral Analgesics Utilization for Children With Musculoskeletal Injury (OUCH Trial): An RCT. *Pediatrics*. 2017 Nov;140(5).
- Poonai N, Bhullar G, Lin K, Papini A, Mainprize D, Howard J, et al. Oral administration of morphine versus ibuprofen to manage postfracture pain in children: a randomized trial. *CMAJ*. 2014 Dec 9;186(18):1358-63.
- Merry AF, Edwards KE, Ahmad Z, Barber C, Mahadevan M, Frampton C. Randomized comparison between the combination of acetaminophen and ibuprofen and each constituent alone for analgesia following tonsillectomy in children. *Can J Anaesth*. 2013 Dec;60(12):1180-9.

14. Murto K, Lamontagne C, McFaul C, MacCormick J, Ramakko KA, Aglipay M, et al. Celecoxib pharmacogenetics and pediatric adenotonsillectomy: a double-blinded randomized controlled study. *Can J Anaesth*. 2015 Jul;62(7):785-97.
15. Anoniem. Kinderformularium. Via: <https://www.kinderformularium.nl/>. 2018.
16. Hamalainen ML, Hoppu K, Valkeila E, Santavuori P. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Neurology*. 1997 Jan;48(1):103-7.
17. Lewis DW, Kellstein D, Dahl G, Burke B, Frank LM, Toor S, et al. Children's ibuprofen suspension for the acute treatment of pediatric migraine. *Headache*. 2002 Sep;42(8):780-6.
18. Lo PC, Tsai YT, Lin SK, Lai JN. Risk of asthma exacerbation associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in childhood asthma: A nationwide population-based cohort study in Taiwan. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Oct;95(41):e5109.
19. Lesko SM, Mitchell AA. The safety of acetaminophen and ibuprofen among children younger than two years old. *Pediatrics*. 1999 Oct;104(4):e39.
20. Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-Standaard Pijn. Via: <https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/pijn>. 2018.
21. Perrott DA, Piira T, Goodenough B, Champion GD. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004 Jun;158(6):521-6.
22. Pierce CA, Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. *Ann Pharmacother*. 2010 Mar;44(3):489-506.
23. Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-Standaard Hoofdpijn. Via: <https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/hoofdpijn>. 2014.
24. Damen L, Bruijn JK, Verhagen AP, Berger MY, Passchier J, Koes BW. Symptomatic treatment of migraine in children: a systematic review of medication trials. *Pediatrics*. 2005 Aug;116(2):e295-302.



De Stichting Geneesmiddelenbulletin stelt zich ten doel rationele farmacotherapie te bevorderen. Daartoe verstrekt zij onafhankelijke en objectieve informatie over geneesmiddelen en medische hulpmiddelen aan allen die deze voorschrijven, afleveren of gebruiken. De belangrijkste activiteit betreft het periodiek uitgeven van het Ge-Bu. De inhoud komt tot stand in samenspraak met deskundigen in het veld.

Niets uit deze uitgave mag worden veeleenvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of op enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de redactie.

Het Ge-Bu neemt actief deel aan de ISDB, de internationale organisatie van onafhankelijke geneesmiddelenbulletins.

Redactieteam

dr HJEM Janssens, huisarts, hoofdredacteur | mw S van Kooten, chef de bureau | mw MAE Nieuwhof, apotheker/redacteur | mw B Pronk, webredacteur | mw Swaneveld, arts np/editorial manager | mw drs S van der Heijden, apotheker/redacteur

Redactiecommissie

dr BLG van Wijk, apotheker, voorzitter | mw dr LL Krens, ziekenhuisapotheker | dr M Lafeber, internist io | T Luchtman, huisarts | D Mitrovic, ziekenhuisapotheker, klinisch farmacoloog io | mw dr F van Stiphout, internist io | dr HIJ Wildschut, gynaecoloog np

Aan de totstandkoming van het Geneesmiddelenbulletin werken verder mee:

Prof. dr FM. Helmerhorst, gynaecoloog np | dr AJFA Kerst, internist np | dr PHTHJ Slee, internist np | KR van Deventer, apotheker | mw MM Verduijn, apotheker | mw AD de Vries, huisarts | mw dr P Zetstra, onderzoeker | mw. C Hooymans, ziekenhuisapotheker | A. Wansink, tekenaar

Uitgave onder verantwoordelijkheid van het Redactieteam van het Ge-Bu

Mercatorlaan 1200, 3528 BL Utrecht
Postbus 2190, 3500 GD Utrecht
Tel. 030 – 282 33 60
E-mail: info@ge-bu.nl
Website: www.ge-bu.nl

Realisatie

Cross Media Nederland, Schiedam

ISSN: 0303-4629