

Zalf smeren tegen hoesten?

Duiding: G. Laekeman, Onderzoekscentrum voor Farmaceutische Zorg en Farmaco-economie, KU Leuven

Referentie: Paul IM, Beiler JS, King TS, Clapp ER, et al. Vapor rub, petrolatum, and no treatment for children with nocturnal cough and cold symptoms. *Pediatrics* 2010;126:1092-9.

Klinische vraag

Wat is het effect van een eenmalig uitwendig gebruik van een zalf op basis van eucalyptus, menthol en kamfer (Vicks Vaporub®*) in vergelijking met witte vaseline of geen behandeling op nachtelijk hoesten, neusverstopping en slaapkwaliteit bij kinderen van 2 tot 11 jaar met een bovenste luchtweginfectie?

Achtergrond

Er staan veel geneesmiddelen ter beschikking voor de behandeling van symptomen die veroorzaakt worden door een bovenste luchtweginfectie. Toch bestaat er weinig of geen evidentie over de doeltreffendheid van deze middelen¹. In 1994 werd het gebruik van kamfer bij kinderen ontraden in de V.S. wegens het risico van convulsies². Ook codeïne en dextromethorfan kregen drie jaar later een negatief oordeel bij kinderen, omwille van hun deprimerende activiteit op het centrale zenuwstelsel (o.a. ademhalingsdepressie)³. Niettegenstaande deze gegevens werd in deze studie een zalf op basis van kamfer uitgetest bij kinderen ouder dan twee jaar met een verkoudheid.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 144 kinderen tussen twee en elf jaar oud (gemiddelde leeftijd 5,8 jaar), waaronder 51,4% meisjes, met symptomen van een bovenste luchtweginfectie (hoest, neusverstopping en neusloop) gedurende gemiddeld 4,3 (SD 1,5) dagen voor hoest en 4,2 (SD 1,5) dagen voor neusverstopping
- exclusiecriteria: aanwezigheid van symptomen suggestief voor astma, pneumonie, laryngotracheobronchitis, sinusitis, allergische rhinitis; voorgeschiedenis van astma, chronische longziekte, convulsies; recent gebruik van één of meerdere ingrediënten van Vicks Vaporub®, pseudo-efedrine, fenylefrine, dextromethorfan, guaifenesine, difenhydramine, brompheniramine, chloorphenyramine, honing.

Onderzoekopzet

- dubbelblinde, gerandomiseerde, gecontroleerde, 'één enkele nacht' studie
- stratificatie voor leeftijd: twee tot vijf jaar en zes tot elf jaar
- drie behandelingsgroepen: één dosis Vicks Vaporub® (4,8% kamfer + 2,6% menthol + 1,2% vluchtige olie van eucalyptus in vaseline) (n=44); één dosis witte vaseline (n=47); geen behandeling (n=47)
- een vaste hoeveelheid Vicks Vaporub® en vaseline (5 ml voor kinderen van twee tot vijf jaar en 10 ml voor kinderen van zes tot elf jaar) werd 30 minuten vóór het slapengaan gedurende één minuut ingemasseerd op het bovenste gedeelte van de borstkas en in de nek
- in beide behandelingsgroepen werd aan de ouders gevraagd om, dertig seconden vóór het aanbrengen van de zalf bij hun kinderen, een kleine hoeveelheid Vicks Vaporub® tussen hun bovenlip en neus te smeren en ter plaatse te laten tot de volgende morgen
- aan de hand van een 7-punten-Likertschaal (7=in de ergste mate aanwezig; 1=niet aanwezig), beoordeelden de ouders de ernst van zes symptomen, opgenomen in een gevalideerde vragenlijst, in de nacht vóór en de nacht tijdens de interventie.

Uitkomstmeting

- verschil in verandering van Likertscore (ná versus vóór interventie) voor zes symptomen tussen Vicks Vaporub®, witte vaseline en geen behandeling
- gebruik van bijkomende medicatie (analgetica, fysiologisch zoutwater), optreden van ongewenste effecten.

Resultaten

- 138 kinderen (95,8%) beëindigden de studie
- in alle groepen was er een statistisch significante verbetering van de Likertscores voor alle zes symptomen ($p < 0,05$ voor de totale populatie) in de nacht tijdens versus de nacht vóór de interventie
- zowel de kinderen ($p = 0,006$) als de ouders ($p = 0,008$) sliepen significant beter in de Vaporubgroep dan in de vaselinegroep
- geen significante verschillen tussen Vicks Vaporub® en witte vaseline voor frequentie en ernst van hoesten, neusverstopping en neusloop
- twintig kinderen in de Vaporubgroep ervoeren minstens één ongewenst effect (in totaal 32 meldingen), voornamelijk roodheid en rash van de huid en een brandend gevoel van huid, neus en ogen (deze ongewenste effecten kwamen niet voor in de andere groepen).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat ouders van kinderen met een bovenste luchtweginfectie aan Vicks Vaporub® een betere score geven dan aan witte vaseline of aan geen behandeling voor de symptomatische verlichting van nachtelijk hoesten, neusverstopping en slaapproblemen. Ondanks milde irriterende ongewenste effecten gaf Vicks Vaporub® meer symptomatische verlichting en zorgde het voor een betere nachtrust bij kind en ouder in vergelijking met de andere studiegroepen.

* Omwille van de leesbaarheid (Vickx Vaporub® bevat vijf verschillende bestanddelen) gebruiken we in deze bespreking uitzonderlijk de merknaam van het onderzochte geneesmiddel.

Financiering van de studie: Procter and Gamble, National Institutes of Health General Clinical Research Center.

Belangenconflicten van de auteurs: de eerste auteur kreeg vergoedingen voor 'consultancy' van verschillende farmaceutische firma's, o.a. van Procter and Gamble. De overige auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

De onderzochte populatie is representatief voor de huisartspraktijk. Eigenaardig genoeg zien we dat de symptomen gemiddeld vier dagen aanwezig waren, terwijl de aanwezigheid van minstens zeven dagen vereist was als inclusiecriteria. Zou dit meer dan een tikfoutje kunnen zijn? Hoe dan ook gaat het hier om een behandeling van aanhoudende symptomen. De interventie vond slechts één keer plaats, het is een één nacht studie. De auteurs berekenden vooraf hoeveel kinderen er nodig waren om met een power van 80% voor de verschillende symptomen een verschil van één punt op de Likertschaal tussen de onderzoeksgroepen vast te stellen. De onderzoekers konden voldoende kinderen includeren, maar de klinische relevantie van het beoogde verschil werd niet onderbouwd.

Het is nuttig dat de onderzoekers een studie-arm zonder behandeling includeerden om het placebo-effect van insmeren te onderzoeken. De interventies met zalf verliepen gestandaardiseerd: bij alle kinderen die werden ingesmeerd, gebruikte men telkens een vaste hoeveelheid Vicks Vaporub® of witte vaseline. Omwille van de karakteristieke geur van Vicks Vaporub® werd aan de ouders gevraagd een kleine hoeveelheid hiervan tussen bovenlip en neus aan te brengen en aan de kinderen werd gevraagd geen informatie door te geven over het wel of niet geuren van de zalf. Op die manier trachtte men de studie een dubbelblind karakter te geven. Toch identificeerden 86% in de Vaporubgroep en 89% in de vaselinegroep op een correcte manier de gebruikte behandeling. Het is verdienstelijk dat de auteurs dit hebben nagetrokken, maar jammer genoeg schenken ze verder geen aandacht meer aan deze bevinding. De kans is namelijk groot dat dit de resultaten heeft beïnvloed. De evaluatie van de symptomen gebeurde via een vooraf gevalideerde vragenlijst.

Interpretatie van de resultaten

Zowel na eenmalige behandeling met Vicks Vaporub® als met witte vaseline, maar ook zonder behandeling zag men een verbetering van de symptomen. De duur van de symptomen voorafgaand aan de interventie had geen invloed op het effect van de behandeling. Het verschil tussen Vicks Vaporub® en witte vaseline was alleen significant voor slaapkwaliteit van de ouders en de kinderen. De rapportering van de ernst van deze subjectieve parameters door de ouders kan echter wel beïnvloed zijn door de geur van het preparaat (zie hoger), het brandende gevoel of de roodheid van de huid of de irritatie van neus en ogen bij de kinderen. Bovendien kunnen we ons afvragen wat de klinische relevantie is van een verschil van hooguit één punt op een 7-punten-Likertschaal. Bijna de helft van de kinderen rapporteerde last als gevolg van de behandeling. De risico-batenverhouding van het gebruik van Vicks Vaporub® kan dus op basis van deze gegevens in vraag gesteld worden.

Andere studies

Preparaten op basis van eucalyptus worden traditioneel gebruikt om de symptomen van een verkoudheid te verlichten⁴. Er bestaat beperkte evidentie voor een kortstondige vermindering van nasale weerstand onder invloed van vluchtige olie uit eucalyptussoorten. Eucalyptusolie zou alleen binnen het eerste uur na toediening enig effect hebben⁵. Het mogelijke werkingsmechanisme van menthol berust op hypothesen. Bij congestie geeft menthol een subjectief gevoel van verbeterde luchtstroom in de neus, onafhankelijk van de nasale weerstand⁶⁻⁸. Gebruik van kamfer bij kinderen brengt risico's mee: een dosis van 500 mg bij kinde-

ren jonger dan zes jaar kan leiden tot convulsies en dood⁹. Het product is toxisch vanaf 35 mg per kg per os. In de V.S. raadde de American Academy of Pediatrics het gebruik van kamfer af². Het gebruik van dermatologische vehicula die kamfer bevatten is verboden bij kinderen jonger dan twee jaar. We kunnen ons daarom ethische vragen stellen over de uitvoering van een studie met kamfer bij kinderen. In hun discussie vermelden de auteurs dat topisch toegediende kamfer slechts in beperkte mate via de huid opgenomen wordt en dus minder risico's inhoudt¹⁰. Hierbij gaan de auteurs wel voorbij aan de inhalatie van kamfer en het cumulatieve effect wanneer men kamfer aanwendt samen met andere vluchtige bestanddelen. De bijsluiter van Vicks Vaporub® in België vermeldt dat het geneesmiddel maar mag gebruikt worden vanaf de leeftijd van drie jaar.

Besluit Minerva

Inwrijven van kinderen van 2 tot 11 jaar met klachten van een verkoudheid sinds meerdere dagen met de combinatie van kamfer, menthol en eucalyptus vluchtige olie in vaseline (Vicks Vaporub®) leidt in vergelijking met witte vaseline, tot één betere nachtrust, zowel bij de kinderen als bij hun ouders. Het gaat hier over een statistisch aantoonbaar effect, waarvan de klinische relevantie echter twijfelachtig is. Omwille van de irritatie van de huid, de neus en de ogen, kunnen we ons ernstige vragen stellen over de risico-batenverhouding van dit preparaat.

Voor de praktijk

Volgens het BCFI zijn antitussiva bij kinderen onder de 6 jaar gecontra-indiceerd en bij oudere kinderen niet wenselijk, omdat er geen wetenschappelijke onderbouwing is¹. Uit gegevens van geneesmiddelenbewaking blijkt dat bij kinderen ernstige ongewenste effecten en zelfs mortaliteit kunnen optreden, ook bij normaal gebruik. Men moet de ouders van hoestende kinderen daarom wijzen op het feit dat hoestwerende middelen niet genezend zijn en hen voldoende alert maken voor alarmtekens van pneumonie en andere ernstige verwickelingen. Deze studie over het effect van een zalf die kamfer, menthol en eucalyptus bevat, op de symptoomverlichting bij kinderen ouder dan twee jaar met een verkoudheid van enkele dagen, brengt te weinig argumenten aan om de huidige richtlijnen aan te passen.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be

Nota

Vicks Vaporub® is in België als geneesmiddel geregistreerd. De samenstelling verschilt enigszins van deze die men in de studie gebruikt. Hierbij de vergelijking tussen beide preparaten:

Vicks VapoRub® in de studie	Vicks Vaporub® in België
kamfer 4,8%	kamfer 5%
menthol 2,6%	menthol 2,75%
eucalyptus vluchtige olie 1,2%	eucalyptus vluchtige olie 1,5%
	terpentijnolie 5%
	thymol 0,25%

Vicks Vaporub® is toegelaten bij kinderen vanaf drie jaar.