

Klinische vraag

Welke zijn de veiligheid en het profylactische effect van vier maanden Echinacea purpurea moedertinctuur ten opzichte van placebo als profylacticum voor verkoudheden bij volwassenen?

Referentie Jawad M, Schoop R, Suter A, et al. Safety and efficacy profile of Echinacea purpurea to prevent common cold episodes: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012;12:841315.

Duiding Gert, Laekeman, Onderzoekscentrum voor Farmaceutische Zorg en Farmaco-economie, KU Leuven

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Nederlandstalige redactie

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 755 volwassenen ouder dan 18 jaar (gemiddelde leeftijd 23 (SD 7) jaar), waarvan 65% vrouwen, in goede fysieke conditie met minstens 2 verkoudheden per jaar; gerekruteerd via advertenties van het Common Cold Center van de universiteit van Cardiff (V.K.)
- exclusiecriteria: onvoldoende betrouwbare anticonceptie, deelname aan een andere studie, zwangerschap en borstvoeding, in behandeling voor een verkoudheid, gebruik van antibiotische of antivirale medicatie, alcohol- of drugsmisbruik, psychiatrische stoornis, epilepsie, zelfmoordpoging, geplande heelkundige ingreep, ernstige chronische ziekte die de absorptie, het metabolisme of de eliminatie van Echinacea zou beïnvloeden, HIV of auto-immune aandoening, type 1-diabetes mellitus, astma behandeld met corticosteroiden, in behandeling voor atopie of allergie, gekende allergie voor samengesteldbloemigen.

Onderzoeksofzet

- dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met 2 parallelle groepen:
 - ~ interventiegroep (n=379): dagelijkse inname van 3 maal 0,9 ml moedertinctuur van verse Echinacea purpurea (95% bladeren en 5% wortels); vooraf te verdunnen in water en een tiental seconden in de mond te houden; tijdens periodes van verkoudheid werd de dosis verhoogd naar 5 maal 0,9 ml
 - ~ placebogroep (n=376): placebodruppels van dezelfde grootte, kleur, consistentie, geur, smaak en met dezelfde hoeveelheid alcohol
- de deelnemers vulden een dagboek in met registratie van ongewenste effecten, optreden en ernst van verkoudheid en gebruik van bijkomende medicatie; er werd ook gevraagd om nasale wissers af te nemen tijdens een periode van verkoudheid
- follow-up: 4 maanden.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: verschil tussen beide groepen in percentageel aantal patiënten met medicatiegerelateerde ongewenste effecten en in aantal dagen met verkoudheid
- secundaire uitkomstmaten: verschil in totaal aantal episoden van verkoudheid en in gebruik van bijkomende medicatie tijdens episoden van verkoudheid
- per protocolanalyse en intention to treat analyse.

Achtergrond

Door zijn immunomodulerende werking zou Echinacea purpurea (L.) Moench of rode zonnehoed het aantal verkoudheden en de duur ervan kunnen verminderen. Het Europees Agentschap voor Geneesmiddelen (European Medicines Agency of EMA) vermeldt perssap van Echinacea purpurea zowel als preventieve en als curatieve behandeling van verkoudheden¹. Eerdere placebogecontroleerde, klinische studies met Echinacea purpurea als profylactische behandeling van verkoudheden konden geen preventief effect aantonen², maar waren wel uitgevoerd met verschillende bereidingen van Echinacea purpurea.

Resultaten

- 82 patiënten (10,9%) stopten de studie vroegtijdig
- 9% van de patiënten in de Echinacea-groep had medicatiegebonden ongewenste effecten versus 10% in de placebogroep; absoluut verschil van 0,97% (éénzijdig 97,5% BI van 3,6%; dus onder de vooropgestelde grens van 10% voor non-inferioriteit)
- er waren 149 episoden van verkoudheid met een cumulatieve duur van 672 dagen in de Echinaceagroep versus 188 episoden met een cumulatieve duur van 850 dagen in de placebogroep; het verschil van 26% was alleen significant ($p < 0,05$) voor het aantal ziektedagen; bij 88 patiënten met 100% therapietrouw in de Echinaceagroep daalde het aantal ziektedagen met 53% ($p < 0,0001$) ten opzichte van de placebogroep
- in de Echinacea- versus de placebogroep werden 52% ($p < 0,05$) minder episoden van verkoudheid behandeld met acetylsalicylzuur, paracetamol of ibuprofen
- in de placebogroep werden er meer neuswissers afgenomen dan in de Echinaceagroep (115 versus 86; $p = 0,0663$) en deze waren ook meer geïnfecteerd met een membraneus virus (47 versus 24; $p < 0,05$).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een therapietrouw profylactisch gebruik van Echinacea purpurea moedertinctuur tegen verkoudheden na 4 maanden leidt tot een positieve risico/batenverhouding.

Financiering van de studie niet vermeld.

Belangenconflicten van de auteurs 3 van de 5 auteurs bevestigen geen belangenvermenging te hebben.

Methodologische beschouwingen

Deze klinische studie is goed opgezet met duidelijke vermelding van de inclusie- en exclusiecriteria. De auteurs berekenden vooraf hoeveel patiënten nodig waren per groep om een verschil in ongewenste effecten en ziektedagen door verkoudheid te kunnen aantonen. Er gebeurde een blokrandomisatie en de maatregelen om concealment of allocation te bewaren worden goed beschreven. De interventie is ondubbelzinnig weergegeven (de plantensoort, de gebruikte delen en de wijze om de moedertinctuur te bereiden) en laat toe om te beoordelen of we de resultaten naar de praktijk kunnen extrapoleren. Ook de placebobehandeling is duidelijk gedefinieerd. Een voorafgaande pilootstudie wees uit dat patiënten *Echinacea purpurea* moedertinctuur en de placebobehandeling niet van elkaar konden onderscheiden. Tijdens de follow-up hielden de patiënten een dagboek bij waarin ze de ongewenste effecten, het optreden en de ernst van verkoudheidsymptomen en het gebruik van symptomatische medicatie noteerden. De arts beoordeelde achteraf of de ongewenste effecten medicatiegebonden waren. Het is echter niet duidelijk hoe objectief dit gebeurde. Een episode van verkoudheid is wel duidelijk gedefinieerd op basis van de subjectieve inschatting van de patiënt: minstens 3 dagen neusloop en een globale ernstscore (0=niet aanwezig tot 3=ernstig) van 8 symptomen (hoofdpijn, koude rillingen, niezen, neusverstopping, neusloop, keelpijn, hoest en malaise) gedurende 6 dagen. Voor de analyse van de veiligheid gebruikten de auteurs een per protocolanalyse (minstens 1 contact na inclusie in de studie). Voor het profylactische effect op verkoudheden zouden ze een intention to treat analyse gebruikt hebben. De auteurs testten de robustheid van de resultaten door de analyse ook uit te voeren met een subpopulatie die minstens 100% therapietrouw was, maar deze was echter te klein om statistisch betrouwbaar te zijn.

Interpretatie van de resultaten

Op het vlak van medicatiegebonden ongewenste effecten is de non-inferioriteit van *Echinacea* versus placebo aangetoond. Omwille van het zelflimiterende verloop van een verkoudheid kozen de onderzoekers inderdaad eerst voor veiligheid als primaire uitkomstmaat voor een vergelijking van *Echinacea* met placebo. In de *Echinacea*groep waren er significant minder ziektedagen omwille van een verkoudheid dan in de placebogroep. Het is echter moeilijk te beoordelen of dit verschil ook klinisch relevant is. Het verschil in aantal verkoudheidsepisodes tussen beide groepen was immers niet significant. In de *Echinacea*groep hadden patiënten tijdens episodes van verkoudheid dan weer wel significant minder nood aan symptomatische geneesmiddelen (acetylsalicylzuur, paracetamol, ibuprofen). Enerzijds is het niet duidelijk of de studie voldoende power had om een verschil in verkoudheidsepisodes aan te tonen, anderzijds moeten we ook vaststellen dat de studie-uitval lager was dan verwacht. Ook de exclusiecriteria waren zeer uitgebreid, waardoor de patiënten weinig representatief zijn voor de doorsneepopulatie in de huisartspraktijk en de eerstelijnsapotheek. Het feit dat men tijdens de profylactische behandeling ook een therapeutische behandeling mocht nemen in het geval van een verkoudheid maakt de interpretatie van de resultaten nog moeilijker. Een recente review van de Cochrane Collaboration kon slechts 3 studies vinden die *Echinacea* evalueerden versus placebo als profylactische behandeling voor verkoudheden. Geen enkele studie kon een verschil aantonen in aantal patiënten met één of meer episodes van verkoudheid². Een studie die besproken werd in *Minerva* kon wel een profylactisch effect tegen luchtweginfecties aantonen, maar het ging hier om een specifieke populatie van studenten

die een mengpreparaat kregen³. De studie van Jawad et al. is de grootste gerandomiseerde, placebogecontroleerde profylactische studie met *Echinacea purpurea* moedertinctuur. Omwille van de specifieke samenstelling van deze moedertinctuur, vooral op basis van bovengrondse delen, is het echter moeilijk om de resultaten van deze studie te vergelijken met eerdere studies. Een recente studie illustreerde het belang van de samenstelling: een samenstelling op basis van bovengrondse delen (zoals in de studie van Jawad et al.) had meer effect op de symptomen van verkoudheid dan een samenstelling op basis van wortels⁴. Over de werkzaamheid van *Echinacea* voor de behandeling van verkoudheden zijn de resultaten van de verschillende studies in de review van de Cochrane Collaboration (N=19) tegenstrijdig². Misschien is dat het gevolg van een verschil in samenstelling van de gebruikte preparaten. Eén van deze studies werd in *Minerva* besproken en had als besluit dat jonge gezonde volwassenen met een beginnende verkoudheid geen baat hebben bij de inname van capsules met droog plantenpreparaat⁵.

Besluit van Minerva

In deze methodologisch correcte, dubbelblinde, gerandomiseerde studie bleek een dagelijkse inname gedurende 4 maanden van een specifieke bereiding met hoog alcoholgehalte (moedertinctuur) van *Echinacea purpurea* veilig te zijn voor de preventie van verkoudheden bij gezonde volwassenen. De resultaten op het vlak van preventie zijn echter niet consistent. Men zag een significante daling van het aantal ziektedagen door verkoudheden en van het gebruik van symptomatische geneesmiddelen, maar niet van het aantal episodes van verkoudheid.

Voor de praktijk

Het gebruik van *Echinacea* wordt in richtlijnen niet aanbevolen, noch voor de behandeling, noch voor de preventie van verkoudheid^{6,7}. De moedertinctuur van *Echinacea purpurea* is een geneesmiddel en is enkel verkrijgbaar in de apotheek. Het is tegenaangewezen bij atopische patiënten⁸. Voor de preventie van verkoudheden beveelt de richtlijn van NICE-CKS in de eerste plaats hygiënische maatregelen aan: handen wassen met zeep en warm water, uitwisseling van handdoeken vermijden en speelgoed van kinderen wassen met zeepsop⁷.

Referenties

1. European Medicines Agency: Community Herbal monograph on *Echinacea purpurea* (L.) Moench Herba recens: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2009/12/WC500018263.pdf (laatste raadpleging 4 augustus 2013).
2. Linde K, Barrett B, Wölkart K, et al. *Echinacea* for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 1.
3. Laekeman G. Beschermt fytotherapie jonge kinderen tegen luchtweginfecties? *Minerva* 2005;4(1):9-11.
4. Brinkeborn RM, Shah DV, Degenring FH. *Echinaforce* and other *Echinacea* fresh plant preparations in the treatment of the common cold. A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Phytomedicine* 1999;6:1-6.
5. De Sutter A. *Echinacea* bij verkoudheid. *Minerva* 2003;2(9):143-4.
6. Infecties van de bovenste luchtwegen bij volwassenen. Duodecim Medical Publications Ltd 2009 [bezocht op 8/11/2013]; Beschikbaar op: <https://www.ebmpracticienet.be//nl/Paginas/default.aspx?ebmid=ebm00006&sn=38df8045-613d-4b16-a4ed-683e9d22b5f0/b731ed07-beb0-4670-927d-c7d95a06163b>
7. CKS-NICE. Common cold. Last revised in November 2011.
8. Mullins RJ, Heddl R. Adverse reactions associated with *Echinacea*: the Australian experience. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:42-51.