

1 Intraveneus salbutamol bij acuut astma

2 Uitgangsvraag

- 3 • Welke behandeling met intraveneus (i.v.) salbutamol is geïndiceerd voor kinderen met een status
- 4 astmaticus in de tweede lijn?
- 5 • Is salbutamol i.v. tot 1 µg/kg/min veilig in een algemeen ziekenhuis?

6 P: Kinderen (1-18 jaar) met een status astmaticus in de tweede lijn

7 I: Behandeling met salbutamol i.v. (incl. verschillende doseringen, oplaaddosis en verschillende

8 manieren van ophogen)

9 C: Geen behandeling met salbutamol i.v. (of vergelijk met andere dosering, geen oplaaddosis)

10 O: Beademingsbehoefte, duur van de zuurstofbehoefte, symptomen (astmascore), ziekenhuisopname,

11 intensive care opname, duur v.d. ziekenhuisopname (length of stay), bijwerkingen (hypokaliëmie;

12 hartritmestoornissen, adverse events), complicaties

13 Achtergrond

14 Bij een kind met een status astmaticus is het van belang om snel veilig te kunnen handelen als de

15 behandeling met zeer frequente luchtwegverwijding via continue inhalatie (nog) niet tot voldoende klinische

16 verbetering leidt. De huidige richtlijn acuut astma voorziet onvoldoende in antwoorden op de volgende

17 klinisch relevante vragen:

- 18 - Wat is een effectieve start dosering van salbutamol i.v. en met welke dosering kan veilig en effectief
- 19 worden opgehoogd;
- 20 - Is een oplaaddosis/bolus nodig en moet deze altijd gevolgd worden door continue salbutamol infusie?
- 21 - In de praktijk betekent het starten van salbutamol i.v. in veel gevallen ook een overplaatsing naar een
- 22 kinder-intensive-care afdeling. Of kan salbutamol i.v. tot een bepaalde dosering veilig op een medium
- 23 care toegediend worden?
- 24 - Moeten salbutamol vernevelingen gestopt worden tijdens salbutamol i.v.?
- 25 - Welke bijwerkingen zijn te verwachten en wat is de kans daarop?

26 Methode

27 Systematische review

28 Voor het beantwoorden van deze vraag is een systematische review van de literatuur uitgevoerd.

29 Zoekstrategie en selectie van de literatuur

30 Voor het beantwoorden van deze uitgangsvraag is op 5 april 2019 gezocht in Medline en Embase (search

31 strategie zie [bijlage 1](#)). De literatuur is vervolgens geselecteerd op onderwerp (sluit het artikel qua patiënten,

32 interventies, controle en uitkomstmaten aan bij de uitgangsvraag?), studiekekenmerken (ten minste

33 systematisch opgezet onderzoek) en artikeleigenschappen (abstract aanwezig, artikel in volledige tekst

34 verkrijgbaar in Nederland, gepubliceerd in Nederlandse, Engelse of Duitse taal). De literatuurselectie is

35 weergegeven in [bijlage 2](#). De eerste ronde literatuurselectie gebeurde op basis van de abstracts, waarna van

36 15 artikelen de volledige tekst werd bestudeerd. Daarvan bleken 5 artikelen geschikt voor beantwoording

37 van de uitgangsvraag.(1-5) Bij een update van de search in juni 2020 werden 9 artikelen aanvullende

38 gescreend op abstract. Geen daarvan voldeed aan de selectiecriteria.

39 Resultaten

40 Travers et al. publiceerden 2 Cochrane systematische reviews.(4, 5) In de review waarin het effect van

41 intraveneuze beta-2-agonisten als toevoeging aan inhalatie van beta-2-agonisten werd onderzocht, werd

42 m.b.t. kinderen en behandeling met salbutamol i.v. slechts één RCT geïnccludeerd,(4) namelijk die van

43 Browne et al. uit 1997.(1) Er is daarom besloten de betreffende Cochrane review niet te gebruiken en

44 gebruik te maken van de primaire studie van Browne et al. De tweede Cochrane review van Travers et al.
45 vergeleek salbutamol i.v. met continue toediening van aminofylline.(4) In dit onderzoek werden 2 RCT's
46 geïncludeerd met 18 en 44 patiënten, waaronder de studie van Roberts et al. die ook in de literatuurselectie
47 zit.(3) In deze review werd gekeken naar ziekenhuisopname, duur v.d. ziekenhuisopname, ernst
48 astma/klinische score en bijwerkingen. Browne et al. publiceerden in 1997 een dubbelblind
49 placebogecontroleerde RCT onder 29 kinderen met acuut ernstig astma op de SEH, waarin zij een eenmalige
50 bolus 15 µg/kg salbutamol i.v. vergeleken met placebo, toegevoegd aan salbutamol verneveling en
51 corticosteroïden i.v.. Daarbij werd gekeken naar matig tot ernstig astma na 2 uur, zuurstofbehoefte na 2 uur
52 en bijwerkingen. Een tweede dubbelblind placebogecontroleerde RCT van Browne et al. uit 2002 includeerde
53 55 kinderen met acuut ernstig astma op de SEH.(2) In dit onderzoek werd 15 µg/kg salbutamol i.v.
54 vergeleken met 250 µg verneveld ipratropium en met de combinatie van beide middelen, waarbij werd
55 gekeken naar de tijd tot ontslag uit het ziekenhuis, hersteltijd (zuurstofbehoefte na 12 uur) en bijwerkingen.
56 In het onderzoek van Roberts et al. ten slotte onder 44 kinderen met acuut ernstig astma werd een
57 eenmalige bolus salbutamol i.v. vergeleken met een continu aminofylline infuus, waarbij werd gekeken naar
58 ernst van het astma (Asthma Severity Score), zuurstofbehoefte, duur v.d. ziekenhuisopname en
59 bijwerkingen.(3)

60 Een tabel met studiekarakteristieken is opgenomen in [bijlage 3](#).

61 [Kwaliteit van bewijs](#)

62 Een GRADE Evidence Profile is opgenomen in [bijlage 4](#).

63 Voor een aantal van de tevoren benoemde uitkomstmaten werden geen resultaten gevonden (beademing,
64 ziekenhuisopname, intensive-care opname). Hiervan kon uiteraard de kwaliteit van het bewijs niet bepaald
65 worden. Voor de overige uitkomstmaten was de kwaliteit van bewijs zeer laag, vanwege de volgende
66 factoren:

- 67 - Er lijkt in de geïncludeerde onderzoeken sprake van selectieve rapportage (risk of bias).
- 68 - Er is bij de uitkomstmaten duur zuurstofbehoefte en duur ziekenhuisopname geen sprake van vergelijking
69 met 'geen salbutamol', maar van vergelijking met andere behandelingen (indirectheid).
- 70 - Er is sprake van grote onnauwkeurigheid (imprecisie) van de resultaten bij alle uitkomstmaten, vanwege
71 een beperkt aantal patiënten in de studies.

72 [Effecten](#)

73 Voor de uitkomstmaten beademing, ziekenhuisopname en intensive-care opname zijn geen resultaten
74 beschikbaar. Voor de overige gekozen uitkomstmaten worden onderstaand de resultaten beschreven:

- 75 - Duur zuurstofbehoefte: in het onderzoek van Roberts et al. onder 44 kinderen hadden kinderen in de
76 aminofyllinegroep gemiddeld 10,8 uur korter zuurstofbehoefte dan kinderen in de salbutamol i.v.-groep
77 (MD: -10,8; 95%BI: -15 tot -6).(3) In de studie van Browne et al. uit 1997 onder 29 kinderen werd gekeken
78 naar zuurstofbehoefte na 2 uur.(1) In de groep kinderen die met salbutamol i.v. werd behandeld waren
79 2/14 kinderen nog afhankelijk van zuurstoftoediening. In de groep die met een placebo werd behandeld
80 waren 8/15 kinderen nog afhankelijk van zuurstof. Het relatief risico was 0,27 (95%BI: 0,07-1,05). In de
81 studie van Browne et al. onder 55 kinderen werd gekeken naar zuurstofbehoefte na 12 uur.(2) In de
82 groep kinderen die werden behandeld met salbutamol i.v. hadden 2/21 kinderen nog zuurstofbehoefte;
83 in de groep kinderen die werden behandeld met ipratropium verneveling hadden 11/19 kinderen nog
84 zuurstofbehoefte, en in de groep kinderen die met zowel salbutamol i.v. als ipratropium verneveling
85 werden behandeld was dat 3/15. Bij vergelijking van de combinatie salbutamol i.v. + ipratropium
86 verneveling met ipratropium alleen was het RR 0,35 (95%BI: 0,12-1,02).
- 87 - Symptomen: in het onderzoek van Browne et al. uit 1997 hadden 5/14 kinderen in de salbutamol i.v.-
88 groep nog symptomen van matig tot ernstig astma; in de placebogroep waren dit 14/15 kinderen. De
89 odds ratio (OR) was 16,7 (95%BI: 2,3-121,0)(1)

- 90 - Duur ziekenhuisopname: in het onderzoek van Browne et al. werd gekeken naar de duur van de
 91 ziekenhuisopname.(2) In de groep kinderen die met salbutamol i.v. werd behandeld was de gemiddelde
 92 opnameduur 48,3 uur (sd 3,8); in de groep kinderen met ipratropium verneveling werd behandeld was dit
 93 76,3 uur (sd 8,2) en in de groep kinderen die met zowel salbutamol i.v. als ipratropium werd behandeld
 94 was de opnameduur gemiddeld 57,6 uur (sd 12,0) Bij vergelijking van de combinatie salbutamol i.v. +
 95 ipratropium verneveling met ipratropium alleen was het gemiddelde verschil 18,7 uur (95%BI: 11,6 tot
 96 25,8).
- 97 - Bijwerkingen: in de placebogecontroleerde studie van Browne et al. uit 1997 werden geen absolute
 98 getallen vermeld qua bijwerkingen. Wel staat vermeld dat er geen significante verschillen in bijwerkingen
 99 waren, behalve voor tremor, dat in de salbutamolgroep meer voorkwam (1). Er werden geen verschillen
 100 in verandering van plasmaspiegels voor Kalium en glucose na 1 uur tussen salbutamol i.v. en placebo
 101 gevonden (1).

102 Conclusies

	<p>Het is niet bekend of behandeling van kinderen met een status astmaticus in de tweede lijn met salbutamol i.v. (continu of oplaaddosis) geassocieerd is met minder beademing, ziekenhuisopname en intensive-care opname.</p> <p>Het is niet bekend of continue salbutamol i.v. toediening effectief is bij kinderen met een status astmaticus voor wat betreft beademingsbehoefte, duur van de zuurstofbehoefte, symptomen (astmascore), ziekenhuisopname, intensive care opname, duur v.d. ziekenhuisopname (length of stay), bijwerkingen (hypokaliëmie; hartritmestoornissen) en complicaties.</p>
--	--

103

⊕○○○ ZEER LAAG	<p>Er lijkt geen effect op de <u>zuurstofbehoefte</u> bij gebruik van eenmalig salbutamol i.v. in vergelijking met geen gebruik van salbutamol i.v. als toevoeging aan verneveling bij kinderen met een status astmaticus in de tweede lijn.</p> <p><i>Browne, 1997; Browne, 2002; Roberts, 2003(1-3)</i></p>
----------------------	---

104

⊕○○○ ZEER LAAG	<p>Toevoeging van een eenmalige bolus salbutamol i.v. aan salbutamol verneveling in vergelijking met geen toevoeging van salbutamol i.v. aan salbutamol verneveling leidt mogelijk tot minder <u>symptomen van matig tot ernstig astma na 2 uur</u> bij kinderen met een status astmaticus in de tweede lijn.</p> <p><i>Browne, 1997(1)</i></p>
----------------------	---

105

⊕○○○ ZEER LAAG	<p>Er is mogelijk een verschil in <u>opnameduur</u> bij gebruik van een eenmalige bolus salbutamol i.v. in vergelijking met geen gebruik van salbutamol i.v. door kinderen met een status astmaticus in de tweede lijn.</p> <p><i>Browne, 2002(2)</i></p>
----------------------	---

106

⊕○○○ ZEER LAAG	<p>Gebruik van eenmalig salbutamol i.v. door kinderen met een status astmaticus in de tweede lijn lijkt niet geassocieerd te zijn met het optreden van ernstige <u>bijwerkingen</u>.</p> <p><i>Browne, 1997(1)</i></p>
----------------------	--

107

Algehele kwaliteit van bewijs: ZEER LAAG	
--	--

108 Van bewijs naar aanbeveling

109 Voor de uitkomstmaten ziekenhuisopname, intensive-care opname en beademing werden geen studies van
110 voldoende bewijs geselecteerd. Voor de andere uitkomstmaten was de algehele kwaliteit van bewijs van de
111 geselecteerde studies zeer laag ten gevolge van risk of bias, vergelijking met ander medicijn dan placebo en
112 kleine aantallen patiënten. Er werden alleen studies gevonden die betrekking hadden op een eenmalige
113 bolus salbutamol i.v.

114 Vanuit professioneel perspectief is veiligheid bij een acuut bedreigende aandoening zoals status astmaticus
115 een essentiële factor om te waarborgen bij behandeling. Dit draagt bij aan de afweging om in de praktijk van
116 de acute opvang van (continue) inhalatie of verneveling met salbutamol, *bij onvoldoende effect*, een
117 intraveneuze toegang te verschaffen en de behandeling aan te vullen met intraveneuze medicatie.
118 De eerste stap is dan magnesiumsulfaat i.v.; voor de aanbeveling over magnesiumsulfaat i.v. verwijzen we
119 hier naar de separate evidence review.

120 Uit de gevonden literatuur werden geen *ernstige* bijwerkingen gerapporteerd. Uit niet gepubliceerde data
121 van een Nederlandse retrospectieve multicenter studie (data zijn gedeeld met de werkgroep door de
122 kinderintensivist uit de werkgroep) naar veiligheid en bijwerkingen van salbutamol i.v. bij kinderen met
123 status astmaticus lijkt de kans op ernstige bijwerkingen (m.n. hyperglycemie met noodzaak voor insuline i.v.
124 en hypokaliëmie in combinatie met hartritmestoornissen) bij lagere doseringen salbutamol klein.
125 Hypokaliëmie lijkt in de praktijk niet in de eerste uren van behandeling voor te komen en kan ook bij continu
126 vernevelen met salbutamol ontstaan. De werkgroep adviseert minimale eisen waaronder salbutamol i.v. in
127 een algemeen ziekenhuis kan worden toegediend, namelijk monitoring met hartfrequentie en
128 zuurstofsaturatie, monitoring van serumkalium, aanwezigheid van een toegerust team, ervaren en
129 geschoold in acute opvang van status astmaticus. Het lijkt de werkgroep veilig, om tot een dosering van 1,0
130 µg/kg/min salbutamol i.v. onder monitorbewaking *buiten* een IC-setting toe te dienen. Dit is ook een
131 gebruikelijke praktijk in andere Europese landen.(6, 7) Bij het starten van salbutamol i.v. wordt ten minste de
132 regionale kinderintensivist geïnformeerd. Als voorwaarden om de patiënt (nog) niet over te plaatsen naar de
133 kinderintensive-care adviseert de werkgroep dat er een duidelijke klinische verbetering zichtbaar moet zijn
134 binnen 1 uur na starten van salbutamol i.v. en dat salbutamol i.v. maximaal 24 uur gegeven mag worden.

135 Vanuit patiëntperspectief is het voorkómen van een opname op de kinderintensive-care gewenst, mits dat
136 veilig kan, omdat het vaak een acute, stressvolle overplaatsing betekent. Daarbij is de kans op herbeleving
137 en post traumatische stress na een IC-opname aanzienlijk vergroot. Opnameduur en wel of niet intraveneus
138 behandelen zijn eveneens belangrijke criteria voor de patiënt en ouders.

139 De geselecteerde literatuur toont de werkzaamheid van een eenmalige bolus salbutamol i.v. Er werd geen
140 literatuur gevonden m.b.t. verschillende doseringsregimes (continu i.v. en stappen in ophogen). De dosering
141 van de bolus salbutamol i.v. die werd gegeven, was 15 µg/kg in 10 min (loopstand = 1.5 µg/kg/min). In de
142 Nederlandse situatie is sinds de Richtlijn acuut astma, opvang in het eerste uur, ervaring met toediening van
143 salbutamol continu i.v. in een vaststaand doseringsschema. Onder andere in een Nederlandse
144 farmacokinetische studie blijkt dat de gemeten bloedspiegels van salbutamol zonder oplaaddosis flink
145 kunnen variëren.(8) De werkgroep kiest er vanwege de ervaring sinds de vorige richtlijn voor om de voorkeur
146 uit te spreken voor continue toediening van salbutamol i.v. en de toediening van een eenmalige bolus niet te
147 adviseren.

148 Gezien de snelle beschikbaarheid en werking bij i.v. toediening van salbutamol, lijkt op logische gronden het
149 ophogen in stappen totdat de gewenste werking is ingetreden, de voor de hand liggende keuze. Afhankelijk
150 van de inschatting van de behandelaar kan het in een acute setting nodig zijn om versneld op te hogen.

151 Doseringsschema:

152 De startdosering van salbutamol i.v. is 0,1 µg /kg/min. Op geleide van de kliniek en tachycardie wordt dit per
153 10 minuten opgehoogd volgens het volgende schema:

- 154 • 0,1-0,5 µg /kg/min: 0,1 µg/kg/min/stap (onder strikte voorwaarden in een algemeen ziekenhuis te geven)
- 155 • 0,5-1,0 µg /kg/min: 0,2 µg/kg/min/stap (onder strikte voorwaarden in een algemeen ziekenhuis te geven)
- 156 • 1,0-10 µg /kg/min: 0,5 µg/kg/min/stap (uitsluitend op de PICU)

157 De aanbevolen dosering dient in het algemeen niet de aanbevolen dosering voor volwassenen (20 µg/min)
158 te overschrijden. In de praktijk is dit in een algemeen ziekenhuis vooral van belang bij een patiënt die
159 zwaarder is dan 20 kg.

160 In de praktijk van de acute opvang is het belangrijk dat systemische corticosteroïden tijdig gegeven worden
161 bij patiënten die onvoldoende verbeteren op luchtwegverwijding alléén.

162 Aanbevelingen

163 Salbutamol i.v. moet worden overwogen als continue inhalatie met salbutamol geen of onvoldoende effect
164 heeft.

165 De werkgroep adviseert om salbutamol i.v. in een continue dosering te geven volgens onderstaand
166 doseringsschema:

167 De startdosering van salbutamol i.v. is 0,1 µg /kg/min. Op geleide van de kliniek en tachycardie wordt dit per
168 10 minuten opgehoogd volgens het volgende schema:

- 169 • 0,1-0,5 µg /kg/min: 0,1 µg/kg/min/stap (onder strikte voorwaarden in een algemeen ziekenhuis te geven)
- 170 • 0,5-1,0 µg /kg/min: 0,2 µg/kg/min/stap (onder strikte voorwaarden in een algemeen ziekenhuis te geven)
- 171 • 1,0-10 µg /kg/min: 0,5 µg/kg/min/stap (uitsluitend op de PICU)

172 De aanbevolen dosering dient in het algemeen niet de aanbevolen dosering voor volwassenen (20 µg/min)
173 te overschrijden. In de praktijk is dit in een algemeen ziekenhuis vooral van belang bij een patiënt die
174 zwaarder is dan 20 kg.

175 De voorwaarden waaronder salbutamol i.v. in een algemeen ziekenhuis veilig kan worden gegeven zijn:

- 176 • monitoring met hartfrequentie en zuurstofsaturatie
- 177 • monitoring serumkalium
- 178 • aanwezigheid van een toegerust team, ervaren en geschoold in acute opvang van status astmaticus
- 179 • maximale dosering 1,0 µg /kg/min en ≤ 20 µg/min
- 180 • duidelijke klinische verbetering binnen 1 uur na start
- 181 • maximale behandelduur 24 uur

182

183 Bijlage 1. Zoekstrategie

184 Medline

185 Database: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to April 05, 2019>

186 Search Strategy:

187 -----
188 1 "asthma zoekacties april 2019".ti. (0)
189 2 exp Asthma/ (122293)
190 3 exp Bronchial Spasm/ (4275)
191 4 asthma\$.mp. (170072)
192 5 wheez\$.mp. (12896)
193 6 bronchospas\$.mp. (5295)
194 7 (bronch\$ adj3 spas\$).mp. (4619)
195 8 bronchoconstrict\$.mp. (11277)
196 9 (bronch\$ adj3 constrict\$).mp. (697)
197 10 airway\$ inflammation\$.mp. (13948)
198 11 or/2-10 (187530)
199 12 "P voor asthma".ti. (0)
200 13 (status adj2 asthmatic*).tw. (1357)
201 14 (status adj2 asthmatic*).kf. (46)
202 15 "asthma exacerbation".kw. (117)
203 16 (status adj2 asthmatic*).ti. (921)
204 17 (child??? or childhood or infant* or p?ediatr* or perinat* or neonat* or newborn* or infan* or boy? or
205 girl? or kid? or schoolage* or juvenil* or adolescen* or toddler?).tw. (2184768)
206 18 (child??? or childhood or infant* or p?ediatr* or perinat* or neonat* or newborn* or infan* or boy? or
207 girl? or kid? or schoolage* or juvenil* or adolescen* or toddler?).kf. (263466)
208 19 exp Child/ (1819952)
209 20 exp infant/ (1092151)
210 21 "Adolescent"/ (1923475)
211 22 17 or 18 or 19 or 20 or 21 (4037996)
212 23 exp Status Asthmaticus/ (1220)
213 24 11 or 23 (187530)
214 25 (dutch or english or german or french).la. (26454068)
215 26 22 and 24 and 25 (61904)
216 27 exp Magnesium Sulfate/ (4971)
217 28 (magnesium adj2 sul??ate).tw. (5106)
218 29 (magnesium adj2 sul??ate).kf. (658)
219 30 exp Administration, Intravenous/ (139003)
220 31 intravenous.tw. (269648)
221 32 intravenous.kf. (5742)
222 33 or/30-32 (343948)
223 34 27 or 28 or 29 (7278)
224 35 26 and 33 and 34 (101)
225 36 35 (101)
226 37 limit 36 to yr="1990 -Current" (100)
227 38 from 37 keep 1-100 (100)
228 39 exp Albuterol/ (9706)
229 40 "Adrenergic beta-2 Receptor Agonists"/ (2694)
230 41 (bronchodilat* or adrenergic beta-agonists or beta-agonist or (beta adj agonist*) or beta2* or beta-2*
231 or albuterol or salbutamol or levalbuterol or levosalbutamol or ventolin* or proventil or ventosol or proair or
232 isoproterenol or metaproterenol or aluprent or terbutaline or brethine or bricanyl or fenoterol or
233 bedoradrine or reprotol or clenbuterol).tw. (107248)

234 42 (bronchodilat* or adrenergic beta-agonists or beta-agonist or (beta adj agonist*) or beta2* or beta-2*
 235 or albuterol or salbutamol or levalbuterol or levosalbutamol or ventolin* or proventil or ventosol or proair or
 236 isoproterenol or metaproterenol or aluprent or terbutaline or brethine or bricanyl or fenoterol or
 237 bedoradrine or reproterol or clenbuterol).kf. (3688)
 238 43 39 or 40 or 41 or 42 (110434)
 239 44 (bronchodilat* or adrenergic beta-agonists or beta-agonist or (beta adj agonist*) or beta2* or beta-2*
 240 or albuterol or salbutamol or levalbuterol or levosalbutamol or ventolin* or proventil or ventosol or proair or
 241 isoproterenol or metaproterenol or aluprent or terbutaline or brethine or bricanyl or fenoterol or
 242 bedoradrine or reproterol or clenbuterol).ti. (30543)
 243 45 (intraven* or bolus or infus* or inject*).tw. (1154849)
 244 46 (intraven* or bolus or infus* or inject*).kf. (23748)
 245 47 30 or 45 or 46 (1200148)
 246 48 39 or 40 or 42 or 44 (38273)
 247 **49 26 and 47 and 48 (228)= kind + P + I**
 248 50 49 (228)
 249 **51 limit 50 to yr="1990 -Current" (145)**
 250

251 [Embase](#)

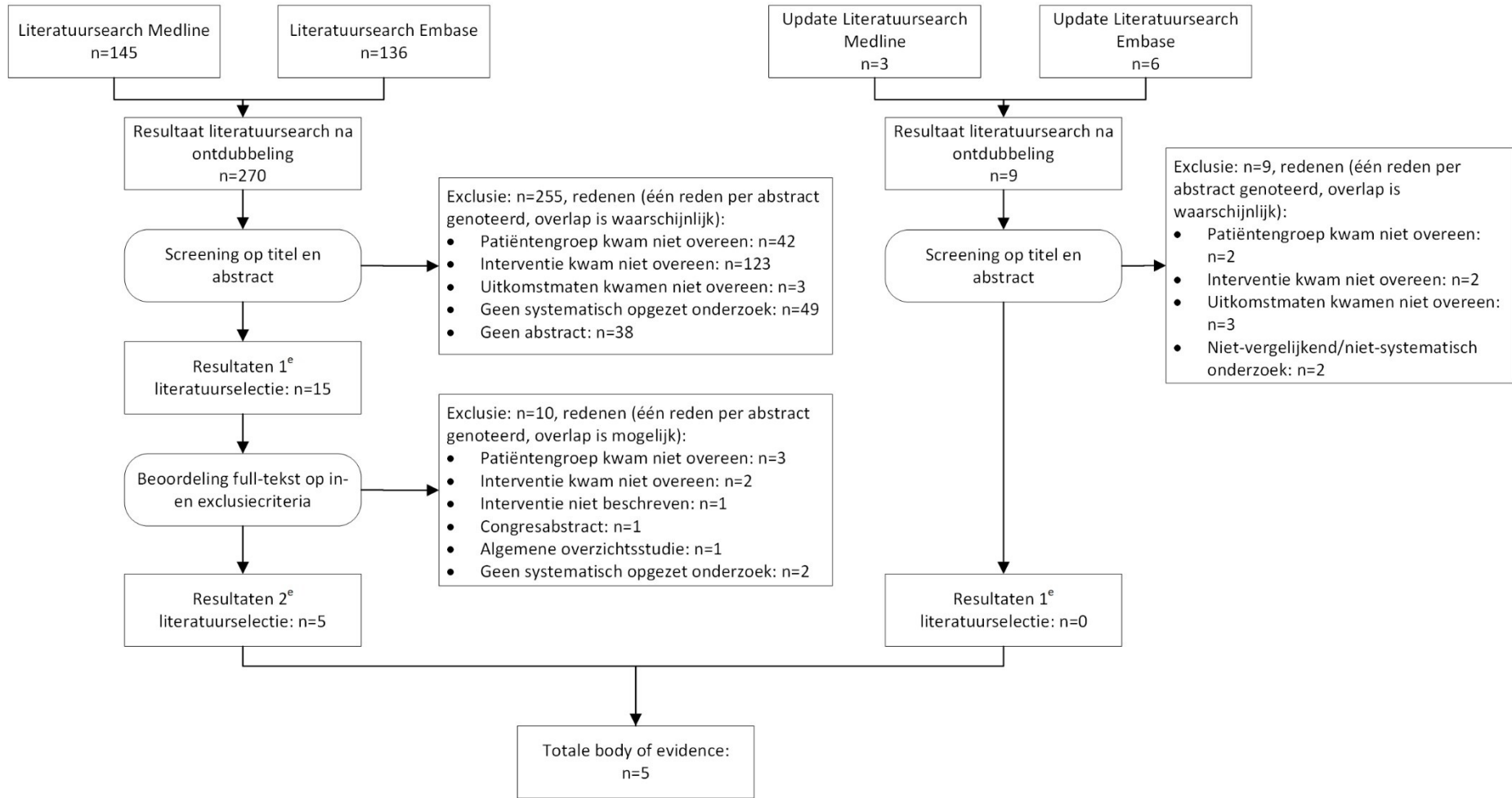
252 Database: Embase <1974 to 2019 April 24>

253 Search Strategy:

254 -----
 255 1 exp asthma/ (241412)
 256 2 wheezing/ (24972)
 257 3 chronic lung disease/ (11409)
 258 4 exp bronchospasm/ (25096)
 259 5 exp bronchoconstriction/ (26808)
 260 6 asthma\$.mp. (273625)
 261 7 wheez\$.mp. (30684)
 262 8 bronchospas\$.mp. (27644)
 263 9 (bronch\$ adj3 spas\$).mp. (597)
 264 10 bronchoconstrict\$.mp. (11958)
 265 11 (bronch\$ adj3 constrict\$).mp. (950)
 266 12 airway\$ inflammation\$.mp. (22027)
 267 13 or/1-12 (320245)
 268 14 (dutch or english or german or french).la. (29001375)
 269 15 (status adj2 asthmatic*).tw. (1649)
 270 16 (status adj2 asthmatic*).kw. (250)
 271 17 (asthma adj exacerbation).kw. (311)
 272 18 asthmatic state/ (2168)
 273 19 13 or 15 or 16 or 17 or 18 (320245)
 274 20 "filter kind embase".ti. (0)
 275 21 child/ (1571210)
 276 22 exp pediatrics/ (98356)
 277 23 adolescent/ (1419188)
 278 24 (child??? or childhood or infant* or p?ediatr* or perinat* or neonat* or newborn* or infan* or boy? or
 279 girl? or kid? or schoolage* or juvenil* or adolescen* or toddler?).tw. (2661698)
 280 25 (child??? or childhood or infant* or p?ediatr* or perinat* or neonat* or newborn* or infan* or boy? or
 281 girl? or kid? or schoolage* or juvenil* or adolescen* or toddler?).kw. (434710)
 282 26 or/21-25 (3728105)
 283 27 magnesium sulfate/ (15259)
 284 28 (magnesium adj2 sul??ate).tw. (6889)

285 29 (magnesium adj2 sulfate).kw. (1327)
286 30 27 or 28 or 29 (16377)
287 31 14 and 19 and 26 and 30 (448)
288 32 31 (448)
289 33 limit 32 to yr="1990 -Current" (446)
290 34 *magnesium sulfate/ (5812)
291 35 (magnesium adj2 sulfate).ti. (2881)
292 36 29 or 34 or 35 (6193)
293 37 31 and 36 (132)
294 38 salbutamol/ (34338)
295 39 *"beta adrenergic receptor stimulating agent"/ (7242)
296 40 (bronchodilat* or adrenergic beta-agonists or beta-agonist or (beta adj agonist*) or beta2* or beta-2*
297 or albuterol or salbutamol or levalbuterol or levosalbutamol or ventolin* or proventil or ventosol or proair or
298 isoproterenol or metaproterenol or aluprent or terbutaline or brethine or bricanyl or fenoterol or
299 bedoradrine or reproterol or clenbuterol).ti. (36834)
300 41 (bronchodilat* or adrenergic beta-agonists or beta-agonist or (beta adj agonist*) or beta2* or beta-2*
301 or albuterol or salbutamol or levalbuterol or levosalbutamol or ventolin* or proventil or ventosol or proair or
302 isoproterenol or metaproterenol or aluprent or terbutaline or brethine or bricanyl or fenoterol or
303 bedoradrine or reproterol or clenbuterol).kw. (15763)
304 42 38 or 39 or 40 or 41 (73465)
305 43 salbutamol/iv [Intravenous Drug Administration] (458)
306 44 *"beta adrenergic receptor stimulating agent"/iv (48)
307 45 (intraven* or bolus or infus* or inject*).ti. (244249)
308 46 (intraven* or bolus or infus* or inject*).kw. (59828)
309 47 45 or 46 (269975)
310 48 (45 or 46) and (40 or 41) (893)
311 49 43 or 44 or 48 (1355)
312 50 14 and 19 and 26 and 49 (203)
313 51 50 (203)
314 52 **limit 51 to yr="1990 -Current" (170) embase P + kind + salbutamol**

315 Bijlage 2. Literatuurselectie



316

Bijlage 3. Tabel met studiekarakteristieken

1 ^e Auteur	Jaartal	Setting	Design	Doel	Patiënten	Interventie	Controle	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias / kwaliteit bewijs	Opmerkingen
Travers (intravenous vs inhaled beta-agonists)	2012	-	Cochrane systematische review	Onderzoek en effectiviteit toevoegen intraveneuze beta-2-agonisten aan inhalatie beta-2-agonistenvoor acuut astma op de SEH	T.a.v. kinderen: 2 RCTs met 29 en 46 kinderen met acuut ernstig astma. Maar 1 van deze studies ging over behandeling met intraveneus salbutamol (Browne, 1997).	Zie Browne, 1997	Zie Browne, 1997	<ul style="list-style-type: none"> • Ziekenhuisopname • Duur ziekenhuisopname • Bijwerkingen • Klinische scores 	Zie Browne, 1997	(Er is zeer weinig bewijs voor de effectiviteit van intraveneuze beta-2-agonisten voor de behandeling van kinderen met acuut ernstig astma)	Voor de primaire studie: zie aldaar Voor de systematische review: niet relevant	Zie kolom 'Patiënten': slechts 1 studie (Browne, 1997) over doelgroep en doelinterventie in deze review. Browne, 1997 zat ook in de opbrengst van de literatuurselectie, daarom verder uitgegaan van de primaire studie
Travers (intravenous beta-agonists vs aminophylline)	2012	-	Cochrane systematische review	Onderzoek en effectiviteit intraveneuze beta-2-agonisten vs. aminofylline voor acuut astma op de SEH en bij opgenomen	T.a.v. kinderen en behandeling met salbutamol: 2 RCTs met 18 (Hambleton, 1979) en 44 kinderen (Roberts, 2003; ook in literatuurselectie) Roberts, 2003: kinderen eerst behandeld met	Roberts, 2003: Eenmalige bolus intraveneus salbutamol (15 µg in 20 minuten) Hambleton, 1979: intraveneus salbutamol	Roberts, 2003: Continu aminofylline infuus (bolus van 5 mg/kg in 20 minuten, waarna 0,9 mg/kg/uur) Hambleton, 1979: intraveneus	<ul style="list-style-type: none"> • Ziekenhuisopname • Duur ziekenhuisopname • Bijwerkingen • Ernst astma/klinische score 	<ul style="list-style-type: none"> • Duur ziekenhuisopname (alleen resultaten Roberts, 2003): beta-2-agonisten: gem. 85,4 uur, aminofylline gem. 57,3 uur; MD 28,10 uur (95%BI -2,60 tot 58,80) 	Er is geen consistent bewijs voor voordeel van intraveneuze beta-2-agonisten, dan wel aminofylline voor patiënten met acuut astma	<ul style="list-style-type: none"> • Mogelijk incomplete data en selectieve rapportage • Patiëntenpopulatie uit 1979 (Hambleton, 1979) niet goed vergelijkbaar met populatierichtlijn 	Weliswaar twee studies over kinderen op salbutamol i.v., maar slechts één in meta-analyse. Deze ene studie (Roberts, 2003) zat ook in de

1 ^e Auteur	Jaart	Setting	Design	Doel	Patiënten	Interventie	Controle	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias / kwaliteit bewijs	Opmerkingen
				n patiënten met acuut ernstig astma	salbutamol verneveling, ipratropium en systemische corticosteroïden	(geen specificatie)	s aminofylline (geen specificatie)		<ul style="list-style-type: none"> • Overige uitkomstmaten: geen resultaten voor kinderen op intraveneus salbutamol 			literatuurselectie
Browne	1997	Kinder-SEH, ziekenhuis, Australië	Dubbelblinde placebocontrole RCT	Onderzoeken effectiviteit kortdurende intraveneuze behandeling met salbutamol bij kinderen met acuut ernstig astma	29 kinderen met acuut ernstig astma op SEH, gem. lft. 7,3 jaar, 66% jongens. Exclusiecriteria: Geen levensbedreigend astma, geen hartaandoeningen of andere longaandoeningen. Eerst behandeling met salbutamol verneveling (4 mL met 2-5 mg voor kinderen < 2 jr en 5,0 mg voor kinderen > 2 jr, elke 20 minuten), zuurstof (continu 4 L/min of 6 L/min bij O ₂ -	Direct na hydrocortison toediening 15 µg/kg intraveneus salbutamol in 10 min.	Direct na hydrocortison toediening placebo in 10 min.	<ul style="list-style-type: none"> • Matig tot ernstig astma na 2 uur • Zuurstofbehoefte na 2 uur • Bijwerkingen 	<ul style="list-style-type: none"> • Matig tot ernstig astma na 2 uur: intraveneus salbutamol: 5/14, placebo: 14/15; OR: 16,7 (95%BI: 2,3 tot 121) • Zuurstof na 2 uur: intraveneus salbutamol: 2/14, placebo: 8/15; OR: 5,7 (95%BI: 1,06 tot 30) • Bijwerkingen: geen significante verschillen, behalve meer tremor in salbutamolgroep na 2 uur (geen absolute getallen, p<0,02) 	Intraveneuze behandeling met salbutamol bij kinderen met acuut ernstig astma kan symptomen verminderen en ziekenhuisopname verminderen	<ul style="list-style-type: none"> • Er lijkt sprake van selectieve rapportage van uitkomsten 	

1 ^e Auteur	Jaartal	Setting	Design	Doel	Patiënten	Interventie	Controle	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias / kwaliteit bewijs	Opmerkingen
					<p>satüratie <93%, tot 30 min. nadat saturatie 93% had bereikt) en intraveneus hydrocortison (5 mg/kg als bolus in 3 min.).</p> <p>Ná interventie/placebo: hoge dosis salbutamol inhalatie, eerst continu, daarna met tussenpozen van 30 min, 1/2/3 en 4 uur, afhankelijk van status</p>							
Browne	2002	Kinder-SEH, ziekenhuis, Australië	Dubbelblinde placebogecontroleerde RCT	Vergelijken intraveneus salbutamol met inhalatie ipratropium (en combinatie) bij kinderen met acuut ernstig	55 kinderen met acuut ernstig astma via SEH opgenomen in ziekenhuis. Gem. lft. 6,2 jaar, 71% jongens Geen levensbedreigend astma, geen hart- of andere longaandoening en	Direct na toediening hydrocortison: 15 µg/kg intraveneus salbutamol in 10 min.	<ul style="list-style-type: none"> • 250 µg ipratropium inhalatie elke 20 minuten + placebo intraveneus, OF • Combinatie van intraveneus 	<ul style="list-style-type: none"> • Tijd tot ontslag uit SEH en ziekenhuis • Zuurstofbehoefte na 12 uur • Bijwerkingen 	<ul style="list-style-type: none"> • Tijd tot ontslag uit ziekenhuis: intraveneus salbutamol: gem. 48,3 uur, ipratropium: gem. 76,3 uur, combinatie: gem. 57,6 uur. Salbutamol vs. ipratropium: MD 28 uur (95%BI: 9,4 tot 46,7); 	Intraveneuze behandeling met salbutamol bij kinderen met acuut ernstig astma leidt tot snellere hersteltijd en vroeger ontslag uit ziekenhuis. Toevoeging van ipratropium is	<ul style="list-style-type: none"> • Er lijkt sprake van selectieve rapportage van uitkomsten 	

1 ^e Auteur	Jaart	Setting	Design	Doel	Patiënten	Interventie	Controle	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias / kwaliteit bewijs	Opmerkingen
				astma op de SEH	<p>Eerst behandeling met salbutamol verneveling (2,5 mg bij kinderen ≤ 2 jr en 5 mg bij kinderen > 2 jr in saline 4 mL, elke 20 min.), zuurstof (4 L/min en 6 L/min bij O₂-saturatie < 93%, totdat saturatie > 93% was) en prednisolon i.v. (5 mg/kg als bolus in 3 min)</p> <p>Ná toediening interventie/controlerole medicatie: hoge dosis salbutamol inhalatie eerst continu, daarna elke 30 min, 1/2/3 uur afhankelijk van klinische status</p>		salbutamol en ipratropium		<p>salbutamol vs combinatie: MD -9,3 (95BI: -35,0 tot 16,0)</p> <ul style="list-style-type: none"> Zuurstofbehoefte na 12 uur: salbutamol: 2/21, ipratropium: 11/19, combinatie: 3/15 Geen ernstige bijwerkingen 	daarbij niet zinvol		
Roberts	2003	5 ziekenhuizen, UK	Dubbelblinde placebogecontroleerde RCT	Vergelijken effectiviteit bolus intraveneus salbutamol met	44 kinderen met acuut ernstig astma dat onvoldoende reageerde op 3 maal verneveld salbutamol (2,5	Eenmalige bolus intraveneus salbutamol	Continu aminofylline infuus (bolus van 5 mg/kg in 20 minuten,	<ul style="list-style-type: none"> Ernst astma (Asthma Severity Score (ASS)) na 1, 2, 6, 12 en 24 uur 	<ul style="list-style-type: none"> ASS na 2 uur: salbutamol gem. 6, aminofylline gem. 6,5 (niet significant) 	Geen verschil in effectiviteit bolus intraveneus salbutamol en continu aminofylline	<ul style="list-style-type: none"> Selectieve rapportage resultaten 	

1 ^e Auteur	Jaart Setting al	Design	Doel	Patiënten	Interventie	Controle	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias / kwaliteit bewijs	Opmerkingen
			intraveneus aminofylline	mg of 5 mg bij kinderen ≥ 5jr) in 1 uur en ipratropium (125 µg, 250 µg bij kinderen ≥ 5jr) in 1 uur. Ook behandeling met zuurstof (continu bij O ₂ -saturatie <92%). Gem. lft. 4 jaar, 73% jongens Exclusiecriteria: Geen levensbedreigend astma, geen andere long- of hartaandoeningen Co-medicatie: systemische corticosteroïden, verneveld salbutamol indien nodig, en elke 6 uur verneveld ipratropium (doses niet beschreven)	(15 µg in 20 minuten)	waarna 0,9 mg/kg/uur)	<ul style="list-style-type: none"> • Zuurstofbehoefte • Bijwerkingen • Duur ziekenhuisopname 	<ul style="list-style-type: none"> • Duur zuurstofbehoefte: salbutamol: gem. 17,8 uur, aminofylline: gem. 7,0 uur (MD: -10,8 (95%BI: -15 tot -6)) • Duur ziekenhuisopname: salbutamol: gem. 85,4 uur, aminofylline gem. 57,3 uur; MD 28,10 uur (95%BI -2,60 tot 58,80) • Bijwerkingen: geen kwantitatieve data, gerapporteerd: misselijkheid, overgeven, buikpijn, geen verschil tussen beide groepen 	op korte termijn bij kinderen met acuut ernstig astma		

319 **Bijlage 4. GRADE Evidence Profile**

320 **Auteur(s):** Mariska Tuut

321 **Datum:**

322 **Vraagstelling:** Intraveneuze behandeling met salbutamol compared to Geen intraveneuze behandeling met salbutamol in kinderen met een status astmaticus

323 **Setting:** SEH, Nederlandse ziekenhuizen

324 **Literatuur:**

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	intraveneuze behandeling met salbutamol	Geen intraveneuze behandeling met salbutamol	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

Beademing - niet gerapporteerd

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	--

Duur zuurstofbehoefte

1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig ^b	zeer ernstig ^c	zeer ernstig ^d	niet gevonden	18	26	-	MD 10.8 uur minder (15 minder tot 6 minder)	⊕○○○ ZEER LAAG	
---	------------------------	----------------------	---------------------------	---------------------------	---------------------------	---------------	----	----	---	---	-------------------	--

Symptomen (vastgesteld met: matig tot ernstig astma na 2 uur)

1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig ^b	ernstig ^a	zeer ernstig ^d	niet gevonden	5/14 (35.7%)	14/15 (93.3%)	OR 16.7 (2.3 tot 121.0)	62 meer per 1.000 (from 37 meer tot 66 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	
---	------------------------	----------------------	---------------------------	----------------------	---------------------------	---------------	--------------	---------------	-------------------------	--	-------------------	--

Ziekenhuisopname - niet gerapporteerd

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	--

Intensive care opname - niet gerapporteerd


-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	--

Duur ziekenhuisopname

2	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	zeer ernstig ^f	zeer ernstig ^{c,e,g}	zeer ernstig ^d	niet gevonden	39	45	-	MD 0.02 uur minder (55 minder tot 54.95 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	
---	------------------------	----------------------	---------------------------	-------------------------------	---------------------------	---------------	----	----	---	---	-------------------	--

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	intraveneuze behandeling met salbutamol	Geen intraveneuze behandeling met salbutamol	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

Bijwerkingen/complicaties

1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig ^b	ernstig ^a	zeer ernstig ^d	niet gevonden	Browne, 1997, RCT onder 29 patiënten: geen absolute getallen vermeld qua bijwerkingen; geen significante verschillen tussen groepen die wel en geen intraveneus salbutamol gebruiken; alleen in salbutamolgroep meer tremor na 2 uur (p<0,02)	 ZEER LAAG	
---	------------------------	----------------------	---------------------------	----------------------	---------------------------	---------------	---	--	--

325 CI: Confidence interval; MD: Mean difference; OR: Odds ratio

326 Explanations

- 327 a. Er lijkt in het geïncludeerde onderzoek sprake van selectieve rapportage van resultaten
- 328 b. Inconsistentie is niet mogelijk, wanneer er resultaten van slechts één onderzoek gebruikt zijn
- 329 c. Geen vergelijking met 'geen behandeling', maar met continu infuus aminofylline, bovendien is behandeling niet vergelijkbaar met de Nederlandse praktijk
- 330 d. Optimal information size wordt niet gehaald, te weinig patiënten om zekere resultaten te geven
- 331 e. Behandeling niet vergelijkbaar met de Nederlandse praktijk
- 332 f. Zeer grote verschillen in de uitkomsten van de 2 RCT's, mogelijk is dit wel te verklaren door klinische heterogeniteit
- 333 g. Geen vergelijking met 'geen behandeling', maar met continu infuus aminofylline in de ene studie en ipratropium in de andere studie

334 [Literatuurlijst](#)

- 335 1. Browne GJ, Penna AS, Phung X, Soo M. Randomised trial of intravenous salbutamol in
336 early management of acute severe asthma in children. *Lancet*. 1997;349(9048):301-5.
- 337 2. Browne GJ, Trieu L, Van Asperen P. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial
338 of intravenous salbutamol and nebulized ipratropium bromide in early management of
339 severe acute asthma in children presenting to an emergency department. *Critical Care*
340 *Medicine*. 2002;30(2):448-53.
- 341 3. Roberts G, Newsom D, Gomez K, Raffles A, Saglani S, Begent J, et al. Intravenous
342 salbutamol bolus compared with an aminophylline infusion in children with severe asthma: a
343 randomised controlled trial. *Thorax*. 2003;58(4):306-10.
- 344 4. Travers AH, Jones AP, Camargo CA, Jr., Milan SJ, Rowe BH. Intravenous beta(2)-
345 agonists versus intravenous aminophylline for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*.
346 2012;12:CD010256.
- 347 5. Travers AH, Milan SJ, Jones AP, Camargo Jr CA, Rowe BH. Addition of intravenous
348 beta(2)-agonists to inhaled beta(2)-agonists for acute asthma. *Cochrane database of*
349 *systematic reviews (Online)*. 2012;12:CD010179.
- 350 6. Excellence NifHaC. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management.;
351 2020.
- 352 7. Network SIG, Society BT. British guideline on the management of asthma.; 2019.
- 353 8. Vet NJ, de Winter BCM, Koninckx M, Boeschoten SA, Boehmer ALM, Verhallen JT, et
354 al. Population Pharmacokinetics of Intravenous Salbutamol in Children with Refractory Status
355 Asthmaticus. *Clin Pharmacokinet*. 2020;59(2):257-64.

356