

Placebo voor acute hoest bij kinderen?

Achtergrond

Het Europese Geneesmiddelenagentschap verbiedt het gebruik van antitussiva bij kinderen jonger dan 6 jaar omwille van de negatieve risicobatenverhouding. In studies over de behandeling van hoest bij kinderen is er geen superieur effect aangetoond van geneesmiddelen ten opzichte van placebo, maar in de meeste studies is er wel een significante verbetering vastgesteld in de placebogroep. Is het dus verantwoord om als alternatief een plantaardige siroop of een placebo voor te stellen in plaats van af te wachten zonder enig voorschrift?

Samenvatting

Duiding

Sophie Leconte, Centre Académique de Médecine Générale, Institut de Recherche Santé et Société, UCL

Referentie

Paul IM, Beiler JS, Vallati JR, et al. Placebo effect in the treatment of acute cough in infants and toddlers: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2014;168:1107-13.

Bestudeerde populatie

- 125 kinderen tussen 2 en 47 maanden (gemiddeld 22,9 maanden); gerekruteerd in een ambulante pediatrie praktijk (V.S.); met niet-specifieke hoest sinds hoogstens 7 dagen (gemiddelde duur van de hoest: 4 dagen)
- exclusiecriteria: symptomen die wijzen op astma, pneumonie, laryngotracheobronchitis, sinusitis, allergische rhinitis; voorgeschiedenis van astma, chronisch longlijden, convulsies; kinderen die de avond vóór of de dag van inclusie honing of een geneesmiddel tegen hoest hadden ingenomen; kinderen met allergie voor agavesiroop en/of aroma van druiven.

Onderzoekopzet

- RCT, gedeeltelijk dubbelblind uitgevoerd
- 3 onderzoeksgroepen: een eenmalige toediening van agavesiroop met druivenaroma (n=39); een eenmalige toediening van placebo (water met een druivensmaak) (n=40); geen behandeling (n=40); alle doses aangepast aan het gewicht van het kind
- garantie van blinding door gebruik van een ondoorzichtige papieren zak met een ondoorzichtige spuit die siroop of placebo bevatte, of geen behandeling
- de ouders kregen instructies om 30 minuten vóór het slapengaan de zak te openen en de volledige inhoud van de siroop of het placebo toe te dienen aan hun kind; alle ouders kregen ook instructies over de aanpak van niet-specifieke hoest o.a. hydratatie, fysiologische zoutoplossing, en bij koorts paracetamol of ibuprofen (bij kinderen ouder dan 6 maanden); aan de ouders werd gevraagd om na de inclusie in de studie geen honing of eender welk (genees)middel toe te dienen; cafeïnehoudende drank was verboden vanaf 4 uur voor het slapengaan
- evaluatie via vragenlijst ingevuld door de ouders over de nacht vóór de interventie en de morgen na de interventie op een 7-punten **Likert-schaal** (van 1 'geen symptomen' tot 7 'zeer veel symptomen').

Uitkomstmeting

- gemiddelde verschil in veranderingen op de Likert-schalen tussen de 3 onderzoeksgroepen voor duur en frequentie van hoest, ongemak, ernst van nasale congestie en rinorroe, en invloed op de slaap van ouders en kind
- een verschil van 0,5 punten werd vooropgesteld als klinisch relevant.

Klinische vraag

Is placebo effectiever dan geen behandeling voor het verminderen van de intensiteit en de duur van acute hoest bij jonge kinderen?

Resultaten

- 1 kind in de groep met agavesiroop nam deze niet en werd niet opgenomen in de analyse
- alle uitkomstmaten behalve 'ongemak door hoest' verbeterden in de groepen met agavesiroop en met placebo versus de groep zonder behandeling; de verschillen waren statistisch significant; geen statistisch significant verschil tussen agavesiroop en placebo
- vergelijking tussen de 2 nachten: alle uitkomstmaten verbeterden significant in de 3 onderzoeksgroepen
- ongewenste effecten zijn vermeld in de groep met agavesiroop (n=5) en in de placebogroep (n=6), maar niet gespecificeerd.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat er bij de vergelijking van agavesiroop, placebo en geen behandeling, een placebo-effect is aangetoond zonder bijkomend voordeel van agavesiroop. Zorgverstrekkers zouden de potentiële voordelen en kosten moeten afwegen wanneer ze bij jonge kinderen met niet-specifieke acute hoest een behandeling aanbevelen die alleen maar een placebo-effect heeft.

Financiering van de studie Zarbee's Inc, producent van de agavesiroop, die commentaar kon geven op het protocol en op het manuscript vóór de indiening, maar zonder verplichting voor de onderzoekers om hiermee rekening te houden; Zarbee's Inc speelde geen rol in het uitvoeren van de studie, data-verzameling en -analyse, interpretatie van de gegevens, voorbereiding van de publicatie en het besluit tot publicatie.

Belangenconflicten van de auteurs 1 auteur kreeg in 2012 vergoedingen voor consultancy van Zarbee's Inc; de overige auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

De onderzoekspopulatie komt overeen met de populatie in de huisartspraktijk. De steekproefgrootte is berekend om met 80% power een verschil te kunnen aantonen tussen de onderzoeksgroepen van 0,5 punten voor hoestfrequentie tussen de eerste nacht versus het einde van de tweede nacht. De power was dus niet voldoende om een klein verschil te kunnen aantonen tussen de 2 behandelingen. De evaluatie van de symptomen gebeurde op basis van een gevalideerde vragenlijst. Het gaat hier om subjectieve antwoorden van de ouders. In vroegere studies is aangetoond dat bij kinderen de subjectieve evaluatie van de hoest door hun ouders niet overeenkomt met de monitoring van de hoestfrequentie¹. De onderzoekers baseerden zich in de hier besproken studie op de perceptie van de ouders. De symptomen zijn dus niet objectief geëvalueerd en de invloed op de kwaliteit van leven van het kind is ook niet op een gevalideerde manier onderzocht. Deze studie is maar gedeeltelijk dubbelblind uitgevoerd. De onderzoekers waren blind voor de interventie, maar de kinderen en de ouders die toegewezen waren aan de groep zonder behandeling waren hier wel van op de hoogte, wat hun perceptie over de evolutie van de hoest kan beïnvloed hebben. De auteurs hebben aan de ouders gevraagd om te raden in welke behandelingsgroep hun kind opgenomen was: de groep werd correct ingeschat door 77% van de ouders in de groep met agavesiroop en door 47,5% in de placebogroep. Bij de analyse van de resultaten hielden de auteurs geen rekening met deze inschatting.

Interpretatie van de resultaten

Deze studie includeert jonge kinderen en zuigelingen bij wie de context waarin een placebo wordt toegediend een grote rol speelt en dat effect kan niet geëxtrapoleerd worden naar grotere kinderen. Overigens kunnen ouders een beter gevoel hebben van persoonlijke controle als ze op de een of andere manier 'iets' kunnen doen aan de symptomen. Controleverlies is een van de redenen voor een raadpleging^{2,3}.

Het gunstige resultaat van placebo in studies over hoest kan verklaard worden door specifieke factoren (tijdsef-

fect), fysiologische aspecten die verband houden met het hulpmiddel (speekselvloed, productie van endogene endorfine, ...) of een werkelijk placebo-effect². Niet-specifieke effecten door de hydratatie of de licht gesuikerde placebobehandeling kunnen niet uitgesloten worden. In de hier besproken studie kan er dus geen volledig onderscheid gemaakt worden tussen een fysiologisch effect en een placebo-effect.

Het verschil tussen de placebogroep en de groep zonder behandeling ligt tussen 0,7 en 1 punten op een schaal van 7 punten. De behandeling vond plaats 's avonds en de evaluatie 's morgens. De ouders hebben hier dus hoofdzakelijk nachtelijke hoest geëvalueerd. Zoals hoger vermeld berustte de evaluatie op de perceptie van de ouders.

We weten niets over de kwaliteit van de communicatie met de ouders over het hanteren van de ondoorzichtige zak met de behandeling. De aard van de communicatie kan een invloed gehad hebben op angst bij de ouders en op hun perceptie wanneer ze ontdekten dat de zak geen behandeling bevatte. Dat element is niet specifiek onderzocht geweest.

Andere studies

Minerva⁴ publiceerde in 2011 de bespreking van een RCT⁵ over het effect van zalf bij kinderen met hoest. Een eenmalige toediening van de zalf op basis van eucalyptus, menthol en kamfer (Vicks Vaporub®) verbeterde, in vergelijking met witte vaseline, de nachtrust van zowel kinderen als ouders. We besloten dat de klinische relevantie van dit resultaat twijfelachtig is en moet afgewogen worden tegen de zeer frequente ongewenste effecten (huidirritatie, branderig gevoel op de huid, in de neus en de ogen). In 2014 publiceerde de Cochrane Collaboration een meta-analyse over het effect van honing voor acute hoest bij kinderen⁶. Deze auteurs vonden slechts 1 RCT van goede methodologische kwaliteit⁷. In vergelijking met geen behandeling verminderde de frequentie van de hoest bij het gebruik van honing met gemiddeld -1,85 punten op een Likert-schaal van 1 tot 7 (95% BI van -3,36 tot -0,33). Twee andere studies waren van minder goede methodologische kwaliteit en de resultaten waren gelijkaardig^{8,9}.

Een aantal studies toonde aan dat het effect van verschillende antitussiva niet superieur is aan het effect van placebo^{7,10}. In een meta-analyse van de Cochrane Collaboration (2009) toonden de auteurs aan dat het effect van honing equivalent is aan dat van dextrometorfan en waarschijnlijk superieur aan geen behandeling (matig niveau van bewijskracht)¹¹.

We beschikken niet over studies met betrouwbare uitkomstmaten (kwaliteit van leven, objectieve meting van de hoestfrequentie) om te bevestigen dat gesuikerde hoestsiropen of placebo superieur zijn aan geen behandeling bij kinderen met acute hoest. De aanbevelingen stellen overigens een afwachtend beleid voor samen met informatie aan de ouders over de eventuele duur en over eventuele alarmsymptomen. Er is nog niet onderzocht of deze aanbevelingen een gunstig effect hebben op de kwaliteit van leven.

Referenties zie website

Besluit van Minerva

Deze RCT toont aan dat bij jonge kinderen die sedert gemiddeld 7 dagen hoesten, de perceptie van de ouders over de frequentie en de ernst van de hoest bij hun kind lijkt te verbeteren bij een eenmalige toediening van een placebo 's avonds in vergelijking met geen behandeling, maar het ongemak door de hoest verbetert niet. De ouders oordelen ook dat hun eigen nachtrust en die van hun kinderen minder verstoord is door de hoest. Een onafhankelijke studie moet deze resultaten bevestigen.

Voor de praktijk

Voor de aanpak van niet-specifieke acute hoest bij kinderen stelt de NHG-Standaard een afwachtend beleid voor met informatie aan de ouders over de eventuele duur van de hoest en eventuele alarmsymptomen¹². Passief roken moet vermeden worden.

Antitussiva zijn gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 6 jaar en zijn af te raden bij kinderen tussen 6 en 12 jaar¹³. De hier besproken studie is een uitnodiging om na te denken over de mogelijkheden van een placebovoorschrift. Toch blijven de klassieke aanbevelingen om goed te communiceren met de ouders en hen goed te informeren, de belangrijkste elementen voor de aanpak van niet-specifieke hoest bij jonge kinderen.