



Ibuprofen of paracetamol tegen koorts en pijn bij kinderen jonger dan 2 jaar?

Referentie

Tan E, Braithwaite I, McKinlay CJD, Dalziel SR. Comparison of acetaminophen (paracetamol) with ibuprofen for treatment of fever or pain in children younger than 2 years: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2020;3:e2022398. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.22398

Duiding

Mesmine Mawa Kamdem, Mohamed Ismail Saubry, assistants en médecine générale UCLouvain en Michel De Jonghe, Centre Académique de Médecine Générale, UCLouvain

Koorts is een van de meest voorkomende redenen om de kinderarts en de huisarts te raadplegen (1). Het is een natuurlijk en noodzakelijk afweermecanisme. Uit sommige studies bij volwassenen is gebleken dat het gebruik van koortswerende middelen in verband kan worden gebracht met een langere symptomatische periode en lagere neutraliserende antilichamspiegels in vergelijking met een placebobehandeling (2). In de meeste gevallen is de oorzaak van koorts een virale infectie, die doorgaans volledig spontaan geneest. Bijzondere voorzichtigheid is echter geboden bij kinderen jonger dan 3 jaar, en nog meer bij neonati tussen 1 en 28 dagen, die als functioneel immuungecompromiteerd worden beschouwd en bij wie ernstige bacteriële infecties in eerste instantie uitgesloten moeten worden (GRADE A). In 2012 publiceerde Minerva een duiding van een systematische review waarin één auteur enkele studies met kleine populaties had geïsoleerd die het gebruik van paracetamol in monotherapie vergeleken met paracetamol gelijktijdig of afgewisseld met ibuprofen voor de behandeling van koorts bij kinderen van 6 maanden tot 14 jaar (3,4). Een meta-analyse was niet mogelijk. De resultaten leverden onvoldoende bewijs voor een grotere werkzaamheid van gelijktijdig of alternerend geven van paracetamol en ibuprofen tegenover monotherapie met paracetamol. Er waren onvoldoende gegevens over de veiligheid van de combinatietherapie. Vanwege het betere veiligheidsprofiel bleef paracetamol het geneesmiddel bij uitstek in geval van koorts bij kinderen. Ondanks hun veelvuldige gebruik blijven er veel vragen bestaan over de vergelijkende werkzaamheid en veiligheid van deze geneesmiddelen.

Een recente meta-analyse vergeleek paracetamol in monotherapie met ibuprofen voor de behandeling van koorts en/of pijn, alsook de mogelijke ongewenste effecten van beide geneesmiddelen bij kinderen jonger dan 2 jaar (5). De auteurs raadpleegden verschillende databanken: MEDLINE, Embase, CINAHL, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), ClinicalTrials.gov en het Australian New Zealand Clinical Trial Registry, vanaf ontstaan van deze databanken tot maart 2019. Men selecteerde studies in verschillende zorgsettings. Case series en studies met comediatie werden uitgesloten.

Het primaire eindpunt was de aanwezigheid van koorts of pijn (als continue variabelen) 4 uur na aanvang van de behandeling. Secundaire eindpunten waren het optreden van ongewenste effecten op korte (< 28 dagen) of lange termijn (> 28 dagen) (gastro-intestinale bloedingen, hepatotoxiciteit, nierfalen, ernstige infectie van de weke delen, empyeem en astma en/of wheezing), de aanwezigheid van koorts of pijn op lange termijn (4-24 uur na aanvang van de behandeling), en de aanwezigheid van koorts binnen de 4 uur.

De auteurs planden subgroepanalyses voor de primaire eindpunten: per dosis (lage versus hoge dosering, namelijk ≤ 10 mg/kg en > 10 mg/kg voor paracetamol en ≤ 5 mg/kg en > 5 mg/kg voor ibuprofen); per leeftijd (<6 maanden en ≥ 6 maanden); naargelang de indicatie en de beoordeling van de eindpunten (analgetisch effect beoordeeld door de ouder of verzorger vs. gezondheidsprofessional). Ze planden ook een sensitiviteitsanalyse, waarbij studies met een hoog risico van bias werden uitgesloten.

De auteurs includeerden in deze meta-analyse 19 studies, waaronder 11 RCT's en 8 niet-RCT's met in totaal 241 138 patiënten (van wie $> 2/3$ jonger was dan 2 jaar), in verschillende zorgsettings en in 7 verschillende landen.

De resultaten zijn als volgt:

voor de primaire eindpunten:	
effect op koorts en pijn na ≤ 4 u	4 RCT's concludeerden tot een grotere daling van de koorts met ibuprofen (SMD 0,38° met 95% BI van 0,08 tot 0,67; $p=0,01$; $I^2=49\%$; matig niveau van bewijs); geen bewijs voor niet-RCT's
	subgroepanalyse toont geen bewijs voor een grotere of kleinere daling van koorts naargelang hogere of lagere doses van beide geneesmiddelen
	geen enkele studie (RCT's en niet-RCT's) toonde statistisch significante resultaten met betrekking tot pijnstilling
voor de secundaire eindpunten:	
effect op koorts en pijn na 4-24 uur na 1-3 dagen na >3 dagen	in de RCT's was er binnen de 4 tot 24 uur na behandeling met ibuprofen een grotere daling van de temperatuur (SMD 0,24° met 95% BI 0,03-0,45°; $p=0,03$; matig niveau van bewijs) en van pijn (SMD 0,2 met 95% BI 0,03-0,37; $p=0,02$; matig niveau van bewijs); er was geen statistisch significant verschil in koortswering van beide geneesmiddelen na 1 tot 3 dagen ($p=0,67$) en na meer dan 3 dagen ($p=0,58$) geen statistisch significante resultaten in niet-RCT's
effect op koorts en pijn als categorische variabelen op lange termijn	de RCT's tonen met ibuprofen meer afwezigheid van koorts binnen de 4 uur (53,6% versus 41,1%; $p=0,05$); alsook van 4 tot 24 uur (68,3% versus 49,8%; $p<0,001$); één studie toonde meer afwezigheid van pijn 4 tot 24 uur na inname van ibuprofen (69,2% versus 44,0%; $p=0,01$) geen gegevens uit niet-RCT's
voor de eindpunten inzake veiligheid	
ongewenste effecten op korte termijn ≤ 28 dagen	zowel in de RCT's als in de niet-RCT's werden zeer weinig ongewenste effecten gemeld; de meeste studies meldden er geen; 7 studies ($n=27$ 932) meldden het risico van een ongewenst effect: OR 1,08 met 95% BI van 0,87 tot 1,33; $p=0,50$; $I^2=0\%$ (met een matig niveau van bewijs) onvoldoende bewijs voor ernstige orgaan- of weefselspecifieke ongewenste effecten uit RCT's + niet-RCT's
ongewenste effecten op lange termijn ≥ 28 dagen	RCT's: voor 354 geanalyseerde patiënten werd geen enkel ongewenst effect gemeld Niet-RCT's: slechts één studie toonde een groter risico van paracetamol om astma en/of wheezing te ontwikkelen ($p=0,02$).

Twee auteurs selecteerden onafhankelijk van elkaar de geïncludeerde artikels. Discrepancies in het screeningproces werden opgelost door onderlinge bespreking of door de tussenkomst van een derde persoon. Beide auteurs beoordeelden het risico van bias met behulp van de 'Cochrane Risk of Bias'-tool voor gerandomiseerde studies en de ROBINS-I-tool voor niet-gerandomiseerde studies. Op één uitzondering na vertoonden de niet-gerandomiseerde en niet-gecontroleerde studies allemaal een matig (3/8) of hoog (4/8) risico van bias. Twee van de 12 gerandomiseerde gecontroleerde studies vertoonden een hoog risico van bias. De sensitiviteitsanalyse excludeerde deze twee studies, maar toonde geen verandering van de eindresultaten.

Als we de appendices nader bestuderen, kunnen we ons vragen stellen bij de geïncludeerde studies: sommige studies lijken zich niet te richten op pijn of koorts. Zo gaat de studie met een 10-jarige follow-up over astma. Slechts 796 patiënten ($N=4$) konden worden opgenomen in de analyse voor pijnstilling. Geen van deze 4 studies maakte een inschatting van het klinisch effect na ≤ 4 uur. Er is veel onduidelijkheid over de meting van de eindpunten inzake veiligheid. Een zeer groot aantal uitkomsten met betrekking tot ongewenste effecten wordt niet systematisch gerapporteerd. Daarom is het moeilijk om algemene conclusies te trekken en met voldoende zekerheid te stellen dat de incidentie van ongewenste effecten voor deze twee geneesmiddelen vergelijkbaar is. De zeer lage incidentie van ernstige ongewenste effecten in de studies lijkt geruststellend, maar het is onmogelijk om op basis van de beschreven resultaten met zekerheid conclusies te trekken over de veiligheidsprofielen van deze twee geneesmiddelen. Dat komt vooral omdat de meeste van de geïncludeerde studies zich beperken tot een observatieperiode van 28 dagen. De

beschreven resultaten op lange termijn zijn afkomstig van observationele studies, met de methodologische bias inherent aan dit soort studiedesign.

De modaliteiten voor follow-up zijn niet adequaat beschreven. De studie werd gefinancierd met onafhankelijke universiteitsfondsen.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De Haute Autorité de Santé (HAS) in Frankrijk en de door Ebpracticienet aan de Belgische context aangepaste Duodecim-richtlijn bevelen aan om in geval van koorts eerst te starten met eenvoudige fysieke maatregelen zoals het kind niet bedekken en de kamertemperatuur niet verhogen (6,7). Bij klinisch ongemak kunnen deze maatregelen worden gecombineerd met een medicamenteuze behandeling. Als eerste keuze wordt paracetamol aanbevolen in een dosis van 15 mg/kg, eenmaal om de 6 uur toegediend. Het al dan niet reageren op de koortswerende behandeling geeft geen informatie over de aanwezigheid van een ernstige bacteriële infectie en mag niet worden gebruikt in het klinische besluitvormingsproces (8). Het is ook belangrijk te onthouden dat koorts, indien klinisch goed verdragen, geen indicatie is voor het toedienen van een koortswerend middel (9). Wat pijn betreft, benadrukte ANAES al in 2001 dat om pijn doeltreffend te behandelen, we pijn moeten beoordelen, behandelen en vervolgens het effect van de behandeling evalueren (10). UpToDate stelt dat de belangrijkste doelstelling van pijnbestrijding bij kinderen bestaat uit het verminderen, controleren en voorkomen van pijn (11). De behandeling varieert naar gelang van het type, de etiologie, de ernst en de duur van de pijn. Tijdens de behandeling moet de pijn regelmatig worden beoordeeld en waar mogelijk moet een zelfevaluatie worden uitgevoerd. Milde tot matige pijn kan meestal afdoende worden behandeld met paracetamol en niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen.

Besluit

Deze meta-analyse van goede methodologische kwaliteit, maar wel gebaseerd op studies van matige tot slechte methodologische kwaliteit, toont een superieure werkzaamheid van ibuprofen versus paracetamol in de behandeling van koorts bij kinderen jonger dan 2 jaar. Op grond van het geringe aantal gemelde ongewenste effecten kan echter niet worden bepaald welk geneesmiddel veiliger is in het gebruik. Daarom zijn nieuwe studies over het veiligheidsprofiel van deze twee geneesmiddelen nodig om een standpunt in te nemen en een goed wetenschappelijk onderbouwd besluit te formuleren. In verband met het pijnstillende profiel werd geen statistisch significant verschil gevonden tussen beide geneesmiddelen.

Referenties

1. Les diagnostics les plus fréquents. Observatoire de la médecine générale. SFMG.
URL: <http://omg.sfm.org/content/donnees/top25.php>
2. Graham NM, Burrell CJ, Douglas RM, et al. Adverse effects of aspirin, acetaminophen, and ibuprofen on immune function, viral shedding, and clinical status in rhinovirus-infected volunteers. *J Infect Dis* 1990;162:1277-82. DOI: 10.1093/infdis/162.6.1277
3. Vanwelde A. Koorts bij kinderen: paracetamol en/of ibuprofen? *Minerva* 2012;11(4):49-50.
4. Purssell E. Systematic review of studies comparing combined treatment with paracetamol and ibuprofen, with either drug alone. *Arch Dis Child* 2011;96:1175-9. DOI: 10.1136/archdischild-2011-300424
5. Tan E, Braithwaite I, McKinlay CJD, Dalziel SR. Comparison of acetaminophen (paracetamol) with ibuprofen for treatment of fever or pain in children younger than 2 years: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2020;3:e2022398. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.22398
6. Haute Autorité de Santé. Prise en charge de la fièvre chez l'enfant. HAS 2016.
7. Koorts bij een kind. Ebpracticienet 1/07/2017.
8. American College of Emergency Physicians Clinical Policies Committee; American College of Emergency Physicians Clinical Policies Subcommittee on Pediatric Fever. Clinical policy for children younger than three years presenting to the emergency department with fever. *Ann Emerg Med*. 2003;42:530-45. DOI: 10.1067/s0196-0644(03)00628-0
9. Section on Clinical Pharmacology and Therapeutics; Committee on Drugs, Sullivan JE, Farrar HC. Fever and antipyretic use in children. *Pediatrics* 2011;127:580-7. DOI: 10.1542/peds.2010-3852
10. ANAES (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé). Evaluation et stratégies de prise en charge de la douleur aiguë en ambulatoire chez l'enfant d'un mois à 15 ans. *Arch Pediatr* 2001;8:420-32.
11. Evaluation and management of pain in children. UpToDate 2021. Last updated: 6/02/2020.