

# Antipyretica ?

## Toch even nadenken...

Stefaan Van Lierde

# Overzicht

- Inleiding
- Pathofysiologie van koorts
- Voordelen van koorts
- Nadelen van koorts
  - Prostaglandines en de ontwikkeling van de immuniteit in het submucosale corium
- Aanpak van koorts
- Besluiten

# I. INLEIDING

# Normale lichaamstemperatuur

- Zeer variabel:
  - Leeftijd
  - Diurne variatie
  - Menstruele variatie
  - Individueel setpoint
  - Meting is steeds een benadering
- Praktisch:
  - $>38^{\circ}\text{C}$  is zelden fysiologisch

# Meten van koorts

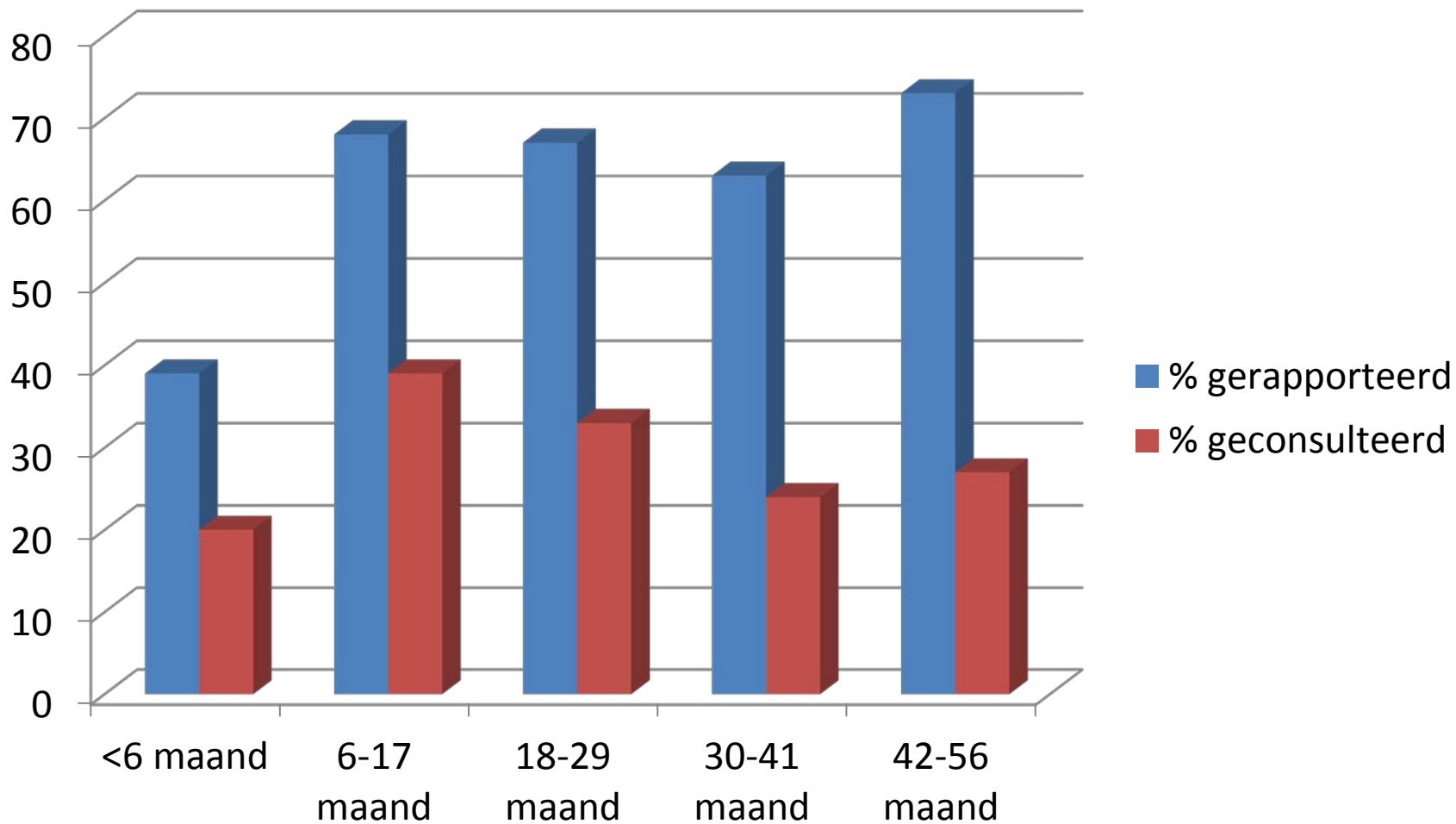
- ‘kerntemperatuur’ t.h.v. de hypothalamus
- Rectale thermometrie:
  - Standaard tot/met 4 jaar
- Orale thermometrie:
  - Standaard vanaf 5 jaar (coöperatie)
- Axillaire thermometrie:
  - Screening bvb. bij pasgeborenen

# Meten van koorts

- Infrarood trommelvlies thermometrie:
  - Screening vanaf ? 1 jaar
  - Ervaring, profs (visualisatie trommelvlies)
- Infrarood (non)-contact voorhoofdstermometrie:
  - Screening vanaf 0 jaar
- Smart phone apps:
  - Afhankelijk van sensor, geen studies

# Voorkomen van koorts

(geboortecohorte, Avon)



# Inleiding

- Koorts 1/3 van alle '*presenting conditions*' bij kinderen
- Wordt door ouders gezien als een '*ziekte*', een probleem op zich dat zo snel mogelijk moet uitgeschakeld worden
- Voor ongeveer de helft van de ouders is een T° 37-38°C koorts
- 85 % van de ouders wekken hun slapend kind om antipyretica toe te dienen



# Inleiding

- '*Fever fobia*': ook (kinder)artsen dragen bij
- 65 % vindt koorts op zich gevaarlijk
  - 60 % : indien  $>40^{\circ}\text{C}$
  - 40 % : zelfs indien  $<40^{\circ}\text{C}$
- Aangehaalde Risico's:
  - Convulsies 58 %
  - Dehydratie 23 %
  - Hersenschade 10 %
  - Beneveling van het bewustzijn 9 %

# Inleiding

- Behandeling
  - 72 % vanaf 38,3-38,9°C (38,3°C = 101°F)
  - 63 % adviseert lauw water
  - Nochtans advies om geen slapend kind wakker te maken
  - 71 % reden = comfort van het kind
- Counseling (educatie)
  - In 62 % van de acute raadplegingen (tijdsgebrek)

Pediatrics 1992;90:851

# II. PATHOFYSIOLOGIE VAN KOORTS

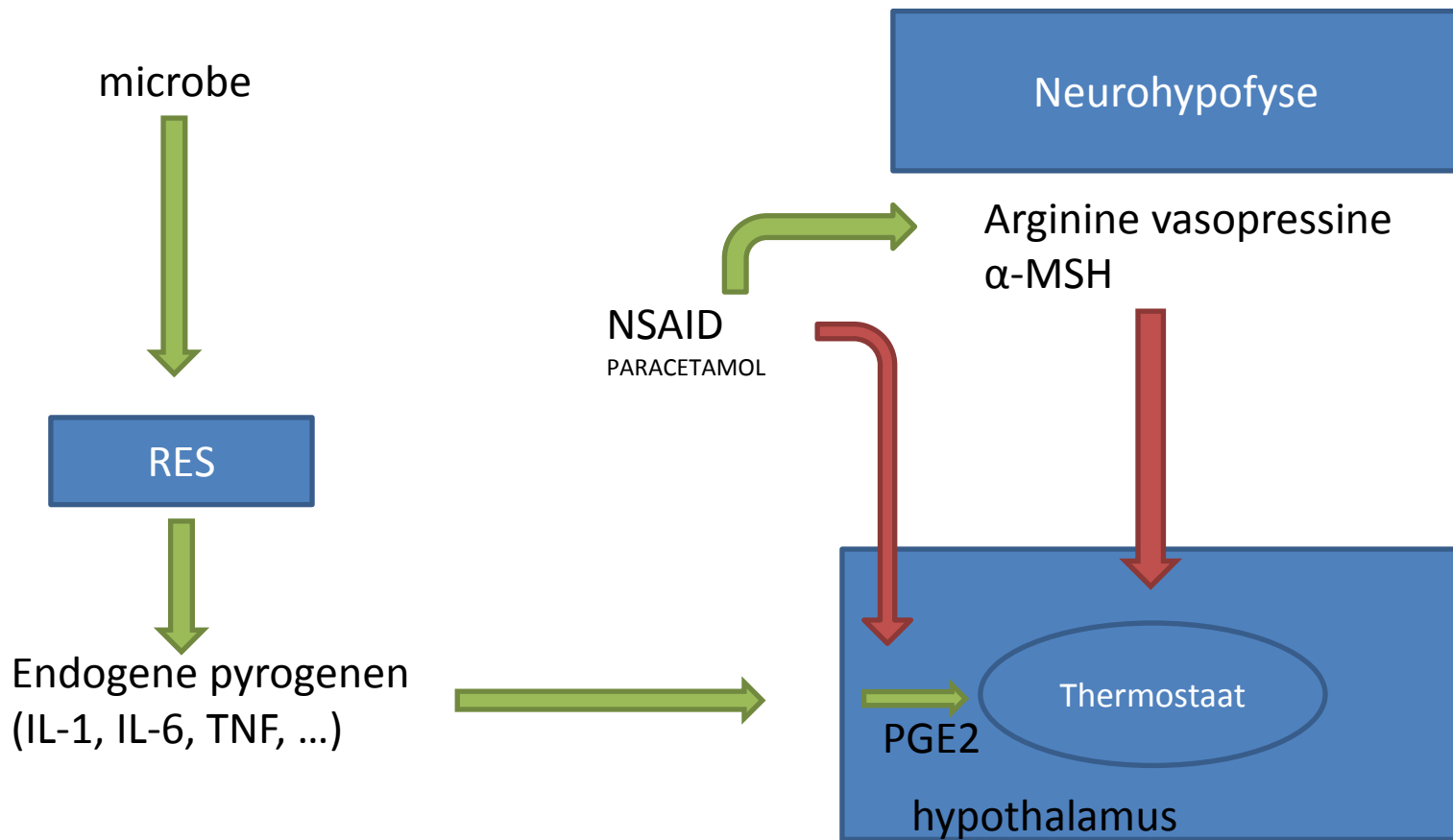
# Verskil tussen koorts en hyperthermie

## **Koorts**

- Fysiologisch
- Verhoogd setpoint
- Gunstig voor organisme
- (Antipyretica)

## **hyperthermie**

- Pathologisch
- Normaal setpoint
- Nadelig voor organisme
- Afkoeling



# III. VOORDELEN VAN KOORTS

# Koorts is gunstig

- Koorts is wijdverspreid in het dierenrijk (reptielen, amfibieën, vissen, verscheidene invertebrata) en moet dus een voordeel hebben
- *Kluger, 1975-1976*: directe correlatie tussen lichaamstemperatuur en overleving bij *Diposaurus dorsalis*, geïnfecteerd met *Aeromonas hydrophila* én verhoogde mortaliteit indien aspirine werd gegeven

# Koorts is gunstig

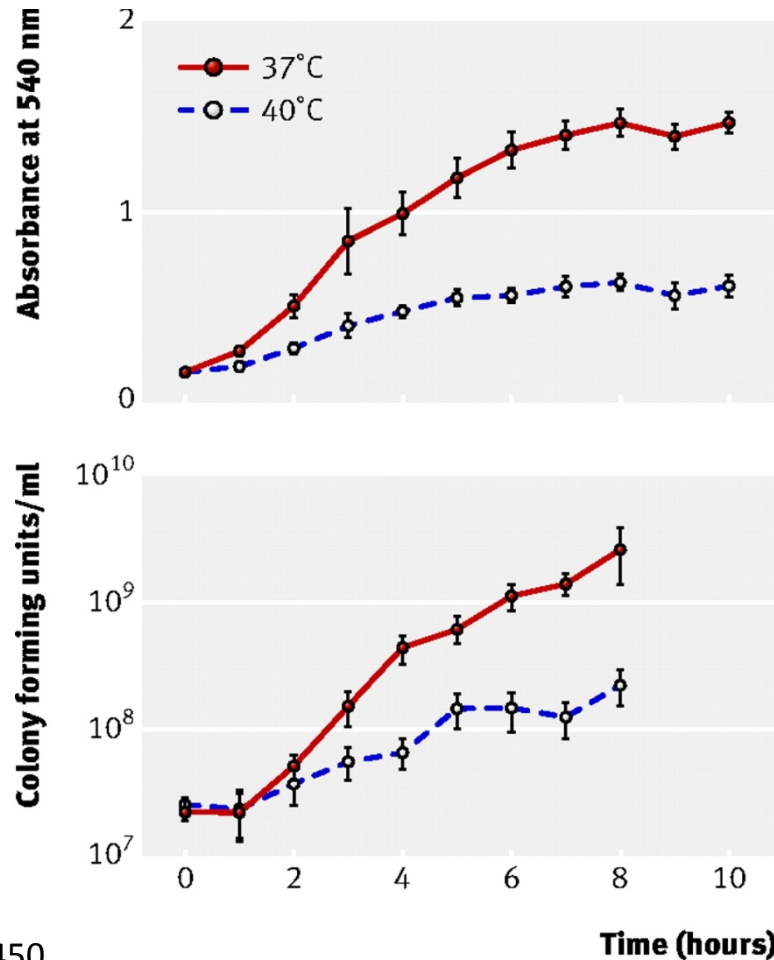
- Zoogdierexperimenten: hogere lichaamstemperatuur (artificieel) correleert met betere overleving.
  - Dieren: muizen, konijnen, honden, biggen, fretten
  - Microben: HSV, polio, coxsackie B, rabies, *C.neoformans*, *S. pneumoniae*, influenza
- ? Voordeel vermindert/verdwijnt bij zeer hoge temperatuur (>40°C), geen gegevens bij mensen



# Koorts is gunstig, antipyretica ongunstig: klinische studies

	Ziekte	Observatie
Volwassenen	Gram neg. bacteriëmie	Max. temp. Correleert met overleving
Volwassenen	Polymicrobiële sepsis	Max. temp. Correleert met overleving
Kinderen & volwassenen	Spontane bacteriële peritonitis	Correlatie hoogte van de koorts en overleving
Kinderen	Varicella	Paracetamol verlengt tijd tot crusting
Kinderen	Varicella	Ibuprofen geassocieerd met necrotiserende fasciitis
Volwassenen	Rhinovirus	Meer nasale shedding met aspirine tov placebo

# Groei van *N. meningitidis* in proteose peptone (boven) en bloed (onder) bij 37°C en 40°C



Dixon, BMJ 2010;340:c450

# Koorts: niet alleen verhoogde temperatuur

- “Immuunrespons”
  - Activering van immuuncellen: neutrofielen, lymfocyten, macrofagen
  - Cytokine-release
  - Bij zeer hoge koorts ( $>40^{\circ}\text{C}$ ): ? Negatief effect op de inflammatie; relevantie voor mensen onduidelijk
- Niet alleen de koorts, maar ook de immuunrespons wordt (gedeeltelijk) onderdrukt door antipyretica

# IV. NADELEN VAN KOORTS

# Nadelige effecten van koorts / inflammatie

- Gramnegatieve sepsis (en shock)
  - LPS induceert (massieve) release van cytokines (TNF, IL-1, IL-6, interferon, ...) met verdere cascade leidend tot MOF.
  - Pogingen om met antistoffen (anti-TNF) de outcome van deze infecties te verbeteren (meta-analyse: in bepaalde settings significant maar beperkt effect; soms echter schadelijk!)

# Nadelige effecten van koorts

- Oncomfortabel gevoel
- Slaperigheid (IL-1 induceert slow-wave sleep)
- Verhogen van het metabolisme bij kinderen die dit niet (goed) kunnen verdragen:  
onderliggende cardiopathie, pneumopathie,  
diabetes, brandwonden, cardiocirculatoire  
instabiliteit in ICU setting

# Nadelige effecten van koorts ?

- Koortsconvulsies : antipyretica beschermen niet.
- Hersenschade : neen
- Maakt een infectie niet erger, geen gekende complicaties (ook niet bij  $>40^{\circ}\text{C}$ )
  - *$40^{\circ}\text{C}$  bij hyperthermie is wél levensbedreigend !*

# Nadelige effecten van antipyretica

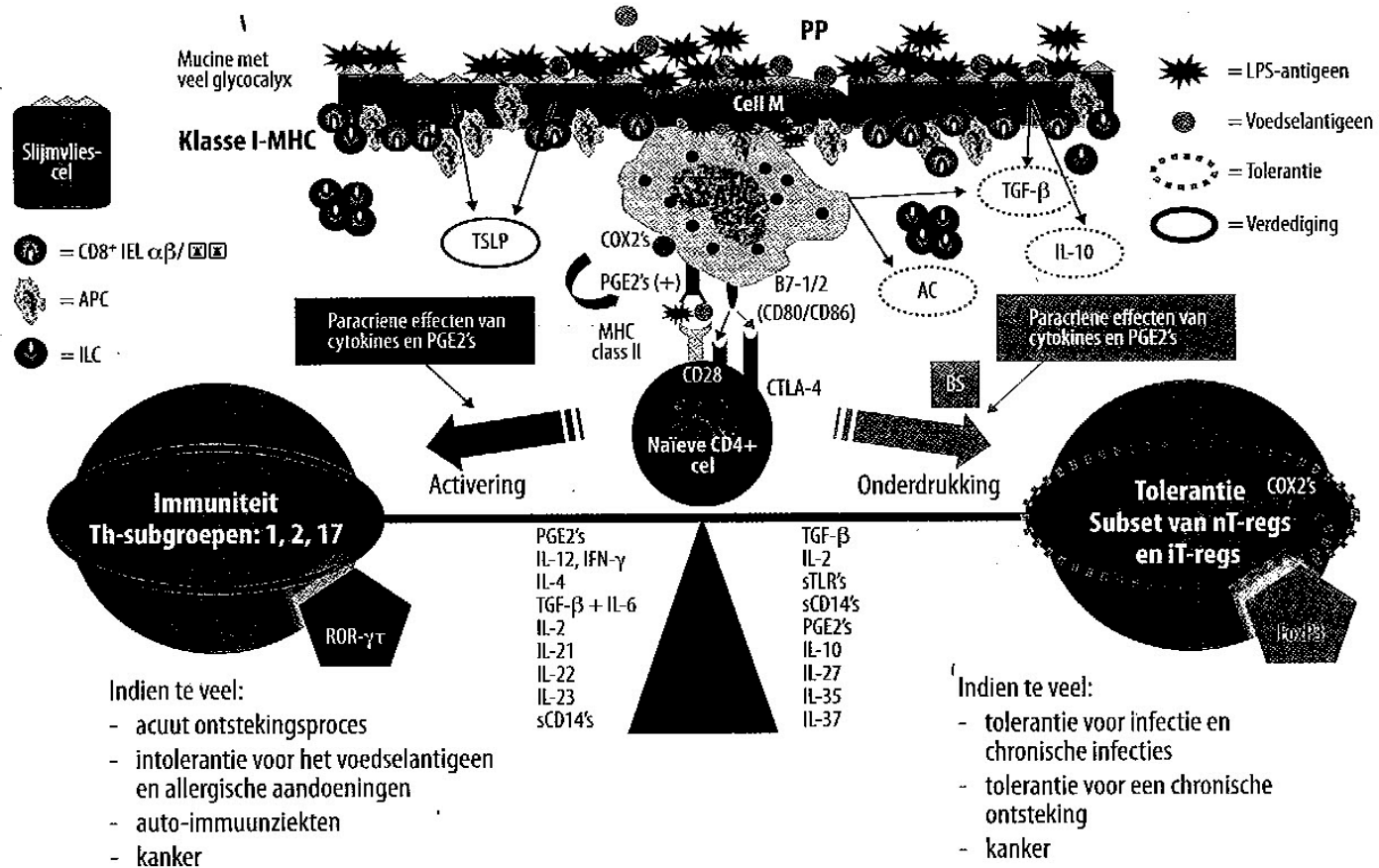
- Nevenwerkingen:
  - Paracetamol: levertoxiciteit, overgevoeligheidsreacties
  - Ibuprofen: gastro-intestinale bloeding, nierinsufficiëntie
- Risico op verkeerde dosering



# Algemene rol van prostaglandines in het lichaam

- Verlaging van de pijndrempel
- Behoud van optimale nierfunctie
- Cardiovasculaire homeostase
- Activering en aggregatie van bloedplaatjes
- Ontstekingsreactie (in de slijmvliezen) onder controle houden

Figuur 1: Verwerven van een immunologisch evenwicht in de submucosa.



PP: plaat van Peyer; APC: antigeenpresenterende cel of dendritische cel (DC); IEL: intra-epitheliale lymfocyt; IL: Interleukine; LPS: Lipopolysacharide; INF: interferon; MHC: Major Histocompatibility Complex; nTregs: native regulerende T-cellen; iTregs: geïnduceerde regulerende T-cellen; RA: retinoïnezuur; CD: Cluster of Differentiation; TGF: Transforming Growth Factor; PGE2: Prostaglandine E2; COX-2: type 2-cyclo-oxygenase; NLC: native lymfocyttaire cel; BS: Bystander Suppression; TSLP: Thymic Stroma Lymphopoietin; CTLA-4: Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4; ROR gamma: Retinoic acid receptor-related orphan receptor gamma; FOXP3: forkhead box P3.

## COX-remmers en ontwikkeling van de immuniteit in het submucosale corium

- PGE2 is belangrijk voor de ontwikkeling van de immuniteit in het corium
- Proefdieren: herhaalde remming van de PG-synthese belemmert ontwikkeling van tolerantie en stelt bloot aan allergie en autoimmuunfenomenen
- Ook bij de mens ? Cfr. paracetamol bij kinderen leidt tot meer allergieën (Lancet 2008; 372: 1039-1048)

# Mogelijke gevolgen in onrijpe slijmvliezen van herhaalde remming van COX op jonge leeftijd

- Geringe kwaliteit van de fysiologische inflammatoire immunrespons
  - “immuundeficiëntie” ?
  - Chronische infecties ?
- Invloed op de kwaliteit van de oriëntatie van CD4+ lymfocyten naar iTregs
  - Allergie ?
  - Auto-immuunziekten ?

# V. AANPAK VAN KOORTS

# Aanpak van koorts

## Indicaties

- *Zoek naar de oorzaak*
- Verhogen van het comfort
  - Heeft waarschijnlijk meer te maken met *analgetisch* dan met *antipyretisch* effect
- Observatie van het effect
- Kinderen met onderliggende aandoeningen die gepaard gaan met een verhoogd metabolisme of een beperkte orgaanfunctie

# Antipyretica

variabele	Paracetamol	ibuprofen
Daling van de T°, °C	1-2	1-2
Begin van effect na, u	<1	<1
Piek effect na, u	3-4	3-4
Duur van het effect, u	4-6	6-8
Dosis, mg/kg	15 max 4x dd	10 max 3x dd
Maximale dagdosis, mg/kg	60	30
Max. volw. dosis, mg/kg	4	2,4
Leeftijdsondergrens, mnd	3	6

# Antipyretica

## paracetamol

- Inhibitie van COX-3, centraal (inhibitie PGE<sub>2</sub> synthese)
- Producten:
  - Perdolan<sup>®</sup> (160 mg/5 mL)
  - Dafalgan<sup>®</sup> (150 mg/5 mL)
- Dosis =  $\frac{\text{gewicht (kg)}}{2}$  mL

## ibuprofen

- Inhibitie van COX-1, 2 en 3, centraal en perifeer
  - Producten:
    - Nurofen voor kinderen<sup>®</sup> (100 mg/5 mL en 200 mg/5 mL)
    - Perdophen<sup>®</sup> (100 mg/5 mL)
  - Dosis =  $\frac{\text{gewicht (kg)}}{2}$  mL\*
- \*gewicht (kg)/4 voor Nurofen 4%



# Antipyretica

- Geen significante verschillen tussen paracetamol en ibuprofen qua antipyretisch effect noch qua veiligheid, bij correct gebruik
- Alterneren van *paracetamol* en *ibuprofen* lijkt iets effectiever te kunnen zijn dan monotherapie, doch:
  - Meer risico op verkeerde dosering/nevenwerkingen
  - Verhoging van de ‘fever fobia’
  - De *outcome* verbetert niet (o.a. geen aangetoond effect op comfort)

# Instructies voor de ouders

- Koorts is geen ziekte, maar een symptoom. Het probleem is de onderliggende infectie
- Koorts is gunstig voor het overwinnen van de infectie en wordt best zo weinig mogelijk behandeld
- Behandel koorts als het kind oncomfortabel is, en als u wil nagaan of het goed opklaart tussen de koortspieken door

# Instructies voor de ouders

- Gebruik liefst *paracetamol* per os, maximaal 4x daags met een dosis (mL) = gewicht (kg)/2
- *Ibuprofen* is een alternatief, liefst niet <6 mnd
- Gebruik liefst geen suppo's, tenzij het niet anders kan
- Maak geen gebruik van lauwe badjes.
- Laat het kind eten/drinken tussen de koortspieken door

# Instructies voor de ouders

- Leg uit wanneer het kind een herevaluatie nodig heeft
- *“onrustwekkend koortsverloop”*
  - Kind klaart niet op tussen de koortspieken door
  - Koortspatroon verbetert niet na 72 uur
  - Koorts persisteert na 7 dagen

# VI. BESLUITEN

# Besluiten

- Koorts is geen ziekte maar een symptoom
- Koorts heeft zeer waarschijnlijk nut en wordt best zo weinig mogelijk behandeld
- Behandel koorts o.w.v. comfortredenen, om de evt. reactie op antipyretica te observeren of bij beperkte risicogroepen
- Gebruik bij voorkeur paracetamol p.o., respecteer de maximale doseringslimiet

# Literatuur (1)

- Kluger M. Fever and survival. *Science* 1975; 188: 166
- Banet M. Fever and survival in the rat. The effect of enhancing fever. *Pflugers Arch* 1979; 381: 35
- Kluger M. Fever revisited. *Pediatrics* 1992; 90:846
- May A, Bauchner H. Fever phobia: the pediatrician's contribution. *Pediatrics* 1992; 90:851
- Mackowiak P. Fever: blessing or curse? A unifying hypothesis. *Ann Intern Med* 1994; 120: 1037
- El-Radhi A. Why is the evidence not affecting the practice of fever management ? *Arch Dis Child* 2008; 93: 918
- *Lancet* 2008; 372: 1039-1048
- Fowler A. Fever as nature's engine ? *British Medical Journal* 2009; 339: b3874
- Dixon G. Part of beneficial host response ? *British Medical Journal* 2010; 340: c450
- Sullivan J. Fever and antipyretic use in children. *Pediatrics* 2011; 127: 580

# Literatuur (2)

- Wong T et al. Combined and alternating paracetamol en ibuprofen therapy for febrile children. *Cochrane Reviews*, 2013
- Langhendries JP, Maton P, François A, Chantrain C, Bury F, Philippet P. Prostaglandines en de immuniteit van het submucosale corium van de darmen. Vragen met betrekking tot herhaalde remming van de prostaglandines op jonge leeftijd. *Percentiel* 2014; 19:20