

GENEESMIDDELENBULLETIN

Redactie-adres: Postbus 5811, 2280 HV Rijswijk (ZH), telefoon 070-949505 toestel 218
Abonnementen: Postbus 439, 2260 AK Leidschendam, telefoon 070-209260 toestel 2319/2348

Jaargang 17, nr 13

28 september 1983

ANTIPYRETISCHE ANALGETICA BIJ KINDEREN

Koorts en pijn bij kinderen kunnen, indien de arts meent dat in de gegeven situatie de noodzaak daartoe bestaat, aanleiding zijn tot het voorschrijven van een antipyretisch analgeticum. In de meeste gevallen zijn koorts en pijn het gevolg van een acute infectieziekte en het gebruik van deze middelen is dan ook gewoonlijk van korte duur, soms slechts eenmalig. Andere kortdurende toepassingen zijn pijn na trauma of een operatieve ingreep.

Antipyretische analgetica kunnen echter ook bijwerkingen veroorzaken. Het gebruik ervan bij jonge kinderen vraagt om grote terughoudendheid, daar de organen die zijn betrokken bij de afbraak van geneesmiddelen, nog niet in die mate functioneren als bij volwassenen. Bovendien kunnen ook per leeftijdscategorie verschillen bestaan in farmacokinetiek en -dynamiek. Daarom, hoe jonger het kind, hoe meer zorgvuldigheid moet worden betracht bij de keuze en de dosering. Hoewel de groep antipyretische analgetica een groot aantal stoffen omvat, is de keuze hieruit voor gebruik bij kinderen beperkt omdat slechts van enkele stoffen de werking bij kinderen voldoende is onderzocht.

De bespreking van de antipyretische analgetica in dit artikel beperkt zich tot het kortdurende gebruik bij kinderen tot twaalf jaar.

KEUZE VAN HET MIDDEL

Uitgangspunten

In principe dienen aan kinderen geen

geneesmiddelen te worden verstrekt waarmee in de diverse leeftijdscategorieën niet of onvoldoende onderzoek is verricht zodat ten aanzien van bijwerkingen en toxiciteit onvoldoende bekend is.

Een ander uitgangspunt is dat het gebruik van combinatiepreparaten zoveel mogelijk moet worden vermeden.

De voor kinderen meest geschikte middelen

Acetylsalicylzuur en paracetamol zijn de enige twee middelen waarmee bij kinderen voldoende ervaring bestaat.^{1 2} Voor wat betreft de antipyretische en analgetische eigenschappen is er tussen beide middelen weinig verschil.³⁻⁶ De bijwerkingen van deze middelen als ook het optreden van het syndroom van Reye waarmee het gebruik van acetylsalicylzuur in verband wordt gebracht, worden verderop uitvoeriger besproken.

Middelen van de tweede keus

Slechts in zeer zeldzame gevallen komt het voor dat zowel acetylsalicylzuur als paracetamol niet goed worden verdragen of onvoldoende (antipyretisch) werkzaam zijn. In dat geval kan een keus worden gedaan uit diclofenac (Voltaren®) en ibuprofen (Brufen®). Alleen met deze twee middelen bestaat enige ervaring bij kinderen, met name bij eenmalig gebruik bij koorts (ibuprofen,⁷ diclofenac^{8 9}); daarnaast bij de langdurige toepassing bij juveniele arthritis (ibuprofen,¹⁰⁻¹³ diclofenac¹⁴), maar dit blijft hier buiten beschouwing.

Blijkens deze onderzoeken zijn

beide middelen eveneens effectief en zijn de bijwerkingen gering. De aanbevolen dosering van diclofenac bedraagt oraal 0,25 mg/kg lichaamsgewicht of rectaal 0,5 mg/kg lichaamsgewicht en die van ibuprofen 6 mg/kg lichaamsgewicht/24 uur. Van ibuprofen komt een siroop beschikbaar (100 mg/5 ml) en van diclofenac zijn er zetpillen à 25 mg. Desgewenst kunnen deze middelen in een andere sterkte op voorschrift in de apotheek worden bereid.

Middelen die niet geschikt zijn

Pyrazolinonderivaten zoals aminofenazon, fenylbutazon en oxyfenbutazon, dienen - wegens de mogelijkheid van ernstige bijwerkingen - niet bij kinderen te worden toegepast. In dit verband moet worden gewaarschuwd tegen het gebruik van oxyfenbutazon (Tanderil®) dat in de vorm van kindernetpillen (100 mg) verkrijgbaar is.

Zoals eerder gesteld wordt het gebruik van combinatiepreparaten minder juist geacht. Een veel toegepast preparaat was de samengestelde acetosal kindernetpil, bekend onder de namen: Suppositoria acetosali composita pro infantibus FNA, Dolviran suppositoria pro infantibus en APCPC-kindernetpillen. De samenstelling hiervan is als volgt: acetylsalicylzuur 100 mg, fenacetine 100 mg, coffeïne 2,5 mg, fenobarbital 30 mg en codeïnefosfaat 5 mg. Dit is een vorm van polypragmasie, waartegen op farmacokinetische gronden ernstige bezwaren kunnen worden aangevoerd. Binnenkort zullen zowel de APCPC als de Dolviran suppositoria pro infantibus uit de handel worden genomen. Verder is het FNA-voorschrift in juli van dit jaar vervallen. Hiervoor in de plaats is in het FNA voor kinderen opgenomen: Suppositoria paracetamoli 250 mg et codeïni 5 mg. Dit preparaat bevat 250 mg paracetamol en 5 mg codeïnefosfaat in een vette basis.

ACETYLSALICYLZUUR

Deze stof is het meest werkzaam in de orale vorm, maar kan dan in de maag slijmvliesbeschadiging geven en zelfs bloedingen in het bovenste deel van het maagdarmkanaal, hetgeen overigens bij kinderen weinig voorkomt. De kans hierop is minder groot als acetylsali-

cylzuur wordt toegediend in een goed oplosbare vorm, bijvoorbeeld als calciumzout*, als bruistablet of in de microkristallijne samenstelling.

De rectale toedieningsvorm biedt voordelen bij kinderen die braken of anderszins orale medicatie niet verdragen. Bovendien is hiermee de kans op accidentele overdosering door kinderen zelf nihil.

Het bezwaar tegen deze toedieningsvorm van acetylsalicylzuur is de trage en niet-volledige resorptie. Verder kan het lokale irritatie veroorzaken. Het calciumzout wordt rectaal vrijwel niet opgenomen.¹⁵ Voor acute pijnbestrijding is de rectale vorm van acetylsalicylzuur dan ook niet geschikt. Bij toepassing van acetylsalicylzuur moet verder nog rekening worden gehouden met enkele beperkingen. Wegens de kans op ontstaan van bronchospasmen is het gebruik van acetylsalicylzuur bij CARA-patiënten te ontraden.¹⁶

Ook wordt vanwege de invloed van acetylsalicylzuur op de trombocytenaggregatie, waardoor de bloedingstijd kan worden verlengd, het gebruik ervan enkele dagen vóór en ná chirurgische ingrepen zoals tonsillectomie, ontraden.

Bij pasgeborenen zijn de leverenzymen die nodig zijn voor de afbraak van acetylsalicylzuur nog niet voldoende ontwikkeld. Bij kinderen jonger dan drie maanden dient hiermee bij de dosering rekening te worden gehouden, wegens het risico van cumulatie en intoxicatie (hyperventilatie, alkalose, daarna metabole acidose, alsmede hypoglykemie).

In de afgelopen jaren werd, vooral in de Verenigde Staten, het vermoeden geuit dat het gebruik van acetylsalicylzuur bij acute virale infecties bij kinderen aanleiding zou kunnen geven tot het ontstaan van het syndroom van Reye. Dit is een vorm van encefalopathie die gepaard gaat met een vettige degeneratie van de viscera. De symptomen bestaan uit hoofdpijn, braken, nekstijfheid en bewustzijnsstoornissen.

Epidemiologische studies zouden een verband hebben aangetoond tussen het optreden van het syndroom van Reye en

* Carbasalaatcalcium FNA; calciumacetylsalicylaat-ureum, Ascal®

het gebruik van acetylsalicylzuur bij virale infecties, vooral veroorzaakt door virussen van influenza B en varicella.¹⁷⁻²⁰

Tegen deze studies zijn inmiddels vele bezwaren aangevoerd, met name tegen de opzet en de gebruikte methoden.²¹⁻²⁵ Niettemin heeft in de Verenigde Staten de Food and Drug Administration (FDA) overwogen een waarschuwing op te nemen in de bijsluiterteksten van acetylsalicylzuur bevattende preparaten. Deze zou inhouden dat de toepassing bij patiënten met influenza of waterpokken, gevaarlijk kan zijn.²⁶ Het College ter beoordeling van geneesmiddelen heeft echter, gezien het ontbreken van een sluitend bewijs, besloten dat in de bijsluiterteksten geen waarschuwing voor het syndroom van Reye behoeft te worden opgenomen.²⁷

PARACETAMOL

De stof is zowel oraal, als rectaal (mits op de juiste wijze verwerkt²⁸), goed werkzaam en heeft vrijwel geen bijwerkingen. Er is echter één nadeel, namelijk het gevaar van accidentele overdosering. Het eenmalig innemen van een hoge dosis kan leiden tot irreversibele leverbeschadiging (bv. 3 g paracetamol bij een kind van 2 jaar). Dit gevaar kan worden verminderd door gebruik te maken van poeders (zijn onaangenaam om in te nemen) en van de zetpilvorm.

Paracetamol leent zich goed voor rectale toediening, maar de resorptie verloopt wel langzamer. De maximale bloedspiegel na toediening van de zetpil is ongeveer de helft van die na een even grote orale dosis en wordt pas ruim een half uur later bereikt.²⁸ Mits zorgvuldig gedoseerd is toepas-

sing bij kinderen vanaf drie maanden verantwoord.

DOSERINGSRICHTLIJNEN EN TOEDIENINGSVORMEN

De doseringen van acetylsalicylzuur en paracetamol voor kinderen van drie maanden tot twaalf jaar worden weergegeven in een tabel.

Daarbij is in grote lijnen uitgegaan van de algemeen aanvaarde dosering per keer voor paracetamol van 10 mg/kg lichaamsgewicht en voor het calciumzout van acetylsalicylzuur van 12 mg/kg lichaamsgewicht (hetgeen overeenkomt met 10 mg acetylsalicylzuur/kg lich.gewicht).²⁹ In de orale vorm kan paracetamol vier- à zesmaal daags worden gegeven. In de rectale vorm is de dosis verdubbeld en de toedieningsfrequentie gehalveerd.

De normale dosering per keer voor kinderen vanaf 12 jaar en volwassenen bedraagt 500 mg zowel voor paracetamol als acetylsalicylzuur (als calciumzout 600 mg).

Uit praktische overwegingen is gekozen voor de bestaande FNA-preparaten van carbasalaatcalcium in poeders van 60, 120, 180 en 240 mg en paracetamol in poeders van 60 en 120 mg en in zetpillen van 120 en 240 mg. Voor de doseringen per leeftijdsgroep wordt verwezen naar de tabel.

CONCLUSIE

Bij jonge kinderen met acute koortsperioden en pijn wordt geadviseerd gebruik te maken van acetylsalicylzuur of van paracetamol. Bij acetylsalicylzuur gaat de voorkeur uit naar de orale vorm als calciumzout, bij paracetamol naar poeders of zetpillen.

DOSERING VAN CARBASALAATCALCIUM EN PARACETAMOL (FNA-SAMENSTELLING) VOOR KINDEREN TUSSEN 3 MAANDEN EN 12 JAAR						
leeftijd	carbasalaatcalcium-poeders		paracetamol-poeders		paracetamol-zetpillen	
3-12 mnd.	60 mg	3-4 dd	60 mg	3-4 dd	120 mg	2-3 dd
1-3 jr.	120-180 mg	4-6 dd	60-120 mg	4-6 dd	120-240 mg	2-3 dd
3-6 jr.	180-240 mg	4-6 dd	120 mg	4-6 dd	240 mg	2-3 dd
6-12 jr.	240-480 mg	4-6 dd	250 mg	4-6 dd*	500 mg	2-3 dd

* ½ tablet

Gebu© 9'83

Literatuur

1. Cox, H.L.M. & E.W. Wuis Pharm. Weekbl. 114 (1979) 1355
- Oostveen van, J.J.J. & C.W.R. Phaf Pharm. Weekbl. 115 (1980) 307
2. Röst, A.C.M. Pharm. Weekbl. 115 (1980) 1249
3. Moertel, C.G. et al. N. Engl. J. Med. 286 (1972) 813
4. Parkhouse, J. & P. Stallington Br. J. Anaesth. 39 (1967) 146
5. Tarlin, L. Am. J. Dis. Child 124 (1972) 880
6. Vandam, L.D. N. Engl. J. Med. 286 (1972) 20
7. Similä, S. et al. Scand. J. Rheumatol. 5 (1976) 81
8. Polman, H.A. et al. J. Int. Med. Res. 9 (1981) 343
9. Keinänen-Kiukaanniemi, S. et al. Clin. Ther. 2 (1980) 421
10. Ansell, B.M. Practitioner 211 (1973) 659
11. Menon, N.D. et al. Curr. Med. Res. & Opin. (1974) 17 (S)
12. Sheldrake, F.E. & B.M. Ansell Curr. Med. Res. & Opin. 3 (1975) 604
13. Mäkelä, A.L. et al. Br. J. Clin. Pract. 6 (1980) 23 (S)
14. Sängler, L. Acta Rheumatol. 3 (1978) 5
15. Vraag en antwoord. Pharm. Weekbl. 117 (1982) 1079
16. Editorial. Br. Med. J. 281 (1980) 958
17. Starko, K.M. et al. Pediatrics 66 (1980) 859
18. Waldman, R.J. et al. JAMA 247 (1982) 3089
19. Halpin, Th.J. et al. JAMA 248 (1982) 687
20. Partin, J.S. et al. Lancet I (1982) 191
21. Russel Alexander, E. JAMA 248 (1982) 722
22. Fulginiti, V.A. et al. Pediatrics 69 (1982) 810
23. Wilson, J.T. & R. Don Brown Pediatrics 69 (1982) 822
24. Reye-Syndrome Working Group Pediatrics 70 (1982) 158
25. Editorial. Br. Med. J. 286 (1983) 1999
26. FDA Drug Bulletin 12 (1982) no. 2
27. Drost, R.A. Pharm. Weekbl. 118 (1983) 621
28. Moolenaar, F. et al. Pharm. Weekbl. 114 (1979) 201
29. Shirkey, H.C. in: Pediatric Therapy, 4th Ed., 1107. The C.V. Mosby Co., St. Louis 1972.

AANVULLING OP:

'De toepassing van desinfectantia op de huid' (Gebu 17 (1983) nr 1)

In dit artikel wordt vermeld dat bij toepassing van alcoholen voor desinfectantie van de huid, teneinde de ontvettende werking hiervan tegen te gaan, soms vetachtige stoffen worden toegevoegd. Daarbij wordt echter de toevoeging van cetylalcohol aan chloorhexidine-spiritus wegens onverenigbaarheid ontraden. Aangezien door enkele lezers hierover vragen zijn gesteld volgt nog enige aanvullende informatie.

Het gegeven is ons destijds verstrekt door het Laboratorium der Nederlandse Apothekers. Dit berustte op klachten van verschillende apothekers dat bij bewaren van bovengemelde combinatie een troebeling en/of een neerslag ontstaat. Soms was dit na een paar dagen, soms pas na weken of maanden het geval. Dit verschijnsel is in genoemd laboratorium bevestigd, zowel bij een alcoholconcentratie van 70 als van 80 volumeprocenten. Daarentegen werd bij de toevoeging van 1% glycerol 85% tot nu toe geen troebeling of neerslag geconstateerd. Gezien de berichten uit Denemarken en uit enkele Nederlandse ziekenhuizen blijkt deze toevoeging in de praktijk te voldoen.

Geneesmiddelenbulletin

Adviesraad:

Prof. Dr T. Huizinga (voorzitter), Groningen	Dr H.A. van Geuns, Leidschendam	Prof. Dr M.F. Michel, Rotterdam
P.C.M. van den Berg, Amsterdam	Prof. Dr F.W.J. Gribnau, Nijmegen	Prof. Dr A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht
Prof. Dr A.J. Dunning, Amsterdam	Dr F. Kalsbeek, 's-Gravenhage	Mw Dr B.C.P. Polak, Rotterdam
S. Flikweert, Nijkerk	Prof. Dr G.J. Kloosterman, Amsterdam	Prof. Dr F. Schwarz, Utrecht
	Dr J.F.F. Lekkerkerker, Enschede	Dr P. Siderius, Leidschendam
	Dr J. Lubsen, Rotterdam	Prof. Dr H.K.A. Visser, Rotterdam
	Dr H. Mattie, Leiden	R.W. Zaadnoordijk, 's-Gravenhage

Redactiecommissie: Prof. Dr T. Huizinga (voorzitter); Mw Th.J. Bouwman, Rotterdam; Prof. Dr E. van der Does, Rotterdam; Dr M.N.G. Dukes (adv. lid), Leidschendam; Dr J.P. Nater, Groningen; Dr C.A. Teijgeler (adv. lid), Leidschendam

Redactiestaf/-secretariaat: Mw H.H. Kortland-Brinkman / Mw M. Brouwer-Klopper, Mw J.J. Doorschodt-van der Steenhoven

Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Uitgave: Ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur