

Paracetamol en ibuprofen afwisselen bij kinderen met koorts?

Sarrell EM, Wielunsky E, Avner Cohen H. Antipyretic treatment in young children with fever. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:197-202.

Duiding: M. Van Winckel, T. Christiaens



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van paracetamol en ibuprofen in monotherapie versus alternerende toediening van beide middelen bij kinderen tot drie jaar met koorts?

Achtergrond

Koorts leidt vaak tot irritabiliteit bij het kind en ongerustheid bij de ouders. Koortswerende middelen, zoals paracetamol en ibuprofen, worden bijna systematisch toegediend. In de praktijk worden beide ook gecombineerd gebruikt. Daarover zijn weinig studies beschikbaar.

Bestudeerde populatie

Drie Israëlische pediatrie eerste lijns gezondheidscentra rekruteerden crèche kinderen tussen 6 en 36 maanden oud met koorts $>38,5^{\circ}\text{C}$ (rectaal gemeten). Exclusiecriteria waren: gebruik van koortswerende medicatie of antibiotica tijdens de voorbije tien dagen, afwijkende lever- en niertesten, gastro-intestinale bloeding in de voorgeschiedenis, allergie voor antipyretica en astma. Uiteindelijk werden 480 kinderen met een gemiddelde leeftijd van 19 maanden (SD 9) geïncludeerd. De diagnose was bij ongeveer de helft 'bovenste luchtweginfectie' en bij ongeveer 30% 'virale infectie'. De gemiddelde koorts bij inclusie bedroeg ongeveer $40,65^{\circ}\text{C}$.

Onderzoekopzet

In een gecontroleerde, gerandomiseerde en dubbelblinde studie werden de kinderen verdeeld in drie groepen. Een groep kreeg $12,5\text{ mg/kg/dosis}$ paracetamol om de zes uur ($n=160$). Een tweede groep kreeg 5 mg/kg/dosis ibuprofen om de acht uur ($n=160$). De derde groep kreeg om de vier uur $12,5\text{ mg/kg/dosis}$ paracetamol afgewisseld met 5 mg/kg/dosis ibuprofen ($n=160$). In elke studiegroep kreeg de helft van de kinderen een initiële ladingsdosis van 25 mg/kg paracetamol. De andere helft kreeg een initiële ladingsdosis van 10 mg/kg ibuprofen. Aan de ouders werd gevraagd om minstens driemaal per dag de rectale temperatuur te meten met een kwikthermometer. Rectale temperatuur, medicatiegebruik, aantal dagen werkverlet en NCCPC stressscore werden door de ouders in een dagboek bijgehouden. Verder bestond de follow-up uit een telefonisch interview na 24 en na 48 uur, en vervolgconsulten op de dagen 3, 5 en 7. Lever- en nier-

functieparameters en occult fecaal bloedverlies werden onderzocht bij de start, op de dagen 3 en 5, en nadien tweewekelijks gedurende in totaal twaalf weken.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was de hoogst gemeten lichaamstemperatuur op de dagen 1, 2 en 3. Andere uitkomstmaten waren: de NCCPC stressscore, de hoeveelheid ingenomen koortswerende medicatie, het aantal dagen werkverlet van de ouders, herval van koorts, het aantal consulten op spoedopname binnen de tien dagen na inclusie in de studie, lever- en nierfunctieparameters, en het optreden van gastro-intestinaal bloedverlies.

Resultaten

Van de 480 geïncludeerde peuters beëindigden er 466 (96,7%) de studie. Op zowel dag 1, dag 2 als dag 3 was in de groep die beide medicijnen alternerend kreeg, de koorts significant lager dan in de groepen die een van beide kregen ($p<0,001$). Er was geen verschil in koortsdaling tussen de paracetamol- en de ibuprofengroep. Het verschil in koorts op dag 1 tussen de combinatiegroep versus de monotherapiegroepen bedroeg ongeveer 1°C ($39,6^{\circ}$ versus $40,6^{\circ}$). De stressscore daalde dag na dag in alle groepen, maar significant sneller en meer uitgesproken in de groep die beide medicijnen nam ($p<0,001$). Die groep kreeg significant minder dosissen toegediend ($p<0,001$) en de ouders waren bijna een dag (1,7 versus 2,6) minder lang afwezig op het werk. Er waren geen significante verschillen in aantal spoedopnames, er werden geen ernstige nevenwerkingen gerapporteerd en tussen de groepen waren er geen verschillen in lever- en nierfunctieparameters. Het medicijn voor de ladingsdosis had geen invloed op de uitkomstmaten.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij kinderen een alternerend gebruik van paracetamol ($12,5\text{ mg/kg/dosis}$) en ibuprofen (5 mg/kg/dosis) om de vier uur gedurende drie dagen resulteert in een snellere daling van de koorts.

Financiering

Niet vermeld

Belangenvermenging

Niet vermeld

BESPREKING

Bedenkingen bij de studie

Deze studie is relevant voor de huisarts. Het onderzoek is uitgevoerd in eerstelijns gezondheidscentra voor kin-

deren in Israël, een organisatie model dat overeenstemt met de opvang van kinderen bij de huisarts in België. De oorzaken van koorts zijn, net als bij ons, voorna-

melijk luchtweginfecties. De drie onderzoeksgroepen waren gelijk wat betreft geslacht, aantal kinderen in het gezin, rookomgeving, oorzaak en hoogte van de koorts. Methodologisch zijn er enkele kanttekeningen te maken. De tabel met uitkomstmaten is moeilijk leesbaar en de legende is onvolledig. De onderzoekers rapporteren gemiddelden van de koorts, de pijnscore en het aantal toegediende dosissen. Het is echter weinig waarschijnlijk dat die maten normaal verdeeld zijn. Een mediaan en een range zouden informatiever zijn. Over de proportie kinderen die op een gegeven moment koortsvrij is of een lage pijnscore heeft, krijgen we geen informatie.

Relevantie van het effect

De gemeten verschillen in koorts zijn statistisch significant, maar wat betekent dat in absolute cijfers? Het gaat over een gemiddelde extra daling van (maximaal) 1°C. Ook de comfortscore is significant beter bij de combinatiegroep, maar het grootste absolute verschil is 3,8 punten op een schaal van 81. Al bij al zijn dat dus vrij beperkte absolute verschillen.

Er wordt een oplaaddosis van het antipyreticum toegediend, maar dat wordt niet gemotiveerd en maakt de studieresultaten moeilijk interpreteerbaar. Op die manier is ook in de monotherapiegroepen de helft van de kinderen op de eerste dag met beide medicijnen behandeld. Het maximum aantal dosissen per dag in de drie groepen is verschillend. Paracetamol wordt elke zes uur toegediend, ibuprofen elke acht uur en beide medicijnen alternerend om de vier uur. Ouders zijn geïnstrueerd om de maximumdoseringen niet te overschrijden, maar uit de context kunnen we afleiden dat zij het antipyreticum alleen toedienen, indien ze het nodig achten. Dat brengt ons bij de belangrijkste reserve, bij de interpretatie van de resultaten. Hoewel het maximaal toegelaten aantal dosissen het hoogst is in de combinatiegroep, worden in die groep al vanaf de eerste dag juist het laagste aantal dosissen toegediend. De auteurs interpreteren dat als een teken van een beter koortswerend effect en onderzoeken niet of de kinderen in die groep minder ziek zijn. We hebben geen aanwijzingen dat een van beide medicijnen invloed heeft op genezing bij virale aandoeningen. In hetzelfde perspectief moeten we ook voorzichtig kijken naar de bevinding dat ouders van kinderen met de combinatie therapie één dag minder werkverlet hebben. De formele conclusie van de auteurs gaat te ver. De studie wijst mogelijk op een meer uitgesproken antipyretisch effect van de combinatie therapie met paracetamol en

ibuprofen, maar de bewijskracht is onvoldoende om die praktijk standaard aan te bevelen.

Andere studies

Drie andere trials vergeleken combinatietherapie met monotherapie. Een Indische studie vond geen significant verschil tussen paracetamolmonotherapie en het gelijktijdig toedienen van paracetamol 10 mg/kg en ibuprofen 10 mg/kg om de acht uur¹. Een Britse studie op de spoedopname vergeleek paracetamol 15 mg/kg, ibuprofen 5 mg/kg of beide. Een uur na toediening was er geen verschil in temperatuur². Een derde studie in een Libanees ziekenhuis vergeleek het antipyretische effect gedurende acht uur van ibuprofen (10 mg/kg) na vier uur gevolgd door paracetamol (15 mg/kg) dan wel placebo. Na zeven en acht uur was de temperatuur lager in de groep die de alternerende combinatietherapie kreeg: de OR voor temperatuur <38,5°C was respectievelijk 19,5 (95% BI 3,5 tot 108) en 15,3 (95% BI 3,4 tot 68,3)³. Evidentie dat paracetamol een sterker antipyretisch effect heeft dan fysische afkoeling, ontbreekt⁴.

Veiligheid

Aan een behandeling die op comfort gericht is en geen invloed heeft op ziekte duur, worden hoge veiligheidsrisico's gesteld. Er is nooit aangetoond dat koorts koortsstuipen uitlokt bij niet-gepredisponeerde kinderen (die meestal stuipen krijgen in de initiële oplopende fase, wanneer het nog niet duidelijk is dat het kind ziek wordt) of dat koortsstuipen voorkomen kunnen worden door het geven van antipyretica. Hoewel zeldzaam, wordt ook bij kinderen het gebruik van ibuprofen geassocieerd met gastro-intestinale bloedingen, necrotiserende faciitis en mogelijk ook septische shock bij varicella⁵. Daarnaast kan gebruik van een NSAID bij milde dehydratie (niet zeldzaam bij een virale infectie) aanleiding geven tot nierfalen⁶. Paracetamol is bij overdosering levertoxisch. Bij jonge kinderen is paracetamolintoxicatie beschreven door ouders met 'koortsfobie', die de voorgeschreven dosis wegens persisterende koorts overschreden. Indien de voorgeschreven dosis niet wordt overschreden, heeft paracetamol een beter veiligheidsprofiel dan ibuprofen. In de Israëlische trial worden geen bijwerkingen gemeld bij alternerend gebruik van paracetamol en ibuprofen. Het aantal patiënten (155) was echter gering en de observatieperiode kort. Zeldzame ernstige ongewenste effecten worden meestal niet in RCT's ontdekt. Bij een veralgemening van het advies om bij koorts paracetamol te alterneren met ibuprofen moet men bedacht zijn op zeldzame, maar ernstige ongewenste effecten.

BESLUIT



Deze studie toont aan dat het alternerend toedienen van paracetamol (12,5 mg/kg/dosis) en ibuprofen (5 mg/kg/dosis) om de vier uur gedurende drie dagen resulteert in een snellere daling van de koorts bij kinderen. Er zijn echter methodologische beperkingen en andere studies geven tegenstrijdige resultaten. Het is belangrijk om aan de ouders of de verzorgers uit te leggen dat infectieuze koorts niet gevaarlijk is. Het doel van een antipyretische behandeling is vooral comfort bieden, waarbij het al dan niet dalen van de koorts van ondergeschikt belang is⁷. Er is onvoldoende evidentie om het voorschrijven van alternerende toediening van paracetamol en ibuprofen bij kinderen met koorts te ondersteunen. Paracetamol is vanwege het betere veiligheidsprofiel de eerste keuze⁸.

Literatuur

1. Lal A, Gomber S, Talukdar B. Antipyretic effects of nimesulide, paracetamol and ibuprofen-paracetamol. *Indian J Pediatr* 2000;67:865-70.
2. Erlewyn-Lajeunesse MD, Coppens K, et al. Randomised controlled trial of combined paracetamol and ibuprofen for fever. *Arch Dis Child* 2006;91:414-16.
3. Nabulsi MM, Tamim H, Mahfoud Z, et al. Alternating ibuprofen and acetaminophen in the treatment of febrile children: a pilot study. *BMC Med* 2006;4:4.
4. Meremikwu M, Oyo-Ita A. Paracetamol for treating fever in children (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 3.
5. Gare aux AINS chez les enfants fébriles. *Rev Prescrire* 2004;255:30.
6. Finken MJ, Sukhai RN. Acute nierinsufficiëntie na NSAID-gebruik bij 2 kinderen met subklinische dehydratie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150:1861-4.
7. Hay AD, Redmond N, Fletcher M. Antipyretic drugs for children. *BMJ* 2006;333:3-4.
8. Kinderen met koorts: paracetamol of ibuprofen? *Folia Pharmacotherapeutica* 2005;32:61-2.

Reduceren inhalatiecorticosteroiden de mortaliteit bij COPD?

Sin DD, Wu L, Anderson JA, et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:992-7.

Duiding: J. Buffels



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van toediening van inhalatiecorticosteroiden versus placebo op de mortaliteit bij patiënten met chronisch obstructief longlijden (COPD)?

Achtergrond

Uit verschillende grootschalige interventiestudies over de behandeling van chronisch obstructief longlijden (COPD) is gebleken dat inhalatiecorticosteroiden bij ernstig en zeer ernstig COPD (GOLD-klasse 3 en 4) de frequentie van exacerbaties significant reduceren en de ziektespecifieke kwaliteit van het leven verbeteren¹⁻⁷. Inhalatiecorticosteroiden leken de achteruitgang van de longfunctie echter niet af te remmen. Evenmin werd tot op heden een effect op de mortaliteit aangetoond.

Methode

Meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

De zoekstrategie is niet vermeld.

Geselecteerde studies

Alle gerandomiseerde en gecontroleerde studies waarin patiënten met stabiel COPD gedurende ten minste twaalf maanden inhalatiecorticosteroiden versus placebo toegediend kregen, kwamen in aanmerking. Zeven RCT's werden geïncludeerd.

Onderzoekspopulatie

In totaal werden 5 085 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 59,0 jaar (SD 9,3) (71% man) in de analyse opgenomen. De gemiddelde postbronchodilatator éénsecondewaarde (FEV₁) bedroeg 58,4% (SD 19,5) van de voorspelde waarde. Van de deelnemers was 9% geklasseerd in GOLD-klasse 4, 28% in klasse 3, 49% in klasse 2 en 15% in klasse 1. Bij inclusie rookte 69%. Inhalatiecorticosteroiden werden gebruikt door

2 543 patiënten. De andere 2 542 patiënten kregen een placebo.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was het effect op de globale mortaliteit. De analyse gebeurde op basis van de individuele patiëntgegevens volgens intention-to-treat. Subgroepanalyses werden uitgevoerd op basis van leeftijd, geslacht, postbronchodilatator FEV₁ en rookgedrag.

Resultaten

Gedurende een gemiddelde follow-up van 26 maanden (SD 15) werden 201 overlijdens (4% van de totale populatie) geregistreerd. In vergelijking met placebo was het risico op overlijden kleiner in de groep die inhalatiecorticosteroiden kreeg (HR 0,75; 95% BI 0,57 tot 0,99). Subgroepanalyse toonde een groter effect bij vrouwen (HR 0,46; 95% BI 0,24 tot 0,91), ex-rokers (HR 0,60; 95% BI 0,39 tot 0,93) en postbronchodilatator FEV₁<60% (HR 0,67; 95% BI 0,48 tot 0,94). Voor mannen en actieve rokers waren de verschillen statistisch niet significant. Verder was het effect op de mortaliteit met inhalatiecorticosteroiden niet significant voor mild en matig ernstig COPD (GOLD-klasse 1 en 2), maar wel voor ernstig en zeer ernstig COPD (GOLD-klasse 3 en 4) (RR 0,66; 95% BI 0,45 tot 0,96).

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat inhalatiecorticosteroiden de globale mortaliteit bij COPD reduceren. Verder onderzoek is nodig om uit te maken of het effect langer dan twee à drie jaar aanhoudt.

Financiering

Michael Smith/St Paul's Hospital Foundation for Health Research en een 'Canada Research Chair'