

Acute bronchiolitis: vernevelen met hypertone zoutoplossing?

- **Klinische vraag** Is vernevelen met hypertone zoutoplossing effectiever dan fysiologisch serum bij zuigelingen met bronchiolitis?
- **Achtergrond** Een acute, virale bronchiolitis is de meest frequente aandoening van de lage luchtwegen bij jonge kinderen en leidt vaak tot hospitalisatie. Er is geen specifieke medicamenteuze behandeling met bewezen effectiviteit. Een hypertone zoutoplossing absorbeert het submucosale vocht en kan oedeem ter hoogte van de kleine luchtwegen verminderen. Over het effect van verneveling met hypertone zoutoplossing bij bronchiolitis zijn er slechts vier studies met een gering aantal zuigelingen gepubliceerd. Een meta-analyse was dus welkom.

Analyse
V. Godding

Referentie
Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP. Nebulized hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 4.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Central Register of Controlled Trials incl. de Cochrane Acute Respiratory Infections Group Specialized Register (tot 2007), OLDMEDLINE (1951 tot 1965); MEDLINE (1966 tot november 2007); EMBASE (1974 tot november 2007); LILACS (tot november 2007).

Geselecteerde studies

- gecontroleerde, gerandomiseerde of **quasi-gerandomiseerde** studies die het effect evalueren van verneveling met hypertone zoutoplossing in monotherapie of in combinatie met bronchodilatoren
- inclusie van vier dubbelblinde, **parallelgroepen RCT's**: drie studies zijn uitgevoerd door dezelfde onderzoekers, de vierde is een multicenterstudie; één studie vindt plaats in de ambulante praktijk en drie bij gehospitaliseerde zuigelingen; één studie includeert zuigelingen jonger dan zes maanden
- exclusie: kinderen met recurrenente wheezing.

Bestudeerde populatie

- 254 zuigelingen (maximum twee jaar oud) met een eerste episode van virale, acute bronchiolitis; gemiddelde leeftijd tussen 2,6 en 12,5 maanden; 69 tot 87% RSV-positief
- verneveling met hypertone zoutoplossing 3% in vergelijking met fysiologisch serum 0,9%; in drie van de vier studies toevoeging van bronchodilatoren (epinefrine 1,5 mg of terbutaline 5 mg) aan de verneveling; in de vierde studie kreeg 60% van de kinderen bronchodilatoren.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: hospitalisatieduur in de ziekenhuis-settings; aantal hospitalisaties in de ambulante setting
- secundaire uitkomstmaat: score voor klinische ernst (drie studies gebruiken dezelfde scorelijst).

Resultaten

- drie hospitalisatiestudies (n=189): de hospitalisatieduur vermindert significant bij behandeling met hypertone zoutoplossing in vergelijking met de controlegroep (fysiologisch serum): gemiddeld verschil van -0,94 dagen (95% BI van -1,48 tot -0,40; p=0,0006) wat een vermindering betekent van 25,9% (drie hospitalisatiedagen in plaats van vier)
- één studie in de ambulante praktijk (n=70): geen significante vermindering van het risico van hospitalisatie
- klinische ernstscore (twee hospitalisatiestudies en één studie in de ambulante praktijk): geen significant verschil tussen beide behandelingsgroepen bij aanvang; vermindering van de ernstscore in het voordeel van de hypertone salinegroep op dag één (11%) en dag twee (20%); op dag drie geen significant verschil.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de huidige beschikbare gegevens suggereren dat verneveling met hypertone zoutoplossing 3% significant de hospitalisatieduur kan verminderen en de klinische ernstscore kan verbeteren bij zuigelingen met acute, virale bronchiolitis.

Financiering: Departamento Materno-Infantil, Universidade Federal do Rio Grande, Brazilië

Belangenvermenging: er is geen belangenvermenging van de auteurs bekend.

1. Kuzik BA, Al-Qadhi SA, Kent S, et al. Nebulized hypertonic saline in the treatment of viral bronchiolitis in infants. *J Pediatr* 2007;151:266-70.
2. Ventre K, Randolph A. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 4.
3. Calogero C, Sly PD. Acute viral bronchiolitis: to treat or not to treat-that is the question. *J Pediatr* 2007;151:235-7.
4. Wojnarowski C, Storm Van's Gravesande K, Riedler J, et al. Comparison of bronchial challenge with ultrasonic nebulized distilled water and hypertonic saline in children with mild-to-moderate asthma. *Eur Respir J* 1996;9:1896-901.
5. Young S, Le Souëf PN, Geelhoed GC, et al. The influence of a family history of asthma and parental smoking on airway responsiveness in early infancy. *N Engl J Med* 1991;324:1168-73.
6. Mannino F, Sposato B, Ricci A, et al. Induction and recovery phases of methacholine-induced bronchoconstriction using FEV1 according to the degree of bronchial hyperresponsiveness. *Lung* 2001;179:137-45.
7. Sposato B, Mariotta S, Ricci A, et al. The influence of ipratropium bromide in the recovery phase of methacholine induced-bronchospasm. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2005;9:117-23.
8. Hagan JB, Madaan A, Kim CK. Two puffs of 90 microg albuterol prior to 3% saline sputum induction results in less FEV-1 decline than single concentration 25 mg/ml methacholine challenge. *Allergy Asthma Proc* 2006; 27:397-401.

Methodologische beschouwingen

De definitie van bronchiolitis waarop de studies van deze review zich baseren, is een eerste episode van acute wheezing bij kinderen jonger dan twee jaar, voorafgegaan door symptomen van infectie van de bovenste luchtwegen¹.

Gezien er geen behandeling bestaat met een bewezen effect, kunnen we wel begrijpen waarom men hypertone zoutoplossing in verneveling wetenschappelijk wil evalueren. In de analyse zijn slechts vier studies opgenomen en drie zijn uitgevoerd door dezelfde onderzoekers. Hiermee moeten we rekening houden, omdat de resultaten van vroegere studies over het effect van ribavirine op bronchiolitis bij zuigelingen, alle afkomstig van hetzelfde centrum, niet bevestigd zijn door later uitgevoerde studies². De vierde studie bevat geen evaluatie van de klinische ernstscore.

Resultaten in perspectief

De gemiddelde leeftijd van de geïnccludeerde zuigelingen varieert van 2,6 tot 12,5 maanden. Vermoedelijk zijn er leeftijdsgebonden fysiologische verschillen. De structuur van de luchtwegen bij zuigelingen jonger dan zes maanden stelt hen meer bloot aan obstructieve complicaties omdat op dit ogenblik van de pulmonaire ontwikkeling er nog weinig collaterale ventilatie is; oudere kinderen met een virale infectie hebben waarschijnlijk meer last van bronchospasme³.

De resultaten van drie van de vier studies wijzen op een verband tussen behandeling met hypertone zoutoplossing en een significante vermindering van de hospitalisatieduur met ongeveer 25%. Het gaat hier alleszins om een belangrijke vermindering, met een daling van de kosten voor zorg en voor behandeling. Geen enkele behandeling van bronchiolitis bij zuigelingen had tot nu toe een bewezen effect op de hospitalisatieduur.

De vierde studie (ambulante opzet) kon geen significant preventief effect aantonen van hypertone zoutoplossing op hospitalisatie, maar includeerde slechts een gering aantal kinderen.

Drie studies evalueerden de klinische ernst. Ze zijn afkomstig van dezelfde onderzoeksgroep. Bij toediening van hypertone zoutoplossing tonen de gepoolde resultaten een verbetering aan van de klinische score tijdens de twee eerste dagen van de behandeling, maar op de derde dag is het verschil niet meer significant. Dit suggereert dat het effect te wijten is aan een verbetering van de mucociliaire klaring, wat reeds in ander onderzoek aangetoond is³. In alle studies bedraagt de concentratie van hypertone zoutoplossing 3%. Er zijn verschillen waargenomen naargelang de andere kenmerken van de verneveling: type vernevelaar, toedieningsfrequentie, kinetiek en keuze van bronchodilator.

De resultaten van deze studies gaan alleen over de acute fase van bronchiolitis. Het zou interessant zijn om het effect van deze behandeling op langere termijn te kennen, gezien acute bronchiolitis bij zuigelingen vaak leidt tot chronisch respiratoire pathologie op jonge leeftijd en een belangrijk risico inhoudt van astma op de leeftijd van vijf jaar³.

Een grote RCT zou deze resultaten moeten bevestigen en ook de veiligheid evalueren van de behandeling.

Ongewenste effecten

Het aantal zuigelingen is te gering om alle mogelijke ongewenste effecten uit te sluiten zoals inductie van ernstig bronchospasme bij zeer jonge zuigelingen.

Verneveling met hypertone zoutoplossing gebruikt men vaak zoals gedistilleerd water of histamine om de bronchiale hyperreactiviteit te meten bij kinderen⁴. Bronchiale hyperreactiviteit komt echter voor vanaf de neonatale periode en komt meer voor bij pasgeborenen van ouders die roken of met familiale voorgeschiedenis van astma⁵ en bij te vroeggeborenen. Bij deze kinderen kan na verneveling met hypertone zoutoplossing een ernstiger bronchospasme optreden. Associëren met een bronchodilator kan bronchospasme voorkomen maar is waarschijnlijk minder succesvol bij kinderen met meer hyperreactieve luchtwegen⁶. Het kleine aantal onderzochte kinderen en het gebrek aan informatie over de risico's van bronchiale hyperreactiviteit laten geen complete zekerheid toe over dit risico. Ook ipratropiumbromide of voorafgaande toediening van een bronchodilator hadden in dit verband kunnen geëvalueerd worden^{7,8}.

Voor de praktijk

De behandeling van acute bronchiolitis blijft symptomatisch (behoud van een correcte zuurstoftoediening, hydratatie en voeding), vermits geen enkele medicamenteuze behandeling een bewezen effect heeft. Deze studie toont aan dat hypertone zoutoplossing (in de meeste gevallen samen met bronchodilatatie) kan gebruikt worden voor de behandeling van acute virale bronchiolitis bij gehospitaliseerde zuigelingen. Het risico van bronchiale hyperreactiviteit en de effectieve manier om deze te vermijden moeten nog onderzocht worden, bv. voorafgaandelijke toediening van ipratropium of salbutamol. Deze behandeling kan (momenteel) niet toegepast worden in de huisartsenpraktijk.

● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat verneveling met hypertone zoutoplossing eventueel nuttig kan zijn voor het verminderen van de hospitalisatieduur bij zuigelingen met acute bronchiolitis.

