

# Har råmelkstabletter symptomatisk effekt på vondt i halsen?

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Halsinfeksjon er vanlig i allmennpraksis, ofte karakterisert som «vondt i halsen» eller sår hals. Det kan være betydelig smerte og ubehag ved alle typer halsinfeksjon. Vi ønsket å finne ut om en av eller begge de to forskjellige råmelkstablettene på det norske markedet kan forkorte sykdomsforløpet ved halsinfeksjoner som ikke er forårsaket av gruppe A-streptokokker.

**Materiale og metoder.** Studien var prospektiv, dobbeltblind, randomisert og placebokontrollert. 148 voksne personer med sår hals ble rekruttert i fem norske militærleirer vintrene 1999–2001. Hovedutfallsmål var grad av halsonde og sykdomsfølelse, målt ved visuell analoge skalaer (VAS), og antall dager til pasienten følte seg frisk. Pasientene ble delt i tre grupper som fikk henholdsvis Vekk i morgen, Curamed eller placebo sugetabletter som de skulle ta inntil de følte seg friske.

**Resultater.** 148 pasienter fullførte studien. I alle de tre gruppene var det en smertereduksjon på ca. 50 % etter seks dager, men det var ingen signifikante forskjeller mellom gruppene. Curamed eller placebo hadde en noe lavere, ikke-signifikant utgangsverdi for sykdomsfølelse og en lavere reduksjon i symptomstyrke enn de to andre gruppene. Forskjellene i symptomreduksjon mellom gruppene var ikke signifikante. Det var heller ikke signifikante forskjeller mellom gruppene når det gjaldt antall dager til pasienten følte seg frisk.

**Fortolkning.** I vår studie ble det ikke funnet noen effekt av Vekk i morgen og Curamed på halsondet og sykdomsfølelsen hos personer med halsinfeksjon.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

**Oppgitte interessekonflikter:**  
Se til slutt i artikkelen

### Morten Lindbæk

[morten.lindbak@medisin.uio.no](mailto:morten.lindbak@medisin.uio.no)  
Institutt for allmenn- og samfunnsmedisin  
Universitetet i Oslo  
0317 Oslo

### Erling Thom

**Per Fuglerud**  
Parexel data Norway  
2000 Lillestrøm

### Per Hjortdahl

Institutt for allmenn- og samfunnsmedisin  
Universitetet i Oslo

I norsk allmennpraksis møter man pasienter med sår hals i ca. 1–2 % av alle konsultasjoner (1). Det er mange årsaker til sår hals, men i utgangspunktet er det bare halsinfeksjoner med gruppe A-streptokokker som skal behandles med antibiotika (1, 2). Ved klinisk kontrollerte forsøk er det vist at antibiotika forkorter sykdomsforløpet ved slike infeksjoner med 1–2 dager hvis behandlingen igangsettes tidlig i forløpet (3). Antibiotika har liten eller ingen innflytelse på de om lag 65–70 % av halsinfeksjonene som ikke er forårsaket av gruppe A-streptokokker eller andre streptokokker. De vanligste årsakene er adenovirus, rhinovirus og Epstein-Barr-virus. Det kan være betydelig smerte og ubehag ved alle typer halsinfeksjoner, så det vil være klinisk relevant å finne frem til en behandling som også forkorter forløpet ved halsinfeksjoner som ikke er forårsaket av gruppe A-streptokokker.

Enkelte pilotstudier indikerer at bovint colostrum kan bidra til forkortelse av sykdomsprosessen (4–6). I råmelk er det colostrum som inneholder aktive antistoffer av typen IgG, IgA og IgM. I halsen er IgA virkningsfullt i det normale immunforsvaret hos mennesker. Det antas at IgA og IgG fra råmelk virker på slimhinnene, forsterker immunforsvaret, forhindrer bakterier og virus å sette seg fast i epitelcellene og hindrer en etterfølgende infeksjon (7–9). Det er to forskjellige råmelkstabletter på det norske markedet, Vekk i Morgen og Curamed hals. De har noe forskjellig innhold av antistoffer.

Man har undersøkt ulike behandlinger ved øvre luftveisinfeksjoner. En dobbeltblind undersøkelse viste at xylitol i tyggegummi kan redusere antall tilfeller av akutt otitis media (10). Sinkglukonat har gitt signifikant reduksjon av sykdomslengde og symptomer ved vanlig forkjølelse. Virkningsmekanismene er foreløpig ukjent. Det følger en del bivirkning-

ger, som dårlig smak, svimmelhet og kvalme, som må veies opp mot de positive virkninger av sink ved forkjølelse (11). En dobbeltblind, randomisert placebokontrollert undersøkelse blant 411 tidligere sunne og friske personer som oppsøkte allmennpraktiker med forkjølelssymptomer, viste at intranasal ipratropiumbromid gav signifikant symptombedring av rennende nese og nysing ved vanlig forkjølelse (12).

Hensikten med vår studie var å undersøke om sugetabletter med råmelk hadde noen symptomatisk effekt på personer med vondt i halsen. Halsondet skulle ikke være forårsaket av gruppe A-streptokokker. Tilstanden ble vurdert ved hjelp av visuell analog skala (VAS) relatert til halssmerte og sykdomsfølelse og antall dager til pasientene følte seg friske.

## Metode og materiale

Følgende kriterier ble brukt for inklusjon av pasienter: Alder 18–65 år, varighet av luftveissymptomer inntil tre døgn, hovedsymptom sår hals og negativ hurtigtest for gruppe A-streptokokker. Eksklusjonskriterier var melkeallergi, gjennomgått antibiotikakur siste to måneder, sterkt nedsatt allmenntilstand, symptomer eller tegn på andre infeksjonssymptomer som indikerte antibiotikabehandling (f.eks. sinusitt, pneumoni), gjenfattede halsinfeksjoner (tre eller flere siste 12 måneder), alkoholmisbruk, stoffmisbruk, graviditet, nylig operert og aktiv revmatisk sykdom.

Da pasienten ankom legekantoret, utførte legen en klinisk undersøkelse og fylte ut et registreringsskjema med vurdering av symptomer og allmenntilstand. Legen gikk gjennom egenerklæringen og et selvevaluerings-skjema med pasienten. Selvevaluerings-skjemaet inneholdt to VAS-skalaer om halsonde og sykdomsfølelse. Legens evalueringsskjema inneholdt kliniske spørsmål om plager som kunne være til stede hos pasienten. Disse to vurderingsskjemaene på dag 1 ble lagt til grunn for stratifisering av pasientene i to grupper etter alvorlighetsgrad (etter VAS-skåre for halsonde), slik at det ble om lag like mange av de sykeste i hver gruppe.



## Hovedbudskap

- Det er ikke funnet klinisk signifikante forskjeller mellom råmelkstabletter og placebo som behandling for vondt i halsen

**Tabell 1** Voksne pasienter med sår hals i militærleirer vintrene 1999–2001

	Vekk i morgen (n = 51)	Curamed (n = 52)	Placebo (n = 45)	Alle
Gjennomsnittsalder (år) (SD)	21,6 (5,9)	21,9 (5,8)	20,9 (3,6)	21,5 (4,2)
Antall menn (%)	52 (98)	44 (90)	42 (98)	138 (93)
Halssmerter dag 1 på VAS-skala (0–10) (95 % KI)	5,3 (4,7–5,8)	4,8 (4,2–5,4)	5,2 (4,6–5,7)	5,1 (4,7–5,4)
Sykdomsfølelse dag 1 på VAS-skala (95 % KI)	4,2 (3,7–4,7)	3,6 (3,0–4,3)	4,1 (3,5–4,7)	4,0 (3,6–4,3)
Antall pasienter med temperatur over 37,5 °C (n = 122) (%)	13/40 (33)	12/41 (30)	11/41 (27)	36 (30)

**Tabell 2** Halssmerter og sykdomsfølelse i tre grupper pasienter angitt på dag 1, dag 3 og dag 6

	Vekk i morgen (n = 51)	Curamed (n = 52)	Placebo (n = 45)	P-verdier
Halssmerter dag 1 på VAS-skala (95 % KI)	5,3 (4,7–5,8)	4,8 (4,2–5,4)	5,2 (4,6–5,7)	Ikke-signifikant
Halssmerter dag 3 på VAS-skala (95 % KI)	4,1 (3,5–4,8)	3,8 (3,2–4,5)	4,3 (3,6–5,1)	Ikke-signifikant
Halssmerter dag 6 på VAS-skala (95 % KI)	2,3 (1,6–3,0)	2,5 (1,7–3,2)	2,5 (1,8–3,2)	Ikke-signifikant
Differanse dag 1–dag 6	3,0 (2,1–3,8)	2,3 (1,6–3,0)	2,7 (1,9–3,4)	Ikke-signifikant
Differanse versus placebo	0,31 (–0,8–1,4)	–0,4 (–1,4–0,7)		
Sykdomsfølelse dag 1 på VAS-skala (95 % KI)	4,2 (3,7–4,7)	3,6 (3,0–4,3)	4,1 (3,5–4,7)	Ikke-signifikant
Sykdomsfølelse dag 3 på VAS-skala (95 % KI)	3,0 (2,4–3,6)	3,3 (2,6–3,9)	3,4 (2,6–4,1)	Ikke-signifikant
Sykdomsfølelse dag 6 på VAS-skala (95 % KI)	1,6 (1,1–2,2)	2,2 (1,5–2,8)	1,6 (1,0–2,3)	Ikke-signifikant
Differanse dag 1–dag 6	2,6 (2,0–3,2)	1,4 (0,8–2,1)	2,5 (1,7–3,3)	Placebo–Curamed 0,03
Differanse versus placebo	0,1 (–0,9–1,0)	–1,1 (–2,1–0,1)	–	Vekk i morgen–Curamed 0,007

### Randomisering

Pasientene ble delt i to blokker på grunnlag av alvorlighetsgraden på legens vurderings-skjema, og så randomisert i tre grupper. En gruppe fikk utdelt Vekk i Morgen, en gruppe fikk Curamed hals og den siste gruppen fikk placebo. Alle de tre tablettypene smakte likt og hadde lik form og innpakning. Det ble gjennomført en blindet undersøkelse av tablettleveransene som ble anvendt i undersøkelsen for å kontrollere nivået av bovint IgG i alle tre typer tabletter.

### Dosering

Inklusjonsdagen skulle det suges fem tabletter i timen i tre timer, deretter to tabletter i timen inntil kl 20. Pasientene skulle de påfølgende dagene suge fem tabletter i timen de tre første timene på dagen, deretter to tabletter i timen de påfølgende ni timer, i alt 33 tabletter per dag. Dette skulle pågå inntil pasienten var frisk eller inntil sju dager. Alle deltakerne fikk tabletter for inntil sju dagers behandling.

Undersøkelsen ble gjennomført vintrene 1999, 2000 og 2001 i følgende militærleirer: Lahaugmoen, Setermoen (to sentre) og Værnes (to sentre). Pasientene ble rekruttert ved de militære legekantorene der rekrutter og annet militært personale søkte lege for vondt i halsen. De fikk vanlig klinisk undersøkelse. I tillegg ble det foretatt hurtigtester av typen Abbott mot gruppe A-streptokokker. Pasientene ble rekruttert over tid og fra ulike militærleirer fordelt over tre geografiske områder i Norge for å plukke opp forskjellige virale infeksjoner ved halsonder som kan ha ulike spredning i tid og geografisk. Personer med påvist gruppe A-streptokokker fikk antibiotikabehandling etter gjelden-

de retningslinjer. Der det forelå mistanke om mononukleose, ble det i tillegg foretatt en monospotttest. Disse to gruppene ble ekskludert fra studien.

### Styrkeberegning

I styrkeberegningen la vi til grunn en styrke på 80 % og en alfaverdi på 5 %. Ut fra tidligere studier anslo vi standardavviket på effektivitet til å være 20 mm på en 100 mm VAS-skala, og vi anså en klinisk relevant forskjell for å være minst 20 mm. Ved å ta hensyn til at studien skulle gjennomføres ved fem sentre, måtte vi ha 36 pasienter i hver behandlingsgruppe. Imidlertid måtte vi også kreve at antall pasienter ved hvert senter skulle være delelig på tre, for å få en balansert randomisering ved hvert senter. Dette medførte at 120 pasienter måtte gjennomføre studien i henhold til protokollen, 24 ved hvert senter, 40 i hver behandlingsgruppe. Erfaring fra liknende undersøkelser viser at man bør regne med et frafall på ca. 20 %. På dette grunnlag planla vi å inkludere 150 pasienter i studien, dvs. 30 pasienter ved hvert av sentrene, for å kunne påvise klinisk relevante forskjeller mellom behandlingsgruppene.

### Frafallsprosedyre

Frafall av type A var til stede for pasienter som ikke møtte til kontroll som avtalt, trakk seg av personlige grunner som ikke var relatert til behandlingen eller fikk annen sykdom (som ikke var forårsaket av preparatene benyttet i studien) som kunne påvirke observasjonene. Frafall av type B forekommer når pasient eller lege må stoppe behandlingen pga. bivirkninger eller av mangel på effekt. Frafall av type A ble erstattet med nye pasienter med samme randomisering som pa-

sienten som falt ut. Frafall av type B ble inkludert i analysen ved forlengelse av den sist rapporterte verdien.

### Oppfølging

Alle registreringsskjemaer ble samlet inn etter sju døgn. Ny legeundersøkelse ble foretatt dersom pasienten ikke var blitt frisk døgn på dette tidspunkt, da med ny test for gruppe A-streptokokker og dyrking fra tonsiller, SR, CRP og hvite blodceller. Mononukleosetest ble også gjort på dette stadium. Inkluderte pasienter uten gruppe A-streptokokker eller mononukleose som ikke var friske, fortsatte registreringen på samme skjema som tidligere inntil de ble friske, maksimalt 20 dager. Behandlingen av pasienter med gruppe A-streptokokker eller mononukleose fulgte vanlig opplegg (13).

### Dagbok

Deltakerne ble bedt om å føre dagbok med daglig registrering på fast klokkeslett av symptomer på sår hals og sykdomsfølelse på VAS-skala. I tillegg skulle de svare ja/nei om de fortsatt hadde vondt i halsen, heshet, tett- het, hoste, snue, hodepine, feberfølelse og om de var sykmeldt. Dette ble gjort inntil pasienten var frisk, men med et øvre tak på 20 dager. De som ble akutt dårligere i løpet av forsøksperioden, ble oppfordret til å ta snarlig kontakt med lege.

Hos dem som ikke gjorde registreringer til de ble friske, ble siste observasjon forlenget frem til dag 6. Pasientene ble ikke spurt direkte hvilken dag de følte seg friske. For å anslå dette, brukte vi den dagen de enten angav at de ikke lenger hadde vondt i halsen eller at VAS-skalaen for halssmerter var under 10 mm.

### Utfallsmål

Hovedvariabler for å finne forskjeller mellom de tre gruppene var differansene på VAS-skalaene for halsonde og sykdomsfølelse og antall dager til pasienten følte seg frisk. De andre variablene gav utfyllende resultater. Så vel middelverdier som medianer ble beregnet for variablene, og som indeks for spredning ble standardavvik (SD), 95 % konfidensintervall for middelverdier og medianer samt konfidensintervall beregnet. T-test ble brukt for beregning av konfidensintervall for middelverdier. For sammenlikning mellom gruppene med hensyn til alder og initialverdier for variablene ble tosidige tester benyttet. Det ble gjennomført en intensjon to treat-analyse, dvs. pasientene ble analysert ut fra den gruppen de ble randomisert til.

### Resultater

I alt 148 pasienter ble rekruttert til studien. 51 fikk Vekk i Morgen, 52 fikk Curamed og 45 fikk placebo. Alle fikk utdelt alle tabletene ved legebesøket på dag 1, og de skulle svare på skjemaet hver dag om de hadde tatt tabletter inntil de følte seg friske. I de ulike gruppene hadde følgende antall pasienter tatt tabletter etter dag 1: 40 i gruppen med Vekk i Morgen, 42 i Curamed-gruppen og 33 i placebogruppen. I alt 115 pasienter hadde tatt tabletter i mer enn én dag. Følgende antall pasienter hadde tatt tabletter de påfølgende dager fra dag 2 til dag 6: 115, 102, 98, 91 og 86.

Undersøkelsen av innholdet i tabletten viste at hver tablett inneholdt følgende mengder av bovint IgG: Curamed 6,4–8,0 mg, Vekk i Morgen 3,6–4,0 mg og placebo 0,5–0,7 mg.

Tabell 1 viser fordeling i de tre gruppene med henblikk på alder, kjønn, halssmerter og sykdomsfølelse vurdert etter VAS-skalaer. Andel med temperatur over 38 °C er også angitt. Det var ingen signifikante forskjeller mellom gruppene for noen av variablene.

Tabell 2 viser forskjellene i de tre gruppene for de to hovedvariablene vondt i halsen og sykdomsfølelse mellom dag 0 og dag 6,

verdiene for dag 3 er også angitt. I alle de tre gruppene var det en reduksjon i halssmerter på ca. 50 %, men det var ingen signifikante forskjeller mellom gruppene. Når det gjaldt sykdomsfølelse, var det i Curamed-gruppen en noe lavere, ikke-signifikant utgangsverdi, og de hadde også en lavere reduksjon i sykdomsfølelse. Forskjellene i reduksjon gruppene imellom var ikke signifikante.

Tabell 3 viser andelen med ulike symptomer i de tre gruppene på dag 1 og dag 6. Det fremgår at det var signifikant flere som angav vondt i halsen og hoste på dag 6 i placebogruppen enn i de to gruppene som fikk råmelkstabletter. For de andre symptomene var det ikke signifikante forskjeller. Det fremgår videre at en betydelig andel i alle gruppene fortsatt hadde symptomer fra øvre luftveier etter seks dager.

Dataene ble også analysert for de 115 pasientene som faktisk hadde tatt de anviste tabletten etter dag 1. Analysen gav de samme resultatene. Varigheten av sykdom ble registrert hos dem som førte dagbok (n = 110). Gjennomsnittlig varighet var 5,5 dager (95 % KI 4,7–6,4 dager) i placebogruppen, 4,7 dager (95 % KI 4,2–5,2 dager) i gruppen med Vekk i Morgen og 5,0 dager (95 % KI 4,3–5,8 dager) i Curamed-gruppen (p = 0,21). Det var henholdsvis åtte, 14 og 16 pasienter i de tre gruppene som ikke fullførte registreringen.

### Diskusjon

Vi fant ingen signifikante forskjeller mellom de tre gruppene for noen av hovedutfallsmålene: grad av halssmerter og sykdomsfølelse. Det var heller ikke signifikante forskjeller i antall dager til pasienten følte seg frisk. Det var signifikante forskjeller i andelen som angav at de fortsatt hadde vondt i halsen eller hoste på et ja/nei-spørsmål på dag 6. Våre funn er derfor noe motstridende. For å kunne anbefale en behandling på basis av en klinisk studie bør man både ha konsistente funn og få frem forskjeller som er klinisk signifikante. Ut fra dette tyder våre funn på at det ikke er riktig å anbefale råmelkstabletter til pasienter med sår hals.

Det viktige ved denne studien er at den var dobbeltblind, randomisert og placebo-kontrollert med tilstrekkelig styrke til å konkludere at det ikke er forskjell. Videre ble det inkludert pasienter fra forskjellige geografiske områder og til forskjellig tid, slik at vi fikk et bredt spekter av ulike halsinfeksjoner i studien. Det er, oss bekjent, ikke tidligere gjennomført en tilsvarende undersøkelse av råmelkstabletter mot sår hals.

En svakhet med studien var at den hadde en spesiell rekruttering – det ble gjort i militærleirer, blant pasienter på omtrent samme alder som overveiende var menn. Det er imidlertid ikke tidligere vist at kvinner med vondt i halsen har en annen sykdomsutvikling enn menn. Vi kan derfor anta at resultatene også er gyldige for kvinner. Det er ikke gjort tilsvarende studier med barn, vi kan derfor ikke si om våre funn er gyldige for denne pasientgruppen.

En annen svakhet ved undersøkelsen var at vi, med det frafallet vi hadde i studien, ikke nådde kravet til antall pasienter som styrkeberegningen forutsatte. 110 personer fullførte studien, mens beregningen krevde 120. Dette gjør at resultatene må tolkes med varsomhet.

Det kan reises spørsmål om den gitte dosering gir tilstrekkelig konsentrasjon av colostrum til å ha klinisk effekt på slimhinner slik at det påvirker forløpet. Pasientene inntok mer enn 30 sugetabletter per dag de første dagene, og det er det maksimale av hva man kan forvente at en person kan få i seg i løpet av et døgn. Hvis man ønsker å øke doseringen av colostrum, trenger man økt konsentrasjon i hver tablett. Vi fant imidlertid ingen signifikant forskjell mellom de to preparatene med forskjellig colostrumdosing.

*Vi takker Brynhild for delvis finansiering av studien, J.O. Koss for deltakelse i forberedelsen av studien og militærlegene for innsamling av dataene.*

**Oppgitte interessekonflikter:** Studien er delvis finansiert av Brynhild A/S, som markedsfører Vekk i Morgen.

**Tabell 3** Andel av ulike symptomer dag 1 og dag 6 i de tre behandlingsgruppene hos pasienter med sår hals

Symptom	Dag 1			Dag 6			Differanse dag 1–dag 6			Vekk i morgen/ Placebo	Curamed/ Placebo
	Vekk i morgen n = 51	Curamed n = 52	Placebo n = 45	Vekk i morgen n = 51	Curamed n = 52	Placebo n = 45	Vekk i morgen n = 51	Curamed n = 52	Placebo n = 45		
Halssmerter	50	47	43	10	16	24	40	31	19	0,003	0,03
Hoste	39	30	29	19	15	23	20	15	6	0,01	0,03
Snue	24	28	25	12	15	16	12	13	9	Ikke-signifikant	Ikke-signifikant
Nesetetthet	28	27	32	17	16	18	11	11	14	Ikke-signifikant	Ikke-signifikant
Hodepine	27	24	19	3	3	6	24	21	13	Ikke-signifikant	Ikke-signifikant
Heshet	27	25	26	7	7	13	20	18	13	Ikke-signifikant	Ikke-signifikant
Feberfølelse	24	19	19	2	2	3	22	17	16	Ikke-signifikant	Ikke-signifikant
Sykmeldt	11	6	10	3	5	5	8	1	5	Ikke-signifikant	Ikke-signifikant

## Litteratur

1. Hjortdahl P. To treat or not to treat? That's the question! Managing the patient with acute sore throat. Workshop «Treatment of acute infections of the respiratory tract in primary health service». Oslo: Statens legemiddelverk, 1995.
2. Hjortdahl P, Halstensen A, Høyby EA et al. Differensialdiagnostiske utfordringer ved betahemolytiske streptokokkinfeksjoner. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1990; 110: 2634–7.
3. Zwart S, Sachs APE, Ruijs GJHM 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.
4. Tzipori S, Robertson D, Chapman C. Remission of diarrhoea due to cryptosporidiosis in an immunodeficient child treated with hyperimmune bovine colostrum. *Clin Res Ed* 1986; 293: 1276–7.
5. Aabakken L. Bovint kolostrum ved akutt faryngitt? En placebokontrollert studie. *Norg Apot Tidsskr* 1990; 22: 535–8.
6. Stephan W, Dichtelmuller H, Lissner R. Antibodies from colostrum in oral immunotherapy. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28: 19–23.
7. Petersen W, Campbell B. Use of protective principles in milk and colostrum in prevention of disease in man and animals. *Lancet* 1955; 75: 494–6.
8. Aniansson G, Andersson B, Lindstedt R et al. Anti-adhesive activity of human casein against *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*. *Microb Pathog* 1990; 8: 315–3.
9. Howard CJ, Clarke MC, Brownlie J. Protection against respiratory infection with bovine virus diarrhoea vira by passively acquired antibody. *Vet Microbiol* 1989; 19: 185–203.
10. Uhari M, Kontiokari T, Kosbela M et al. Xylitol chewing gum in prevention of acute otitis media, double-blind, randomised trial. *BMJ* 1996; 313: 1180–4.
11. Mossad SB, Macknin ML, Medendorp SV et al. Zinc gluconate lozenges for treating the common cold. *Ann Intern Med* 1996; 125: 81–8.
12. Hayden FG, Diamond L, Wood PB et al. Effectiveness and safety of intranasal ipratropium bromid in common colds. *Ann Intern Med* 1996; 125: 89–97.
13. Little P, Williamson I, Warner G et al. Open randomised trial of prescribing strategies in managing sore throat. *BMJ* 1997; 314: 722–7.