

Kliiniline küsimus nr 2: Kas perioperatiivses perioodis kasutada alla 18-aastasel patsiendil ägeda valu ravis koksiiibi või mitte, et saada parem ravitulemus?

Soovituse koostamise kokkuvõtte nr 1 autor: Kaja-Triin Laisaar

12.12.2022

Probleem Kas probleem on prioriteetne?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAJUTLUSED
○ Ei ○ Pigem ei ○ Pigem jah ● Jah ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	Ajakohastatava ravijuhendi jaoks kaardistati ja hinnati AGREE II instrumendiga neli ravijuhendit, kuid valuravi lastel käsitles neist vaid kolm järgnevat: AMEERIKA ÜHENDRIIGID 2012 (lapsed ja täiskasvanud) <i>American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management</i> (4) ravijuhendis anti küll soovitusi koksiiibide kasutamise kohta valu multimodaalses ravis ("COX-2 selective NSAIDs (COXIBs), nonselective NSAIDs, and calcium channel antagonists (gabapentin and pregabalin) should be considered as part of a postoperative multimodal pain management regimen"), kuid spetsiaalselt lastele suunatud soovitustes koksiiibe (nt võrreldes mitteselektiivsete MSPRidega) ei mainitud. PRANTSUSMAA 2019 (lapsed ja täiskasvanud) <i>Aubrun F, Nouette-Gaulain K, Fletcher D, Belbachir A, Beloeil H, Carles M, Cuvillon P, Dadure C, Lebuffe G, Marret E, Martinez V, Olivier M, Sabourdin N, Zetlaoui P. Revision of expert panel's guidelines on postoperative pain management</i> (5) juhendis antakse küll mõned soovitused selektiivste vs mitteselektiivsete MSPRide kasutamise kohta, kuid mitte lastel -- neid ei ole vastavates soovitustes mainitud. AUSTRALIA 2020 (lapsed ja täiskasvanud) <i>Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine. Acute Pain Management: Scientific Evidence (Fifth edition)</i> (6) juhendis käsitletakse mh ka koksiiibe (tselekoksiiib ja parekoksiiib) lastel, kuid tõendusmaterjali tõendatuse astme hindamine kogu juhendis on kaudne -- arvestatud on uuringukavandit ja seda, kes oli uuringu läbi viinud (nt SR&MA puhul Cochrane Collaboration) ning kas uuringu põhjal kirjutatud artiklis oli hinnatud selle vastavust avaldamise nõuetele (PRISMA või QUORUM kontrollnimekiri). Austraalia ravijuhendi tõendusmaterjali hindamiseks vastavalt GRADE-metoodikale peaks kõik tõendusmaterjalina esitatud uuringud eraldi läbi vaatama ja hindama, mistõttu sekretariaat tegi lisaks eraldi tõendusmaterjali otsingu ((vt allpool lõiku LISAKS...)). Ravijuhendis on koksiiibide kasutamise kohta lastel selgesõnaliselt öeldud, et see on <u>off-licence</u>. Siiski tehakse juhendis mh juttu parekoksiiibi (ja selle metaboliidi	Eestis on koksiiibidest müügilooaga suukaudsed koksiiibid - tselekoksiiib (100 mg ja 200 mg) ja - etorikoksiiib (60 mg, 90 mg ja 120 mg). Müügiluba on ka süstitaval parekoksiiibil, kuid seda ei ole maale toodud. <u>Väljavõtte ravimite tooteomaduste kokkuvõtetest</u> Etorikoksiiib 4.1 Näidustused - Osteoartroosi, reumatoidartriidi, anküloseeriva spondüliidi ning ägeda podagrahooga seotud valu ja põletikunähtude sümptomaatiline ravi täiskasvanutel ja 16-aastastel ning vanematel noorukitel. - Kirurgilise hambaraviga seotud mõõduka valu lühiajaline ravi täiskasvanutel ja 16-aastastel ning vanematel noorukitel. - Selektiivse COX-2 inhibiitori väljakirjutamise üle otsustades tuleb hinnata patsiendi kõiki riskifaktoreid (vt lõigud 4.3, 4.4). 4.2 Annustamine ja manustamisviis Annustamine Kuna etorikoksiiibist tingitud kardiovaskulaarsed riskid võivad olla suuremad kõrgema annuse ja pikema ravi puhul, tuleb kasutada väikseimat toimivat päevaannust võimalikult lühikest aega. Lapsed <u>Etorikoksiiib on vastunäidustatud lastel ja alla 16-aastastel noorukitel</u> (vt lõik 4.3). Lapsed.

	valdekoksiibi) farmakokineetikast ja sellest tulenevalt annustamisest, viidates kahele uuringule. Esiteks, Tan jt hindasid oma uuringus (n = 59) IV parekoksiibi farmakokineetikat lastel tonsillektoomia+/- adenoidektoomia korral: "<i>Parecoxib 0.9 mg/kg in a 2-year-old, 0.75 mg/kg in a 7-year-old, and 0.65 mg/kg in a 12-year-old child achieves dose equivalence of 40 mg in a standard 70 kg person. Clearance maturation may occur in infants younger than the current cohort. Parecoxib doses above 1 mg/kg add no additional analgesia</i>" (7). Teiseks, Hullett jt leidsid oma uuringus, et "<i>parenteral parecoxib administration (1.0 mg/kg with 40 mg maximum) results in free valdecoxib (active metabolite of parecoxib) concentration above the IC50 of COX-2, which continues at least 12 h</i>" (8). Samuti on farmakokineetikast, täpsemalt tselekoksiibi farmakokineetikast juttu Murto jt 2015 uuringus (3), mis tuli välja ka sekretariaadi poolt lisaks tehtud tõendusmaterjali otsingus (vt allpool lõiku LISAKS...). Ravijuhendis on antud koksiibide, mis aga Eestis kasutusel ei ole, annustamise kohta järgmised soovitusel (sh nn sõnumid):	Alla 12-aastastel lastel ei ole etorikoksiibi farmakokineetikat uuritud. Noorukitel (vanuses 12...17 aastat) läbi viidud farmakokineetika uuringus (n = 16) oli 40...60 kg kaaluvatel ja 60 mg etorikoksiibi saavatel ning > 60 kg kaaluvatel ja 90 mg etorikoksiibi saavatel noorukitel ravimi farmakokineetika sarnane täiskasvanute omaga, kes said 90 mg etorikoksiibi üks kord päevas. Lastel ei ole etorikoksiibi ohutus ja efektiivsus kindlaks tehtud (vt lõik 4.2). Tselekoksiib 4.1 Näidustused Osteoartroosi, reumatoidartriidi ja anküloseeriva spondüliidi sümptomaatiline ravi täiskasvanutel. Selektiivse tsüklooksügenaas-2 (COX-2) inhibiitori väljakirjutamise üle otsustades tuleb hinnata patsiendi kõiki riskifaktoreid (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Lapsed <u>Tselekoksiibi kasutamine lastel ei ole näidustatud.</u> Parekoksiib 4.1 Näidustused Operatsioonijärgse valu lühiajaline ravi täiskasvanutel. Lapsed: Parekoksiibi ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad. Seetõttu ei soovitata parekoksiibi selles vanuserühmas kasutada. Lapsed ja noorukid: Dynastati ei manustata lastele ja alla 18-aastastele noorukitele. LISAKS TÖÖRÜHMALT: Nooremas vanuses piiravad koksiibide kasutamist Eestis ka saada-olevad ravimvormid -- alla 6-aastastele lastele on (vähemalt saada-olevad
--	---	--

Table 10.7 | Coxib dosing recommendations in children

Coxib Drug	Age	Recommended Dose	Dosing frequency	References
Celecoxib (PO)*		3-6 mg/kg (max 200mg)	12 h (2-4 mg/kg repeat dosing)	Murto 2015 Level II
Parecoxib (IV)*	>2 y	1 mg/kg (max 40 mg) was studied: to derive allometric dose scaling see doses in text.	Single intraop. dose, >12 h before next NSAID dose	Tan 2016 PK Hullett 2012 PK

* These dosing recommendations are based upon study data; at the time of writing neither coxib is licensed for acute postoperative pain indication under 18 y.

KEY MESSAGES

1. Parecoxib use in children reduces early postoperative pain scores, PONV (compared to tramadol and fentanyl) and postoperative opioid consumption (**N**) (**Level I** [PRISMA]).
2. Parecoxib may have a ceiling analgesic effect in children in doses less than 1 mg/kg (**N**) (**Level II**).

The following tick boxes represent conclusions based on clinical experience and expert opinion:

- ☒ The safety profile of coxibs in the setting of allergy or contraindication to nonselective NSAID in adults and children is encouraging; but safety data specific to short term use in the perioperative period is limited (**Q**).
- ☒ Celecoxib for 3 days reduces pain and additional analgesic requirement post-tonsillectomy in children (**N**).
- ☒ Some paediatric centres retain the 1 mg/kg (40 mg) maximum daily dosing schedule for Parecoxib for off license use (**N**).

LISAKS tegi sekretariaat 16.03.2022 ka eraldi tõendusmaterjali otsingu koksibide kasutamise kohta.

SR&MA otsingu tulemusena leiti 6 SR&MA. Teemakohaseks osutus Bu jt 2015 SR&MA (**parekoksiiib** lastel vanuses alla 18 aasta, 12 uuringut) (9) ning Tolska jt 2019 SR&MA (noorukid alates 13. eluaastast ja täiskasvanud, erinevad analgeetikumid, sh **parekoksiiib** ja **rofekoksiiib**, ja deksametasoon valuravis tonsillektoomia korral, kokku 13 uuringut) (10), milles koksiiibe lastel käsitles 1 RCT - Naesh jt 2005 (alates 15. eluaastast) (11).

RCT otsingu tulemusena leiti 137 uuringut, milles asjakohaseks osutus üksnes 4: Pickering jt 2002 (**rofekoskiib** (adeno)tonsillektoomia korral lastel vanuses 3-15

suukaudsed) ravimid liiga kanged. Aga tõenäoliselt on see nii ka vanuses 6-12 aastat. Seetõttu piirduti tõendusmaterjali sünteesis 12-aastaste ja vanemate lastega.

	aastat) (12); Joshi jt 2003 (rofekoksiib tonsillektoomia korral lastel vanuses 3-11 aastat) (1); Li jt 2016 (parekoksiib tonsillektoomia korral lastel vanuses 3-7 aastat) (2) ning Murto jt 2015 (tselekoksiib tonsillektoomia korral lastel vanuses 2-18 aastat) (3). Arvestades leitud tõendusmaterjali, ravimvormist (nn ravimi tugevusest) tingitud vanuselist piirangut ning ravimi müügiloo olemasolu, vaadati Eesti ravijuhendi ajakohastamisel vaid parekoksiibi, alustades seda uurinud Bu jt SR&MAst (12 uuringut). Uuringuid on parekoksiibiga läbi viidud tegelikult tunduvalt rohkem kui MAsse kaasati, kuid suure osa kohta neist on artikkel avaldatud hiina keeles. Bu jt uuringus võrreldakse koksiiibi kas platseeboga või standardraviga (milleks oli fentanüül või tramadool). Tõendusmaterjalina ei võetud siiski arvesse Naeshi jt RCT-d, kuna uuritavate keskmine vanus oli 18,5 aastat ega ka ning Li jt RCT-d, kus uuritavate vanus jäi alla ravimvormi kohasuse (ravimi nn tugevuse) piiri.	
Soovitud mõju Kui suur on eeldatav soovitud mõju?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAAJUTLUSED
○ Tühine ○ Väike ○ Keskmine ○ Suur ○ Varieerub ● Ei oska öelda	VALUTUGEYUS: Võrreldes platseeboga oli parekoksiib-ravi korral erinevate operatsioonide järel valutugevus statistiliselt oluliselt väiksem nii platseeboga kui ka standardraviga (fentanüül, tramadool) võrreldes ja seda nii 1 h kui ka 12 h pärast operatsiooni. Suurema pareksoksiibi annuse (1,0 mg/kg) korral oli see erinevus ka eraldi alarühma-analüüsidest kõigis võrdlustes statistiliselt oluline. OPIOIDI VAJADUS: Ehkki kõik opioidi vajadust hinnanud uuringud viitasid, et parekoksiibi rühmas oli opioidi vajadus väiksem nii võrreldes platseebo kui standardraviga, leidsid uurijad, et neid andmeid ei ole võimalik erinevate ravimiannuste tõttu "ühete potti panna" (ingl <i>pool</i>"ida).	Puuduvad.
Soovimatu mõju Kui suur on eeldatav soovimatu mõju?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAAJUTLUSED

○ Suur ○ Keskmine ● Väike ○ Tühine ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	KÕRVALTOIMED: Kõrvaltoimetest esines pareksoxiib-ravi korral oluliselt vähem iiveldust ja oksendamist nii võrreldes platseebo kui standardraviga. MUUD KÕRVALTOIMED: Sügeluse ja uriinipeetuse osas pareksoxiibi ja võrdlusrühmade vahel erinevust ei nähtud. Sedatsiooniskoor (Ramsay skaalal 1-6 agiteeritusest sügava uneni) oli 1 h pärast oppi suurem pareksoxiibi rühmas (võrreldes platseeboga), samas 12 h möödudes väiksem. Võrdluses standardraviga oli 1 h juures pareksoxiibi rühmas skoor väiksem, samas 12 h juures oli vahe kadunud.	Puuduvad.
Tõendatuse kindlus Kui kindel võib kokkuvõttes olla sekkumise mõju tõendatuses?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAJUTLUSED
● Väga madal ○ Madal ○ Keskmine ○ Suur ○ kaasatud uuringud puuduvad	Tõendusmaterjal oli väga madala astme tõendusega, eelkõige tänu puudulikule infole uuringuid kirjeldavates artiklites.	Puuduvad.
Väärtushinnangud Kas see, kuivõrd inimesed (inimeste erinevad alarühmad) peamisi tulemusi väärtustavad, varieerub või kui ebakindlad me nende hinnangutes oleme?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAJUTLUSED
○ Oluline ebakindlus või varieeruvus ○ Võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus ● Oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub ○ Oluline ebakindlus või varieeruvus puudub	Tõendusmaterjalina kaasatud uuringutest ei olnud seda uuritud, vastavaid uuringuid eraldi ei otsitud.	Puuduvad.
Mõjude tasakaal Kas sekkumise soovitud ja soovimatu mõju vahetord viitab sekkumise või võrdlus(tegevuse) ülekaalule?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAJUTLUSED

☐ Soosib võrdlust ☐ Pigem soosib võrdlust ☐ Ei soosi sekkumist ega võrdlust ☐ Pigem soosib sekkumist ☐ Doosib sekkumist ☒ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Parekoksiibi soovitud mõju (väiksem valutugevus, väiksem opioidi vajadus ning vähem iiveldusr-oksendamist) kaalub üles ajutise võimaliku agiteerituse (suurem skoor sedatsiooniskaalal 1h pärast oppi).	Puuduvad.
Vajaminevad ressursid Kui suur on ressursivajadus (kulud)?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAJUTLUSED
☐ Suur kulu ☐ Keskmine kulu ☐ Mitteamvestatav kulu ja sääst ☐ Keskmine sääst ☐ Suur sääst ☐ Varieerub ☒ Ei oska öelda	Tõendusmaterjalina kaasatud uuringutes ei olnud seda uuritud, vastavaid uuringuid eraldi ei otsitud.	Ehkki praeguseks on olemas geneerilised ravimid, on need ikkagi paratsetamoolist kallimad. Iga lisaravim on ka lisakulu, olgu või väike.
Vajaminevate ressursside tõendatuse kindlus Milline on ressursivajaduse (kulude) tõendatusse aste?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAJUTLUSED
☐ Väga madal ☐ Madal ☐ Keskmine ☐ Suur ☒ Kaasatud uuringud puuduvad	n/a	Puuduvad.
Kulutõhusus Kas sekkumise kulutõhusus soosib sekkumist või võrdlust?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAJUTLUSED

○ Soosib võrdlust ○ Pigem soosib võrdlust ○ Ei soosi sekkumist ega võrdlust ○ Pigem soosib sekkumist ○ Soosib sekkumist ○ Varieerub ● Kaasatud uuringud puuduvad	Tõendusmaterjalina kaasatud uuringutes ei olnud seda uuritud, vastavaid uuringuid eraldi ei otsitud.	Puuduvad.
Võrdsed võimalused Kuivõrd sekkumine mõjutab tervisevõimaluste võrdsust?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAJUTLUSED
○ Vähendab võrdsust ○ Tõenäoliselt vähendab võrdsust ○ Tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust ○ Tõenäoliselt suurendab võrdsust ○ Suurendab võrdsust ○ Varieerub ● Ei oska öelda	Tõendusmaterjalina kaasatud uuringutes ei olnud seda uuritud, vastavaid uuringuid eraldi ei otsitud.	Puuduvad.
Vastuvõetavus Kas sekkumine on huvitatud osapooltele vastuvõetav?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAJUTLUSED
○ Ei ○ Pigem ei ○ Pigem jah ○ Jah ○ Varieerub ● Ei oska öelda	Tõendusmaterjalina kaasatud uuringutes ei olnud seda uuritud, vastavaid uuringuid eraldi ei otsitud.	Puuduvad.
Teostatavus Kas sekkumine on teostatav?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAJUTLUSED
○ Ei ● Pigem ei ○ Pigem jah ○ Jah	Tõendusmaterjalina kaasatud uuringutes ei olnud seda uuritud, vastavaid uuringuid eraldi ei otsitud.	Parekoksiiib ei ole Eesti turul.

☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda		
--	--	--

Soovitus

Perioperatiivses perioodis alla 16-aastase patsiendi ägeda valu ravis koksiibi pigem ärge kasutage.

Nõrk soovitus, väga madal tõendatuse aste

VIITED

1. Joshi W, et al. An Evaluation of the Safety and Efficacy of Administering Rofecoxib for Postoperative Pain Management. *Anesth Analg*; 2003.
2. Li X, et al. Parecoxib sodium reduces the need for opioids after tonsillectomy in children: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Can J Anesth/J Can Anesth*; 2016.
3. Murto K, et al. Celecoxib pharmacogenetics and pediatric adenotonsillectomy: a double-blinded randomized controlled study. *Can J Anesth/J Can Anesth*; 2015.
4. Pain, American, Society, of, Anesthesiologists, Task, Force, on, Acute. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology*; 2012.
5. Aubrun F, Nouette-Gaulain K, Fletcher D, Belbachir A, Beloeil H, Carles M, Cuvillon P, Dadure C, Lebuffe G, Marret E, Martinez V, Olivier M, Sabourdin N, Zetlaoui P. Revision of expert panel's guidelines on postoperative pain management. *Anaesth Crit Care Pain Med*; 2019.
6. Schug SA, Palmer GM, Scott DA, Alcock M, Halliwell R, Mott JF, APM:SE Working Group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine. *Acute Pain Management: Scientific Evidence* (5th edition). ANZCA & FPM, Melbourne; 2020.
7. Tan L, et al. Pharmacokinetics and analgesic effectiveness of intravenous parecoxib for tonsillectomy adenoidectomy. *Pediatric Anesthesia* 26; 2016.
8. Hullet B, et al. Development of a Population Pharmacokinetic Model for Parecoxib and Its Active Metabolite Valdecoxib after Parenteral Parecoxib Administration in Children. *Anesthesiology*; 2012.
9. Bu X, Yang L, Zuo Y. Efficacy and safety of perioperative parecoxib for acute postoperative pain treatment in children: a meta-analysis. *Front Med*; 2015.
10. Tolska HK, Hamunen K, Takala A, Kontinen VK. Systematic review of analgesics and dexamethasone for post-tonsillectomy pain in adults. *Br J Anaesth*; 2019.
11. Naesh O, Niles LA, Gilbert JG, et al. A randomized, placebo-controlled study of rofecoxib with paracetamol in early post-tonsillectomy pain in adults. *Eur J Anaesthesiol*; 2005.
12. Pickering AE, et al. Double-blind, placebo-controlled analgesic study of ibuprofen or rofecoxib in combination with paracetamol for tonsillectomy in children. *British Journal of Anaesthesia*; 2002.