

Klinische vraag

Watis dewerkzaamheidendeveiligheidvandexamethasonzalf in vergelijking met placebo voor de behandeling van terugkerende afters bij volwassen patiënten en hoeveel dexamethason komt tijdens de behandeling in het bloed terecht?

Referentie Liu C, Zhou Z, Liu C, et al. Efficacy and safety of dexamethasone ointment on recurrent aphthous ulceration. *Am J Med* 2012;125:292-301.

Duiding Sabine De Weirdt, Interuniversitair Centrum voor Huisartsenopleiding; Tom Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en eerstelijnsgezondheidszorg UGent

Achtergrond

Terugkerende afters worden gedefinieerd als oppervlakkige ronde pijnlijke mondulcera die zich met een interval van enkele dagen of enkele maanden episodisch voordoen bij gezonde personen. De prevalentie wordt geschat op 2%¹. In 80% van de gevallen gaat het om kleinere ulcera met een diameter van <1 cm die zonder litteken genezen binnen een periode van 5 tot 14 dagen. De etiologie van deze aandoening blijft nog steeds onduidelijk. Het doel van een behandeling richt zich dus vooral op een snellere genezing en pijnverlichting, en dit met zo weinig mogelijk ongewenste effecten. Verschillende orale behandelingen worden voorgesteld, waaronder het gebruik van orale corticosteroiden². Er zijn echter geen klinische studies van voldoende methodologische kwaliteit die deze behandeling onderbouwen.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 240 (van 810 gescreende) patiënten van 18 tot 60 jaar (gemiddelde leeftijd 32 jaar) uit 5 centra in China die tijdens een periode van 6 maanden last hadden van terugkerende afters met een genezingsduur van meer dan 5 dagen; bij inclusie 1 tot 3 afters met een diameter van <10 mm, sinds <48 uur aanwezig en goed bereikbaar voor evaluatie en behandeling; negatieve zwangerschapstest
- exclusiecriteria: voorgeschiedenis van allergie op dexamethason of ernstige overgevoeligheid voor andere medicatie; aanwezigheid van grote afters, herpetiforme afters, ziekte van Behcet; reeds behandeld voor afters 48 uur vóór inclusie; gebruik van topische of systemische corticosteroiden in de maand vóór inclusie; dragen van orthodontische apparatuur; ernstige systemische ziekte; verslaving aan roken of alcohol.

Onderzoekopzet

- multicenter, dubbelblinde, placebogecontroleerde RCT met twee parallele groepen:
 - ~ interventiegroep (n=120): dexamethasonzalf (dexamethason 5 mg/5 g) 3x/dag gedurende 5 dagen na de maaltijd door de patiënt zelf aan te brengen op de letsels
 - ~ controlegroep (n=120): placebozalf met dezelfde instructies
- patiënten moesten een dagboek bijhouden met registratie (telkens 1 uur na het aanbrengen van de zalf) van pijn tijdens en na de maaltijd op een numerieke schaal van 0 tot 10; van de tijd dat de zalf ter plaatse bleef, of de afters genezen en of er zich ongewenste effecten voordeden
- alle deelnemers ondergingen een nuchtere bloedafname op dag 1 en 6 (+/-2) met uitgebreide biochemie; bij 89 willekeurige deelnemers aangevuld met bepaling van serum-dexamethason-concentratie
- de onderzoekers maten de grootte van de afters op dag 1 en dag 6 (+/-2)
- telefonische opvolging tot 3 maanden na behandeling om eventuele laattijdige ongewenste effecten op te sporen.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: verandering tussen dag 1 en dag 6 (+/-2) van de grootte van de afters en van de pijnintensiteit op een schaal van 0 tot 10

- secundaire uitkomstmaten: verschil in de verhouding genezen/niet-genezen afters op dag 6 (+/-2), verschil in duur dat de afters aanwezig waren, ongewenste effecten, serum-dexamethasonconcentratie
- **analyse** volgens intention to treat en volgens **per protocol**.

Resultaten

- studie-uitval: 9 deelnemers
- primaire uitkomstmaten:
 - ~ de gemiddelde grootte van de afters tussen dag 1 en dag 6 (+/-2) nam af van 8,0 (SD 6,2) naar 0,8 (SD 2,6) mm² in de interventiegroep en van 7,6 (SD 6,4) naar 3,3 (SD 7,0) mm² in de placebogroep; p<0,001 voor verschil in afname tussen beide groepen
 - ~ de gemiddelde pijnintensiteit op een schaal van 0 tot 10 tussen dag 1 en dag 6 (+/-2) nam af van 5,9 (SD 1,8) naar 0,3 (SD 1,0) in de interventiegroep en van 6,0 (SD 1,5) naar 1,0 (SD 2,0) in de placebogroep; p=0,001 voor verschil in afname tussen beide groepen
- secundaire uitkomstmaten:
 - ~ de verhouding genezen/niet-genezen afters op dag 6 (+/-2) bedroeg 83% in de dexamethasongroep versus 54% in de controlegroep; p<0,001
 - ~ afters in de dexamethasongroep bleven gemiddeld minder lang aanwezig dan in de placebogroep (6 dagen versus 7 dagen); p<0,001
 - ~ geen verschil in ongewenste effecten tussen beide groepen
 - ~ na 6 dagen geen dexamethason in het serum opgespoord in de dexamethasongroep.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat dexamethasonzalf efficiënt was voor de behandeling van terugkerende afters. Op basis van klinische evaluatie en bloedonderzoek leek de behandeling ook veilig.

Financiering van de studie Jing Cuan (Tianjin) International Trade Co., Ltd. die niet deelnam aan de opzet van de studie, het verzamelen en analyseren van de studiegegevens en de publicatie van het artikel.

Belangenconflicten van de auteurs geen

Methodologische beschouwingen

Deze RCT is van goede methodologische kwaliteit met een duidelijke onderzoeksvraag, goed beschreven inclusie- en exclusiecriteria en een uitgebreide beschrijving van de follow-up. Om allocation bias te voorkomen gebruikte men een computergestuurde randomisatie. Uit een tabel kunnen we opmaken dat er geen significante verschillen zijn in basiskarakteristieken tussen beide groepen. Het gaat om patiënten met kleinere aften die in het verleden gemiddeld 8 dagen nodig hadden om te genezen. Hoe vaak de aften terugkeerden is echter niet weergegeven. Zowel de patiënten, de onderzoekers als de persoon die de gegevens analyseerde waren blind voor de toewijzing. De power van de studie werd berekend op basis van de duur van de aften (=secundaire uitkomstmaat). De studie-uitval bedroeg slechts 3,75% en de onderzoekers beschrijven zeer goed de verschillende redenen waarom patiënten uitvielen. Slechts één patiënt (in de placebogroep) stopte de studiemedicatie omwille van een systemische rash. Volgens de onderzoekers gaven de intention to treat en de per protocol analyse gelijkaardige resultaten, maar we krijgen jammer genoeg geen cijfers om dit zelf te controleren. Er werd ook gecorrigeerd voor verschillende co-variabelen waaronder 'center bias'. De heterogeniteit in resultaten van pijnregistratie tussen de vijf centra wijzen de onderzoekers toe aan verschillende pijndrempels bij de patiënten. Nergens geven de onderzoekers een verklaring voor de spreiding van 2 dagen waarop men de aften evalueerde. We vragen ons af of dit de resultaten kan beïnvloed hebben.

Resultaten in perspectief

Een systematische review van 8 kleinere placebogecontroleerde cross-over RCT's over de behandeling van terugkerende aften² toonde voor verschillende topische corticosteroiden tegenstrijdige resultaten op vlak van vermindering van ernst en duur van de aften. Bovendien wordt in deze studies 'ernst en duur' op een subjectieve manier gemeten. Anderzijds toonden 3 op 4 RCT's een snellere afname van pijn met orale corticosteroiden. De hoger beschreven RCT van goede methodologische kwaliteit met 240 patiënten kon op een objectiveerbare manier aantonen dat een kortdurende behandeling van 6 (+/-2) dagen met dexamethasonzalf de aften significant sneller verkleint en de pijn significant sneller verlicht in vergelijking met placebo. Het is echter minder duidelijk in hoeverre deze resultaten klinisch relevant zijn. Zo zien we voor pijn op het einde van de studie een verschil tussen beide groepen van gemiddeld slechts 0,7 punten op een schaal van 0 tot 10. Misschien werkt de zalf op zichzelf beschermend tegen allerlei prikkels wat de goede resultaten op het vlak van pijnverbetering in beide groepen zou kunnen verklaren.

We moeten benadrukken dat dit een korte termijn studie is. Zo is het effect op het ontstaan van nieuwe aften niet onderzocht. In de reeds vernoemde review² konden vier van de vijf studies met orale cortisonzalf versus placebozalf geen significant verschil aantonen in het ontstaan van nieuwe aften over een periode van 4 tot 8 weken. Evenmin komen we met deze studie iets te weten over ongewenste effecten wanneer de behandeling langer dan 6 dagen (eventueel intermitterend) zou verdergezet worden. Wel is het interessant dat de onderzoekers naast de rapportering van ongewenste effecten ook de dexamethasonconcentratie in het bloed met een zeer gevoelige test gemeten hebben. Bij de interpretatie van het resultaat van dit bijkomend onderzoek is wel enige voorzichtigheid geboden. De 89 onderzochte serumstalen kwamen uit slechts 2 van de 5 onderzoekscentra. De drempel

van 0,502 ng/ml dexamethason werd in geen enkel staal overschreden. Omdat deze drempel lager is dan de normale ochtendserumconcentratie cortisol bij gezonde volwassenen besluiten de onderzoekers indirect dat de tijdelijke behandeling met dexamethasonzalf geen systemische effecten op het lichaam kon gehad hebben. Individuele gegevens van deelnemers bevestigen dat er inderdaad geen systemische effecten waren. Wel moet opgemerkt worden dat risicopatiënten voor systemische effecten geëxcludeerd waren en dat het slechts om een kortdurende behandeling ging.

Een oude studie kon op lange termijn geen adrenale suppressie vaststellen met gebruik van orale corticosteroiden (ovv zuigtabletjes)³. Gonzales-Moles et al.⁴ vermelden in een recentere studie wel enkele gevallen van moonface en van hirsutisme ten gevolge van een langdurige (4-6 weken) behandeling van ernstige chronische orale letsels met clobetasol propionaat in waterige oplossing (mondspoelingen). Lozada-Nur et al.⁵ beschrijven oa. gelocaliseerde candidiase en mondbranden bij gebruik van clobetasol propionaat zalf voor chronische vesiculo-erosieve aandoeningen. Het gaat hier wel om zweren met een grotere oppervlakte die een langdurige behandeling vereisen en de omkeerbare, dosisafhankelijke nevenwerkingen van clobetasol propionaat waren aanvaardbaar in het licht van de goede resultaten die men verkreeg voor de ernstige mondaandoeningen (waarvoor meestal systemische corticosteroiden werden toegediend). Het moet nog verder onderzocht worden of dergelijke nevenwerkingen ook optreden bij het langdurig intermitterend toedienen van dexamethasonzalf voor terugkerende aften bij volwassenen.

Besluit van Minerva

Deze methodologisch goed opgezette studie besluit dat bij volwassen patiënten met terugkerende aften een kortdurende (5 dagen), topische behandeling met dexamethasonzalf werkzamer is dan placebo om de aften te verkleinen en meer pijnverlichting te bekomen. Deze lokale behandeling blijkt veilig te zijn op korte termijn.

Voor de praktijk

Bij terugkerende aften wordt aangeraden om in de eerste plaats uitlokkende factoren (zoals een te harde tandenborstel of uitlokkende voedselbestanddelen) te vermijden⁶. Wanneer aften door pijn en zwelling de voedselinname bemoeilijken kan een behandeling overwogen worden⁶. Hierbij kunnen topische corticosteroiden nuttig zijn, liefst zo vroeg mogelijk in de prodromale fase te starten⁶. Deze studie toont aan dat een kortdurende topische behandeling met dexamethasonzalf de aften sneller verkleint en tot meer pijnverlichting leidt dan een behandeling met placebo. Dexamethasonzalf voor oraal gebruik is in België nog niet op de markt en de werkzaamheid en veiligheid van andere topische corticosteroiden bij terugkerende aften moet nog door gelijkaardig opgezette studies onderzocht worden. Het effect van andere mogelijke behandelingen zoals antimicrobieel mondwater en orale analgetica is weinig onderbouwd en gaat vaak gepaard met hinderlijke ongewenste effecten⁶.

Referenties zie website www.minerva-ebm.be