

Koorts bij kinderen: paracetamol en/of ibuprofen?

Duiding: A. Vanwelde, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Referentie: Pursell E. Systematic review of studies comparing combined treatment with paracetamol and ibuprofen, with either drug alone. Arch Dis Child 2011;96:1175-9.

Klinische vraag

Hebben kinderen met koorts meer baat bij de associatie van paracetamol met ibuprofen dan bij de monotherapie om de koorts te milderen?

Achtergrond

Ibuprofen en paracetamol combineren of afwisselen is bij artsen en ouders een courante praktijk voor de behandeling van koorts bij kinderen. Is het nut van deze associatie wetenschappelijk onderbouwd zonder het risico van ongewenste effecten te verhogen? Een systematisch literatuuroverzicht onderzoekt deze vraag.

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review, geen meta-analyse mogelijk

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE (1948 - mei 2011), EMBASE (1980 - mei 2011)
- referenties van de NICE-richtlijn over koorts bij kinderen jonger dan vijf jaar¹ en van de richtlijn van de American Academy of Pediatrics over koorts bij kinderen².

Geselecteerde studies

- RCT's over de werkzaamheid en de doeltreffendheid van een-der welke dosis paracetamol en ibuprofen tegelijkertijd of afwisselend toegediend in orale vorm, in vergelijking met één van beide geneesmiddelen afzonderlijk voor de behandeling van koorts bij kinderen
- alleen Engelstalige publicaties
- 7 RCT's geïncludeerd.

Bestudeerde populatie

- kinderen van zes maanden tot veertien jaar (meestal \leq zes jaar) met koorts die zich aanboden in poliklinieken of eerstelijnsgezondheidscentra, 38 tot 464 kinderen per studie, follow-up varieerde van twee uur tot tien dagen.

Uitkomstmeting

- uitkomstmaten: effect van de monotherapie of de associatie op temperatuur, comfort en ongewenste effecten.

Resultaten

- variabele doses (paracetamol van 10 tot 15 mg/kg en ibuprofen van 5 tot 10 mg/kg) en variabele toedieningsintervallen (4 tot 8 u voor paracetamol, 6 tot 8 u voor ibuprofen) met gelijktijdige of alternerende toediening van beide geneesmiddelen; onvoldoende gegevens om meta-analyses uit te voeren in functie van deze specifieke kenmerken
- effect op koorts op korte termijn (<8 u):
 - ~ geen verschil voor de associatie versus de monotherapie in de eerste drie uur; in één studie had de associatie meer effect dan paracetamol alleen na vier uur ($-0,6^{\circ}\text{C}$, $p=0,05$) en na vijf uur ($-0,8^{\circ}\text{C}$, $p=0,003$), maar het verschil was niet meer significant na zes uur ($-0,1^{\circ}\text{C}$); in een andere studie was de associatie (gelijktijdig of alternerend) effectiever dan ibuprofen na vier uur ($-0,6^{\circ}\text{C}$, $p=0,002$) en na vijf en zes uur (verschillen van $-1,1$ tot $-1,6^{\circ}\text{C}$, $p<0,001$)

~ meer kinderen zonder koorts na zeven en na acht uur met de associatie dan met ibuprofen alleen (resp. verschil van 40,9% en 45,1%)

- effect op koorts op lange termijn (≥ 8 u): in één studie waren de kinderen tijdens de eerste 24 u behandeling in de associatiegroep langer zonder koorts dan de kinderen in de paracetamolgroep (277,1 min., $p<0,001$) maar niet in vergelijking met de ibuprofengroep (162,2 min., $p=0,2$); van dag één tot dag drie was de maximumtemperatuur met de associatie lager dan met de monotherapie (verschillen van $-0,88^{\circ}\text{C}$ tot $-1,11^{\circ}\text{C}$, $p<0,001$)
- evaluatie van het comfort bij de kinderen gebeurde in één studie op basis van een interview met de ouders: geen verschillen na 24 en 28 u en na vijf dagen; in een andere studie met kinderen die nog niet spreken vulden de ouders een scorelijst in voor pijn: op dag één was paracetamol superieur aan de associatie, maar de volgende dagen was de associatie superieur
- ongewenste effecten: zelden vermeld, geen verschillen en geen onmiddellijk verband met de geëvalueerde geneesmiddelen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat er weinig wetenschappelijke onderbouwing is voor enige winst of nadelen van de associatie in vergelijking met elk geneesmiddel afzonderlijk. Omdat er geen duidelijke winst is, zijn er weinig argumenten om nodeloze polyfarmacie aan te bevelen voor de behandeling van een symptoom dat geen behandeling vereist en waarvoor een werkzame monotherapie beschikbaar is.

Financiering van de studie: niet vermeld

Belangenconflicten van de auteurs: de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

De methodologie van deze systematische review is duidelijk beschreven en correct op het vlak van het zoeken in de literatuur. Dat geldt niet voor de selectie van de studies en voor de evaluatie van hun methodologie. De auteur vermeldt dat de "CONSORT-scores³ voor methodologische kwaliteit variëren van 17 tot 22 (met 22 als hoogst mogelijke score)", zonder verdere details te geven. Als enige auteur van deze publicatie deed hij dan ook de selectie- en evaluatieprocedure op eigen houtje, wat weinig aanvaardbaar is. Het tijdschrift waarin de studie gepubliceerd is, is wel peer reviewed, maar dat kan het bovenvermelde euvel niet verhelpen. Nettegenstaande koorts een belangrijk probleem is in de dagelijkse praktijk, is het aantal geïncludeerde studies klein en de follow-up over het algemeen kort (2 tot 24 u, of 5 dagen (2 studies) of 10 dagen (1 studie)). Het aantal kinderen per studie is eveneens gering (18 tot 52 kinderen per studie-arm behalve in de studie met een follow-up van 10 dagen (154-155 per studie-arm)). Een meta-analyse was niet mogelijk omwille van de verschillen tussen de studies op het vlak van leeftijd, temperatuurmeting, doses en dosisintervallen, en uitkomstmaten. Naargelang de studie gebeurde de temperatuurmeting rectaal, oraal, axillair, tympaan of temporaal. Het soort thermometer is niet vermeld. Omwille van de verschillen tussen de studies en het kleine aantal studies, was het niet mogelijk om publicatiebias op te sporen.

Interpretatie van de resultaten

De auteurs konden de resultaten van de verschillende studies alleen naast elkaar plaatsen, maar niet poolen. De dosis paracetamol varieerde van 10 tot 15 mg/kg per toediening en de dosis ibuprofen van 5 tot 10 mg/kg, zowel in monotherapie als met de associatie. Paracetamol werd om de 4 tot 8 u toegediend en ibuprofen om de 6 tot 8 u. In de associatie-arm kregen de kinderen beide pijnstillers tegelijkertijd of alternerend toegediend (3 tot 4 u). Soms kon men telkens bij een kleine groep kinderen een statistisch significant voordeel vaststellen, maar de relevantie van deze verschillen voor de primaire uitkomstmaat is zeer twijfelachtig (zie volgende paragraaf). Over de uitkomstmaat 'comfort' is er geen uitspraak mogelijk, omdat de weinige studies die dit eindpunt evalueerden niet tot dezelfde resultaten kwamen.

Andere bronnen

Het gaat hier telkens over studies bij kinderen die minstens zes maanden oud zijn. De Canadian Paediatric Society geeft in haar rapport (1998) de voorkeur aan het best gekende middel, nl. paracetamol voor de behandeling van pijn en koorts bij kinderen⁴. Ibuprofen komt op de tweede plaats omwille van de nog minder gekende ongewenste effecten. Deze vereniging spreekt zich uit tegen de associatie van paracetamol en ibuprofen (gelijktijdig of alternerend). Perrott et al. publiceerden in 2004 een meta-analyse⁵ over de werkzaamheid van paracetamol en ibuprofen voor de behandeling van pijn en koorts bij kinderen (17 RCT's, kinderen <18 jaar). Ibuprofen en paracetamol waren even effectief om matige tot ernstige pijn te verlichten. Ibuprofen had het beste koortswerende effect twee, vier en zes uur na de toediening. Paracetamol en ibuprofen waren even veilig als pijnstillende en koortswerende behandeling. De meta-analyse vermeldt niets over de associatie van beide geneesmiddelen. Bij kinderen met meer dan 38,5°C koorts raadt de WGO (2000) aan om paracetamol toe te dienen⁶. De NICE-richtlijn over koorts bij kinderen jonger dan vijf jaar is hierin veel terughoudender¹. Deze richtlijn beveelt een koortswerende behandeling alleen aan bij kinderen met koorts én ongemak of ziekte. Nog volgens NICE is het niet nodig om een te hoge temperatuur bij een kind dat zich verder

goed voelt, te doen dalen. De American Academy of Pediatrics² zit op dezelfde golflengte en wijst erop dat het doen dalen van de koorts geen bewezen effect heeft op morbiditeit of mortaliteit, behalve bij kinderen met geringe metabole reserves of een kritieke gezondheidstoestand. Minerva publiceerde in 2006 een duiding van een studie die in de hier besproken review opgenomen is⁷. We wezen er toen op dat het doel van een antipyretische behandeling in de eerste plaats is om comfort te bieden, waarbij het al dan niet doen dalen van de koorts van ondergeschikt belang is. De richtlijn van de American Academy of Pediatrics includeert vijf van de zeven studies uit de hier besproken review. Op basis van consensus vermeldt deze richtlijn dat de associatie werkzaam is dan beide geneesmiddelen in monotherapie. Sedert de waarschuwingen over een mogelijk verband tussen het Reye-syndroom en het gebruik van acetylsalicylzuur, is bij kinderen jonger dan 12 jaar met koorts van vermoedelijk virale oorsprong, het gebruik van acetylsalicylzuur slechts geïndiceerd indien andere geneesmiddelen geen of onvoldoende effect hebben⁸.

Ongewenste effecten

Het geringe aantal kinderen per studie en de korte follow-up laten niet toe om betrouwbare besluiten te formuleren over de veiligheid van de interventies. Bij kinderen met koorts is het risico van ongewenste effecten met ibuprofen groter dan met paracetamol⁹: nierproblemen vooral bij kinderen met dehydratie, mogelijk risico van ernstige infectieuze cutane en subcutane complicaties bij kinderen met varicella. Bij kinderen met diarree of dehydratie, of bij kinderen met nierlijden of met varicella is het gebruik van ibuprofen dan ook afgeraden. Bij een overdosis paracetamol bestaat er een risico van levertoxiciteit (bij kinderen mogelijk vanaf een eenmalige inname van 150 mg/kg)⁹.

Besluit Minerva

Deze systematische review includeert slechts weinig studies en elke studie bevat slechts weinig kinderen. Daardoor is het onvoldoende aangetoond dat voor de behandeling van koorts bij kinderen, de associatie van paracetamol met ibuprofen (gelijktijdig of alternerend) effectiever is dan één van beide geneesmiddelen in monotherapie. Voor de evaluatie van de veiligheid van de associatie beschikken we over onvoldoende gegevens.

Voor de praktijk

Indien het nodig is om koorts te behandelen bij kinderen, vermelden de richtlijnen dat paracetamol en ibuprofen even werkzaam en even veilig zijn^{1,2}. NICE raadt het gelijktijdige gebruik af en beveelt een alternerende toediening aan wanneer de monotherapie onvoldoende effect heeft¹. De richtlijn van de American Academy of Pediatrics vermeldt dat de associatie effectiever is dan de monotherapie, maar dat de associatie complexer is en aanleiding kan geven tot een onveilig gebruik van deze geneesmiddelen. In de hier besproken review vinden we geen betrouwbaar bewijs voor de werkzaamheid of de veiligheid van de associatie van paracetamol met ibuprofen voor de behandeling van koorts bij kinderen. Strikt respecteren van de doses, de dosisintervallen en de contra-indicaties volgens de samenvatting van de productkenmerken, blijft onontbeerlijk.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be