

Levodropropizine, werkzaam tegen hoesten?

Referentie

Zanasi A, Lanata L, Fontana G, et al.
Levodropropizine for treating cough in adult and children: a meta-analysis of published studies.
Multidiscip Respir Med 2015;10;19.

Duiding

An De Sutter, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent

Klinische vraag

Wat is het effect van levodropropizine in vergelijking met een actieve controle of placebo op frequentie en/of ernst van hoest en/of nachtelijk ontwaken door hoesten bij kinderen en volwassenen met hoest van diverse oorsprong?

Achtergrond

Zowel acute als chronische hoest kan gepaard gaan met een daling van de levenskwaliteit door slaapstoornissen, nausea, thoracale pijn en lethargie. Daarom kan, naast het zoeken van de oorzaak, een empirische behandeling met hoestremmers nuttig zijn. In tegenstelling tot centraal werkende antitussiva, zoals codeïne en dextromethorfan, inhibeert levodropropizine de perifere gevoelszenuwen in de luchtwegen (1,2).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- PubMed/MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library tot 2014
- referentielijsten van overzichtsartikels.

Geselecteerde studies

- 7 gecontroleerde studies bij volwassenen (N=3) en kinderen (N=4) die het effect onderzochten van levodropropizine versus actieve controle (dropropizine (N=1), dextromethorfan (N=2), dihydrocodeïne (N=1), cloperastine/codeïne (N=1)) of versus placebo (N=2) op hoestgerelateerde uitkomstmaten (zoals ernst en frequentie van de hoest, nachtelijk ontwaken door hoesten).

Bestudeerde populatie

- 1 178 patiënten onder wie 789 kinderen en 389 volwassenen met hoest als gevolg van een luchtweginfectie, astma of longkanker.

Uitkomstmeting

- **gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD)** tussen levodropropizine en controle in antitussieve werking (vermindering van de ernst van de hoest, de hoestfrequentie en de frequentie van nachtelijk ontwaken).

Resultaten

- levodropropizine had een statistisch significant sterkere antitussieve werking dan een controlebehandeling (SMD -0,176 met 95% BI van -0,282 tot -0,069; p=0,0015; zonder statistische heterogeniteit (p=0,0534))
- 4 van de 7 studies (N=1 studie versus placebo, N=2 studies versus dextromethorfan, N=1 studie versus cloperastine/codeïne) vonden statistisch significante verschillen in het voordeel

van levodropropizine voor de ernst van de hoest (N=3), voor de hoestfrequentie (N=1) en voor de frequentie van nachtelijk ontwaken (N=1).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat deze meta-analyse aantoont dat levodropropizine voor kinderen en volwassenen een effectieve hoestremmer is met statistisch significant betere globale uitkomsten dan centrale hoestremmers (codeïne, cloperastine, dextromethorfan) op vlak van de vermindering van hoestintensiteit, hoestfrequentie en nachtelijk ontwaken. Dit resultaat verstevigt het voordelige winst-risicoprofiel van levodropropizine voor de behandeling van hoest. De effectiviteit van levodropropizine in de behandeling van hoest bij kinderen en volwassenen is hoger dan dat van de gebruikelijke centraal werkende antitussiva.

Financiering van de studie

Niet vermeld.

Belangenconflicten van de auteurs

Twee auteurs zijn werknemers van Dompé SpA, Medical Department, een bedrijf dat levodropropizine produceert en commercialiseert; ook 3 van de 4 andere auteurs hebben banden met Dompé SpA.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De onderzoekers van deze systematische review zochten in de belangrijkste databanken, maar de zoektermen worden niet vermeld. De inclusiecriteria waren zeer breed: zowel kinderen als volwassenen, zowel actieve als placebocontrole. De enige beperkingen waren: het moest over hoest gaan (van om het even welke oorsprong) en het moesten gecontroleerde studies zijn (maar niet noodzakelijk gerandomiseerd of geblindeerd). Dat verklaart de grote klinische heterogeniteit tussen de studies op vlak van studiepopulatie, studieopzet en uitkomstmaten. De onderzoekers maken geen gebruik van een flowchart om aan te tonen hoe de selectie van de studies is verlopen om uiteindelijk bij 7 studies te eindigen. Het risico op bias van de verschillende studies is niet onderzocht. Op basis van de beschikbare informatie in de publicatie kunnen we zelf de kwaliteit van deze studies niet correct inschatten. Op één studie na (een observationele studie met verschillende armen) zijn alle studies dubbelblind gecontroleerd, maar informatie over de randomisatie, de allocatie, de blinding, de studie-uitval ontbreekt. Tot slot is het niet duidelijk in hoeverre de sponsor (producent van levodropropizine) betrokken was bij de selectie en de analyse van de geïncludeerde studies.

Interpretatie van de resultaten

Hoogstwaarschijnlijk is het onderzoek over levodropropizine ongeveer beperkt tot deze 7 studies. Het gaat om zeer diverse patiëntengroepen (van kinderen met een luchtweginfectie tot palliatieve patiënten met longkanker) en bij 5 van de 7 studies bestond de controlegroep uit patiënten die een andere hoestremmer innamen. Omdat er op dit ogenblik voor geen enkele hoestremmer effectiviteit is aangetoond, kunnen we hieruit geen conclusies trekken over de effectiviteit van levodropropizine. Eén studie bij 12 kinderen met een astmatische hoest en één studie bij 40 volwassenen met hoest door bronchitis waren placebogecontroleerd. Alleen voor de laatste studie (3) zag men een statistisch significante afname van de ernst van de hoest met een SMD van -0,696. Het is echter moeilijk om op basis van dit cijfer de klinische relevantie in te schatten (4). Van de 5 studies die levodropropizine vergeleken met een andere hoestremmer zijn er 3 (1 versus codeïne en 2 versus dextromethorfan) met een statistisch significant beter resultaat voor ernst van de hoest, hoestfrequentie en/of nachtelijk ontwaken. In één studie met 209 volwassenen met een matige niet-productieve hoest zag men statistisch significant minder nachtelijk ontwaken met levodropropizine versus dextromethorfan (5). Ook hier is de klinische relevantie van het resultaat niet duidelijk. Het zou immers ook kunnen dat

levodropropizine meer sederend werkt dan dextromethorfan. In een andere studie bij 77 kinderen met “acute of chronische bronchitis met niet-recurrente of licht recurrente hoest” deed de interventiegroep met levodropropizine het statistisch significant beter dan de controlegroep met dextromethorfan wat betreft ernst van de hoest en hoestfrequentie (6). Ook hier ontbreken details over de kwaliteit van de studie en over hoe dit effect gemeten werd. Tot slot worden ongewenste effecten in deze systematische review niet vermeld en geanalyseerd.

Andere studies

Een recente review (7) van de Cochrane Collaboration over vrij te verkrijgen hoestremmers selecteerde geen enkele studie over levodropropizine. Een review over de effectiviteit van levodropropizine bij hoest door kanker of niet-maligne chronische aandoeningen (8) selecteerde 4 (waarvan 2 placebogecontroleerde) studies en besloot dat levodropropizine effectiever was dan placebo en even effectief als andere hoestremmers, maar wees erop dat de evidentie schaars is en van bedenkelijke kwaliteit. Een review bij kinderen (9), gepubliceerd door dezelfde onderzoeksgroep als de hierboven besproken studie, includeerde 3 van de 4 studies bij kinderen. Over het algemeen wordt er in de literatuur heel weinig vermeld over ongewenste effecten met levodropropizine.

Besluit van Minerva

Uit deze systematische review kunnen we niets besluiten over de effectiviteit en de veiligheid van levodropropizine. De beschikbare studies zijn klinisch zeer heterogeen, hebben een onduidelijke methodologische kwaliteit en tonen tegenstrijdige resultaten.

Voor de praktijk

Volgens de aanbeveling van Domus Medica is de werkzaamheid van over-the-counter (OTC)-geneesmiddelen voor hoest onduidelijk (10). Voor de symptomatische behandeling kunnen een antitussivum (dextromethorfan) of een expectorans (guaifenesine) worden voorgeschreven, maar bewijs uit vergelijkend onderzoek van goede kwaliteit ontbreekt. Ook voor levodropropizine is de effectiviteit niet bewezen en ontbreken er gegevens over veiligheid.

Productnaam

- levodropropizine = Levotuss®

Referenties

1. Lavezzo A, Melillo G, Clavenna G, Omini C. Peripheral site of action of levodropropizine in experimentally-induced cough: role of sensory neuropeptides. *Pulm Pharmacol* 1992;5:143-7.
2. Melillo G, Malandrino S, Rossoni G, et al. General pharmacology of the new antitussive levodropropizine. *Arzneimittelforschung* 1998;38:1144-50.
3. Allegra L, Bossi R. Clinical trials with the new antitussive levodropropizine in adult bronchitic patients. *Arzneimittelforschung* 1988;38:1163-6.
4. Poelman T. Hoe een gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD) interpreteren? *Minerva* 2014;13(4):51.
5. Catena E, Daffonchio L. Efficacy and tolerability of levodropropizine in adult patients with non-productive cough. Comparison with dextromethorphan. *Pulm Pharmacol Ther* 1997;10:89-96.
6. Kim DS, Sohn MH, Jang GC. Levodropropizine in children with bronchitis. *Diagn Treat* 2002;22:9.
7. Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, Issue 11.
8. Schildmann EK, Rémi C, Bausewein C. Levodropropizine in the management of cough associated with cancer or nonmalignant chronic disease--a systematic review. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2011;25:209-18.
9. De Blasio F, Dicipinigitis PV, De Danieli G, et al. Efficacy of levodropropizine in pediatric cough. *Pulm Pharmacol Ther* 2012;25:337-42.
10. Coenen S, Van Royen P, Van Poeck K, et al. Acute hoest. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. *Domus Medica/SSMG* 2002/2004; herziening 2011.