

Perorala beta-2-stimulerare vid hosta hos barn?



Malin Seeberg
ST-läkare
Närhälsan Torpavallen vårdcentral

Rapport 2017:20

FoUU-centrum Fyrbodal

Rapport 2017:20

FoU i VGR: <https://www.researchweb.org/is/vgr/project/225721>

Utförd i kurs Vetenskapligt Förhållningssätt
Närhälsan FoU primärvård
FoUU-centrum Fyrbodal

Handledare:

Mogens Bove, Docent
Närhälsan FoU primärvård, Västra Götalandsregionen

Sammanfattning

Denna litteraturstudie syftar till att ta reda på om det finns evidens för användandet av perorala beta-2-stimulerare till barn som söker vårdcentral för hosta i samband med akut luftvägsinfektion. Hosta är ett vanligt symptom vid luftvägsinfektioner och en vanlig sökorsak i primärvården. Efter flera års minskande förskrivning sågs 2016 återigen en ökning av förskrivningen. Resultatet av denna litteraturstudie som inkluderar flera randomiserade placebokontrollerade högkvalitativa studier visar entydigt att perorala beta-2-stimulerare som är behäftade med en del biverkningar helt saknar effekt mot hosta vid icke specificerad akut luftvägsinfektion eller vid bronkiolit. Den ökande förskrivningen senaste året kan inte förklaras utifrån ny medicinsk evidens. Det är således hög tid att fasa ut denna behandlingspolicy.

Nyckelord

Albuterol. Salbutamol. Administration, oral. Child. Infant. Cough. Respiratory Tract Infections. Bronchiolitis.

Introduktion

Behandlingsrekommendationerna för astma är väletablerade och basen för läkemedelsbehandling vid astma är inhalationsbehandling (1). Historiskt fanns beta-2-stimulerare endast att tillgå i peroral form. Inhalatorer visade sig senare ha både gynnsammare effekt på astmasymtom och mindre systemeffekter.

Terapeutiska doser av salbutamol givet som oral lösning ger en pulsstegring och blodtrycksstegring som inte ses vid motsvarande inhalation (2). Idag har beta-2-stimulerare i inhalationsform helt och hållet ersatt den perorala varianten vid behandling av astma och perorala beta-2-stimulerare omnämns inte längre i våra nationella riktlinjer (1).

Efter att Bricanyl (terbutalin) som oral lösning avregistrerades i Sverige 2016 finns perorala beta-2-stimulerare endast att förskriva i form av Ventoline (salbutamol). Indikationen i FASS är symtomlindring av bronkkonstriktion vid astma och KOL hos vuxna och barn från 2 års ålder. Den rekommenderade doseringen är 0,1-0,2 mg/kg givet var 8:e timma.

Det finns en risk att små barn oavsiktligt får i sig stora mängder av ett flytande läkemedel. Även om allvarliga förgiftningar är ovanliga kan överdosering av oral lösning salbutamol orsaka hypokalemi, takykardi och agitation (3).

En sökning i Socialstyrelsens statistikdatabas för ATC-kod R03CC02 Salbutamol gav 22937 uthämtade recept på apotek i Sverige 2016 vilket motsvarar 218 502 definierade dygnsdoser (DDD). Den största andelen uthämtade recept (75 %) var till åldersgruppen 0-9 år. Totalt sett ses en nedåtgående trend där antalet uthämtade recept har halverats de senaste 10 åren. Dock såg man under 2016 återigen en ökning av uthämtade recept med 28 % jämfört med året innan (4).

I den kliniska vardagen ser man ibland att perorala beta-2-stimulerare förskrivs som symtomlindring vid akut hosta företrädesvis till barn. Sannolikt är det på den indikationen som majoriteten av recepten skrivs idag. SBU konstaterar i en nyligen publicerad översikt att perorala beta-2-stimulerare inte bör användas som behandling vid akut hosta hos barn över 2 år (5).

Hosta är ett vanligt symptom vid luftvägsinfektioner. För barn upp i skolåldern anses upp till 10 luftvägsinfektioner per år som normalt. Hosta i samband med luftvägsinfektion pågår normalt i 2 veckor. 90 % av barnen är fria från hosta efter 3 veckor. Hosta som pågår längre än 4 veckor betecknas som kronisk och ska föranleda vidare utredning. Astma är den vanligaste orsaken till kronisk hosta hos barn (5, 6, 7).

Vanliga orsaker till akut hosta är övre luftvägsinfektioner, laryngit, bronkit, bronkiolit och pneumoni (6). Både bronkiolit och obstruktiv bronkit kan orsaka andningssvårigheter med pipande, väsande andning hos barn s.k. "wheezing". Bronkiolit drabbar de minsta barnen och associeras oftare med RS-virus (respiratoriskt syncytial virus) medan obstruktiv bronkit oftare orsakas av

rhinovirus och kan kopplas till barnastma. Definitionen av bronkiolit varierar globalt. I den nordamerikanska litteraturen används termen bronkiolit för "wheezing" hos barn <24 månader medan definitionen i Europa begränsas till första episoden av "wheezing" hos barn <12 månader. Detta innebär att bronkiolit och obstruktiv bronkit överlappar varandra i kliniska studier (8).

Syfte

Att ta reda på om det finns evidens för användandet av perorala beta-2-stimulerare till i övrigt lungfriska barn som söker vårdcentral för hosta i samband med akut luftvägsinfektion.

Metod

En litteratursökning gjordes i PubMed i februari 2017 med en begränsning till engelska. Följande söksträng användes: (((("oral albuterol") OR "oral salbutamol")) AND ((child*) OR infant*)) AND (((((((cough) OR laryngitis) OR bronchitis) OR bronchiolitis) OR wheezing bronchitis) OR asthma) OR respiratory tract infections). Sökningen gav 38 träffar varav 5 bedömdes relevanta. Referenslistorna till dessa artiklar lästes igenom i sin tur men gav inga ytterligare artiklar som var relevanta för ämnet.

Resultat

Den nordamerikanska beteckningen för salbutamol är albuterol. I redogörelsen för artiklarna kommer enbart beteckningen salbutamol att användas.

I en RCT-studie från USA DW Bernard et al (9) inkluderades 59 barn i åldrarna 1-10 år utan astmadiagnos som sökte primärt för hosta som pågått under maximalt 14 dagar. Barnen rekryterades från en pediatrik akutmottagning och en primärvårdsmottagning. Exklusionskriterier var en andningsfrekvens ≥ 35 /min, förekomst av ronki, rassel eller stridor. Barnen randomiserades till behandling med oral lösning salbutamol i doseringen 0,1 mg/kg/dos eller placebo givet var 8:e timma i 7 dagar. Författarnas hypotes var att akut hosta som är av den svårighetsgrad att föräldrarna söker läkare kan stå för en mild variant av astma och således kan man förvänta sig att hostan svarar på behandling som är effektiv vid astma. Resultatet visade ingen skillnad i hostans intensitet eller duration mellan de båda grupperna men man såg skakningar och tremor hos 5 av barnen som fick salbutamol ($p=0,05$). Ett av dessa barn avbröt studien i förtid på grund av skakningarna.

I resterande fyra arbeten studerades effekten av oral lösning salbutamol vid bronkiolit. I samtliga studier definierades bronkiolit som en förstagångsepisod av "wheezing".

I en indisk RCT-studie av Pankaj Gupta et al (10) inkluderades 140 barn under 1 års ålder med mild bronkiolit. Barnen rekryterades från en pediatrik s.k. "outpatient department" och randomiserades till behandling med peroralt salbutamol i doseringen 0,1 mg/kg/dos eller placebo givet 3 gånger dagligen till symtomfrihet, dock högst i 7 dagar. Tid till symtomfrihet var snarlik i bägge grupperna; 6 dagar för salbutamol respektive 5 dagar för placebo ($p=0,21$). Duration av hosta var identisk i grupperna; 4,9 dagar ($p=0,36$). Man noterade också att 5 barn i salbutamolgruppen fick skakningar men inga barn i placebogruppen.

I en kanadensisk RCT-studie av Hema Patel et al (11) jämfördes peroralt salbutamol med placebo vid mild till måttlig bronkiolit hos 129 barn under 1 års ålder som sökte till akutmottagning. Även här gavs salbutamol i doseringen 0,1 mg/kg/dos 3 gånger dagligen till symtomfrihet dock högst i 7 dagar. Tid till symtomfrihet var 9 dagar för salbutamol och 8 dagar för placebo ($p=0,30$). Man såg ingen signifikant skillnad avseende hostans duration ($p=0,29$). Mediantiden under vilken skakningar noterades var 0 (0-2) dagar för salbutamol och 0 (0) för placebo. Ett barn som fick salbutamol avbröt studien på grund av skakningar och tremor.

I en turkisk studie av Reha Cengizlier et al (12) jämfördes peroralt ($n=11$) med inhalerat ($n=12$) salbutamol och dessa jämfördes i sin tur med en kontrollgrupp ($n=8$) utan bronkdilaterande behandling. I studien ingick 31 barn i åldrarna 6-24 månader som vårdades inläggande för akut bronkiolit. Doseringen av peroralt

salbutamol var 0,1 mg/kg/dos och gavs 4 gånger dagligen. Sjukdomens svårighetsgrad graderades utifrån barnets allmäntillstånd, andningsfrekvens samt förekomst av indragningar och pipande andning. Man såg ingen skillnad mellan de aktiva behandlingarna eller mellan dessa jämfört med kontrollgruppen beträffande sjukdomsförlopp ($p>0,05$) eller vårdtidens längd ($p>0,05$). Man undersökte inte hosta specifikt i den här studien.

I en amerikansk RCT-studie av Gadowski et al (13) undersöktes den kortsiktiga behandlingseffekten vid akut bronkiolit. 88 barn under 15 månaders ålder rekryterades från en akutmottagning och en s.k. "outpatient clinic". Randomisering skedde till behandling med inhalerat salbutamol, inhalerat koksalt, peroralt salbutamol ($n=19$) eller peroralt placebo ($n=24$). Oral lösning salbutamol gavs i en dos om 0,15 mg/kg. Utvärdering skedde efter 30 och 60 min genom att mäta andningsfrekvens, hjärtfrekvens, syremättnad, vakenhetstillstånd och en sammanvägning av sjukdomens allvarlighetsgrad. Man fann ingen signifikant skillnad för något av utfallsmåtten fränsett att hjärtfrekvensen ökade hos gruppen som fick peroralt salbutamol ($p=0,005$).

Diskussion

I denna litteraturstudie inkluderades fem artiklar som med rimlig vetenskaplig stringens undersökte min frågeställning. Ingen sökbegränsning gjordes bakåt i tiden och majoriteten av de inkluderade artiklarna är äldre än 10 år. Eftersom få nya studier fanns som var relevanta för ämnet valde jag att inkludera samtliga artiklar oavsett ålder.

Vill man fastställa en kausal behandlingseffekt av exempelvis en farmakologisk behandling krävs ytterst en och helst flera placebokontrollerade studier. Fyra (9, 10, 11, 13) av de fem studierna uppfyllde detta krav och kan således anses representera en hög grad av evidens.

Den studie som bäst besvarade min fråga var den av DW Bernard et al (9) eftersom urvalet med barn 1-10 år med förkylningssymtom utan tecken till engagemang av de nedre luftvägarna motsvarar majoriteten av barn som söker vårdcentral för hosta. Studien kunde inte visa att salbutamol som oral lösning hade effekt på hostans intensitet eller duration. Även om det funnits en hostlindrande effekt av salbutamol som studien inte lyckades påvisa (d.v.s. typ II fel) är det osannolikt att den effekten skulle varit stor. Den eventuella lilla behandlingsvinsten skall i så fall vägas mot frekvensen av skakningar och tremor. Denna studie talar för att man som läkare inte behöver överväga en astmatisk komponent hos barn som söker vårdcentral primärt för hosta i samband med luftvägsinfektion och att den akuta hostan triggas av andra faktorer än bronkkonstriktion. Denna slutsats ligger också i linje med SBU:s rekommendation att perorala beta-2-stimulerare inte bör användas som behandling vid akut hosta hos barn över 2 år (5).

Vad gäller effekten vid bronkiolit talar samtliga studier för att perorala beta-2-stimulerare inte är effektiva. I två studier (12, 13) var materialet litet och man undersökte inte hosta specifikt. Det är rimligt att tro att hosta ändå förekom och att det fanns en korrelation till sjukdomsförloppet i övrigt. Eftersom dessa båda studier inkluderade barn äldre än 12 månader kan man konstatera att det definitionsmässigt fanns en överlappning med obstruktiv bronkit. En studie (12) inkluderade enbart ineliggande patienter som inte är representativa för primärvården vilket gör studien mindre relevant för arbetet på vårdcentral. Resultatet från denna studie låg dock i linje med övriga studier. I en studie (13) var uppföljningen mycket kort och man kan fundera på om 60 min verkligen är tillräckligt för att peroralt salbutamol ska hinna absorberas och uppnå optimal serumkoncentration. För att inte missa en eventuell positiv behandlingseffekt hade man kunnat tänka sig en längre uppföljning.

Sammanfattningsvis finns flera studier som med hög grad av evidens visar att peroralt salbutamol inte är överlägset placebo vid bronkiolit. En studie med hög grad av evidens talar för att peroralt salbutamol inte heller är effektivt mot hosta vid icke specificerad akut luftvägsinfektion. Perorala beta-2-stimulerare omnämns inte i våra nationella riktlinjer för behandling av astma (1) och rekommenderas inte vid hosta i samband med luftvägsinfektioner (5). I praxis är det dock inte ovanligt att det skrivs ut och förskrivningssiffror visar att användningen är betydlig. Detta kan botten i att det saknas kunskap om evidensläget vilket i sin tur kan bero på att läkare inte hinner eller vet hur de ska söka efter och evidensgradera artiklar. Vetenskaplig uppdatering är ett viktigt arbete som kanske inte alltid prioriteras lika högt som kraven på tillgänglighet och produktion av sjukvårdens beslutsfattare som i många fall själva saknar utbildning i evidensbaserad medicin. Det är hur som helst anmärkningsvärt att en så pass utbredd förskrivning inte har gett upphov till fler RCT-studier särskilt i den aktuella patientgruppen i primärvården. Det är ofta enklare att göra studier inom organspecialiserad vård på väldefinierade patientgrupper såsom astmatiker. Likväl ska studier göras i den population och "setting" där behandlingen används.

Konklusion/slutsats

Evidensen för användandet av perorala beta-2-stimulerare till i övrigt lungfriska barn som söker vårdcentral för hosta i samband med akut luftvägsinfektion är obefintlig. Detta bör få konsekvensen att det är hög tid att fasa ut denna behandlingspolicy. Man kan med gott samvete avvisa ett önskemål från föräldrarna om att erhålla denna behandling. Frånvaro av effekt bör vara ett tillräckligt argument till vilket ska adderas risken för biverkningar.

Referenser

1. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård vid astma och KOL – Stöd för styrning och ledning. Falun: Socialstyrelsen, 2015. ISBN 978-91-7555-348-1.
2. Francis PW, Krastins IR, Levison H. Oral and inhaled salbutamol in the prevention of exercise-induced bronchospasm. *Pediatrics*. 1980 Jul;66(1):103-8.
3. Glatstein MM, Rimon A, Koren L, et al. Unintentional oral beta agonist overdose: case report and review of the literature. *Am J Ther*. 2013 May-Jun;20(3):311-4. doi: 10.1097/MJT.0b013e3182002f2d. Review.
4. Socialstyrelsens statistikdatabas för läkemedel. URL: <http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/lakemedel> (åtkomst 2017-04-24)
5. SBU. Behandling av luftvägsinfektioner hos barn med läkemedel och andra preparat. En kartläggning av systematiska översikter. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2016. SBU-rapport nr 251. ISBN 978-91-85413-94-2.
6. Lindberg T, Lagercrantz H. *Barmedicin*. 3:e upplagan. Denmark: Studentlitteratur; 2007. p. 231-242.
7. Hay AD, Wilson AD. The natural history of acute cough in children aged 0 to 4 years in primary care: a systematic review. *Br J Gen Pract* 2002;52:401-9.
8. Tapiainen T, Aittoniemi J, Immonen J, et al. Finnish guidelines for the treatment of laryngitis, wheezing bronchitis and bronchiolitis in children. *Acta Paediatr*. 2016 Jan;105(1):44-9. doi: 10.1111/apa.13162. Epub 2015 Nov 6.
9. Bernard DW, Goepf JG, Duggan AK, et al. Is oral albuterol effective for acute cough in non-asthmatic children? *Acta Paediatr*. 1999 Apr;88(4):465-7.
10. Gupta P, Aggarwal A, Gupta P, et al. Oral salbutamol for symptomatic relief in mild bronchiolitis a double blind randomized placebo controlled trial. *Indian Pediatr*. 2008 Jul;45(7):547-53.
11. Patel H, Gouin S, Platt RW. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral albuterol in infants with mild-to-moderate acute viral bronchiolitis. *J Pediatr*. 2003 May;142(5):509-14.
12. Cengizlier R, Saraçlar Y, Adalioğlu G, et al. Effect of oral and inhaled salbutamol in infants with bronchiolitis. *Acta Paediatr Jpn*. 1997 Feb;39(1):61-3.
13. Gadomski AM, Lichenstein R, Horton L, et al. Efficacy of albuterol in the management of bronchiolitis. *Pediatrics*. 1994 Jun;93(6 Pt 1):907-12

Närhälsan

Närhälsan FoU primärvård, FoUU-centrum Fyrbodal,
Vänerparken 15, 462 35 Vänersborg
Hemsida: www.narhalsan.se/fou-fyrbodal