

Bronkiolittbehandling

Er racemisk adrenalin bedre
inhalasjonsbehandling enn saltvann?

Eksisterende kunnskap

- AAP anbefalinger (Pediatrics 2006): Bronkodilaterende inhalasjoner ikke dokumentert effektivt, anbefales ikke rutinemessig.
- Zorc, Hall review (Pediatrics 2010): Opprettholder AAP-anbefalinger fra 2006
- Smyth, Openshaw seminar (Lancet 2006):
 - Surveys of clinical practice in the acute management of bronchiolitis from many centres across the world have shown wide variations, even within the same country. There is much controversy, confusion, and lack of evidence over the best treatments for this common, life-threatening condition. Clinical trials of interventions in bronchiolitis have been criticised for being **too small and focusing on short-term outcomes**, rather than reporting outcomes of interest to clinicians and parents, such as length of hospital stay

Cochrane Review 2004

- *Hartling L, Russell KF, Patel H, Klassen TP, Liang Y. Epinephrine for bronchiolitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 1.*
- Ikke tilfredsstillende bevis for å bruke adrenalin hos innlagte. Refererer 5 studier, hvorav:
 - 1 ga 3 inhalasjoner over 12t (Wainwright NEJM 2003)
 - 3 ga 1 inhalasjon (Kristjansson, Arch of Dis of Childhood 1993. Sanchez, The Journal of Pediatrics 1993. Abul-Ainine, Arch of Dis of Childhood 2002)
 - 1 ga 2 inhalasjoner over 30min (Reijonen, Arch Pediatr Adolesc Med 1995)
 - 1 ga 1 inhalasjon daglig (adrenalin eller salbutamol), fikk 1 dag kortere innleggelsestid (4 vs 5 dager), ikke signifikant. Signifikant mindre innleggelser på 3. og 4. dag. Kun 33 pas. (Bertrand, Pediatric Pulmonology 2001)
 - 1 ga inhalasjoner 1-24 ganger i døgnet, (Patel, neste lysbilde)
- Noe bevis for at det kan være fordelaktig fremfor placebo og salbutamol.

Studie på innlagte pasienter 1

- *Langley et al. Racemic epinephrine compared to salbutamol in hospitalized young children with bronchiolitis; a randomized controlled clinical trial. BMC Pediatrics 2005.*
- 62 pas 6 uker-2 år innlagt randomisert til salbutamol eller rac adr x 6-24
- piping og RDAI dag 2 og hele oppholdet *signifikant*
- *ikke signifikant reduksjon* i liggedøgn (2,6 dg vs 3,4 dg)
- ingen bivirkninger rapportert

Studie på innlagte pasienter 2

- *Patel et al. A randomized controlled trial of the effectiveness of nebulized therapy with epinephrine compared with albuterol and saline in infants hospitalized for acute viral bronchiolitis. The journal of Pediatrics, Volume 141, nr 6. 2002.*
- 149 barn <12mnd innlagt randomisert til rac adr., salbutamol eller NaCl x 4-24.
- innleggelseskriterier: SaO₂<95%, spiseproblemer, utmattelse, RF>70 eller generell vurdering
- Ingen signifikans primært utfall (LOS) eller sekundære utfall (tid til SaO₂>95%, tid til adekvat væskeinntak, tid til RDAI<5 eller tid til inhalasjon under/lik x6)
- MEN, ikke signifikante *trender*:
 - tid til sjeldne inhalasjoner <1/2 av placebo (34t mot 16t)
 - tid til SaO₂ <95% 25t, mot 37t for placebo
 - tid til væskeinntak OK 35t mot 47t placebo

Målsetting

- Avklare om behandling med inhalasjoner med RA bidrar til:
- **Reduksjon av liggetid (hovedutfall)**

- Endring i klinisk score etter 1.inhalasjon
- Redusert behov for oksygentilskudd
- Redusert behov for sondeernæring
- Mindre sannsynlighet for behov for intensivbehandling
- Raskere bedring i klinisk score
- Bedring i Global Assessment Score (sykepleiere & pårørende)

- Er det forskjell i effekt av behandling vurdert opp mot de ulike vira?
- Påvirkes effekten av allergisk sykdomsutvikling (retrospektiv vurdering ved 18 måneder)?

Studiedesign

- Dobbelblindt, randomisert klinisk multisenterstudie med racemisk adrenalin vs fysiologisk saltvann, samt randomisert (sekundær formål) til inhalasjoner "ved behov" eller ved fast intervall (begge max. x 12),
- Randomisering ved Ullevål Sykehusapotek i samarbeid med statistiker.
- Deltagende barneavdelinger: Ullevål, Elverum, Fredrikstad, Drammen, Tønsberg, Lillehammer, Kristiansand, Rikshospitalet og Skien
- 350-500 pasienter skulle inkluderes gjennom vinterseongene 2009-2010 og 2010-2011
- 18mnd oppfølging av pasientene er planlagt. (Gjennomføring lokalt/sentralt)

Studiedesign

- Inklusjonskriterier
 - Alder <12mnd
 - Klinisk bronkiolitt (Courts kriterier)
 - Klinisk score >3
- Eksklusjonskriterier
 - >1 tidligere bronkial obstruksjon
 - >4 uker kontinuerlig hoste/surkling
 - Underliggende alvorlig sykdom
 - Kortikosteroidbruk siste 4 uker

| |
|---|
| Sibili 0 = vesikulær 1 = sibili/ronchi 2 = svekket resplyd±kraftig hvesing/sibili |
| Allmenntilstand 0 = normal 1 = moderat affisert 2 = stille, alvorlig affisert |
| Farge 0 = normal 1 = blek 2 = cyanotisk |
| Respirasjonsfrekvens 0 = < 40 1 = 40 - 60 2 = > 60 |
| Inndragninger 0 = ingen 1 = moderate; subcostale 2 = alvorlige; costale el.jugulære |
| Sum score |

Biologiske Prøver

- Nasofarynx-aspirat
 - I tillegg til evt rutineprøve
 - virus
- Blodprøver
 - serum og EDTA
 - Rutinemessige prøver samt allergisk sensibilisering, genetiske analyser, vevsskademarkør(er)
- Spyttprøver
 - Ved inklusjon og første morgen før 1.måltid e kl 6
 - Kortisol (stress)
- Urinprøve
 - miljøgifter

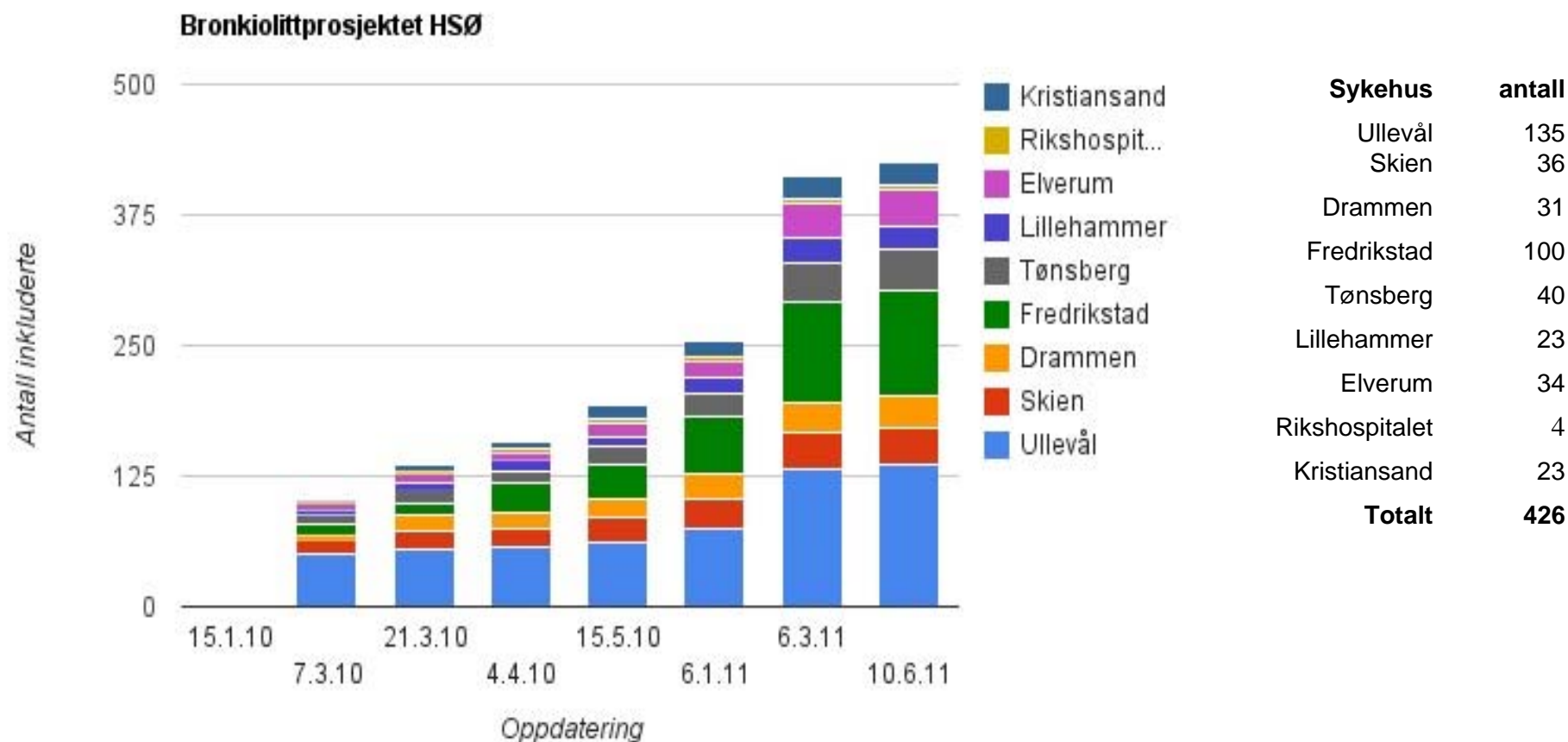
Rekruttering av sykehus og lokalt ansvarlige

- Presentasjon av prosjekt i regionalt ORAACLE-møte
- Presentasjon ved aktuelle sykehus, legegruppen og ansvarlige sykepleiere
 - Dialog med mulighet for påvirkning av studiedesign
 - Godkjenning av avdelingsledelse
- Forberedende investigators meeting

Opplæring/oppfølging av lokalt ansvarlige og avdelinger

- Regelmessige investigators meeting
- 3 GCP-kurs spesifikke for studien avholdt, totalt 16 deltakere
- Fellesundervisning av samtlige lege- og spl-grupper før oppstart (av hovedutprøver) i tillegg til oppfølging fra lokalt ansvarlige

Antall inkluderte



Gjennomføring

| | 2010 | 2011 | SUM | Terapi svikt | % ter svikt | Ønske | Andr e | % andre |
|--------------|------|------|-----|-----------------|----------------|-------|-----------|------------|
| Ullevål | 61 | 74 | 135 | 20 | | 4 | | |
| Tønsberg | 18 | 22 | 40 | 9 | | 0 | | |
| Drammen | 19 | 12 | 31 | 5 | | 0 | | |
| Elverum | 12 | 22 | 36 | 4 | | 3 | | |
| Lillehammer | 9 | 14 | 23 | 4 | | 0 | | |
| Skien | 24 | 13 | 37 | 7 | | 2 | | |
| RH | 4 | 0 | 4 | 0 | | | | |
| Fredrikstad | 31 | 68 | 99 | 6 | | 9 | | |
| Kristiansand | 14 | 9 | 23 | 2 | | 1 | | |
| SUM | 192 | 234 | 426 | 57 | 13 | 19 | 20 | 5 |

Oppfølgingsstudien

- Formål
 1. Retrospektivt vurdere behandlingseffekt i relasjon til senere utvikling av allergisk sykdom
 2. Vurdere forholdet mellom ulike vira og astmaprognose
 3. Identifisere mulige prognostiske faktorer involvert i progresjon fra bronkiolitt til videre luftveissykdom
- Gjennomføring
 - September 2011-desember 2012
 - Desentralisert med sentral støtte (spl og lege)
 - 80-90% deltagelse!

Bidrag fra Nasjonalt Kompetansenettverk

- Finansiering av studiesykepleier i 20% stilling i 2.sesong ved samtlige sentra
- Medført betraktelig lettere gjennomføring
 - Sikret kvalitet
 - Flere inkluderte
 - Generell avlastning lokal avdeling

”Spin-off”

- Livskvalitetsvurdering ved 9 og 18mnds alder
 - Stipendiat ved Sykehuset Innlandet (Leif Bjarte Rolfsjord)
- Atopisk eksem
 - Stipendiat ved Rikshospitalet (Teresa Løvold Berents)
- Flere potensielle stipendiater i regionen (Fredrikstad, Skien, Kristiansand)
- ”Åpnet opp” for andre kliniske utprøvnings ved lokale barneavdelinger?