

Forskning uten forskningspost(er)

Solstrandseminaret 2015

Erfaringer fra Bronkiolittstudien HSØ -
Suksessfaktorer og fallgruber

Agenda

- Bronkiolittstudien
 - Bakgrunn og formål, gjennomføring, resultat og konsekvenser
- Metaperspektiv
 - Forutsetning
 - Suksessfaktorer
 - Fallgruber

Bronkiolitt

- Courts kriterier¹
 - Høy respirasjonsfrekvens, dyspnoe, piping, inndragninger, hoste, fine og grove knatrelyder og lavgradig feber er **veldig vanlig**
 - ØLI, særlig nasal sekresjon og rød farynx, er **vanlig**
- Enkel definisjon brukt i forskning
 - Første episode av piping og akutt tegn på luftveisinfeksjon (coryza eller hoste eller $T > 38$)² hos barn < 1 år
- Forekomst:
 - 2-3% av *alle* spedbarn innlegges årlig³
 - 450/år Ullevål
- Kostnad (UK): £84 mill/år, £2254/innleggelse

1. Court S.D.M, Postgrad. Med. J. 1973;49:771-776. The definition of acute respiratory illnesses in children.

2. Patel H 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. J Pediatr 2002;141:818-24

3. Fjærli, Tidsskriftet 2001.

Retningslinjer anno 2010

- Norge¹:
 - Inhalasjonsbehandling med **racemisk adrenalin/adrenalin**: Gis inntil hver time initialt, mindre hyppig ved bedring (helst ikke oftere enn hver 2.-3.time)
- USA^{2,3}:
 - **Bronkodilatorer** (inkl adrenalin): Brukes ikke rutinemessig. Kan forsøkes og vurderes kritisk i hvert enkelt tilfelle.
- Storbritannia⁴:
 - Ingen behandling

1. Barnelegeforeningens akuttveileder 2007. 2. Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Pediatrics 2006;118;1774-1793. 3. Bronchiolitis: Recent Evidence on Diagnosis and Management - Zorc and Hall, Pediatrics 2010. 4. SIGN guidelines 2006

Eksisterende kunnskap

- Cochrane review 2011
 - 2 studier vurderte length of stay (totalt 292 pasienter)
 - Den ene ga totalt 3 inhalasjoner
- 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

Bronkiolittstudien HSØ: Målsetting og utfall

Målsettinger:

1. Sammenligne effekt av racemisk adrenalin inhalasjoner versus saltvannsinhalasjoner
2. Sammenligne inhalasjonsregimene “ved behov” versus “faste intervaller”
3. Undersøke effekt i subgrupper basert på senere astma, atopisk eksem eller allergisk sensitivisering

Hovedutfall:

- ***Liggetid (Length of stay = LOS)***

Sekundære utfall - støttebehandling:

- Oksygentilskudd
- Sondeernæring
- Ventilasjonsstøtte (CPAP)

Studiedesign

- Dobbelblind, randomisert klinisk multisenterstudie med racemisk adrenalin vs fysiologisk saltvann, samt randomisert til inhalasjoner "ved behov" eller ved fast intervall (begge max. x 12) frem til utstkrivelse.
- Randomisering ved Ullevål Sykehusapotek i samarbeid med statistiker.
- Deltagende barneavdelinger: Ullevål, Elverum, Fredrikstad, Drammen, Tønsberg, Lillehammer, Kristiansand, Skien og Rikshospitalet
- 350-500 pasienter skulle inkluderes gjennom vinterseongene 2009-2010 og 2010-2011
- 2 års oppfølging: Lokal gjennomføring. Intervju, klinisk undersøkelse, prikktest.

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

Datainnsamling- Behandlingsstudien

- Lege
 - klinisk score 2x/dag
- Sykepleiere
 - VAS, kliniske målinger 4x/dag
 - Støttebehandlingsbehov 1x/dag
- Foreldre
 - VAS 4x/dag
- Biologisk materiale
 - Blod, nasofarynxaspirat (x2), urin, spytt (x2)
- Journalgjennomgang
 - Støttebehandling, medikamenter (inkl studie)
 - Klinisk biokjemi, virus

Rekruttering av sykehus og lokalt ansvarlige

1. Regionale ORAACLE forskningsmøter
2. Legemøter lokale sykehus
 - Ved hovedutprøver av studien
 - *Før* endelig design
3. Sykepleiermøter
4. Forpliktende samarbeid
 - Forankring til topps
 - **KLAR** definisjon av lokalt ansvarlig og avdelingens ansvar

«Bronchiolitis study group»

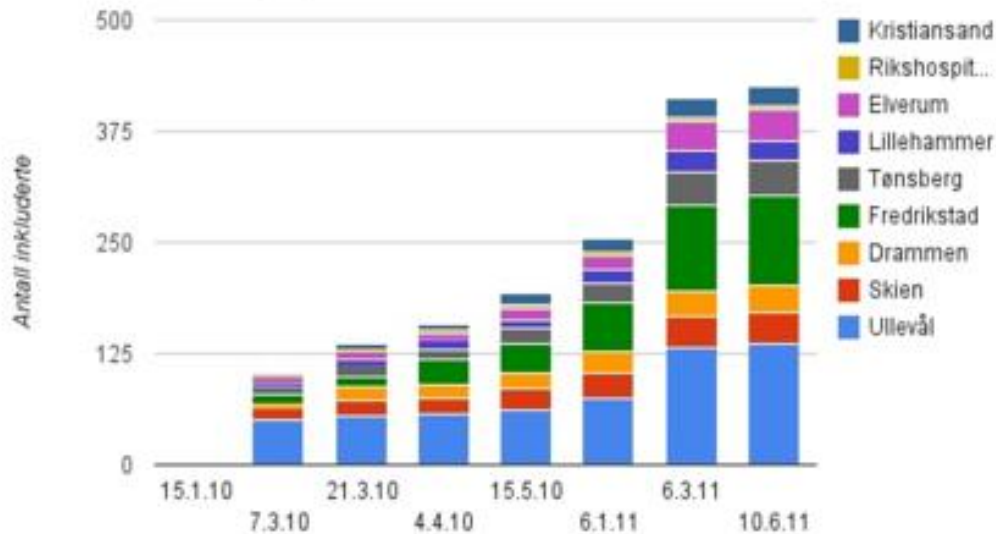
- Investigators meetings, sentralt
 - Lokalt ansvarlig utprøvere og studiesykepleiere
 - Flere møter før studiestart + jevnlig under studiens forløp
 - GCP-kurs
 - Oppdatering: studieprogresjon
 - Erfaringsutveksling
- Nyhetsbrev
- Inviterte til substudier

Klargjøring av studiesteder

- Standard Of Procedures (SOP) *med lokal tilpasning*
- Husk laboratoriet
 - Ingen selvfølge med studiespesifikk prøvehåndtering
 - Svært ulik holdning Universitetssykehus og mindre sykehus (eks. Drammen)
- Lege- og sykepleiermøte nær studiestart av sentralt personell
 - Lokalt ansvarlig følger opp
- Oppsett sammen med lokalt ansvarlig lege og sykepleier
 - Oppslag, utstyr osv.
 - **The devil is in the details**

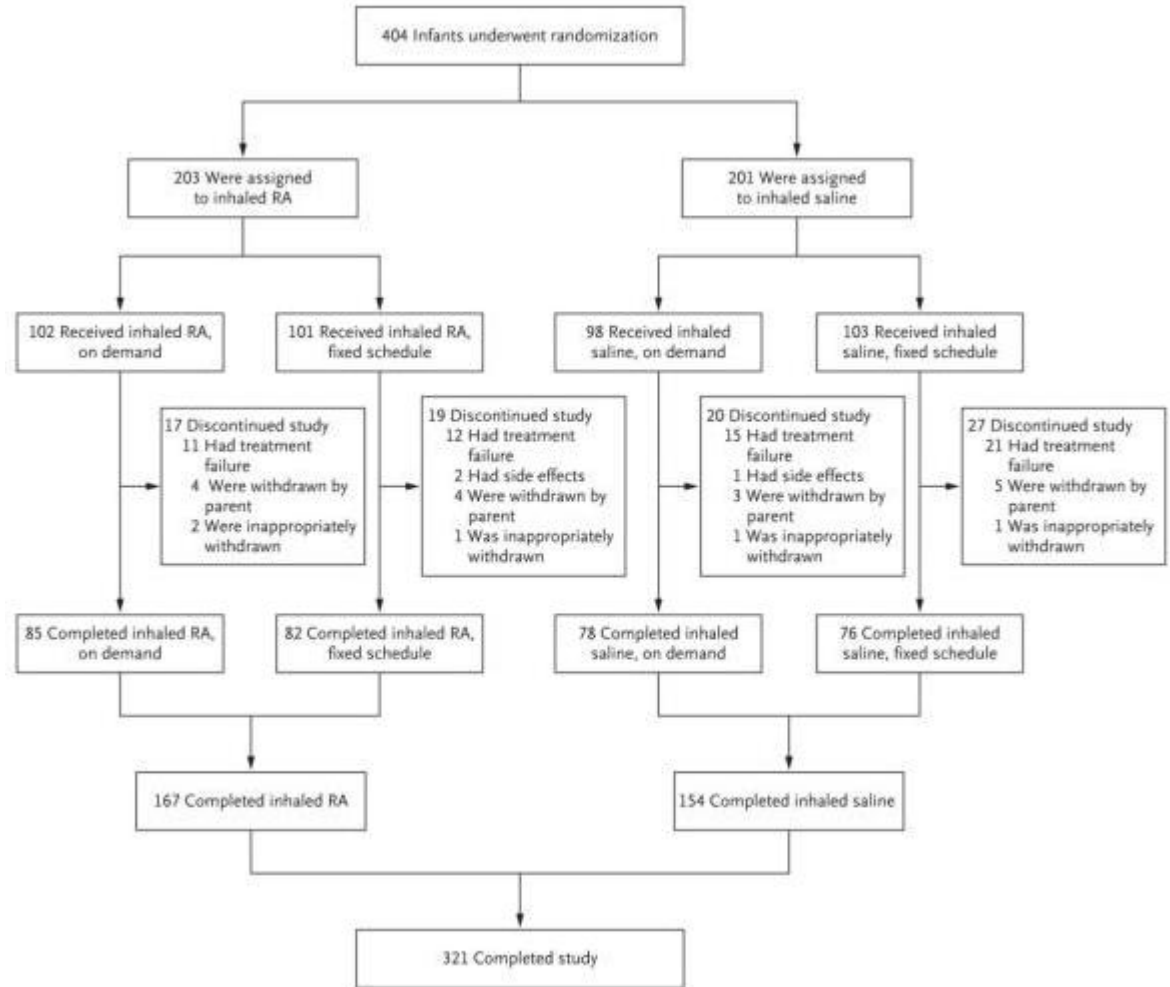
Eks. Fredrikstad

- Lokalt ansvarlig erfaren overlege
 - Assistentlege
- Ansvarlig sykepleier
- Medisinsk biokjemi
- 100 pasienter rekruttert



Intervensjonene

- Inhalasjoner max x12



Fra The New England Journal of Medicine, Skjerven HO, Hunderi JO, Brugmann-Pieper SK, et al. Racemic adrenaline and inhalation strategies in acute bronchiolitis, 368 (24), 2286-93. Copyright © (2013) Massachusetts Medical Society. Reprinted with permission.

Resultater

Racemic Adrenaline and Inhalation Strategies in Acute Bronchiolitis

Håvard Ove Skjerven, M.D., Jon Olav Gjengstø Hunderi, M.D.,
Sabine Kristin Brüggmann-Pieper, M.D., Anne Charlotte Brun, M.D.,
Hanne Engen, M.D., Leif Eskedal, M.D., Ph.D., Marius Haavaldsen, M.D.,

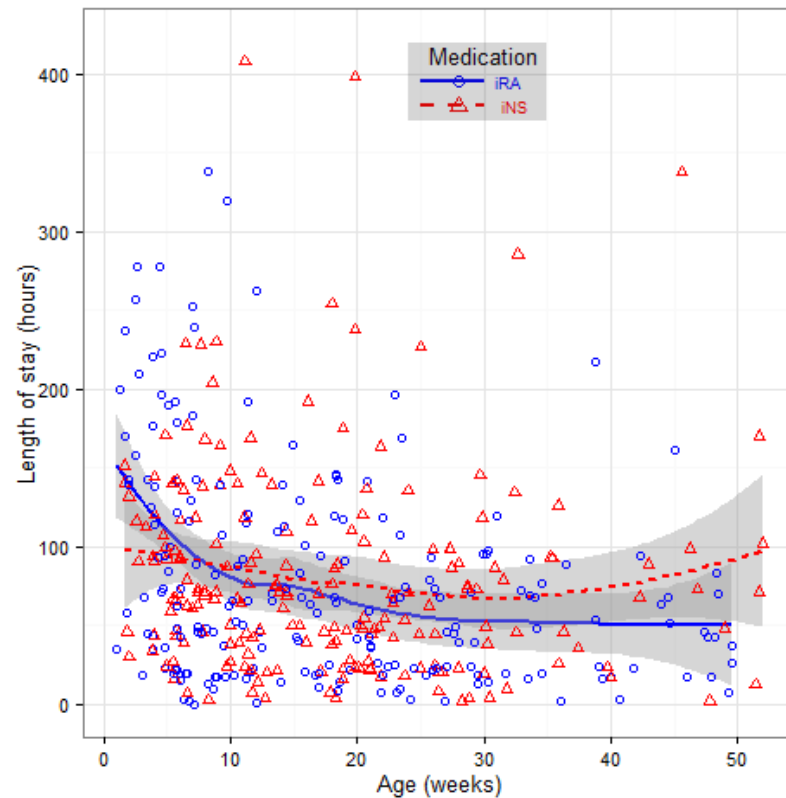
Table 2. Length of Stay and Use of Supportive Therapy According to Medication and Inhalation Strategy.*

Variable	Inhaled Racemic Adrenaline (N=203)	Inhaled Saline (N=201)	Difference or Rate Ratio (95% CI)†‡	P Value	On Demand (N=200)	Fixed Schedule (N=204)	Difference or Rate Ratio (95% CI)†‡	P Value
Length of stay — hr								
Mean	78.7	81.8			73.9	86.5		
Range	69.2 to 88.1	72.6 to 91.0			64.6 to 83.2	77.1 to 95.8		
Estimated mean length of stay — hr								
Mean	63.6	68.1			47.6	61.3		
Range	46.2 to 81.0	49.8 to 86.4			30.6 to 64.6	45.4 to 77.2		
Mean difference			4.5 (–6.5 to 15.5)	0.42			13.7 (2.9 to 24.4)	0.01
Change in clinical score after 1 inhalation‡								
Mean	–1.26	–1.08			–1.18	–1.16		
Range	–1.44 to –1.08	–1.23 to –0.92			–1.35 to –1.02	–1.33 to –0.98		
No. of inhalations								
Mean	13.9	15.2			12.0	17.0		
Range	12.1 to 15.7	13.2 to 17.2			10.3 to 13.6	15.0 to 19.1		
Supportive therapy — no./ total no. (%)								
Oxygen	83/192 (43.2)	83/189 (43.9)	0.98 (0.78 to 1.24)		72/188 (38.3)	94/193 (48.7)	0.79 (0.62 to 0.99)	0.04
Nasogastric-tube feeding	57/201 (28.4)	59/199 (29.6)	0.96 (0.70 to 1.30)		52/198 (26.3)	64/202 (31.7)	0.83 (0.61 to 1.13)	
Ventilatory support	15/203 (7.4)	15/201 (7.5)	0.99 (0.50 to 1.97)		8/200 (4.0)	22/204 (10.8)	0.37 (0.17 to 0.81)	0.01
Discontinued treatment — no./ total no. (%)	36/203 (17.7)	47/201 (23.4)	0.76 (0.52 to 1.12)		37/200 (18.5)	46/204 (22.5)	0.82 (0.56 to 1.21)	

Alder betyr noe

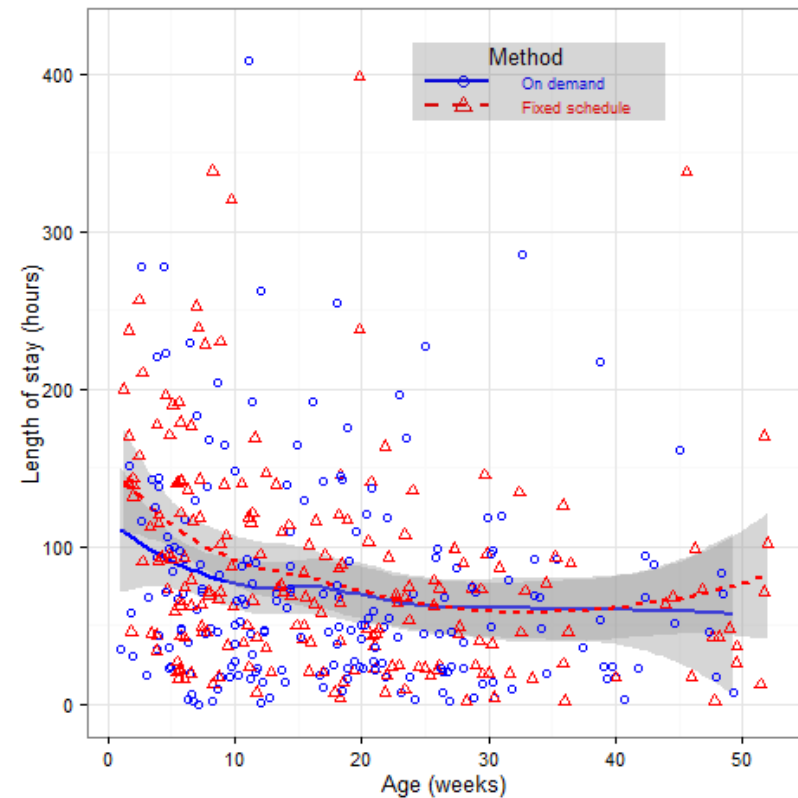
Adrenalin:

Trendtest indikerer alderseffekt



“Ved behov” <3mnd:

30t kortere innleggelsestid, ($p=0.003$)



Fra The New England Journal of Medicine, Skjerven HO, Hunderi JO, Brugmann-Pieper SK, et al. Racemic adrenaline and inhalation strategies in acute bronchiolitis, 368 (24), 2286-93. Copyright © (2013) Massachusetts Medical Society. Reprinted with permission.

Oppfølgingsstudien

- 2-årsalder: intervju, undersøkelse, prikktest
 - Klassifisert «astma», atopisk eksem og sensitivisering
- Egen «forskningspost» OUS (ORAACLE) + lokale poliklinikker
- Lokalt ansvarlig lege(r) + sykepleier + bioingeniør
 - Ingen frikjøping
- Mobilt team fra ORAACLE: lege(r) + spl
 - Alltid 1.dag i hver sesong, flere ved behov
- Innkallinger/rekruttering; samarbeid mellom sentral og lokal spl
- Lab:
 - OUS: dedikert bioingeniør (Nettverket)
 - Lokalt: sykehusets bioingeniører



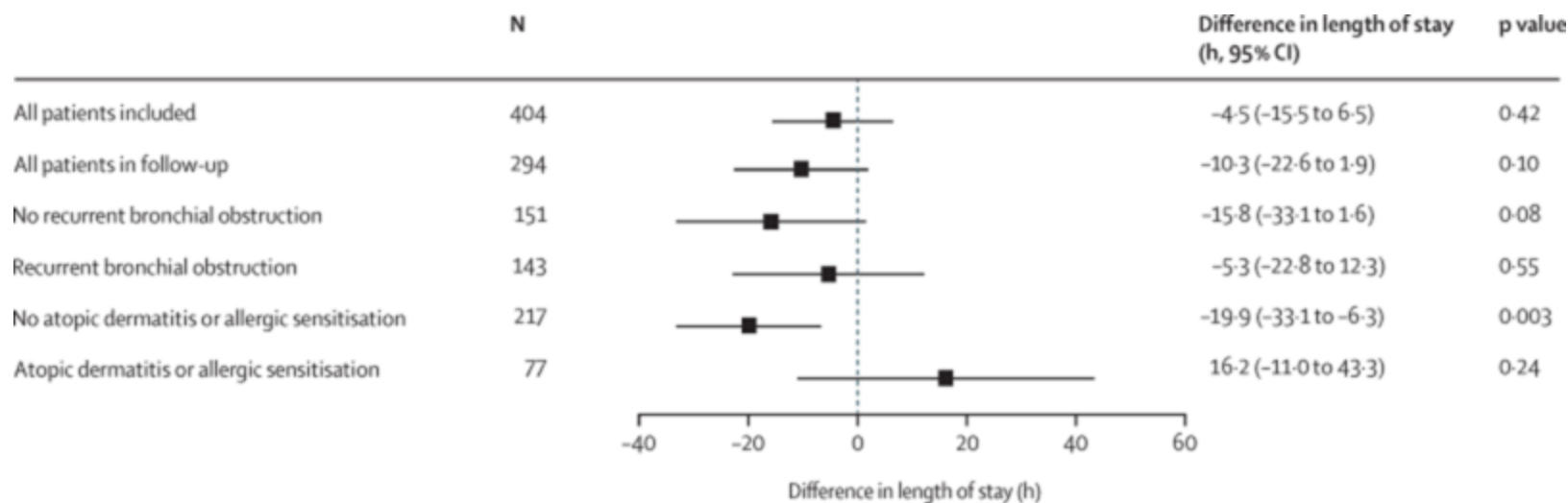
Allergic diseases and the effect of inhaled epinephrine in children with acute bronchiolitis: follow-up from the randomised, controlled, double-blind, Bronchiolitis ALL trial

Håvard Ove Skjerven, Leif Bjarte Rolfsjord, Teresa Løvdal Berents, Hanne Engen, Edin Dizdarevic, Cathrine Midgaard, Bente Kvenshagen, Marianne Hanneborg Aas, Jon Olav Gjengstø Hunderi, Karen Eline Stensby Bains, Petter Mowinckel, Kai-Håkon Carlsen, Karin C Lødrup Carlsen

Summary

Lancet Respir Med 2015;
3: 702-08
Published Online

Background Although use of inhaled bronchodilators in infants with acute bronchiolitis is not supported by evidence-based guidelines, it is often justified by the belief in a subgroup effect in individuals developing atopic disease. We aimed to assess if inhaled epinephrine during acute bronchiolitis in infancy would benefit patients with later recurrent



Konklusjon

- Inhalasjoner med racemisk adrenalin **er ikke bedre** enn saltvann hos spedbarn innlagt med akutt bronkiolitt
- Barn behandlet med inhalasjoner **ved behov hadde kortere innleggelsestid og mindre bruk av støttebehandling** enn barn behandlet på faste intervaller.
- **Barn under 3 måneder bør særlig ikke** ha racemisk adrenalin eller inhalasjoner ved faste intervaller.
- Barn som har utviklet **atopisk eksem, allergisk sensibilisering eller astma** ved 2-årsalder har spesielt dårlig effekt av adrenalin ved akutt bronkiolitt som spedbarn.

Etterspill

- Barnelegeforeningens Akuttveileder revidert januar 2013
- OUS, Ullevål pasientforløp revidert januar 2013
- Behandlingsstudie publisert juni 2013¹
- UpToDate revidert juli 2013
- AAP endret retningslinjer nov 2014:
 - Bronkodilatorer (inkl adrenalin) **er helt ute** ved akutt bronkiolitt
- Oppfølgingsstudie publisert sept 2015² (oppfølgingsstuddien)
- Virus artikkel akseptert okt 2015 (Journal of Infectious Diseases)
- 3 ytterligere stipendiater
 - Livskvalitet (Leif Bjarte Rolfsjord, Elverum)
 - Scoringsverktøy (Jon Olav Hunderi, Fredrikstad/OUS)
 - Atopisk eksem (Teresa Berents, hud, OUS)

1. Skjerven HO, Hunderi JO et al. Racemic adrenaline and inhalation strategies in acute bronchiolitis. *The New England Journal of Medicine* 2013.

2. Skjerven HO et al. Allergic diseases and the effect of inhaled epinephrine in children with acute bronchiolitis: follow-up from the randomised, controlled, double-blind, Bronchiolitis ALL trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2015.

Økonomi

- Personellkostnader
 - 1 klinisk stipendiat (UiO), fra 1/1/2010
 - 20% studiesykepleier i 3mnd på hvert senter i 2.sesong (330000,-)
 - Integrert i løpende personell
- 250000,- medikamenter
- Utstyr til prøvetaking

SLV-inspeksjon

- Prinsipielt samme krav som til industristudie, men...
 - Døgkontinuerlig ved 9 sykehus
 - Ca 1000 personer i direkte kontakt med studiepasientene
- Kritisk avvik:
 - Samtykke
- Alvorlige avvik
 - CRF-utfylling
 - Dokumentasjon opplæring, møter
 - OUS' system ikke tilfredsstillende
- Fant at **integriteten** til studien var holdbar
- Lukket innen 4 mnd

Suksesskriterier

- Bunnsolid forskningsspørsmål
 - Litteratur og erfaring/praksis
- Forankring hos kollegaer og ledelse
 - Reell påvirkning på studiedesign
- Klar ansvarsfordeling
- Erfaren, sentral forskningsgruppe med støttepersonell
 - I praksis egen forskningspost, + statistiker
- Lokalt ansvarlige ressurspersoner
- Positive holdninger til forskning i sykehusene
 - Lederne vil ha forskning
 - God dugnadsinnsats fra alle personalgrupper

Fallgruber

- Uklar ansvarsfordeling
 - 1 person må ha hovedansvar på hvert senter.
 - Spesifisere hva som er lokalt ansvar; f.eks. samtykke
- Logistiske svakheter
 - Tilrettelegging
 - Tilgjengelighet
- Medikamentproduksjon og distribusjon
- For mange registreringer
- Dokumentasjon – *sporbarhet*
- Manglende kontrakter/avtaler (apotek, mellom sykehus)
- Underpowering

Prosjektvis og strukturell tilnærming

1. Vitenskapelig problemstilling
 - Dedikert(e) nøkkelperson(er)
2. Nødvendige strukturer
 - Personell, rom, lab ++
 - Forskningspost