

## Klinische vraag

Welke zijn de werkzaamheid en de veiligheid van corticosteroiden in monotherapie of als toevoeging aan de standaardzorg voor de symptomen van keelpijn bij kinderen en volwassenen?

**Referentie** 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. .

**Duiding** Laura Delobelle, étudiante en médecine (Master 4, UCL), David Tuerlinckx, Service de pédiatrie (infectiologie), Mont Godinne UCL ; Pierre Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, UCL

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

## Samenvatting van de studie

### Methodologie

Systematische review met meta-analyse

#### Geraadpleegde bronnen

- databanken: Cochrane Central Register of Controlled Trials (juni 2012) waarin het 'Acute Respiratory Infections (ARI) Group's Specialised Register' opgenomen is, MEDLINE (1966-mei 2012), EMBASE (1974-juni 2012), DARE en NHS Health Economics Database (via de Cochrane Library, juni 2012)
- opzoeken van lopende studies geregistreerd in het International Clinical Trials Register van de WHO
- geen taal- of publicatierestricties.

#### Geselecteerde studies

- RCT's die het effect van corticosteroiden vergelijken met placebo of met de klinische standaardzorg (in de studies gaat het om orale of intramusculaire toediening van dexamethason 8 tot 10 mg, betamethason 8 mg of prednison 60 mg) bij patiënten met keelpijn (acute tonsillitis, faryngitis of een klinisch syndroom van keelpijn (pijnlijke keel, odyonofagie))
- exclusie: studies bij gehospitaliseerde patiënten (maar inclusie van ambulante patiënten die een spoeddienst raadpleegden), bij patiënten met infectieuze mononucleose, met keelpijn na tonsillectomie of intubatie, of met peritonsillair abces
- uiteindelijke inclusie van 8 RCT's (op 712 gevonden referenties).

#### Bestudeerde populatie

- 743 patiënten (369 tussen 5 en 21 jaar; 374 tussen 12 en 65 jaar)
- 44% van de patiënten had een infectie met groep A  $\beta$ -hemolytische streptokokken en 47% had exsudatieve keelpijn
- in alle studies kregen zowel de patiënten in de placebogroep als in de corticosteroidengroep antibiotica, behalve in 1 studie waar alleen de CABHS-positieve patiënten een antibioticum kregen.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: verdwijnen of verbeteren van de symptomen en gemiddelde duur tot verlichting of verdwijnen van de pijn

## Achtergrond

Keelpijn (pijnlijke keel, faryngitis, tonsillitis) is dikwijls het motief is voor een consultatie in de huisartspraktijk: in het V.K. is keelpijn het motief bij 9% van de patiënten die hun huisarts raadplegen<sup>1</sup>. Acute tonsillitis is de 8<sup>ste</sup> meest frequente diagnose in de Belgische huisartspraktijk (36,15 op 1 000 consultaties per jaar in de jaren 2000)<sup>2</sup>. Niettegenstaande het nut van antibiotica onvoldoende onderbouwd is, krijgen deze patiënten vaak een antibioticum voorgeschreven<sup>3</sup>. De anti-inflammatoire werking van corticosteroiden is bekend. Dragen lokaal of systemisch (oraal of parenteraal) toegediende corticosteroiden ertoe bij om de symptomen van een keelontsteking effectief te verminderen? Dat is zeker het geval bij infectieuze mononucleose<sup>4</sup>, maar kunnen we dit veralgemenen naar alle vormen van keelpijn zowel bij kinderen als bij volwassenen? Hoe zit het met de risico/batenverhouding van deze geneesmiddelen waarbij er veel ongewenste effecten zijn vastgesteld?

- secundaire uitkomstmaten: vermindering van de pijn op een visueel analoge schaal (in 1 studie op de McGrath Facial Affective scale), ongewenste effecten, aantal dagen werk- of schoolverzuim, herval.

### Resultaten

- complete pijnresolutie na 24 uur voor corticosteroiden versus placebo (N=4, n=286): RR=3,16 (95% BI van 1,97 tot 5,08; I<sup>2</sup> 44%; **NNT** 4); geen verschil tussen orale en intramusculaire toediening; ook na 48 uur een voordeel voor corticosteroiden (N=3, n=209): RR =1,65 (95% BI van 1,32 tot 2,06)
- gemiddelde tijd tot pijnresolutie (N=6, n=609): gemiddeld verschil van -6,3 uur in het voordeel van corticosteroiden (95% BI van -9,29 tot -3,35); bij een sensitiviteitsanalyse bleef het significante verschil behouden
- vermindering van de pijn op een visueel analoge schaal na 24 uur (N=6, n=617): verbetering met 1,3 eenheden (95% BI van 0,61 tot 2,06) bij de patiënten die corticosteroiden kregen
- ongewenste effecten: onvoldoende gegevens om conclusies te kunnen formuleren.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat het toevoegen van orale of intramusculaire corticosteroiden aan antibiotica de kans op resolutie en vermindering van de pijn verhoogt bij patiënten met keelpijn. Verder onderzoek naar het effect van corticosteroiden zonder antibiotica dringt zich op.

Financiering van de studie British Society of Antimicrobial Chemotherapy, UK  
Belangenconflicten van de auteurs de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

## Methodologische beschouwingen

Deze systematische review heeft een goede methodologische kwaliteit. De auteurs zochten in verschillende valide databanken. Twee onderzoekers selecteerden de studies en verwerkten de gegevens onafhankelijk van elkaar en evalueerden de klassieke vormen van bias. Een statisticus herbekeek alle gegevens die uit de oorspronkelijke studies werden gehaald, om de kwaliteit van de gebruikte methodes en analyses te verifiëren. Wanneer de auteurs heterogeniteit vaststelden (op basis van de  $I^2$  van Higgins), gebruikten ze het **random effects model** en voerden ze sensitiviteitsanalyses uit. Subgroepanalyses deden ze alleen als minstens 2 studies de betrokken subgroep onderzochten.

## Resultaten in perspectief

Deze meta-analyse toont aan dat corticosteroiden statistisch significant de duur van keelpijn verminderen bij patiënten die daarnaast ook antibiotica krijgen. De klinische relevantie van deze resultaten is wel twijfelachtig. Corticosteroiden geven een winst van gemiddeld 6 uur voor pijnresolutie, maar de veiligheid is slechts zeer beperkt geëvalueerd. De auteurs spreken in hun discussiegedeelte niet over het mogelijke nut van corticosteroiden bij het PFAPA-syndroom (periodieke koorts, adenitis, faryngitis, stomatitis aftosa syndroom).

In 1987 beschreven Marshall et al.<sup>5</sup> voor het eerst dit syndroom, maar het acroniem PFAPA is pas gebruikt vanaf 1989<sup>6</sup>. Dit syndroom treft kinderen tussen 2 en 5 jaar en evolueert gunstig tegen het tiende levensjaar, hoewel er in de literatuur een aantal zeldzame gevallen bij volwassenen zijn beschreven<sup>7-9</sup>. Het PFAPA-syndroom is niet erfelijk, maar ook enkele familiale gevallen zijn bekend<sup>10,11</sup>. De achterliggende oorzaak zou een ontregeling zijn van het immuunsysteem met een toegenomen activiteit van pro-inflammatoire cytokinen bij koortsaanvallen (IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ...). De diagnostiek berust alleen op klinische criteria geobjectiveerd door 3 koortsepisodes, die niet langer duren dan 5 dagen en optreden met regelmatige tussenpozen van 2 tot 8 weken. De koorts gaat het grootste deel van de tijd gepaard met orale afters, faryngitis en zwelling van de halsklieren. Keelkweek voor groep A  $\beta$ -hemolytische streptokokken is negatief (behalve bij chronische dragers). Gedurende de koortsperiode is er sprake van een inflammatoir syndroom en matige leukocytose. De groei en de ontwikkeling van de kinderen verlopen overigens normaal en tussen de verschillende episodes in zijn de kinderen in goede gezondheid<sup>7,8,12</sup>. Toediening van 1 tot 2 mg/kg prednison bij het begin van de koorts kan de symptomen binnen de 24 u over het algemeen spectaculair doen dalen, maar heeft geen preventief effect op recidieven<sup>8,13</sup>. Penicilline, paracetamol, ibuprofen, aspirine, colchicine of cimetidine hebben geen effect<sup>14</sup>. Amygdalectomie blijkt de opstoten te verminderen met 82 tot 100% naargelang de studies<sup>8,12,15-17</sup> en is even effectief als corticosteroiden. Adenoïdectomie alleen blijkt niet effectief te zijn<sup>8</sup>. De therapeutische keuze blijft controversieel gezien de gunstige evolutie van de ziekte over enkele jaren (over het algemeen na 4,5 tot 8 jaar).

In een andere systematische review van de Cochrane Collaboration tonen Candy et al. aan dat corticosteroiden sneller keelpijn kunnen verlichten in het geval van infectieuze mononucleose, maar de auteurs bevelen de behandeling niet aan voor deze indicatie<sup>4</sup>.

## Ongewenste effecten

De veiligheid van een korte kuur met orale corticosteroiden is in de literatuur weinig geëvalueerd. Uit een niet-systematische review blijkt dat een kortdurende corticosteroidbehandeling over het algemeen veilig is, maar er zijn meerdere meldingen van avasculaire necrose en een aantal fatale gevallen van herpes zoster, in zeldzame gevallen ernstige gemoedsverandering en psychotische reacties<sup>18</sup>. Bij (niet-gediagnosticeerde) acute lymfatische leukemie met tonsillitis, kan de toediening van corticosteroiden levensbedreigend zijn<sup>19</sup>. We weten ook niet of herhaalde corticosteroidkuren naast de ongewenste effecten ook het risico van een streptokokkeninfectie en/of gewrichtsreuma verhogen<sup>20</sup>.

## Besluit van Minerva

Deze systematische review van goede methodologische kwaliteit groepeerde de resultaten van een beperkt aantal studies met kleine populaties en toont aan dat corticosteroiden als toevoeging aan antibiotica sneller keelpijn kunnen verlichten bij kinderen ouder dan 3 jaar en bij volwassenen. De klinische relevantie van deze statistisch significante winst is echter twijfelachtig en de veiligheid is onvoldoende geëvalueerd.

## Voor de praktijk

In de Belgische richtlijn over de aanpak van acute keelpijn zijn corticosteroiden niet vermeld als behandelingsoptie<sup>21</sup>. Voor de symptomen van keelpijn (voornamelijk de pijn) beveelt SIGN paracetamol aan als eerste keuze bij kinderen (met ibuprofen als alternatief behalve bij dehydratie) en ibuprofen als eerste keuze bij volwassenen (paracetamol indien ibuprofen niet verdragen wordt)<sup>22</sup>. SIGN meent dat de gegevens over corticosteroiden tegenstrijdig zijn en dat het beschikbare bewijs niet voldoet om een aanbeveling te formuleren. Een uitzondering hierop is infectieuze mononucleose met noodzaak van hospitalisatie; dan kunnen corticosteroiden nuttig zijn (geen niveau van bewijskracht vermeld).

Deze systematische review geeft geen voldoende klinisch relevante argumenten aan om de huidige aanbevelingen te wijzigen.

Referenties zie website [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)