

## STAND VAN ZAKEN

# Wel of geen paracetamol bij kinderen met koorts?

Eefje G.P.M. de Bont, Paul L.P. Brand, Geert-Jan Dinant, Gijs Th.J. van Well en Jochen W.L. Cals

**Paracetamol is wereldwijd het meest gebruikte antipyreticum bij kinderen en in de meeste richtlijnen het middel van eerste keuze om koorts te bestrijden. Het is echter de vraag of het bestrijden van koorts nodig of wenselijk is.**

**Juiste informatievoorziening over de oorzaak en behandeling van koorts kan hulpzoekend gedrag van ouders verminderen.**

**Paracetamolgebruik is bij de combinatie van koorts en pijn effectief en aan te raden. Artsen moeten echter terughoudend zijn in het adviseren van paracetamol bij kinderen met alleen koorts: koorts alleen behoeft geen behandeling.**

**Het effect van paracetamol op het algemeen welbevinden van kinderen met alleen koorts is niet eenduidig aangetoond.**

**Behandeling met paracetamol is aangetoond niet-effectief bij de preventie van koortsconvulsies.**

**Er zijn aanwijzingen dat koortsremming door paracetamol nadelig is voor de immunrespons. Bij paracetamolgebruik bestaat een risico op geringe bijwerkingen en hepatotoxiciteit.**

**E**en moeder bezoekt de huisarts met haar 2-jarige zoontje omdat hij koorts heeft. Hij geeft geen pijn aan en hij heeft geen andere specifieke symptomen. Bij lichamelijk onderzoek heeft hij een temperatuur van 39,0°C en tekenen van een bovensteluchtweginfectie. Er zijn geen aanwijzingen voor een ernstige infectie en het urineonderzoek toont geen afwijkingen. De huisarts stelt moeder gerust, waarna zij hem vraagt of zij haar zoon paracetamol moet geven om de koorts te bestrijden. Dit is een casus uit de praktijk. In dit artikel zetten we de voor- en nadelen van paracetamolgebruik op een rij en proberen we een antwoord te geven op de vraag wanneer u ouders juist wel dient te adviseren om paracetamol te gebruiken bij hun kind met koorts en wanneer zeker niet.

## HET BELANG VAN KENNIS OVER KOORTS EN PARACETAMOLGEBRUIK

In de eerste 2 levensjaren komt 40% van de kinderen ten minste 1 maal per jaar bij een arts vanwege koorts.<sup>1</sup> De oorzaak is meestal een onschuldige infectie die geen behandeling behoeft. Toch bezoeken veel ouders frequent een arts vanwege angst voor een ernstige onderliggende infectie. Koorts gaat vaak gepaard met bezorgdheid en angst bij ouders en dit beïnvloedt de adviezen en uitleg in de spreekkamer.<sup>2</sup> De kennis van ouders over de oorzaken en behandeling van koorts is over het algemeen beperkt. Van de ouders weet 50-70% niet wanneer men van koorts spreekt. Ook denken veel ouders dat koorts in alle gevallen onderdrukt moet worden.<sup>3</sup>

Universiteit Maastricht, vakgroep Huisartsgeneeskunde en School for Public Health and Primary Care, Maastricht.

Drs. E.G.P.M de Bont, haio en promovendus; prof.dr. G.J. Dinant en dr. J.W.L. Cals, huisartsen.

Isala Klinieken, Amalia kindercentrum, Zwolle.

Prof.dr. P.L.B. Brand, kinderarts (tevens: UMCG Postgraduate School of Medicine, Groningen).

Maastricht Universitair Medisch Centrum+, afd.

Kindergeneeskunde, Maastricht.

Dr. G.Th.J. van Well, kinderarts-infectioloog/immunoloog.

Contactpersoon: drs. E.G.P.M. de Bont

(eefje.debont@maastrichtuniversity.nl).

Paracetamol is wereldwijd het meest gebruikte antipyreticum en in de meeste richtlijnen het middel van eerste keuze om koorts te bestrijden.<sup>4</sup> Exacte cijfers over het totale gebruik van paracetamol bij kinderen in Nederland zijn niet bekend, aangezien het vrij verkrijgbaar is bij de drogist en in de supermarkt. Wel weten we uit de praktijk en de literatuur dat ouders hun kinderen bij koorts veelvuldig paracetamol geven.<sup>5</sup> Het is de vraag of dat medisch wenselijk of noodzakelijk is.

Het is belangrijk dat artsen – in het bijzonder huisartsen, kinderartsen en consultatiebureauartsen – adequaat en consistent advies geven aan ouders over de effectiviteit van paracetamol bij de bestrijding van koorts. Dit kan ertoe leiden dat de angst bij ouders afneemt en dat de kennis over koorts en de maatregelen die ouders thuis kunnen treffen toeneemt. Hulpzoekgedrag door ouders kan op die manier verminderd worden.<sup>6</sup>

### ZOEKSTRATEGIE

Met een systematische zoekopdracht zochten we in PubMed en de Cochrane Library naar relevante artikelen op het gebied van koorts en antipyretica bij kinderen. De

**TABEL 1** Zoektermen en zoekstrategie in PubMed en Cochrane Library uitgevoerd op 16 september 2013 naar artikelen over paracetamolgebruik bij kinderen met koorts

zoektermen*	zoekstrategie
onderwerp	('child'[MeSH Terms] OR 'child'[All Fields] OR
fever	'children'[All Fields]) AND (('antipyretics'
febrile	[MeSH Terms] OR 'antipyretics'[All Fields])
interventie	OR 'antipyretics'[Pharmacological Action])
antipyretics	OR 'acetaminophen'[MeSH Terms] OR
acetaminophen	'acetaminophen'[All Fields] OR 'paracetamol'[All
paracetamol	Fields]) OR ('acetaminophen'[MeSH Terms] OR
patiëntkenmerken	'acetaminophen'[All Fields])) AND (('fever'[MeSH
child	Terms] OR 'fever'[All Fields]) OR ('fever'[MeSH Terms]
infant†	OR 'fever'[All Fields] OR 'febrile'[All Fields])) AND
adolescent†	((English[lang] OR Dutch[lang] OR German[lang])
children‡	AND (('infant'[MeSH Terms] OR 'child'[MeSH Terms]
	OR 'adolescent'[MeSH Terms]) OR 'infant'[MeSH
	Terms] OR 'infant'[MeSHTerms:noexp] OR
	'child'[MeSHTerms:noexp] OR 'child, preschool'[MeSH
	Terms] OR 'infant, newborn'[MeSH Terms]))

MeSH = 'medical subject heading'.

\* Deze termen zijn als MeSH-term en als vrije invoer gebruikt in de zoekstrategie tenzij anders aangegeven.

† Deze termen zijn alleen als MeSH-term gebruikt.

‡ Deze term is alleen als vrije invoer gebruikt.

gebruikte zoektermen, het bijbehorende stroomdiagram, de verantwoording van de beslissingen ten aanzien van de gekozen artikelen en de volledige literatuurlijst staan in tabel 1 en 2 en de figuur. Voor dit onderzoek gebruikten we 69 artikelen, waarvan de belangrijkste 25 zijn opgenomen in de literatuurlijst van dit artikel.

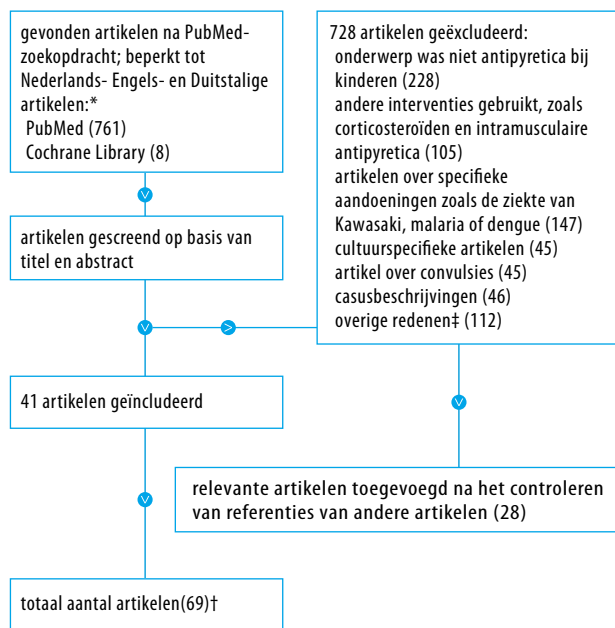
### WAT IS KOORTS EN HOE WERKEN ANTIPYRETICA?

Koorts is een verhoging van de lichaamstemperatuur boven de gebruikelijke, dagelijkse variatie. In getallen uitgedrukt betekent dit dat er wordt gesproken van koorts bij een temperatuur boven de internationaal geaccepteerde rectaal gemeten normaalwaarde van 38°C.<sup>7</sup> Koorts is iets anders dan hyperthermie waarbij de lichaamstemperatuur oploopt door toegenomen warmteblootstelling of beperkte warmteafgifte. Koorts wordt geïnitieerd en gereguleerd door het thermoregulatiecentrum in de hypothalamus, onder invloed van lichaamseigen en exogene pyrogenen zoals bacteriën en virussen die het lichaam binnendringen. Stoffen die bij dit proces betrokken zijn, zijn de cytokines interleukine-1 en -6 en tumornecrosefactor- $\alpha$ . Deze hebben een temperatuurverhogend effect op de 'thermostaat' van de hypothalamus via mediators als prostaglandine-2. Het lichaam produceert vervolgens warmte en houdt die warmte vast door vasoconstrictie en rillen. Door negatieve terugkoppeling via de hypothalamus-hypofyse-as kan de temperatuur hierbij in principe niet boven de 42°C uitkomen.<sup>8</sup> Het antipyretisch mechanisme van paracetamol in deze cascade is niet volledig bekend, maar het middel remt in ieder geval de enzymen cyclo-oxygenase-1 en -2 en de mediator prostaglandine-2.<sup>9</sup>

### MOGELIJKE VOORDELEN VAN PARACETAMOLGEBRUIK

De belangrijkste gedachten achter het behandelen van koorts bij kinderen zijn het verbeteren van het algemeen welbevinden (beter slapen, eten en drinken), het bespoedigen van het herstel en het voorkómen van complicaties, zoals koortsc convulsies. Op welke van deze uitkomsten is paracetamol bewezen effectief?

**Koortsvermindering** Uit onderzoeken van ongeveer 20-30 jaar geleden blijkt dat bij het gebruik van paracetamol de lichaamstemperatuur meer wordt verlaagd dan bij placebo-gebruik.<sup>10,11</sup> Het 'number needed to treat' (NNT) om 1 kind binnen 2 h koortsvrij te krijgen is 1,5.<sup>10</sup> We dienen dus 3 kinderen te behandelen met paracetamol om 2 kinderen daarvan binnen 2 h koortsvrij te krijgen. In een ander onderzoek bij kinderen met koorts, bij wie de gemiddelde temperatuur vooraf 38,9°C was, was de temperatuur van de kinderen in de paracetamol-groep na 3-5 h gezakt naar 37,9°C, tegenover een stijging naar 39,2°C in de placebogroep.<sup>11</sup> Opmerkelijk is dat het antipyretisch effect van paracetamol slechts in een hand-



**FIGUUR 1** Flowchart van de selectie van geschikte artikelen na het uitvoeren van de zoekopdracht in PubMed en de Cochrane Library. Tussen ronde haken staat het aantal artikelen vermeld.

\* De zoekstrategie staat in tabel 1.

† In ons artikel werden deze 69 artikelen gebruikt; 25 daarvan namen wij op in de literatuurlijst. In tabel 2 staan de overwegingen die tot deze keuze leidden.

‡ Overige geëxcludeerde artikelen waren onder andere commentaren, artikelen gewijd aan intoxicaties of farmacokinetiek en artikelen die meerdere malen in de zoekresultaten verschenen..

vol onderzoeken met telkens minder dan 50 kinderen is bestudeerd.

**Koorts en algemeen welbevinden** Er is verrassend weinig onderzoek gedaan naar het effect van paracetamol op het algemeen welbevinden van het kind. Een studie onder 225 kinderen in Canada toonde een verbetering in activiteit en alertheid bij kinderen die paracetamol kregen, maar geen verbetering in algemeen welbevinden of voedsel- en vochtinname vergeleken met kinderen die placebo kregen.<sup>12</sup> De verschillende onderzoeken naar het algemeen welbevinden of ‘comfort’ hebben deze uitkomstmaten op verschillende manieren gemeten, waardoor het vergelijken van het toch al beperkte bewijs moeilijk is.<sup>10</sup> Het lijkt echter aannemelijk dat het verlagen van de lichaamstemperatuur leidt tot een subjectief beter gevoel van algemeen welbevinden.

**Koorts en pijn** Wanneer een kind naast koorts ook pijn heeft, dan zal het effect van paracetamol op het algemeen welbevinden van het kind mogelijk vooral door het anal-

getisch effect worden veroorzaakt en minder door het antipyretisch effect. Er zijn echter geen studies bij kinderen met koorts waarbij een verschil in pijn gerapporteerd wordt tussen kinderen die paracetamol gebruiken en kinderen die placebo krijgen. Wel liet een gerandomiseerd onderzoek onder 97 kinderen met een acute keelontsteking zien dat kinderen die paracetamol kregen minder pijn hadden in vergelijking met kinderen die een placebo ontvingen, maar er werd hierbij niets over de lichaamstemperatuur vermeld.<sup>13</sup> Een vergelijkbare gerandomiseerde studie onder 77 kinderen met acute keelpijn toonde dezelfde resultaten op de uitkomstmaat ‘pijn’ en beschreef een significante temperatuurafname zonder dat deze in graden Celsius werd weergegeven. ‘Welbevinden’ werd echter niet als uitkomstmaat onderzocht.<sup>14</sup>

**Koorts en convulsies** Zijn koortsconvulsies te voorkomen door paracetamolgebruik? Een koortsconvulsie bij een kind wordt door ouders als uiterst indrukwekkend en beangstigend ervaren. Bij een derde van de patiënten treedt bij hernieuwde temperatuurstijging een recidiefconvulsie op.<sup>15</sup> Er is echter volop bewijs dat antipyretica, waaronder paracetamol, de kans op koortsconvulsies of recidieven daarvan niet verminderen.<sup>16</sup> Dit wordt mogelijk verklaard door het feit dat de convulsie ontstaat tijdens de eerste uren van de koorts wanneer de temperatuur juist snel toeneemt. Onregelmatige toediening van paracetamol met daarmee gepaard gaande temperatuurschommelingen kan daarom juist leiden tot een hogere recidiefkans, maar onderzoeksgegevens hierover ontbreken. De voorlichting na een koortsconvulsie bij kinderen tussen de 6 maanden en 5 jaar moet daarom gaan over het onschuldige karakter van koortsconvulsies bij kinderen en over het bewijs dat paracetamol de kans op een recidiefconvulsie niet verlaagt.<sup>17</sup>

**Samenvattend** Voor vrijwel alle studies waarin het effect van paracetamolgebruik onder kinderen onderzocht is, geldt dat deze gering zijn in omvang en dat het in de meeste gevallen niet-gerandomiseerde studies betreft. Daarnaast is de bereidheid van ouders om aan dergelijk onderzoek mee te doen zeer beperkt.<sup>12,18</sup> Samengevat geldt dat hoewel paracetamol effectief is in het bestrijden van koorts, het effect op het verbeteren van het algemeen welbevinden onvoldoende is onderzocht. Behandeling met paracetamol is bewezen niet-effectief bij de preventie van koortsconvulsies en recidieven daarvan.

#### MOGELIJKE NADELEN VAN PARACETAMOLGEBRUIK

**Onderdrukking van het immuunsysteem** Er is doorlopend discussie of koorts als losstaand symptoom eigenlijk wel behandeld moet worden, aangezien koorts een fysiologisch verschijnsel is dat het immuunsysteem ten goede komt en daarmee het herstel van ziekte bespoedigt. Deze redenatie wordt ondersteund door de resulta-

ten van een onderzoek waaruit bleek dat bij kinderen met waterpokken het herstel van de huid significant langer duurde bij kinderen die paracetamol kregen.<sup>19</sup> Tevens was bij kinderen met malaria die paracetamol gebruikten de malariaparasiet gemiddeld 16 h langer aantoonbaar dan bij kinderen die geen paracetamol kregen.<sup>20</sup> Er zijn echter ook onderzoeken die geen negatief effect op de ziekteduur vonden.<sup>12</sup> In 2 gerandomiseerde onderzoeken naar het effect van paracetamolgebruik ter preventie van koorts na vaccinatie bij kinderen hadden de patiënten die paracetamol namen weliswaar minder vaak koorts na vaccinatie, maar de antilichaamrespons was significant lager dan in de placebogroep.<sup>21</sup> Dit ondersteunt de hypothese dat paracetamol de immunorespons onderdrukt.

**Bijwerkingen en toxiciteit** Zoals bij ieder medicijn bestaat ook bij paracetamolgebruik het risico op bijwerkingen, toxiciteit en doseringsfouten. Paracetamol wordt bij correcte dosering goed verdragen; bijwerkingen zoals gastro-intestinale klachten en allergische reacties zijn zeer zeldzaam en zijn gelijk aan bijwerkingen in placebogroepen, zoals een meta-analyse liet zien.<sup>22</sup> Maar juist omdat bijwerkingen hoogst zelden voorkomen en niet de primaire uitkomstmaat zijn, is de omvang van geen van de onderzoeken toereikend om een statistisch significant en klinisch relevant verschil te vinden. In tegenstelling tot bijwerkingen is van doseringsfouten wel aangetoond dat deze vaak voorkomen. Tot 50% van de ouders geeft aan zijn of haar kind een foutieve – bijna altijd te hoge – dosering paracetamol.<sup>25</sup> Herhaaldelijke overdosering kan leiden tot hepatotoxiciteit.<sup>23</sup> Tabel 3 geeft een overzicht van de door de NHG aanbevolen paracetamoldoseringen bij kinderen.<sup>4</sup> Wat betreft langetermijneffecten is in een epidemiologi-

sche studie beschreven dat de kans op astma, eczeem en allergische rhinitis groter is bij kinderen die op jonge leeftijd meer paracetamol hebben gebruikt. Het is echter niet opgehelderd of dit daadwerkelijk een causale relatie betreft. Mogelijk is het effect vertekend, omdat kinderen die later astma blijken te hebben op jongere leeftijd meer luchtweginfecties met koorts doormaken en dus vaker met paracetamol behandeld worden op jonge leeftijd.<sup>24</sup>

**Samengevat** Koorts lijkt evolutionair te zijn blijven bestaan omdat het een fysiologisch afweermechanisme van het lichaam is tegen pathogenen. Het gebruik van paracetamol remt mogelijk dit gunstige effect. Paracetamolgebruik bij kinderen geeft met name risico op doseringsfouten, wat bij herhaalde overdosering kan leiden tot hepatotoxiciteit.

#### ANDERE KOORTSVERLAGENDE THERAPIE

In andere landen worden regelmatig NSAID's zoals ibuprofen gegeven aan kinderen met koorts. Paracetamol wordt, vanwege de beperkte anti-inflammatoire eigenschappen, gewoonlijk niet als NSAID beschouwd. Enkele studies tonen aan dat ibuprofen de lichaamstemperatuur sneller laat dalen dan paracetamol, maar dit superieure effect lijkt na enkele uren verdwenen.<sup>18</sup> Andere studies laten een vergelijkbaar effect zien tussen paracetamol en ibuprofen wat betreft het verlagen van de temperatuur.<sup>22,25</sup> In Nederland wordt het gebruik van NSAID's bij kinderen met koorts over het algemeen niet aangeraden, vanwege het risico op bijwerkingen als nierfunctiestoornissen en gastro-intestinale klachten in combinatie met het tegenstrijdige bewijs over het verschil in effectiviteit bij deze groep patiënten.<sup>4</sup>

**TABEL 3** Adviesdoseringen van paracetamol op basis van gewicht en bij gebruik korter dan 3 dagen, volgens de NHG-standaard 'Kinderen met koorts'.<sup>4</sup>

gewicht (leeftijd)*	oraal tablet: maximaal 90 mg/kg/dag drank: 24 mg/ml/dag	rectaal zetpil: maximaal 90 mg/kg/dag
3 kg (geboorte)	4 dd 2 ml	2 dd 1 zetpil 120 mg
6 kg (3 maanden)	4 dd 4 ml	3 dd 1 zetpil 120 mg
10 kg (12 maanden)	4 dd 6 ml	3 dd 1 zetpil 240 mg
15 kg (3 jaar)	4 dd 9 ml of 4 dd 1 tablet 240 mg	4 dd 1 zetpil 240 mg
20 kg (5 jaar)	4 dd 1,5 tablet 240 mg	3 dd 1 zetpil 500 mg
25 kg (7 jaar)	4 dd 1 tablet 500mg	4 dd 1 zetpil 500 mg
30 kg (9 jaar)	5 dd 1 tablet 500mg	4 dd 1 zetpil 500 mg
42,5 kg (12 jaar)	6 dd 1 tablet 500 mg	3 dd 1 zetpil 1000 mg

\* leeftijd die gemiddeld genomen correspondeert met het genoemde gewicht

Andere manieren om de lichaamstemperatuur te verlagen, zoals koud baden en ontkleden, veroorzaken meestal vooral onwelbevinden. Bovendien zullen deze manieren uiteindelijk niet ingrijpen op het centrale regelmechanisme van koorts, maar slechts zorgen voor perifere vasoconstrictie, wat juist kan leiden tot een toename van de kerntemperatuur.<sup>10</sup>

## CONCLUSIE

Paracetamolgebruik bij de combinatie van koorts en pijn is effectief en aan te raden. Het effect van paracetamol op het algemeen welbevinden van kinderen met koorts zonder pijn is niet eenduidig aangetoond. Er zijn aanwijzingen dat koortsverlaging door paracetamol nadelig is voor de immuunrespons en daarmee ook voor het algehele herstel.

Veel van de beschreven onderzoeken naar paracetamol gebruiken de lichaamstemperatuur als primaire uitkomstmaat. Dit is begrijpelijk, omdat de temperatuur eenvoudig en objectief te meten is. Koortsverlaging is echter geen doel op zich bij een ziek kind. Toekomstig onderzoek moet zich richten op de effecten van paracetamol op het algemeen welbevinden van kinderen met koorts, liefst gemeten op een universele, internationaal vergelijkbare manier. Tot die tijd mogen artsen terughoudend zijn in het adviseren van paracetamol bij kinderen met koorts, tenzij deze kinderen ook pijn hebben:

- **Paracetamol is in Nederland het middel van eerste keuze bij kinderen met koorts; het wordt veelvuldig gebruikt.**
- **Bij koorts alleen is behandeling met paracetamol niet geïndiceerd.**
- **Paracetamolgebruik is wel aan te raden bij koorts in combinatie met pijn. Een effect op het algemeen welbevinden is niet aangetoond.**
- **Er zijn aanwijzingen dat koortsremming met paracetamol nadelig is voor de immuunrespons.**
- **Behandeling met paracetamol vermindert de kans op koortsconvulsies niet.**

bijvoorbeeld bij een acute middenoorontsteking. Koorts alleen behoeft geen behandeling met paracetamol.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: een formulier met belangenverklaring is beschikbaar bij dit artikel op [www.ntvg.nl](http://www.ntvg.nl) (zoeken op A6636; klik op 'Belangenverstrengeling').

Aanvaard op 23 oktober 2013

Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2014;158:A6636

 **KIJK OOK OP [WWW.NTVG.NL/KLINISCHEPRAKTIJK](http://WWW.NTVG.NL/KLINISCHEPRAKTIJK)**

## LITERATUUR

- 1 Hay AD, Heron J, Ness A. The prevalence of symptoms and consultations in pre-school children in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC): a prospective cohort study. *Fam Pract.* 2005;22:367-74.
- 2 Crocetti M, Moghbeli N, Serwint J. Fever phobia revisited: have parental misconceptions about fever changed in 20 years? *Pediatrics.* 2001;107:1241-6.
- 3 Taveras EM, Durousseau S, Flores G. Parents' Beliefs and Practices Regarding Childhood Fever. *Pediatr Emerg Care.* 2004;20:579-87.
- 4 Berger MY, Boomsma LJ, Albeda FW, et al. NHG-standaard Kinderen met koorts. *Huisarts Wet.* 2008.
- 5 Walsh A, Edwards H. Management of childhood fever by parents: literature review. *J Adv Nurs.* 2006;54:217-27.
- 6 Andrews T, Thompson M, Buckley DI, et al. Interventions to influence consulting and antibiotic use for acute respiratory tract infections in children: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2012;7:e30334.
- 7 National Institute of Clinical Excellence. NICE guideline: feverish illness in children. Londen: National Institute of Clinical Excellence; 2013.
- 8 Kumar V, Robbins SL. Robbins basic pathology. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2007.
- 9 Graham GG, Scott KF. Mechanism of action of paracetamol. *Am J Ther.* 2005;12:46-55.
- 10 Meremikwu M, Oyo-Ita A. Paracetamol versus placebo or physical methods for treating fever in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(2):CD003676.
- 11 Kauffman RE, Sawyer LA, Scheinbaum ML. Antipyretic efficacy of ibuprofen vs acetaminophen. *Am J Dis Child.* 1992;146:622-5.
- 12 Kramer MS, Naimark LE, Roberts-Brauer R, McDougall A, Leduc DG. Risks and benefits of paracetamol antipyresis in young children with fever of presumed viral origin. *Lancet.* 1991;337:591-4.
- 13 Ruperto N, Carozzino L, Jamone R, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of paracetamol and ketoprofen lysine salt for pain control in children with pharyngotonsillitis cared by family pediatricians. *Ital J Pediatr.* 2011;37:48.
- 14 Schachtel BP, Thoden WR. A placebo-controlled model for assaying systemic analgesics in children. *Clin Pharmacol Ther.* 1993;53:593-601.
- 15 Offringa M, Hazebroek-Kampschreur AA, Derksen-Lubsen G. Prevalence of febrile seizures in Dutch schoolchildren. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1991;5:181-8.

- 16 Rosenbloom E, Finkelstein Y, Adams-Webber T, Kozer E. Do antipyretics prevent the recurrence of febrile seizures in children? A systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Eur J Paediatr Neurol.* 2013 .
- 17 Brouwer OF, Kamphuis DJ, Begeer JH. Koortsconvulsies: prognose en behandeling. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1996;140:1801-4.
- 18 Hay AD, Costelloe C, Redmond NM, et al. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomised controlled trial. *BMJ.* 2008;337:a1302.
- 19 Doran TF, De Angelis C, Baumgardner RA, Mellits ED. Acetaminophen: more harm than good for chickenpox? *J Pediatr.* 1989;114:1045-8.
- 20 Brandts CH, Ndjave M, Graninger W, Kremsner PG. Effect of paracetamol on parasite clearance time in *Plasmodium falciparum* malaria. *Lancet.* 1997;350:704-9.
- 21 Prymula R, Siegrist CA, Chlibek R, et al. Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet.* 2009;374:1339-50.
- 22 Perrott DA, Piira T, Goodenough B, Champion GD. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158:521-6.
- 23 Heubi JE, Barbacci MB, Zimmerman HJ. Therapeutic misadventures with acetaminophen: hepatotoxicity after multiple doses in children. *J Pediatr.* 1998;132:22-7.
- 24 Heintze K, Petersen KU. The case of drug causation of childhood asthma: antibiotics and paracetamol. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69:1197-209.
- 25 Pursell E. Systematic review of studies comparing combined treatment with paracetamol and ibuprofen, with either drug alone. *Arch Dis Child.* 2011;96:1175-9.