Evidence-Based Richtlijnen

voor 5 acute problemen in de kindergeneeskunde:

Bronchiolitis

Acuut astma

Laryngitis subglottica

Epileptische aanvallen/ status epilepticus > 1 maand

Dehydratie

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)

Gefinancierd door Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

Inhoudsopgave

Samenstelling werkgroep

Hoofdstuk 1: Methoden Evidence-Based Richtlijnontwikkeling 5

1.1 Inleiding 5
1.2 Doel 5
1.3 De onderwerpen 5
1.4 Maken van conceptrichtlijnen en knelpunten indentificeren 5
1.5 Evidence rapporten en methodologische kwaliteit van studies 6
1.6 Totstandkoming van de aanbevelingen 7
1.7 Afstemming 7
1.8 Juridische betekenis van de richtlijnen 7
1.9 Herziening 7

Hoofdstuk 2: Resultaten: De Richtlijnen 8

2.1 Acuut astma bij kinderen 8
2.2 Bronchiolitis 15
2.3 Laryngitis Subglottica 17
2.4 Epileptische aanvallen/ status epilepticus leeftijd, lft. > 1 maand 23
2.5 Dehydratie 27

Hoofdstuk 3: Resultaten: Knelpuntenanalyse, uitgangsvragen, literatuuroverzichten, overige overwegingen en aanbevelingen 32

3.1 Acuut astma 32
3.1.1 Ipratropium toevoegen? 32
3.1.2 Voorzetkamer of vernevelaar? 39
3.1.3 Luchtwegverwijders bij ernstig astma; continu of intermitterend? 47
3.1.4 Dosering van ß2 sympaticomimetica bij acuut astma 51
3.1.5 Dosering en duur behandeling prednison 61
3.1.6 Magnesiumsulfaat 68

3.2 Bronchiolitis 81
3.2.1 Neustoilet? 81
3.2.2 Hypertoon zout verneveling? 83
3.2.3 Adrenaline verneveling en dexamethason oraal 85
3.2.4 Opname indicatie ter preventie apneu risico 87
3.2.5 Opname-indicatie: sat < 92% of 95%? 92

3.3 Laryngitis Subglottica 98
3.3.1 Dexamethason oraal of Pulmicort verneveling? 98
3.3.2 Dosering en doseringsfrequentie dexamethason 107

3.3.3 Adrenaline verneveling 121
3.3.4 Westleyscore; een valide meetinstrument? 123

3.4 Epileptische aanvallen / status epilepticus, lft > 1 maand 128
3.4.1 Diazepam rectaal of midazolam buccaal? 128

3.5 Dehydratie 141
3.5.1 Borstvoeding in eerste fase van (orale) rehydratie naast ORS? 141
3.5.2 Ringer's lactaat of NaCl 0,9% voor herstel weefselperfusie? 146
3.5.3 Vochtdeficit als ORS terug in 4, 6 of 12 uur? 149
3.5.4 Vochtdeficit obv % dehydratie of vast deficit per categorie? 149
3.5.5 Vaatvulling initieel 40 of 60 ml/kg? Wanneer IC inschakelen? 150
3.5.6 Suppletie bij convulsies: hoe snel /waarmee suppleren? 150
3.5.7 Altijd diagnostiek doen? Lab bij > 10 % dehydratie / shock 151

Samenstelling Werkgroep

Samenstelling kernwerkgroep

- Mw. drs. C.C. de Kruiff, Emma Kinderziekenhuis/ AMC Amsterdam, projectleider
- Mw. dr. N. Boluyt, kinderarts, Emma Kinderziekenhuis/AMC Amsterdam, projecteigenaar

Samenstelling werkgroep

Academisch werkende kinderartsen

- Hr. prof. dr. E.H.H.M. Rings — Beatrix kinderkliniek / UMCG; Groningen
- Mw. drs. B.C.M.Timmers — Wilhelmina Kinderziekenhuis; Urecht
- Hr. drs. J. Fuijkschot — UMCN; Nijmegen
- Mw. dr. R.N. van der Plas — LUMC; Leiden, later VUMC, Amsterdam
- Hr. dr. D.A. van Waardenburg — MUMC; Maastricht
- Mw. dr. R. Oostenbrink — SKZ; Rotterdam
- Hr. dr. E.G. Haarman — VUMC; Amsterdam

Niet academisch werkende kinderartsen

- Mw. drs. J. Bekhof — Isala Ziekenhuis, Zwolle
- Mw. drs. C.M. Walhof — Rijnstate Ziekenhuis, Arnhem
- Hr. drs. M.H. Jonkers — Amphia Ziekenhuis, Breda
- Hr. drs. G. Brinkhorst — Medisch Centrum Alkmaar, Alkmaar
- Hr. dr. J.A.M. Widdershoven — Jeroen Bosch Ziekenhuis, Den Bosch
- Mw. drs. N. Dors — Catharina ziekenhuis Eindhoven
- Mw. drs. C.A. Lasham — Tergooiziekenhuizen, Blaricum, Hilversum

Vertegenwoordigers van verenigingen, NVK Secties

- Hr. dr. B.J. Thio — Sectie Kinderlongziekten (SKL)
- Hr. dr. D.A. van Waardenburg — Sectie Intensive Care bij Kinderen (SICK)
- Hr. dr. H. Stroink — Ned. Vereniging voor Kinderneurologie (NVKN)
- Mw. drs. E. Dorresteijn, Hr. J. Groothoff[Cd1] — Sectie Kindernefrologie

Stichting Spoedeisende Hulp Bij Kinderen

- Hr. dr. N.M. Turner — APLS vertegenwoordiging

Met dank aan onderstaande kinderartsen voor het kritisch doorlezen en becommentariëren van een aantal richtlijnen [Cd2]

Hr. Prof.dr. P.L.P. Brand, Mw. drs. M. L. Brouwer, Dhr. dr. B. van Ewijk, Dhr. dr. F.G.H. Versteegh, Mw. dr. S.W.J. Terheggen, Hr. dr. J.E. Hendriks, Hr.dr. M. de Hoog, Hr. dr. J.B.M. van Woensel, Hr dr. M.C.J. Kneyber, Mw. dr. H. Heijboer, Mw. dr. J.F. Niermeijer

Hoofdstuk 1. Methoden Evidence-Based Richtlijnontwikkeling

1.1 Inleiding

Kindergeneeskunde is een vak met een groot aantal acute presentaties en opnames. Momenteel zijn er geen landelijke evidence-based richtlijnen voor acute algemeen pediatrische problemen. Hierdoor ontstaan grote variaties in het diagnostische en therapeutische beleid en wordt niet altijd de meest optimale behandeling geboden. Er bestaat daarom grote behoefte in de kindergeneeskunde aan een meer uniform en met evidence onderbouwd beleid betreffende acute problemen.

In het EKZ/ AMC zijn in de periode 2002-2004 volgens voor de 25 meest voorkomende acute kindergeneeskundige problemen evidence-based richtlijnen ontwikkeld voor het diagnostische en therapeutische beleid in het eerste uur. Hiervoor werd gebruik gemaakt van 'best evidence': bestaande uit (internationale) evidence-based richtlijnen en systematische literatuuroverzichten. Slechts op de punten waar nog controverse over was werd aanvullend naar primaire studies gezocht. Andere Nederlandse academische en niet-academische opleidingsklinieken zijn geïnteresseerd in deze richtlijnen.
Met financiering van Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specilaisten (SKMS) is besloten om 5 van deze richtlijnen in 1 jaar tijd te actualiseren en landelijke gedragen richtlijnen te ontwikkelen volgens de EBRO (Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling) methode.

1.2 Doel

1. Het nationaal ontwikkelen en implementeren van 5 richtlijnen van acute kindergeneeskundige problemen in 1 jaar tijd.
2. Een format ontwikkelen waarmee in een beperkte tijd 5 richtlijnen voor de opvang van (acuut) zieke kinderen door de kinderarts ontwikkeld en geïmplementeerd worden in de Nederlandse ziekenhuizen.

1.3 De onderwerpen

De commissie Richtlijnen en indicatoren van de NVK heeft een prioritering van onderwerpen gemaakt waarvoor behoefte is aan een landelijke richtlijn. De 5 gekozen onderwerpen zijn: Bronchiolitis, Acuut Astma, Laryngitis Subglottica, Status Epilepticus en Dehydratie.

1.4 Maken van conceptrichtlijnen en knelpunten indentificeren

Voor de 5 kindergeneeskundige problemen werden concept richtlijnen gemaakt, waarbij de (best-evidence) richtlijnen van het Emma Kinderziekenhuis als uitgangspunt zijn genomen, eventueel aangevuld met bestaande nationale richtlijnen van relevante NVK secties. Aanvullend werd naar internationale evidence-based richtlijnen gezocht. Deze 5 conceptrichtlijnen werden naar de werkgroepleden gestuurd ter bespreking in hun ziekenhuizen. Op basis van deze conceptrichtlijnen werden controversen geïdentificeerd met betrekking tot het lokale beleid.

Tijdens een eerste werkgroepvergadering zijn alle controversen besproken en omgezet in uitgangsvragen (PICO's). Aangezien niet iedere uitgangsvraag door middel van literatuuronderzoek beantwoordt kan worden, werd per uitgangsvraag besloten of er al dan niet naar literatuur zou

worden gezocht of dat de formulering van aanbevelingen op basis van consensus binnen de werkgroep tot stand zou komen.

1.5 Evidence rapporten en methodologische kwaliteit van studies

De projectgroep zocht per uitgangsvraag op systematische wijze naar de literatuur en beoordeelde de studies op methodologische kwaliteit met de daarvoor beschikbare scorelijsten (www.cochrane.nl/ downloads). Aan elk artikel werd een mate van bewijskracht toegekend volgens onderstaande tabel 1. Er werd een samenvattend oordeel gegeven over de kwaliteit van de beschouwde evidence. Aan elke conclusie werd een niveau van bewijskracht toegekend volgens onderstaande tabel 2.

Tabel 1 Indeling van onderzoeksresultaten naar mate van bewijskracht:

	Interventie	**Diagnostisch accuratesse onderzoek**	**Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose***
A1	Systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiënt-controle onderzoek, cohort-onderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of patiënt-controle onderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen		

* Deze classificatie is alleen van toepassing in situaties waarin om ethische of andere redenen gecontroleerde trials niet mogelijk zijn. Zijn die wel mogelijk dan geldt de classificatie voor interventies.

Tabel 2 Niveau van bewijskracht van de conclusie op basis van het aan de conclusie ten grondslag liggend bewijs

	Conclusie gebaseerd op
1	Onderzoek van niveau A1 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
2	1 onderzoek van niveau A2 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	1 onderzoek van niveau B of C
4	Mening van deskundigen

1.6 Totstandkoming van de aanbevelingen

De werkgroepleden kregen voor de 5 richtlijnen de literatuuroverzichten per uitgangsvraag toegestuurd. Tijdens twee werkgroepvergaderingen werd per uitgangsvraag de beschikbare literatuur besproken.

Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijk bewijs vaak andere aspecten van belang, bijvoorbeeld: patiëntenvoorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties, veiligheid of kosten. Deze aspecten worden in het kopje 'Overige Overwegingen' besproken. De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van het beschikbare bewijs in combinatie met deze overwegingen.

1.7 Afstemming

De conceptrichtlijnen zijn aan alle relevante secties voorgelegd en de commentaren die hieruit zijn voortgekomen, zijn verwerkt tot de definitieve richtlijn. Ook is gezorgd voor afstemming met APLS, het werkboek Kinderlongziekten, het Nederlandse Kinderformularium en het Compendium Kindergeneeskunde, zodat op landelijk niveau overal dezelfde aanbevelingen voor deze 5 acuut kindergeneeskundige problemen worden gemaakt.

1.8 Juridische betekenis van de richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften maar wetenschappelijk onderbouwde en breed gedragen inzichten en aanbevelingen. Hieraan moeten zorgverleners voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Zorgverleners kunnen op basis van hun professionele autonomie afwijken van de richtlijn. De aanbevelingen zijn immers hoofdzakelijk gebaseerd op de 'gemiddelde patiënt'. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken moet dit echter beargumenteerd, gedocumenteerd en, waar nodig, in overleg met de patiënt worden gedaan.

1.9 Herziening

De richtlijnen dienen elke 3 jaar gereviseerd te worden. Dit zal in 2014 voor de eerste keer plaatsvinden. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijnen te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen als nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

Hoofdstuk 2: Resultaten: De Richtlijnen

2.1 Acuut astma bij kinderen

Index

Definitie
Eerste handelingen
Astmascore
Praktische handelingen bij acuut astma
Pathofysiologie
Differentiaal diagnose
Korte anamnese
Relevant lichamelijk onderzoek
Tekenen van ernstig astma
Tekenen van levensbedreigend astma
Aanvullend onderzoek
Vervolg handelingen
Risicofactoren voor ernstige exacerbaties
Overplaatsing naar een pediatrische IC
Bijlage 1: Medicatie dosering salbutamol continu iv
Bijlage 2: Definitie anafylaxie
Bijlage 3: Techniek van verneveling en gebruik van voorzetkamers

Definitie acuut astma / exacerbatie
Sterke toename van bronchusobstructie bij een astmapatiënt die niet verbetert na een paar giften van een bronchusverwijder door middel van inhalatie.

Eerste Handelingen:

Niet ABC stabiel	Bel anesthesist/ intensivist, volg APLS, geef zuurstof, infuus, prednison en zie verder onderstaand schema
Wel ABC stabiel?	Volg schema acuut astma en overweeg toepassing astmascore**.

Astma score (geadapteerd van Qureshi). Toepassing is niet verplicht
Instrument (niet gevalideerd) om te objectiveren en over te dragen hoe de vitale- en andere gerelateerde parameters van de patiënt zijn, en het effect van behandeling te kunnen evalueren.

	1 punt	2 punten	3 punten
AH-frequentie (x/min)			
2-3 jaar	≤ 34	35 - 39	≥ 40
4-5 jaar	≤ 30	31 - 35	≥ 36
6-12 jaar	≤ 26	27 - 30	≥ 31
> 12 jaar	≤ 23	24 -27	≥ 28
Saturatie (%)	> 95% zonder extra O_2	90-95% met extra O_2	< 90% met extra O_2
Auscultatie	Normaal of eindexpiratoir piepen	Expiratoir piepen	In- en expiratoir piepen, verminderd ademgeruis of beide
Intrekkingen	Geen of intercostaal	Inter- en subcostaal	Inter- en subcostaal, supraclaviculair
Dyspnoe	Praat in zinnen	Praat in korte zinnen	Woorden / kreunen
Totale astma score	**5 – 7 (mild)**	**8 – 11 (matig)**	**12 – 15 (ernstig)**

Praktische handelingen bij acuut astma

Geef bij een saturatie ≤ 94% zuurstof

Geef bij SpO2 > 94 % bronchusverwijding* met een voorzetkamer (juiste voorzetkamer/ techniek):

Salbutamol:	**Ipratropiumbromide** (min. 2 x geven icm salbutamol)**:**
4 -8 inhalaties à 100 µg	4 inhalaties à 20 µg

Geef bij SpO2 ≤ 94 % bronchusverwijding* met een vernevelaar met O_2 (juiste techniek):

Salbutamol:	**Ipratropiumbromide** (min. 2 x geven icm salbutamol)**:**
≤ 4 jr: 2,5 mg/dosis	≤ 4 jr: 0,25 mg/dosis
> 5 jr: 5,0 mg/dosis	> 5 jr: 0,5 mg/dosis

Bij (ernstig) benauwd kind dient zo frequent als nodig tot continu verneveld te worden

met salbutamol en (minimaal) tweemaal ipratropiumbromide bij de eerste inhalaties.

Na 1 à 2 maal inhaleren en onvoldoende effect: start laagdrempelig prednison (bij voorkeur drank)

1-2 mg/kg in 2dd gedurende 3-5 dagen (max 60 mg/dag)

Prednison voorkomt ook terugval. Indien 1e gift wordt uitgebraakt, opnieuw toedienen.

Bij verdenking anafylaxie (bijlage 2): **geef adrenaline i.m**. 0,01 mg/kg/dosis (tot 30 kg) max 0,3 mg

Overweeg magnesiumsulfaat iv na onvoldoende effect van 3 vernevelingen (astmascore nog ≥ 10).

40 mg/kg, in 15 minuten iv (max 2 gram)

Bij levensbedreigend astma / onvoldoende verbetering: start salbutamol continu iv

Zie bijlage medicatie doseringen en stop vernevelingen.

Pathofysiologie (in wisselende mate aanwezig);

1. Luchtwegontsteking, meestal allergisch bepaald. Bij het jonge kind vaak door een virale infectie geluxeerd.
2. Contractie van bronchiaal glad spierweefsel, oedeem en hypersecretie
3. Mucusplugging, met ventilatie-perfusie mismatch

Differentiaal diagnose
(NB: Bij kinderen < 1 jaar ontstaat ernstige dyspnoe meestal niet tgv astma!)
- Bronchiolitis / virale LWI met bronchusobstructief beeld
- Pneumonie
- Stemband dysfunctie
- Pneumothorax
- Longoedeem
- Aspiratie vreemd lichaam (pinda, speelgoed, maaginhoud)
- Anafylactische reactie (pinda)
- Anatomische afwijkingen (bv. tracheo- of bronchomalacie)
- Hyperventilatie, primair of secundair
- Atelectase

Korte anamnese
- Eerdere (IC)-opnames of EH-bezoeken
- Laatste prednison kuur
- Duur exacerbatie
- Gebruikte medicatie (techniek) en respons
- Uitlokkende factor? (expositie allergeen, (virale) infectie, roken thuis, andere aspecifieke prikkels?)

Relevant lichamelijk onderzoek (zie ook astmascore)
- Algemeen: AH, HF, SaO2, (RR), perifere circulatie, temperatuur.
- Respiratoire symptomen: dyspnoe (praten, gebruik van hulpademhalingsspieren) auscultatie
- Neurologische symptomen; onrust, bewustzijnsdaling

Tekenen van ernstig astma:
- Te kortademig om te eten of te spreken
- Intrekkingen en gebruik van hulpademhalingsspieren
- Ademfrequentie >50/minuut (2-5 jaar), >30/minuut (>5jaar)
- Polsfrequentie> 140/minuut
- Stille thorax

Tekenen van levensbedreigend astma:
- Verminderd bewustzijn/ geagiteerd gedrag
- (dreigende) uitputting
- Sterk verminderde ademarbeid, gasping
- Zuurstofsaturatie < 88% in lucht of zichtbare cyanose
- Stille thorax

Aanvullend onderzoek:
Geen routineonderzoek lab of X-thorax; alleen op indicatie

Vervolg handelingen:
<u>Overweeg opname in geval van:</u>
- Zuurstofsaturatie < 95%
- Langdurig beloop: beta2 mimetica inhalatie >8 dd gedurende 24-48 uur
- Onvoldoende verbetering op behandeling op SEH
- Exacerbatie of onvoldoende verbetering ondanks systemisch steroïden
- Bij 1 of meerdere risicofactoren

<u>Bij opname:</u>
- Houd zuurstofsaturatie boven de 94%
- Bij langdurige toediening van frequente doseringen salbutamol kalium controleren

Bij ontslag naar huis:

- Controleer juiste techniek en voorzetkamer
- Geef (schriftelijke) instructie over frequentie en dosering van medicatie
- Geef instructie over wanneer en hoe contact met een arts of verpleegkundig specialist dient te worden opgenomen (iha wanneer vaker dan à 3 uur luchtwegverwijders noodzakelijk zijn)
- Poliklinische afspraak

Risicofactoren voor ernstige astma exacerbaties:

- Therapie ontrouw
- 'Brittle asthma' = moeilijk controleerbaar / onvoorspelbaar snelle bronchusobstructie
- Ernstige bronchiale hyperreactiviteit
- Eerdere opname voor een ernstige exacerbatie
- Recente exacerbatie

Redenen voor overplaatsing naar een pediatrische IC:

- Uitputting en/of dreigende respiratoire insufficiëntie
- Ernstige dyspnoe zonder verbetering na 30-60 minuten adequate therapie
- Zuurstofsaturatie < 88%
- Intraveneuze toediening van ß-2 agonisten (salbutamol). Deze therapie kan wel voor overplaatsing gestart worden.
- Kunstmatige beademing.

Bijlage 1: Medicatie dosering salbutamol continu iv (conform kinderformularium):
1 mnd – 18 jaar: toedienen op intensive care onder monitorbewaking, controleer serumkalium in verband met risico op hypokaliemie. De noodzaak van een start oplaaddosis (15 µg/kg in 10 minuten iv toedienen) staat ter discussie, vooral indien al frequent verneveld is.
Onderhoudsdosering: 0,1 µg/kg/min continu iv;
Op geleide van de kliniek, tachycardie en arteriële bloedgas salbutamol ophogen à **10 min**.:

0.1-0.5 µg /kg/min: 0.1 µg/kg/min/stap
0.5-1.0 µg /kg/min: 0.2 µg/kg/min/stap
1.0-10 µg /kg/min: 0.5 µg/kg/min/stap

Bijlage 2. Definitie van anafylaxie.
Anafylaxie is waarschijnlijk indien aan één van de volgende 3 criteria is voldaan:

1. Acuut optredende klachten (minuten tot uren) met betrokkenheid van de huid en/of de slijmvliezen (bv. Urticaria, jeuk, 'flushing', zwelling lippen / tong / uvula) en tenminste één van de volgende criteria:
    a. Ademhalingsproblemen (bv dyspnoe, bronchospasmen, stridor, hypoxie)
    b. Cardiovasculaire problemen (bv hypotensie, collaps)
2. Twee of meer van de volgende criteria, snel optredend na expositie aan een aannemelijk allergeen bij deze patiënt (minuten tot uren)
    a) Betrokkenheid van de huid of slijmvliezen (bv urticaria, jeuk, 'flushing', zwelling lippen/ tong / uvula)
    b) Ademhalingsproblemen (bv dyspnoe, 'wheeze' / bronchospasmen, stridor, hypoxie)
    c) Cardiovasculaire problemen (bv. hypotensie, collaps)
    d) Persisterende gastro-intestinale symptomen (bv krampende buikpijn, braken)
3. Hypotensie na expositie aan een bekend allergeen (minuten tot uren)

Bijlage 3: Techniek van verneveling en voorzetkamers
Hoe moet u inhaleren met een vernevelaar?

- Altijd met 100 % zuurstof als aandrijfgas vernevelen; flow 8 l/min. (altijd 8l ivm druppelgrootte)
- Maximaal 10 minuten vernevelen, daarna is er geen effectieve / goede druppelgrootte meer aanwezig in de nevel.
- Het minimale vernevelvolume is 4 ml, zn aanvullen met NaCl 0,9%.
- Gebruik tot ongeveer 4 jaar een kapje met expiratiegaten. Zorg dat het kapje goed aangedrukt wordt over mond en neus.
- Gebruik vanaf 4 jaar een mondstukje. Plaats het mondstuk tussen de tanden en omsluiten met de lippen let er op dat de tong de inademopening niet afsluit.
- Zorg dat de patiënt rechtop zit met het hoofd iets achterover (de mond moet leeg zijn)
- Houd de vernevelaar rechtop voor een gelijkmatige nevel. Let op dat de vloeistofspiegel horizontaal is. Zorg dat de slang goed vastzit aan de vernevelaar.
- Laat rustig door de mond ademen. Geef instructie aan een coöperatieve patient om af en toe een keer langzamer en dieper in te ademen, dan komt er nog meer medicijn in de longen.
- Praat niet tijdens het vernevelen. Als er een korte pauze nodig is, zet dan de flowregelaar even uit.
- Blijf tijdens het vernevelen regelmatig de techniek controleren of geef hier opdracht toe!

Hoe moet u inhaleren met een voorzetkamer?

- Schudt de dosis-aerosol voor gebruik en verwijder de beschermdop

- Bij gebruik van een nieuwe dosis aerosol of als de aangebroken dosis aerosol twee weken niet gebruikt is, spuit dan eerst twee puffjes in de lucht
- Plaats de dosis aerosol met de opening naar beneden in de de voorzetkamer.
- Laat de patient rechtop zitten of staan met het hoofd iets achterover (de mond moet leeg zijn)
- Plaats bij de (coöperatieve) patiënt vanaf ongeveer de leeftijd van 4 jaar het mondstuk van de voorzetkamer tussen de tanden en sluit de lippen om het mondstuk.
- Of plaats bij de jonge en/of niet coöperatieve patient het kapje over neus en mond, zorg dat het masker goed aansluit op het gezicht!
- Breng het voorgeschreven medicijn in de voorzetkamer, niet meer dan één puff tegelijk. Let op: de medicatie blijft na de puff 20 seconden in de voorzetkamer en slaat dan neer
- Adem rustig in en uit door de voorzetkamer. Bij kinderen > 12 jaar is vijf keer voldoende. Kinderen die ernstig benauwd zijn moeten vijf tot tien keer rustig in- en uitademen. Het klepje van de voorzetkamer moet zichtbaar heen en weer bewegen
- Herhaal de handelingen als er meerdere doses geïnhaleerd moeten worden.

Schoonmaken voorzetkamer: in het ziekenhuis
Voorzetkamers die gebruikt zijn bij een patiënt in het ziekenhuis kunnen het beste meegegeven worden met de patiënt vanuit het oogpunt van hygiëne en veiligheid. Volgens de richtlijn van de WIP (Werkgroep Infectie Preventie) zou de voorzetkamer in het ziekenhuis na elk gebruik moeten worden afgespoeld met lauw water en vervolgens worden gereinigd, gedesinfecteerd met alcohol 70% en aan de lucht moeten worden gedroogd. De alcohol is in staat is om vegetatieve micro-organismen en veel virussen binnen de inwerktijd te doden. Er is echter in de praktijk onvoldoende garantie dat schoonmaken altijd volledig volgens deze richtlijn wordt uitgevoerd, waardoor het advies van de WIP is om in het ziekenhuis de voorzetkamer alleen patiëntgebonden te gebruiken.

Schoonmaken voorzetkamer: thuis
Maak de voorzetkamer schoon bij de 1^{e} ingebruikname en daarna 1 keer per week:
- Verwijder eerst de dosis aerosol
- Haal de voorzetkamer uit elkaar en maak schoon in lauwwarm water met afwasmiddel , niet afspoelen met water.
- Laat de voorzetkamer drogen aan de lucht op een schone theedoek, dus niet droogwrijven!
- Statische elektriciteit: Bij het gebruik van een plastic voorzetkamer kan de wand hiervan statisch geladen worden. Hierdoor slaat het medicijn op de wand van de voorzetkamer neer. Dan is het rendement van inhaleren verlaagd. Om de statische lading te vermijden is het belangrijk plastic voorzetkamers minstens 1 keer per week schoon te maken zoals beschreven. Niet föhnen of op de verwarming drogen en zeker niet in de vaatwasser doen!
- De metalen nebuhaler en de nieuwe generatie aerochambers hebben geen problemen met statische lading.
- Voorzetkamers op de SEH dienen uiteraard na elke patiënt gereinigd te worden.

Soorten voorzetkamers:
De keuze van een voorzetkamer voor een kind hangt af van de leeftijd:
- 0-4 jaar en de niet coöperatieve patiënt : een dosis-aerosol met voorzetkamer en een passend baby- of kindermasker
- vanaf ongeveer 4 jaar jaar: voorzetkamer met mondstuk (als kind bewust door de mond kan ademen)
Er is onvoldoende evidence om onderbouwd advies te kunnen geven over 1 dosis-aerosol in combinatie met 1 voorzetkamer, wanneer de klinische effectiviteit als maat aangehouden wordt. Wel is er bewijs bij kinderen dat inhalatie met een combinatie van dosis-aerosol en voorzetkamer voordeel biedt boven de inhalatie van een dosis-aerosol zonder voorzetkamer.

Factoren bij het voorschrijven van een dosis-aerosol en voorzetkamer voor gebruik thuis:

- Is het kind in staat om de juiste techniek van inhalatie toe te passen
- Is de handzaamheid en de afmeting van voorzetkamer zodanig dat deze gemakkelijk meegenomen en gebruikt gaat worden?
- Welke voorkeur hebben kind en ouders zelf ten aanzien van de verschillende voorzetkamers
- Indien uit technisch oogpunt en gebruiksvriendelijkheid meerdere opties in aanmerking komen dient het middel met de laagste kostprijs voorgeschreven te worden.

Bronchiolitis

Index

Definitie
Eerste handelingen
Pathofysiologie
Verwekkers
Differentiaal diagnose
Anamnese
Lichamelijk onderzoek
Aanvullend onderzoek
Opname indicaties
Complicaties
Apnoerisico
Risicofactoren voor gecompliceerd beloop
Geassocieerde factoren voor risico op opname
Verdere behandeling
Druppel-contactisolatie
Mogelijke toekomstige interventies

Definitie
Bronchiolitis is een acute (virale) lage luchtweginfectie met ontsteking en obstructie van de kleine luchtwegen, voornamelijk bij kinderen onder de 2 jaar, meestal in het herfst- en winterseizoen, vaak in aansluiting op een bovenste luchtweginfectie .

Eerste handelingen
Indien ABC niet stabiel, bel de intensivist/anaesthesist en volg APLS
Bij saturatie ≤ 92% op de SEH: zuurstof geven

Pathofysiologie
Bij bronchiolitis is sprake van inflammatie in de bronchioli en oedeem van de (sub)mucosa, necrose en verlies van trilhaarcellen en veel mucusproduktie. Hierdoor ontstaat verminderde sputumklaring, airtrapping, atelectase, verminderde gasuitwisseling en shunting.

Verwekkers:
Respiratoir syncytieel virus (RSV), rhino- (para)influenza, adeno-, corona- en humaan metapneumovirus.

Differentiaal diagnose
- Pulmonaal: pneumonie, piepen bij virale infectie, astma, anatomische afwijking van de bronchiaalboom, corpus alienum, pseudocroup, kinkhoest,
- Cardiaal: congenitale hartafwijking, myocarditis, decompensatio cordis
- Gastro-intestinaal: gastro-oesofageale reflux met aspiratie
- Systemisch: sepsis, cystische fibrose

Anamnese
- Hoest, rinorroe 2-5 dagen, piepende AH, apneu
- Koorts
- Verminderde intake en mictie
- Onrust, minder alert

Check risicofactoren (zie onder)

Lichamelijk onderzoek

- Vitale parameters (AH, Sat, HA, (RR), Temp,) , tekenen van dehydratie
- Aspect van de ademhaling: apneu, rhinitis, neusvleugelen, intrekken, gebruik van hulpademhalingsspieren, hyperexpansie thorax, meebewegen van hoofd ("bobbing") bij de ademhaling
- Auscultatie: verlengd expirium, piepen, crepitaties
- Palpabele lever / milt bij hyperinflatie, perifere pulsaties
- Bewustzijnsdaling

Aanvullend onderzoek

- Diagnose wordt ***klinisch*** gesteld!
- Nasopharyngeaal aspiraat (alleen indien aantonen verwekker van belang voor klinisch handelen en/of organisatie afdeling ivm isolatie)
- X-thorax: draagt niet bij (hyperinflatie, infiltratieve afwijkingen en atelectasen kunnen voorkomen).

Opname indicaties

- Zuigeling met agitatie / onrust of verminderde alertheid (cave hypoxie)
- Ademhalingsfrequentie ≥ 50/min. in combinatie met andere risicofactoren
- Bij persisterende saturatie (in kamerlucht):
  ≤ 92%: opname en zuurstof geven
  93-94%:overweeg opname, afh. van klinische situatie en sociale omstandigheden
  ≥ 95%: is geen aparte opname indicatie
- (dreigende) dehydratie / onvoldoende intake (< 50%)
- Apneu risico of andere risicofactoren voor gecompliceerd beloop

Complicaties

- Respiratoire insufficiëntie waarvoor beademing
- Apneus (m.n. < 2 maanden met risicofactoren); zie 'apneurisico'
- Bacteriële superinfectie
- SIADH

Apneu risico

In verband met het risico op apneu's bij jonge zuigelingen met een virale luchtweginfectie* / bronchiolitis en (meerdere) risicofactoren, dient afhankelijk van een persoonlijke risico-inschatting opname overwogen te worden.

- Indien er anamnestisch aanwijzingen zijn voor apneus kind altijd opnemen.

Risicofactoren voor het optreden van apneus kunnen zijn:

- Jonge kinderen (< 2 maanden)
- Ex-prematuriteit (geboren < 37 wk, postconceptionele lft. < 48 wk)
- Co-morbiditeit, met name van de tractus respiratorius
- Onderliggend neurologische problemen, mn hypotonie

*Het vóórkomen van apneus is met name bij RSV onderzocht (incidentie 1,2% tot 23,8%), maar kan ook bij andere (virale) verwekkers optreden.

Risicofactoren voor gecompliceerd beloop

- Postconceptionele leeftijd < 48 wk, met name icm met bovenstaande risicofactoren.
- Prematuriteit < 34 weken
- Kinderen met longafwijkingen (BPD, Cystische fibrose)
- Congenitale hartafwijking
- Immuundeficiëntie

- Syndroom van Down

Geassocieerde factoren voor risico op opname

- Roken in huis is geassocieerd met een hoger risico op ziekenhuisopname
- Het geven van borstvoeding is geassocieerd met een kleiner risico op ziekenhuisopname.

Verdere behandeling

- Neustoilet:
  Alleen zo nodig (bij obstructie neus): Spoelen met NaCl 0,9%: 0,5-1,0 ml, eventueel uitzuigen
  Indien geen effect: zo nodig Xylometazoline* Dosering: 3 mnd-2 jr: 0.025% 4dd 1 gtt in elk neusgat, max 7 dagen. * Xylometazoline < 2 jaar off label. Bijwerkingen tachycardie, neusbloedingen, hypertensie
- Proefverneveling salbutamol / ipratropiumbromide: Indien niet effectief: stop vernevelen.
- Sondevoeding: Bij onvoldoende intake, (dreigende) dehydratie: vocht en voeding via sonde.

NB Corticosteroïden po, iv of inhalatie als monotherapie zijn *niet* effectief gebleken bij RSV bronchiolitis. DNase is *niet* effectief gebleken bij RSV bronchiolitis.

Druppel/contact-isolatie:

Bij opname van een patiënt met verdenking op een virale bronchiolitis dient druppel/contact-isolatie te worden toegepast; dat wil zeggen dat de patiënt op een eenpersoonskamer verpleegd moeten worden of eventueel samen met andere RSV-patiënten. Personen die de kamer in gaan dienen een goed sluitend mond- en neusmasker te dragen en een schort en handschoenen bij contact met de patiënt.

Mogelijke toekomstige interventies:

- Hypertoon zout

Veelbelovende interventie. De nationale klankbordgroep is tot de conclusie gekomen dat het nog te vroeg is om deze behandeling aan te bevelen voor behandeling op de SEH en wacht nieuwe trials af.

- Dexamethason oraal en adrenaline verneveling

De combinatiebehandeling van dexamethason oraal en adrenaline verneveling bij kinderen met bronchiolitis lijkt veilig en effectief in het voorkomen van ziekenhuisopnames en sneller herstel van symptomen in de Noord-Amerikaans setting. Hoewel deze interventie veelbelovend lijkt is de nationale klankbordgroep tot de conclusie gekomen dat het nog te vroeg is om deze behandeling aan te bevelen.

Laryngitis Subglottica

Index

Definitie
Eerste handelingen
Westley Croup score
Vervolghandelingen
Pathofysiologie
Verwekkers
Epidemiologie
Differentiaal diagnose
Anamnese
Lichamelijk onderzoek
Aanvullend onderzoek
Indicatie voor opname
Overleg met een afdeling voor kinderintensive care
Druppel/contact-isolatie
Bij ontslag
Bijlage 1: Klinische symptomen van epiglottitis en laryngitis subglottica

Definitie

Laryngitis subglottica is een (virale) hoge luchtweginfectie door slijmvliesontsteking van een deel van de trachea, die zich kenmerkt door een blafhoest, inspiratoire stridor, heesheid en dyspnoe.

Eerste handelingen

ABC en D stabiel?

- Nee: bel intensivist/anaesthesist en KNO-arts; volg APLS en schema Westleyscore > 5
- Ja: bepaal de aard van de (inspiratoire) stridor en probeer een werkdiagnose te stellen en ga naar vervolghandelingen. NB: Zuurstofbehoefte bij laryngitis subglottica is een alarmsignaal.

Westley Croup Score

Kenmerk	Aantal punten per kenmerk					
	0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
Intrekkingen	geen	mild	matig	Ernstig		
Stridor	geen	met stethoscoop en/of bij opwinding	zonder stethoscoop en/of in rust			
Cyanose (SpO_2 < 92%)	Geen				bij opwinding	in rust
Bewustzijn	normaal					verminderd
Ademgeruis	normaal	afgenomen	sterk afgenomen			

Vervolghandelingen bij laryngitis subglottica: Volg beleid aan de hand van de Westleyscore/ernst

Mate van ernst Westleyscore	Symptomen	Beleid
Mild 0 – 2	Incidenteel blafhoest, geen of milde stridor in rust, geen of milde intrekkingen	Bij Westleyscore ≤ 5* ➢ Overweeg **dexamethasondrank** ** **0,15 tot 0,6 mg/kg** (max 15 mg) in een enkele gift.*** ➢ Afhankelijk van ernst en thuissituatie naar huis of observatie (≥ 2 uur)
Matig 3 – 5	Frequent blafhoest, hoorbare stridor in rust, intrekkingen in rust, geen distress of agitatie	
Ernstig 6 – 11	Frequent blafhoest, evidente stridor in rust, intrekkingen, ernstige distress en agitatie	Bij Westleyscore > 5 ➢ Breng omgeving en kind tot rust, minimale interventie; dwz geen invasieve diagnostiek / behandeling tenzij strict nodig. ➢ Geef **dexamethasondrank 0.6 mg/kg** ** (max 15 mg) in een enkele gift. ➢ Overweeg **adrenaline verneveling 5 mg 1:1000** **Bij Westleyscore > 7: geef adrenaline**; er is dan ook sprake van zuurstofbehoefte en/of een verlaagd bewustzijn. Adrenaline kan dan intubatie uitstellen of afwenden ➢ Minimaal 2 uur observeren en kliniek objectiveren door middel van Westleyscore. ➢ Overweeg z**uurstoftoediening** bij O2sat < 95%, maar niet als agitatie hierdoor toeneemt; dan evt. 'blow by' zuurstof geven door zuurstofslang bij neus /mond te houden
Dreigend respiratoir falen 12 – 17	Blafhoest, hoorbare stridor in rust (minder dan bij ernstige vorm), intrekkingen, lethargie/uitputting/verminderd bewustzijnsniveau	

Dexamethason p.o kan al vanaf 1 uur na gift werken; in het algemeen binnen 2-4 uur, met lange halfwaardetijd
Adrenaline werkt max. 2 uur

*** Bij een Westleyscore ≤ 2:** Dexamethason biedt bewezen voordeel met betrekking tot de noodzaak tot terugkeer naar het ziekenhuis (NNT = 12.6 (95% BI 8–13), economische kosten en symptoomscores op de 1e dag na behandeling, en daarmee gerelateerde stress en slaaptekort van ouders en kinderen (Nivo A1/1).

**** Budesonide verneveling 2 mg:** Equivalent (Nivo A1/1), kan gebruikt worden als orale toediening van dexamethasondrank niet mogelijk is, of samen met adrenalineverneveling (zodat je geen dexamethasondrank hoeft te geven bij ernstige dyspnoe).

*****Dexamethason 0,15 mg/kg:** Is mogelijk vergelijkbaar effectief (Nivo B2) aan de dosering van 0,6 mg/kg.

Pathofysiologie:
Zwelling larynx- en tracheamucosa, net onder stembanden, door ontsteking en oedeem.

Verwekkers:
Meestal parainfluenza (75%), of respiratoir syncytiaalvirus (RSV), humaan metapneumovirus (hMPV), influenza-, adeno- en coronavirus, Mycoplasma pneumoniae

Epidemiologie:
Meestal bij kinderen < 6 jaar; met name tussen ½ - 3 jaar, maar kan ook bij tieners voorkomen. Jongens vaker aangedaan dan meisjes. Vaker in herfst- en wintermaanden.

Differentiaal diagnose van de (acute) inspiratoire stridor (zie ook bijlage 2)
Bij een bovenste luchtwegobstructie is er sprake van een vernauwing in de luchtwegdiameter buiten de thoraxholte, zich uitend in een (inspiratoire) stridor en/of blafhoest. Een zowel in- als expiratoire stridor duidt op een ernstige vernauwing op glottisniveau of op een obstructie op de overgang extra-intrathoracaal of zelfs lager.

Infectieus:
- Epiglottitis
- Acute bacteriële laryngotracheitis
- Virale laryngotracheïtis-bronchitis
- Tonsillitis of peritonsillair abces
- Retrofaryngeaal abces

Aspiratie:
- Corpus alienum

Allergie:
- Angioneurotisch oedeem

Anatomisch- of functionele afwijkingen (= aangeboren of verworven) waarbij bijv. superinfectie:
- Congenitaal functioneel, bv stemband parese of -paralyse, laryngo-of tracheomalacie)
- Congenitaal anatomisch, bv trachearing, hemangiomen, larynx-of tracheaweb, compressie van buitenaf (schildklier, slokdarm of lymfoom), vaatring
- Verworven, bv stemband parese of –paralyse, postintubatieletsel (granulomen, stenose), trauma, (chronische) aspiratie, inhalatie hete lucht

Anamnese
- Voorgeschiedenis: prematuriteit, blafhoest, eerder stridoreus, allergieën (angio-oedeem), intubatie?
- Ontstaan: acuut (enkele uren) / chronisch (enkele dagen)
- Aard van stridor : (luid) / expiratoir (piepen)
- Aspiratie: corpus alienum, inhalatie etsende stoffen, brand / rook?
- Keelpijn / heesheid / slikken / kwijlen / hoe en wanneer voor het laatst gedronken?
- Wat hebben de ouders / huisarts al gedaan: interventie / medicatie
- Familie anamnese: andere kinderen / ouders met pseudocroup in VG of nu ziek
- Vaccinatie status: Haemophilus Influenza type B?

Lichamelijk onderzoek
Bij verdenking op een (ernstig) bedreigde bovenste luchtweg/ verdenking epiglottitis, is in de keel kijken gecontraindiceerd! Interventies en handelingen die tot meer onrust kunnen leiden, zoals aspecten van het lichamelijk onderzoek, zijn ook gecontraindiceerd.
- AH, HF, SaO2, Westleyscore, temp en RR alleen op indicatie.
- Houding (voorover gebogen?), heesheid stem, speekselvloed/kwijlen, slikken

- Respiratoire symptomen: blafhoest, in- en/of expiratoire stridor, dyspnoe (mogelijkheid tot praten, hulpademhalingspieren) auscultatie (kwaliteit ademgeruis, bijgeluiden).
- Neurologische symptomen: onrust, bewustzijn, kan patient praten, hoesten, slikken?

Aanvullend onderzoek
Hier is geen indicatie voor. Bij twijfel over de diagnose of ernstige/ persisterende of recidiverende problematiek dient een scopie overwogen te worden.

Indicatie voor opname

Absoluut:
- Significante dyspnoe, intrekken en / of stridor in rust die langer dan 2-4 uur na behandeling met dexamethason recidiveert of persisteert.
- Onrust
- Persisterende zuurstofbehoefte (transcutane saturatie <95%)

Relatief:
- Patiënt is niet (makkelijk) in staat naar het ziekenhuis terug te keren
- Verzorgers zijn niet in staat om kind adequaat te observeren
- Significante angst / stress bij ouders
- Terugkerende bezoeken aan SEH
- Voorgeschiedenis met respiratoïre insufficiëntie bij laryngitis

Overleg met een afdeling voor kinderintensive care wordt geadviseerd bij
- Persisterende Westleyscore van ≥ 11
- Dreigende respiratoire insufficiëntie / persisterende lage saturaties < 95% / hoge zuurstofbehoefte
- Verlaagd bewustzijn en/of uitputting
- Onvoldoende tot geen reactie op corticosteroïden na 2-4 uur.
- Noodzaak tot vernevelen adrenaline ≥ 2x binnen 1 uur.

Druppel/contact-isolatie
Bij opname van een patiënt met verdenking virale laryngitis subglottica dient druppel/contact-isolatie te worden toegepast; dat wil zeggen dat de patiënt op een eenpersoonskamer verpleegd moeten worden of eventueel samen met andere patiënten met dezelfde verwekker. Personen die de kamer ingaan dienen een goed sluitend mond- en neusmasker te dragen, en een schort en handschoenen bij contact met de patiënt.

Bij ontslag:
Wanneer het kind naar huis ontslagen kan worden moet aan ouders uitgelegd worden:
- Het self limiting karakter van de aandoening
- Indien de stridor langer dan een week blijft bestaan: contact opnemen met de huisarts.
- Bij toename van klachten contact opnemen met SEH voor overleg.
- Bij ernstige toename van klachten (ernstige benauwdheid, cyanose, agitatie): 112 bellen
- Zo nodig kan na onvoldoende respons na 24-48 uur een 2^{e} gift dexamethason overwogen worden, in de praktijk blijkt dit meestal niet nodig.
- Stomen heeft geen meetbaar positief effect laten zien in studies

Bijlage 1: klinische symptomen van epiglottitis en laryngitis subglottica

	Epiglottitis	**Laryngitis subglottica**
Pathofysiologie	Supraglottische obstructie	Subglottische obstructie
Stridor	Zacht en hoog	Luid
Blafhoest	Afwezig	Aanwezig
Slikklachten / speekselvloed	Aanwezig	Afwezig
Algemeen ziek zijn	Koortsend ziek	Gering, BLWL
Stemverandering	Gedempt	Hees
Koorts	Aanwezig	Subfebriel
Houdingsvoorkeur	Rechtop, iets voorover Zit meestal stil	Geen voorkeur Bewegingsonrust

2.4 Epileptische aanvallen / status epilepticus, lft > 1 maand

Index

Definitie
Eerste handelingen
Oorzaken volgens de classificatie van status epilepticus (SE)
Differentiaal diagnose
Anamnese
Lichamelijk onderzoek
Laboratorium onderzoek
Overige diagnostiek
Valkuilen
Vervolg praktische handelingen
Aanvullingen bij de medicamenteuze behandeling
Bijlage 1: non convulsieve status epilepticus

Definitie

Een epileptische aanval:
Een tijdelijk optreden van symptomen door een abnormale excessieve of synchrone activiteit in de hersenen.

Status epilepticus: definitie
Een epileptische aanval die langer duurt dan 30 minuten of 2 of meer epileptische aanvallen zonder terugkeer van bewustzijn. Traditioneel wordt 30 minuten aangehouden.
Praktisch gezien moet elke aanval die langer dan 5 minuten duurt of 2 of meer aanvallen zonder volledig herstel van bewustzijn beschouwd worden als een status epilepticus. Deze langer durende aanvallen (> 5 min.) zijn steeds moeilijker te couperen. De kans op spontaan stoppen neemt sterk af naarmate de aanval langer duurt. Er wordt onderscheid gemaakt tussen 2 vormen:

- De convulsieve status epilepticus
- De non-convulsieve status epilepticus; te verdelen in o.a. absence- en complex partiële status.

Eerste handelingen

1. Stabilisatie van de vitale functies (ABC) en tegelijkertijd toedienen eerste medicatie om de aanval te couperen (zie schema vervolg praktische handelingen).

Ademweg	Vrij? Cave aspiratie: patiënt in stabiele zijligging leggen (niet bij traumapatiënten); zuig mondkeelholte uit met dikke sonde. Plaats evt. een Mayotube.
Ademhaling	Saturatie ademfrequentie, thoraxexcursies, geef altijd 100% O2 via masker (zo mogelijk non-rebreathing masker met 10-15 l/min 100% O2). Masker en ballon klaar (laten) leggen. Start beademing bij onvoldoende oxygenatie en/of ventilatie(ook toepasbaar bij kaakklem). Ga zo nodig over tot intubatie (liefst nasotracheaal). Cave ontbrekende luchtwegprotectieve reflexen.
Circulatie	Controleer HF, pulsaties, capillary refill, RR Breng na toediening medicatie stap 1 (zie vervolg praktische handelingen) een infuus in indien aanval persisteert of indien patiënt ABC niet stabiel is. Geef bij hypotensie of tekenen van shock vaatvulling in de vorm van 20 ml/kg NaCl 0,9 % in 10 min. (zonodig 1x herhalen).

2. Er dient medicamenteus ingegrepen te worden bij een aanvalsduur vanaf 5 minuten. Praktisch betekent dit direct wanneer een arts een kind ziet tijdens een aanval. Zie: **Vervolg praktische handelingen**

3. Status epilepticus is geen diagnose. Opsporen en behandelen van de oorzaak is essentieel. Snel te behandelen oorzaken zijn hypoglycemie en electrolytstoornissen:
   - Controleer bedside glucose, indien hypoglycemie: glucose 10% 2 ml/kg als bolus IV**,** waarna onderhoudsinfuus glucose 5%.
   - Zorg voor een veneuze toegang en neem bloed af voor diagnostiek (zie diagnostiek)
   - Temperatuur, indien koorts geef paracetamol en pas koeling toe (ivm verhoogd zuurstof-en glucosegebruik in de hersenen bij koorts).

Let op de mogelijkheid van postictale uitputting, verwardheid en slaap (niet te verwarren met de non-convulsieve status epilepticus (zie bijlage 1)

Oorzaken volgens de classificatie van status epilepticus (SE)

Type	Definitie	Oorzaken en voorbeelden
Langdurige koortsstuipen	SE bij een kind met leeftijd tussen 6 maanden en 5 jaar tijdens een episode met koorts (temp. > 38 gr) niet veroorzaakt door een infectie van centraal zenuwstelsel (CZS)	Bij alle aandoeningen met koorts op de kinderleeftijd DD Dravet syndroom (SMEI)
Acuut symptomatisch	SE bij een voorheen neurologisch gezond kind, optredend binnen 1 week na hetontstaan van een acute aandoening van het CZS, tijdens metabole ontregeling of door intoxicaties	Trauma, bloeding, infarct, meningitis, encefalitis, abces, sepsis, hypoxie, electrolytstoornis, hypoglycemie, intoxicatie, drugs ontrekking van benzodiazepines of alcohol. Epilepsie, staken / slechte therapietrouw anti-epileptica of lage spiegels door braken bv. Gebruik verkeerde anti-epileptica.
Laat symptomatisch	SE zonder acute uitlokkende factor bij een kind dat bekend is met een aandoening van het CZS die langer dan 1 week geleden ontstaan	SE bij kind bekend met cerebral palsy, hersentrauma of encefalitis in de voorgeschiedenis (langer dan 1 week geleden), enz.
Laat symptomatisch met acuut uitlokkende factor	SE optredend binnen 1 week na het ontstaan van een acute cerebrale aandoening of tijdens metabole ontregeling bij een kind voorheen al bekend met een aandoening van het CZS langer dan 1 week geleden ontstaan	Bijvoorbeeld insulten bij een draindysfunctie, koorts bij kind met cerebral palsy, enz.
Progressieve encefalopathie	SE bij een onderliggende progressieve encefalopathie	(Neuro)metabole stofwisselingsziekten, tumor cerebri
Cryptogeen	SE waarbij geen onderliggende oorzaak bij kind met epilepsie die verondersteld wordt symptomatisch te zijn, maar de oorzaak (nog) niet aangetoond is	Verondersteld (laat) symptomatisch, maar oorzaak niet gevonden
Idiopathisch	SE bij kind bekend met een idiopathisch epilepsie-syndroom	Kind bekend met bijv. Rolandische epilepsie, juveniele myoclonus epilepsie enz.

Differentiaal diagnose
Conversie; psychogene aanval

Anamnese
- Korte voorgeschiedenis; neurologische ziekte, bekend met epilepsie?
- Anti-epileptica gebruik? Therapietrouw? Braken? Welke medicatie is er voor huidige aanval gegeven?
- Duur van de aanval?
- Trauma? Koorts? Intoxicatie?

Lichamelijk onderzoek
- AF, HF, SaO2, RR, temp
- Epileptisch insult? Aspect? (focaal / gegeneraliseerd convulsief)
- EMV scores en bij herhaling neurologisch onderzoek; lateralisatie? Stand ogen; pupillen (nystagmus, oogstand (deviatie?), pupilreacties?), ademhalingstype
- Meningeale prikkeling? (kan ontbreken bij convulsieve status en door de medicatie bij meningitis)
- Huidafwijkingen? (petechieën, purpura)
- Algemeen pediatrisch onderzoek; focusonderzoek bij koorts

Laboratorium onderzoek (NB: dit is geen complete lijst, diagnostiek dient op indicatie te gebeuren)
Bij een patient die bekend is met epilepsie:
- In het algemeen geen indicatie voor diagnostiek behoudens spiegels bepalen van anti-epileptica

Bij patienten waarbij de oorzaak onduidelijk is:
- Na, K, Ca, Mg, bloedgas, glucose (bed-side glucose waarde moet al gedaan zijn!)
- Indien hypoglycemie: endocriene en metabole diagnostiek (plasma en urine)

Bij verdenking op specifieke aandoeningen:
- CRP, Hb, Trombo's, Leuco's + diff
- Urine; infectiediagnostiek en stressurine voor metabole / endocriene diagnostiek
- Bloedkweek, toxicologie- / metabole screening urine/lab

Overige diagnostiek
Diagnostiek afronden: op indicatie, oa bij onverklaarde status epilepticus
- CT-scan of MRI cerebrum
- Lumbaalpunctie: bij verdenking meningitis of encefalitis of onduidelijke oorzaak. Overweeg CT-scan voorafgaand aan LP. Niet wachten met antibiotica geven op LP /CT bij verdenking CZS infectie! Bij verdenking auto-immuun encephalitis: antistoffen bepalen
- EEG

Valkuilen
- Niet onderkennen of maskeren van onderliggende oorzaak (Cave pediatric condition falcification / intoxicatie, Herpes encefalitis, pyridoxineafhankelijke epilepsie, etc.)
- Overgang convulsieve status in non convulsieve status (zie bijlage 2)
- Functionele aanval

Vervolg praktische handelingen (NB: Snel behandelen is geassocieerd met betere uitkomst)

100 % zuurstof toedienen met masker, denk aan glucosemeting
Couperen aanval
- Indien extramuraal al een benzodiazepine is toegediend: na stap 1 direct zorgen voor iv toegang
- Indien kind een infuus heeft ga naar stap 3
- Cave ademdepressie bij > 2 doses benzodiazepines (inclusief medicatie extramuraal toegediend)

stap 1: vanaf aanvalsduur van 5 minuten (dit is t= 0 voor medicamenteus ingrijpen)
Bij voorkeur: **Midazolam** **buccaal / nasaal / intramusculair 0,2 mg/kg***
max. 10 mg of 0,5 mg/kg

- Intramusculair of buccaal: injectievloeistof gebruiken (let op concentratie), of
- Buccaal: fabrieksoplossing Buccolam (2,5 mg in 0,5 ml); dosering naar boven afronden, of
- Nasaal: spray midazolam; fabrieksoplossing neusspray 0,5 mg of 2,5 mg/puff (slang in flesje vullen, flesje rechtop houden, hoofd patiënt rechtop houden)
- Intramusculair: injectievloeistof gebruiken (let op concentratie)

of evt. als 2e keus

Diazepam	**rectaal**	**≤ 3 jr: 5,0 mg**	max 1 mg/kg
		> 3 jr: 10,0 mg	tot 20 mg bij volw.

stap 2: t= 5 min. Indien onvoldoende resultaat stap 1:
2e gift midazolam (of diazepam) 0,2 mg/kg geven zoals in stap 1
let op maximale doseringen (inclusief extramurale toedieningen)
Infuus of botnaald inbrengen

Stap 3: t= 10 min. **Midazolam iv 0,1 mg/kg** of **Lorazepam iv 0.1 mg/kg; max 4 mg ****
Indien onvoldoende resultaat stap 3 na 5 minuten over naar stap 4
Indien dit als 1e stap is gegeven (vanwege iv-toegang) mag na 5 min. nog een 2e gift midazolam 0,1 mg/kg gegeven worden.

stap 4: t= 15 min. **Fenytoine (in NaCl 0,9%) iv 20 mg/kg in 20 min*****
Onder RR / ECG-bewaking; cave geleidingsstoornissen,hypotensie, ademdepressie.
Indien onvoldoende resultaat van stap 4 direct over op stap 5:

stap 5: t= 35 min. Overleg met intensive care (overweeg intubatie en beademing)
Midazolam iv continu; start 0,1 mg/kg oplaad, waarna 0,1 mg/kg/uur
Verhoog de toedieningsnelheid iedere 5 minuten met 0,1 mg/kg/uur tot de status onder controle is. Geef bij iedere dosisverhoging opnieuw een bolusdosering van 0,1 mg/kg.
Overweeg 2e gift Fenytoine 10 mg/kg in 10 min.

stap 6: **Thiopental / propofol**

Aanvullingen bij de medicamenteuze behandeling
Pyridoxine 100 mg iv overwegen bij kinderen < 2 jaar bij wie onvoldoende of geen effect van anti-epileptica. Cave hypotonie, bradycardie, ademstilstand en hypothermie na iv toediening. Overweeg bij onvoldoende reactie aanvullende doses (een 2e/3e gift (in 30 minuten) onder ECG en observatie.

* In deze richtlijn is gekozen voor 0,2 mg/kg midazolam buccaal/nasaal/im als 1e stap, omdat deze dosering vaak al effectief lijkt te zijn. Zo nodig kan de gift herhaald worden. De APLS hanteert een eenmalige hogere dosering midazolam als stap 1 (0,5 mg/kg buccaal/nasaal).

** Een voordeel van lorazepam iv kan zijn dat de werkingsduur langer is waardoor minder kans op recidief en minder kans op stap 3 (noodzaak opladen met Fenytoine).

*** **Fenytoïne:** bij overgevoeligheid of hartritmestoornissen gecontraïndiceerd.
Alternatieven voor fenytoine als stap 4 zijn:

- **Fenobarbital 20 mg/kg** langzaam iv (15 minuten), max dosis 300mg (cave ademdepressie)
- **Valproaat** (niet bij leverziekte, trombocytopenie, metabole aandoening): 40 mg/kg in 8 min (doseringssnelheid 5 mg/kg/min.) Vooral voorkeursmedicatie bij patiënten die al op Valproaat zijn ingesteld.
- **Levetiracetam** (tot heden geen hemodynamische instabiliteit gerapporteerd, het betreft echter kleine aantallen kinderen): 40 mg/kg in 8 min (doseringssnelheid 5 mg/kg/min.)

Bijlage 1:
Non-convulsieve status epilepticus
De klinische verschijnselen van een non-convulsieve status variëren van een licht veranderd bewustzijn tot coma. Er zijn geen motorische verschijnselen als tonische aanvallen of myocloniën. Een non-convulsieve status kan ook vanuit een convulsieve status ontstaan. Er moet aan gedacht worden wanneer de patiënt niet snel bijkomt na spontane of medicamenteus behandelde status epilepticus. Het EEG is noodzakelijk voor het stellen van de diagnose: een duidelijke EEG respons en klinische respons op intraveneuze anti-epileptische therapie is noodzakelijk om de diagnose non-convulsieve status epilepticus te stellen. In het algemeen kan gesteld worden dat een status nog niet over is wanneer na 20 minuten nog geen verbetering van het bewustzijn is of na 30-60 minuten nog een abnormaal bewustzijn is.

2.5 Dehydratie

Index

Definitie
Eerste handelingen
Differentiaal diagnose
Anamnese
Lichamelijk onderzoek
Aanvullend onderzoek
Vervolg praktische handelingen
Berekenen vochtdeficit en onderhoud
Therapiekeuze
Orale rehydratie
Intraveneuze rehydratie
Normotone dehydratie
Hypertone dehydratie
Hypotone dehydratie
Opname indicaties
Risicofactoren voor falen thuisbehandeling
Bijlage 1: Tabel klinische symptomatologie en percentage dehydratie
Bijlage 2: Tabel deficit aan water en elektrolyten bij ernstige dehydratie
Bijlage 3: Tabel minimale waterbehoefte voor onderhoudstherapie

Definitie

Dehydratie: tekort aan lichaamsvocht, zowel intra- als extracellulair

- Normotoon (Na 130-150 mmol/l)
- Hypertoon (Na > 150 mmol/l)
- Hypotoon (Na < 130 mmol/l)

Eerste handelingen

Niet ABC stabiel?	Start zo snel mogelijk resuscitatie met herstel van weefselperfusie 20ml/kg NaCL 0.9% in 10 minuten en volg APLS Herbeoordelen vullingstoestand, en zo nodig herhalen tot totaal 40 - 60ml/kg vulling Indien circulatie niet herstelt of anderszins ABC niet stabiel: IC inschakelen
Wel ABC stabiel?	Bepaal ernst van dehydratie. Herstel ook zo nodig weefselperfusie; zie hierboven, en start zo snel mogelijk met bij voorkeur orale rehydratie

Differentiaal diagnose

Verminderde intake en/of verhoogd verlies

- Braken en of diarree
- Verlies in 3^{e} ruimte; bv. bij capillary leak, peritonitis, ascites, drainage
- Hoge insensible loss; bv. bij koorts, transpiratie, brandwonden
- Renale stoornissen waardoor verhoogd urineverlies, polyurie
- Hormonaal; bv. diabetes mellitus of insipidus, bijnierafwijkingen, cerebral salt wasting
- Medicamenteus (diuretica, laxantia) of toxisch (alcohol)

Anamnese

Inschatting ernst (zie ook bijlage 1 klinische symptomatologie en percentage dehydratie)

Wanneer een actueel gewicht bekend is, kan het % gewichtsverlies = dehydratie worden berekend. Dit wordt gezien als de gouden standaard (tenzij sprake is van verlies van vocht in de 3e ruimte).
Anamnesevragen:

- Recent gewicht
- Hoe lang verminderde intake en huidige intake,
- Hoe lang en hoe veel vochtverlies; Hoe vaak en hoe veel: braken, diarree, polyurie
- Dorst, huilen met tranen, wanneer laatste mictie, oligurie
- Gal- of bloed- of slijmbijmenging
- Compensatie: met welke vloeistof en hoeveel (vraag naar klaarmaken ORS)
- Bewustzijnsveranderingen
- Koorts? Focus? Symptomen van infectie? Tropenbezoek? Omgeving ziek? Recent antibioticagebruik? Buikpijn, vervoerspijn?
- Polyurie, Diabetes Mellitus

Lichamelijk onderzoek (zie ook bijlage 1 klinische symptomatologie en percentage dehydratie)

- Bewustzijn, vitale parameters (HF, RR, temp, capillary refill, AF)
- Gewicht
- Huidturgor, slijmvliezen, tranen, fontanel, positie ogen
- Hyperpneu (suspect voor metabole acidose)
- Algeheel lichamelijk en oriënterend neurologisch onderzoek

Aanvullend onderzoek
Controleer lab bij matige en/of ernstige dehydratie wanneer:

- Anamnese en/of L.O. niet past bij dehydratie tgv gewone diarree
- Iv rehydratie nodig is

Chemie:

- Na, K, chloor, glucose, CRP, creatinine, ureum, bloedgas, osmol,
- Anion gap = Na – (Cl + bic); normaal 8-16 mmol/l,
- Urine Na, K, osmol

Op indicatie:

- Volledig bloedbeeld, kweken van bloed, urine, faeces (viraal, bacterieel, parasitair), beeldvorming, etc.

Vervolg praktische handelingen

Berekenen percentage dehydratie en vochtonderhoud.
Deficit:
((recent gewicht – huidig gewicht) / recent gewicht) x 100% = % dehydratie.
Indien geen recent gewicht, schat % dehydratie (meer of minder dan 10%) aan de hand van anamnese en lichamelijk onderzoek (zie ook bijlage 1).

Onderhoud aan vocht:
Bereken minimale hoeveelheid onderhoudsvocht op basis van normale gewicht (zie bijlage 3).
Koorts? Denk aan 12% extra onderhoudsvocht per graad temperatuursverhoging

Therapiekeuze: oraal of intraveneus?
Orale rehydratie heeft, ongeacht type dehydratie, **altijd de voorkeur**, evt. per maagsonde.
Indicatie iv-rehydratie: resuscitatie bij ernstige dehydratie (≥ 10%) of falen van/ of contra-indicatie voor orale therapie.
Contra-indicaties orale rehydratie: Sufheid/comateus, acute buik/ileus, aanhoudend braken
Bij diarree > 10 ml/kg/uur is succeskans van orale rehydratie lager.

Orale rehydratie:
Berekende vochtdeficit teruggeven als ORS, ongeacht type dehydratie, evt. per maagsonde;
20 ml/kg/uur tot adequate rehydratie is bereikt óf obv categorie (geschat % dehydratie) :
mild/matig (5 - 9%): 50 ml/kg ORS in 4 uur of tot adequate rehydratie bereikt is
ernstig (≥ 10%): 100 ml/kg ORS in 4 uur of tot adequate rehydratie bereikt is
Keuze voor ORS met lage osmolariteit (< 270 mOsm/l, Na ≤ 75mmol/l)
Bij braken: kleine porties (elke 5-10 min 5-10 ml ORS), langzaam uitbouwen

Onderhoud na orale rehydratie:
- Blijf verliezen compenseren (diarree) dmv ORS 10ml/kg/keer
- Normale hoeveelheid onderhoudsvocht en normaal dieet herstarten na 4 uur rehydreren
- Borstvoeding kan tijdens rehydratie met ORS en bij diarree worden gecontinueerd (Nivo B2).
- Evalueren hydratietoestand ≤ 4 uur
- Verdunning en geleidelijke introductie van voeding na rehydratie is niet nodig (Nivo A1).
- De meeste kinderen met gastro-enteritis verdragen lactose bevattende melk (Nivo A1).

Intraveneuze rehydratie: Algemeen geldt, ongeacht type dehydratie:
- Altijd proberen zo snel mogelijk weer over te gaan op orale rehydratie
- Compenseer voortgaande verliezen! Diarree bij voorkeur met ORS 10 ml/kg/keer per os, als oraal echt niet lukt dan met NaCL 0,45 %- gluc 2.5% iv.
- Bij een normaal Natrium en Kalium kan toch een deficit bestaan. Zie tabel bijlage 2 als illustratie voor geschatte verliezen aan elektrolyten bij ernstige dehydratie per type dehydratie.
- Kaliumsuppletie pas na mictie starten; niet meer dan 60 mmol/l in perifeer infuus.
- Gebruik een zijlijn bij snel veranderende Natrium- en Kaliumbehoeften.
- Type dehydratie bepalen; zie daar voor vervolgbeleid
- Cave hypokaliemie bij correctie van de acidose (tgv een kaliumshift van extra- naar intracellulair)

Normotone dehydratie en noodzaak tot iv rehydreren:
Vochtonderhoud: NaCl 0,45% - Gluc 2,5% (zie tabel 3)
Vochtdeficit: NaCl 0,9%
bij matige dehydratie: in 24 uur;
bij ernstige dehydratie: eerste helft in eerste 8 uur, 2^{e} helft in volgende 16 uur.
Compensatie verliezen: NaCL 0,45 %- gluc 2.5%: 10 ml/kg/ keer diarree of geschat verlies natrium
Na onderhoud: 2-3 mmol/kg/24 uur
Na deficit: kan bij ernstige dehydratie bij diarree aanwezig zijn (zie bijlage 2)
Kalium K onderhoud: 1-2 mmol/kg/24 uur
K deficit: (gewenst – actueel K x G(kg) x 0.3 = . mmol
(Bij ernstige normotone dehydratie bij diarree kan het tekort aan K hoger zijn; zie ook tabel bijlage 2)
Lab: (Na, K) controle: à 8 u, zo nodig vaker.

Hypertone dehydratie en noodzaak tot iv rehydreren:
Doel is serum Na langzaam te laten zakken (< 0.5mmol/l/u = < 10mmol/l/dg): cave complicaties op basis van te snelle shift van water van intra- naar extracellulair met als complicaties hersenbloeding, trombose, centrale pontiene demyelinisatie.
Vochtonderhoud: NaCl 0.45% - gluc 2.5% (zie tabel 3)
Vochtdeficit: NaCl 0,9% bij matige en ernstige dehydratie in ≥ 2 dagen.

Compensatie verliezen: NaCL 0,45 %- gluc 2.5%: 10 ml/kg/ keer diarree of geschat verlies

Natrium	Na onderhoud:	2-3 mmol/kg/24 uur
	Na deficit:	(bij ernstige dehydratie zie tabel bijlage 2)
Kalium	K onderhoud:	1-2 mmol/kg/24 uur
	K deficit:	(gewenst – actueel K x G(kg) x 0.3 = . mmol
	(Bij ernstige dehydratie kan het tekort aan K hoger zijn; zie tabel bijlage 2)	
Lab:	Na, K, (bloedgas) à 4 uur tot normonatremie; infuussamenstelling aanpassen aan serum Na; soms is isotone onderhoudsvloeistof nodig voor geleidelijke daling.	

Indien normonatremisch: Start normaal dieet en compensatie diarree (10ml/kg/keer ORS).
Bij niet verdragen dieet: onderhoud d.m.v. ORS.

Indien nog hypernatremisch: Start onderhoudsvocht d.m.v. ORS en compensatie diarree 10ml/kg/keer ORS).

Hypotone dehydratie en noodzaak tot iv rehydreren:
Doel is langzame correctie serum Na (< 0.5mmol/l/uur). Totale correctie max 10 mmol/l/dg.
Cave complicaties zoals centrale pontiene demyelinisatie en cerebraal oedeem obv te snelle shift van water van extra- naar intracellulair.

Vochtonderhoud:	NaCl 0.45% - gluc 2,5% (zie tabel 3)
Vochtdeficit :	NaCl 0,9% bij matige dehydratie in 24 uur bij ernstige dehydratie in 2 fasen: 1e helft in 8 uur geven, 2e helft in 16 uur geven
Natrium	Na onderhoud 2-3 mmol/kg/24 uur Na deficit= (gewenst–actueel Na) x G(kg) x 0.6 = . mmol; Bij ernstige dehydratie kan Na verlies hoger zijn (zie tabel 2)
Kalium:	K onderhoud 1-2 mmol/kg/ 24 u K deficit = (gewenst – actueel K) x G in kg x 0.3 = .mmol (Bij ernstige dehydratie bij diarree kan Ka verlies hoger zijn; zie tabel 2)
Lab:	Na, K, (bloedgas) à 4 uur tot normonatremie, zo nodig vaker.

Bij normonatremie over op onderhoudsvocht en electrolieten en ORS of herstart voeding.

Advies voor behandeling van acute symptomatische ernstige hyponatriëmie:

- **Acute hyponatriëmie *met* convulsies:**
  Dosis: NaCl 3%, bolus van 4 mL/kg in 15 minuten tijd.
  Bij voorkeur in een groot vat onder controle van vitale parameters, corrigeren tot patiënt asymptomatisch is of Na 125 mmol/l of maximale stijging serum Na (12 mmol/l/dag) bereikt is. Hiermee zal de Na-spiegel stijgen met ± 3-4 mmol/L waarmee de convulsie gestopt kan worden.
- **Acute symptomatische hyponatriëmie *zonder* convulsies** (verwardheid, sufheid/coma, ademhalingsdepressie):
  Advies: streef naar een stijging van het serumnatrium van initieel 1-2 mmol/L/uur tot de symptomen verdwijnen. Laat het Na echter niet sneller stijgen dan 8-12 mmol/L/dag.
  Dosis: NaCl 3%, onderhoud van 1-2 mL/kg/uur; bij ernstige symptomen kan een hogere dosis worden overwogen tot 4 mL/kg/uur. Bepaal in het begin per 1 à 2 uur de natriumconcentratie

Opname indicaties (zie ook hieronder risicofactoren voor falen thuisbehandeling)

- Kind < 2mnd: overwegen bij < 5% dehydratie, altijd opnemen bij ≥ 5% dehydratie.
- Kind > 2mnd: overwegen bij > 5% dehydratie, altijd opnemen bij ≥ 10% dehydratie.
- Ouders niet capabel om orale rehydratie uit te voeren of belemmerende sociale factoren die adequate follow-up bemoeilijken.

- Niet verdragen ORS (weigeren / inadequate intake / braken)
- Falen orale rehydratie (toename diarree en/of dehydratie bij ORS)
- Overig: diagnose onzeker / inschatting 'at risk' / ongewoon geprikkeld of suffig

Risicofactoren voor falen thuisbehandeling

- (jonge) leeftijd (< 6 maanden)
- Persisterende diarree (> 8x/dag), spugen (> 4x/dag)
- Pedagogisch zwak milieu

Bijlage 1: Klinische symptomatologie en percentage dehydratie

Symptoom	Mild (<5%)	Matig ernstig (5-10%)	Ernstig (>10%)
Bewustzijn	normaal	lusteloos	normaal - (sub)coma
Cap. Refil	2 sec	2-4 sec	> 4sec
Slijmvliezen	normaal	droog	zeer droog/ kloven
Tranen	normaal	minder	afwezig
Hartfreq.	normaal	verhoogd	zeer tachycard/ bradycard
Pols	normaal	verminderde druk	slecht voelbaar
Bloeddruk	normaal	normaal	normaal tot verlaagd
Fontanel	normaal	normaal	ingezonken
Turgor	normaal	verminderd	sterk verminderd
Ogen	normaal	iets diepliggend	ingezonken
Extremiteiten	warm	koel	koud/ gemarmerd/ cyanotisch
Dorst	normaal	dorstig	extreme dorst, niet kunnen drinken
Diurese	normaal /↓	↓ (<1ml/kg/u)	minimaal (<< 1 ml/kg/uur)

Tabel 2: Verliezen van electrolyten en water bij ernstige dehydratie op basis van diarree, per type dehydratie.

	H2O (ml/kg)	Na (mmol/kg)	K (mmol/kg)	Cl (mmol/kg)
Hypotoon (Na < 130 mmol/l)	100-120	10-15	8-15	10-12
Isotoon (Na = 130-150mmol/l)	100-120	8-10	8-10	8-10
Hypertoon (Na > 150 mmol/l)	100-120	2-4	0-6	0-3

Bron: Harriet Lane Handbook, (hfdst: Fluids and electrolytes, deficit therapy) en Compendium Kindergeneeskunde.

Bijlage 3.

Minimale waterbehoefte voor onderhoudstherapie (max. hoeveelheid onderhoudsvocht 2400 ml/dag)

Bij iedere graad temperatuurverhoging boven de 38° C ± 12% extra vocht geven

< 10 kg: 100 ml / kg / 24 uur
10 – 20 kg: 1000 ml + 50 ml/kg voor iedere kg > 10 kg
> 20 kg: 1500 ml + 20 ml/kg voor iedere kg > 20 kg

Hoofdstuk 3: Resultaten: Knelpuntenanalyse, uitgangsvragen, literatuuroverzichten, overige overwegingen en aanbevelingen.

3.1 Acuut astma

Als basis is genomen de 'best evidence' richtlijn dehydratie van het EKZ/AMC en er werd gebruik gemaakt van de richtlijn van de SICK. Hieronder staan de uitgewerkte uitgangsvragen op basis van de knelpuntanalyse:

3.1.1: Astma PICO 1 Ipratropium toevoegen?

Ipratropium: effectief? Indien niet overtuigend effectief, liever niet aanbevelen, daar het de behandeling weer complexer maakt. Combivent zinvol? Evidence zoeken: ja

PICO

P: kinderen met astma-exacerbatie op de SEH

I: Ipratropium toevoegen naast β2mimetica

C: alleen luchtwegverwijding mbv β2mimetica

O: symptomen (dyspnoe, O2), minder ziekenhuisopnames, kortere opnameduur

Zoekstrategie

Gezocht werd in de Cochrane library met verschillende zoektermen: "astma", "ipratropiumbromide", "anticholinergica", "child". Vanaf april 2005 werd gezocht in PubMed met de zoektermen: "anticholinergics"[Mesh] AND "anticholinergics"[all fields] AND "asthma"[Mesh] AND "asthma"[all fields], gelimiteerd door English or Dutch language, RCT, humans, all children

Resultaten van de search:

Systematische reviews:

- 1 Cochrane review,
- 1 systematische review in 'other reviews'

De search van de Cochrane review was tot april 2000 waarbij aangegeven dat de inhoud van de review als up-to-date wordt beschouwd tot 24 April 2000 en het ge-edit is (geen verandering van conclusie), gepubliceerd in Issue 4, 2008.

De search van de andere review uit Thorax juni '05 was tot april '05**.**

Central vanaf 2005:

Geen RCT's gevonden

PubMed vanaf april 2005 tot maart 2010:

2 RCT's gevonden

Studiekarakteristieken en resultaten

Cochrane review van Plotnick

Deze systematische review onderzoekt de effectiviteit en bijwerkingen van het additionele effect van ipratropiumbromide bij kinderen met een acute astma exacerbatie. Primaire uitkomstmaat was (het voorkomen van) ziekenhuisopnames. Secundaire uitkomstmaten zijn spirometrische waarden, zuurstofsaturaties, klinische scores en bijwerkingen. 13 RCT's bij kinderen vanaf 18 maanden tot 17 jaar werden geïncludeerd, waarvan 8 van goede kwaliteit met een acute, niet geprovoceerde, astma exacerbatie met indeling naar ernst: mild, klinische score 1–3; matig, FEV1=50%-70% of klinische score 4–6; ernstig, FEV1<50% or klinische score 7–9.

Alle kinderen werden behandeld met beta-2 mimetica inhalaties waarbij de interventiegroep aanvullend een enkele inhalatie ('enkele dosis protocol') of meerdere inhalaties ('meerdere doses protocol') met anticholinergica kreeg versus een controlegroep die alleen beta-2 mimetica kreeg. 5 trials met 573 kinderen beschrijven een enkele dosis protocol waarbij (in 2 RCT's die deze uitkomstmaat onderzochten) geen reductie gevonden wordt in aantal opnames.

7 trials met in totaal 1045 kinderen onderzoeken het effect van het meerdere doses protocol. Hierbij wordt een 25% reductie in aantal opnames gevonden in de interventiegroep met matige en ernstige exacerbaties (RR 0.75 (95% CI 0.62 to 0.89) zonder evidente heterogeniteit. NNT: 12,5 (95% CI: 8,32) patienten moeten behandeld worden met meerdere inhalaties anticholinergica om 1 opname te voorkomen. Exclusie van de 2 trials van mindere kwaliteit beïnvloeden dit resultaat niet. RR=0.74 (0.62, 0.89), wel beïnvloedt de ernst van de astma de reductie van opnames die toegeschreven kan worden aan het aanvullende effect van anticholinergica-inhalaties; NNT bij ernstig astma 7 (95% CI: 5,20).

Systematische review in Thorax van Rodrigo.

De schrijvers van deze review wilden de richtlijn toetsen, waarin de combinatiebehandeling van ipratropiumbromide met salbutamol voor ernstig astma wordt aanbevolen, aan de hand van de meest recente evidence. 88 studies zijn onderzocht waarin de combinatietherapie vergeleken wordt met salbutamol alleen. Uiteindelijk zijn 32 studies geïncludeerd, waarvan 16 trials bij kinderen. Data extractie en validering van de studies worden niet goed beschreven. Het merendeel van de studies bij kinderen was al in de Cochrane review van Plotnick meegenomen. Tien studies met in totaal 1786 kinderen en adolescenten beschrijven het aantal ziekenhuisopnames. Het resultaat was vergelijkbaar aan de Cochrane review waarbij de groep kinderen die beta-2 mimetica en anticholinergica

geïnhaleerd kregen een significant lager aantal opnames had, met een NNT van 13 (95%CI 9 tot 28); NNT bij de groep met ernstig astma 7 (95% CI 4,16).

PubMed RCT's

1 RCT uit de Indian J Pediatrics uit 2006 vergelijkt de toediening van ipratropium bromide en salbutamol versus salbutamol alleen met behulp van een voorzetkamer met dosisaërosol bij 60 kinderen tussen de 5 en 15 jaar met een milde tot matig ernstige astma exacerbatie. Kinderen met contra-indicaties voor ipratropiumbromide of ernstig astma worden geexcludeerd. De patiëntengroepen zijn goed gedefinieerd en vergelijkbaar, behoudens een verschil in leeftijd (106±25,8 mnd in interventiegroep versus 118±25 mnd in de placebogroep) en verschil in baseline predicted FVC (FVC% 71,6±35,6 in de interventiegroep versus 53,1±19,5; p 0,02 in de controlegroep). Er wordt duidelijk gedocumenteerd dat er sprake is van dubbele blindering en concealment of allocation. Bij de uitkomst werd gekeken naar verandering van spirometrische waarden; er werden geen kinderen opgenomen (het betrof ook geen kinderen met ernstig astma). Na behandeling waren er geen statistisch significante verschillen in spirometrische waarden maar wel een trend naar betere resultaten in de interventiegroep.

1 RCT uit de Ann Allergy Asthma Immunol. uit 2006 vergeleek bij 74 kinderen tussen de 3 en 15 jaar die op de SEH of poli kwamen met een acute astma exacerbaties (ingedeeld in ernst op basis van kliniek) ipratropium bromide met salbutamol (interventiegroep, n=38) vs alleen salbutamol (controlegroep n=33) met een vernevelaar. Alle kinderen kregen bij de 2^{e} verneveling Prednison 0,5 mg/kg. De primaire uitkomst betrof de verschillen in klinische scores (procentueel) en percentage verandering in actuele PEFR vanaf de baseline. Secondaire uitkomsten waren veranderingen in voorspeld PEFR, gecorreleerd aan sex en leeftijd, RR, HF en zuurstofsaturatie. De groepen waren vergelijkbaar behalve ten aanzien van het begin van de aanval (bij de interventiegroep was het begin van de aanval 23.8 ± 27.5 uur voor de trial, bij de controlegroep 12.7 ± 8.9 uur) en de zuurstofsaturatie (interventiegroep 96,3 ± 2,2 vs controle 95 ± 2,3). De uitkomsten percentage verandering in PEFR en verandering in voorspeld PEFR waren hoger in de interventiegroep maar statische niet significant. Het aantal benodigde extra doseringen salbutamol was lager in de interventiegroep na 100 minuten(8 vs 4, 0 vs 3, 1 vs 0 na 70,100 en 120 minuten respectievelijk). Omdat in deze studie jonge kinderen zijn geincludeerd is de uitkomstmaat (PEFR) mogelijk niet optimaal omdat dit technisch moeilijk is. Concluderend laat deze studie, hoewel statistisch niet significant, een positieve trend zien van betere uitkomstmaten bij additioneel toegevoegd ipratropiumbromide. Interessant zou zijn om bij jonge kinderen met ernstig astma te kijken naar aantal opnames als uitkomstmaat in plaats van PEFR.

Methodologische beoordeling

SR's

De Cochrane review van Plotnick en de systematische review van Rodrigo zijn van goede kwaliteit; met de hoogste OQAQ (Overview Quality Assessment Questionnaire) scores; nl 7 op schaal van , 0-7) (referentie Pediatrics)

Oorspronkelijke RCT's

De RCT uit Indian J Pediatrics:

Eindoordeel: Ondanks het leeftijdverschil en verschil in baseline FVC tussen de 2 groepen en de kleine aantallen is de studie wel als valide beoordeeld.

De RCT uit de Ann Allergy Asthma Immunol:

Ook deze RCT is als valide beoordeeld. Opvallend is wel het verschil in duur van de exacerbatie voor starten met de trial; deze was bij de interventiegroep veel langer. De vraag is of dit het resultaat beïnvloed kan hebben. De resultaten zijn niet zichtbaar in een tabel, alleen de uitkomsten % verandering van de PEFR vanaf baseline en het % predicted PEFR zijn in een grafiek te vinden.

Validiteit van de RCT's		RCT Indian Journal Pediatrics				Ann Allerg Asthma Immunology		
		Ja	nee	?		ja	nee	?
1. Toewijzing gerandomiseerd?		+				+		
2. Randomisatievolgorde		+				+		
3. Patiënten geblindeerd?		+				+		
4. Behandelaars geblindeerd?		+				+		
5. Effectbeoordelaars geblindeerd?		+				+		
6. Groepen vergelijkbaar?		±				±		
7. Voldoende follow-up?		+				+		
8. Gelijke behandeling groepen?		+				+		
9. Analyse van pt in groep waarin gerandomiseerd?		+				+		
10. Valide onderzoek?		+				±		?
						Opm: deel resultaten alleen in grafiek te zien		

Conclusie

- Systematische reviews

Het toevoegen van een enkele dosis ipratropiumbromide aan kinderen met een acute astma exacerbatie gaf geen vermindering van ziekenhuisopnames (zie tabel) maar wel significante verbetering van spirometrische waarden. Toevoeging van meerdere (>2) inhalaties met

anticholinergica aan beta-2 mimetica bij een matige tot ernstig exacerbatie astma geeft vermindering van het aantal ziekenhuisopnames met een NNT van 13. Bij een ernstige astma exacerbatie is het NNT om een ziekenhuisopname te voorkomen zelfs 7. Er waren geen belangrijke bijwerkingen of verschil in bijwerkingen

- 2 RCT's na 2005

In de Indiase RCT wordt een significant voordeel gevonden tav de combinatietherapie met betrekking tot het % pred FEF $_{25-75}$ en %pred PEFR. Andere uitkomstparameters waren niet significant verschillend maar lieten wel een positieve trend zien van het toevoegen van ipratropiumbromide. Deze positieve trend wordt ook gevonden in de Thaise RCT.

Auteur, Tijdschrift, Jaartal	Soort studie,	N, lft., land	Definitie astma	Uitkomst	Resultaat
Plotnick Cochrane Oktober '08	System. review	Totaal: (13 RCT's) Single dose 453 (5 RCT's waarvan 2 mbt primaire uitkomstmaat) 3-17 jr Multiple dose 1045 (7 RCT's) 1-17 jr	Obv spirometry of klinische scores of niet gerapporteerd Single dose Mild tot ernstig acuut astma Multiple dose Matig tot ernstig astma	Primair: Ziekenhuisopname Secundair: Verandering van baseline %predicted FEV1, FEV1 en luchtwegweerstand	Single dose tav opnamereductie: RR 0.93 (95%CI 0.65 to 1.32) NS Sec. uitkomsten NS Multiple dose NNT 12,5 25% reductie in opname RR 0,75(CI 0,62-0,89), Subgroep ernstig astma NNT 7
Rodrigo Thorax Juli '05	System. review	Totaal N = 1786 (16 RCT's) 0,5 -17 jr Single dose (5 RCT's waarvan 2 (n=386) mbt primaire uitkomstmaat) Multiple dose protocol 1400 (12 RCT"s, waarvan 10 mbt prim uitkomstmaat),	Obv klinische scores, spirometry of of niet gerapporteerd Single dose Mild tot ernstig acuut astma Multiple dose Matig tot ernstig astma	Primair: Ziekenhuisopname Secundair: Verandering van baseline %predicted FEV1, FEV1 en luchtwegweerstand	Single dose tav opnamereductie: RR 0,91 (95%CI 0,62-1,35) NS Multiple dose NNT 13 95% CI: 9, 28 (RR 0.73, 95% CI: 0.63-0.85) 3 RCT's vonden significante verbetering in klinische score
Chakraborti Indian J Pediatrics	RCT	N=60 5-15 jaar Tertiair ziekenhuis, Pediatric Chest Clinic, in Noord India	Mild tot matig ernstig astma obv score uit guideline NIH	Spirometrische waarden en klinische parameters (HF, AH, O2Sat, wheeze score, astmascore	Significant voordeel tav combinatietherapie % pred FEF $_{25-75}$ 121±90 vs 72±33 en %predPEFR 203±85 vs 188± 64 Andere parameters NS

Watanasomri Ann Allergy Asthma Immunol	RCT	N=74 3-15 jaar Universiteitsziekenhuis Thailand; SEH of poli	Klinische symptomen score, hyperinflatie X-thorax	Primair: Verschil in % klinische score en verandering in %PEFR met baseline Secundair: verandering in %pred PEFR	Primaire en secundaire uitkomsten: NS (geen getallen beschreven in studie) alleen grafiek Wel verbetering in combinatitherapiegroep %PEFR en predPFER

Alle studies betreffen interventiestudies bij kinderen met acuut astma waarbij interventie: Salbutamol + ipratropiumbromide 250 µ vergeleken worden met controle: alleen Salbutamol

Tot slot is er nog de Richtlijn van de SICK:

De SICK heeft als aanbeveling: Toevoeging van ipratropium bromide aan salbutamol inhalatietherapie is zinvol in de initiële behandeling. De toegevoegde waarde in een latere fase (tijdens opname) is nog niet bewezen (nivo 1).

Overige overwegingen

Met name bij ernstige exacerbaties zijn de voordelen van toevoegen van meerdere doses ipratropiumbromide aan salbutamol in de eerste opvang voldoende bewezen. Bij milde exacerbaties bestaat, ondanks een positief gevonden trend ten voordele van ipratropiumbromide, nog weinig bewijs voor effectiviteit. Een nadeel is om, afhankelijk van de ernst van de astma, verschillende protocollen te gaan hanteren. Aangezien in de interventiegroepen niet meer bijwerkingen werden gezien lijkt het meest praktisch om alle kinderen te behandelen met ipratropiumbromide. Voor behandeling met ipratropiumbromide na de eerste opvang van de astma is geen bewijs van effectiviteit, volgens een zeer recente Cochrane review [7]

Astma PICO 1 Aanbeveling voor de praktijk

Ipratropium toevoegen bij acuut astma? De klankbordgroep adviseert de toevoeging van meerdere (≥ 2) doses ipratropiumbromide aan salbutamol inhalatietherapie in de initiële behandeling van een astma exacerbatie bij kinderen. Dit is in multipele doses in de eerste opvang van acuut astma effectief gebleken. Nivo A1 / 1. De toegevoegde waarde in een latere fase is niet aangetoond.

Referenties

1. Combined inhaled anticholinergics and beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children, Cochrane review, Laurie Plotnick, Francine Ducharme
October 2008

2. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis, Thorax, Juni 2005; 60:740-747, Rodrigo GJ , Castro-Rodriguez JA.

3. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis (Structured abstract), Centre for Reviews and Dissemination
Original Author(s): G J Rodrigo, J A Castro-Rodriguez, Juni 2005

4. Randomized controlled trial of ipratropium bromide and salbutamol versus salbutamol alone in children with acute exacerbation of asthma. Indian J Pediatr. 2006 Nov;73(11):979-83. Chakraborti A, Lodha R, Pandey RM, Kabra SK. Department of Pediatrics, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India.

5. Comparison of nebulized ipratropium bromide with salbutamol vs salbutamol alone in acute asthma exacerbation in children. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006 May;96(5):701-6. Watanasomsiri A, Phipatanakul W.

6. State of the Evidence on Acute Asthma Management in Children: A Critical Appraisal of Systematic Reviews, Boluyt N, Pediatrics, 2007; 120;1334-1343

7. Anticholinergic therapy for chronic asthma in children over two years of age
Nicola McDonald, Anna Bara, Michael C McKean, Cochrane review, March 2010

3.1.2: Astma PICO 2 Voorzetkamer of vernevelapparaat?

Voorzetkamer of vernevelapparaat? Hoe kunnen bij een astma exacerbatie de luchtwegverwijders het beste toegediend worden; met een voorzetkamer of met een vernevelapparaat?

PICO

P: kinderen met astma exacerbatie op SEH

I: inhalatie met voorzetkamer

C: inhalatie met vernevelapparaat

O: symptomen, longfunctie, duur verblijf op SEH, opname, bijwerkingen, recidief

Zoekstrategie:

Gezocht werd in de Cochrane library en Central met de zoektermen [Holding chamber], [spacer], [nebuliser], [astma].

Vanaf juli 2008 tot maart 2010 werd gezocht in PubMed met de zoektermen "inhalation spacers"[Mesh] OR "inhalation spacer"[all fields] AND (therapy/Narrow[filter]), gelimiteerd door Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, English, All Infant: birth-23 months, All Child: 0-18 years, Newborn: birth-1 month, Infant: 1-23 months, Preschool Child: 2-5 years, Child: 6-12 years, Adolescent: 13-18 years, Young Adult: 19-24 years.

Resultaten van de search:

Systematische reviews

1 Cochrane review, 'assessed as up to date 21 juli 2008'

1 Systematische review met zoekactie tot 2003

Central en PubMed:

2 RCT's

Studiekarakteristieken en resultaten

Cochrane review van Cates

Doel van de studie was om de klinische effectiviteit en bijwerkingen te vergelijken tussen het toedienen van salbutamol aan patiënten met een dosisaërosol via een voorzetkamer, vergeleken met toediening van salbutamol met een vernevelapparaat. Er werden 27 trials geïncludeerd met 2295 kinderen vanaf 2 jaar (en 614 volwassenen) met een acute astma exacerbatie, zowel thuis als in het in het ziekenhuis. Kinderen en volwassenen worden apart geanalyseerd, de leeftijden worden niet apart vermeld. Alleen 'infants' zijn niet meegenomen in de review. De primaire uitkomstmaat was

het aantal ziekenhuisopnames en duur van het verblijf in het ziekenhuis, de secundaire uitkomstmaten waren duur van het verblijf op de SEH, veranderingen in klinische parameters en spirometrie, gebruik van steroïden, bijwerkingen en recidief exacerbatie.
Bij kinderen was het relatieve risico op opname met een voorzetkamer versus een vernevelaar 0,72 (0,95% CI: 0,47 tot 1,09). De tijd die de kinderen op de eerste hulp doorbrachten was significant korter wanneer salbutamol met een voorzetkamer toegediend werd; mean difference van -0,53 uur (95%CI: -0,62 tot -0,44 uur). Peakflow en forced expiratory volume waren vergelijkbaar voor beide methoden. De hartfrequentie was lager bij de groep met de voorzetkamer; mean difference -6.27% baseline (95%CI: -8,29 tot -4,25% baseline).

Review van Castro-Rodrigues
Doel van deze review was om bij jonge kinderen onder de leeftijd van 5 jaar, met acuut piepen of een acute astma exacerbatie op de SEH, de klinische effectiviteit en bijwerkingen te vergelijken tussen toedienen van salbutamol aan patiënten met een dosisaërosol via een voorzetkamer, vergeleken met toediening van salbutamol met een vernevelapparaat. Er werden 6 trials geïncludeerd met 491 kinderen met een leeftijd van 1 tot 60 maanden, Alle studies includeerden kinderen met matig ernstig astma, 3 ook met ernstig astma. De primaire uitkomstmaat was opname in het ziekenhuis, secundaire uitkomstmaten waren klinische scores, duur van verblijf op de SEH, zuurstofsaturatie, bijwerkingen. 3 studies beschreven de opnamecriteria.
Bij deze review met alleen jonge kinderen (1 – 60 maanden) werd een significant lager aantal opnames gevonden in de groep die behandeld werd met salbutamol middels de voorzetkamer (OR 0,42 95% CI, 0.24-0.72; P = .002); NNT 10 (95% CI, 6-26). Ook ten aanzien van de klinische score (uit 5 RCT's kunnen analyseren) wordt een significant voordeel gevonden bij de met voorzetkamer behandelde kinderen (SMD=-0.44;95% CI,-0.68 to-0.20; P = 0.0003).
Bij een subgroepanalyse werden, na exclusie van studies van mindere kwaliteit, nog steeds significant minder ziekenhuisopnames in de groep behandeld met een voorzetkamer gevonden (OR, 0.34; 95% CI, 0.16-0.72; P = .005;I^2 = 17.9%). Significante reductie van ziekenhuisopnames werd gevonden in de subgroep kinderen met met matig ernstige tot ernstige astma exacerbaties (OR,0.27; 95%CI,0.13-0.54; P=.0003; I^2=0%) maar geen significant verschil werd gevonden bij kinderen met alleen matig ernstig astma (OR,0.80; 95%CI,0.34-1.91; P= .6; I^2=0%). De studies die kinderen met acuut piepen includeerden lieten ook een significant lager aantal ziekenhuisopnames zien (OR,0.46; 95%CI,0.23-0.0.91; P=.03;I^2=5.5%). 2 van de 3 studies lieten significant hogere hartfrequenties zien in de groep die met vernevelaar behandeld werd, 1 studie liet ook significante toename van de ademhaling zien in de vernevelgroep. Er werden geen verschillen in zuurstofsaturatie gevonden.

RCT Pediatric Pulmonology Deerojanawong

Doel van deze RCT was om bij jonge kinderen onder de leeftijd van 5 jaar, met acuut piepen of een acute astma exacerbatie op de SEH, de klinische effectiviteit en bijwerkingen te vergelijken tussen toedienen van salbutamol aan patiënten met een dosisaërosol via een voorzetkamer, vergeleken met toediening van salbutamol met een vernevelapparaat. 47 kinderen tot 5 jaar (2- 33 mnd) werden geïncludeerd op basis van klinische scores met matig ernstig astma (score 4-8) en dubbel blind placebo gecontroleerd gerandomiseerd in een vernevelgroep of voorzetkamergroep. De groepen verschilden onderling niet significant. Primaire uitkomstmaten waren tidal breathing longfunctietesten en klinische scores. Als bijzonderheid valt te vermelden dat alle kinderen Chlooralhydraat kregen.

De kinderen in de vernevelgroep hadden een significante afname van de luchtwegweerstand en toename van alle 'tidal flow ratio's' (VPTEF/VE, TPTEF/
TE, and 25/PF) na behandeling. De kinderen uit de voorzetkamergroep lieten wel verbetering zien van deze parameters maar niet significant. Bij vergelijking van de veranderingen van alle longfunctietesten tussen de 2 groepen werden geen significante verschillen gevonden. Kinderen in de vernevelgroep hadden een significant hogere hartfrequentie vergeleken met de voorzetkamergroep (P=0.004). Ook hier waren de patientenaantallen te klein om significante verschillen te laten zien.

RCT J Med Assoc Thai

Het betreft een prospectieve RCT bij 54 kinderen (35 jongens (64.8%) en 19 meisjes (35.2%)) tussen de 5 en 18 jaar met een milde tot matig ernstige astma exacerbatie op de SEH. De kinderen werden in 3 groepen verdeeld waarbij groep 1 (N=18) verneveld werd met salbutamol, groep 2 (N=18) met dosisaërosol en voorzetkamer en groep 3 (N=18) met een droog poeder inhalatie. Doel van de studie was om de klinische effectiviteit en bijwerkingen te vergelijken tussen salbutamol toegediend met een dosisaërosol via een voorzetkamer of met een droog poeder inhalatie, met een vernevelaar. Er werd gekeken naar klinische uitkomsten; astmascore, zuurstofsaturatie, hartfrequentie, bloeddruk, ademhalingsfrequentie en bijwerkingen (tremor and palpitation) op 0, 20, 40 en 60 minuten na medicatietoediening.

Er werd geen significant verschil in effectiviteit van de 2 toedieningsvormen salbutamol gevonden, maar de patiëntenaantallen waren hiervoor ook te klein. Tremor werd in alle groepen gemeld (5.5%) terwijl hartkloppingen bij 11,1% van groep 1 (vernevelaar) en 2 (dosis-aërosol met voorzetkamer) werd gemeld. 1 patiënt uit zowel groep 2 (dosis-aërosol met voorzetkamer) als 3 (droog poeder inhalatie) werd opgenomen, uit groep 1 werd geen patiënt opgenomen.

De methodologische beoordeling

SR's: Zie ook tabel beoordeling systematische review

Cochrane review van Cates:

Over het algemeen was de gemiddelde grootte van de patiëntenpopulatie van de verschillende trials klein (range 18 tot 196 patienten bij SEH patiënten en 28-61 patienten bij opgenomen patiënten). Slechts 7 van de 22 studies bij kinderen waren dubbel blind met een double dummy design. De studies waren wisselend van kwaliteit met betrekking tot reden van oa exclusie van patiënten, intention to treat analyse, randomisatie, allocation of concealment. Er werden geen patiënten geïncludeerd met levensbedreigend astma. Bij 1 studie bij kinderen (Duarte '02) werd in de groep die verneveld werd met zuurstof en salbutamol meer desaturaties gezien (25% versus 9%).

Systematische review van Rodrigues:

3 studies waren van goede kwaliteit (5/5 punten), 3 scoorde 3/5 punten. In 3 van de 6 studies wordt duidelijk het criterium voor ziekenhuisopname beschreven. Bij jonge kinderen blijft het lastig te beoordelen of het om een piepende ademhaling gaat bij bronchiolitis of (viraal geïnduceerd) piepen of astma. In de review is wel in percentage beschreven bij hoeveel kinderen het een eerste periode van piepende ademhaling betrof.

Beoordeling van de systematische review van Rodrigues	**Ja**	**nee**	**?**
1. Vraagstelling adequaat geformuleerd?	+		
2. Zoekactie adequaat	+		
3.Selectieprocedure van artikelen adequaat?	+		
4. Kwaliteitsbeoordeling van artikelen adequaat?	+		
5 Data extractie duidelijk beschreven, door 2 reviewers onafh. Van elkaar?	+		
6. Beschrijving oorspronkelijke onderzoeken? Ontwerp / populatie / interventie en controle / primaire uitkomsten / follow-up	+		
7. Adequate omgang met heterogeniciteit?	+		
8. Statische pooling correct uitgevoerd	+		
9. Algemeen oordeel; zijn de resultaten valide en toepasbaar?	+		

Oorspronkelijke RCT's: Zie tabel Validiteit van RCT's

Deerojanawong, Pediatric Pulmonology: In het artikel worden randomisatievolgorde en blindering van behandelaars niet beschreven; hoewel er de studie dubbel blind genoemd wordt. De resultaten van de klinische score worden niet apart benoemd. Kleine aantallen.

RCT van Vangveeravong: Zeer kleine studie, splitsing in 3 groepen, geen blindering.

Validiteit van de RCT's	RCT Deerojanawong Pediatric Pulmonology			RCT Vanveeravong J Med Assoc Thai; alleen abstract		
	ja	**nee**	**?**	**ja**	**nee**	**?**
1. Toewijzing gerandomiseerd?	ja			ja		
2. Randomisatievolgorde			?			?
3. Patiënten geblindeerd?	ja				nee	
4. Behandelaars geblindeerd?			?		nee	
5. Effectbeoordelaars geblindeerd?	ja				nee	
6. Groepen vergelijkbaar?	ja			ja		
7. Voldoende follow-up?	ja			ja		
8. Gelijke behandeling groepen?	ja			ja		
9. Analyse van pt in groep waarin gerandomiseerd?	ja			ja		
10. Valide onderzoek?	±			±		

Auteur, Tijdschrift, Jaartal	Soort studie, Welke interventie	N, lft., aandoening pt.	Uitkomst	Resultaat
Cates, Cochrane Januari'09	System. Review Pt werden gerandomiseerd voor behandeling met voorzetkamer versus vernevelaar. 7 vd 22 studies dubbel blind Kinderen apart geanalyseerd	Totaal: 2295 kinderen > 2jaar 614 volwassenen met astmaexacerbatie (levensbedreigend astma uitgesloten). 27 RCT's; voor SEH-pt RCT's met kleine aantallen:18-196, zowel buiten het ziekenhuis (2 RCT's) als op SEH en bij opgenomen pt.)	Primair: - Ziekenhuisopname (- Verblijfsduur in het ziekenhuis van opgenomen pt.) Secundair: - Duur verblijf SEH - Symptomen - Longfunctie - Recidieven - HF - AH, bloedgas - tremor	Opnamereductie bij bij kinderen met voorzetkamer : RR 0.72 (95% CI: 0.47 to 1.09). Verblijfstijd SEH korter bij kinderen RR (95% CI: -0.62 to -0.44 hours) Longfunctieparameters niet verschillend HF lager in groep met voorzetkamer mean diff. -6.27% baseline (95% CI: -8.29 to -4.25% baseline).
Castro-Rodriguez J Pediatr. Aug 2004	System. Review Pt werden gerandomiseerd bij presentatie voor behandeling met voorzetkamer versus vernevelaar	Totaal 491 kinderen onder de 5 jaar (1-60 mnd, 6 RCT's) met astma exacerbatie of piepen	Primair: - Ziekenhuisopname Secundair: -klinische score -duur verblijf SEH -AH, O2sat -HF -bijwerkingen	Significante opnamereductie bij voorzetkamer: OR, 0.42; 95% CI, 0.24-0.72; P = .002; NNT 10. Bij matige / ernstige exacerbatie meer reductie OR, 0.27; 95% CI, 0.13-0.54; P = .0003 Klinische score significante beter in voorzetkamergroep; SMD: -0.44; 95% CI, -0.68 to -0.20; P = .0003 Andere uitkomsten (niet gepooled); in 2 vd 3 studies die HF noemen is HF hoger in vernevelgroep

Deerojanawong Pediatric Pulmonology Mei 2005	RCT, Pt. werden dubbel blind placebo gecontroleerd gerandomiseerd voor behandeling met voorzetkamer versus vernevelaar	Totaal 47 kinderen < 5 jaar; 2-33 mnd met acuut piepen / matig ernstig astma	Primair: -tidal breathing -longfunctietesten -klinische scores	Geen significante verschillen in tidal flow ratios (VPTEF/VE, TPTEF/TE, and 25/PF) of luchtwegweerstand of klinische scores* * In vernevelgroep wel significante toename hartfrequentie (P=0.004)
Vangveeravong J Med Assoc Thai Okt 2008	RCT, 1 deel van een multicentre studie op 1 lokatie uitgevoerd. 3 groepen vergelijken Salbutamoltoediening 1- met verneveling 2- met voorzetkamer 3- met droog poeder inhalatie	Totaal 54 kinderen 5-18 jaar met mild / matig ernstig astma (Modified Wood's clinical score ≤ 7) 35 jongens (65%) en 19 meisjes (35%)	-Klinische score -Astma score -O2sat -AH -Bloeddruk -Bijwerkingen (tremor, HF)	Geen significant verschil tussen verschillende toedieningsvormen.

Conclusie

Bij kinderen met milde tot matige astma exacerbaties laat salbutamoltoediening met een voorzetkamer vergeleken met een vernevelapparaat een significant kortere verblijfsduur op de SEH zien en leidt het bij jonge kinderen (1-60 mnd) tot significant minder opnames en bij oudere kinderen waarschijnlijk (trend, maar niet significant) ook. De voorzetkamer geeft ook minder kans op bijwerkingen (lagere hartfrequentie, mogelijk ook ademhalingsfrequentie, 1 studie betere oxygenatie). Voor kinderen met levensbedreigend astma zijn geen studieresultaten**.**

Aanbevelingen uit een internationale en nationale richtlijn:

GINA Guidelines

Initial Management of Acute Severe Asthma in Children 5 Years and Younger Therapy Dose and Administration

Bronchodilator therapy: The initial dose of rapid-acting bronchodilator may be given by oxygen-driven nebulizer (as described below), or if hypoxemia is absent (or an oxygendriven nebulizer not available) by either an air-driven nebulizer or a pressurized MDI with spacer and mask or mouthpiece. For most children, the MDI plus spacer is favored as it is more efficient than the nebulizer (Evidence A) for bronchodilator delivery. The initial dose is two puffs of salbutamol (100 µg per puff) or equivalent. A dose of 2.5 mg salbutamol solution is recommended when a nebulizer is used. The frequency of dosing depends on the response observed over 1 to 4 hours (see below).

- Supplemental oxygen Deliver by 24% face mask (flow set to manufacturers instructions, usually 4L/minute) Maintain oxygen saturation above 94%

- Short-acting β 2-agonist 2 puffs salbutamol by spacer or 2.5 mg salbutamol by nebulizer every 20 minutes for first hours
- Ipratropium 2 puffs every 20 minutes for first hour only

Richtlijn van de SICK:

Voor de toediening van kortwerkende ß-2 agonisten kan gebruik worden gemaakt van een dosisaërosol met voorzetkamer of verneveling. In de praktijk zijn beide toedieningsvormen even effectief. Verneveling heeft als voordeel dat tegelijkertijd extra zuurstof kan worden toegediend.

Overige overwegingen

Het behandelen van kinderen op de SEH of in het ziekenhuis met een voorzetkamer in plaats van een vernevelaar lijkt zeer goed toepasbaar. Effectiviteit van de voorzetkamers werd ook voor jonge kinderen (< 5 jaar) aangetoond. Voor de praktijk wordt aanbevolen om - aangepast aan de respons van de patiënt - de medicatietoediening met een voorzetkamer in korte intervallen te herhalen (elke 10-15 minuten). De vraag of kinderen met lage saturaties voordeel hebben van een door zuurstof aangedreven vernevelsysteem is, gezien de resultaten van de Cochrane review, de vraag; de studie van Duarte laat juist een betere oxygenatie bij de groep behandeld met een voorzetkamer zien. Voor kinderen met levensbedreigend astma kunnen de resultaten niet zonder meer toegepast worden, omdat deze groep niet meegenomen is in de studies. De review van Rodrigues geeft wel een aantal argumenten om deze kinderen ook bij voorkeur met de voorzetkamer te behandelen (verlies van medicatie tijdens uitademing, toename orale depositie en systemische absorptie op basis van ademhalingspatroon tijdens zeer ernstige astma aanval, leidend tot meer bijwerkingen).
De conceptrichtlijn van de SICK noemt het voordeel van zuurstoftoediening middels de vernevelaar. Mogelijk kan ook bij de kinderen mét zuurstofbehoefte de snelheid waarmee op een SEH toediening van luchtwegverwijding kan plaatsvinden met behulp van een voorzetkamer voordeel hebben ten opzichte van een vernevelaar. Tijdens - of tussen de inhalaties door kan dan bij kinderen die voorzetkamer met kap gebruiken – de zuurstof met een neusbril of kapje gegeven worden..

Astma PICO 2: Aanbeveling voor de praktijk

Voorzetkamer of vernevelaar?

De klankbordgroep adviseert bij kinderen met acuut astma voor de toediening van luchtwegverwijders een leeftijdsadequate voorzetkamer te gebruiken met de juiste techniek (zie bijlage in richtlijn). Nivo A1 / 1

Redenen om in plaats van de voorzetkamer een zuurstofgedreven vernevelaar te gebruiken zijn:

- ernstig of levensbedreigend astma
- een persisterende lage zuurstofsaturatie < 94%

Referenties

1. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma**,** Cochrane review. Christopher J Cates, Jacqueline A Crilly, Brian H Rowe
January 2009

2. Beta-agonists through metered-dose inhaler with valved holding chamber versus nebulizer for acute exacerbation of wheezing or asthma in children under 5 years of age: a systematic review with meta-analysis. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. J Pediatr. 2004 Aug;145(2):172-7.

3. Randomized controlled trial of salbutamol aerosol therapy via metered dose inhaler-spacer vs. jet nebulizer in young children with wheezing**.** Deerojanawong, W. Manuyakorn, N. Prapphal, C. Harnruthakorn, S. Sritippayawan, and R. Samransamruajkit , Pediatr Pulmonol. 2005 May;39(5):466-72.

4. A comparative study of efficacy of salbutamol via metered dose inhaler with volumatic spacer and via dry powder inhaler, easyhaler, to nebulization in mild to moderate severity acute asthma exacerbation in childhood, Vangveeravong M. J. J Med Assoc Thai. 2008 Oct;91 Suppl 3:S115-23.

5. Gina guidelines, www.ginasthma.com

6. Behandeling status astmaticus op de kinderleeftijd, Conceptrichtlijn Sectie Intensive Care bij Kinderen en sectie Kinderlongziekten, M. de Hoog, H.A.W.M. Tiddens

3.2.3 Astma PICO 3 luchtwegverwijders continu of intermitterend?

Moeten de luchtwegverwijders continu of intermitterend toegediend worden bij ernstig astma?

P: kinderen met astma-exacerbatie op de SEH
I: continue toediening met β2mimetica
C: onderbroken toediening met β2mimetica
O: symptomen (dyspnoe, O2), minder prednisongebruik, minder opname

Zoekstrategie

Gezocht werd in de Cochrane library met verschillende zoektermen: “asthma”, “continuous” en “intermittend”. Vanaf februari 2009 werd gezocht in PubMed met de zoektermen: “asthma”[Mesh] AND “asthma”[all fields] AND “continuous”[all fields], “intermittend” [all fields] gelimiteerd door English or Dutch language, RCT, humans, all children

Resultaat van de search:

Systematische reviews

1 Cochrane review gevonden,update tot februari 2009.

Central vanaf februari 2009: -

PubMed vanaf februari 2009:-

Studiekarakteristieken

Cochrane review

Doel van de review was om de effectiviteit te meten van continue inhalatie met een beta-2 agonist versus intermitterende beta-2 agonist bij patiënten met acuut astma op een SEH. Primaire uitkomstmaat was de verandering in longfunctie, secundaire uitkomstmaten waren ziekenhuisopname of ontslag van de SEH, andere klinische symptomen en bijwerkingen. 8 trials werden geïncludeerd, waarvan 1 studie met alleen kinderen (n = 70) door Khine 1996, hieronder apart beschreven, 1 studie een mix van volwassenen en kinderen en 6 alleen volwassenen (totaal aantal in de studies met volwassenen (waaronder + 1 studie waarin ook kinderen > 10 jaar): 574. De patiëntenpopulaties variëren van patiënten met mild tot matig astma tot patiënten met alleen ernstige exacerbaties, waarbij de ernst gedefinieerd werd op basis van een combinatie van klinische symptomen, airflow measurements of reactie op therapie

Een subgroepanalyse met alleen kinderen was, doordat er bijna geen studies met kinderen gevonden zijn, niet mogelijk. In de subgroep ernstig acuut astma lijkt continue verneveling een positief effect te hebben op zowel longfunctietesten als aantal opnames, maar over het totale aantal gepresenteerde patiënten met een exacerbatie astma is er geen voordeel van continue verneveling.

Omdat er 1 studie alleen kinderen betrof wordt deze apart besproken:

Khine H, Continuous vs intermittent nebulized albutero for emergency management of asthma.

Dit betrof een prospectieve enkel blinde RCT bij 70 patienten van 2 tot 18 jaar in een kinderziekenhuis met matig tot ernstig astma (pt met een astma score ≥ 8 werden geïncludeerd) Patiënten werden gerandomiseerd om intermitterend (IN) albuterol (0.15 mg/kg/dose elke 30 min) of continu (CN) albuterol (0.3 mg/kg/uur) te krijgen gedurende max. 2 uur. Alle patienten kregen bij de start prednison. Er waren 35 patiënten in de IN groep en 35 in de CN groep.

9 van de 35 patienten, 26% (95% CI 9-54%) in de IN groep en 8 van de 35 patienten 22%,(95% CI 10-58%) in de CN group werden opgenomen (p = NS). Hoewel de behandelduur even lang was hoefde de 'respiratory therapist' die de vernevelingen gaf minder tijd te besteden aan de CN groep versus de IN groep (30.3 min vs 51.9 min per patient; p < 0.001). Er waren geen belangrijke bijwerkingen in beide groepen. De studie concludeert dat er geen verschil is in effectiviteit of veiligheid tussen CN en IN behandeling met beta-2 mimetica bij een acute exacerbatie op de SEH. Gezien de grote betrouwbaarheidsintervallen geeft deze studie hiervoor weinig bewijs. De CN therapie lijkt gunstig ten aanzien van kortere tijdsinvestering van de verpleegkundige op de SEH.

Methodologische beoordeling

De in de Cochrane geincludeerde studies waren methodologisch van slechte kwaliteit. De studie van Khine heeft een Jadad Score van 2, er was geen concealment of allocation en de randomisatievolgorde is onduidelijk beschreven.

Validiteit van de RCT's		studie van Khine		
		ja	nee	?
1. Toewijzing gerandomiseerd?		+		
2. Randomisatievolgorde				?
3. Patiënten geblindeerd?				?
4. Behandelaars geblindeerd?		+		
5. Effectbeoordelaars geblindeerd?		+		
6. Groepen vergelijkbaar?		+		
7. Voldoende follow-up?		+		
8. Gelijke behandeling groepen?		+		
9. Analyse van pt in groep waarin gerandomiseerd?		+		
10. Valide onderzoek?				?

Conclusie

Mogelijk is een voordeel te behalen van continue verneveling in de subgroep ernstig astma. Dit is vooral bij volwassenen aangetoond; bij kinderen is er nauwelijks evidence.

Conceptrichtlijn van de SICK:

"De toediening van ß-2 agonisten kan intermitterend of continu plaatsvinden. Meta-analyse van onderzoek bij volwassenen heeft geen verschil in effect tussen beide behandelmethoden laten zien. Bij kinderen is slechts 1 kleine (n=17) studie verricht, waarbij patienten albuterol danwel continu, of intermitterend (elk uur) verneveld kregen toegediend. In deze studie werd een significant kortere

opnameduur gezien in de continu behandelde groep. De aanbeveling van de SICK is: Bij status astmaticus verdient continue verneveling met β-2 agonisten de voorkeur boven intermitterende verneveling (nivo 3).
Commentaar op deze aanbeveling van de SICK: De meta-analyse waar hier aan gerefereerd wordt betreft een systematische review bij alleen volwassenen van Rodrigo, uit Chest 2002, die in de DARE beoordeeld is. De review bevat 6 RCT's die ook in de latere Cochrane review zijn meegenomen. Eindoordeel volgens DARE: de beschikbare data laten geen verschil zien tussen continue of intermitterende verneveling. De studie bij kinderen waaraan gerefereerd wordt in de nivo 3 aanbeveling betreft een studie bij 17 kinderen opgenomen op een intensive care unit met een status astmaticus en vanwege de setting (opname op IC) niet meegenomen in de Cochrane review.

Overige overwegingen

Zowel intermitterende – als continue verneveling is toepasbaar in de Nederlandse SEH-setting. Een aspect van de Nederlandse SEH's is dat - in het algemeen - kinderen bij langere verblijfstijd, met een intensieve inhalatie-behandeling, snel zullen worden opgenomen op een kinderafdeling.
Hoewel de klankbordgroep bij kinderen met acuut astma adviseert om voor de toediening van ß-2 agonisten bij voorkeur een voorzetkamer te gebruiken, wordt bij ernstig astma en/of zuurstofbehoefte geadviseerd om een vernevelaar te gebruiken. De dosering van continu vernevelen kan tot verwarring leiden en tot onderdosering. Wanneer ß-2 agonisten en ipratropiumbromide intermitterend, maar zo frequent als nodig, worden toegediend, wordt in feite ook een continue depositie bereikt.

Astma PICO 3 Aanbeveling voor de praktijk

Luchtwegverwijders: continu of intermitterend toedienen bij ernstig astma?
De klankbordgroep adviseert om bij kinderen met ernstig astma of een status astmaticus en/of een zuurstof saturatie < 94% zo frequent als nodig tot continu (met de dosering van intermitterende vernevelingen) te vernevelen met een zuurstofgedreven vernevelaar. Nivo B / 3

Referenties

1. Continuous versus intermittent beta-agonists for acute asthma**,** Cochrane review

Carlos A Camargo, Carol Spooner, Brian H Rowe, October 2009

2. Continuous vs intermittent nebulized albuterol for emergency management of asthma. Khine H, Fuchs SM, Saville AL. Acad Emerg Med. 1996 Nov;3(11):1019-24.PMID: 8922008

3.1.4: Astma PICO 4 dosering van β2mimetica

Wat is een effectieve en veilige dosering voor β2mimetica en is de dosering leeftijdsafhankelijk?
Hoe vaak inhaleren – graag max veilige doseringen geven, verder zal de frequentie van toediening individueel bepaald moeten worden.
Leeftijdsafhankelijke dosis? Belangrijk is om initieel goed (voldoende hoog) te doseren, daar er snelle tolerantieopbouw van b2 receptoren optreedt.
Evidence zoeken: ja

PICO

P: kinderen met astma-exacerbatie op de SEH
I: Hoge dosis β2mimetica
C: Lage dosis β2mimetica
O: Symptomen (dyspnoe, O2), minder opname, bijwerkingen

Zoekstrategie
Gezocht werd in de Cochrane library met verschillende zoektermen: “astma”, “beta2-agonist”, “salbutamol” , “albuterol” “dosis”, “child”.
Daarna werd gezocht in PubMed met de zoektermen: "Albuterol"[Mesh] AND ("Maximum Tolerated Dose"[Mesh] OR "Dose-Response Relationship, Drug"[Mesh] AND “dose*”[all fields] AND “albuterol”[all fields] gelimiteerd voor Humans, Clinical Trial, English, Dutch, All Infant: birth-23 months, All Child: 0-18 years, Newborn: birth-1 month, Infant: 1-23 months, Preschool Child: 2-5 years, Child: 6-12 years, Adolescent: 13-18 years. Tevens werd naar relevante referenties gekeken.

Resultaten van de search:
Systematische reviews: geen gevonden
PubMed: 6 gevonden studies over doseringen, 3 studies (geen volledige search) betreffende bijwerkingen bij bepaalde doseringen

Studiekarakteristieken en resultaten
Eloni et al, Plasma concentrations of salbutamol in the treatment of acute asthma in a pediatric emergency. Could age be a parameter of influence?
Doel van deze studie was om te onderzoeken of de salbutamol-plasmaspiegels beinvloed worden bij de behandeling van acuut astma door het toedieningssysteem en de leeftijd. Hiervoor werden 46 kinderen (1-5 jaar) gerandomiseerd met acuut astma op de SEH. 25 kinderen kregen 50 microg/kg

salbutamol met een voorzetkamer en 21 kinderen kregen 150 microg/kg salbutamol met een vernevelaar, gedurende 3 keer in 1 uur. Hierna werd bloed afgenomen voor een salbutamol-plasmaconcentratie. Uitkomsten waren het verschil tussen salbutamol-plasmaconcentratie in de 2 leeftijdsgroepen (≤2 jaar and >2 jaar) en per type toedieningssysteem. Ook werd gekeken naar ziekenhuisopname. Resultaten: Er werden geen verschillen gevonden in toedieningssysteem of aantal ziekenhuisopnames in relatie tot plasmaconcentraties salbutamol. Wel werden in de oudere leeftijdsgroep (>2 jaar) hogere plasmaspiegels gevonden vergeleken met kinderen ≤ 2 jaar[median (IQR): 9.40 (6.32-18.22) vs. 4.65 (2.77-10.10) ng/mL], wat een significant verschil is (P = 0.05). Conclusie: Salbutamol-plasmaconcentraties van kinderen die inhalatietherapie krijgen worden beïnvloed door de leeftijd, zelfs wanneer de dosering aangepast wordt voor gewicht. Na correctie van het verschil in biologische beschikbaarheid van de toedieningssystemen waren de plasmaconcentraties niet afhankelijk van het type systeem (dosisaerosol met voorzetkamer of vernevelaar).

Kaashmiri et al Repeat dosing of albuterol via metered-dose inhaler in infants with acute obstructive airway disease: a randomized controlled safety trial. Doel van de studie is het evalueren van de veiligheid en effectiviteit van albuterol sulfate hydrofluoroalkane (HFA) inhalatie aerosol bij kinderen jonger dan 2 jaar met acuut piepen door bronchusobstructie. In een multicenter studie werden 2 parallelle groepen kinderen dubbel-blind gerandomiseerd om albuterol HFA 180 µg (n = 43) of 360 µg (n = 44) via een voorzetkamer met masker te krijgen op de SEH. Uitkomstmaten waren bijwerkingen door adrenerge stimulatie (tachycardie, extrasystolen, andere ECG afwijkingen), en bloeddruk. Parameters om de effectiviteit te meten was het extra benodigde albuterolgebruik en de symptoomscore (Modified Tal Asthma Symptoms Score ([MTASS]. Reductie in MTASS representeert verbetering). Bijwerkingen werden gezien bij respectievelijk 4 (9%) en 3 (7%) kinderen in de 180-µg en 360-µg groepen. Medicatie-gerelateerde tachycardia (360 µg) en ventriculaire extrasystoles (180 µg) werden gereporteerd in 1 patiënt in elke groep. 3 additionele momenten van single ventricular ectopy werden geïdentificeerd met behulp van Holter monitoring. Er werd geen hypokaliemie of medicatiegerelateerde QT of QTc prolongatie gezien; bloedsuikerwaarden en adrenerge stimulatie verschilden niet significant tussen de behandelingen. In de 180-microg en 360-microg groepen, mean change from baseline in MTASS tijdens de behandeling was -2.8 (-49.8%) and -2.9 (-48.4%), en rescue albuterol gebruik was nodig bij respectievelijk 4 (9%) and 3 (7%) van de kinderen. Conclusie van de auteurs: Cumulative doses albuterol HFA 180 µg of 360 µg, toegediend met voorzetkamer met masker aan kinderen < 2 jaar, gaf verbetering van symptoomscores zonder significante veiligheidsproblemen.

Schuh et al, 1990: Nebulized Albuterol in Acute Childhood Asthma: Comparison of Two Doses In een dubbelblinde gerandomiseerde studie kregen 33 kinderen (5-17 jaar) met matig tot ernstig acuut astma albuterolverneveling in een hoge (0.30 mg/kg; max 5 mg) of standaard (0.15 mg/kg) dosis à 1 uur. De hoge dosis gaf significante verbetering van de FEV1. Er traden in beide groepen vergelijkbare bijwerkingen op in de vorm van een verhoogde hartfrequentie en daling van serumkalium op. De hoge dosis resulteerde in veel hogere albuterolspiegels na 150 minuten; 24 ng/l (8,9-40) vs 9,4 ng/l (4,4-16); p<0,03. Er was echter geen correlatie tussen de plasmaspiegels en bijwerkingen of FEV1 waarden. Alle bijwerkingen waren mild, infrequent en kortdurend.

Schuh et al, 1989: High-versus low-dose, frequently administered, nebulized albuterol in children with severe, acute asthma. 32 kinderen (5 - 17 jaar) met ernstig astma werden op de SEH gerandomiseerd om 6 maal een hoge dosis (0.15 mg/kg) of een lage dosis (0.05 mg/kg) albuterol middels verneveling à 20 minuten te krijgen. De hogere doses gaf meer verbetering in FEV1, geforceerde vitale capaciteit, astmascore, en een lager aantal ziekenhuisopnames. De incidentie van bijwerkingen was niet significant verschillend in de 2 groepen. De auteurs concluderen dat hoge doses frequent toegediend verneveld albuterol veilig en effectief lijkt in de behandeling van ernstig astma bij kinderen.

Ducharme & Davis, 1998 (Deze studie is niet opgenomen in de tabel)
Deze dubbelblinde placebogecontroleerde studie randomiseerde 298 kinderen met mild tot matig astma van 3 to 17 jaar in 1 van de 4 verschillende behandelingen; ipratropium verneveling (250 µgram) of placebo met of een hoge dosering salbutamol (0.15 mg/kg) à 60 min. of frequent een lage dosis salbutamol (0.075 mg/kg) à 30 min. Frequente lage doses salbutamol, zowel met als zonder ipratropium, gaf in vergelijking met de minder frequente hoge dosering geen beter resultaat met en zonder ipratropium. De luchtwegweerstand verbeterde in alle groepen(26 to 29 percent) maar gaf geen significant verschil tussen beide groepen.

Auteur, Tijdschrift, Jaartal	Studie, setting, land,	N, lft., interventie	Definitie astma In- en Exclusiecriteria	Uitkomst	Resultaat
E.T. Rotta Eur J Clin Pharmac Febr 2010	RCT Pediatr. SEH Brazilië Niet geblindeerd	N = 46 (1-5 jaar) Na prednison kregen alle kinderen salbutamol Gr 1 (N=25): 50 µ/kg mbv voorzetkamer Gr 2 (N=21): 150µ/kg mbv vernevelaar	Inclusie: Eerder piepen met reactie op beta2 agonist; presentatie met acute astmacrisis (nno) Exclusie - < 90% O2sat - Koorts	Primair: Vergelijking van plasmaconcentratie salbutamol tussen - inhalatiemethode – lft.(<2 vs >2 jr) Secundair: ziekenhuisopname	-Plasmaconc in ng/l : NS gr 1 median 6,3 (4-10,7) gr 2 median 8,9 (4,6-17,6) -Ziekenhuisopname NS tussen gr 1 en gr 2 Plasmaconc afh v leeftijd sign. verschil (p=0,05): - <2 jr (n = 22) 8,61; median 4,65 ng/l

			- Cardiale afw. - Beta2 gebruik		IQ 2,77-10,1 ng/l - >2 jr (n=24) 14,46; median 9,40 ng/l IQ 6,32-18,22 ng/l
Kaashmiri Pediatr. Emerg Care Maart 2010	RCT Multi-centre Dubbel blind 16 SEH's; 12 Am. Staten. 5 /SEH	N = 87 (< 2 jaar) 3 x à 20 min. salbutamol met voorzetkamer, dan à 1u -N=43 180 µg vs -N=44 360 µg 12 Amerikaanse staten; ± 5 pt. /kliniek	Inclusie: Eerder piepen, nu acuut astma, vlgs. MTASS = symptoomscore Exclusie VG zeer ernstig astma / intubatie ZHopnames/SEH < 2-3 mnd Koorts, card.afw.	Primair: Veiligheid -ECG -bijwerkingen -saturatie -vitale parameters, oa HF -lab (oa kalium) Effectiviteit - MTASS symptoomscore	Veiligheid: Bijwerkingen NS: in resp. 4(9%) en 3(7%). Effectiviteit: In beide groepen significante verbetering; geen (NS) verschil tussen 180 vs 360 µg groep
Schuh Pediatrics 1990	RCT Dubbel blind SEH hospital for Sick Children Toronto, Canada	N=33 (5-17 jaar) 3 x à 60 min. salbutamol met vernevelaar Gr 1 (N=17) 0,3 mg/kg Max dosis 10 mg Vs Gr 2 (N=16) 0,15 mg.kg Max dosis 5 mg	Inclusie: Acuut astma, > 5 jr, FEV1< 60% pred. value Exclusie: Cardiopulm. ziekte	FEV1, FVC, astmascore, vitale parameters (oa AH, HF) Bijwerkingen -Kaliumspiegel -salbutamolspiegel bij start en 15 min na laatste gift	Sign. FEV1-% toename in groep 1 (p<0,05): Gr 1: 108 ± 13,7 Gr 2: 65,1± 13,4 Gr 1 betere FVC en AH, maar NS HF en K-conc gr 1 vs 2: NS Gr 1 na 150 min.: signific. hogere salbutamolspiegel (p< 0.03)
Schuh Pediatrics 1989	RCT Dubbel blind SEH hospital for Sick Children Toronto, Canada	N=32 (5-17 jaar) 6 x à 20 min. salbutamol met vernevelaar Gr 1 (N=16) 0,15 mg/kg Max dosis 5 mg vs Gr 2 (N=16) 0,05 mg/kg Max dosis < 40 kg 1,7 mg, > 40 kg 2,5 mg	Inclusie: Acuut astma, > 5 jr, FEV1< 60% pred. value Exclusie: Cardiopulm. ziekte	FEV1, FVC, astmascore, vitale parameters, ziekenhuisopname Bijwerkingen -Kaliumspiegel -salbutamolspiegel Bij start en 15 min na laatste gift	Sign. FEV1-% toename in groep 1 na 60 min(p<0,05): Gr 1: 131,8 ±20,5 Gr 2: 58,2 ±14,9 Sign FVC-% toename in Groep 1 Astma score significant beter in gr 1 Ziekenhuisopname sign lager in gr 1 (p<0.03) Bijwerkingen NS, niet gecorreleerd aan plasma salb spiegel

Bijwerkingen

Hieronder volgen nog 3 samenvattingen van studies met betrekking tot bijwerkingen bij bepaalde doseringen (niet opgenomen in de tabel):

Metabolic and electrocardiography effects of albuterol in pediatric asthmatic patients treated in an emergency room setting B. Del Rio-Navarro B.
In deze studie werd bij 30 kinderen (gemidd lft. 7,4 ±1 jr) met matig tot ernstig astma (open-label, gecontroleerd) gekeken naar het effect van 150 µ/kg albuterol vernevelingen, 2 keer gedurende 10 minuten, op kaliumspiegels, arteriële zuurstofverzadiging en elektrocardiografische veranderingen. De ernst van de exacerbatie werd beoordeeld door de Hout-Downes criteria. De hartfrequentie steeg van 111 +/- 23.23 tot 130.0 +/- 22.14 slagen/min. zonder klinische gevolgen, de kaliumconcentratie daalde van 4.47 +/- 0.52 tot 3.73 +/- 0.49 mEq/L, het QTc interval werd significant langer; van 0.397 tot 0.418 ms ($p < 0.001$), maar zonder klinische relevantie. Er werden geen arythmieën gezien. Oximetrie liet geen significante veranderingen zien (90.6 +/- 3.0% en 92.1 +/- 3.2). De meest gerapporteerde bijwerking was distale tremor, in 80% van de gevallen. Zowel de lagere kaliumconcentratie als de langere QTc-tijd na albuterol waren klinisch niet relevant. Conclusie van de auteurs is dat albuterol een veilig geneesmiddel is voor de behandeling van milde tot matige astma-exacerbaties bij pediatrische patiënten.

Standard dose of inhaled albuterol significantly increases QT dispersion compared to low dose of albuterol plus ipratropium bromide therapy in moderate to severe acute asthma attacks in children. Coskun S.
De doelstelling van deze studie was om bij 43 kinderen (4-13 jaar) met matig ernstig tot ernstig acuut astma te onderzoeken of de QTc-tijd beïnvloed wordt door een standaarddosering met 0,15 mg/ kg albuterolverneveling (n=20, groep 1) of door een lagere dosis 0,075 mg/ kg albuterolverneveling plus ipratropium bij kinderen (n=23, groep 2). Na 20 min en 40 minuten kreeg groep 1 nog een keer 0.1 mg/kg albuterol en groep 2 dezelfde medicatie als de 1^{e} keer. Uitkomstmaten waren symptoomscore, PEFV, arteriële bloeddruk, O2 saturatie, kalium, ureum en QT-interval met behulp van een ECG bij aanvang en na de behandeling. Er was significante verbetering van symptoomscores en PEFV na drie inhalaties. Geen significant verschil werd gevonden tussen de pre-en post-behandeling waarden van kalium, O2 saturatie en arteriële bloeddrukwaarden. De evaluatie van de gecorrigeerde QTc toonde aan dat in tegenstelling tot groep 2, waar geen statistisch verschil was in de pre-en post-behandeling waarden (30,4 +/-3,1 MSN vs 32,1+/-3,9 msn), de QTc in groep 1 na de behandeling significant was toegenomen (29,0 + / -3 MSN vs 40,6 + / -5,1 msn, P <0,0001).

Safety of continuous nebulized albuterol for bronchospasm in infants and children, Katz.
Bij 19 kinderen die minimaal 24 uur continue verneveling kregen werd bij de start en na 12, 24, 48, en 72 uur CK bepaald. De CK-MB fracties werden gemeten wanneer de CK-concentratie tot ≥250 IE/L steeg. Alle patiënten hadden continue hartbewaking tijdens de continue verneveling therapie. De CK

waarden bleven bij 16 kinderen binnen de normale grenzen. Drie patiënten hadden een verhoogde CK en bij twee waren de CK-MB-fracties verhoogd. Bij geen enkele patient werden op de ECG's aanwijzingen voor ischemie of aritmieën gevonden. Onduidelijk is de betekenis van de transiente CK-MB stijging in 2 patienten zonder aanwijzingen van cardiotoxiciteit..

Dosis-respons studie bij patiënten met stabiel matig ernstig astma

Population Pharmacodynamic Model of Bronchodilator Response to Inhaled Albuterol in children and adults with asthma. K. Blake

In deze studie werd bij 81 patiënten (8-65 jaar; 37 pt. < 20 jaar) met matig ernstig (niet acuut!) astma (baseline FEV1 60-80% van normaal) de mate van bronchusverwijding onderzocht na cumulatieve doses albuterol. De maximale dosis albuterol was 540 µg (90 µg toegediend à 15 min alleen met voorzetkamer). Wanneer de participant geen verdere verbetering liet zien van zijn FEV1 kreeg hij nog 2,5 mg met vernevelaar toegediend. Alle participanten bereikten een maximale verbetering van hun FEV1 na ≤ 6 doses van 90 µg (<100 mL verschil met hoogste FEV1 na laatste inhalatie). Toevoegen van de 2,5 mg albuterol met verneveling gaf zowel verdere verbetering als verslechtering in een aantal deelnemers. De bronchusverwijding was extreem variabel in deze studie. Patiënten met een lage FEV1 aan het begin van de studie hadden hogere doseringen nodig vergeleken met patiënten met een hogere FEV1 aan het begin van de studie. In de studie valt verder op dat er ethnische verschillen zijn in reversibiliteit van de bronchusobstructie tussen blanke- versus Afro-Amerikaanse patiënten met astma; de blanke patiënten bereikten een 9,5% hoger maximum percentage van voorspeld FEV1 (91.9% vs 82.4%, $p < 0.0004$).

Methodologische beoordeling en conclusie

Aangezien de studieresultaten onze vraagstelling niet kunnen beantwoorden heb ik de verschillende studies niet meer methodologisch beoordeeld. Het valt op dat het per studie om relatief kleine patiëntenaantallen gaat. Zeker als het om (ernstige) bijwerkingen gaat; in dat geval is een RCT meestal niet het optimale onderzoeksdesign.

Tot slot is er nog de Richtlijn van de SICK:

Er worden geen aanbevelingen gedaan voor de behandeling van een exacerbatie astma.

De richtlijn van de SICK geeft als richtlijn voor een *status astmaticus,* gedefinieerd als een enstige aanval van astma die onvoldoende reageert op de gebruikelijke behandeling met steroiden en ß-mimetica, behandeling met zuurstof, prednison en salbutamol en ipratropiumbromide met een vernevelaar volgens de volgende doseringen:

< 10 kg:	> 10 kg

Salbutamol 2.5 mg	Salbutamol 5 mg
Ipratropium 0.25 mg	Ipratropium 0.5 mg

Overige overwegingen

Het Kinderformularium heeft de status van een richtlijn

De NVK en KNMP hebben het kinderformularium ontwikkeld onder regie van het Nederlands kenniscentrum farmacotherapie bij kinderen (NKFK) om een oplossing te bieden voor het ontbreken van adequate, op kinderen gerichte, doseringsvoorschriften. Het heeft sinds december 2008 de status van een NVK richtlijn. De bedoeling is dat het zich verder ontwikkeld tot een volledige evidence-based richtlijn.

Maximale dosis

De vergiftigingensite www.vergiftigingen.info van het RIVM geeft geen maximale doses aan. Ten aanzien van het klinisch beeld van een mogelijke intoxicatie het volgende:

"Na inhalatoire of parenterale blootstelling aan salbutamol kan geen inschatting worden gedaan wat de betreft de ernst van de intoxicatie. Bij ingestie zijn de grenswaarden voor een lichte, matige en ernstige intoxicatie slechts een indicatie voor de mogelijke ernst van de vergiftiging. Interindividuele verschillen kunnen groot zijn en het klinisch beeld dient dan ook leidend te zijn. Indien verschijnselen optreden, ontstaan ze vaak binnen een uur, zijn maximaal binnen 4 uur en verminderen of verdwijnen in het algemeen na 4-8 uur na ingestie. Stijging van de systolische bloeddruk kan optreden als gevolg van tachycardie. Echter soms kan hypotensie worden gezien, waarschijnlijk door daling van de diastolische bloeddruk als gevolg van perifere vasodilatatie."

Toxische plasmaconcentratie

Een plasmaconcentratie vanaf 50-100 µg/l salbutamol wordt als toxisch beschouwd; bij therapeutisch gebruik worden in het algemeen concentraties van 3-20 µg /l gemeten.

Casuistiek

Het RIVM rapporteert casuïstiek met grote overdoseringen van oraal salbutamol waarbij met extra maatregelen zoals kaliumtoediening, intraveneuze vloeistoftherapie tegen hypotensie en bètablokkers alle patiënten weer herstelden.

Uit het artikel van Rotta, Eur J Clin Pharmacol, blijken de plasmaconcentraties van salbutamol, na 3 keer inhaleren in 1 uur met 50 microgram/kg dosisaerosol of 150 microgram/kg vernevelvloeistof, te leiden tot een plasmaconcentratie van maximaal 22,2 microgram/l .

Effectiviteit van hogere doses?

De studies lijken aanwijzingen te geven dat hogere doseringen salbutamol effectiever zijn zonder klinisch relevante bijwerkingen. Helaas zijn het maar weinig studies met veelal geringe

patiëntenaantallen en verschillende behandelregimes, vaak met een vernevelaar toegediend. Bovendien zijn er ook studies die deze bevindingen tegenspreken.
Een hogere dosering salbutamol kan overwogen worden bij patiënten die al veel salbutamol in de afgelopen dagen geïnhaleerd hebben; in verband met tachyfylaxie van de beta2receptor. Theoretisch en volgens expert opinion is dan een hogere dosis nodig om een bronchusverwijdend effect te bereiken. Bij ernstige bronchusobstructie lijkt het geven van een hogere dosis salbutamol verantwoord, in verband met verminderde depositie.

Leeftijd / etniciteit

Behoudens de studie van Rotta, waarbij de auteurs op basis van de lagere salbutamolspiegels in de jonge leeftijdsgroep (<2jr) suggereren dat jonge kinderen mogelijk juist hogere doseringen nodig hebben, zijn er geen studies gevonden met bewijs voor welke dosering bij welke leeftijd het beste gegeven kan worden. Het artikel van Blake laat zien dat er sterke individuele verschillen zijn in de mate van bronchusverwijding na luchtwegverwijders. Tevens worden belangrijke verschillen gevonden in respons tussen blanke – en Afro-Amerikaanse patienten, waarbij – gezien de gevonden etnische verschillen - waarschijnlijk genetisch bepaalde gevoeligheid voor bronchusverwijding bestaat.

Astma PICO 4: Aanbeveling voor de praktijk

Dosering van salbutamol bij acuut astma:

Conform het Kinderformularium Nivo D/4

Dosisaërosol met voorzetkamer:

0jr-18jr: Salbutamol: 400 – 800 mcg/dosis. Zo frequent als nodig herhalen.

Bij eerste opvang in combinatie met ipratropiumbromide.

Inhalatievloeistof voor vernevelaar:

≤ 4jr: 2,5 mg éénmalige dosis. Zo frequent als nodig herhalen.

> 5jr: 5,0 mg éénmalige dosis. Zo frequent als nodig herhalen.

Bij eerste opvang in combinatie met ipratropiumbromide

Intraveneuze toediening: *salbutamol i.v.vloeistof (1 mg/ml; 5 ml of 0.5 mg/ml; 1 ml)*

1mnd-18jr: 0,1 mcg/kg/min

continue IV, toedienen op IC onder monitorbewaking, controleer hypokaliëmie. Op geleide van de kliniek, tachycardia en arteriële bloedgas ophogen à 10 minuten.

0.1-0.5 µg/kg/min: 0.1 µg/kg/min/stap

0.5-1.0 µg/kg/min: 0.2 µg/kg/min/stap

1.0-10 µg/kg/min: 0.5 µg/kg/min/stap

De noodzaak van een start oplaaddosis (15 µg/kg in 10 min.iv) staat ter discussie, vooral indien al frequent verneveld is.

Aanvullende aanbevelingen op basis van consensus:

- Geen aparte dosering voor neonaten

Referenties

Plasma concentrations of salbutamol in the treatment of acute asthma in a pediatric emergency. Could age be a parameter of influence? E.T. Rotta, S.L. Amantéa, P. E. Froehlich, A. Becker, Eur J Clin Pharmacol. 2010 Feb 27.

Nebulized albuterol in acute childhood asthma: comparison of two doses. Schuh S, Reider MJ, Canny G, Pender E, Forbes T, Tan YK, Bailey D, Levison H. Pediatrics. 1990 oct;86(4):509-13

High-versus low-dose, frequently administered, nebulized albuterol in children with severe, acute asthma. Schuh S, Parkin P, Rajan A, Canny G, Healy R, Rieder M, Tan YK, Levison H, Soldin SJ. Pediatrics. 1989 Apr;83(4):513-8.

Randomized controlled trial of ipratropium bromide and frequent low doses of salbutamol in the management of mild and moderate acute pediatric asthma. Ducharme FM, Davis GM, J Pediatr. 1998 Oct;133(4):479-85

Standard dose of inhaled albuterol significantly increases QT dispersion compared to low dose of albuterol plus ipratropium bromide therapy in moderate to severe acute asthma attacks in children. Coskun S, Yuksel H, Tikiz H, Danahaliloğlu S, Pediatr Int. 2001 Dec;43(6):631-6.

Metabolic and electrocardiography effects of albuterol in pediatric asthmatic patients treated in an emergency room setting. Del Rio-Navarro B, Gazca Aguilar-A, Quibrera Matienzo JA, Rodríguez Galván Y, Sienra Monge-JJ. Allergol Immunopathol (Madr). 1999 jan-feb, 27 (1) :18-23

Safety of continuous nebulized albuterol for bronchospasm in infants and children. Katz RW, Kelly HW, Crowley MR, Grad R, McWilliams BC, Murphy SJ, Pediatrics. 1993 Nov;92(5):666-9.

De vergiftigingensite www.vergiftigingen.info van het RIVM

De site www.kinderformularium.nl van het Nederlandse Kenniscentrum Farmacotherapie bij Kinderen

Population Pharmacodynamic Model of Bronchodilator Response to Inhaled Albuterol in children and adults with asthma. K. Blake, R.Madabushi, H. Derendorf, J. Lima, Chest 2008; 134: 981-989

3.1.5: Astma PICO 5 dosering en duur behandeling prednison

Wat is de optimale dosering en duur behandeling van prednison bij een astmaexacerbatie?

Prednison: dosering (1 of 2 mg/kg), 1 of 2dd en duur behandeling (3-5-7 dagen). Uitgangspunt: laag doseren en korte kuur indien even effectief

PICO

P: acute astma

I: prednisone lagere dosering dan 2 mg/kg / gedurende 3 dagen

C: prednison hogere dosis / > 3dagen

O: symptomen (dyspnoe, zuurstof), opname, bijwerkingen

Zoekstrategie

Gezocht werd in de Cochrane library met verschillende zoektermen: “asthma”, “prednisone”, “dexamethason”, “child”.

In PubMed met de zoektermen "Prednisone"[Mesh] OR "Glucocorticoids"[Mesh] AND "Steroids"[Mesh] AND "Asthma"[Mesh] AND “Asthma”[All fields] gelimiteerd door English or Dutch language, RCT, humans, all children

Resultaten van de search:

Systematische reviews:

- 1 systematische review met een zoekactie tot februari 2005

PubMed tot maart 2010:

2 RCT’s gevonden

- mbt duur behandeling uit 2008
- mbt dosering en bijwerkingen uit 2002 (ook genoemd in de SR)

1 RCT gevonden mbt orale prednison 5 dg versus orale dexamethason 2 doses; niet meegenomen omdat PICO prednison betrof.

Studiekarakteristieken en resultaten

A systematic review, L. Zhang

In deze review werden 9 trials geïncludeerd met kinderen tussen de 1-18 jaar die voor acuut astma in het ziekenhuis werden opgenomen en behandeld met corticosteroïden. Doel van de SR was inzicht te geven in corticosteroïddoseringen (oraal, iv, im) en de relatie tussen dosering en klinische respons te beoordelen. 2 trials onderzoeken de klinische respons op verschillende doseringen systemisch

toegediende corticosteroïden, 5 trials vergelijken corticosteroïden met placebo, 1 studie vergelijkt corticosteroïdbehandeling met behandeling zonder steroïd, 1 studie vergelijkt orale corticosteroïdbehandeling met intraveneuze corticosteroïdbehandeling. In een tabel zijn alle geïncludeerde studies terug te vinden. Door de grote variatie tussen de verschillende trials met betrekking tot gebruikte doseringen, in- en exclusiecriteria, respons op therapie en uitkomstmaten kan geen uitspraak gedaan worden over dosis-respons relatie.

Hoewel het hier ging om kinderen opgenomen in het ziekenhuis (en niet op SEH) zijn de 2 studies waarin gekeken wordt naar het directe effect van verschillende corticosteroïddoseringen het meest relevant voor onze PICO, nl. de studie van Harfi en Langton. Deze zal ik hier samenvatten:

Harfi 1978

Dat is een studie van Harfi uit 1978 waarbij 21 kinderen (gemidd. 10,4 (6-17) jaar) met een status astmaticus intraveneus behandeld worden met methylprednisolon 30 mg/m^2 versus 300mg/m^2 à 6 uur gedurende 4 dagen. De uitkomst was hartfrequentie, ademhalingsfrequentie, bloeddruk, symptoomscore, bloedgasanalyse, electrolyten, PEFR. Er werden geen significante verschillen gevonden tussen de 2 groepen. Gezien het feit dat deze studie een zeer matige methodologische kwaliteit had, een zeer kleine groep betreft en de steroïden intraveneus toegediend werden lijkt deze niet relevant voor onze PICO

Langton Hewer

Bij 98 kinderen in de leeftijd 1-15 jaar (gemiddeld 5,3 jaar), opgenomen met een acute exacerbatie astma, werd een gerandomiseerde dubbel-blinde trial verricht naar de meest geschikte dosering van orale prednisolon. Afhankelijk van de reactie op 5 mg salbutamol verneveling werd door de stafarts besloten tot opname en werden de kinderen gerandomiseerd naar prednisolon 0,5 mg/kg (n=35), 1,0 mg kg (n=33) of 2,0 mg/kg (n=30) in een enkele dagelijkse dosis (max 60 mg/dag), naast behandeling met vernevelde bronchusverwijders. Na ontslag kregen de kinderen nog studiemedicatie mee waarbij ouders werden geïnstrueerd de medicatie te geven zolang ze klachten hadden tot maximaal 3 dagen. Er was een follow-up van 2 weken.

Uitval:

Patienten met persisterende zuurstofsaturaties onder de 91% en/of onvoldoende adequate respons op bronchusverwijding werden teruggetrokken uit de studie en kregen iv salbutamol (bij 5 pt) . Ook kinderen die te traag reageerden werden teruggetrokken en kregen een standaard behandeling met 1 mg/kg/dag prednison (bij n=3 pt, in elke groep 1). 3 kinderen werden teruggetrokken wegens respectievelijk braken (1), wegens pneumonie (1) en wegens terugtrekken door ouders (1).

Uitkomstmaten: In de drie groepen werden klinische astmascores, zuurstofsaturaties, hartslag, opnameduur en het gemiddeld aantal gegeven vernevelingen vergeleken na 4 en 24 uur en bij ontslag. Resultaten: Er waren geen significante verschillen in hartfrequentie, ademhalingsfrequentie

en klinische astmascores, opname- of herstelduur, het aantal vernevelingen of aantal dagen prednisongebruik tussen de drie behandelingsgroepen. Er werd een subgroepanalyse verricht bij de groep met de meest ernstige astma exacerbatie (45 kinderen) waarbij het herstelpatroon vergelijkbaar was tussen de 3 groepen. Er waren geen voordelen van het gebruik van hogere doses prednisolon. De auteur adviseert 0,5 mg/kg/dag prednisolon als een geschikte dosis voor de behandeling van een acute astmaexacerbatie.

A Chang, A 5- versus 3-day course of oral corticosteroids for children with asthma exacerbations who are not hospitalised: a randomised controlled trial.

In deze dubbelblinde gerandomiseerde studie werden 201 kinderen (2-15 jaar) met een exacerbatie astma (gedefinieerd als > 1 keer salbutamolinhalaties noodzakelijk) op de SEH behandeld met 3- versus 5 dagen 1 mg/kg/dag prednison. De 3 mg groep (n=101 pt) krijgt nog 2 dagen placebo. In de 5 mg groep zaten 100 pt. Primaire uitkomstmaat was het verschil in proportie van kinderen die symptoomvrij waren na 7 dagen tussen de 2 groepen. Dit werd gescoord door middel van het bijhouden van een (gevalideerd) dagboek. Secundaire uitkomstmaten waren kwaliteit van leven (QoL) scores op dag 7 en 14. Andere uitkomstmaten waren de gemiddelde astmascores bijgehouden op een astma- en hoestdagboekje op dag 5, 10 en 14, recidief exacerbatie en ongepland ziekenhuisbezoek. Er was na randomisatie uitval in beide groepen, resp 21 en 15 pt in de 3- en 5 dagen groep, om vergelijkbare redenen. Resultaten: Er was geen verschil in proportie symptoomvrije kinderen op dag 7; resp. 31 kinderen in de 3 dagen groep versus 35 kinderen in de 5 dagen groep (waargenomen verschil na intention to treat analyse 0,04 [95%CI:-0,09-0,18], na per protocol analyse 0,04 [95%CI -0,17-0,09]. Er was geen verschil in de kwaliteit van leven tussen de 2 groepen (p=0,42). Ook in de andere secundaire uitkomstmaten (hoesten, astmascore) waren geen significante verschillen tussen de groepen.

Kayani, adverse behavorial effects of treatment for acute exacerbation of asthma in children

In deze prospectieve dubbelblinde studie werden bij 86 kinderen (2-16 jaar) met een exacerbatie astma, die onvoldoende reageerden op inhalaties met corticosteroiden en beta2-agonisten, middels een vragenlijst de bijwerkingen en voordelen van 2 verschillende prednisondoseringen onderzocht. 43 kinderen werden gerandomiseerd voor 1 mg/kg en 43 kinderen voor 2 mg/kg prednison (max 60 mg) gedurende 5 dagen. Na 5 dagen werden ze door de onderzoeker telefonisch geïnterviewd over symptomen passend bij mogelijke prednison bijwerkingen voor start en tijdens prednisonbehandeling. Ook werd gevraagd naar astmasymptomen. De vragenlijst bevatte 11 bijwerkingen, namelijk ‘facial fullness’, ‘facial erythema’, eetlustverandering, buikpijn, diarree, angst, euforie, depressie, kalm/gereserveerd, hyperactief of agressief gedrag. Angst (bij 2 (4,6%) versus 9 (20,9%) kinderen p<0,02) en agressief gedrag (0 versus 9 (20,9%) kinderen p<0,002) kwamen significant meer voor in de 2 mg/kg/dag groep. Hyperactiviteit kwam vaker voor in de 2 mg/kg groep;

bij 9 kinderen vs 4 in de 1 mg/kg groep (p=0,1). Na 1 maand werden de bijwerkingen nog slechts bij 1 patient gerapporteerd (persisterende angst). Na 2 weken hadden de kinderen geen astmaklachten meer, op 1 kind uit de 2 mg/kg groep na, die een 2e stootkuur prednison nodig had. Ouders waren van te voren niet op de hoogte dat gedrag een uitkomstmaat zou zijn.

Methodologische beoordeling (zie ook validiteitstabellen)

Bij de trial van Langton Hewer naar de respons op de 3 verschillende doseringen wordt in de discussie van de SR gesteld dat hij een beperkte statistische power (80%) heeft om een klinisch belangrijk verschil van 1.9 in astmascore te detecteren. Daarmee heeft deze trial een kans van 20% op een type II fout om een echt verschil tussen de groepen te kunnen vinden. In meerdere reviewartikelen wordt gesteld dat een gerandomiseerde trial van grotere omvang nodig is om deze resultaten te kunnen bevestigen. Verder is hier niet duidelijk gedefinieerd welke kinderen in aanmerking kwamen, behoudens dat ze een voorgeschiedenis van 'astma' moesten hebben en opgenomen werden afhankelijk van hun 'reactie op 5 mg salbutamolverneveling'. Verder is de studie kwalitatief goed.

Bij de trial van Kayani is de rspons op therapie niet een primaire uitkomstmaat maar de bijwerkingen. De respons op therapie is wel meegenomen maar met behulp van telefonische enquete en thuis bijgehouden dagboeken. De vraag is hoe betrouwbaar de uitkomsten zijn gezien deze methode.

De trial van Chang naar 3 dagen versus 5 dagen prednison is goed opgezet. De gegevens over de 'return visits' zijn alleen niet terug te vinden in het artikel en daarom lastig te beoordelen.

Validiteit van de RCT's	RCT Langton *vgl.3 doseringen*			RCT Harfi *vgl 2 iv doseringen*		
	ja	nee	?	ja	nee	?
1. Toewijzing gerandomiseerd?	ja					?
2. Blindering voor randomisatie?	ja					?
3. Patiënten geblindeerd?	ja					?
4. Behandelaars geblindeerd?	ja					?
5. Effectbeoordelaars geblindeerd?	ja					?
6. Groepen vergelijkbaar?	ja			ja		
7. Voldoende follow-up?	ja			ja		
8. Gelijke behandeling groepen?	ja			ja		
9. Analyse van pt in groep waarin gerandomiseerd?	ja			ja		
10. Valide onderzoek?	ja				nee	
Opmerkingen:	Welke criteria astma? Kleine groepen			Slechts bij 21 kinderen		

Validiteit van de RCT's		RCT Chang: *3 vs 5 dg*				RCT Kayani *bijwerkingen*		
		ja	nee	?		ja	nee	?
1. Toewijzing gerandomiseerd?		ja				ja		
2. Blindering voor randomisatie?		ja				ja		
3. Patiënten geblindeerd?		ja				ja		
4. Behandelaars geblindeerd?		ja				ja		
5. Effectbeoordelaars geblindeerd?		ja				ja		
6. Groepen vergelijkbaar?		ja				ja		
7. Voldoende follow-up?		80%				ja		
8. Gelijke behandeling groepen?		ja				ja		
9. Analyse van pt in groep waarin gerandomiseerd?		ja				ja		
10. Valide onderzoek?		ja				ja		
Opmerkingen:		Veel lost to follow-up				Astmascore mbv dagboek / telefonisch		

Auteur, Tijdschrift, Jaartal	Soort studie, land	N, lft., interventie	Definitie astma	Uitkomst	Resultaat
Langton Hewer Resp Med 1998	RCT Brighton, Engeland	Totaal N 98 kinderen (1-15 jaar) opgenomen in ziekenhuis Prednison mg.kg/dag Gr 1 (n=35): 0,5 Versus Gr 2 (n=33): 1,0 Versus Gr 3 (n=30): 2,0 Max 60 mg	'diagnose astma' waarvoor opname Opname bij exacerbatie afh. van reactie op 5 mg inhalatie salbutamol	Astmascores, zuurstofsaturaties, hartslag, opnameduur, aantal vernevelingen na 4 en 24 uur en bij ontslag.	Geen significante verschillen tussen behandelingsgroepen
Chang AB Med J Aust. 2008	RCT Multicentre Brisbane, Australie	Totaal N 201 kinderen (2-15 jaar) Prednison 1 mg/kg/dag Groep 1= 3 dagen N= 101 (- uitval 21) versus Groep 2= 5 dagen N= 100 (-uitval 15)	Astma: > 2 episodes van wheezing met reactie op salbutamol exacerbatie astma waarbij als > 600 µg salbutamol nodig in 1 uur	Primair: verschil in proportie symptoomvrije kinderen dag 7. Secundair: Astmascore, recidief	Primair: dag 7 Proportie symptoomvrij Groep 1: 31/101-21 Groep 2: 35/100-15 'observed difference' 0,04 (95%CI-0,09-tot 0,18) vlgs ITT QoL: geen verschil (p=0,42), astmascore en hoestscore geen verschil

Kayani Chest 2002	RCT Boston, VS	Totaal N=86 (2-16 jaar) Prednison (max 60 mg) Groep 1 = 1 mg/kg/dag N= 43 Versus Groep 2 = 2 mg/kg/dag N = 43	Mild persisterend astma vlgs NIH-guidelines Exacerbatie: Incomplete respons na 3x/uur salbutamol	Primair: Bijwerkingen mbt gedrag Secundair Astmasymptomen (wheeze, dyspnoe, hoesten)	Significant verschil bij 2 gedragscomponenten ten nadele van groep 2 (2mg/kg), nl - angst (<0,02) - agressie (p<0,002) Secundaire uitkomstmaat geen verschillen
Harfi	RCT	Niet meegenomen in tabel ivm i.v.toediening methylprednisolon en onvoldoende kwaliteit			

Conclusie

Dosering:

- Er is slechts 1 kwalitatief goede RCT gevonden die primair de dosis-respons relatie onderzoekt tussen verschillende prednisondoseringen bij opgenomen kinderen met een exacerbatie astma, waarbij er geen verschil gevonden wordt in effectiviteit tussen een lage (0,5 mg/kg/dag) versus 2 mg/kg/dag.
- In een andere studie wordt wel een significant verschil gevonden in bijwerkingen ten nadele van de hogere dosering prednison 2 mg/kg/dag versus 1 mg/kg/dag en geen verschil in effectiviteit (middels telefonische vragenlijsten en dagboekjes).

Conclusie

De duur van de behandeling:

- In 1 RCT bij kinderen met een astma exacerbatie wordt geen verschil gevonden tussen de groepen die gedurende 3 dagen versus 5 dagen 1 mg /kg/dag prednison krijgen met betrekking tot de proportie symptoomvrije kinderen na 7 dagen.

Tot slot is er nog de Richtlijn van de SICK:

De SICK heeft als aanbeveling: Corticosteroïden dienen z.s.m. te worden toegediend (IV of oraal) bij een kind met een status astmaticus. De dosering bij gebruik van prednison is 1-2 mg/kg/dag. Nivo 1. In de tekst wordt een periode van 5 dagen genoemd.

Enkele andere richtlijnen ten aanzien van orale glucocorticosteroiden bij een astma exacerbatie:

GINA: < 5 jaar:

If used, oral glucocorticosteroids (syrup or tablets) are preferred to systemic (intramuscular or intravenous) administration, but are most effective when administered

early in an exacerbation. A dose equivalent to prednisolone 1-2 mg/kg/day, with a maximum of 20 mg in children under 2 years of age and 30 mg for children 2-5
years, is recommended (Evidence D). A 3-5 day course is sufficient in most children and can be stopped abruptly (Evidence D).

Canadian asthma consensus report '99:

Children discharged from the emergency department who require glucocorticosteroid therapy should receive 1–2 mg/kg a day of prednisone or equivalent (up to a maximum of 50 mg) for 3–5 days (level I). No tapering is required over this period (level I).

British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline, juni 2009

A - Give prednisolone early in the treatment of acute asthma attacks.

GPP - Use a dose of 20 mg prednisolone for children aged 2 to 5 years and a dose of 30 to 40 mg for children >5 years. Those already receiving maintenance steroid tablets should receive 2 mg/kg prednisolone up to a maximum dose of 60 mg.

GPP - Repeat the dose of prednisolone in children who vomit and consider intravenous steroids in those who are unable to retain orally ingested medication. GPP - Treatment for up to three days is usually sufficient, but the length of course should be tailored to the number of days necessary to bring about recovery. Weaning is unnecessary unless the course of steroids exceeds 14 days. (Hatton et al., 1995; O'Driscoll et al., 1993).

Tabel: Verschillende aanbevelingen uit de SR van Zhang:

Table 3 Recommended doses of systemic corticosteroids by recent asthma guidelines for hospitalised children with acute asthma

Guidelines (year)	Type of corticosteroids	Daily dosage	Duration of therapy	Comments
British guideline (2003)[4]	Prednisolone	10 mg, children < 2 years 20 mg, children 2–5 years 30–40 mg, children > 5 years	up to 3 days	Hydrocortisone IV (4 mg/kg) for severely affected children who are unable to retain oral medication; 2 mg/kg prednisolone (maximum 60 mg) for children already receiving maintenance steroid
GINA (2002)[3]	Prednisolone	1 mg/kg	3–5 days	Recommendation was based on clinical trial with mild persistent asthma who present with an acute exacerbation
Australia and New Zealand Thoracic Society position statement (2002)[5]	Prednisolone	1 mg/kg (maximum 50 mg)	up to 3 days	The same dose may be repeated every 12–24 h, depending on response; a prolonged course (with tapering) may occasionally be indicated in more severe cases
Brazilian guideline (1998)[6]	Prednisone or equivalents	1–2 mg/kg (maximum 40 mg)	5–10 days	Hydrocortisone IV (5 mg/kg, every 6 h) or methylprednisolone IV (1–2 mg/kg, every 6 h) as the initial treatment in severely affected children
NIH guideline (1997)[7]	Prednisolone Prednisone Methylprednisolone	1–2 mg/kg (maximum 60 mg)	3–10 days	None

GINA, Global Initiative for Asthma; NIH, National Institutes of Health.

Overige overwegingen

Er bestaat geen twijfel over de werkzaamheid van het vroeg geven van corticosteroiden aan kinderen met een exacerbatie astma. Tevens potentiëren corticosteroïden het effect van ß-2-agonisten. Over de dosering en het aantal dagen dat de medicatie gecontinueerd dient te worden is geen evidence of consensus internationaal. Gezien de bijwerkingen heeft in het algemeen een zo laag mogelijke werkzame dosering en de kortste werkzame stootkuur met prednison de voorkeur. Op basis van consensus in Nederland is gekozen voor een dosisrange van 1-2 mg/kg/dag, gedurende 3-5 dagen, met een maximum van 60 mg (consensus met de APLS, conform het kinderformularium). Prednisolondrank verdient de voorkeur boven fijngestampte tabletten, omdat dit beter getolereerd wordt en minder kans geeft op braken.

Er zijn RCT's waarin orale prednison 5 dg versus orale dexamethason 2 giften vergelijkbaar effectief waren. Dit kan interessant zijn bij twijfel over de compliance van de patiënt ten aanzien van inname van de prednison; dexamethason heeft een langere halfwaardetijd. Verder zijn er ook veel trials gedaan waarbij inhalatiesteroïden vergeleken worden met orale steroïden bij acuut astma met wisselende resultaten, en m.i. onvoldoende evidence om al aan te bevelen.

Tapering / hydrocortisonsubstitutie

Bij langer dan 14 dagen gebruik van 15 mg/m2 hydrocortison equivalenten/dag (= >4 mg prednison/m2/dag) ontstaat risico op bijnierassupressie, maar bij korter durend gebruik dan 14 dagen zijn geen problemen te verwachten (Brooks / Sperling / uptodate), dus bij een stootkuur van 5 tot 7 dagen hoef je niet te 'taperen' of een stressdosering te geven.

Astma PICO 5: Aanbeveling voor de praktijk

Prednison toedienen bij acuut astma: dosering en duur van stootkuur

Na 1 à 2 maal inhaleren met salbutamol en ipratropiumbromide en onvoldoende effect: start laagdrempelig prednison. Nivo A2/2. Dosering: 1-2 mg/kg in 2dd gedurende 3-5 dagen (max 60 mg/dag) Nivo A2/2, bij voorkeur in drankvorm, nivo B/3.

Prednison voorkomt ook terugval. Indien 1e gift wordt uitgebraakt, opnieuw toedienen.

De corticosteroïden kunnen in principe bij een korte kuur (< 14 dagen) zonder afbouw gestopt worden.

Referenties

Doses of systemic corticosteroids in hospitalised children with acute asthma: A systematic review L.Zhang, R A Mendoza, J Paediatr Child Health. 2006 Apr;42(4):179-83.

Adverse behavioral effects of treatment for acute exacerbation of asthma in children: a comparison of two doses of oral steroids. Kayani S, Shannon DC Chest. 2002 Aug;122(2):624-8.

A 5- versus 3-day course of oral corticosteroids for children with asthma exacerbations who are not hospitalised: a randomised controlled trial. Chang AB, Clark R, Sloots TP, Stone DG, Petsky HL, Thearle D, Champion AA, Wheeler C, Acworth JP. Med J Aust. 2008 Sep 15;189(6):306-10

A comparison of oral dexamethasone with oral prednisone in pediatric asthma exacerbations treated in the emergency department. Greenberg RA, Kerby G, Roosevelt GE. Clin Pediatr (Phila). 2008 Oct;47(8):817-23.

Gina guidelines , www.ginasthma.com

NGC website www.guidelines.gov , keyword 'acute asthma' : British guideline on the management of asthma

Crushed prednisolone tablets or oral solution for acute asthma? Lucas-Bouwman ME, Roorda RJ, Jansman FG, Brand PL. Arch Dis Child. 2001 Apr;84(4):347-8.

3.1.6 Astma PICO 6: Magnesiumsulfaat

Heeft het zin om Magnesiumsulfaat toe te dienen aan kinderen met ernstige exacerbatie astma (met onvoldoende resultaat van luchtwegverwijding en prednison?)

PICO

P: Kinderen met exacerbatie astma

I: Magnesiumsulfaat

C: Geen magnesiumsulfaat

O: Symptomen, zuurstofbehoefte, beademing, bijwerkingen

Zoekstrategie

Gezocht werd in de Cochrane library met de zoektermen “asthma” AND “magnesium”
Daarna werd gezocht in PubMed met de zoektermen "Asthma"[Mesh] OR wheeze AND magnes* gelimiteerd door Humans, Clinical Trial, English, Dutch, All Infant: birth-23 months, All Child: 0-18 years, Newborn: birth-1 month, Infant: 1-23 months, Preschool Child: 2-5 years, Child: 6-12 years, Adolescent: 13-18 years, Publicatie datum vanaf 1-1-2006 tot 29-4-2010.

Resultaten van de search:

Systematische reviews:

- 1 Cochrane review (Rowe BH), die ge-update is in 1998 waarbij 1 trial is toegevoegd en wordt beschouwd als up to date tot oktober 1999 , en waarbij is aangegeven dat hij ge-edited is (no change to conclusions) gepubliceerd in issue 3, 2009.
- 1 systematische review (Mohammed S) waarin oa 4 meta-analyses over dit onderwerp kort worden besproken, inclusief de Cochrane review.

PubMed:

Gezocht met de zoektermen"Asthma"[Mesh] OR wheeze AND magnes*
In de review van Mohammed, publicatiedatum december 2007, staat niet tot wanneer de zoekactie heeft plaatsgevonden. Om deze reden gezocht vanaf een datum ruim voor publicatie; vanaf 01-01-2006. Gelimiteerd door Humans, Clinical Trial, English, Dutch, All Infant: birth-23 months, All Child: 0-18 years, Newborn: birth-1 month, Infant: 1-23 months, Preschool Child: 2-5 years, Child: 6-12 years, Adolescent: 13-18 years: geen aanvullende RCT’s gevonden

Studiekarakteristieken en resultaten

Cochrane review van Rowe

In deze Cochrane review wordt het effect onderzocht van toegevoegd intraveneus magnesiumsulfaat versus placebo aan patiënten (kinderen en volwassenen) met acuut astma op de SEH. Er werden 7 trials geïncludeerd met in totaal 665 patiënten, waarbij waarvan 5 studies bij volwassenen en 2 bij kinderen. Patiënten die magnesiumsulfaat krijgen laten na pooling van alle studies een niet significante verbetering zien in PEFR (weighted mean difference: 29.4 L/min; 95% confidence interval: -3.4 to 62). In studies met patiënten met ernstig acuut astma verbetert de PEFR met 52.3 L/min (95% confidence interval: 27 to 77.5). De FEV1 verbetert met 9.8 % van voorspeld (95% confidence interval: 3.8 to 15.8). Het aantal ziekenhuisopnames vermindert niet, OR 0,31 (95% confidence interval: 0.09 to 1.02). De subgroep ernstig astma die magnesiumsulfaat krijgt heeft een lager aantal opnames ten opzichte van placebo (odds ratio: 0.10, 95% confidence interval: 0.04 to 0.27). Er worden geen belangrijke klinische verschillen in vitale parameters of bijwerkingen gemeld. De auteur concludeert dat er geen bewijs is voor routinematig gebruik van magnesiumsulfaat voor patiënten met acuut astma. Wel lijkt intraveneus magnesiumsulfaat veilig en een gunstige effect te hebben voor de groep met ernstig acuut astma.

De systematische review van Mohammed, 2007:

In deze review wordt gekeken naar het effect van intraveneus magnesium versus placebo en verneveld magnesium versus placebo bij zowel kinderen als volwassenen met acuut astma op de SEH. In deze PICO zal ik alleen de resultaten van de intraveneuze magnesium studies (bij kinderen) bespreken. Er werden 15 RCT's geïncludeerd (in totaal 1137 patiënten) waarvan 10 bij volwassenen en 5 bij kinderen. De primaire uitkomstmaat waren meestal longfunctietesten en ziekenhuisopnames. De studies waren over het algemeen goed van kwaliteit maar heterogeen ten aanzien van exclusiecriteria, leeftijd en ernst van de astma. De dosering bij kinderen varieerde van 25 tot 100 mg/kg magnesium iv. Bij volwassenen werd slechts een zwak bewijs gevonden voor verbetering van longfunctie en geen significant verschil in ziekenhuisopnames. Bij kinderen gaf iv magnesiumsulfaat een significante verbetering van de longfunctie (SMD 1,94 95%CI 0,8-3,08; p<0,001) en ziekenhuisopnames (RR 0,7 95% CI 0,54-09. p= 0,005). De meta-analyse van Cheuk Hierin zijn exclusief de 5 pediatrische RCT's geïncludeerd (totaal 182 kinderen) om uitkomstmaten longfunctie en ziekenhuisopname te onderzoeken bij kinderen (zie verder uitleg boven).

Hieronder zullen de afzonderlijke studies besproken worden die geïncludeerd werden; de eerste 2 zijn opgenomen in de Cochrane review, alle 5 zijn meegenomen in de review van Mohammed en Cheuk.

1.RCT Ciarallo 1996

Doel van deze gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie was het evalueren van de werkzaamheid van intraveneus magnesiumsulfaat (IVMg) therapie voor matige tot ernstige astma exacerbaties bij pediatrische patiënten. Er werden 31 patiënten in de leeftijd 6 tot 18 jaar geïncludeerd die werden behandeld op een SEH voor een acute astma exacerbatie met een piek expiratoire flow (PEFR) minder dan 60% van de voorspelde waarde na drie vernevelingen met een β_2-agonist. Ze kregen magnesium sulfaat iv, 25 mg/kg (max. 2 gr) of een zoutoplossing gedurende 20 minuten. Uitkomsten waren vitale functies, O_2,saturatie, PEFR, FVC, FEV-1 en lichamelijk onderzoek, welke gemeten werden gedurende 110 minuten, met magnesiumconcentraties gemeten vóór en na de 20-minuten durende infusie. Na 50 minuten had de magnesiumgroep een significant verbeterd percentage FEV-1 ten opzichte van baseline (34% versus -1%; p = 0,05); deze verbetering bleef bestaan en was zelfs toegenomen na 110 minuten (75% versus 5%; p = 0,01). De resultaten waren vergelijkbaar voor de PEFR na 80 tot 110 minuten (59% vs 20% na 110 minuten; p = 0,05) en voor de geforceerde vitale capaciteit (55% vs 8% na 80 minuten; p = 0,05). Tussen de groepen waren geen significante verschillen in bloeddruk. Patiënten die behandeld werden met intraveneus magnesium hadden meer kans om naar huis te worden ontslagen van de SEH dan degenen die placebo kregen (4/15 vs 0/16; p = 0,03). De auteur concludeert dat kinderen die behandeld worden met magnesium intraveneus voor matig ernstige tot ernstige astma een significant grotere verbetering hadden van hun longfunctie op korte termijn zonder enige merkbare verandering van de bloeddruk.
2. Devi 1997 In deze studie werden 47 kinderen (1-12 jaar) in India op een SEH met onvoldoende respons op initiële therapie (3x salbutamol à 20 min.) met astma (ernst ingedeeld volgens criteria NHLBI) dubbel blind gerandomiseerd voor 100 mg/kg magnesium intraveneus of placebo. Uitkomstmaten waren astmascores, ziekenhuisopname (volgens vaste criteria), longfunctie, vitale parameters en bijwerkingen. De klinische parameters werden gemeten voor en direct na na interventie, en vervolgens na 0,5, 1, 2 en 3 uur nadat het infuus gestopt was en vervolgens elk uur tot patiënt kon worden ontslagen van de SEH. Magnesiumsulfaat gaf significante verbetering van klinische scores (significant lager op 1,2,3 en 11 uur, p<0,01) en het %PEFR (significant hoger na 0,5, 1,2,3, en 7 uur (p<0.01). Het aantal patiënten met een predicted PEFR van >70% na 11 uur was significant hoger in de magnesiumgroep 8/15 versus 2/16 (p<0,05). NB PEFR kon niet bij alle pt bepaald worden. De zuurstofsaturatie was significant hoger in de magnesiumgroep na 0,5, 1,2,3 en 7 uur (p<0,05) en de duur van opname korter:13,6±6,8 vs 18,9±7,7; p< 0,05. Wel waren er in de magnesiumgroep bijwerkingen; een warm gevoel in epigastrio in 12,5% (5 min), pijn 16,6%, max 10 min en tintelingen ter plaatse van infuus in 12,5%.

Studies uit de review van Mohammed, behoudens de bovengenoemde RCT's van Ciarallo 1996 en Devi: RCT Ciarallo 2000 (niet geïncludeerd in Cochrane review, latere datum)

Dit betreft een vergelijkbare studie als Ciarallo heeft gedaan in 1996, waarbij alleen in plaats van 25 mg/kg magnesiumsulfaat intraveneus een hogere dosering werd gebruikt, namelijk 40 mg/kg in 20 minuten. Ook werd bij de inclusie gekozen voor kinderen die na 3 inhalaties met een ß-2 agonist en/of ipratropiumbromide nog steeds < 70% van hun voorspelde PEFR bliezen.

Bij de studies van Ciarallo was het percentage verbetering vanaf de baseline van de PEFR na 110 minuten bijna 20% hoger in de 40 mg/kg groep vergeleken met de 25 mg/kg groep (80% verandering in 40 mg/kg groep versus 60% in de 25 mg/kg groep). Alle patiënten in de placebogroep moesten opgenomen worden en slechts de helft van de magnesiumgroep moest opgenomen worden (8/16).

	Opname	Geen opname	Totaal
40 mg/kg MgS	8	8	16
Controle	14	0	14
Totaal	22	8	30

Relative Risk Reduction (RRR) = 0.5
Absolute risk reduction (ARR) = 0.5 met een berekend 95% CI van 0,24-0,76
Number needed to treat (NNT) = 2 (95% CI 1-4) Er moeten 2 patienten behandeld worden om 1 ziekenhuisopname te voorkomen. Er werden geen betrouwbaarheidsintervallen genoemd van de longfunctietesten.

Studie van Scarfone 2000

In deze studie werden 54 kinderen van 1 (later 2)-18 jaar) met een matige tot ernstige astma exacerbatie (Pulmonary Index (PI) 8-13) na 1 maal verneveling met salbutamol gerandomiseerd en dubbelblind behandeld met 75 mg/kg (max 2,5 gram) magnesium (n=24) versus placebo (n=30). Alle kinderen kregen na eenmaal verneveling iv methylprednisolon en magnesium/placebo en salbutamol inhalaties à 30 minuten. PI-scores en vitale parameters werden gescoord op 20, 30, 40, 60, 80 en 120 minuten na start interventie. Na 150 minuten werd besloten of patient werd opgenomen afhankelijk van vastgestelde criteria. Er werden geen significante verschillen tussen de groepen gevonden; mean change in PI van 0 tot 120 minuten was 2,83 vs 2,66 (95% CI -1,24-1,6), ziekenhuisopname bij 11/24 (46%) uit magnesiumgroep versus 16/30 (53%) in placebogroep (95% CI -19%-24%).De bijwerkingen in de magnesiumgroep waren mild; passagere flushing, faciale warmte, droge mond of malaise.

Studie van Gurkan 1999

In deze RCT werden 20 kinderen met een matig tot ernstig astma exacerbatie op een SEH dubbel blind gerandomiseerd voor een interventie met magnesium 40 mg/kg 9max 2 gr) iv versus placebo. Kinderen werden geincludeerd nadat hun peak expiratory flow rate (PEFR) minder dan 60% van de

voorspelde waarde was na 3 vernevelingen met salbutamol à 20 minuten. Vitale parameters, PEFR and klinische kenmerken warden serieel bijgehouden à 15 minute gedurende 90 minuten na start interventie Na 30 minuten had de magnesiumgroep, vergeleken met de placebogroep, lagere klinische astmascores (4.0+/-0.5 vs. 5.5+/-0.5, p = 0.0002) en significante verbetering van baseline percentage PEFR (43.0+/-6.3% vs. 14.6+/-3.7%, p = 0.0002). Deze significante verbeteringen persisteerden na 45, 60, 75 and 90 minuten. Er waren geen significante bijwerkingen.

Methodologische beoordeling

Cochrane review van Rowe:

Goede kwaliteit van geïncludeerde studies, meestal dubbelblind placebo gecontroleerd met concealment of allocation in 5 van de 7 studies. 6 van de 7 studies hadden een Jadad score van 6. Er zijn echter slechts 2 studies bij kinderen geïncludeerd. Bijzonder is dat de review "wordt beschouwd als up to date tot oktober 1999, maar ge-edited is (no change to conclusions), gepubliceerd in issue 3, in 2009., terwijl er nog een aantal studies zijn verricht..

De meta-analyse van Cheuk: is beoordeeld door het Centre for Reviews and Dissemination. De 5 RCT's waren allen van goede kwaliteit, vier kregen score 4, terwijl de vijfde een maximale score van 5 kreeg. De vraagstelling van de meta-analyse had duidelijk de inclusiecriteria, interventie en uitkomsten benoemd. Onduidelijk is tot wanneer de zoekactie is geweest; geincludeerde studies zijn gepubliceerd tussen 1996 en 2000. Conclusies zijn gebaseerd op trials met kleine patiëntenaantallen met heterogene studies. Subgroepanalyse was niet mogelijk voor leeftijd, ernst van de astma (alle patiënten hadden matig ernstig tot ernstig astma), of dosering.

Validiteit van de RCT's		RCT 1996 Ciarallo 25 mg/kg vs placebo				RCT 2000 Ciarallo 40 mg/kg vs placebo		
		ja	nee	?		ja	nee	?
1. Toewijzing gerandomiseerd?		+				+		
2. Randomisatievolgorde		+				+		
3. Patiënten geblindeerd?		+				+		
4. Behandelaars geblindeerd?		+				+		
5. Effectbeoordelaars geblindeerd?		+				+		
6. Groepen vergelijkbaar?		+				+		
7. Voldoende follow-up?		+				+		
8. Gelijke behandeling groepen?		+				±		
9. Analyse van pt in groep waarin gerandomiseerd?		+				+		
10. Valide onderzoek?		+				±		

Opmerkingen				Voor start kregen alle pt steroïden; de tijd tussen steroïdontvangst en iv Mgsulf was langer in Mg-groep 33,6±28,2 min vs 27.4± 19,8 min (p ...?).Bij longfuncties geen betrouwbaarheidsintervallen

Validiteit van de RCT's		RCT Devi				RCT Scarfone		
		ja	nee	?		ja	nee	?
1. Toewijzing gerandomiseerd?		+				+		
2. Randomisatievolgorde		+				+		
3. Patiënten geblindeerd?		+				+		
4. Behandelaars geblindeerd?		+				+		
5. Effectbeoordelaars geblindeerd?		+				+		
6. Groepen vergelijkbaar?		+				Magnesiumgroep lft 7 jaar vs placebogroep 5 jr (p=0,04)		
7. Voldoende follow-up?		+				+		
8. Gelijke behandeling groepen?		+						
9. Analyse van pt in groep waarin gerandomiseerd?		+				+		
10. Valide onderzoek?		+				±		
Opmerkingen		2 pt uitgevallen wegens koorts. Weinig info mbt alloc. of concealment en blinding, maar ws wel goed: 'decoding was done bij pharmacist'				Patienten werden al geincludeerd na 1 maal verneveling met salbutamol.		

Validiteit van de RCT's		RCT Gurkan		
		ja	nee	?
1. Toewijzing gerandomiseerd?		+		
2. Randomisatievolgorde		+		
3. Patiënten geblindeerd?		+		
4. Behandelaars geblindeerd?		+		
5. Effectbeoordelaars geblindeerd?		+		
6. Groepen vergelijkbaar?		+		
7. Voldoende follow-up?		+		
8. Gelijke behandeling groepen?		+		
9. Analyse van pt in groep waarin gerandomiseerd?		+		
10. Valide onderzoek?		+		
		Kleine groepen (n =20 pt)		

Auteur, Tijdschrift, Jaartal	Soort studie, land	N, lft.interventie	Definitie astma	Uitkomst	Resultaat
Rowe Cochrane database of syst reviews 2000 (updated tot okt 2009)	System. review	Totaal: 7 RCT's, 665 pt, 2 studies bij kinderen (Devi en Ciarallo '96), zie deze tabel Mg-sulfaat iv 25-100 mg/kg (volw 2 gram) in 20 min vs Placebo	Tav RCT's met kinderen: 1.een PEFR pred < 60% na 3x salbutamol 2.'ernstig' astma en een matige respons op gestarte therapie (geen metingen)	Primair: 1. ziekenhuisopname Secundair: 1. Longfunctie PEFR, FEV-1, %pred PEFR / -FEV-1 2. Vitale parameters HF,AH, RR 3. Bijwerkingen	<u>Bij alle leeftijden:</u> Primair Ziekenhuisopname NS; OR: 0.31; 95% CI: 0.09 tot 1.02 -Subgroep ernstig astma minder opnames: OR: 0.10; 95% CI: 0.04 - 0.27 -Subgroep mild/matig astma: geen verschil Longfunctie: PEFR, FEV-1: NS, wel beter in Mg groep
Mohammed Emerg Med J 2007	System. review	Totaal: 15 RCT's 1137 pt, 5 studies bij kinderen (totaal n= 182; 1-18 jr), zie deze tabel Mg-sulfaat iv 25-100 mg/kg (max 2,5 gram) in 20 -35 min vs Placebo	Matig ernstig tot ernstig astma volgens verschillende criteria	Longfunctie Ziekenhuisopname	<u>Resultaten kinderen</u> Longfunctie (SMD 1,94 95%CI 0,8-3,08; p<0,001) Ziekenhuisopnames (RR 0,7 95% CI 0,54-09. p= 0,005).
Cheuk Arch Dis Child 2005	Meta-analyse	Totaal 5 RCT's bij kinderen (totaal n= 182, 1-18 jr), zie deze tabel) Mg-sulfaat iv 25-100 mg/kg, (max 2,5 gram) in 20 - 35 min vs placebo	Matig ernstig tot ernstig astma volgens verschillende criteria	Ziekenhuisopnames Longfunctie	Ziekenhuisopnames OR 0,29, 95% CI 0,143-0,589 NNT 4 (95% CI 3-8) Longfunctie significante verbetering
Auteur, Tijdsch, jrtal	Soort studie, land	N, lft.interventie	Definitie astma	Uitkomst	Resultaat
Ciarallo J Pediatr. 1996	RCT Kinderziekenhuis Boston, VS	Totaal N = 31 6-18 jaar Groep 1 Mgsulf 25 mg/kg Vs Groep 2 Placebo	Kinderen met acuut astma en een PEFR pred < 60% na 3x salbutamol	Primair: na 110 min. Longfunctie Vitale parameters Bijwerkingen Secundair: Ziekenhuisopnames Lengte van opname	Significant minder opnames in Gr 1: Gr 1:15/16 naar huis Gr 2: 0/14 naar huis OR 0,077 (95% CI:0,004 -1,582) NNT 2 (1-4)

Devi Indian pediatrics 1997	RCT India, SEH van teaching hospital	N= 47(1-12 jaar) Groep 1 (n=24) Mg sulfaat 100 mg/kg Vs Groep 2 (n=23) Placebo	Kinderen met astma (ernst volgens NHLBI) en onvoldoende respons op initiele therapie na 3x salbutamol	Klinische score Ziekenhuisopname Longfunctie Vitale parameters Magnesium Bijwerkingen	Groep 1: significant -Klin. scores beter p<0,01 -%PEFR hoger (p<0,01) na stop iv -O2sat hoger (p<0,05) -Duur van opname korter:13,6±6,8 vs 18,9±7,7; p< 0,05 Bijwerkingen: -warm gevoel in epigastrio in 12,5% (5 min), pijn 16,6%, max 10 min) tintelingen bij infuus 12,5%
Gurkan Eur J Emerg Med Sept 1999	RCT SEH Turks ziekenhuis	N=20 6-16 jaar Groep 1 (n=10) Magnesiumsulfaat 40 mg/kg, max 2 gr Vs Groep 2 (n=10) Placebo	Kinderen met acuut astma en een PEFR pred < 60% na 3x salbutamol	Longfunctie %PEFR Klinische astmascore	Significant verbetering % PEFR (43.0+/-6.3% vs. 14.6+/-3.7%, p = 0.0002). Lagere klinische astma scores (4.0+/-0.5 vs. 5.5+/-0.5, p = 0.0002)
Scarfone Pediatrics Aug 2000	RCT SEH tertiair kinderziekenhuis, Philadelphia	N= 54 (1-18 jaar, later ondergrens leeftijd naar 2 jaar ivm risico op inclusie kinderen met bronchiolitis) Groep 1 (n=24) Mgnsulf 75 mg/kg, max 2,5 gr Vs Groep 2 (n=30) Placebo	Kinderen met matig tot ernstige acuut astma mbv PI score 8-13 (Pulm Index) na 1 x verneveling salbutamol	Pulmonary Index score (PI) Ziekenhuisopname	Geen significante verschillen tussen de groepen Mean change in PI van 0 tot 120 minuten was 2,83 vs 2,66 (95% CI -1,24-1,6) Ziekenhuisopname 11/24 (46%) in groep 1 vs 16/30 (53%) in groep 2 (95% CI -19%-24%)
Ciarallo Arch Pediatr Adolesc Med. Okt 2000	RCT Multicentre; 2 SEH's van tertiaire kinderziekenhuizen	N = 30 6-17,9 jaar Groep 1 (n=14) Magnesiumsulfaat 40 mg/kg Vs Groep 2 (n=16) Placebo	Kinderen met acuut astma en een PEFR pred < 70% na 3x salbutamol en/of ipratropiumbr	Primair: verandering in % Pred PEFR Pred FEV-1 Pred FVC Secundair: Astmascores Bloeddruk	Primair: Pred PEFR, FEV-1, FVC sign. beter in Groep 1< p 0,001 Significant minder opnames in groep 1 Gr 1: 8/16 naar huis Gr 2: 0/14 naar huis NNT 2 (1-4)

Alle studies betreffen interventiestudies bij kinderen met acuut astma waarbij interventie magnesiumsulfaat intraveneus versus placebo, naast conventionele therapie (corticosteroiden, β-2-agonisten, soms aminophylline); in de grijze blokken de systematische reviews.

Conclusie

Intraveneus magnesiumsulfaat voorkomt ziekenhuisopnames vergeleken met placebo (OR 0.29, 95% CI: 0.14, 0.59, P<0.006; gebaseerd op 4 RCT's in een meta-analyse. Er was hierbij geen bewijs van statische heterogeniciteit (P=0.13). en geeft naast luchtwegverwijders en steroïden additieve verbetering van longfunctie bij kinderen met matig ernstig tot ernstig astma, zonder relevante bijwerkingen.

The ARR voor ziekenhuisopname was 0.26 (95% CI: 0.12, 0.39, P=0.0001) and de NNT om ziekenhuisopname te voorkomen was 4 (95% CI: 3, 8). In de met magnesiumsulfaat behandelde groep was een significante vermindering van kinderen met een persisterende PEFR < 60%, vergeleken met placebo (OR 0.16, 95% CI: 0.06, 0.42, P=0.0003), gebaseerd op 3 RCT's, zonder bewijs voor statistische heterogeniciteit (P=0.97). Er was in de magnesiumgroep significante verbetering van de PEFR (mean difference 8.58, 95% CI: 0.94, 16.22, P=0.028; gebaseerd op 3 RCT's) en klinische symptomen (mean difference 1.33, 95% CI: 0.31, 2.36, P=0.011; gebaseerd op 4 RCT's) vergeleken met placebo, hoewel er sprake was van significante statische heterogeneity in beide analyses (P<0.0001 and P=0.0001, respectievelijk.

Tot slot is er nog de Richtlijn van de SICK:

Magnesiumsulfaat toediening bij status astmaticus bij kinderen is zinvol in de vroege fase van de behandeling. Nivo 1.Een dosis-effect relatie is niet onderzocht?

Andere richtlijnen

GINA (update 2009): "intraveneus magnesiumsulphate has not been studied in young children"; het wordt om deze reden niet aanbevolen onder de 5 jaar. In de richtlijn astma voor kinderen ouder dan 5 jaar en volwassenen wordt magnesiumsulfaat niet genoemd.

British guideline on the management of asthma, A national clinical guideline (2009).
Magnesiumsulfaat wordt alleen genoemd in de behandeling van acuut astma bij volwassenen, bij kinderen onder en/of boven de 2 jaar komt magnesiumsulfaat niet voor in de aanbevelingen.

NHLBI (2007): "Consideration of adjunct treatments, such as intravenous magnesium sulfate or heliox, in severe exacerbations unresponsive to the initial treatments listed above (Evidence B)", niet duidelijk een leeftijdsgrens aangegeven.

Overige overwegingen

Van de 5 verrichtte RCT's liet 1 geen effect zien (Scarfone) waarbij al na 1 verneveling met salbutamol gestart werd met iv magnesiumsulfaat, naast standaard behandeling met corticosteroïden en vernevelingen. Bij de andere studies werd pas, nadat er onvoldoende respons was op 3 inhalaties, gestart met magnesiumsulfaat. Mogelijk heeft dit de resultaten kunnen beïnvloeden. Hoewel het in de Nederlandse setting moeilijk voor te stellen is dat het geven van magnesiumsulfaat bij ernstige astmaexacerbaties opname kan voorkomen en het wetenschappelijk bewijs berust op slechts 4 positieve kleine studies is zijn de uitkomsten met een number needed tot treat van 4 voldoende reden om deze interventie te overwegen. Op basis van consensus en ervaring op de Nederlandse intensive care afdelingen met toediening van magnesiumsulfaat wordt, ondanks het feit dat er bij kinderen jonger dan 6 jaar praktisch geen studies zijn gedaan, het geven van magnesiumsulfaat aan deze leeftijdsgroep voldoende veilig geacht.

Astma PICO 6: aanbeveling voor de praktijk

Magnesiumsulfaat

De klankbordgroep adviseert toediening van intraveneus magnesium bij matig ernstig en ernstig astma met incomplete respons op initiële behandeling gedurende de 1e 1-2 uren. Nivo A1 / 1. In de praktijk kan toediening overwogen worden wanneer na 3 vernevelingen de astmascore nog ≥ 10 is. Aanbevolen dosering: 40 mg/kg, met een maximum van totaal 2 gram.

Referenties

Intravenous and nebulised magnesium sulphate for acute asthma: systematic review and meta-analysis. Mohammed S, Goodacre S. Emerg Med J. 2007 Dec;24(12):823-30. Review

Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, Bota GW, Camargo CA Jr. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD001490. Review

A meta-analysis on intravenous magnesium sulphate for treating acute asthma. Cheuk DK, Chau TC, Lee SL. Arch Dis Child. 2005 Jan;90(1):74-7. Review

Intravenous magnesium sulfate in acute severe asthma not responding to conventional therapy. Devi PR, Kumar L, Singhi SC, Prasad R, Singh M. Indian Pediatr. 1997 May;34(5):389-97.

A randomized trial of magnesium in the emergency department treatment of children with asthma. Scarfone RJ, Loiselle JM, Joffe MD, Mull CC, Stiller S, Thompson K, Gracely EJ.Ann Emerg Med. 2000 Dec;36(6):572-8.

Intravenous magnesium sulphate in the management of moderate to severe acute asthmatic children nonresponding to conventional therapy. Gürkan F, Haspolat K, Boşnak M, Dikici B, Derman O, Ece A. Eur J Emerg Med. 1999 Sep;6(3):201-5.

Higher-dose intravenous magnesium therapy for children with moderate to severe acute asthma. Ciarallo L, Brousseau D, Reinert S. Arch Pediatr Adolesc Med. 2000 Oct;154(10):979-83

Intravenous magnesium therapy for moderate to severe pediatric asthma: results of a randomized, placebo-controlled trial. Ciarallo L, Sauer AH, Shannon MW. J Pediatr. 1996 Dec;129(6):809-14

3.2 Bronchiolitis

Als basis is genomen de 'best evidence' richtlijn bronchiolitis van het EKZ/AMC. Hieronder staan de uitgewerkte uitgangsvragen op basis van de knelpuntenanalyse.

3.2.1 Bronchiolitis PICO 1: Geeft een neustoilet verbetering van symptomen?

Samenvatting van evidence, overige overwegingen en aanbevelingen voor de richtlijn.
Gezien het gebrek aan RCT's is hier alleen een samenvatting van gevonden resultaten opgenomen en de aanbeveling op basis van consensus.

PICO 1. Neustoilet

Geeft bij kinderen met een bronchiolitis op de SEH een neustoilet verbetering van symptomen (dyspneu, zuurstofbehoefte) en vermindering van opname(duur) ten opzichte van kinderen die geen neustoilet krijgen?

Resultaten, evidence en conclusie

- *Uit 1 systematische Cochrane review waarin 2 van de 3 RCT's met resp 74 (lft 3 wk tot 2 jr) en 401 (lft 6-10 jr) kinderen betreffen met bovenste luchtweginfecties (dus niet specifiek bronchiolitis) blijkt dat* alleen bij volwassenen neusspoelen met zout water mogelijk een gunstig effect heeft; bij kinderen wordt geen effect gezien, maar de studies zijn te klein om significante verschillen aan te tonen.
- *Uit 1 kleine dubbelblind gerandomiseerde RCT bij 41 kinderen met bronchiolitis blijkt dat* nadat de neus al uitgezogen is, het toevoegen van alfa-adrenerge neusdruppels op korte termijn (30 minuten) geen verbetering gaf in saturatie of klinische score.

Overige overwegingen

Zuigelingen zijn obligate neusademhalers. Neusobstructie kan bij deze groep dan ook tot respiratoire problemen leiden. Bronchiolitis begint vaak als een bovenste luchtweginfectie die na enkele dagen symptomen van de lagere luchtwegen geeft. Daarom lijkt het zinvol om bij neusobstructie de ademweg vrij te maken met neustoilet.
Van xylometazoline is bekend dat het gepaard kan gaan met bijwerkingen zoals een voorbijgaand branderig gevoel in neus en keel, prikkeling of droogte van het neusslijmvlies, niezen, reactieve hyperemie, neusbloedingen, hoofdpijn, misselijkheid. Soms systemische effecten zoals hartkloppingen. Internationale richtlijnen adviseren niet routinematig decongestiva of vasoconstrictoren te geven, maar bij ademhalingsproblemen neussecreet uit te zuigen.

Aanbeveling voor de praktijk

Neustoilet alleen zo nodig (bij obstructie neus): Nivo D/4

- Spoelen met NaCl 0,9%: 0,5-1,0 ml
- Eventueel uitzuigen
- Indien geen effect: zo nodig Xylometazoline*

* Xylometazoline < 2 jaar off label. Bijwerkingen tachycardie, neusbloedingen

3 mnd-2 jr: 0.025%; 2jr-6jr: 0,05%; 6jr-18jr: 0,1%

Referenties

The cochrane library: Taverner D Nasal decongestants for the common cold. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2007* ; geen update gemaakt

Ralston S, Roohi M. A randomized, controlled trial of nasal phenylephrine in infants hospitalized for bronchiolitis. *J Pediatr* 2008;

The cochrane library: Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections *Cochrane Database of Systematic Reviews 2010*

3.2.2 Bronchiolitis PICO 2: Geeft hypertoon zout verneveling verbetering van symptomen bij presentatie op de SEH?

Samenvatting van evidence, overige overwegingen en aanbevelingen voor de richtlijn.

PICO 2. hypertoon zout verneveling

Geeft bij kinderen met een bronchiolitis op de SEH verneveling met hypertoon zout (NaCl 3%) verbetering van symptomen (dyspneu, zuurstofbehoefte) en vermindering van opname(duur) ten opzichte van kinderen die placebo krijgen?

Resultaten, evidence en conclusie

-Uit een Cochrane review blijkt na analyse van de gepoolde data van 4 RCT's (1 outpatient (n65) and 3 inpatient (n189), 254 kinderen; 2,6 – 12,5 maanden)

Dat verneveling met 3% zout bij *opgenomen* kinderen met bronchiolitis de opnameduur en de ernst van symptomen significant kan verminderen. Er waren geen bijwerkingen bij de – samen met bronchusverwijders (terbutaline of adrenaline) - toegediende vernevelingen.

In de studie met poliklinische patiënten verbeterde de klinische parameters significant maar gaf de interventie geen significante risicoreductie voor opname (RR 0.67, 95% CI 0.12 to 3.75, P = 0.65)

- Uit een recente RCT bij 46 kinderen met bronchiolitis op de SEH

werd géén significant verschil gevonden met betrekking tot de primaire uitkomstmaat respiratoire problemen en zuurstofbehoefte en ook geen trend tot verbetering. De vernevelingen met NaCl 3% werden in deze trial samen met adrenaline vernevelingen gegeven. De secundaire uitkomstmaten; opname en terugkeer naar de SEH na ontslag verschilden wel ten gunste van de interventiegroep die met hypertoon zout werd behandeld maar waren niet significant.

Overige overwegingen

Hoewel verneveling met hypertoon zout een veelbelovende interventie lijkt, gezien de resultaten van de Cochrane review, zonder relevante bijwerkingen, betrof slechts 1 studie poliklinische patiënten (die gedurende 5 dagen werden behandeld). De andere RCT met poliklinische patiënten, die niet opgenomen is in de Cochrane review, liet een (niet significante) opnamereductie zien maar geen verbetering van symptomen..

Aanbeveling voor de praktijk

Gezien de tegenstrijdige resultaten en het feit dat er momenteel meerdere (waaronder een Nederlandse) trials naar deze interventie lopen is besloten de resultaten hiervan af te wachten alvorens hypertoon zout (NaCL 3%) aan te bevelen voor kinderen die zich presenteren met bronchiolitis op de SEH.

Referenties

A randomized trial of nebulized 3% hypertonic saline with epinephrine in the treatment of acute bronchiolitis in the emergency department. Grewal S, Ali S, McConnell DW, Vandermeer B, Klassen TP. Arch Pediatr Adolesc Med. 2009 Nov;163(11):1007-12.

Nebulized hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Oct 8;(4).

RCT's opgenomen in Cochrane: **Outpatient:** Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in ambulatory children with viral bronchiolitis decreases symptoms. Sarrell EM, Tal G, Witzling M, Someck E, Houri S, Cohen HA, Mandelberg A. Chest. 2002 Dec;122(6):2015-20.

Hospitalized: Nebulized hypertonic saline in the treatment of viral bronchiolitis in infants. Kuzik BA, Al-Qadhi SA, Kent S, Flavin MP, Hopman W, Hotte S, Gander S. J Pediatr. 2007 Sep;151(3):266-70, 270.e1

Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in hospitalized infants with viral bronchiolitis. Mandelberg A, Tal G, Witzling M, Someck E, Houri S, Balin A, Priel IE. Chest. 2003 Feb;123(2):481-7

Hypertonic saline/epinephrine treatment in hospitalized infants with viral bronchiolitis reduces hospitalization stay: 2 years experience. Tal G, Cesar K, Oron A, Houri S, Ballin A, Mandelberg A. Isr Med Assoc J. 2006 Mar;8(3):169-73.

3.2.3 PICO 3 Bronchiolitis: Vermindert de combinatie dexamethason en adrenalineverneveling de symptomen van bronchiolitis bij presentatie op de SEH?

Samenvatting van evidence, overige overwegingen en aanbevelingen voor de richtlijn op basis van verrichte PICO's:

3. PICO combinatie van dexamethason en adrenaline verneveling

Geeft bij kinderen met een bronchiolitis op de SEH de combinatie van dexamethason en adrenaline een verbetering van symptomen (dyspneu, zuurstof) en vermindering van opname(duur) zonder relevante bijwerkingen ten opzichte van kinderen die deze combinatie niet krijgen (controle)?

Resultaten, evidence en conclusie

- Er zijn geen systematische reviews gevonden, wel 3 RCT's waarvan 1 van goede kwaliteit, waaruit blijkt dat:

2 RCT's zijn te klein om significante verschillen aan te kunnen tonen dan wel uit te sluiten. In een *post hoc* subgroup analyse wordt in 1 RCT wel een significant kortere opnameduur voor ex-prematuren in de interventiegroep gevonden. De andere recent gepubliceerde studie is methodologisch valide met wél voldoende power (800 patiënten). In de interventiegroep (dexamethason en adrenaline) werd een reductie van het aantal opnames met 35% (RR 0.65; 95% BI 0.45- 0.95; NNT 11) gevonden, vergeleken met de placebogroep. Daar in deze studie meerdere interventiegroepen zijn vergeleken, blijkt na statistische correctie het verschil net niet meer significant (95% BI 0.41- 1.03). De secundaire uitkomstmaten waren ook in het voordeel van de dexa-/adrenaline groep: kortere ziekenhuisopnames (4.6 vs 5.3 dagen, P 0.02), kortere duur van symptomen; rustiger ademhaling (mean ratio 0.83; 95%CI 0.50- 0.80) en er kon sneller overgegaan worden op normale voeding (mean ratio 0.63; 95%BI 0.69- 1.00). Er werden geen relevante bijwerkingen gevonden bij de combinatie dexamethason en adrenaline.

Overige overwegingen

De vraag is of het gevonden verschil uit de grote trial klinisch relevant is. Er moeten 11 kinderen met dexa/ epi behandeld worden om 1 opname te voorkomen en in het slechtste geval wordt opname niet voorkomen (het betrouwbaarheidsinterval passeert de neutrale waarde). Aan de andere kant worden er nauwelijks tot geen bijwerkingen gezien. De kinderen uit deze studie verbleven minimaal 4 uur op de SEH. In de Nederlandse setting is hier vaak niet de mogelijkheid voor en zijn die kinderen dan al opgenomen. Wel was de opnameduur iets korter, wat ook relevant is. De evidence komt

voornamelijk uit 1 studie (in 1 bepaalde setting). De gebruikte dexamethasondosering is erg hoog; 1 mg/kg op dag 1 waarna nog 5 dagen 0,6 mg/kg.
Voordat deze behandeling in NL wordt ingevoerd is het wenselijk om resultaten van een extra studie te hebben.

Aanbeveling voor de praktijk

Hoewel de combinatie dexamethason (oraal) met adrenaline (inhalatie) als een veelbelovende interventie wordt beschouwd, beveelt de klankbordgroep deze combinatie vooralsnog niet in de praktijk aan. Nivo A1/1

Referenties

1. S, Unal S, Kuyucu N, Yilgor E. Additive effects of dexamethasone in nebulized salbutamol or L-adrenaline treated infants with acute bronchiolitis. Pediatr Int 2004; 46(5):539-44

2. Bentur L, Shoseyov D, Feigenbaum D, Gorichovsky Y, Bibi H. Dexamethasone inhalations in RSV bronchiolitis: a double-blind, placebo-controlled study. Acta Paediatr 2005; 94(7):866-71.

3. Plint AC, Johnson DW, Patel H, Wiebe N, Correll R, Brant R, Mitton C, Gouin S, Bhatt M, Joubert G, Black KJL, Turner T, Whitehouse S, Klassen TP. Adrenaline and dexamethasone in children with bronchiolitis. N Engl J Med 2009; 360(20):2079-89.

4. Quirine van Dellen, Felix Kreier, Chris de Kruiff, Karin Fijnvandraat, Nicole Boluyt
Is de combinatiebehandeling van dexamethason en adrenaline bij bronchiolitis effectief en kan hiermee ziekenhuisopname worden voorkomen? Praktische Pediatrie

5. Quirine van Dellen, Felix Kreier, Chris de Kruiff, Karin Fijnvandraat, Nicole Boluyt. Does combined dexamethasone and epinephrine inhalation keep infants with bronchiolitis out of hospital? Arch Dis Ch 2011, Arch Dis Child. 2011 Jun;96(6):606-8.

3.2.4 Bronchiolitis PICO 4: opname indicatie ter preventie apneurisico bij RS/ bronchiolitis

RS en apnoerisico / opname indicatie

"Wat is de kans op apneu's bij kinderen met bronchiolitis met / zonder risicofactoren (bijv leeftijd) en met RSV infectie? " Evidence zoeken: ja

Moeten we bij ieder kind < 1 maand met rhinitis RSV uitsluiten? Hierover geen aparte PICO geformuleerd, wel antwoord in "overige overwegingen". Dit ivm verhoogd risico op apneu's ook bij niet benauwde zuigelingen.

PICO

P: Zuigelingen < 2 maanden of zuigelingen met risicofactor en bronchiolitis op de SEH

I: Opname / monitoring

C: (Geen opname, thuis)

O: apneu's, mortaliteit, beademing

Zoekstrategie

Gezocht werd in de Cochrane library met de zoektermen "apnea" AND "bronchiolitis".

"Bronchiolitis"[Mesh] OR "Bronchiolitis, Viral"[Mesh] AND "Apnea"[Mesh] OR "apnoea" (English[lang] OR Dutch[lang]) AND ("infant"[MeSH Terms] OR ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "infant, newborn"[MeSH Terms] OR "infant"[MeSH Terms:noexp]

Resultaten van de search:

Systematische reviews:

Geen Cochrane review

1 systematische review met zoekactie tot 1 juni 2008

PubMed vanaf 1-6-2008: geen relevante studies gevonden; bij deze vraagstelling zal gezocht moeten worden naar observationele studies.

Studiekarakteristieken en resultaten

Het betreft een review die als vraagstelling had of het noodzakelijk is om een kind met RSV bronchiolitis preventief op te nemen vanwege het apneurisico in de afwezigheid van andere opname-indicaties. Wat is de incidentie van apneu's bij kinderen opgenomen voor RSV bronchiolitis? Er worden risicofactoren beschreven uit de beschikbare literatuur die kunnen helpen bij de beslissing om wel/niet preventief op te nemen.

Het inclusiecriterium was cohort studies (retrospectief en prospectief) die de apneu incidentie van kinderen, opgenomen met RSV, vermelden. 13 studies voldeden aan de inclusiecriteria. Het betreffen niet-gerandomiseerde, vaak retrospectieve cohort onderzoeken.
Resultaten: Een meta-analyse was niet mogelijk; de studies zijn te heterogeen.
De apneu-incidentie varieert van 1,2% tot 23,8% waarbij een dalende trend wordt gezien in de afgelopen 20 jaar die niet goed te verklaren is. Prematuren hebben een hogere apneu-incidentie dan aterme; echter slechts in 7 studies waren data te vinden over de zwangerschapsduur. Onderliggende ziektebeelden kunnen invloed hebben op een hogere incidentie maar er wordt niet duidelijk aangegeven welke ziektebeelden dit waren. Een risicofactor is een neurologische aandoeningen zoals encephalopathy, trisomy 21, chromosomale afw, epilepsie etc. Congenitale cardiale stoornissen laten een hoge associatie zien met ernst van het beloop, echter niet met kans op apneus.
Helaas is slechts beperkte informatie bekend over de postconceptionele leeftijd ten tijde van de ziekenhuisopname, alhoewel dit mogelijk een van de belangrijkste factoren is voor het bepalen van het riscico op apneus (zie Willwerth). In 4 studies wordt de incidentie van apneu's naar de chronologische leeftijd ingedeeld. De meeste studies raporteerden de hoogste incidentie van apneus in kinderen<2-3 maanden, echter er waren verschillen tussen de studies; bv 60% van de kinderen met apneu's was jonger dan 44 wk postconceptioneel (Church) versus 90% uit een recent artikel (Willwerth). In geen van de studies werden de uitkomstmaten 'mortaliteit, (ernstige) morbiditeit, reanimatie tgv de apneu of beademing' meegenomen. We weten dus niet wat de consequenties van het krijgen van een apneu zijn.

Methodologische beoordeling

Het betreft een systematisch review met een expliciete vraagstelling, een zorgvuldig beschreven zoekstrategie, objectieve selectie en duidelijke presentatie van resultaten. In de inleiding wordt echter op grond van een niet systematische review van de literatuur een aantal risicofactoren genoemd, die ze later bij de resultaten verder onderzoeken. Het zoeken naar nieuwe/andere risicofactoren behoorde niet tot de vraagstelling van deze review. De risicofactoren die genoemd worden zijn prematuriteit met postconceptionele leeftijd < 44wk, jonge leeftijd of een onderliggende neurologische aandoening. Exclusiecriteria: ze hebben artikelen geëxcludeerd welke apneu's definieerden als apnea and/or cyanosis. De reden is onduidelijk, mogelijk wilden ze geen cyanose als zoekterm omdat dit teveel niet relevante artikelen zou opleveren. De reviewers geven niet duidelijk aan op welke aspecten zij de oorspronkelijke onderzoeken beoordeeld hebben en rapporteren het resultaat van deze kwaliteitsbeoordeling niet per individueel onderzoek in de review. Veel studies stratificeerden niet de data naar postconceptionele leeftijd en/of zwangerschapsduur De definitie van apneu's verschilde.

Conclusie

Gezien de beperkte kwaliteit, de heterogeniteit van de geïncludeerde studies en het ontbreken van een eenduidige conclusie ten aanzien van de vraagstelling kan op basis van deze review geconcludeerd worden dat het risico op apneus groter is:

- naarmate kinderen jonger zijn (met name jonger dan 1 maand)
- bij ex-prematuren (geboren bij een zwangerschapsduur van korter dan 37 weken) tot 48 weken postconceptie)
- bij kinderen met onderliggende neurologisch lijden (met name spierzwakte)
- bij kinderen met andere comorbiditeit (niet nader omschreven), maar niet zozeer cardiale comorbiditeit

Wat de consequenties van het krijgen van apneus zijn is in bovenbeschreven studies niet onderzocht.

Tot slot is er nog de internationale richtlijnen

American Academy of Pediatrics (AAP) Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. "Clinicians should assess risk factors for severe disease such as age less than 12 weeks, a history of prematurity, underlying cardiopulmonary disease, or immunodeficiency when making decisions about evaluation and management of children with bronchiolitis".

Cincinnati Evidence Based Clinical Practice Guideline For Infants with Bronchiolitis

Monitoring "It is recommended to consider cardiac and respiratory rate monitoring in hospitalized patients during the acute stage of bronchiolitis when the risk of apnea and/or bradycardia is greatest *(Anas 1982 [C], Church 1984 [D])*. Premature infants, infants with underlying chronic conditions, and infants less than three months of age who contract RSV are at particular risk of severe complications such as apnea and mechanical ventilation *(Wang 1995 [C], Anas 1982 [C], Krasinski 1985 [D], Church 1984 [D]"*

NICE: geen richtlijn gevonden

Melbourne Royal Children's Hospital: geen melding van apneurisico / indicaties voor opname.

SIGN: www.sign.ac.uk/pdf/sign91.pdf schotse guideline 2006: "apnoea can be the presenting symptom of a bronchiolitis, especially in the very young and premature or low birthweight infants."

Overige overwegingen

Apneu's bij zuigelingen zonder luchtweginfectie

Uit een longitudinale cohortstudie, waarbij incidenten van gezonde zuigelingen vergeleken werden met incidenten van kinderen 'at risk voor SIDS', met een thuismonitor,blijkt dat het optreden van apneus ook regelmatig voorkomt bij gezonde jonge kinderen (cumulatief risico op ≥ 1 incident

waarbij ≥ 20 sec apnoe en/of bradycardie: 43%, cumulatief risico op ≥ 1 extreem incident; apnoe > 30 sec/ ernstiger bradycardie: 2,3%). Premature kinderen hadden een toegenomen risico op de als hierboven beschreven 'extreme incidenten', tot een leeftijd van 43 weken postconceptionele leeftijd (zie Ramanathan in JAMA), waarbij niet wordt aangegeven wat de klinische consequenties hiervan waren.
Uit een retrospectieve cohortstudie bij kinderen die met een ALTE waren opgenomen bleken een aantal risicofactoren geassocieerd met het optreden van cardiorespiratoire incidenten binnen 24 uur na opname. Dit waren het hebben van een bovenste luchtweginfectie, een postconceptionele leeftijd < 43 weken en exprematuriteit (zie Al-Kindhy, J Ped).

Alleen bij positieve RSV opname ivm risico op apneu's?
Niet alleen het RSV virus kan aanleiding geven tot apneu's, maar ook andere virale bovenste luchtweginfecties dan RSV kunnen apneu's geven, waarvan soms met noodzaak tot interventie. Bovendien is de sensitiviteit van de RS-sneltest is beperkt (ongeveer 70%). De PCR is sensitiever. Wanneer je alleen zou besluiten om een zuigeling preventief op te nemen op basis van de sneltest heb je kans dat je 3 van de 10 kinderen met een negatieve sneltest met RSV naar huis stuurt. Ongeacht de RS-test dient bij elke jonge zuigeling met rhinitis en één of meerdere beschreven risicofactoren een preventieve opname in verband met het apneurisico overwogen te worden.

Bronchiolitis PICO 4: Aanbeveling voor de praktijk

Apneuriscico en opname indicatie. Nivo B/3
In verband met het risico op apneu's bij jonge zuigelingen met een virale luchtweginfectie* / bronchiolitis en (meerdere) risicofactoren, dient afhankelijk van een persoonlijke risico-inschatting opname overwogen te worden.

Zeker opnemen: indien er anamnestisch aanwijzingen voor apneu's zijn

Risicofactoren voor het optreden van apneu's kunnen zijn:

- Jonge leeftijd (< 2 maanden**)
- Neurologische problemen, mn hypotonie
- Ex-prematuriteit (geboren < 37 wk) tot postconceptionele lft. 48 wk
- Andere gerelateerde co-morbiditeit***, met name van tractus respiratorius

* Het vóórkomen van apneu's is met name bij RSV onderzocht (incidentie 1,2% tot 23,8%), maar kan ook bij andere verwekkers optreden.

** Over deze leeftijdsgrens is veel discussie; hoe jonger het kind, hoe meer risico. We kiezen hier voor dezelfde grens als de APLS.

*** Géén verhoogd risico in de review gevonden bij cardiale co-morbiditeit

Referenties

Identifying hospitalized infants who have bronchiolitis and are at high risk for apnea. Willwerth BM, Harper MB, Greenes DS. Ann Emerg Med. 2006 Oct;48(4):441-7.

Predictors of major intervention in infants with bronchiolitis. Parker MJ, Allen U, Stephens D, Lalani A, Schuh S. Pediatr Pulmonol. 2009

Incidence of apnea in infants hospitalized with respiratory syncytial virus bronchiolitis: a systematic review. Ralston S, Hill V. J Pediatr. 2009 Nov;155(5):728-33.

American Academy of Pediatrics (AAP) Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. Pediatrics 2006 Oct;118(4):1774-93.

www.sign.ac.uk/pdf/sign91.pdf schotse guideline 2006

Risk factors for extreme events in infants hospitalized for apparent life-threatening events. Al-Kindy HA, Gélinas JF, Hatzakis G, Côté A. J Pediatr. 2009 Mar;154(3):332-7, 337.e1-2. Epub 2008 Oct 31

Cardiorespiratory events recorded on home monitors: Comparison of healthy infants with those at increased risk for SIDS. Ramanathan R, Corwin MJ, Hunt CE, Lister G, Tinsley LR, Baird T, Silvestri JM, Crowell DH, Hufford D, Martin RJ, Neuman MR, Weese-Mayer DE, Cupples LA, Peucker M, Willinger M, Keens TG; Collaborative Home Infant Monitoring Evaluation (CHIME) Study Group. JAMA. 2001 May 2;285(17):2199-207.

3.2.5 Broncholitis PICO 5: opname-indicatie bij RS-infectie/bronchiolitis: sat < 92% of 95%?

PICO

P kind met RS-infectie

I saturatiegrens 92%

C saturatiegrens 95%

O alsnog opname na eerst naar huis gestuurd te zijn, apneu, IC opname, ernstige respiratoire problemen (Saturaties < 92 in komende 24 uur)

Domein: prognose

Zoekactie

Stap 1 richtlijnen, stap 2 TRIP, stap 3 Pubmed

Stap 1 Bestaande richtlijnen

Waar gezocht: National Guideline Clearinghouse (NGC)

Zoekterm: RSV	Resultaat: 10 guidelines waarvan 3 (mogelijk) relevante titels
Zoekterm: bronchiolitis	Resultaat: 15 guidelines waarvan 3 (mogelijk) relevante titels, zelfde als bij zoekterm "RSV"

zoekresultaat NGC:

1. Bronchiolitis in children: a national clinical guideline. Scottish intercollegiate network. 2006

   Aanbevelingen:

   - Infants with oxygen saturation levels ≤92% or who have severe respiratory distress or cyanosis should receive supplemental oxygen by nasal cannulae or facemask. (geen literatuur gevonden, expert opinion)
   - Pulse oximetry should be performed in every child who attends hospital with acute bronchiolitis

     ≤92% opname indicatie

     >92-94 afhankelijk van kliniek en socio-demographische omstandigheden

     > 94% ontslag

   Eea gebaseerd op: Mallory, Pediatrics 2003, Wang J Pediatric 1995, Mulholland, Lancet 1990 Shaw Am J Dis Child 1991

2. Evidence-based clinical practice guideline for medical management of bronchiolitis in infants less than 1 year of age presenting with a first time episode. Cinncinnati Children's Hospital Medical Center. 2006

   Aanbevelingen:

   - Geen specifieke aanbevelingen tav opname indicatie en saturatiegrenzen, wel gesteld dat lagere saturaties voorspellend zijn voor ongunstiger beloop. (obv wang, mulholland en shaw)
   - O2 toediening als saturatie consistently < 91% en afbouwen als consistently > 94% (level E; local expert opinion)

3. Diagnosis and management of bronchiolitis. AAP 2006

   Aanbevelingen:

   - Geen aanbevelingen tav saturatiegrenzen als opname-indicatie.
   - O2 toediening als sat persisterend < 90% (level D)

Stap 2 TRIP

Zoekterm: bronchiolitis

Zoekresultaat:

Evidence based synopses	47, geen relevante titels
Systematische Reviews	50, geen relevante titels

Stap 3 Pubmed (22 febr 2010)

Zoektermen: “bronchiolitis” AND “oxygen saturation”, limit English: 130 titels

Deze 130 titels gescreened: 15 mogelijk relevant en van deze 15 artikelen de abstracts gelezen:

8 van de 15 artikelen na lezen abstract niet relevant, reden:

- ander (accent) onderwerp

  - Schroeder 2004 retrospectieve studie over opgenomen kinderen met bronchiolitis en beleid tav saturatie/O2-behoefte en ontslag (bij reeds opgenomen kinderen)

  - Wang, Am Rev Respir Dis. 1992over observeragreement van clinical score en O2saturatuie bij bronchiolitis en pneumonie kinderen

  - Brown CEJM, 2002, enquete onder kinderartsen

- review artikelen:

  - Zorc Pediatrics, 2010 (Tav saturatiegrenzen en opname worden Shaw, Mansbach en Voets geciteerd)

- ? BMJ

- Commentaren (3x)

Ook nog gevonden en niet relevant:

- Mallory Pediatrics 2003 (enquete onder kinderartsen)
- Schroeder 2004 (enquete onder kinderartsen)

Zie bij referenties de 7 artikelen die geïncludeerd zijn.

In 7 referenties van onder 'referenties' vermelde artikelen nog 7 relevante artikelen gevonden (en niet relevant gebleken):

- Rietveld. Pediatr Infect Dis J 2006 (retrospectieve cohort studie in Nedrerlend nmaar algenmene risicofactoren en uitendelijk opname ivm RSV, maar gaat niet over saturaties)
- Green. Pediatr Infect Dis J 1989 (gaat over opgenomen kinderen met bronchiolitis)
- Wang J Pediatrics 1995 (gaat over reeds opgenomen kinederen met RSV)
- Shay JAMA 1999 (gaat over opname risico tgv bronchiolitis, geen info over saturaties)

De 7 geincludeerde studies gaan allen (behalve Mulholland 1990) over saturatiemeting bij kinderen met bronchiolitis op de SEH via pulse-oximetrie als voorspeller voor verdere beloop (major medical interventions, opname of O2-behoefte). Mulholland 1990 gaat over 60 reeds opgenomen kinderen.

Andere richtlijnen:

AAP: American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. Pediatrics 2006 Oct;118(4):1774-93: Supplemental oxygen is indicated if oxyhemoglobin saturation (SpO_2) falls persistently below 90% in previously healthy infants. If the SpO_2 does persistently fall below 90%, adequate supplemental oxygen should be used to maintain SpO_2 at or above 90%. Oxygen may be discontinued if SpO_2 is at or above 90% and the infant is feeding well and has minimal respiratory distress (option: evidence level D).

Cincinnati: Evidence Based Clinical Practice Guideline For Infants with Bronchiolitis. Medications and Oxygen: It is recommended to consider starting supplemental oxygen when the saturation is *consistently* less than 91% and consider weaning oxygen when **consistently** higher than 94% *(NIH 1997 [E], Local Expert Consensus [E]).* Oxygen therapy is frequently required in the treatment of bronchiolitis. See Monitoring section for recommendation regarding oxygen saturation monitoring to maintain blood oxygen levels within a normal (variable in definition and patient-specific) range.

.*SIGN:* Infants with oxygen saturation > 94% in air may be considered for discharge

Auteur	Tijdschrift en jaar	Soort studie	N, age, country	Definition bronchiolitis	Admissionrate	Outcome	Resultaat
Parker	Pediatr Pulmonol 2009	Prospective cohort, single center	312 2-23 months, Canada	Coryza, cough and first episode of resp distress with wheeze or creptations in a non-toxic infant	86/312=26% (admission > 12 hrs) MMI rate 52/312	Major Medical Intervention (MMI: O2 for sat < 90%, fluid, treatment for apnea, critical care)	Sat ≤ 92%: 9/25 (36%) MMI Sat > 92%: 43/287 (15%) MMI RR 2,4 (95%CI 1,3-4,3) Adjusted OR 2,41 (0,96-6,14)
Mansbach	Pediatrics 2008	Prospective cohort, multicenter	1456 < 2 yrs, USA	Rhinitis, tachypnea, wheezing, cough, crackles, use of accessory muscles an/or nasal flaring	619/1456= 43%	Hospitalisation (when discharged follow-up 2 weeks)	Sat < 94% Adjusted OR 2,28 (1,56-3,34)
Voets	Eur J Emerg Med. 2006	Prospective cohort, single center	378 2 weeks-2 yrs belgie	RSV	117/378=31%	Hospitalisation	Sat <95%: 78/112=70% Sat ≥ 95%: 39/266=15% RR 4,7 (95%CI 3,5-6,5)
Shaw	Am J Dis Child 1991	Prospective cohort, single center	?213 < 13 months USA	Signs of lower airway disease: Tachypnea, rales or wheezing and preceding upper respiratory tract infection	90/213= 42% Severe disease: 74/213=35%.	Mild disease: alert/active and well hydrated, oral fluids in 72 hrs	Severe disease: Sat <95%: 24/27=89% Sat ≥ 95%: 50/186=27% RR 3,3 (95%CI 2,5-4,3)
Mulholland	Lancet 1990	Prospective cohort, single center	60, <=15 months Australia	Acute onset of respiratory distress and wheeze in young child in winter	100% FiO2>40%: 13/60= 22%	FiO2>40%	Sat <90%: 7/13 (54%) Sat ≥90%: 5/43 (12%) RR 4,5 (95%CI 1,8-12,2)
Brown	CEJM 2003	Retrospective cohort	225, 3months-1 year	Bronchiolitis	30/225=13%	Short hospitalisation (<36 hrs)	Sat ?? OR 1,05 (0,95-1,23), p 0,35
Roback	Pediatr Emerg Care. 1997	Retrospective case-control	181, <1 yr USA	-	Case-control, admissionrate not known	Return for hospitalisation after initial sent home	57 cases (hospitalised): mean sat 97,6%, 124 controls (sent home): mean sat 98,0%, p 0,29

Commentaar:

Van de 7 relevante studies, vonden 6 een verhoogd risico op ernstiger beloop van de bronchiolitis bij lagere saturaties. Vijf van de 7 studies waren prospectief en dus meer valide dan de 2 retrospectieve studies. De verschillende 5 prospectieve studies beoordeelden grofweg 4 verschillende uitkomstmaten: Major medical interventions, gedefinieerd als O2-toediening ivm sat < 90%, iv vochttoediening 20 ml/kg, behandeling van apneu of opname op de critical care unit, opname, severe disease (mild disease is gedefinieerd als alert/actief goed gehydreerd kind met eigen orale intake) of FiO2 > 40%. Mullholland beoordeeld of een saturatiegrens van 90% een goede voorspeller is van een FiO2 > 40%. Deze vraag komt niet echt overeen met onze PICO, aangezien we de vraag hadden tussen 92 0f 94/95% als grens voor opname. Bij een saturatie van 90% zullen de meeste Nederlandse kinderartsen O2 toedienen en dus het kind opnemen.

Belangrijke studie is wat mij betreft de meest recente van Parker uit Canada. Zij hebben gekeken naar de major medical interventions (MMI) die iets minder subjectief ogen dan hospitalisatie. Bij kinderen met een sat ≤ 92% had 36% (9/25) een MMI vergeleken met 15% (43/287) bij een sat > 92% (RR 2,4 (95%CI 1,3-4,3). Van de kinderen met sat > 92% waarbij wel een MMI is opgetreden, kreeg het merendeel gedurende < 6 uur O2 ivm sat < 90%.

Naast de verschillende uitkomstmaten werden per studie verschillende grenswaarden voor de O2-saturatie gebruikt. Geen enkele studie gaf informatie over de consequenties of het beloop bij verschillende afkapwaarden van de O2-saturatie binnen de eigen studiepopulatie.

Overige overwegingen:

De Clinical Bottomline is dat lagere O2-saturaties bij presentatie op de spoedeisende hulp geassocieerd zijn met een ernstiger klinisch beloop. Geen enkel onderzochte saturatiegrens garandeert een volledig ongecompliceerd beloop. Belangrijk punt hierbij is dat geen evidence noch consensus betstaat in de literatuur over wat acceptabele saturatiegrenzen zijn of wanneer O2-toediening noodzakelijk is. We weten niet goed welke mate van hypoxie, gemeten met pulse-oximetrie, klinisch relevant is. Gebaseerd op deze literatuur en expert opinion in bestaande richtlijnen zou een bruikbaar advies kunnen zijn:

Aanbeveling voor de praktijk

Zuurstofsaturatie en opname indicatie bij bronchiolitis. Nivo B/2	
Saturatie ≤92% opname	
Saturatie 93-94	overweeg opname afhankelijk van klinische situatie en sociale omstandigheden.
Saturatie ≥ 95%	geen opname indicatie op basis van deze saturatie

Referenties van geïncludeerde artikelen:

1: Parker MJ, Allen U, Stephens D, Lalani A, Schuh S. Predictors of major intervention in infants with bronchiolitis. Pediatr Pulmonol. 2009, Apr;44(4):358-63. PubMed PMID: 19283838.

2: Mansbach JM, Clark S, Christopher NC, LoVecchio F, Kunz S, Acholonu U, Camargo CA Jr. Prospective multicenter study of bronchiolitis: predicting safe discharges from the emergency department. Pediatrics. 2008 Apr;121(4):680-8. PubMed PMID: 18381531.

3: Brown L, Reiley DG, Jeng A, Green SM. Bronchiolitis: Can objective criteria predict eligibility for brief hospitalization? CJEM. 2003 Jul;5(4):239-44. PubMed PMID: 17472765.

4: Voets S, van Berlaer G, Hachimi-Idrissi S. Clinical predictors of the severity of bronchiolitis. Eur J Emerg Med. 2006 Jun;13(3):134-8. PubMed PMID: 16679876.

5: Roback MG, Baskin MN. Failure of oxygen saturation and clinical assessment to predict which patients with bronchiolitis discharged from the emergency department will return requiring admission. Pediatr Emerg Care. 1997 , Feb;13(1):9-11. PubMed PMID: 9061726.

6: Shaw KN, Bell LM, Sherman NH. Outpatient assessment of infants with bronchiolitis. Am J Dis Child. 1991 Feb;145(2):151-5. PubMed PMID: 1994678.

7: Mulholland EK, Olinsky A, Shann FA. Clinical findings and severity of acute bronchiolitis. Lancet. 1990 May 26;335(8700):1259-61. PubMed PMID: 1971330.

3.3 Laryngitis Subglottica

Als basis is genomen het acute boekje van het EKZ/AMC en er werd gebruik gemaakt van de conceptrichtlijn van de SICK uit 2007. Hieronder staan de uitgewerkte uitgangsvragen op basis van de knelpuntanalyse:

3.3.1 Laryngitis PICO 1: Dexamethason oraal of Pulmicort verneveling?

Dexamethason (oraal) versus pulmicort (vernevelen): effectiviteit. Ook snelheid van werken, toediening (kapje vervelend, niet kalmerend) en kosten in overwegingen meenemen.

PICO Dexamethason (oraal) versus pulmicort (vernevelen): effectiviteit

P: Kinderen met laryngitis subglottica

I: Dexamethason oraal / (intramusculair *)

C: Pulmicort inhalatie

O: Symptomen, opname, kosten, bijwerkingen

Zoekstrategie

Gezocht werd in de Cochrane library met de zoekterm "Croup". Verder werd gezocht in PubMed met de zoektermen: "Croup"[Mesh] OR "Croup/therapy"[Mesh] OR "Croup/drug therapy"[Mesh] gelimiteerd door Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, English, Dutch, All Infant: birth-23 months, All Child: 0-18 years, Newborn: birth-1 month, Infant: 1-23 months, Preschool Child: 2-5 years, Child: 6-12 years, Adolescent: 13-18 years.

Resultaten van de search:

Systematische reviews:

- 1 Cochrane review; 'glucocorticoids for croup',

De search van de Cochrane review was tot 2003 waarbij wordt aangegeven dat de inhoud van de review als up-to-date wordt beschouwd tot 25 november 2003 en het ge-edit is (geen verandering van conclusie), gepubliceerd in Issue 1, 2009.

Central vanaf 2005:

3 RCT's gevonden.

* Er zijn enkele studies die dexamethason intramusculair met budesonide verneveling vergelijken voor de behandeling van laryngitis subglottica. Hoewel intramusculaire behandeling geen voorkeur heeft zijn deze studies wel meegenomen in de PICO omdat het

inzicht kan geven in verschil in effectiviteit tussen corticosteroid verneveling versus andere toedieningen. Uit de studie van Rittichier en Ledwith is gebleken dat oraal toegediende dexamethason vergelijkbaar effectief is aan de intramusculaire toediening voor deze indicatie.[1]

Studiekarakteristieken en resultaten

Cochrane review van Russell, 2009; Glucocorticoids for croup [1]

Het doel van de review was om de effectiviteit van corticosteroïden bij de behandeling van laryngitis subglottica te vergelijken met placebo of andere therapieën. De primaire uitkomstmaten waren verandering in klinische parameters (Westley score) vanaf start tot 6,12 en 24 uur later en terugkeer naar SEH en/of (her)opname. Secundaire uitkomstmaten waren duur van opname op SEH of in ziekenhuis, verbetering van symptomen en noodzaak voor aanvullende behandelingen zoals intubatie, antibiotica, etc.

Aangezien onze PICO niet gaat over het bewijs voor de effectiviteit van corticosteroïden maar over het verschil in effectiviteit tussen toedieningsvormen van corticosteroïden bespreek ik deze vraagstelling uit de Cochrane review:

Vergelijking verneveling met budesonide versus orale / intramusculaire dexamethason

In 2 studies die genoemd worden van Klassen 1996 [2] en Pedersen 1998 [3], met in totaal 181 patiënten, wordt budesonide met dexamethason vergeleken, met als uitkomst effect op de Wesley score. Na 6 uur was de standaard mean difference voor de Westley score niet significant verschillend, maar na 12 uur was bij 1 van de 2 studies (Pedersen, n=59 kinderen) de SMD significant ten gunste van dexamethason (-0.92, BI -1.63 to -0.20). Terugkeer na ontslag en/of (her)opnames waren niet significant verschillend (risk difference 1%; -3 to 5%). Combinaties van budesonide en dexamethason behandeling versus budesonide (Klassen 1998) óf dexamethason (Klassen 1998) gaven geen verschil in primaire uitkomst (effect).

Resultaat van search in Central; 4 RCT's:

RCT van Cetinkaya (2004); A comparison of nebulized budesonide, and intramuscular, and oral dexamethasone for treatment of croup [4]:

In deze studie wordt het effect van verneveld budesonide vergeleken met oraal en intramusculair gegeven dexamethason voor de behandeling van laryngitis subglottica. Er werden 60 kinderen (6-36 maanden) gerandomiseerd en verdeeld in 4 groepen. De eerste 3 studiegroepen (n=15 kinderen per groep) kregen respectievelijk 500 µg verneveld budesonide, oraal- of intramusculair gegeven dexamethason (0,6 mg/kg) naast aanvullend gegeven salbutamol en andere ondersteunende maatregelen welke vergeleken werden met placebo. De kinderen werden geëvalueerd met de

"Westley Croup Score" bij opname op de SEH (0 uur) en na 24, 48 and 72 u. Aan het einde van de studie waren de croupscores voor alle groepen significant lager dan in de placebogroep maar er was geen statistisch verschil tussen de behandelgroepen, wat veroorzaakt kan zijn door de geringe aantallen patiënten per behandelgroep. De auteur concludeert dat verneveld budesonide, oraal- en parenteraal toegediende dexamethason dezelfde effectiviteit hebben in de behandeling van laryngitis subglottica.

RCT Johnson 1998; A comparison of nebulised budesonide, intramuscular dexamethason, and placebo for moderately severe croup.[5]
In een dubbelblinde studie werden 144 kinderen (lft 3 mnd – 9 jr) geïncludeerd met matig ernstige laryngitis subglottica (Westley croupscore 3-6). Ze werden allen behandeld met behulp van een met zuurstof aangedreven vernevelaar waarin 0,5 ml adrenaline 2,25%. Deze werd aangevuld met NaCl 0,9% en placebo (n=49) of budesonide 4 mg (n=48). Alleen de kinderen die gerandomiseerd werden voor de dexamethasonbehandeling (n=47) kregen een intramusculaire (im) injectie; de andere groepen kregen geen im injectie met placebo wegens ethische redenen. De primaire uitkomstmaat was ziekenhuisopname, de secundaire uitkomstmaten waren verandering in croupscores en de noodzaak tot het geven van aanvullende adrenalinevernevelingen. In de placebogroep werd 67% van de kinderen opgenomen versus 35% in de budesonidegroep en 17% in de dexamethasongroep (budesonide vs dexamethason p=0,18). Kinderen met dexamethason hadden een grotere verbetering van de croupscores vergeleken met de budesonidegroep (p=0,003). De auteurs concluderen dat in deze studie behandeling met dexamethason im resulteert in snellere verbetering dan behandeling met budesonide verneveling.

RCT Geelhoed 1995 Oral and inhaled steroids in croup; a randomized controlled trial [6]
80 kinderen (lft 5-185 mnd), opgenomen met laryngitis subglottica, kregen 2 mg budesonide verneveling met orale placebo of dexamethason drank 0,6 mg/kg met verneveling met NaCl 0,9% of dubbele placebo. Er werden op 0,1,2,3,4,8,16,20 en 24 uur (de zg Geelhoed) croupscores bijgehouden. Uitkomstmaten waren duur van de opname, duur van een croupscore > 1 en het gebruik van adrenaline verneveling. De mediane duur van opname was korter in de dexamethasongroep (12 uur) en de budesonide groep (13 uur) vergeleken met de placebogroep (20 uur, p< 0,03). Er was geen significant verschil tussen de dexamethason en budesonide groep met betrekking tot croupscores. De mediane tijd om tot een croupscore ≤ 1 te komen was in de dexamethasongroep 2 uur en in de budesonidegroep 3 uur (geen significant verschil), en in de placebogroep 8 uur (wel een significant verschil tussen deze beide behandelgroepen en de

placebogroep; p 0,01. De auteur concludeert dat oraal dexamethason en budesonide verneveling beiden effectief zijn in reductie symptomen en duur van opname.

Methodologische beoordeling

De multicenter RCT van Klassen werd in de Cochrane review beoordeeld met een JADAD score van 5 (is maximaal) voor kwaliteit. De randomisatietoewijzing werd niet beschreven (1) maar is volgens de auteur wel adequaat. Van de Deense RCT van Pedersen was alleen het abstract in het engels. De studie werd in de Cochrane review beoordeeld met een 1 voor kwaliteit, een 3 voor concealment of allocation en een 3 voor sponsoring. De toewijzing van randomisatie was onduidelijk en de studie was niet geblindeerd. De RCT van Cetinkaya geeft niet duidelijk aan hoe er gerandomiseerd werd, of er sprake was van concealment of allocation en ook blindering is onduidelijk. Het betrof 4 kleine groepen, er worden geen betrouwbaarheidsintervallen genoemd en er wordt een lage dosering budesonide gebruikt (500 mcg). Opvallend is dat ze pas na 24 uur het eerste evaluatiemoment hadden van de croupscore. Bij een aantal kinderen werd telefonisch de Westleyscore beoordeeld. Daarom is deze studie als niet valide beoordeeld. De multicenter RCT van Johnson is kwalitatief goed. Wel waren er 25 van de 144 patienten met een protocoldeviatie waarbij gekeken is naar de resultaten met en zonder het intention-to-treat principe waarbij kwalitatief geen verschil ontstond in eindresultaat. De RCT van Geelhoed beschrijft niet duidelijk de randomisatietoewijzing en blindering van effectbeoordelaars. Van de patiënten die zich teruggetrokken hebben om corticosteroiden te ontvangen bleken de meesten zich in de placebogroep te bevinden.

Validiteit van de RCT's	RCT Klassen			RCT Johnson		
	ja	nee	?	ja	nee	?
1. Toewijzing gerandomiseerd?	+			+		
2. Randomisatievolgorde	+			+		
3. Patiënten geblindeerd?	+			+		
4. Behandelaars geblindeerd?	+			+		
5. Effectbeoordelaars geblindeerd?	+			+		
6. Groepen vergelijkbaar?	+			+		
7. Voldoende follow-up?	+			+		
8. Gelijke behandeling groepen?	+			+		
9. Analyse van pt in groep waarin gerandomiseerd?	+			+; 25/144 pt protocoldeviatie		
10. Valide onderzoek?	+			±		

Validiteit van de RCT's	RCT Geelhoed			RCT Pedersen			RCT Cetinkaya		
	ja	Nee	?	ja	nee	?	ja	nee	?
1. Toewijzing gerandomiseerd?			?			?		nee	
2. Randomisatievolgorde			?			?		nee	
3. Patiënten geblindeerd?	ja			-					?
4. Behandelaars geblindeerd?	ja			-					?
5. Effectbeoordelaars geblindeerd?			?	-					?
6. Groepen vergelijkbaar?	Dexa meer ♀♀			Deense studie					?
7. Voldoende follow-up?	ja			??			Tel. croupscore		
8. Gelijke behandeling groepen?		Nee					+		
9. Analyse van pt in groep waarin gerandomiseerd?	11/80 withdrawn, itt?						+		
10. Valide onderzoek?			?			?		nee	
							4 kleine groepen		

Conclusie

Uit de Cochrane review en de valide RCT's kan, ondanks de heterogeniteit van de studies, geconcludeerd worden dat zowel verneveling met budesonide als dexamethason (oraal of intramusculair) effectief zijn bij de behandeling van laryngitis subglottica met betrekking tot verbetering van croupscores en het voorkomen van ziekenhuisopname. In de studie van Johnson geeft dexamethason een significant beter resultaat met betrekking tot verbetering van croupscores ten opzichte van budesonide. Echter in deze studie kregen alle patiënten tevens adrenaline toegediend, wat mogelijk een synergistisch effect geeft met (par)enteraal toegediende dexamethason. Er is een trend (niet significant) tot wat gunstiger resultaten van dexamethason ten opzichte van budesonide. In de studie van Geelhoed geeft dexamethason na 2 uur al een croupscore van < 1 versus budesonide verneveling na 3 uur, ondanks vermeende snellere werking van inhalatie. In de studie van Johnson wordt in de dexamethasongroep 17% opgenomen versus in de budesonide verneveling groep 35%. In de studie van Klassen was de mediane tijdsduur tot ontslag van de SEH in de dexamethasongroep 127,5 min. versus 155 min. in de budesonidegroep (p=0,65).

Auteur, Tijdschrift, Jaartal	Soort studie, land	N, lft.,	Ernst laryngitis	Uitkomst	Resultaat
Russel Cochrane library 2009	System. review	Totaal: 31 RCT's (n=3736). 2 RCT's die verschil budesonide vs dexamethason onderzoeken	Westleyscore Klassen: > 2 Pedersen ?	Effectiviteit van coricosteroiden Primair: Verandering in croupscore Noodzaak tot terugkeer naar ziekenhuis Secundair: Verblijfsduur in ZH Verbetering pt. Aanvullende behandelingen	Glucocorticoiden: geven: - significante verbetering v. croup score na 6 en 12 u - minder heropnames en minder terugkeer naar ZH (RR 0,5; 0,36-0,70) -kortere verblijfsduur in ziekenhuis -minder gebruik van adrenalineverneveling
Klassen JAMA 1998	Multicenter RCT	Totaal N = 198 (lft 3 mnd - 5 jr); op SEH Oraal Inh Gr 1 (N= 69): Dexa 0,6 mg+ Placebo Vs Gr 2 (N=65) Placebo + Bud 2 mg Vs Gr 3 (N=64) Dexa 0,6 mg + Bud 2 mg	Aangepaste Westleyscore Inclusie bij croupscore > 2 na 15 min. Misttherapie	Primair: Westley croupscore Secundair: -Ziekenhuisopname -Verblijfsduur SEH/ ZH -Noodzaak tot terugkeer naar ziekenhuis na behandeling	Gemidd. verandering in croupscore: Vergelijkbare uitkomsten: Gr 1: -2,4 (95% BI -2,6 tot -2) Gr 2: -2,3 (95% BI -2,6 tot -2) Gr 3: -2,4 (95% BI -2,7 tot -2,1) Geschat verschil gr 1 en 2 -0,12 (95% BI-0,53, 0,29) Secundair geen sign. verschillen
Pedersen Ugeskr Laeger 1998	RCT Denemarken	Totaal N = 59 (lft 3 mnd – 6 jr) opgenomen pt. Gr 1(N = 28): Bud inh 2 x 1 mg Vs Gr 2(N = 29): Dexa im 0,6 mg/kg	Aangepaste Westley score met 7 puntenschaal Inclusie bij opname voor laryngitis	Primair: -Croupscore op 0,3,6,12 uur -Duur van verblijf -Noodzaak tot het geven van meerdre dexamethasoninjecties	Croupscores: Na 3 uur: Gr 1 en 2 beide sign. beter (p<0,001), maar geen verschil tussen de gr 1 en 2(P<0,20) Na 6 en 12 uur: sign. betere score in dexagroep; resp p=0,001, p=0,0004
Cetinkaya Int J Ped. Otorhinolaryngol 2004	RCT Istanbul Turkije	Totaal N = 60 (lft 6-36 mnd) op SEH verdeeld over 4x15 pt-groepen. Gr 1 Bud inh 500 µg Gr 2 Dexa im 0,6 mg/k Gr 3 Dexa or 0,6 mg/k Gr 4 Placebo	Westleyscore Inclusie: <48u sympt Alle pt. kregen salbutamol	Primair: -croupscore op 0 uur en op 24,48 en 72 u, zn dmv telefonische evaluatie	Croupscores: In gr. 1,2,3 significant lagere scores tov placebo, maar geen significante verschillen tussen gr 1,2 en 3 (p>0,05).

Johnson RCT NEJM 1998	Multicenter RCT Toronto, Calgary	Totaal N= 144 (lft 3 mnd-9 jr) op SEH Gr 1 (N=48): Bud inh 4 mg Gr 2(N = 47): Dexa im 0,6 mg/k Gr 3 (N=49): Placebo inh	Inclusie bij croupscore 3-6; alle pt kregen adrenaline inhalaties.	Primair: -Ziekenhuisopname -Verandering in croupscore tot 5 u na start -Aantal adrenaline inh.	Ziekenhuisopname: Gr 1:35%, Gr 2: 17% Gr 3: 67%. Verschil gr 1 en 2 niet sign (p=0,18) Croupscore in gr 2 vgl. met gr 1 sign. grotere verbetering Verschil -0,9 (-1,5 tot -0,3 (p=0,003)
Geelhoed RCT Pediatr Pulm	RCT Perth Australie	N=80 (lft 5-185 mnd) opgenomen pt Gr 1 (N= ?) Bud inh 2 mg Vs Gr 2 Dexa or 0,6 mg/kg Vs Placebo	Inclusie na opname ivm laryngitis en Geelhoed croupscore minimaal 3	Primair: duur opname duur croupscore > 1 gebruik van adrenaline	Duur opname / Duur tot score < 1 Gr 1: 13 u / 3 u Gr 2: 12 u / 2 u Gr 3: 20 u / 8 u Geen significante verschil tussen gr 1 en 2; wel tussen behandelgroepen en placebo.

Afkortingen
Dexa = dexamethason; Bud = budesonide; PL = placebo, inh = inhalatie, im = intramusculair; or = oraal

Alle studies betreffen interventiestudies bij kinderen met laryngitis subglottica waarbij interventie verneveling van corticosteroiden met dexamethason oraal of intramusculair.

Tot slot is er nog de conceptrichtlijn van de SICK "Laryngitis subglottica" (2007):

De SICK heeft als aanbeveling:

Corticosteroïden zijn effectief in de behandeling van laryngitis subglottica met betrekking tot Westley Croup Score en aantal heropnames en herhalingsbezoeken. Het effect wordt al gezien na 6 uur (Nivo 1)

Dexamethason lijkt even effectief als budesonide (Nivo 1)

Dexamethason per os is even effectief als dexamethason intramusculair (Nivo 1)

De SICK beschouwt orale behandeling met dexamethason even effectief als verneveling van budesonide. Als voordeel van budesonide wordt de lokale toediening en de snelle tijd van inwerken genoemd, met daardoor minder systemische bijwerkingen. Gezien het feit dat dexamethason per os makkelijker is toe te dienen en goedkoper dan verneveling van budesonide, verdient deze modaliteit de voorkeur. Dexamethason werkt binnen 30 – 60 minuten en heeft een halfwaardetijd van 36 - 72 uur. Budesonide werkt binnen 10 - 30 minuten en heeft een halfwaardetijd van 2 – 4 uur.

Andere richtlijnen:

Bij de richtlijnen van de NHLBI, NICE, AAP (NGC) kon ik geen richtlijnen vinden over 'croup'

De Clinical Practice Guidelines van het Royal Children's hospital in Melbourne geven als aanbeveling bij lichte tot matige laryngitis subglottica ofwel Prednisolon 1 mg/kg, waarna altijd nog een tweede dosis voor de volgende avond wordt voorgeschreven, of een enkele dosis Dexamethason oraal 0,15 mg/kg, en bij ernstige laryngitis subglottica 0,6 mg/kg dexamethason

Overige overwegingen

Dexamethason per os is eenvoudiger in het gebruik dan verneveling; sommige kinderen ervaren de verneveling als stressvol. Bovendien is dexamethason overal beschikbaar en toe te dienen (ook buiten het ziekenhuis), in tegenstelling tot budesonide verneveling. De (intramurale) kosten van dexamethason zijn lager dan voor budesonide verneveling; de prijs is van 2 mg budesonide is 3,20 euro; dexamethason tabletten kosten 0,06 euro voor 0,5 mg; 0,15 euro voor 1,5 mg en dexamethasondrank 2mg/ml 50ml drank kost 0,455 euro per flacon. De snelheid van effect na toediening zou volgens de SICK gunstiger zijn bij budesonide, echter in de studie van Geelhoed werkte dexamethason sneller. Dexamethason heeft een langere werkingsduur. Als bijwerkingen worden in de studie van Klassen een Candida infectie genoemd in de budesonide groep (1 patiënt) en als bijwerking van dexamethason bij 1 patiënt urticaria en bij 1 patiënt agressief gedrag. Verder wordt in geen enkele studie iets gemeld over de veiligheid van systemisch toegediende corticosteroïden. Yates heeft een 'risk-benefit assesment' gepubliceerd voor de behandeling van laryngitis subglottica, waarbij het risico van een enkele gift of korte kuur met corticosteroiden als minimaal wordt beschouwd, behoudens de potentiële bijwerking van een toegenomen risico op een ernstig verlopende varicella infectie.[7]

Aanbeveling voor de praktijk

Voor de behandeling van laryngitis subglottica dient bij voorkeur dexamethason per os gegeven te worden (voor dosering volgt PICO 2). Als orale toediening niet mogelijk is kan als alternatief budesonide 2000 µg verneveling gegeven worden (equivalent maar zeker niet superior). Effectiviteit steroïden: Nivo A1 / 1.

Referenties

1. Outpatient treatment of moderate croup with dexamethasone: intramuscular versus oral dosing. Rittichier KK, Ledwith CA. Pediatrics. 2000 Dec;106(6):1344-8.

2. Glucocorticoids for croup. Russell K, Wiebe N, Saenz A, Ausejo SM, Johnson D, Hartling L, Klassen TP. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(1):CD001955. Review.

3. Inhaled budesonide versus intramuscular dexamethasone in the treatment of pseudocroup. Pedersen LV, Dahl M, Falk-Pedersen HE, Larsen SE, Ugeskr Laeger, 1998 Apr 6;160(15):2253-6

4. A comparison of nebulized budesonide, and intramuscular, and oral dexamethasone for treatment of croup. Cetinkaya F, Tüfekçi BS, Kutluk G. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2004 Apr;68(4):453-6.

5. A comparison of nebulized budesonide, intramuscular dexamethasone, and placebo for moderately severe croup. Johnson DW, Jacobson S, Edney PC, Hadfield P, Mundy ME, Schuh S. N Engl J Med. 1998 Aug 20;339(8):498-503.

6. Oral and inhaled steroids in croup: a randomized, placebo-controlled trial. Geelhoed GC, Macdonald WB. Pediatr Pulmonol. 1995 Dec;20(6):355-61

7. A risk-benefit assessment of corticosteroids in the management of croup. Yates RW, Doull IJ. Drug Saf. 1997 Jan;16(1):48-55. Review.

3.3.2 Laryngitis PICO 2: Dosering en doseringsfrequentie dexamethason

Dexa dosering 0,6 of < 0,6 mg/kg? Dosering en frequentie van doseren (liefst ook simpel houden ivm therapietrouw) Indien dexa nodig: niet naar huis?

PICO

P: Wat is bij laryngitis subglottica de laagste / meest effectieve dosering van dexamethason oraal

I: Dexamethoson 0,6 mg/kg, eenmalig of vaker gedoseerd

C: Dexamethason < 0,6 mg/kg eenmalig of vaker gedoseerd

O: Symptomen, duur verblijf SEH, opname, terugkeer naar SEH, bijwerkingen

Subvraag: Bij welke Westley score is het zinvol om dexamethason te geven?

Zoekstrategie

"Croup"[Mesh] OR ("Croup/drug therapy"[Mesh] OR "Croup/therapy"[Mesh] gelimiteerd door Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, English, Dutch, All Infant: birth-23 months, All Child: 0-18 years, Newborn: birth-1 month, Infant: 1-23 months, Preschool Child: 2-5 years, Child: 6-12 years, Adolescent: 13-18 years

Resultaten van de search: Hoge of lage dosering?

Systematische reviews:

- 1 Cochrane review. De search van de Cochrane review was tot 2003 waarbij wordt aangegeven dat de inhoud van de review als up-to-date wordt beschouwd tot 25 november 2003 en het ge-edit is (geen verandering van conclusie), gepubliceerd in Issue 1, 2009.
- 1 meta-analyse, gepubliceerd in 1989

PubMed

4 RCT's gevonden, later via een referentie 1 relevante observationele studie

Resultaten van de search: Bij welke Westleyscore dexamethason geven?

PubMed

2 RCT's gevonden

Studiekarakteristieken en resultaten

Studies ten behoeve van de vraagstelling: Hoge of lage dosering?

Cochrane review

Het doel van de review was evidence zoeken voor de effectiviteit van corticosteroïden vergeleken met placebo bij de behandeling van laryngitis subglottica of andere therapieën. Aangezien onze PICO gaat over het bewijs voor de effectiviteit van verschillende doseringen corticosteroiden bespreek ik deze vraagstellingen uit de Cochrane review:

Verschillende doseringen: In 1 RCT werden verschillende doseringen dexamethason (0,6 versus 0,3 mg en 0,3 versus 0,15 mg/kg) onderzocht met in totaal 2 x 60 patiënten. Dit gaf geen significante verschillen (Geelhoed 1995).

Meta-analyse Kairys uit 1989

Een meta-analyse van 9 RCT's uit 1989 in Pediatrics (met geïncludeerde studies vanaf 1959-1987, niet in Cochrane opgenomen) vond dat hoger gedoseerde steroïden (0,3 mg/kg dexamethason-equivalent) effectiever was voor verbetering na 12 uur dan lagere doseringen (0,08 mg/kg dexamethason-equivalent). Gezien de verschillende toedieningsvormen en onderzoeksprotocollen en wisselende kwaliteit van de geïncludeerde studies wordt deze meta-analyse hier niet verder besproken.

RCT Geelhoed 1995 (uit Cochrane review):

In een gerandomiseerde trial werden 120 kinderen > 3 maanden geincludeerd met laryngitis subglottica, verdeeld over 2 studieperiodes. Dexamethason 0.6 mg/kg werd vergeleken met dexamethason 0.3 mg/kg tijdens de eerste studieperiode (*n* = 60) en dexamethason 0.3 mg/kg met 0.15 mg/kg tijdens de 2e studieperiode (*n* = 60). In beide periodes waren geen verschillen of trends met betrekking tot een croupscore volgens een 6-punts schaal 1, 2, 3, 4 of 8 uur na behandeling (verandering 6 uur na start: WMD +0.29, 95% BI –0.40 to +0.98). Ook waren er geen verschillen of trends met betrekking tot duur van opname of noodzaak tot het toedienen van adrenaline. De terugkeer na ontslag of heropname na 7 tot 10 dagen: 2/31 [6%] met dexamethasone 0.6 mg/kg *v* 1/29 [3%] met dexamethasone 0.3 mg/kg; RR 1.87, 95% BI 0.18 - 19.55). Ook geen significant verschil tussen een dexamethason dosering van 0.3 tot 0.15 mg/kg voor deze uitkomsten (verandering in croupscore 6 uur na start: WMD +0.23, 95% CI –0.46 - +0.92; terugkeer na ontslag of heropname na 7 tot 10 dagen: AR 1/31 [3%] met dexamethason 0.3 mg/kg *v* 0/29 [0%] dexamethason 0.15 mg/kg; RR 2.81, 95% BI 0.12 to 66.40).

RCT Fifoot 2007

In deze studie werden 99 kinderen (lft 6 -79 mnd; gemidd 1,7 jr) met laryngitis subglottica en een Westleyscore van > 2 gerandomiseerd in 3 groepen; een enkele dosis prednisolon 1 mg/kg (n= 34), dexamethason 0,15 mg/kg (n= 34) of dexamethason 0,6 mg/kg (n=31). De primaire uitkomstmaat was de reductie in Westley croupscores, noodzaak tot terugkeer naar ziekenhuis in verband met persisterende laryngitisklachten en aanvullende behandeling met corticosteroïden in de week na

presentatie. Secundaire uitkomstmaten waren het aantal kinderen wat opgenomen moest worden of rescue medicatie, zoals adrenaline verneveling, nodig hadden. Er waren geen significante verschillen tussen de groepen voor de primaire uitkomstmaat; na 4 uur was de gemiddelde verandering in croupscore 2,09 in de dexamethason 0,15 mg/kg groep, 2,23 in de dexamethason 0,6 mg/kg groep en 2,23 in de prednisolon 1 mg/kg groep (p=0,4779). De belangrijkste verandering in croupscore trad al in het eerste uur op zonder significante verschillen tussen de groepen (p=0,86). Ook werden geen verschillen gevonden tussen de groepen in het aantal kinderen wat rescue medicatie nodig had. Voor telefonische follow-up werd 87% van de ouders bereikt. Met betrekking tot de duur van de klachten, de noodzaak tot het opnieuw presenteren of (her)oponame van het kind in verband met laryngitis en aanvullende behandeling met corticosteroïden werden geen significante verschillen gevonden tussen de groepen. De duur van laryngitisklachten was in de dexamethason 0,6 mg/kg groep wel lager (mean SD in dagen 1,85 ± 1,63) vergeleken met dexamethason 0,15 mg/kg (mean SD 2,9 ± 2,07 dg) en prednisolon (mean SD 2,48 ± 2,11 dagen), p 0,23. Er zijn geen bijwerkingen of complicaties opgetreden.

RCT Chub Uppakarn 2007

Het doel van deze studie was om de effectiviteit van dexamethason 0,15 mg/kg te onderzoeken in vergelijking met de aanbevolen dosis van 0,6 mg/kg voor de behandeling van opgenomen kinderen met matige tot ernstige laryngitis.. 41 kinderen van 6 maanden tot 5 jaar met matige tot ernstige laryngitis subglottica werden geïncludeerd. Alle kinderen kregen eenmalig adrenaline verneveling aan het begin van de studie. Na aselecte toewijzing kreeg elk kind een enkele intraveneuze injectie met dexamethason 0,6 mg/kg (maximum dosis 12 mg) of 0,15 mg/kg (maximale dosis 3 mg). De croupscores zijn gemeten op 0, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 en 12 uur na de toediening. Een uur na toediening waren de gemiddelde scores aanzienlijk verminderd ten opzichte van baseline waarden in beide groepen (p <0,01). Er was op geen enkel meetpunt verschil in de gemiddelde croupscores tussen de twee groepen. De gemiddelde tijd om tot een croupscore van 2 of lager te komen was in de hoge-en lage dosis groepen 8 en 7,9 uur respectievelijk. Geen enkele patiënt had beademing nodig of moest geëxcludeerd worden als gevolg van verergering van symptomen. Er waren geen relevante bijwerkingen in beide groepen. De auteurs concluderen dat dexamethason 0,15 en 0,6 mg/kg even effectief zijn bij de behandeling van matige tot ernstige laryngitis.

RCT Alshehr 2005

In een dubbelblinde, gerandomiseerde trial kregen 72 kinderen met acute laryngitis oraal dexamethason 0.6mg/kg (*n*=36)of 0,15 mg/kg (*n*=36). De ernst van de ziekte werd beoordeeld door een klinische croupscore op basis van intrekkingen, stridor, air entry, cyanose en het niveau van

bewustzijn. De primaire uitkomstmaat was de verandering in totale croupscores na 12 uur en de klinische respons 12 en 24 uur na behandeling. Een gunstige respons werd gedefinieerd als een verbetering van de totale croupscore met ≥2 punten. De secundaire uitkomstmaten waren de noodzaak tot co-interventies zoals adrenaline verneveling / misttherapie, de ademhalingsfrequentie en de zuurstofsaturatie. Ook werden ziekenhuisopname en opname op de intensive care en de duur van ziekenhuisopname onderzocht. Twaalf uur na start van behandeling hadden alle patiënten een statistisch significante daling van de croupscores. In de groep 0.6 mg/kg oraal dexamethason was dat van 4,5 naar 2; (range 3-6 and 1-4, respectievelijk; Z score = -3.22. p =0.001). In de groep 0,15 mg/kg oraal dexamethason van 5 naar 2 (range 3-6 and 0-3, respectievelijk, Z score = -3.45, p= 0.001). Het aantal ziekenhuisopnames in de groep 0,6 mg/kg was 15/36 kinderen (41,6%) en in de groep 0,15 mg/kg 14/36, (38,9%) en was niet statistisch significant verschillend van elkaar (p=0.36). De mediane duur van het verblijf in het ziekenhuis voor de groep 0,6 mg/kg was 28 uur (12-50) en voor de groep 0,15 mg/kg 26 uur (14-48), niet significant verschillend (t =- 0.32, p=0,64). Andere uitkomstmaten waren vergelijkbaar voor de twee groepen. De auteurs concluderen dat orale dexamethason in een dosering van 0,15 mg / kg net zo effectief is als een dosis van 0,6 mg/kg in het verlichten van symptomen van acute laryngitis bij kinderen en met betrekking tot de verlaging van de croupscore, adrenaline gebruik en de ziekenhuisopname en verblijfsduur in het ziekenhuis. In de 0,6 mg/kg groep kregen 2 patiënten een pneumonie en 1 patient bacteriële tracheïtis, in de 0,15 mg/kg groep werden geen bijwerkingen gezien.

Methodologische beoordeling van de 4 RCT's mbt verschillende doseringen

In de studie van Geelhoed uit 1995 werden patiënten uitgesloten indien hun familie geen Engels sprak of geen telefoon had. Er werd geen informatie over de methode van randomisatie of blindering gegeven. Acht kinderen hadden geen follow-up na ontslag. Exacte cijfers werden niet voor elke groep gegeven. Resultaten worden gerapporteerd als percentage, waardoor extractie van gegevens moeilijk is. De Cochrane review beoordeelde deze studie met een Jadad score 3 voor kwaliteit, 3 voor toewijzing van randomisatie en 3 voor sponsoring.

De studie van Fifoot uit 2007 is goed beschreven, inclusief de 'protocol violations' en uitgevallen patiënten en werd op basis van intention to treat beoordeeld. Helaas betreft het slechts kleine groepen om voor de secundaire uitkomstmaten zoals re-presentatie bewijs op te leveren. De groep kinderen met ernstige laryngitis werd geëxcludeerd.

De studie van Chub –Uppakarn uit 2006 gaf alle kinderen vooraf adrenaline verneveling. Dat maakt een goede vergelijking moeilijker. Mogelijk bestaat er een synergistisch effect van adrenaline en dexamethason. De dexamethason werd intraveneus gegeven. Verder is niet beschreven of de

effectbeoordeaars geblindeerd waren. Het betreft een studie met slechts kleine aantallen geïncludeerde patiënten.

RCT Alshehr 2005 Goed uitgevoerde multicenter studie.

Alle studies hadden onvoldoende power om kleinere effecten aan te tonen dan wel uit te sluiten.

Validiteit van de RCT's	RCT Geelhoed			RCT Fifoot		
	ja	nee	?	ja	nee	?
1. Toewijzing gerandomiseerd?			?	+		
2. Randomisatievolgorde			?	+		
3. Patiënten geblindeerd?			?	+		
4. Behandelaars geblindeerd?			?	+		
5. Effectbeoordelaars geblindeerd?			?	+		
6. Groepen vergelijkbaar?	±			+		
7. Voldoende follow-up?	±			+ ; 87%		
8. Gelijke behandeling groepen?	+			+		
9. Analyse van pt in groep waarin gerandomiseerd?	+			+		
10. Valide onderzoek?			?	ja		
	Jadad score 3					

Validiteit van de RCT's	RCT Chub Uppakarn			RCT Alshehr		
	ja	nee	?	ja	nee	?
1. Toewijzing gerandomiseerd?	+			+		
2. Randomisatievolgorde	+			+		
3. Patiënten geblindeerd?	+			+		
4. Behandelaars geblindeerd?	+			+		
5. Effectbeoordelaars geblindeerd?			?	+		
6. Groepen vergelijkbaar?	±			+		
7. Voldoende follow-up?	±			+		
8. Gelijke behandeling groepen?	+			± tav co-interventies		
9. Analyse van pt in groep waarin gerandomiseerd?	+			+		
10. Valide onderzoek?	+			ja		
	Kleine groepen			Subjectief co-interventies		

Auteur, Tijdschrift, Jaartal	Soort studie, Land	N, lft., interventie	Definitie /inclusie laryngitis	Uitkomst	Resultaat
Geelhoed Pediatr Pulmonol. 1995	RCT	Totaal:120 opgenomen pt. (lft 3-160 mnd) Trial A 60 pt. dexa Gr A1: 0.6 mg/kg Gr A2: 0.3 mg/kg Trial B 60 pt. dexa Gr B1: 0,3 mg/kg Gr B2: 0,15 mg/kg	Pt opgenomen met laryngitis croupscore > 3	Primair: - Croupscore op 0, 1, 2, 3, 4 and 8 u - Verblijfsduur - Noodzaak tot ZH bezoek / heropname Secundair: Adrenaline nodig	Geen significante verschillen in croupscoreverbetering Nog in ZH na 24 uur: Gr A1 2/30 Gr A2 en B1 2/60 Gr B2 1/30 Adrenaline nodig Gr A1 4/30 Gr A1 en B1 12/60 Gr B2 6/30
Fifoot Paed. Em. Med. 2007	RCT Brisbane Australie	Totaal N = 99 (lft 6 mnd-6 jr) op SEH Gr 1 (n=34): - Prednison 1 mg/kg Gr 2 (n=34): - Dexa 0,15 mg/kg Gr 3 (n=31): - Dexa 0,6 mg/gk	Pt op SEH. Inclusie bij >2 Westley score en < 7	Primair: Westley croupscore na 4 u Terugkeer naar ZH Meer corticosteroïden Secundair: ZH opname Adrenaline inhalatie	<u>Verandering score na 4 uur (mean ± SD): (P=0,478)</u> - Gr 1: 2,35 ± 0,81 - Gr 2: 2,09 ± 0,97 - Gr 3: 2,35 ± 0,99 <u>Opname (P=0,498):</u> - Gr 1:4(12%) - Gr 2:2 (6%) - Gr 3:1(3%) <u>Adrenaline nodig (p=0,616)</u> - Gr 1: 3 (9%) - Gr 2: 1 (3%) - Gr 3: 1 (3%) <u>Duur symptomen(dg) (P=0,23)</u> - Gr 1: 2,48 ± 2,11 - Gr 2: 2,90 ± 2.07 - Gr 3: 1,85 ± 1,63 <u>Re-presentaties (p=0,86):</u> - Gr 1: 9/34 (31%) - Gr 2: 12/33 (40%) - Gr 3: 12/30 (44%) 1 pt opname uit gr 1.
Chub – Uppakarn Int. Ped.Otorhino-laryngology. 2006	RCT Songkla Thailand	N= 41 opgenomen pt. (lft 6 mnd- 5 jr) Gr 1 (n=20): - Dexa iv 0,15 mg/kg Gr 2 (n=21): - Dexa iv 0,6 mg/gk	Pt opgenomen met laryngitis Inclusie bij >4 Westley score en < 8	Primair: Verschil in croupscores op 0,1,2,3,4,6,8,10,12 u Secundair: Tijdsduur nodig om tot croupscore < 2 te komen.	Geen significante verschillen in croupscores na start behandeling. Gemiddelde tijd tot croupscore < 2 : Gr 1: 8 uur Gr 2: 7,9 uur

Alshehr Biomedical Research 2005	Multicenter RCT Abha City Saoudi Arabië	N=72 kinderen op SEH's of poliklinieken (Lft 6 tot 160 mnd) Gr 1 (n=36): - Dexa oraal 0,15 mg/kg Gr 2 (n=36): - Dexa oraal 0,6 mg/gk	Pt op SEH met croupscore > 3	Primair: Verschil v croupscore na 12-24 uur Secundair: ZH opname Adrenaline inhalatie O2, AH freq, IC, duur opname	Croupscores in gr 1 en 2 beiden significant verbeterd, geen sign verschil tussen gr 1 en 2 Opname (p=0.36). : Gr 1:15/36 (41,6%) Gr2: 14/36 (38,9%) IC opname: 4 pt in zowel gr. 1 als 2.

Afkortingen: dexa = dexamethason; ZH = ziekenhuis; iv = intraveneus

Alle studies betreffen interventiestudies bij kinderen met laryngitis subglottica waarbij interventie corticosteroiden in verschillende doseringen

Een retrospectieve studie van Dobrovoljac en Geelhoed 1990 (hoewel dit geen RCT betreft is de studie relevant met betrekking tot onze vraagstelling) Deze studie wil een eerder verricht observationeel onderzoek uit 1985-1995 van Geelhoed actualiseren (zie referentie "Sixteen years of croup in a Western Australian teaching hospital: effects of routine steroid treatment", van Geelhoed GC, in Ann Emerg Med. 1996). Uit deze studie bleek dat een enkele gift orale dexamethason bij kinderen met pseudocroup enorme verbeteringen gaf. In een tertiair kinderziekenhuis in Australie werd retrospectief gekeken naar de resultaten van het (verplichte) gebruik van een enkele dosering van orale dexamethason bij laryngitis subglottica. Tevens werd gekeken in hoeverre de gunstige eerder gepubliceerde resultaten gehandhaafd bleven sinds in 1995 een lagere dosering van 0,15 mg/kg in plaats van 0,6 mg/kg dexamethason werd voorgeschreven. Alle kinderen met laryngitis subglottica werden retrospectief beoordeeld vanaf 1996 en de 11 daarop volgende jaren tot en met 2006. Dit gebeurde door bij te houden hoeveel kinderen zich presenteerden, werden opgenomen en/of werden overgeplaatst naar de IC voor intubatie, door middel van statusonderzoek van zowel de SEH-dossiers, de statussen van het algemeen ziekenhuis wat de kinderen verwees en de intensive care. Ook werd de duur van verblijf in het ziekenhuis en het percentage kinderen wat na ontslag binnen 7 dagen zich weer presenteerde bekeken. Het verminderde aantal opnames, verminderde opnameduur en transfers naar de IC, IC-opnameduur en intubaties zijn met de lagere dosering dexamethason gehandhaafd gebleven ten opzichte van de periode 1985-1995; dus met de lagere dosering van 0,15 versus 0,6 mg/kg werden deze uitkomstmaten niet beinvloed. Te vermelden valt dat bij opname op de IC 'een enkel' kind nog 'opgetopt' werd met 0,3 of 0,6 mg/kg dexamethason, boven op de al toegediende 0,15 mg/kg. Het percentage kinderen wat opgenomen moest worden was begin jaren '90 30% en de laatste jaren minder dan 15%. Licht toegenomen is het aantal kinderen wat zich opnieuw presenteerde; van 4.1% in 1998 to 5.9% in 2006.

Methodologisch: Bij een observationele studie als deze blijft het lastig om 2 verschillende episoden in de tijd goed met elkaar te kunnen vergelijken; ongetwijfeld zijn variabelen in de tijd veranderd en kan er theoretisch bias optreden bij de interpretatie van de gegevens Gezien de grote aantallen zijn de resultaten van deze studie wel relevant in het kader van onze vraagstelling.

Conclusie

Hoge of lage dosering Dexamethason

Een hoge dosis (0,6 mg/kg) dexamethason lijkt even effectief als een lage dosis 0,15 mg/kg dexamethason voor milde tot matig ernstige laryngitis subglottica (Westleyscores < 7). Voor ernstige laryngitis subglottica is een lagere dosering (dan 0,6 mg/kg dexamethason) niet onderzocht. Er worden geen relevante bijwerkingen vermeld.

Studies ten behoeve van de vraagstelling: Bij welke Westleyscore dexamethason geven?

RCT Björnson en Klassen, 2004. Het doel van deze studie was te onderzoeken of kinderen met *milde* laryngitis subglottica voordeel hebben van dexamethasontherapie. Op vier Canadese SEH's werden 720 (1–5 jaar) kinderen met milde laryngitis subglottica (Westleyscore ≤ 2) dubbelblind gerandomiseerd voor behandeling met een orale dosis dexamethason (0,6 mg/kg, n=359) of placebo (n=361). De primaire uitkomstmaat was terugkeer naar een arts binnen zeven dagen na de behandeling. De secundaire uitkomst was de aanwezigheid van laryngitissymptomen op dag 1, 2 en 3 na de behandeling. Andere uitkomsten waren economische kosten, de uren die een kind niet kon slapen door de klachten en stress van de ouders in relatie tot ziekte van het kind. De baseline klinische kenmerken waren vergelijkbaar in de twee groepen. Een herhaalbezoek aan een arts was significant lager in de dexamethason-groep; 7,3 procent tegenover 15,3 procent in de placebogroep, p <0,001, number needed to treat = 12.6 (95% BI 8–13). In de dexamethason-groep, waren er significant minder laryngitissymptomen (P = 0,003), waren er minder uren slaaptekort (P <0,001), en minder ouderlijke stress (P <0,001). De auteurs concluderen dat voor kinderen met milde laryngitis dexamethason een effectieve behandeling is die resulteert in consistente en kleine, maar belangrijke klinische en economische voordelen. Hoewel de lange-termijn effecten van deze behandeling niet bekend zijn ondersteunen deze resultaten het gebruik van dexamethason bij de meeste, zo niet alle kinderen met laryngitis subglottica.

Geelhoed, Turner, Efficacy of a small single dose of oral dexamethasone for outpatient croup 1996

Deze studie had als doel het effect te beoordelen van een enkele lage dosering dexamethason van 0.15 mg/kg bij kinderen met milde laryngitis subglottica die niet zo benauwd waren dat ze moesten worden opgeomen (in het algemeen was de opname-indicatie stridor en intrekkingen in rust hebben). De kinderen presenteerden zich op een SEH van een tertiair kinderziekenhuis met laryngitis

subglottica zonder opname-indicatie.100 kinderen (4-122 mnd) kregen een enkele orale dosis dexamethason 0.15 mg/kg of placebo. De primaire uitkomstmaat was noodzaak tot terugkeren naar de SEH met persisterende laryngitisklachten. Uit de placebogroep keerden 8 kinderen terug voor medische zorg waarvan 1 werd opgenomen, in de dexamethasongroep keerde geen enkel kind terug. Er werd geen verschil gerapporteerd in laryngitissymptomen, duur van virale klachten of terugkeer naar SEH voor anderen klachten. Zelfs als de 2 patienten in de dexamethasongroep, die lost to follow-up waren, waren teruggekeerd naar een arts voor hulp en de 2 in de placebogroep thuis waren gebleven was het relatieve risico voor terugkeren naar een arts 4 keer zo hoog in de placebogroep versus de dexamethasongroep (95% BI 0,89,17,91). Conclusie van de auteur: Orale dexamethason in een dosering van 0.15 mg/kg is effectief in het reduceren van herhaald ziekenhuisbezoek na ontslag van de SEH bij milde laryngitis subglottica.

Methodologische beoordeling van de 2 RCT's mbt eenmalig dexamethason voor milde laryngitis

De studie van Bjornson is uitstekend opgezet en uitgevoerd en van voldoende grootte om een statistisch significant antwoord te geven op de onderzoeksvragen. Methodologisch is de studie valide. In de studie is niet terug te vinden wat de exacte redenen waren voor terugkeren voor medische zorg. De studie van Geelhoed en Turner bestaat uit een kleinere groep en beschrijft dat de studie dubbelblind van opzet is zonder aan te geven hoe geblindeerd is. Ook wordt de randomisatievolgorde en –toewijzing niet beschreven. Ook hier worden redenen van terugkeer naar het ziekenhuis niet geanalyseerd.

Validiteit van de RCT's	RCT Bjornson, Klassen			Geelhoed, Turner		
	ja	nee	?	ja	Nee	?
1. Toewijzing gerandomiseerd?	+					?
2. Randomisatievolgorde	+					?
3. Patiënten geblindeerd?	+			+ ; niet beschreven hoe		
4. Behandelaars geblindeerd?	+			+ ; niet beschreven hoe		
5. Effectbeoordelaars geblindeerd?	+			+		
6. Groepen vergelijkbaar?	Minimaal verschil mbt fam anamnese astma en laryngitis			±		
7. Voldoende follow-up?	+ 12/720 lost			+		
8. Gelijke behandeling groepen?	+			+		
9. Analyse van pt in groep waarin gerandomiseerd?	+			+		
10. Valide onderzoek?	+					?
				Betrouwbaarheidsinterval ?		

Auteur, Tijdschrift, Jaartal	Soort studie, land	N, lft, interventie	Inclusie /exclusie	Uitkomst	Resultaat
Bjornson, Klassen NEJM 2004	Multicenter RCT 4 SEH's in 4 Canadese steden	Totaal: 720 pt (lft 35 ± 23 mnd) Gr 1: N=359 dexa 0,6 mg/kg oraal Gr 2: N=361 Placebo	Inclusie Westley Croupscore ≤ 2 Exclusie: Pre existente stridor of luchtwegproblemen, astma, ernstige systemische ziekte, de afgelopen dagen contact met pt.met waterpokken Steroid- of adrenalinebehandeling Geen engels of Frans kunnen spreken, geen telefoon	Primair: Terugkeer voor medische zorg Secundair: -Symptomen op dag 1,2,3 telef interview -Econ. kosten -Slaapgebrek kind -Stress ouders tgv ziekte kind	Re-presentatie Gr 1: 26 (7,3%) Gr 2: 54 (15,3%) P<0,001; NNT= 13 (95%BI 3,3-12,5%); -Gr 2 1e dag meer symptomen vs Gr 1: OR 3,4;95%BI 1,6-7,4 -Gr 2: Meer kosten - Slaaptekort 1e dag: Gr 1: 2,9 ±3,8 u Gr 2: 4,2 ± 4,7 u (p<0,001) Gr 1: 1e dag ouders minder stress (P<0,001 Geen relevante bijwerking
Geelhoed, Turner BMJ 1996	RCT SEH Perth Australië	Totaal N = 100 pt (4-122 mnd) Gr 1: N = 48 dexa 0,6 mg/kg oraal Gr 2: N = 48 Placebo	Inclusie indien géén opname-indicatie (opname: indien stridor + intrekkingen in rust) Croupscore vlgs 6 pt schaal obv intrekkingen en stridor (beide max 3 pt); Baseline croupscore beide groepen 0,9 Exclusie: -geen telefoon -niet engels sprekend -net steroiden gehad -pre existente luchtwegproblemen /stridor	Primair: -Terugkeer voor medische zorg Secundair: -Opname -Duur laryngitisklachten -Duur virale klachten	Primair: Re-presentatie Gr 1: 8 (16,6%) Gr 2: 0 (0 %) P< 0,01 (geen BI) RR 4x hoger voor placebogroep vs Gr 1 om terug te moeten naar ziekenhuis. Secundaire uitkomstmaten: geen significante verschillen

Alle studies betreffen interventiestudies bij kinderen met laryngitis subglottica waarbij de interventie een eenmalige gift dexamethason versus placebo betreft.

Conclusie

Bij welke Westleyscore doseren?

De 2 studies laten zien dat bij kinderen met laryngitis subglottica die naar huis worden ontslagen met milde symptomen (Westleyscore ≤ 2), een enkele gift dexamethason voordeel biedt met betrekking tot de noodzaak tot terugkeer naar het ziekenhuis (NNT = 12.6 (95% BI 8–13), economische kosten en symtoomscores op de 1e dag na behandeling, en de daarmee gerelateerde stress van ouders en slaaptekort van ouders en kinderen. Met betrekking tot eenmalig of frequenter dosering kan geen conclusie worden getrokken omdat hier geen studies gevonden werden.

Tot slot is er nog de Richtlijn van de SICK "Laryngitis subglottica" (2007):

De SICK heeft als aanbeveling:

Dosering corticosteroïden

Over de hoogte van de dosering van corticosteroïden in de poliklinische setting zijn weinig data beschikbaar: in het overgrote deel van de studies is de standaarddosering van 0,6 mg/kg dexamethason gebruikt. In slechts één studie werd het effect van 0,3 en 0,15 mg/kg dexamethason geëvalueerd. Door de auteurs werd geconcludeerd dat ook de lagere doseringen effect zijn. Bij het ontbreken van verder ondersteunend bewijs adviseren wij vooralsnog een dosering van 0,6 mg/kg.

Andere richtlijnen:

Bij de richtlijnen van de NHLBI, NICE, AAP (NGC) werden geen richtlijnen gevonden over 'croup'. Wel bestaat er een Noord Amerikaanse en Australische richtlijn: *Guideline for the management and diagnosis of croup, van de Alberta Clinical Practice Guidelines, North America:* Dexamethasone is indicated in all children diagnosed to have croup (including those with only a barky cough without any other signs of respiratory distress)

Improvement begins within 2 to 3 hours after administration, and persists for 24 to 48 hours after the administration of a single dose. Trials have shown clear benefit even in children with very mild symptoms presenting more than a day after start of croup symptoms. A potential exception is the rare child with a known immune deficiency or recent exposure to varicella.

Dexamethasone may be administered orally in all but those children with very severe croup. Oral dexamethasone (using a parenteral/ injectible preparation mixed with a flavoured syrup) is rapidly adsorbed with less than 5% of children vomiting the drug. Nebulized budesonide is not routinely indicated for the treatment of croup.

Potential exceptions include: 1) a child who has had persistent vomiting and 2) a child with severe respiratory distress; in these patients, budesonide may be mixed with epinephrine and administered simultaneously.

Nebulized budesonide is likely equivalent but definitely not superior to oral dexamethasone. Administration of a nebulized drug usually takes between 10 and 15 minutes to administer, and most commonly causes significantly more agitation than oral administration of a drug. Further, budesonide is substantially more expensive than dexamethasone. The dose of budesonide is 2mg. 0.5mg/ml is the appropriate concentration.

Corticosteroids ▪ Dexamethasone	▪ 0.6 mg/kg PO/IM once ▪ May repeat dose in 6 to 24 hours	▪ Oral dexamethasone is well-absorbed and achieves peak serum concentrations as rapidly as with intramuscular administration (without the pain!) ▪ Several controlled trials suggest oral and intramuscular administration yield equivalent results ▪ Experience suggests clinical improvement will begin as early as 2 to 3 hours after treatment ▪ No evidence to suggest multiple doses provide additional benefit over a single dose ▪ Reduces - Rate & duration of intubation - Rate & duration hospitalization - Rate of return to medical care - Duration of symptoms in children with mild, moderate and severe symptoms

Overige overwegingen; hoogte van dosering

Kinderformularium: De aanbeveling van het kinderformularium geeft een dosering van dexamethason (in het algemeen) voor volwassen en kinderen van 0,75-15 mg/dag (let op, niet per kg!). Er wordt aangegeven: 'De doseringsbehoeften zijn wisselend en de dosering dient te worden geïndividualiseerd al naar de aard der aandoening en de reactie van de patiënt. Bij zuigelingen en kinderen zal de aanbevolen dosering in de regel lager moeten zijn, waarbij men beter let op de ernst der aandoening dan op de leeftijd en lichaamsgewicht kan afgaan.

De traditionele dosering van 0,6 mg/kg is hoog. Dit geldt ook voor de vergelijking met het equivalent van de werkzame prednisondosering die ook effectief is bij laryngitis. dexamethason 0,6 mg/kg is equipotent aan prednisolon 4 mg/kg; een dosering die 4 maal hoger is dan de veel gebruikte 1 mg/kg prednisolon. Uit het grote retrospectieve onderzoek in Australie van Dobrovoljac en Geelhoed, waar voor milde en matig ernstige laryngitis de laatste jaren 0,15 mg/kg wordt gegeven, valt op dat de uitkomsten vergelijkbaar zijn aan de periode waarin 0,6 mg/kg gegeven werd. Mogelijk is er alleen met de lagere dosering een licht toegenomen aantal kinderen wat zich opnieuw presenteert na ontslag van de SEH (van 4.1% in 1998 to 5.9% in 2006). In de studie van Fifoot lijkt er een gunstiger (niet significant) resultaat te zijn bij de 0,6 mg/kg dosering ten opzichte van de 0,15 mg/kg voor de duur van de klachten. Deze gegevens suggereren dat het effect van een hogere dosering langer aanhoudt. De groep kinderen met Westleyscores van > 7 zijn niet opgenomen in deze vergelijkende doseringsstudies; het lijkt veiliger om hen met de traditionele dosering te blijven behandelen. In het algemeen gaat de voorkeur uit naar een zo laag mogelijke effectieve dosering van dexamethason,

hoewel er in de gepubliceerde studies weinig gegevens zijn over de bijwerkingen van de (hogere dosering) dexamethason.

Overige overwegingen; enkele gift / meerdere giften

Bij milde laryngitis (enkele gift dexamethason versus geen gift): In Nederland is de gewoonte om bij laryngitis subglottica pas vanaf een Westleyscore van 4-5 dexamethason te geven. Kinderen met een scores ≤ 3 worden met adviezen naar huis gestuurd. Hoewel er bewezen effectiviteit is om deze groep met scores ≤ 3 wel te behandelen mis ik in de studies de redenen waarom kinderen terugkwamen naar de SEH. Redenen om de groep met milde klachten niet te behandelen is het risico op potentiële bijwerkingen, hoewel in de beschreven studies geen klinisch relevante problemen opgetreden zijn. In theorie is er de (zeldzame) kans op een ernstige bijwerking bij kinderen met een verminderde afweer of die waterpokken (of mazelen) krijgen.

Bij matig ernstige / ernstige laryngitis: Er is voldoende bewijs van effectiviteit van dexamethason voor de behandeling van deze groep kinderen maar de effectiviteit en noodzaak en veiligheid van het geven van meerdere doseringen is niet duidelijk. Bij onvoldoende effect van de 1^{e} dexamethason gift dient gekeken te worden naar de differentiaal diagnose (speelt er niet een bijkomend of ander probleem?) en kan altijd een extra gift dexamethason overwogen worden. Dexamethason heeft een biologische halfwaardetijd van 36-72 uur; het is voorstelbaar dat patiënten de eerste 24-48 uur nog geen 2^{e} gift nodig hebben.

Aanbeveling voor de praktijk

Bij alle kinderen met laryngitis subglottica, ook met een Westleyscore ≤ 2* is er bewezen effectiviteit van een enkele gift dexamethason oraal. Dosering Dexamethason: 0.6 mg/kg* in een enkele orale gift. Nivo A1/1 Mogelijk is 0,15 mg/kg vergelijkbaar effectief. Nivo B/2 Maximale dosering: 15 mg Zo nodig na onvoldoende respons na 24-48 uur een 2^{e} gift overwegen.

* Bij Westelyscore ≤ 2 biedt dexamethasonbehandeling bewezen voordeel met betrekking tot de noodzaak tot terugkeer naar het ziekenhuis (NNT = 12.6 (95% BI 8–13), economische kosten en symptoomscores op de 1^{e} dag na behandeling, en daarmee gerelateerde stress van ouders en slaaptekort van ouders en kinderen.

Referenties

Steroid treatment of laryngotracheitis: a meta-analysis of the evidence from randomized trials. Kairys SW, Olmstead EM, O'Connor GT. Pediatrics.1989 May;83(5):683-93.

Efficacy of a small single dose of oral dexamethasone for outpatient croup: a double blind placebo controlled clinical trial. Geelhoed GC, Turner J, Macdonald WB. BMJ. 1996 Jul 20;313(7050):140-2.

Oral dexamethasone in the treatment of croup: 0.15 mg/kg versus 0.3 mg/kg versus 0.6 mg/kg. Geelhoed GC, Macdonald WB. Pediatr Pulmonol. 1995 Dec;20(6):362-8. Pediatr Pulmonol. 1995 Dec;20(6):355-61.

Efficacy of a small dose of oral dexamethasone in croup. Alshehr M, Almegamsi T, Hammdi A Biomedical Research 2005; 16 (1): 65-72

A randomized comparison of dexamethasone 0.15 mg/kg versus 0.6 mg/kg for the treatment of moderate to severe croup. Chub-Uppakarn .Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2007 Mar;71(3):473-7.

A randomized trial of a single dose of oral dexamethasone for mild croup. Bjornson CL, Klassen TP, Williamson J, Brant R, Mitton C, Plint A, Bulloch B, Evered L, Johnson DW; N Engl J Med. 2004 Sep 23;351(13):1306-13.

Efficacy of a small single dose of oral dexamethasone for outpatient croup: a double blind placebo controlled clinical trial. Geelhoed GC, Turner J, Macdonald WB. BMJ. 1996 Jul 20;313(7050):140-2.

A randomized trial of a single dose of oral dexamethasone for mild croup. Custer JR.J Pediatr. 2005 Mar;146(3):434-5.

Sixteen years of croup in a Western Australian teaching hospital: effects of routine steroid treatment. Geelhoed GC. Ann Emerg Med. 1996 Dec;28(6):621-6.

27 years of croup: An update highlighting the effectiveness of 0.15 mg/kg of dexamethasone. Milana Dobrovoljac and Gary C Geelhoed, Emerg Med Australas. 2009 Aug;21(4):309-14.

www.topalbertadoctors.org/informed_practice/clinical_practice_guidelines/complete%20set/Croup/croup_guideline.pdf

The management of croup. Brown JC.Br Med Bull. 2002;61:189-202. Review.

3.3.3 Laryngitis PICO 3: Adrenaline verneveling

Samenvatting van evidence, overige overwegingen en aanbevelingen voor de richtlijn op basis van verrichte PICO's:

PICO 3. Adrenaline verneveling.

Is bij kinderen met een laryngitis subglottica op de SEH behandeling met adrenaline effectief en veilig met betrekking tot symptomen, duur verblijf SEH, opname, terugkeer naar SEH en bijwerkingen?

Resultaten, evidence en conclusie

- Uit een overzicht van Clinical Evidence worden 3 kleine RCT's van matige / slechte kwaliteit (met resp 54, 20 en 13 kinderen) besproken over adrenaline bij kinderen met laryngitis subglottica - Er blijkt uit een RCT (bij 54 children, lft 4 mnd tot 11 jr, met gecombineerde Taussig croup score/Westley croup score van 2–9 (range 0–15) dat

Verneveling met racemic adrenaline (2.25%, 0.5 mL/kg) verbetert significant de croup score 30 minuten na inhalatie (verandering van baseline croup score –2.7 met adrenaline *versus* –1.1 met placebo; P = 0.003).

- Uit de 2^{e} RCT (20 kinderen, lft 4 mnd tot 12 jr) met een Westley croup score van 3–6 bleek dat verneveling met racemic adrenaline 2.25% (0.5 mL), vergeleken met placebo, gegeven met intermittent positive pressure breathing (IPPB) de croup scores na 10 en 30 minuten na behandeling significant verbeterde maar bleken geen verschillen na 120 minuten (mean croup score na 10 minutes: 1.7 met adrenaline *v* 3.7 met placebo; P ≤ 0.01; na 30 minutes: 1.7 met adrenaline *v* 3.1 met placebo; P ≤ 0.01; na 120 minutes: 3.3 met adrenaline *v* 3.8 met placebo, verschil niet significant).

- Uit de 3e niet placebo gecontroleerde RCT (13 opgenomen kinderen, lft. 5 mnd-11 jr), met een Taussig score van 5-12) bleek dat

Vergeleken met geen behandeling verneveling met racemic adrenaline 2.25% (dosering afh van gewicht) gegeven met IPPB de croupscores significant verbeterde 10 minutes na de eerste verneveling (p = 0.011).

Deze kleine RCTs laten zien dat adrenaline verneveling in vergelijking met placebo gunstige resultaten laat zien op ernst van de symptomen. Bijwerkingen lijken mee te vallen; beschreven zijn bleekheid en milde toename van de hartfrequentie en 1 case report waarbij een kind ventriculaire tachycardie ontwikkelde na 3 doses binnen 1 uur.

In januari 2011 verscheen een Cochrane review met dezelfde vraagstelling. De conclusie

was dat, vergeleken met geen medicatie, inhalatie met adrenaline verbetering geeft van de croupscore bij kinderen na 30 minuten na behandeling (3 studies, 94 kinderen). Dit effect verdween 2 uur na behandeling (1 studie, 20 kinderen). De symptomen verergerden echter niet na behandeling. Er warden geen complicaties of bijwerkingen gemeld. Deze review bevat slechte 8 studies met kleine aantallen. (225). Er waren slechts weinig studies die dezelfde uitkomstmaat hanteerden zodat de data niet gepooled konden worden en de conclusies zijn gebaseerd op 1 of enkele studies.

Overige overwegingen

Bij laryngitits subglottica wordt dexamethason oraal aanbevolen, waarbij het nadeel is dat het 1-3 uur duurt voordat een gunstig effect wordt gezien. Adrenaline verneveling werkt al na 10-30 minuten. Bij ernstige laryngitis subglottica (Westleyscores >5) kan adrenaline verneveling de periode tot de dexamethason werkt overbruggen en de noodzaak tot intubatie uitstellen of zelfs afwenden. Een nadeel van adrenaline is de korte werkingsduur van 1 tot 2 uur.

Aanbeveling voor de praktijk

Bij ernstige laryngitis subglottica (Westley score > 5) kan overwogen worden om naast dexamethason, adrenaline verneveling te geven, ter overbrugging van de werkingsduur van dexamethason, tot aan het moment waarop de corticosteroïden inwerken, of waarvoor intubatie noodzakelijk is. Nivo B/2

Aanbevolen dosering: Adrenaline 5 mg 1 :1000

Referenties

Nebulized epinephrine for croup in children, Candice Bjornson, Kelly F Russell, Ben Vandermeer, Tamara Durec, Terry P Klassen, David W Johnson. . Cochrane library, february 2011

3.3.4 PICO 4 laryngitis; Is de Westleyscore een gevalideerd meetinstrument om de ernst van laryngitis subglottica vast te stellen

PICO

P: Kinderen met laryngitis subglottica

I: Objectieve meting van klinische symptomen en veranderingen met Westleyscore

C:

O: Interindividuele betrouwbaarheid, construct validity severity, good responsiveness to change

Zoekstrategie

Gezocht werd in PubMed met de zoekterm "Westley*" en "croup score".

Resultaten van de search:

Systematische review:

In een 1 Cochrane review is een citaat te vinden met betrekking tot de validatie van de Westleyscore In *PubMed* kon ik 5 artikelen of studies vinden waarin de croupscores, waaronder de Westleyscore, gevalideerd werden.

Resultaten

Op pagina 6 van de 'Glucocorticoids for croup' (Cochrane Review) staat het volgende citaat: "The Westley score is the only method that has undergone validation and reliability testing and been shown to be sensitive to important changes in a patient's clinical status."

***Meten van therapie-effect bij laryngitis subglottica, uit 'The management of croup', British Medical Bulletin* 2002;61**

Effectiviteit van therapie zal in trials naar behandeling van laryngitis subglottica gemeten moeten kunnen worden. Er bestaat geen 'enkele' klinische parameter die gebruikt kan worden als betrouwbaar bewijs van klinische verbetering bij laryngitis. Onderzoekers hebben 'croupscores' ontwikkeld door verschillende symptomen en tekenen te verzamelen, als objectieve metingen van klinische symptomen. Er zijn verschillende scores ontwikkeld, waarvan de meest gebruikte score de Westley is en de gemodificeerde Westley croup scores (zie tabel). Idealiter moet een croupscore consistente uitkomsten geven wanneer verschillende onderzoekers er mee werken (good inter-rater reliability), passen bij andere manieren om de ziekte-ernst te beschrijven (good construct validity severity), en te verwachten veranderingen kunnen aantonen met effectieve therapie (good

responsiveness to change). Er zijn 4 studies die de validatie van croupscores hebben onderzocht (zie referenties).

De *score van Geelhoed* is twee maal beoordeeld op inter-rater reliability. In de eerste studie werd bij 17 at random geselecteerde laryngitispatienten, door triageverpleegkundige versus de onderzoeker, retrospectief de scores beoordeeld. De weighted kappa was 0.85, hetgeen duidt op een redelijke inter-observer agreement. In de tweede studie beoordeelden twee mensen prospectief de croupscores bij 15 kinderen. De weighted kappa was 0.87.

De *Syracuse croupscore* is prospectief getest bij 165 laryngitis patienten in een intensive care om te beoordelen hoe goed de score geschiktheid voorspelde om naar een algemene afdeling ontslagen te kunnen worden. (responsiveness to change). De auteurs vonden een sensitiviteit van 80% en een specificiteit van 100% om te beoordelen of een patiënt overplaatsbaar was.

De *Westley croup score* is geëvaluaeerd bij 54 patiënten, rekening houdend met inter-rater reliability, construct validity en responsiveness to change. Inter-rater reliability tussen 3 onderzoekers is prospectief onderzocht. De weighted kappa was 0.90 voor de the totale croupscore, 0.47 voor air entry, 0.93 voor stridor en 0.87 voor intrekkingen. Construct validity is geëvaluaeerd door de verandering in croupscore te correleren tijdens de behandeling aan andere metingen, waaronder een beoordeling van waargenomen veranderingen door ouders (correlation coefficient, r = 0.51), de globale beoordeling van verandering door de behandelend arts (r = 0.51), en assistent-onderzoeker (r = 0.76), de duur van verblijf op de SEH (r = 0.44), verandering van hartslag (r = 0.19) en ademhalingsfrequentie (r = 0.32). Responsiveness to change is beoordeeld door de sensitiviteit te meten van de verandering in croupscore bij de uiteindelijke status van de patient (mean [SD]) change in croupscore was 1.7 (1.7) in patiënten die werden ontslagen en 0.3 (1.0) in patiënten die werden opgenomen (P = 0.006).

In tabel 1 staan de verschillende croupscores met items waarop beoordeeld wordt.

Methodologische beoordeling

Niet verricht gezien duidelijk weergegeven resultaten in BMJ artikel.

Conclusie

De Westleyscore is het best gevalideerde instrument ter objectieve beoordeling van (veranderingen van) de klinische status van een patient met laryngitis subglottica.

Table 1 Croup scores

Name of score	Validated?	Total points	Stridor	Retractions	↓ Air entry	Cyanosis	↓ LOC	Cough	Dyspnoea	↑ HR	↑ RR
Westley	Y	17	0–2	0–3	0–2	0, 4 or 5	0 or 5				
Modified Westley	N	17	0–4	0–3		0–4		0–3	0–3		
Taussig	N	14	0–2	0–3	0–3	0–3	0–2				
Kristjansson	N	15	0–3	0–3	0–3	0–3	0, 2 or 3				
Muhlendahl	N	18	0–3	0 or 2		0, 4 or 5	0,4 or 5	0–1		0–1	0–1
Downes and Raphaely	N	10	0–2	0–2	0–2	0–2		0–2			
Geelhoed	Y	6	0–3	0–3							
Kuusela	N	3	0–2						0–1		
Syracuse	Y	11	0–2	0–1		0–2				0–3	0–3

↑, Increased; ↓, decreased; LOC, level of consciousness; HR, heart rate; RR, respiratory rate.
Reprinted with permission from BMJ Books.

190 *British Medical Bulletin* 2002;61

Tot slot is er nog de Richtlijn van de SICK: ”behandeling matig – ernstige laryngitis subglottica”

De SICK heeft als aanbeveling: Om een inschatting te maken van de ernst kan gebruik gemaakt worden van de Westley croup score (tabel 2). Deze score wordt veelvuldig gebruikt en is gevalideerd. Op basis van de croup score kan in indeling naar mate van ernst worden gemaakt.

Overige overwegingen

In de praktijk is het toepassen van de Westleyscore goed uitvoerbaar en kan ik me voorstellen dat het een vollediger indruk geeft van de status van een kind met laryngitis subglottica dan de Geelhoedscore, die slechts berust op 2 parameters (intrekkingen / stridor).

Aanbeveling voor de praktijk

De Westleyscore is een geschikt instrument ter evaluatie van de ernst en het effect van therapie bij kinderen die zich presenteren met laryngitis subglottica op de SEH. Nivo A2/1

Tabel 2 Westley Croup Score

Kenmerk					Score
Stridor	**Intrekkingen**	**Ademgeruis**	**Cyanose (SpO_2 < 92%)**	**Bewustzijn**	
Geen	Geen	Normaal	Geen	Normaal	**0**
Met stethoscoop	Gering	Verminderd			**1**
Zonder stethoscoop	Matig	Sterk verminderd			**2**
	Ernstig				**3**
			Bij opwinding		**4**
			In rust	Verminderd	**5**

Tabel 3 Mate van ernst

Mate van ernst	Symptomen	Westley croup score
Mild	Incidenteel blafhoest, geen of milde stridor in rust, geen of milde intrekkingen	0 – 2
Matig	Frequent blafhoest, hoorbare stridor in rust, intrekkingen in rust, geen ditress of agitatie	3 – 5
Ernstig	Frequent blafhoest, evidente stridor in rust, intrekkingen, ernstige distress en agitatie	6 – 11
Dreigend respiratoir falen	Blafhoest, hoorbare stridor in rust (minder dan bij ernstige vorm), intrekkingen, lethargie/uitputting/verminderd bewustzijnsniveau	12 - 17

Referenties

The management of croup, Brown J, British Medical Bulletin 2002;61: 189-202

Oral and inhaled steroids in croup: a randomized, placebo-controlled trial. Geelhoed G, Macdonald W. Pediatr Pulmonol 1995; 20: 355–61

Efficacy of a small single dose of oral dexamethasone for outpatient croup: a double blind placebo controlled clinical trial Geelhoed GC, Turner J, Macdonald WB. BMJ 1996; 313: 140–2

The croup score as an evaluative instrument in clinical trials. Klassen TP, Rowe PC. *Arch* Pediatr Adolesc Med 1995; 149: 60–1

Validation of a croup score and its use in triaging children with croup. Jacobs S, Shortland G, Warner J, Dearden A, Gataure PS, Tarpey J. Anaesthesia 1994; 49: 903–6

The Westley croup score. Li SF. Acad Emerg Med. 2003 Mar;10(3):289

3.4 Epileptische aanvallen/ status epilepticus, lft. > 1 maand

Als basis is de bestaande landelijke richtlijn status epilepticus genomen van de NVK en NVKN uit 2005. De verschillen met de APLS en de huidige landelijke richtlijn 'Status epilepticus' worden nu als verwarrend ervaren. In deze richtlijn werd daarom gestreefd naar uniformiteit met de APLS richtlijn. Hieronder staan de uitgewerkte uitgangsvragen op basis van de knelpuntanalyse: Wat kan het beste gegeven worden om bij een kind wat zich presenteert met een epileptische aanval te couperen: Diazepam of midazolam of een ander benzodiazepine? Wat gebruikt het ambulancepersoneel in Nederland en kan hiermee afgestemd worden?

PICO 1: epileptische aanvallen bij kinderen

Midazolam buccaal of diazepam rectaal voor het couperen van een epileptische aanval als 1e stap in het ziekenhuis

PICO

P: Kinderen die zich presenteren met een epileptische aanval die > 5 minuten duurt

I: Couperen met midazolam buccaal (of nasaal)

C: Couperen met diazepam als rectiole (of intraveneus)

O: Duur tot einde aanval, recidief aanval, bijwerkingen (ademdepressie)

Zoekstrategie

Gezocht werd in de Cochrane library met de zoektermen "midazolam", "diazepam", "seizures". Gezocht werd in PubMed met behulp van de zoektermen ("Seizures"[Mesh] OR "Epilepsy, Tonic-Clonic"[Mesh] OR "Seizures, Febrile"[Mesh]) AND "midazolam"[Mesh] "diazepam"[Mesh], gelimiteerd door Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, English, Dutch, All Infant: birth-23 months, All Child: 0-18 years, Newborn: birth-1 month, Infant: 1-23 months, Preschool Child: 2-5 years, Child: 6-12 years, Adolescent: 13-18 years

Resultaten van de search:

Systematische reviews:

1 Cochrane review

De search van de Cochrane review was tot 30 juni 2007 waarbij aangegeven dat de inhoud van de review als up-to-date wordt beschouwd tot 30 juni 2007 en het ge-edit is (geen verandering van conclusie), gepubliceerd in maart 2010.

PubMed vanaf juni 2007 tot mei 2010 en referenties van gevonden artikelen:

2 RCT's gevonden

Studiekarakteristieken en resultaten

Cochrane review van Appleton 2007 [1]

In deze review wordt onderzocht of er verschillen zijn in veiligheid en effectiviteit tussen midazolam, diazepam, lorazepam, phenobarbital, fenytoine and paraldehyde
in de behandeling van tonisch clonische aanvallen en convulsieve status epilepticus bij kinderen die in een ziekenhuis hiervoor behandeld worden. 4 trials met in totaal 383 kinderen werden geïncludeerd. Slechts 1 trial vergelijkt buccaal midazolam met rectaal diazepam in het initiële management van een status epilepticus wanneer er geen intraveneuze toegang is.
Midazolam buccaal is effectiever: het coupeert convulsies bij 61/109 (56%) versus 30/110 (27%) van de kinderen behandeld met diazepam rectaal; RR 2.05 (95% BI 1.45 to 2.91).
De conclusie van de auteur is ten aanzien van onze PICO is dat midazolam buccaal de voorkeursbehandeling lijkt te zijn indien er geen intraveneuze toegang is.

RCT's waarin midazolam buccaal vergeleken wordt met diazepam rectaal

RCT McIntyre (Engeland), dit is de RCT opgenomen in de Cochrane review [2]

In deze multicenter gerandomiseerde studie werden op 4 SEH's 177 kinderen (lft 6 mnd-15 jr) geïncludeerd die in totaal 219 tonisch-clonische aanvallen hadden (incusief kinderen bekend met epilepsie en febriele aanvallen). Midazolam buccaal 0,5 mg/kg werd vergeleken met diazepam rectaal 0,5 mg/kg (geen blindering). De primaire uitkomstmaat was het couperen van het insult binnen 10 min en voor minimaal 1 uur zonder de noodzaak voor interventie in verband met respiratoire problemen. De effectiviteit van buccaal midazolam was beter; therapeutisch succes werd behaald bij 61/109 (56%) versus 30/110 (27%) bij rectaal diazepam p<0,001: OR 4.01 (95% BI 2,2-7,6). Wanneer alleen de kinderen werden geanalyseerd die voor het eerst een insult hadden was het verschil ook significant (p=0,008, OR 3.5, BI 1.8-7.0). Bij deze patiëntengroep was de duur tot de aanval stopte 10 min (5-22) in de midazolamgroep en 15 min (6-33) in de diazepamgroep (p=0,01, hazard ratio 0.7, 95% BI 0.5-0.96). Wanneer alle episoden werden meegerekend waren er meer kinderen die binnen 10 minuten gecoupeerd waren in de midazolamgroep en hadden minder kinderen in midazolamgroep uiteindelijk intraveneus lorazepam nodig (werd toegediend indien na 10 minuten de aanval nog niet was gestopt). Recidief insult na couperen binnen 1 uur werd minder vaker gezien in de midazolamgroep (p=0.02). Er was geen verschil in veiligheid (totaal aantal respiratoire problemen in respectievelijk 5% (midazolam) en 6% (diazepam). Buccale toediening leverde in het algemeen geen problemen op.

RCT Mpimbaza (Oeganda) [3]

Op een SEH in Uganda werd enkel blind onderzocht of buccaal midazolam beter werkt dan diazepam bij 330 kinderen (lft. 3 maanden – 12 jaar) met langer dan 5 minuten durende aanvallen te randomiseren over rectaal placebo met buccaal midazolam of buccaal placebo met rectaal diazepam (dosering voor beiden: 0,5 mg/kg; 2,5 mg voor 3-11 mnd, 5 mg voor 1-4 jaar, 7,5 mg voor 5-9 jr, 10 mg voor 10-12 jr). De primaire uitkomstmaat was het stoppen van het insult, zonder recidief binnen het eerste uur. Secundaire uitkomstmaten waren de duur tot de aanval was gecoupeerd, en welk percentage kinderen een recidief had binnen 1 uur en binnen de daaropvolgende 24 uur en de tijdsduur tot het optreden van het recidief. Er werd ook gekeken naar ademhalingsdepressie, gedefinieerd als een persisterende daling van de saturatie < 92% of een afname van ademarbeid zodanig dat beademing noodzakelijk was.

Falen van de behandeling trad op bij 71 (43%) van de 165 patiënten die diazepam kregen vergeleken met 50 (30,3%) van de 165 patiënten die buccaal midazolam kregen. RR: 1.42; 95% BI 1.06-1.90; p=0.16) In 67.3% was malaria de onderliggende oorzaak voor de convulsies waarbij het risico voor falen van de behandeling bij de malariagerelateerde convulsies vergelijkbaar was; 35.8% voor de diazepam groep versus 31.8% voor de midazolamgroep. Voor de kinderen zonder malaria was buccaal midazolam superieur (55.9% vs 26.5%). RR: 2.11; 95% BI 1.26-3.54; p=0.002. De mediane tijdsduur voor effect van medicatie in de groep die binnen 10 minuten gecoupeerd was, was voor midazolam 4,8 minuten (interquartile range (IQR) 3.02-6.52) en voor diazepam 4,4 minuten (IQR 2.72-6.58). Van de 114 kinderen die onder controle waren binnen 10 minuten uit de diazepamgroep kregen 20 (17,5%) een recidief binnen 1 uur, vergeleken met 10 (8%) in de midazolamgroep (RR 2.19;95%BI 1.07-4.50, p=0,026). Respiratoire depressie trad in beide groepen weinig op (1,2%). De auteurs concluderen dat buccaal midazolam veilig en effectiever is dan diazepam rectaal voor de behandeling van insulten bij Ugandese kinderen waarbij de voordelen van midazolam alleen gelden voor kinderen zonder malaria.

Primaire uitkomstmaat: Risico voor falen van behandeling

Uitkomst	Diazepam rectaal N=165	Midazolam Buccaal N=165	P
Alle patienten - falen van behandeling	71 (43)	50 (30,3)	0.16 RR 1.42 (95% CI 1.06-1.90
Patiënten met malaria - falen van behandeling	106 38 (35,8)	116 37 (31,8)	534
Patiënten zonder malaria - falen van behandeling	59 33 (55,9)	49 13 (26,5)	.002 RR 2.11 (95% CI 1.26-3.54)

Patiënten zonder malaria: NNT 1/ (0,559-0,265) = 1/29,4 = 3,4

RCT Baysun (Turkije) 2005 [4]

In deze gerandomiseerde studie werden op een SEH 43 kinderen (lft < 2 mnd -12 jr) geïncludeerd met een insult. Ze kregen op even dagen midazolam buccaal (BMDZ) 0,25 mg/kg (n=23) en op de oneven dagen diazepam rectaal (PRDZ) 0,5 mg/kg (n= 20). Blindering werd niet toegepast. Indien na 10 minuten de convulsie niet gecoupeerd was kreeg de BMDZ groep rectaal diazepam. De BMDZ groep kreeg na 10 minuten zo nodig juist midazolam.

In de BMDZ groep werden de aanvallen bij 18/23 (78%) patiënten gecoupeerd in 10 minuten, maar bij 5/23 (22%) van de patiënten was de midazolam niet effectief. In de PRDZ groep werden de aanvallen bij 17/20 (85%) van de patiënten gecoupeerd binnen 10 minuten, en in 3/20 (15%) nog niet. Dit is statistisch niet significant (p >0,05). Er waren ook geen significante verschillen in responsduur van de medicatie. Bij de kinderen die een tweede keer medicatie nodig hadden, omdat deze langer dan 10 minuten aanhield, was geen significant verschil in respons tussen de 2 groepen. Er waren ook geen significante verschillen in bijwerkingen in de 2 groepen.

RCT Scott, 1999 (niet in tabel wegens setting; residentiële school voor pt met ernstige epilepsie en on-site medische voorzieningen beschikbaar) [5]

In deze studie werden effectiviteit en veiligheid van midazolam buccaal en diazepam rectaal onderzocht bij acute behandeling van epileptische aanvallen bij 42 jongeren (5-17 jr) met ernstige epilepsie in een residentiële school met on-site-medische voorzieningen. Aanvallen met een duur van meer dan 5 min werden willekeurig behandeld met buccaal midazolam (n=40 aanvallen bij 14 scholieren) of rectaal diazepam (n=39 aanvallen bij 14 scholieren). Indien de aanval niet binnen 10 minuten gecoupeerd was werd aanvullende medicatie door de behandelende arts toegediend. Zuurstofsaturatie en bloeddruk werden gedurende 30 minuten na de behandeling gemonitord. De belangrijkste uitkomstmaten waren de werkzaamheid, de tijdsduur vanaf aankomst van de verpleegkundige tot moment van toediening medicatie, het tijdstip van toediening van het geneesmiddel tot het moment waarop de aanval gecoupeerd was en de incidentie van bijwerkingen. Midazolam coupeerde 30 (75%) van 40 aanvallen en diazepam 23 (59%) van de 39 (p = 0,16). De mediane tijd vanaf de aankomst van de verpleegkundige tot toediening van medicatie was 2 minuten. Tijd van de toediening tot het stoppen van de convulsie was niet significant verschillend tussen de twee behandelingen; respectievelijk 6 min (IQR 4-10) voor midazolam en 8 minuten (4-12) voor diazepam (p=0,31). Er werden geen klinisch belangrijke bijwerkingen gezien in de twee groepen. De auteurs concluderen dat buccale midazolam zeker net zo effectief is als rectale diazepam in de

acute behandeling van convulsies. Toediening via het wangslijmvlies is meer sociaal aanvaardbaar en praktisch en kan als voorkeursbehandeling gebruikt worden voor aanvallen die buiten het ziekenhuis plaatsvinden.

Studies met andere vergelijkingen

De PICO betreft midazolam buccaal en diazepam rectaal. Tussen haakjes heb ik andere toedieningswegen er bij gezet omdat er aanwijzingen zijn dat nasale toediening van midazolam net zo effectief is als buccale toediening en dat midazolam buccaal of nasaal in het algemeen effectiever lijkt dan diazepam rectaal of intraveneus. De prospectieve studie van Chin (laatste samenvatting) is relevant omdat hier gekeken is naar factoren die geassocieerd zijn met het couperen van aanvallen.

1 studie waarin midazolam buccaal vergeleken wordt met diazepam *intraveneus*

RCT Talukdar 2009 (niet opgenomen in tabel ivm andere vergelijking) [6]

In deze gerandomiseerde studie werden op een SEH 120 kinderen (lft < 1 jr-12 jr) geïncludeerd met een epileptische aanval. Ze werden gerandomiseerd voor midazolam buccaal (BMDZ) 0,2 mg/kg (n=60) of diazepam intraveneus (IVDZ) 0,3 mg/kg (n=60). Blindering werd niet toegepast. Kinderen met partiële aanvallen, gegeneraliseerde tonisch, clonische en tonisch-clonische convulsies werden, ongeacht de duur of de oorzaak, geïncludeerd. Het couperen van de aanval binnen 5 minuten lukte in 85% in de BMDZ groep en in 93,3% in de IVDZ groep (statistisch niet significant (p = 0,142)). De gemiddelde tijd die nodig was voor toediening van de behandeling was significant korter met BMDZ (p = <0,001). De gemiddelde tijd die nodig was om de convulsie onder controle te krijgen vanaf start toediening medicatie was significant minder lang met IVDZ (p = <0,001). De totale tijd die nodig was vanaf binnenkomst tot couperen van de convulsie was langer in de IVDZ groep vergeleken met de BMDZ groep (p = 0,004). Dit is waarschijnlijk te wijten aan een langere tijd die nodig is voor het initiëren van behandeling met intraveneuze diazepam in de voorbereiding van de injectie en het prikken van een intraveneuze toegangsweg. Er waren geen significante bijwerkingen in beide groepen. De bevindingen suggereren dat buccaal midazolam kan worden gebruikt als een alternatief voor intraveneuze diazepam, vooral wanneer het krijgen van een IV-lijn moeilijk is.

2 RCT's waarin midazolam *intranasaal* vergeleken wordt met diazepam rectaal

RCT Fişgin 2001 (niet opgenomen in tabel ivm andere vergelijking) [7]

Deze studie vergeleek bij 45 kinderen (1 mnd-13 jaar) met allerlei verschillende soorten epileptische aanvallen midazolam intranasaal (0,2 mg/kg) met diazepam rectaal (0,3 mg/kg). midazolam nasaal was was significant effectiever dan diazepam rectaal (p< 0,05), zonder relevante bijwerkingen.

RCT Bhattacharyya 2006 (niet opgenomen in tabel ivm andere vergelijking) [8]

In deze RCT zijn 188 epileptische aanvallen bij 46 kinderen behandeld met midazolam intranasaal (0,2 mg/kg) versus diazepam rectaal (0,3 mg/kg).
Midazolam nasaal bleek significant effectiever te zijn dan diazepam rectaal ten aanzien van duur tot convulsie gecoupeerd was (p< 0,005), met minder (respiratoire) bijwerkingen.

2 RCT's waarin midazolam *intranasaal* vergeleken wordt met diazepam iv

RCT Lahat 2006 (niet opgenomen in tabel ivm andere vergelijking) [9]
Deze studie vergeleek bij 47 (6 mnd – 5 jr) kinderen met een tonisch, clonisch of tonisch-clonisch insult doormaakten met een duur langer dan 10 minuten midazolam intranasaal (0,2 mg/kg) met diazepam intraveneus (0,3 mg/kg). Midazolam nasaal was even effectief en veilig als diazepam intraveneus.
RCT Mahmoudian [10]
Deze studie vergeleek bij 70 (2 mnd – 15 jr) kinderen die een insult met een duur langer dan 10 minuten midazolam intranasaal (0,2 mg/kg) met diazepam intraveneus (0,2 mg/kg). Midazolam nasaal was even effectief en veilig als diazepam intraveneus.

Prospectieve studie naar factoren die bijdragen aan couperen van een status epilepticus

Chin; Treatment of community-onset, childhood convulsive status epilepticus: a prospective, population-based study [12]
In deze prospectieve studie werd in Londen onderzocht bij 182 kinderen (lft 2 mnd-16 jr, median 3,24 jr) met in totaal 240 maal een convulsieve status, wat de factoren zijn die geassocieerd zijn met de duur van een status epilepticus (gedefinieerd als 2 of meer aanvallen zonder compleet herstel van het bewustzijn of 1 enkele aanval die minimaal 30 minuten duurt). Er werd gekeken naar factoren die bijdragen aan het couperen van de aanval na eerstelijns- en tweedelijns therapie, episoden die langer dan 60 minuten duurden en ademdepressie. Het geven van meer dan 2 doses benzodiazepine was geassocieerd met ademdepressie (OR 2,9, 1,4-6,1). Behandeling met intraveneus lorazepam gaf een 3,7 (95% CI 1,7-7,9) keer grotere likelihood voor couperen van de aanval dan rectaal diazepam. Voor elke minuut delay vanaf het begin van de status epilepticus tot aankomst op de SEH was een 5% cumulatieve toename in het risico dat de episode langer dan 60 minuten gaat duren.

Methodologische beoordeling

Oorspronkelijke RCT's

Hiervoor verwijs ik naar de opmerkingen in de validiteitstabellen en de overzichtstabel.

Validiteit van de RCT's	RCT McIntyre			RCT Oeganda		
	ja	nee	?	ja	nee	?
1. Toewijzing gerandomiseerd?	ja			ja		
2. Randomisatievolgorde	ja			ja		
3. Patiënten geblindeerd?		nee		ja		
4. Behandelaars geblindeerd?		nee				?
5. Effectbeoordelaars geblindeerd?		nee		ja		
6. Groepen vergelijkbaar?	ja					?
7. Voldoende follow-up?	ja			ja		
8. Gelijke behandeling groepen?	ja			ja		
9. Analyse van pt in groep waarin gerandomiseerd?	ja			ja		
10. Valide onderzoek?	ja			ja		

Validiteit van de RCT's	RCT Baysun			RCT Scott		
	ja	nee	?	ja	nee	?
1. Toewijzing gerandomiseerd?	quasi			ja		
2. Randomisatievolgorde	Even/oneven dg			ja		
3. Patiënten geblindeerd?		nee			nee	
4. Behandelaars geblindeerd?		nee			nee	
5. Effectbeoordelaars geblindeerd?		nee		nee		
6. Groepen vergelijkbaar?	ja					?
7. Voldoende follow-up?	ja			ja		
8. Gelijke behandeling groepen?	ja			ja		
9. Analyse van pt in groep waarin gerandomiseerd?	ja			ja		
10. Valide onderzoek?			?	ja		
	Kans op bias, Kleine groepen Niet geblindeerd			Aparte setting, Pt met ernstige epilepsie 1 pt 24 aanvallen		

Auteur, Tijdschrift, Jaartal	Soort studie, land	N, lft., inclusie / exclusie definitie interventie,	Uitkomst	Resultaat	Studiezwaktes
Appleton Cochrane database 2007	System. review	Totaal: 4 RCT's: Slechts 1 RCT vergelijkt onze PICO: zie RCT McIntyre	Primair: - Effectiviteit - Veiligheid	Zie tekst: =: vergelijkbaar, >: is beter - Lorazepam iv = diazepam iv - Midazolam rect. > diazepam rectaal - Midazolam nasaal = diazepam iv - Lorazepam nasaal ≥ Paraldehyde Iha allemaal kleine studies	
McIntyre Lancet 2005	RCT Multicenter Engeland SEH	N=177 pt met 219 aanvallen Lft 6 mnd-15 jr (mean 33 jr Inclusie: Pt.met tonisch-clonische aanvallen, ook met pre-existente epilepsie, ook met febriele aanvallen, ook indien al 1e lijns therapie gehad Exlusie: partiele/non-convulsieve seizures Interventie Midazolam buccaal 0,5 mg/kg vs Diazepam rectaal 0,5 mg/kg	Primair: - Effectiviteit: Couperen convulsie < 10 min en voor minimaal 1 uur -Veiligheid: Respiratoire problemen	Couperen aanval: Midazolam buccaal 61/109 (56%) versus Diazepam rectaal 30/110 (27%) Midazolam beter: p<0,001: OR 4.01 (95% CI 2,2-7,6) Veiligheid: Geen verschil	Geen placebo toegediend, dus niet geblindeerd, wel objectieve uitkomstmaten
Mpimbaza, Pediatrics, 2008	RCT Oeganda National referral hospital	Totaal N = 330 pt (3 mnd-12 jaar) met > 5 min. aanvallen Interventie: Groep 1: n = 165 Midazolam buccaal 0,5 mg/kg Controle Groep 1: n= 165 Diazepam rectaal 0,5 mg/kg	Primair: 1. Couperen aanval binnen 10 min. 2. Geen recidief < 1 uur Secundair: 1.% < 10 min. gecoupeerd 2.Tijd tot aanval gestopt is 3. Recidief< 1 en 24 u	Couperen < 10 min + geen recidief < 1 uur: Midazolam buccaal 115/165 (69,7%) versus Diazepam rectaal 94/165 (57%) Diazepam minder effectief: p=0,016: RR 1.42; 95% CI 1.06-1,9) Veiligheid: Geen verschil	Enkelblind, echter duidelijk gedefinieerde (objectieve) uitkomstmaat. Bij kinderen met malaria geen sign. verschil. Kinderen zonder malaria wel sign verschil
Baysun Clin Pediatr 2005	RCT Turkije SEH	N = 43 (lft < 2 mnd -12 jr) die met insulten op SEH kwamen; Inclusie alle soorten aanvallen, ook partiële, indien 1elijns therapie al was gegeven Interventie: Groep 1: n = 23 Midazolam buccaal 0,25 mg/kg Controle Groep 1: n= 20 Diazepam rectaal 0,5 mg/kg	Primair: - Effectiviteit - Veiligheid	Couperen < 10 min Midazolam buccaal 18/23 (78%) versus Diazepam rectaal 17/20 (85%) Statisch geen significant verschil p >0,05	Randomisatie volgens even/oneven dagen. Kleine aantallen Geen blindering.

Tabel: Alle studies betreffen interventiestudies bij kinderen die met convulsies naar het ziekenhuis komen waarbij als interventie buccaal midazolam vergeleken wordt met rectaal diazepam.

Conclusie

Uit 2 van de 3 RCT's blijkt midazolam buccaal significant effectiever dan diazepam rectaal. 1 kleine en kwalitatief minder goede RCT laat zien dat midazolam even effectief is als rectaal diazepam evenals 1 RCT in een residentiële setting voor jongeren met ernstige epilepsie. De gebruikte doseringen in deze RCT's die effectiviteit laten zien zijn hoger dan de Nederlandse aanbeveling volgens het Kinderformularium (McIntyre en Mpimbaza 0,5 mg/kg, Baysun's 0,25 mg/kg, aanbevolen dosering in Nederland 0,2 mg/kg). Bij toediening van meer dan 2 giften neemt het risico op ademdepressie toe [12]. Snelle interventie en intraveneuze behandeling als tweede stap dragen bij aan het voorkomen van langer durende convulsies [12].

Tot slot is er nog de Richtlijn van de SICK:

De SICK heeft als aanbeveling:

Vergelijking midazolam-diazepam:

Er zijn veel studies waarin deze middelen met elkaar zijn vergeleken in verschillende toedieningsvormen: rectaal, buccaal, nasaal en intramusculair. Uit deze studies bleek midazolam buccaal, nasaal of intramusculair even effectief of iets effectiever is, en even snel of iets sneller effectief is dan diazepam rectaal of intraveneus (Klasse I Lahat 2000, Chamberlain 1997, Scott 1999, Disgin 2002, McIntyre 2000, Klasse II Rainbow 2002, Klasse III Towne 1999). meest gebruikt wordt diazepam per rectiole (dus niet als zetpil!). Een alternatief is midazolam nasaal of buccaal of clonazepam buccaal. Buccaal/nasaal toedienen is voor oudere kinderen sociaal meer acceptabel dan een rectiole. Bij zware en/of gehandicapte patiënten die moeilijk in de juiste houding zijn te brengen is buccaal/nasaal toedienen eenvoudiger. Bij midazolam gebruikt men de intraveneuze oplossing die eerst uit een ampul moet worden opgezogen en afgemeten. Daarna zonder naald voorzichtig toedienen in de wangzak zodat het er niet uit loopt, en met de vinger verspreiden over het wangslijmvlies. Gebruik van de neusspray (In Nederland verkrijgbaar handelspreparaat van Fagron 2,5 mg/puf) is eenvoudiger omdat minder handelingen nodig zijn. Ook is er minder kans op doseerfouten.

Midazolam kan als enige middel ook intramusculair worden toegediend (Klasse I Chamberlain 1997, Klasse III Towne). Uit veiligheidsoverwegingen en omdat rectale, buccale en intramusculaire (midazolam) toediening sneller toepasbaar is, is intraveneuze toediening niet geïndiceerd (Klasse I Chamberlain 1997, Lahat 2000, Fisgin 2002). Na de aanval dient het kind in stabiele zijligging te worden gelegd vanwege de verminderde hoestreflex, de slappe tong en het risico van aspiratie bij braken.

Samengevat: voor familieleden/verzorgers is diazepam per rectiole of midazolam buccaal/nasaal geschikt; voor huisartsen/ambulancepersoneel diazepam per rectiole of midazolam buccaal/nasaal of intramusculair. De huidige voorkeur van de Nederlandse Vereniging voor Kinderneurologie gaat uit naar midazolam.

Landelijk protocol ambulancediensten in Nederland

Volgens het landelijk protocol ambulancezorg versie 7.1 (meest recent) wordt bij een kind met convulsies zuurstof gegeven en

- midazolam 0,2 mg/kg buccaal/rectaal max. 10mg.
- onvoldoende resultaat na 5 minuten 0,1mg/kg i.v., max. 1 keer herhalen

In sommige regio's zijn daarnaast nog steeds diazepamrectioles op de ambulance omdat dit voorheen de standaard was en velen dit vertrouwder vinden

Overige overwegingen

Effectiviteit:

Midazolam buccaal / nasaal is minstens even effectief als – en in enkele trials effectiever gebleken dan - diazepam rectaal

Prijs:

Zowel diazepam rectioles als midazolam ampullen zijn goedkoop. Intramurale prijzen:
Midazolam 5mg/ml 1ml ampul = 0,76 euro. Diazepam 5mg = 0,87 euro, diazepam 10mg = 1,13 euro, diazepam 2,5mg = 1,18 euro (geen handelsprodukt, door ziekenhuisapotheek zelf gemaakt).
Midazolam neusspray kost ongeveer 30 euro; er kunnen meerdere doses gegeven worden.

Veiligheid

Beide middelen zijn veilig indien geen overdosering plaatsvindt. Uit een studie van Klimach [14], waarbij enquetes zijn afgenomen met betrekking tot het gebruik van noodmedicatie om insulten te couperen bij kinderen met epilepsie, werden na gebruik van bucaal midazolam minder bijwerkingen gerapporteerd dan met diazepam rectaal. Ook is de duur van de hangover veel korter (H.Stroink)

Toedieningsroute

Het voordeel van diazepam is dat de rectioles direct beschikbaar zijn. Voor midazolam buccaal of nasaal dient de juiste dosering opgetrokken te worden uit een ampul voor iv gebruik. Dit is voor gebruik thuis lastig en kan misschien de kans op over- of onderdosering vergroten. Neusspray verdient daarom de voorkeur (2,5 mg/puff). Eenmaal de vloeistof opgetrokken uit de ampul is het een middel wat zeer eenvoudig buccaal toegediend kan worden. Bij zware en/of gehandicapte patiënten die moeilijk in de juiste houding zijn te brengen is buccaal toedienen eenvoudiger. De buccale toedieningsvorm is ook sociaal acceptabeler dan rectale toediening. Voor

ambulancepersoneel en de SEH/ ziekenhuispersoneel lijkt de handeling om midazolam uit een ampul op te trekken goed uitvoerbaar.

Landelijke protocollen

Het is praktisch, wenselijk en haalbaar om de landelijke richtlijnen van oa de Vereniging voor Kinderneurologie, NVK en de richtlijnen van de APLS op elkaar af te stemmen.

Hetzelfde protocol kan dan gehanteerd worden voor de aanvalsbehandeling van acute convulsies bij kinderen in de ambulancediensten en de Nederlandse ziekenhuizen.

Ook door de klankbordgroep is uitdrukkelijk de voorkeur aangegeven zoveel mogelijk uniformiteit te houden met andere bestaande richtlijnen, met name de APLS, ten aanzien van deze richtlijn epileptisch insult.

De dosering van midazolam buccaal is volgens het kinderformularium nu 0,2 mg/kg (maximaal 10 mg) terwijl in de grotere studies 0,5 mg/kg gebruikt is. De nieuwe APLS richtlijn heeft gekozen voor deze hogere dosering. Hierbij is de vraag of het verstandig is de gift buccaal/nasaal te herhalen gezien het risico op ademdepressie en prognose. [12,13] Het is dan verstandig om na de hogere dosering van 0,5 mg/kg als 2^{e} stap een veneuze toegangsweg te garanderen. Er zijn geen studies bekend waarbij een 2^{e} gift van 0,5 mg/kg buccaal/nasaal gegeven werden. Een alternatief zou kunnen zijn om midazolam in een dosering van 0,2-0,3 mg/kg te geven en dit als 2^{e} stap zo nodig te herhalen. Omdat in de studies vaak minder gegeven is dan 0,5 mg/kg en er goede ervaring is met de 0,2 mg/kg is in overleg met de NVKN en conform de ambulancediensten en het kinderformularium gekozen voor de lagere dosering die herhaald kan worden.

Aanbeveling voor de praktijk

Als eerste stap voor het couperen van een insult, conform de APLS:
Eenmalig 0,2 mg/kg midazolam buccaal of nasaal

Buccaal of nasale midazolam heeft de voorkeur boven rectaal diazepam ten aanzien van effectiviteit. Nivo A1/1. Buccale/nasale toediening is goed uitvoerbaar, praktisch(er) en sociaal acceptabeler dan rectale toediening. Bij buccaal midazolam gebruikt men de intraveneuze oplossing die eerst uit een ampul moet worden opgezogen en afgemeten. Bij nasale midazolam kan gebruik gemaakt worden van een neusspray (2,5 mg/puff). Intramusculaire toediening van midazolam lijkt ook minstens even effectief als intraveneuze toediening.

Referenties

1. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. Appleton R, Macleod S, Martland T.
Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jul 16;(3):CD001905. Review.

2. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. McIntyre J, Robertson S, Norris E, et al. *Lancet.* 2005;366:205–210

3. Comparison of buccal midazolam with rectal diazepam in the treatment of prolonged seizures in Ugandan children: a randomized clinical trial. Mpimbaza A, Ndeezi G, Staedke S, Rosenthal PJ, Byarugaba J. Pediatrics. 2008 Jan;121(1):e58-64.

4. A comparison of buccal midazolam and rectal diazepam for the acute treatment of seizures. Baysun S, Aydin OF, Atmaca E, Gürer YK.Clin Pediatr (Phila). 2005 Nov-Dec;44(9):771-6.

5. Buccale midazolam en diazepam rectaal voor de behandeling van langdurige aanvallen in de kindertijd en adolescentie: een gerandomiseerde trial. Scott RC, Besag FM, Neville BG. Lancet. 1999 20 02; 353 (9153) :623

6. Efficacy of buccal midazolam compared to intravenous diazepam in controlling convulsions in children: a randomized controlled trial. Talukdar B, Chakrabarty B. Brain Dev. 2009 Nov;31(10):744-9.

7. Effects of intranasal midazolam and rectal diazepam on acute convulsions in children: prospective randomized study. Fişgin T, Gurer Y, Teziç T, Senbil N, Zorlu P, Okuyaz C, Akgün D. J Child Neurol. 2002 Feb;17(2):123-6.

8. Intranasal midazolam vs rectal diazepam in acute childhood seizures.
Bhattacharyya M, Kalra V, Gulati S. Pediatr Neurol. 2006 May;34(5):355-9.

9. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating febrile seizures in children: prospective randomised study. Lahat E, Goldman M, Barr J, Bistritzer T, Berkovitch M. BMJ. 2000 Jul 8;321(7253):83-6.

10. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating acute seizures in children. Mahmoudian T, Zadeh MM. Epilepsy Behav. 2004 Apr;5(2):253-5.

11. Childhood convulsive status epilepticus: epidemiology, management and outcome. Neville BG, Chin RF, Scott RC. Acta Neurol Scand Suppl. 2007;186:21-4. Review.

12. Treatment of community-onset, childhood convulsive status epilepticus: a prospective, population-based study. Chin RF, Neville BG, Peckham C, Wade A, Bedford H, Scott RC. Lancet Neurol. 2008 Aug;7(8):696-703. Epub 2008 Jul 2

13. The community use of rescue medication for prolonged epileptic seizures in children. Klimach VJ; Epic Clinical Network. Seizure. 2009 Jun;18(5):343-6. Epub 2009 Jan 8.

3.5 Dehydratie

Als basis is genomen de richtlijn uit het acute boekje van het EKZ/AMC. Er waren in totaal 2 uitgangsvragen op basis van de knelpuntanalyse, waarvan over de eerste onvoldoende literatuurgegevens gevonden konden worden (intravasculaire volumesuppletie met NaCl 0,9% of Ringers lactaat), en van de 2e uitgangsvraag (mag borstvoeding gecontinueerd worden tijdens eerste uren van de rehydratiefase) een artikel in Praktische pediatrie een evidence based aanbeveling publiceerde. Verder waren er een aantal knelpunten waarvan de klankbordgroep besloten heeft om naar aanleiding van internationale richtlijnen en werkboeken consensus te bereiken.

3.5.1 Dehydratie PICO 1:

Mag in de eerste fase van (orale) rehydratie (eerste 4-6 uur) borstvoeding naast ORS worden gegeven?

PICO

P: Zuigelingen met dehydratie tgv diarree en/ of braken

I: BV naast ORS

C: ORS

O: Snelheid van herstel diarree, braken, rehydratie

Zoekstrategie

Gezocht werd in de Cochrane library, de TRIP-database en PubMed met verschillende zoektermen: “dehydration”, “rehydration”, “ORT”, “breastfeeding”.
In PubMed werd gezocht met de termen "Breast Feeding"[Mesh] AND ("Diarrhea"[Mesh] OR "Diarrhea, Infantile"[Mesh] AND "Dehydration"[Mesh]

Resultaten van de search:

Er werden veel studies gevonden over ‘early refeeding’ en RCT’s waarin verdunde voeding werd vergeleken met onverdunde voeding bij jonge kinderen met diarree. Over het (door)geven van borstvoeding in de eerste rehydratiefase is weinig te vinden. Daarom is gezocht naar richtlijnen en hebben we ook gebruik gemaakt van het overzichtsartikel uit Praktische Pediatrie 2008 (gebaseerd op de ESPGHAN richtlijn). In totaal zijn 3 evidence-based richtlijnen gevonden: ESPGHAN, NICE en van het Cincinnati Children's Hospital Medical Center.

Welke soort voeding dient gegeven te worden na een rehydratie?

Overzichtsartikel “Gastro-enteritis” Praktische Pediatrie 2008, Pelleboer / Hoekstra
“Kinderen die rehydratie nodig hebben, dienen (na de rehydratie) door te gaan met hun (gewone) voeding . Borstvoeding kan doorgegeven worden tijdens de rehydratie. Gebleken is dat borstvoeding een extra voordelig effect heeft op de hoeveelheid en duur van diarree bij gastro-enteritis door het rotavirus. Zowel de American Academy of Pediatrics als de ESPGHAN geeft als aanbeveling dat borstvoeding gedurende de hele periode van diarree gecontinueerd kan worden. Verdunning en geleidelijke introductie van voeding is niet nodig. De overgrote meerderheid van de kinderen met gastro-enteritis kan bovendien veilig doorgaan met lactosebevattende melk (I, A).”

Studiekarakteristieken en resultaten:
Hieronder worden kort de studies besproken waarop de richtlijnen van NICE, NGC en ESPGHAN hun aanbeveling om borstvoeding te continueren hebben gebaseerd.

Randomised trial of different rates of feeding in acute diarrhoea. Wan C
Het doel van de studie was het vergelijken van het effect van verschillende frequenties van voeden op de snelheid van herstel van diarree. Methode: een gerandomiseerde, geblindeerde trial waarin 262 mannelijke zuigelingen van 3-12 maanden met acute diarree 0,452 MJ / kg / dag koemelk kregen in 6- of 12 porties per dag in het ziekenhuis. Ontlastingsfrequentie en -gewicht, het lichaamsgewicht en complicaties werden gemonitord totdat de patiënt geen klachten meer had, anders tot 14 dagen. De frequent gevoede groep had een aanzienlijk kortere duur van de diarree (RR 1,29; 95% CI 1,002 tot 1,653). De frequenter gevoede baby's hadden een significant grotere gewichtstoename en een significant lagere frequentie van defaeceren. Conclusie van de auteur is dat borstvoeding nog steeds de voorkeursvoeding van zuigelingen met acute diarree is, maar dat het veilig en effectiever is om adequaat gevoede zuigelingen met acute diarree frequent kleine hoeveelheden koemelk te geven.

Effect on clinical outcome of breast feeding during acute diarrhoea. Khin MU
Het doel van de studie was om bij kinderen < 2 jaar met matige tot ernstige dehydratie het effect van ORS alleen (n=26) gedurende de eerste 24 uur te vergelijken met ORS plus het geven van borstvoeding (n=26) op het verloop en de uitkomst van acute diarree. Soms werd eerst, indien nodig, het kind gerehydreerd met intraveneuze vloeistof, waarna gestart werd met de gerandomiseerde trial. De groep waarin de borstvoeding werd doorgegeven tijdens de behandeling met ORS had significant minder frequent diarree; gemiddeld 12 keer (BV-groep) vs 17 keer (alleen ORS-groep) in de eerste 24 uur ($p<0,05$). Ook waren de hoeveelheden diarree in het algemeen minder en herstelden ze sneller na start van de behandeling. Hierdoor hadden ze minder ORS nodig. Conclusie

van de auteurs: Borstvoeding heeft een gunstig effect op het verloop en de uitkomst van acute diarree door het verminderen van het aantal en het volume van de diarree.

Cow's milk-based formula, human milk, and soya feeds in acute infantile diarrhea: a therapeutic trial. Haffejee IE

Het doel van de studie was te onderzoeken welk voedingsregime invloed heeft op de duur van diarree, en met name om te onderzoeken of lactosevrije voeding (soja) een positieve invloed heeft (met als werkhypothese lactose-intolerantie bij diarree). Hiertoe werden 316 kinderen (3 dg – 28 mnd) met acute diarree opgenomen en (blind) gerandomiseerd in een groep die koemelk kreeg en een groep die soja kreeg. Kinderen die borstvoeding (BV) met of zonder aanvullende poedermelk kregen behielden deze voeding. Alle kinderen kregen standaardtherapie met ORS. De duur van de diarree verschilde niet significant in de verschillende groepen. Tussen 2 verschillende leeftijdsgroepen (≤ 6 maanden of >6 maanden) was geen significant verschil in snelheid van herstel, hoewel de groep van >6 maanden, die exclusief borstvoeding kreeg, een tendens liet zien van sneller herstel. Indien gekeken werd naar verschil in herstelduur tussen de voedingsregimes uitgesplitst in kinderen met rotavirus (RV) en non-rotavirus (non-RV) infecties bleken bij de RV-infecties de kinderen die exclusief borstvoeding kregen significant verschil te bestaan in herstel; 106,3 ± 70,6 uur (median 85,5 (16-312)) in de 'formula-groep' versus 65,1 ± 38,5 uur (median 54 (10-168)) in de exclusief BV-groep; $p<0,05$). De andere groepen verschilden niet significant van elkaar, hoewel er een trend was naar snellere hersteltijden in de BV met aanvullende poedermelk-groep 70,4 ± 51,7 (median 60,5 (24-230)) en de soja-groep 73,9 ± 46,6 (median 67 (6-240) uur ten opzichte van de groep met koemelkvoeding. Concluderend stellen de auteurs dat - indien de verwekker niet in overweging mee wordt genomen - het niet uitmaakt wat voor melkprodukt je een kind geeft bij acute diarree met het oog op sneller herstel. Echter bij een rotavirusinfectie zorgt borstvoeding voor significant sneller herstel vergeleken met koemelkvoeding. Mogelijk spelen antirotavirale antistoffen in de borstvoeding een rol. Het geven van lactosevrije voeding bij diarree lijkt op basis van deze studie niet geïndiceerd en kan overwogen worden bij aanhoudende klachten en wanneer na 3-4 dagen reducerende suikers in de faeces zitten.

Methodologische beoordeling: niet verricht, reeds gekeken naar level of evidence in artikel Praktische Pediatrie / guideline van de ESPGHAN 2008

Conclusie:

De bovengenoemde studies voldoen niet helemaal aan onze vraagstelling. Het betreft ook studies met kinderen met diarree en niet zozeer gedehydreerde kinderen die in de eerste paar uur ORS en BV versus ORS kregen voor rehydratie.
Bij rotavirus gastro-enteritis blijkt dat het doorgeven van borstvoeding - naast behandeling met ORS - een extra voordelig effect heeft op de hoeveelheid en duur van diarree bij gastro-enteritis.

Richtlijnen

NICE National Institute for Health and Clinical Excellence; clinical guideline:
Bij kinderen met gastro-enteritis zonder klinische dehydratie: continueer de borstvoeding; bij klinische dehydratie overweeg naast ORS aanvullend de normale dranken te geven zoals melk en water maar geen priklimonade of vruchtensappen als orale intake.

NGC National Guidelines Clearinghouse; richtlijn van het Cincinnati Children's Hospital Medical Center: “Evidence-based clinical care guideline for acute gastroenteritis (AGE) in children aged 2 months through 5 years”. Bij rehydratie wordt aanbevolen met ORS te behandelen en dat voeding (refeeding) van het normale dieet zo snel mogelijk start zodra een adequate mate van rehydratie bereikt is. Verder geven ze als aanbeveling om risicofactoren en preventieve maatregelen te bespreken met ouders, waaronder “continue breastfeeding” (Wan et al., 1999 [A]; Khin et al., 1985 [C])

ESPGHAN European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition European Society for Paediatric Infectious Diseases; Evidence–based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe:
Het continueren van borstvoeding tijdens acute gastro-enteritis lijkt een gunstig effect te hebben door de frequentie en volume en de duur van de diarree te verminderen in rotavirus gastro-enteritis (aangetoond in (slechts) 2 studies (Khin et al., 1985; Haffejee 1990)

Overige overwegingen

In alle richtlijnen wordt geadviseerd zo snel mogelijk te starten met normale voeding na rehydratie, dus veelal al na 4 tot 6 uur. Het is wel bijzonder dat het geven van borstvoeding in deze korte periode al zou kunnen leiden tot een sneller herstel bij kinderen met rotavirus gastro-enteritis. In het artikel van Haffejee wordt geen aparte periode van rehydratie genoemd of uitleg gegeven over wat de standaardtherapie met ORS inhoudt. In de trial van Khin wordt gedurende 24 uur geen borstvoeding gegeven in de ‘alleen ORS’-groep. Verder was in de genoemde studies het inclusiecriterium gastro-enteritis (± dehydratie) en niet dehydratie. Er wordt in het artikel niet beschreven hoe de ernst van dehydratie was.

In de praktijk zullen kinderen met milde dehydratie regelmatig geen ORS willen drinken waarop vaak pragmatisch al geprobeerd wordt het kind in kleine porties vocht toe te dienen in de vorm van borstvoeding, melk of limonade.

Aanbeveling voor de praktijk

Borstvoeding kan zowel tijdens rehydratie met ORS worden gecontinueerd als tijdens de hele periode van diarree. Nivo B/2

Referenties

www.guideline.gov; National Guidelines Clearinghouse; richtlijn van het Cincinnati Children's Hospital Medical Center: Evidence-based clinical care guideline for acute gastroenteritis (AGE) in children aged 2 months through 5 years. The guideline was reviewed for currency in May 2006, using updated literature searches and was determined to be current.

www.nice.org.uk; Management of acute diarrhoea and vomiting due to gastoenteritis in children under 5, april 2009

ESPGHAN: European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition European Society for Paediatric Infectious Diseases; Evidence–based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe,

Randomised trial of different rates of feeding in acute diarrhoea. Wan C, Phillips MR, Dibley MJ, Liu Z. Arch Dis Child. 1999 Dec;81(6):487-91

Effect on clinical outcome of breast feeding during acute diarrhoea. Khin MU, Nyunt-Nyunt-Wai, Khin Myo-, Mu-Mu-Khin, Tin U, Thane Toe-. Br Med J (Clin Res Ed). 23 februari 1985; 290 (6468) :587-9.

Cow's milk-based formula, human milk, and soya feeds in acute infantile diarrhea: a therapeutic trial. Haffejee IE, J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1990 Feb;10(2):193-8

3.5.2 Dehydratie PICO 2: Intravasculaire volumesuppletie bij dehydratie: NaCl 0,9% of Ringers lactaat?

PICO

P: kinderen met indicatie voor intraveneuze rehydratie op de SEH

I: intraveneus NaCl 0,9%

C: Ringers' lactaat

O: electrolytstoornissen, sneller herstel circulatie

Zoekstrategie

Gezocht werd in de Cochrane library en Central met verschillende zoektermen: "dehydration", "rehydration", "intravenous", "comparison", "saline", "Ringers' lactate", "child".
Vanaf 1966 werd gezocht in PubMed met de zoektermen: "dehydration"[mesh] AND "dehydration"[all fields],"rehydration"[mesh] AND "rehydration"[all fields], "intravenous"[mesh] AND "intravenous"[all fields] gelimiteerd door English or Dutch language, RCT, humans, all children

Resultaten van de search NaCl 0,9% versus Ringers lactaat :

Met alle bovengenoemde zoektermen géén systematische review gevonden die NaCl 0,9% vergelijkt met Ringers' lactaat. Wel met de zoekterm 'saline' versus 'lactate' en het nagaan van referenties enkele RCT's gevonden waarin NaCl 0,9%vergeleken wordt met Ringers lactaat. Deze RCT's betreffen varkens! met (hemorrhagische) shock en uitkomsten gericht op coagulatie, oxygenatie, longoedeem en hemodynamica. Ook 2 RCT's gevonden waarbij NaCl 0,9% vergeleken wordt met Ringers lactaat bij volwassen patiënten die een operatie ondergaan voor respectievelijk een aneurysma met als uitkomst opname- en beademingsduur en complicaties en bij volwassen patiënten tijdens een niertransplantatie, met als uitkomst nierfunctie en kaliumconcentratie en zuurbase evenwicht. Deze studies zijn niet toepasbaar voor onze PICO.

Methodologische beoordeling

Niet van toepassing

Conclusie

Voor het aanbevelen van een keuze tussen Ringer's lactaat of NaCl 0,9% ten behoeve van volumesuppletie bij dehydratie is geen evidence gevonden.

Bestaande NL richtlijn

De NVK richtlijn ‘Volumesuppletie bij kritisch zieke pasgeborenen en kinderen tot 18 jaar’ beveelt NaCl 0,9% aan voor herstel van weefselperfusie.

Internationale richtlijnen

In het algemeen wordt gekozen voor NaCl 0,9%, soms wordt de keuze gelaten tussen NaCl 0,9% en Ringer’s lactaat.

Overige overwegingen

Er is veel ervaring met NaCl 0,9%, het is een eerste keuze middel voor volumesuppletie volgens de Nederlandse richtlijn.

Aanbeveling voor de praktijk

Bij dehydratie wordt gekozen in voor herstel van weefselperfusie met 20 ml/kg NaCL 0.9% in 10 minuten waarna zo snel mogelijk staren met bij voorkeur orale rehydratie Nivo D/4

Referenties

Lactated ringer’s solution and normal saline solution equal with regard to coagulation? Bodt J, Haisch G, Suttner S, Kumle B, Schellhase F. Anesth Analg. 2002;94:378 –384.

Lactated Ringer's is superior to normal saline in the resuscitation of uncontrolled hemorrhagic shock. Todd SR, Malinoski D, Muller PJ, Schreiber MA. J Trauma. 2007 Mar;62(3):636-9.

Resuscitation with normal saline (NS) vs. lactated ringers (LR) modulates hypercoagulability and leads to increased blood loss in an uncontrolled hemorrhagic shock swine model.Kiraly LN, Differding JA, Enomoto TM, Sawai RS, Muller PJ, Diggs B, Tieu BH, Englehart MS, Underwood S, Wiesberg TT, Schreiber MA. J Trauma. 2006 Jul;61(1):57-64

A randomized, double-blind comparison of lactated Ringer's solution and 0.9% NaCl during renal transplantation. O'Malley CM, Frumento RJ, Hardy MA, Benvenisty AI, Brentjens TE, Mercer JS, Bennett-Guerrero E. Anesth Analg. 2005 May;100(5):1518-24

Normal saline versus lactated Ringer's solution for intraoperative fluid management in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair: an outcome study. Waters JH, Gottlieb A, Schoenwald P, Popovich MJ, Sprung J, Nelson DR. Anesth Analg. 2001 Oct;93(4):817-22

The effect of intravenous lactated Ringer’s solution versus 0.9% sodium chloride solution on serum osmolality in human volunteers. Williams EL, Hildebrand KL, McCormick SA, Bedel MJ. Anesth Analg 1999;88:999–1003.

Consensusvragen dehydratie

Voor deze vragen is niet systematisch naar evidence gezocht. Aanbevelingen zijn zoveel mogelijk tot stand gekomen op basis van internationale richtlijnen en consensusbesprekingen met de klankbordgroep.

3.5.3 Dehydratie consensusvraag 1:

Vochtdeficit als ORS terug in 4, 6 of 12 uur?

Bronnen

De ESPGHAN: Geen aanbeveling. "Food should not be withdrawn for longer than 4-6 hours after the onset of rehydration" (I,A)

AAP: … dehydration be treated with ORS, if tolerated and if intake exceeds losses, for a period of 4 to 6 hours or until an adequate degree of rehydration is achieved

NICE guideline 2009 ..typically over a 4 hr period.

CDC … 50--100 mL of ORS/kg during 2--4 hours to replace the fluid deficit, with additional ORS to replace ongoing losses.

Aanbeveling voor de praktijk

Vochtdeficit in 4 uur teruggeven of tot adequate rehydratie bereikt is (consensus).

3.5.4 Dehydratie consensusvraag 2:

Vochtdeficit obv % dehydratie of vast deficit per categorie?

Bronnen:

AAP: add to maintenance fluid requirements
100 ml/kg for children who were initially shocked
50 ml/kg for children who were not initially shocked

NICE: give maintenance fluid and
50 ml/kg for fluid deficit in 4 hr
100 ml/kg as deficit replacement if at least 10% dehydrated

CDC 50 -100 ml ORS/kg during 2--4 hours + additional ORS to replace ongoing losses

Aanbeveling voor de praktijk:

Berekende vochtdeficit teruggeven obv categorie (geschat %):
- mild/matig (5 - 9%): 50 ml/kg ORS in 4 uur of tot adequate rehydratie bereikt is
- ernstig (≥ 10%):100 ml/kg ORS in 4 uur of tot adequate rehydratie bereikt is
of
- 15-25 ml/kg/uur tot adequate rehydratie bereikt is

Keuze voor ORS met lage osmolariteit (< 270 mOsm/l, Na ≤ 75mmol/l)
Bij braken: kleine porties (elke 5-10 min 5-10 ml ORS), langzaam uitbouwen.
(Consensus)

3.5.5 Dehydratie consensusvraag 3:

Vaatvulling initieel 40 of 60 ml/kg? Wanneer IC inschakelen?

Bronnen

NICE Give rapid intravenous infusion of 20 ml/kg 0.9% sodium chloride solution. If child remains shocked repeat infusion

CDG Severe dehydration …requiring immediate IV rehydration. Lactated Ringer's (LR) solution, normal saline, or a similar solution should be administered (20 mL/kg body weight) until pulse, perfusion, and mental status return to normal.

Aanbeveling voor de praktijk

Herstel weefselperfusie: 20ml/kg NaCL 0.9% in 10 minuten.
Herbeoordelen vullingstoestand en zn herhalen tot 40 - 60 ml/kg.
Indien circulatie niet herstelt IC inschakelen.
(Consensus)

3.5.6 Consensus vraag 4

Hypotone dehydratie en convulsies: hoe snel en waarmee suppleren?

Bronnen

Nelson: Actieve symptomen (convulsies): 4-6 ml /kg NaCl 3% Elke ml/kg NaCl 3% (1 ml=5,13 mEq) geeft een serum natrium stijging van 1 meq/l

Protocol UMCU

Aanbeveling voor de praktijk:

Advies voor behandeling van acute symptomatische hyponatriëmie:

- **Acute hyponatriëmie *met* convulsies:**

  Dosis: NaCl 3%, bolus van 4 mL/kg in 15 minuten tijd.

  Bij voorkeur in een groot vat onder controle van vitale parameters, corrigeren tot patiënt asymptomatisch is of Na 125 mmol/l of maximale stijging serum Na (12 mmol/l/dag) bereikt is. Hiermee zal de Na-spiegel stijgen met ± 3-4 mmol/L waarmee de convulsie gestopt kan worden.

- **Acute symptomatische hyponatriëmie *zonder* convulsies** (verwardheid, sufheid/coma, ademhalingsdepressie):

  Advies: streef naar een stijging van het serumnatrium van initieel 1-2 mmol/L/uur tot de symptomen verdwijnen. Laat het Na echter niet sneller stijgen dan 8-12 mmol/L/dag.

  Dosis: NaCl 3%, onderhoud van 1-2 mL/kg/uur; bij ernstige symptomen kan een hogere dosis worden overwogen tot 4 mL/kg/uur. Bepaal in het begin per 1 à 2 uur de natriumconcentratie.

(Consensus)

3.5.7 Dehydratie consensusvraag 5:

Altijd diagnostiek doen? Lab bij > 10 % dehydratie / shock

AAP: Do not routinely perform blood biochemical testing.

Measure Na, K, ureum, creatinine en glucose if:

- intravenous fluid therapy is required or
- there are symptoms and/or signs that suggest hypernatraemia.

Measure venous blood acid–base status and chloride concentration if

- shock is suspected or confirmed.

Het voorstel van de klankbordgroep voor de Nederlandse richtlijn is om de AAP te volgen, waarbij niet gekozen wordt om de aanbeveling over te nemen om bij symptomen en/of tekenen van hypernatremie laboratoriumdiagnostiek te doen. De mening van de klankbordgroep is dat het voor orale rehydratie niet nodig is en voor iv rehydratie toch altijd lab gedaan wordt.

Aanbeveling voor de praktijk

Controleer lab

- Bij ernstige dehydratie; ≥9% verlies van lichaamsgewicht
- Wanneer anamnese, diurese en/of L.O. niet past bij dehydratie tgv gewone diarree
- Wanneer Iv rehydratie nodig is om een andere reden