



Welke plaats voor zuigtabletten bij acute keelpijn?

Referentie

Weckmann G, Hauptmann-Voß A, Baumeister SE, et al. Efficacy of AMC/DCBA lozenges for sore throat: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2017;71. DOI: 10.1111/ijcp.13002

Duiding

Gert Laekeman, Klinische Farmacologie en Farmacotherapie, Faculteit Farmaceutische Wetenschappen, KULeuven

Antibiotica zijn in de regel niet aangewezen bij acute keelpijn, noch bij kinderen, noch bij volwassenen. Alleen bij zeer zieke patiënten of patiënten met een verhoogd risico op complicaties kan een kuur van 7 dagen met penicilline V aangewezen zijn (1-6). Toevoegen van corticosteroïden verlicht sneller keelpijn, maar de klinische relevantie van deze statistisch significante winst is twijfelachtig en de veiligheid is onvoldoende geëvalueerd (7,8). Patiënten met keelpijn willen in de eerste plaats pijnstilling (9). Naast orale middelen zijn hiervoor ook keeltabletten en andere buccale preparaten in de apotheek beschikbaar.

In een recente systematische review ging men in verschillende elektronische bronnen (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL) op zoek naar gerandomiseerde gecontroleerde studies die het effect van zuigtabletten met amylmetacresol en 2,4-dichlorobenzylalcohol (AMC/DCBA) onderzochten bij patiënten in de eerste lijn met acute ongecompliceerde keelpijn vermoedelijk veroorzaakt door een bovenste luchtweginfectie (10). Twee onafhankelijke auteurs beoordeelden de publicaties, op relevantie, inclusiecriteria en risico op bias. Uiteindelijk selecteerde men 3 RCT's die AMC/DCBA-zuigtabletten vergeleken met placebozuigtabletten (zonder actieve bestanddelen) bij 661 patiënten met acute keelpijn (≤ 4 dagen) en bevestigde tonsillopharyngitis. In één studie werd aan de combinatie AMC/DCBA lidocaïne toegevoegd. De geïncludeerde studies vertonen enkele methodologische zwakheden. Meestal wordt de rekrutering van patiënten onvoldoende beschreven waardoor **selectiebias** mogelijk is. AMC/DCBA heeft een specifieke smaak en het is niet duidelijk hoe men de studiepopulaties blindeerde. In één studie is niet duidelijk of het gebruik van paracetamol als redmedicatie de resultaten heeft beïnvloed. **Publicatiebias** is niet uitgesloten en alle geïncludeerde studies werden gesponsord door de leverancier van AMC/DCBA.

De initiële keelpijn van gemiddeld 7,15 punten (N=2 studies) op een 11-puntenschaal (0=geen pijn tot 10=ergste pijn) nam 2 uur na gebruik van een zuigtablet af met 1,92 punten (95% BI van -1,78 tot -2,06) in de AMC/DCBA-groep en met 0,95 punten (95% BI van -0,85 tot -1,03) in de placebogroep. Men zag statistisch significant dus meer pijnverlichting met een AMC/DCBA- dan met een placebo tablet (**SMD** -0,60 met 95% BI van -0,75 tot -0,45; $p < 0,00001$; $I^2 = 0\%$). Op vlak van secundaire uitkomstmaten ervaarden patiënten in de interventiegroep 2 uur na gebruik van een AMC/DCBA-zuigtablet ook meer pijnverlichting (SMD 0,89 met 95% BI van 0,73 tot 1,04) op een 7-puntenschaal (0=geen pijnverlichting en 6=volledige pijnverlichting), minder slikklachten (SMD -0,90 met 95% BI van -1,06 tot -0,75) op een 100 punten-**VAS-score** en meer doof gevoel in de keel (SMD 0,59 met 95% BI van 0,39 tot 0,78) op een 5-puntenschaal. Er was geen statistisch significant verschil in ongewenste effecten. In een **sensitiviteitsanalyse** met exclusie van de studie die ook lidocaïne in de AMC/DCBA-zuigtabletten verwerkte, kon men geen statistisch significante verschillen in effectgroottes vaststellen.

Zowel de absolute pijnreductie na 2 uur in de interventiegroep als het verschil in pijnreductie na 2 uur tussen de interventie- en de controlegroep liggen onder een klinisch relevante drempel van 2 punten op een 11-puntenschaal (11). Het is dus niet duidelijk hoeveel patiënten met keelpijn een verschil in pijnreductie tussen AMC/DCBA-zuigtabletten en placebo tabletten zullen merken. Ook de klinische relevantie van het verschil in pijnverlichting op een 7-puntenschaal na 2 uur is twijfelachtig. Slechts één studie die het effect van regelmatige innames van AMC/DCBA- versus placebozuigtabletten tijdens een episode van keelpijn onderzocht, zag dat er statistisch significant meer patiënten symptomvrij waren na 48 uur (16% vs 6%) en na 96 uur (35% vs 10%) (12). Behalve de combinatie AMC/DCBA zijn er nog andere keeltabletten als geneesmiddelen geregistreerd in België, zoals ambroxol, dequalinium en flurbiprofen. Uit verschillende studies blijkt dat ze een vergelijkbare statistisch significante maar beperkte pijnverlichting geven versus placebo (13-16).

Besluit

Uit deze goed uitgevoerde systematische review met meta-analyse van 3 RCT's blijkt dat zuigtabletten met de combinatie amylnmetacresol/2,4-dichlorobenzylalcohol 2 uur na gebruik statistisch significant meer pijnreductie geven dan placebotabletten bij patiënten met acute keelpijn als gevolg van een bovenste luchtweginfectie. De klinische relevantie van dit effect in vergelijking met andere pijnstillende lokale en orale middelen tijdens het verloop van een ziekte-episode met keelpijn blijft onduidelijk.

Voor de praktijk

Om de acute keelpijnklachten te verlichten wordt paracetamol aanbevolen aan een maximale dosis van 4 x 1 g per dag voor volwassenen en maximaal 60 mg/kg per dag voor kinderen. Ibuprofen is een goed alternatief maar men moet rekening houden met mogelijke (gastro-intestinale) bijwerkingen, co-morbiditeit (zoals nierinsufficiëntie) en concomitante medicatie. De dosis bedraagt maximaal 3 x 400 mg per dag voor volwassenen en 7 tot maximaal 10 mg per kg lichaamsgewicht per gift maximaal driemaal per dag voor kinderen (GRADE 1A) (17). Alhoewel met AMC/DCBA -zuigtabletten een statistisch significante pijnreductie versus placebotabletten is aangetoond, blijft het moeilijk te voorspellen hoeveel patiënten een klinisch relevante verlichting zullen ervaren. Ook is het niet duidelijk welke plaats deze zuigtabletten kunnen innemen naast andere pijnstillende lokale en orale middelen tijdens het verloop van een ziekte-episode met keelpijn.

Productnamen

- Zuigtabletten met amylnmetacresol en 2,4-dichlorobenzylalcohol (AMC/DCBA): Strepsils®
- Zuigtabletten die ambroxol bevatten: Mucoangin®
- Zuigtabletten die flurbiprofen bevatten: Flubilarin®, Flurbiprofen EG®, Strephen®
- Zuigtabletten die dequalinium bevatten: Anginol Lidocaïne®, Oro Rhinathiol Dequalin®

Referenties

1. De Meyere M. Zeven dagen versus drie dagen penicilline bij acute keelpijn. *Minerva* 2000;29(5):230-2.
2. Zwart S, Sachs AP, Ruijs GJ, et al. Penicillin for acute sore throat: randomised double blind trial of seven days versus three days treatment or placebo in adults. *BMJ* 2000;320:150-4. DOI: 10.1136/bmj.320.7228.150
3. De Meyere M. Penicilline voor acute keelpijn bij kinderen? *Minerva* 2004;3(8):131-3.
4. Zwart S, Rovers MM, de Melker RA, Hoes AW. Penicillin for acute sore throat in children: randomised, double blind trial. *BMJ* 2003;327:1324-7. DOI: 10.1136/bmj.327.7427.1324
5. De Meyere M. Cefalosporines versus penicilline bij kinderen met een streptokokkenkeel. *Minerva* 2004;3(8):133-5.
6. Casey JR, Pichichero ME. Meta-analysis of cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in children. *Pediatrics* 2004;113:866-82. DOI: 10.1542/peds.113.4.866
7. Chevalier P, Delobelle L, Tuerlinckx D. Corticosteroïden voor keelpijn? *Minerva* 2013;12(5):62-3.
8. Hayward G, Thompson MJ, Perera R, et al. Corticosteroids as standalone or add-on treatment for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 10. DOI: 10.1002/14651858.CD008268.pub2
9. van Driel ML, de Sutter A, Deveugele M, et al. Are sore throat patients who hope for antibiotics actually asking for pain relief? *Ann Fam Med* 2006;4:494-9. DOI: 10.1370/afm.609
10. Weckmann G, Hauptmann-Voß A, Baumeister SE, et al. Efficacy of AMC/DCBA lozenges for sore throat: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2017;71. DOI: 10.1111/ijcp.13002
11. Farrar JT, Portenoy RK, Berlin JA, et al. Defining the clinically important difference in pain outcome measures. *Pain* 2000;88:287-94. DOI: 10.1016/S0304-3959(00)00339-0
12. McNally D, Simpson M, Morris C, et al. Rapid relief of acute sore throat with AMC/DCBA throat lozenges: randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 2010;64:194-207. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2009.02230.x
13. Chenot JF, Weber P, Friede T. Efficacy of ambroxol lozenges for pharyngitis: a meta-analysis. *BMC Fam Pract* 2014;13:15-45. DOI: 10.1186/1471-2296-15-45
14. Krämer W. [Treatment of tonsillitis with dequalinium chloride.] [Article in German] *Fortschr Med* 1977;95:1108-10.
15. de Looze F, Russo M, Bloch M, et al. Efficacy of flurbiprofen 8.75 mg spray in patients with sore throat due to an upper respiratory tract infection: a randomised controlled trial. *Eur J Gen Pract* 2016;22:111-8. DOI: 10.3109/13814788.2016.1145650
16. Shephard A, Smith G, Aspley S, Schachtel BP. Randomised, double-blind, placebo-controlled studies on flurbiprofen 8.75 mg lozenges in patients with/without group A or C streptococcal throat infection, with an assessment of clinicians' prediction of 'strep throat'. *Int J Clin Pract* 2015;69:59-71. DOI: 10.1111/ijcp.12536
17. Odeurs P, Matthys J, De Meyere M, et al. Acute keelpijn. *Ebpracticenet* 30/05/2017.