

Hyperton NaCl-lösning tycks inte vara effektiv för små barn med bronkiolit

SYSTEMATISKA ÖVERSIKTER GER NÅGOT MOTSTRIDIGA BESKED

Akut bronkiolit orsakas oftast av RS-virus och är den vanligaste nedre luftvägsinfektionen hos barn under 2 år [1]. Det finns ingen säkert effektiv behandling av bronkiolit utöver vätska och syrgas vid behov [1]. År 2013 publicerades en Cochrane-översikt som visade att nebuliserad hyperton NaCl-lösning (oftast 3-procentig) förkortade vårdtiden på sjukhus vid bronkiolit (medeldifferens -1,15 dagar; 95 procents konfidensintervall [95KI] -1,49 till -0,82, $P < 0,00001$) [2], troligen genom att minska ödem och slempluggar i luftvägarna och öka mukociliär rening [3]. Senare systematiska översikter har ifrågasatt detta [4-6].

Vi ska här sammanfatta dessa översikter för att försöka utreda om inhalation av hyperton NaCl-lösning är en effektiv behandling för små barn med bronkiolit.

METOD

Vi sökte systematiska översikter av effekten av nebuliserad hyperton NaCl-lösning för akut bronkiolit

Sofia Edvinsson Solander, ST-läkare

Inge Axelsson, professor, f.d överläkare; båda barn- och ungdomskliniken, Östersunds sjukhus
 ● inge.axelsson@miiun.se

HUVUDBUDSKAP

- Vid måttligt svår bronkiolit har inhalation av hyperton NaCl-lösning troligen ingen kliniskt signifikant effekt och ska inte användas som rutin.
- I svåra fall av bronkiolit kan inhalation av hyperton NaCl-lösning övervägas, men gynnsam effekt är inte fastställd.
- I fyra systematiska översikter jämfördes i alla fall utom ett hyperton NaCl-lösning med isoton. Vatten irriterar nedre luftvägarna, varför isoton NaCl-lösning är tveksam som placebo. En stor studie med kontroll utan inhalation visade ingen nytta av behandling med hyperton NaCl-lösning. Studien bör upprepas av en annan forskargrupp.

»År 2013 publicerades en Cochrane-översikt som visade att nebuliserad hyperton NaCl-lösning (oftast 3-procentig) förkortade vårdtiden på sjukhus vid bronkiolit ...«

publicerade 2015-2018. Cochranebiblioteket genomfördes med söktermen »bronchiolitis AND nebulized hypertonic saline« och Pubmed med söktermen »bronchiolitis/therapy« [Mesh] AND »saline solution, hypertonic/therapeutic use« [Mesh]. Kvaliteten av översikterna bedömdes enligt AMSTAR (Assessing the methodological quality of systematic reviews) [8].

RESULTAT

Vi fann fyra systematiska översikter från 2015-2017 och två randomiserade kontrollerade studier (RCT) från 2017-2018 som inte kommit med i någon systematisk översikt. Data sammanfattas i Tabell 1 och i texten nedan. De flesta studier återfanns i alla översikterna.

Zhang et al 2017. Patienterna i kontrollgrupperna i översikten av Zhang et al [7] inhalerade isoton koksaltlösning, utom i en studie med standardvård (utan inhalationer). I den senare studien visades inte någon effekt av hyperton NaCl-lösning [9], medan översikten som helhet visade statistiskt signifikant förkortad vårdtid vid behandling med hyperton NaCl-lösning. Studierna var dock av låg kvalitet med hög heterogenitet ($I^2 = 79$ procent). När man exkluderade studier (sensitivitetsanalys) med lång (>6 dagar) [10, 11] respektive kort [12] vårdtid (<2 dagar) minskade heterogeniteten till måttlig nivå ($I^2 = 50$ procent), och resultatet var inte längre signifikanta.

Sammantaget konkluderade författarna att effekten av hyperton NaCl-lösning var mindre än vad gruppen sett i tidigare metaanalyser och kvaliteten på studierna så låg att författarna inte längre rekommenderar hyperton NaCl-lösning som rutinbehandling.

Brooks et al 2016. Brooks et al [4] jämförde behandling med hyperton NaCl-lösning (3-7-procentig) med behandling med isoton NaCl-lösning (0,9-procentig) eller standardvård. Översikten gav ett viktigt medelvärde av skillnaden i vårdtid (behandling med hyperton NaCl-lösning minus kontrollgrupp) på -0,43 dagar (95KI -0,74 till -0,12), alltså en statistiskt signifikant

»Senare systematiska översikter har ifrågasatt detta ...«

TABELL 1. Systematiska översikter av effekten av hyperton NaCl-lösning på bronkiolit hos spädbarn och små barn.

Referens	Utfallsmått	Inkluderade studier (studiedeltagare), antal	Huvudresultat av hyperton NaCl-lösning ¹ Kvalitetsvärdering enligt författarna	Översiktens kvalitet enligt AMSTAR	Anmärkningar
● Zhang L, et al 2017 [7]	Frekvens av inläggning och vårdtid. Poäng i klinisk skattningsskala	28 (4 195)	Måttligt förkortad vårdtid (-0,41 dagar; 95KI ² -0,75 till -0,07), minskad risk för inläggning, bättre poäng på skattningsskala. Kvaliteten på studierna var alltför låg för att rekommendera behandling som rutin	Hög. Trattdiagram visade inte bias	Översikterna av Brooks et al och Heikkilä och Korppi omnämns inte
● Brooks GC, et al 2016 [4]	Viktat medelvärde av vårdtid och heterogenitet	18 (2 063)	Efter justering för heterogenitet var det ingen skillnad i vårdtid. Interventions- och kontrollgrupperna hade i vissa studier olika sjukdomslängd vid allokering	Måttligt hög	Ny analys av studier i tidigare systematiska översikter
● Heikkilä P, Korppi M 2016 [5]	Vårdtid	10 (1 373)	Ingen skillnad i vårdtid	Måttligt hög	Ny analys av studier från Zhang et al [2], men studier med lång vårdtid och opublicerade studier uteslöts
● Maguire C, et al 2015 [6]	Vårdtid. Poäng i klinisk skattningsskala, frekvens av återinläggning, allvarliga biverkningar	15 (1 922)	Hög heterogenitet; inte stöd för behandling med hyperton NaCl-lösning som rutin	Hög	

¹Vårdtid i dagar för grupp behandlad med hyperton NaCl-lösning minus dito för kontrollgrupp.

²95KI = 95 procents konfidensintervall.

skillnad. Heterogeniteten var stor med $I^2 = 78$ procent och skevt trattdiagram (funnel test), dvs risk för publiceringsbias. När man exkluderade de två studierna med längre medelvårdtid [10, 11] hade kontrollgruppen bara marginellt längre vårdtid med gränsvärde för signifikans (-0,21 dagar; 95KI -0,43-0,02). I vissa studier hade interventionsgruppen >0,5 dagar längre sjukdomsförlopp före behandling än kontrollgruppen. När man justerat för detta såg man ingen signifikant skillnad i vårdtid (+0,02 dagar; 95KI -0,14-0,17).

Författarna drog slutsatsen att den positiva effekten av behandling med hyperton NaCl-lösning i tidigare metaanalyser beror på båda typerna av systematisk bias.

Heikkilä och Korppi 2016. Heikkilä och Korppi [5] gjorde en förnyad metaanalys av data från Zhang et al 2015 [3] men exkluderade tre studier med ovanligt lång vårdtid [10, 11, 13] (två av dem exkluderades även av Zhang et al [7] och Brooks et al [4]) och två studier som ännu inte var publicerade. Resultatet visade på en icke-signifikant minskning av vårdtiden i interventionsgruppen på -0,22 dagar (95KI -0,54-0,10 dagar), vilket motsvarade en minskad vårdtid på 5,3 timmar (95KI -13-2,4 timmar).

Författarna bedömde resultatet som kliniskt irrelevant och behandlingen som ineffektiv.

Maguire et al 2015. En metaanalys av Maguire et al [6] visade att hyperton NaCl-lösning jämfört med isoton NaCl-lösning eller standardvård förkortade vårdtiden med en tredjedels dag (-0,36 dagar; 95KI -0,50 till -0,22 dagar). Vid exklusion av de två studierna med lång vårdtid [10, 11] sjönk heterogeniteten från 78 procent till 23 procent och skillnaden i vårdtid till endast 3,8

timmar med marginell signifikans (95KI 0,2-7,2 timmar).

Slutsatsen blev att översikten varken stöder eller förkastar behandling med hyperton NaCl-lösning.

Randomiserade kontrollerade studier. Två RCT från 2017 respektive 2018 finns inte med i någon av de systematiska översikterna. I den ena studien fick alla barn hyperton (3-procentig) NaCl-lösning men randomiserades till olika sorts nebulisatorer. Studien avbröts i förtid på grund av allvarliga biverkningar hos 4 barn vid inhalationer (akuta andningsbesvär och hypoxemi) [14]. Den andra studien var en dubbelblindad RCT med 189 barn där barnen som fick 3-procentig NaCl-lösning hade klart snabbare tillfrisknande och kortare vårdtid (1,45 dagar) än barnen som fick 0,9-procentig NaCl-lösning (2,35 dagar, $P < 0,001$) [15].

Dessa två studier ger alltså argument både mot och för behandling med hyperton NaCl-lösning.

DISKUSSION

Kvaliteten på de systematiska översikterna är måttligt hög till hög enligt granskning med AMSTAR. De ingående studierna är randomiserade, kontrollerade och oftast dubbelblindade med mycket varierande längd på vårdtid och svårighetsgrad. När man exkluderar studier med anmärkningsvärt lång vårdtid [10, 11] har man inte längre någon signifikant skillnad i vårdtid mellan interventions- och kontrollgrupp.

I några studier hade interventionsgruppen ett längre sjukdomsförlopp vid allokering än kontrollgruppen, dvs interventionsgruppen hade ett kortare förlopp kvar till tillfrisknande än kontrollgruppen, oavsett om man behandlat eller inte. När man har justerat för detta försvinner skillnaden i vårdtid [4]. Lång

vårdtid i de kinesiska studierna berodde troligen på att det krävdes minst 12 timmars symtomfrihet för utskrivning, men vi kan inte utesluta att barnen var sjukare än i de andra studierna.

Zhang et al [7], som utfört den senaste metaanalysen, presenterade översikten av Maguire et al [6] i en tabell men nämnde inte att Maguire et al ansåg att resultaten inte gick att generalisera på grund av hög heterogenitet och att den mest precisa studien och den största studien pekade åt att behandling med hypertont NaCl-lösning inte hade någon effekt. Zhang et al diskuterade inte de senaste översikterna från Brooks [4] och Heikkilä och Korppi [5], som tydde på att hypertont NaCl-lösning inte är till nytta.

De flesta studierna omfattade barn med lindrig till måttligt svår bronkiolit. Resultaten kan inte extrapoleras till svår bronkiolit, som kräver tex CPAP (kontinuerligt positivt luftvägstryck) eller respirator. Vid svår bronkiolit kan man pröva alla tillgängliga behandlingar för att se om de har effekt, men ytterligare studier behövs.

En öppen, randomiserad multicenterstudie har prövats för behandling med hypertont NaCl-lösning mot ingen inhalation. Grupperna har nästan osannolikt lika vårdtider: medianvärde 75,6 timmar för interven-

tion och 75,9 timmar för kontroll [9]. Studien är stor (n = 317), verkar välgjord och bör absolut göras om av andra forskare. Att låta kontrollgruppen vara utan inhalationer gör att studien inte kan vara blindad, men att ha en aktiv placebo som tex retar slemhinnorna till svullnad är missvisande.

KONKLUSION

Sammanfattningsvis var resultaten från originalstudier och systematiska översikter inte helt samstämmiga. När man justerade för heterogenitet fann man inga bevis för att behandling med hypertont NaCl-lösning gav någon kliniskt signifikant minskning av vårdtiden. Ytterligare studier behövs för att studera effekten av behandling med hypertont NaCl-lösning jämfört med inhalationsfria kontroller. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inge Axelsson samarbetar med Linjie Zhang om systematiska översikter över vacciner och inhalationssteroider. Linjie Zhang är huvudförfattare till flera översikter som vi citerar i denna artikel, men Inge Axelsson har inte deltagit i arbetet med dem.

Citera som: *Läkartidningen. 2019;116:FPFF*

REFERENSER

1. Handläggning av RSV-infektioner - behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2015;(26)5:18-25.
2. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, et al. Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(7):CD006458.
3. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Klassen TP, et al. Nebulized hypertonic saline for acute bronchiolitis: a systematic review. *Pediatrics.* 2015;136(4):687-701.
4. Brooks GC, Harrison NW, Ralston LS. Association between hypertonic saline and hospital length of stay in acute viral bronchiolitis. *JAMA Pediatr.* 2016;170(6):577-84.
5. Heikkilä P, Korppi M. Nebulized hypertonic saline inhalations do not shorten hospital stays in infants with bronchiolitis. *Acta Paediatr.* 2016;105:1036-8.
6. Maguire C, Cantrill H, Hind D, et al. Hypertonic saline (HS) for acute bronchiolitis: systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med.* 2015;15:148.
7. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C. Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Review. Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(12):CD006458.
8. Bilaga 6. Mall för kvalitetsgranskning av systematiska översikter enligt AMSTAR. I: Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården och insatser i socialtjänsten. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering; 2016. https://www.sbu.se/globalassets/ebm/metodbok/mall_systematiska_oversikter.pdf
9. Everard LM, Hind D, Ugonna K, et al. Saline in Acute Bronchiolitis RCT and economic evaluation: hypertonic saline in acute bronchiolitis randomised controlled trial and systematic review. *Health Technol Assess.* 2015;19(66):1-130.
10. Luo Z, Liu E, Luo J, et al. Nebulized hypertonic saline/salbutamol solution treatment in hospitalized children with mild to moderate bronchiolitis. *Pediatr Int.* 2010;52(2):199-202.
11. Luo Z, Fu Z, Liu E, et al. Nebulized hypertonic saline treatment in hospitalized children with moderate to severe viral bronchiolitis. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(12):1829-33.
12. Ojha AR, Mathema S, Sah S, et al. A comparative study on use of 3% saline versus 0.9% saline nebulization in children with bronchiolitis. *J Nepal Health Res Counc.* 2014;12(26):39-43.
13. Miraglia Del Giudice M, Saitta F, Leonardi S, et al. Effectiveness of nebulized hypertonic saline and epinephrine in hospitalized infants with bronchiolitis. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2012;25(2):485-91.
14. Carsin A, Sauvaget E, Bresson V, et al. Early halt of a randomized controlled study with 3% hypertonic saline in acute bronchiolitis. *Respiration.* 2017;94(3):251-7.
15. Bashir T, Reddy KV, Ahmed K, et al. Comparative study of hypertonic versus normal saline nebulisation for treating acute bronchiolitis. *J Clin Diagn Res.* 2018;12(6):SC05-8.

SUMMARY

Is inhalation of hypertonic saline for bronchiolitis effective in infants and toddlers?

The first studies of treatment of bronchiolitis in infants and toddlers with inhalation of hypertonic saline showed that the treatment was beneficial but later studies have challenged these results. Here, we review four systematic reviews from 2015-2017 and two more recent studies not included in the reviews. Our conclusions are that in moderately severe bronchiolitis, the benefits of treatment are small or absent and inhalations should not be routine. In severe cases, inhalation of hypertonic saline may be considered but benefits are not proven. Water is an irritant to the lower respiratory tract and saline is therefore doubtful as a placebo. We found only one study with conservative placebo (no inhalation). It showed no benefit of hypertonic NaCl and should be repeated.