

1 Magnesiumsulfaat bij acuut astma

2 Uitgangsvraag

3 Is behandeling met magnesiumsulfaat (verschillende doses, al dan niet met herhaling) geïndiceerd voor kin-
4 deren met een status astmaticus op de SEH?

- 5 P Kinderen (1-18 jaar) met een status astmaticus op de SEH
6 I Intraveneuze behandeling met magnesiumsulfaat (verschillende doseringen, inloopsnelheid, herha-
7 ling van toediening)
8 C Geen behandeling met magnesiumsulfaat (of vergelijk met een andere dosering, andere inloopsnel-
9 heid, geen herhaling)
10 O Ernst van de symptomen (astmascore), ziekenhuisopname, noodzaak tot beademing, opnameduur,
11 behoefte salbutamol i.v., duur en dosering prednisolon, bijwerkingen

12 Achtergrond

13 De vorige richtlijn acuut astma, opvang in het eerste uur in 2012, gaf magnesiumsulfaat ($MgSO_4$) een plek bij
14 de behandeling van acuut astma dat niet voldoende reageert op behandeling met geïnhalerde luchtwegver-
15 wijding. Sindsdien is er meer ervaring opgedaan bij patiënten met status astmaticus in de praktijk. Er lijken
16 daarbij wisselende resultaten: sommige patiënten lijken te reageren, anderen niet. Dit roept vragen op t.a.v.
17 de indicatie (ook op jonge leeftijd), timing, plaatsbepaling, toedieningswijze en dosering (inclusief herhaling)
18 van $MgSO_4$.

19 Methode

20 Systematische review

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

22 Zoekstrategie en selectie van de literatuur

23 Voor het beantwoorden van deze uitgangsvraag is op 5 april 2019 gezocht in Medline en Embase (search
24 strategie zie [bijlage 1](#)). De literatuur is vervolgens geselecteerd op onderwerp (sluit het artikel aan bij de uit-
25 gangsvraag?), studiekekenmerken (ten minste systematisch opgezet prospectief vergelijkend onderzoek) en
26 arteikeleigenschappen (abstract aanwezig, artikel in volledige tekst verkrijgbaar in Nederland, gepubliceerd in
27 Nederlandse, Engelse of Duitse taal). De literatuurselectie is weergegeven in [bijlage 2](#). De eerste ronde litera-
28 tuurselectie gebeurde op basis van de abstracts, waarna van 35 artikelen de volledige tekst werd bestu-
29 deerd. Daarvan bleken 20 artikelen geschikt voor beoordeling van de uitgangsvraag.(1-20) Een aantal van de
30 gevonden artikelen waren systematische reviews;(12-16, 18) alle in deze reviews geïnccludeerde studies wa-
31 ren ook in de literatuurselectie opgenomen. Vanwege de beperkte detailbeschrijving van de primaire studies
32 in de review, dan wel de gedateerdheid van de review, is besloten uit te gaan van de primaire studies. Van-
33 wege de grote kans op bias zijn daarbij retrospectieve en niet-vergelijkende studies geëxcludeerd.(4, 7, 10,
34 11). Bij een update van de search in juni 2020 werden nog eens 9 abstracts geïdentificeerd waarvan na selec-
35 tie 3 artikelen in volledige tekst werden bestudeerd. Deze studies werden vervolgens geëxcludeerd, vanwege
36 retrospectieve en/of niet-vergelijkende opzet. (21-23)

37 Resultaten

38 Zes van de geïnccludeerde studies waren dubbelblinde RCT's;(1, 2, 5, 8, 19, 20) nog eens 3 studies waren niet-
39 geblindeerde RCT's;(3, 10, 17) de laatste studie was een prospectief vergelijkend cohortonderzoek.(6) In het
40 onderzoek van Singhi et al. werd niet-geblindeerd intraveneuze behandeling met $MgSO_4$ (50 mg/kg) vergele-
41 ken met intraveneus terbutaline bij 100 kinderen met acuut ernstig astma; daarbij werd gekeken naar de
42 CAS (Clinical Asthma Score) en bijwerkingen.(17) Irazuzta et al. vergeleken niet-geblindeerd intraveneus
43 $MgSO_4$ in een continue infuus (50 mg/kg/uur 4 uur, max. 8000 mg/uur) met een $MgSO_4$ -bolus (50 mg/kg) bij

38 kinderen met astma op de SEH.(10) In de dubbelblinde RCT van Gürkan et al. werd bij 20 kinderen met een acute astma-exacerbatie het gebruik van MgSO₄ (40 mg/kg, max. 2g) vergeleken met placebo, waarbij werd gekeken naar de astmascore en bijwerkingen.(8) In het onderzoek van Egelund et al. werd prospectief behandeling met MgSO₄ (oplaaddosis 75 mg/kg bij kinderen <30 kg of 50 mg/kg bij kinderen ≥30 kg 30-45 minuten, daarna 40 mg/kg/uur 4 uur) vergeleken met geen MgSO₄ bij 57 kinderen met status astmatics, waarbij gekeken werd naar bijwerkingen.(6) Devi et al. bestudeerden in een dubbelblinde placebogecontroleerde RCT de werking van MgSO₄ (100 mg/kg in 35 min. i.v.) bij 47 kinderen met acuut ernstig astma, waarbij gekeken werd naar de astmascore, opnameduur en bijwerkingen.(5) In de niet-geblindeerde RCT van Daengsuwan et al. werd intraveneus MgSO₄ (50 mg/kg 20 minuten) vergeleken met verneveld MgSO₄ (3 maal 2,5 ml in 6% oplossing elke 20 minuten) bij 28 kinderen met ernstig astma, waarbij werd gekeken naar de Asthma Severity Score, bijwerkingen en opnameduur.(3) Ciarallo et al. publiceerden 2 artikelen over 31 en 30 kinderen met een acute astma exacerbatie, waarbij intraveneus MgSO₄ in 25 mg/kg in de ene studie en 40 mg/kg in de andere studie werd vergeleken met placebo; gekeken werd naar ziekenhuisopname, opnameduur, astmascore (modified Wood-Downes clinical asthma score) en bijwerkingen.(1, 2) Scarfone et al. voerden een dubbelblind placebogecontroleerde RCT uit bij 54 kinderen met een matige tot ernstige astma-exacerbatie op de SEH. Zij vergeleken intraveneus MgSO₄ (75 mg/kg, max. 2,5 g) met placebo (na behandeling met salbutamol verneveling en prednisolon); gekeken werd naar verbetering van klinische astmascores, ziekenhuisopname en tijd tot ontslag.(19) Pruikonen et al. publiceerden een dubbelblind placebogecontroleerde RCT over 61 kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 4 jaar met acuut ernstig piepen. Hierin werd MgSO₄ i.v. (40 mg/kg, max. 2g, 20 minuten) vergeleken met placebo. Als uitkomstmaten werden symptomen, zuurstofbehoefte, ICU-behandeling, opnameduur, heropname en behandeling met systemische steroïden bestudeerd. (20)

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

Kwaliteit van bewijs

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

Voor de uitkomstmaten gebruik prednisolon, noodzaak tot beademing en salbutamol i.v. werden geen resultaten gevonden. Hiervan kon uiteraard de kwaliteit van bewijs niet bepaald worden. Voor alle overige uitkomstmaten was de kwaliteit van bewijs laag tot zeer laag, vanwege de volgende factoren:

- Voor de uitkomstmaat bijwerkingen was alleen bewijs beschikbaar uit observationeel onderzoek.
- Bij de uitkomstmaten ernst symptomen en opnameduur is er sprake van indirect bewijs, omdat de patiëntenpopulatie in deze onderzoeken slecht vergelijkbaar is met de patiëntenpopulatie Nederlandse kinderen met een astma-exacerbatie; de kinderen in de studies hadden over het algemeen een milder ziektebeeld. Voor de uitkomstmaat ernst symptomen geldt bovendien dat onder andere vergeleken is met een behandeling die in Nederland niet meer wordt toegepast (terbutaline); dit impliceert eveneens indirect bewijs.
- Er is sprake van grote onnauwkeurigheid (imprecisie) van de resultaten bij alle uitkomstmaten, vanwege een beperkt aantal patiënten in de studies, en een nog beperkter aantal patiënten dat een bepaalde uitkomst (bijv. ziekenhuisopname) bereikt.

Effecten

Voor de uitkomstmaten noodzaak tot beademing en gebruik salbutamol i.v. zijn geen resultaten beschikbaar.

Voor de overige uitkomstmaten worden onderstaand de resultaten beschreven:

- Symptomen/astmascore: de resultaten van de geïncludeerde studies zijn beperkt kwantitatief beschikbaar. Devi et al. rapporteerden astmascores, waarbij gebruik werd gemaakt van een gemodificeerde *pulmonary index* score, gebaseerd op ademhalingsfrequentie, *wheezing*, gebruik hulpademhalingspijpen en mate van dyspnoe. Zij vonden bij gebruik van MgSO₄ na 1 uur een astmascore van 9 en bij placebo een astmascore van 10. De auteurs rapporteren dat dit een statistisch significant verschil is, maar dit wordt

- 90 door de auteurs van deze richtlijn geen relevant verschil geacht.(5) Ciarallo et al. maakten gebruik van
 91 een gemodificeerde score voor de ernst van astma (*modified Wood-Downes clinical asthma score*), die na
 92 95 minuten in de groep met MgSO₄ gemiddeld 1,4 was en bij placebo 2,5.(1) In de studie van Gürkan ten
 93 slotte werd na 90 minuten de astmascore (vitale waarden, cyanose, inspiratoir ademgeluid, gebruik
 94 hulpademhalingspijpen, expiratoire *wheezing* en cerebrale functie) bepaald; bij gebruik van MgSO₄ was
 95 deze gemiddeld 2,5, in de placebogroep 5,5, waarbij een lagere score een gunstiger resultaat betekent.(8)
 96 Uit het onderzoek van Scarfone et al. bleek geen statistisch significant verschil tussen MgSO₄ en placebo
 97 voor wat betreft verbetering klinische astmascores.(19) Pruikkonen et al. vonden eveneens geen statis-
 98 tisch significant verschil in symptomen (gerapporteerd als verandering in RDAI (respiratory distress as-
 99 sessment instrument) bij jonge kinderen met acuut ernstig piepen).(20)
- 100 - Ziekenhuisopname: In het onderzoek van Ciarallo et al. werden in de MgSO₄-groep 11/15 kinderen
 101 (73,3%) opgenomen en in de placebogroep 16/16 (100%). Het relatief risico (RR) was 0,73 (95%BI: 0,54-
 102 1,00).(2) De NNT was 4 (95%BI: 2 tot 20). Dat betekent dat 4 kinderen met MgSO₄ behandeld moeten
 103 worden om één ziekenhuisopname te voorkomen. In het onderzoek van Scarfone et al. werden 11/24
 104 (46%) van de kinderen uit de MgSO₄-groep opgenomen in het ziekenhuis en in de placebogroep 16/30
 105 (53%); dit verschil was niet statistisch significant.(19) Het geaggregeerde relatief risico op opname voor
 106 deze twee studies was 0,81 (95%BI: 0,58 tot 1,13).
 - 107 - Opnameduur: In het onderzoek van Devi et al. werd een verschil in opnameduur gevonden tussen de
 108 MgSO₄-groep (gem. 13,6 uur (sd 6,8)) en de placebogroep (gem. 18,9 uur (sd 7,7)) van 5,3 uur korter
 109 (95%BI: 1 uur korter tot 9,5 uur korter).(5)
 - 110 - Gebruik prednisolon: In het onderzoek van Pruikkonen et al. kreeg 10% van de kinderen in de MgSO₄-
 111 groep behandeling met systemische steroïden, in vergelijking met 23% in de placebogroep. Het verschil
 112 van 13,3% was niet statistisch significant (95%BI: -33,2 tot 5,5).(20)
 - 113 - Bijwerkingen: In de geïncludeerde onderzoeken werd gevonden dat kinderen bij gebruik van MgSO₄ geen
 114 ernstige of relevante bijwerkingen hadden.(2, 5, 6, 8) Devi et al. rapporteerden geen verschillen tussen
 115 MgSO₄ en geen behandeling met MgSO₄ voor wat betreft bloeddruk, saturatie en hypotensie. Bij kin-
 116 deren die met MgSO₄ werden behandeld, was de hart- en ademhalingsfrequentie wat lager.(5) Ciarallo et
 117 al. rapporteerden geen verschillen in bloeddruk en geen verandering in lichaamstemperatuur, duizelig-
 118 heid, misselijkheid of andere symptomen.(2) Egelund et al. rapporteerden geen verschil tussen behandel-
 119 controlegroep in systolische of diastolische bloeddruk. Hart- en ademhalingsfrequentie waren lager in
 120 de MgSO₄-groep, maar dit was geen klinisch relevant verschil.(6) Gurkan et al. vonden geen verschil in
 121 bloeddruk en hartfrequentie tussen de MgSO₄-groep en placebo.(8)

122 Conclusies

	Het is niet bekend of behandeling van kinderen met een status astmatics op de SEH met intraveneus MgSO ₄ geassocieerd is minder noodzaak tot beademing of minder gebruik van intraveneus salbutamol. Het is niet bekend uit de literatuur wat het optimale doseringsregime van MgSO ₄ i.v. is bij kinderen met een status astmatics.
--	---

⊕○○○ ZEER LAAG	Er is tegenstrijdig bewijs over het effect van intraveneus MgSO ₄ op <u>symptomen/astmascore</u> bij kinderen met een status astmatics op de SEH. <i>Gürkan, 1999; Ciarallo, 2000; Devi, 1997; Scarfone, 2000; Pruikkonen, 2018 (1, 5, 8, 19, 20)</i>
----------------------	---

⊕⊕○○ LAAG	Er lijkt geen verschil in de kans op <u>ziekenhuisopname</u> bij gebruik van MgSO ₄ in vergelijking met geen gebruik van MgSO ₄ door kinderen met een status astmatics op de SEH.
--------------	---

Ciarallo, 1996; Scarfone, 2000 (2, 19)

125

⊕○○○ ZEER LAAG	Er is mogelijk een (statistisch significant) verschil in <u>opnameduur</u> bij gebruik van MgSO ₄ in vergelijking met geen gebruik van MgSO ₄ door kinderen met een status astmaticus op de SEH. De werkgroep acht dit verschil niet klinisch relevant. <i>Devi, 1997(5)</i>
----------------------	---

126

⊕○○○ ZEER LAAG	Er lijkt geen verschil in gebruik van <u>systemische steroïden</u> bij gebruik van MgSO ₄ in vergelijking met geen gebruik van MgSO ₄ door kinderen met een status astmaticus op de SEH. <i>Pruikkonen, 2018(20)</i>
----------------------	---

127

⊕○○○ ZEER LAAG	Er is conflicterend bewijs over het optreden van <u>bijwerkingen</u> bij gebruik van MgSO ₄ in vergelijking met geen gebruik van MgSO ₄ door kinderen met een status astmaticus op de SEH. Ernstige bijwerkingen werden niet gerapporteerd. <i>Ciarallo, 1996; Devi, 1997; Egelund, 2013; Gürkan, 1999(2, 5, 6, 8)</i>
----------------------	---

128

Algehele kwaliteit van bewijs: ZEER LAAG

129

Van bewijs naar aanbeveling

130

De kwaliteit van het bewijs was in het algemeen laag tot zeer laag. Dat maakt de kans op een andere uitkomst dan het gevonden bewijs voor de individuele patiënt groter.

131

132

Vanuit professioneel perspectief kan een extra medicament in de praktijk met een acuut benauwd kind dat niet voldoende opknapt met luchtwegverwijding en orale steroïden een belangrijk verschil maken. Wel vergt toediening van MgSO₄ een intraveneuze toegang. Werkzaamheid van MgSO₄ per verneveling was geen onderdeel van deze uitgangsvraag. De afweging bij de individuele patiënt kan gezien het acute karakter (rug tegen de muur) zo zijn dat alle rescue-medicatie wordt ingezet. Dit maakt een proefbehandeling in elk geval aanvaardbaar, ook omdat geen ernstige bijwerkingen in de literatuur zijn gerapporteerd bij gebruikelijke doseringen en inloopsnelheden. Indien behandeling met MgSO₄ i.v. effectief is, kan mogelijk overplaatsing naar een IC worden voorkómen.

133

134

135

136

137

138

139

140

De te verwachten gunstige effecten zijn op grond van het gevonden bewijs in het algemeen klein.

141

142

143

144

145

146

147

Op basis van de evidence, en de lage kwaliteit daarvan, is het lastig een goede afweging te maken tussen gewenste en ongewenste effecten van MgSO₄ i.v. Een strikte aanbeveling vóór inzet van MgSO₄ kan daarom niet onderbouwd worden. De werkgroep is van mening dat behandeling met MgSO₄ overwogen kan worden bij kinderen met een status astmaticus die onvoldoende reageren (blijvend hoge astmascore) op salbutamol inhalatie, als toevoeging aan (continue) salbutamol inhalatie. De werkgroep is van mening dat een eventuele behandeling met MgSO₄ geen uitstel van behandeling met intraveneus salbutamol mag betekenen, indien deze laatste behandeling geïndiceerd is (*zie uitgangsvraag salbutamol i.v.*).

148

149

150

151

152

Er zijn vooralsnog geen aanwijzingen voor responders versus non-responders op Magnesiumsulfaat i.v. bij status astmaticus. De werkgroep (expert opinion) neemt aan dat de mate van bronchoconstrictie en mogelijk ook een gedeeltelijke ventilatie-perfusie mismatch het meest bepalend is voor het al dan niet werkzaam zijn van magnesiumsulfaat i.v. Dit maakt dat de succeskans bij toediening niet vooraf kan worden vastgesteld en eerdere ervaring bij een patiënt in een vergelijkbare situatie niet dezelfde uitkomst hoeft te geven.

153

154

Op klinische gronden is het raadzaam om alvast systemische corticosteroïden te geven op het moment dat MgSO₄ wordt overwogen bij patiënten die onvoldoende verbeteren op luchtwegverwijding alléén.

155 Voor adviezen m.b.t. dosering van Magnesiumsulfaat i.v. vond de werkgroep in de gevonden literatuur geen
156 redenen om af te wijken van die in het Kinderformularium.

157

158 [Aanbevelingen](#)

Een behandeling met intraveneus magnesiumsulfaat kan worden overwogen bij kinderen met een status astmaticus die onvoldoende verbeteren met luchtwegverwijding alleen.

Behandeling met intraveneus magnesiumsulfaat mag geen uitstel van behandeling met intraveneus salbutamol betekenen, bij een ernstig bedreigde patiënt.

De aanbevolen dosering van intraveneus magnesiumsulfaat, als toevoeging aan (continue) salbutamol inhalatie, voor behandeling van status astmaticus bij kinderen is 40 mg/kg/dosis, in 10-15min (max. 2 g/dosis) en kan zonodig herhaald worden (conform Kinderformularium).

159

160 Bijlage 1. Zoekstrategie

161 Medline

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

163 Search Strategy:

164 -----

165 1 "asthma zoekacties april 2019".ti. (0)

166 2 exp Asthma/ (122293)

167 3 exp Bronchial Spasm/ (4275)

168 4 asthma\$.mp. (170072)

169 5 wheez\$.mp. (12896)

170 6 bronchospas\$.mp. (5295)

171 7 (bronch\$ adj3 spas\$).mp. (4619)

172 8 bronchoconstrict\$.mp. (11277)

173 9 (bronch\$ adj3 constrict\$).mp. (697)

174 10 airway\$ inflammation\$.mp. (13948)

175 11 or/2-10 (187530)

176 12 "P voor asthma".ti. (0)

177 13 (status adj2 asthmatic*).tw. (1357)

178 14 (status adj2 asthmatic*).kf. (46)

179 15 "asthma exacerbation".kw. (117)

180 16 (status adj2 asthmatic*).ti. (921)

181 17 (child??? or childhood or infant* or p?ediatr* or perinat* or neonat* or newborn* or infan* or boy? or

182 girl? or kid? or schoolage* or juvenil* or adolescen* or toddler?).tw. (2184768)

183 18 (child??? or childhood or infant* or p?ediatr* or perinat* or neonat* or newborn* or infan* or boy? or

184 girl? or kid? or schoolage* or juvenil* or adolescen* or toddler?).kf. (263466)

185 19 exp Child/ (1819952)

186 20 exp infant/ (1092151)

187 21 "Adolescent"/ (1923475)

188 22 17 or 18 or 19 or 20 or 21 (4037996)

189 23 exp Status Asthmaticus/ (1220)

190 24 11 or 23 (187530)

191 25 (dutch or english or german or french).la. (26454068)

192 **26 22 and 24 and 25 (61904)**

193 27 exp Magnesium Sulfate/ (4971)

194 28 (magnesium adj2 sul??ate).tw. (5106)

195 29 (magnesium adj2 sul??ate).kf. (658)

196 30 exp Administration, Intravenous/ (139003)

197 31 intravenous.tw. (269648)

198 32 intravenous.kf. (5742)

199 33 or/30-32 (343948)

200 **34 27 or 28 or 29 (7278)**

201 35 26 and 33 and 34 (101)

202 36 35 (101)

203 37 limit 36 to yr="1990 -Current" (100)

204 38 from 37 keep 1-100 (100)

205 39 exp Albuterol/ (9706)

206 40 "Adrenergic beta-2 Receptor Agonists"/ (2694)

207 41 (bronchodilat* or adrenergic beta-agonists or beta-agonist or (beta adj agonist*) or beta2* or beta-2*

208 or albuterol or salbutamol or levalbuterol or levosalbutamol or ventolin* or proventil or ventosol or proair or

209 isoproterenol or metaproterenol or aluprent or terbutaline or brethine or bricanyl or fenoterol or bedora-

210 drine or reproterol or clenbuterol).tw. (107248)

211 42 (bronchodilat* or adrenergic beta-agonists or beta-agonist or (beta adj agonist*) or beta2* or beta-2*
 212 or albuterol or salbutamol or levalbuterol or levosalbutamol or ventolin* or proventil or ventosol or proair or
 213 isoproterenol or metaproterenol or aluprent or terbutaline or brethine or bricanyl or fenoterol or bedora-
 214 drine or reproterol or clenbuterol).kf. (3688)
 215 43 39 or 40 or 41 or 42 (110434)
 216 44 (bronchodilat* or adrenergic beta-agonists or beta-agonist or (beta adj agonist*) or beta2* or beta-2*
 217 or albuterol or salbutamol or levalbuterol or levosalbutamol or ventolin* or proventil or ventosol or proair or
 218 isoproterenol or metaproterenol or aluprent or terbutaline or brethine or bricanyl or fenoterol or bedora-
 219 drine or reproterol or clenbuterol).ti. (30543)
 220 45 (intraven* or bolus or infus* or inject*).tw. (1154849)
 221 46 (intraven* or bolus or infus* or inject*).kf. (23748)
 222 47 30 or 45 or 46 (1200148)
 223 48 39 or 40 or 42 or 44 (38273)
 224 49 26 and 47 and 48 (228)
 225 50 49 (228)
 226 51 limit 50 to yr="1990 -Current" (145)
 227 **52 26 and 34 and 47 (105)=kind +P of status asthmaticus +talen**
 228 53 52 (105)
 229 54 limit 53 to yr="1990 -Current" (104)

230

231 Embase

232 Database: Embase <1974 to 2019 April 24>

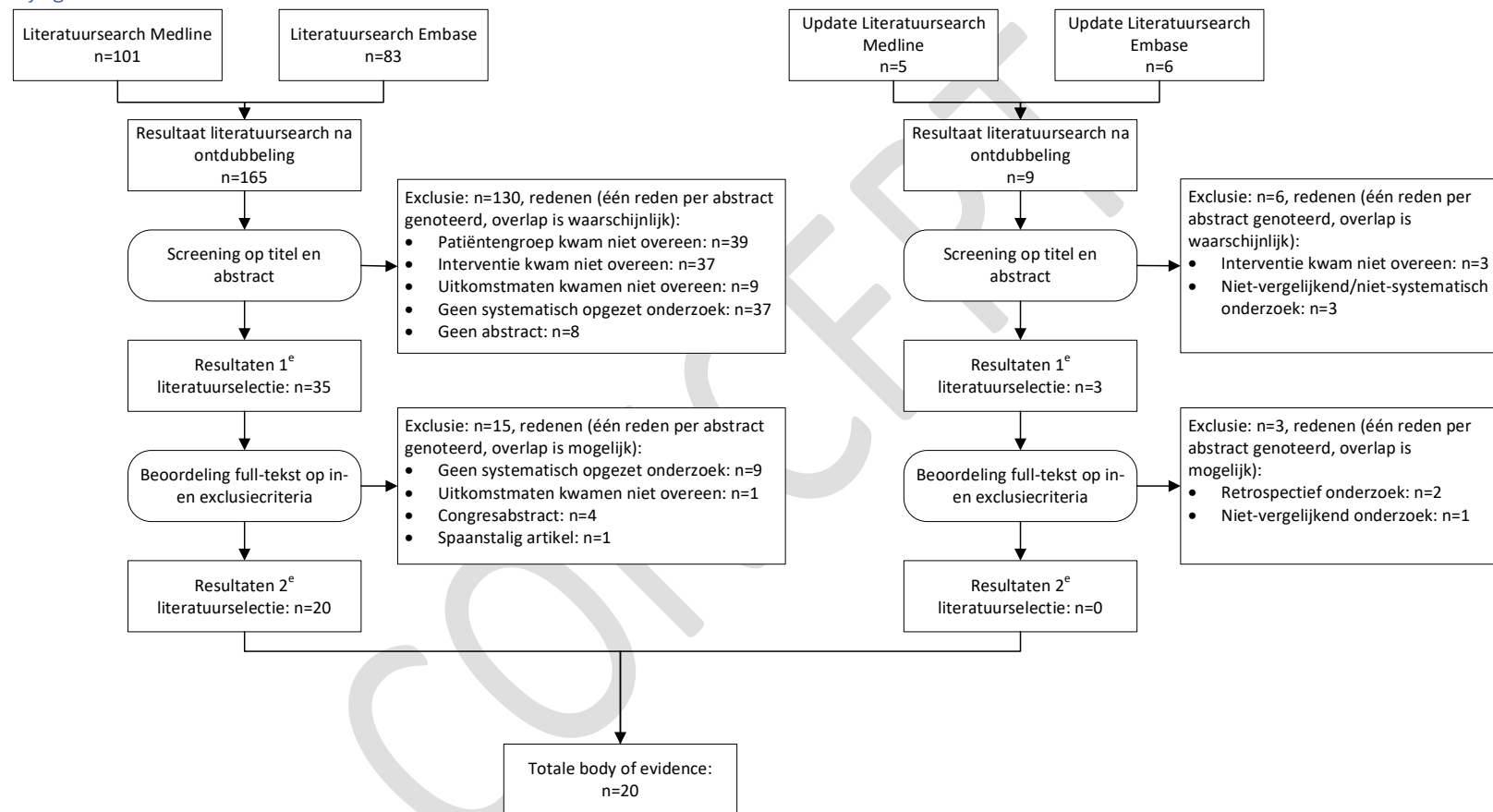
233 Search Strategy:

234 -----

235 1 exp asthma/ (241412)
 236 2 wheezing/ (24972)
 237 3 chronic lung disease/ (11409)
 238 4 exp bronchospasm/ (25096)
 239 5 exp bronchoconstriction/ (26808)
 240 6 asthma\$.mp. (273625)
 241 7 wheez\$.mp. (30684)
 242 8 bronchospas\$.mp. (27644)
 243 9 (bronch\$ adj3 spas\$.mp. (597)
 244 10 bronchoconstrict\$.mp. (11958)
 245 11 (bronch\$ adj3 constrict\$.mp. (950)
 246 12 airway\$ inflammation\$.mp. (22027)
 247 13 or/1-12 (320245)
 248 14 (dutch or english or german or french).la. (29001375)
 249 15 (status adj2 asthmatic*).tw. (1649)
 250 16 (status adj2 asthmatic*).kw. (250)
 251 17 (asthma adj exacerbation).kw. (311)
 252 18 asthmatic state/ (2168)
 253 19 13 or 15 or 16 or 17 or 18 (320245)
 254 20 "filter kind embase".ti. (0)
 255 21 child/ (1571210)
 256 22 exp pediatrics/ (98356)
 257 23 adolescent/ (1419188)
 258 24 (child??? or childhood or infant* or p?ediatr* or perinat* or neonat* or newborn* or infan* or boy? or
 259 girl? or kid? or schoolage* or juvenil* or adolescen* or toddler?).tw. (2661698)
 260 25 (child??? or childhood or infant* or p?ediatr* or perinat* or neonat* or newborn* or infan* or boy? or
 261 girl? or kid? or schoolage* or juvenil* or adolescen* or toddler?).kw. (434710)

262 26 or/21-25 (3728105)
263 27 magnesium sulfate/ (15259)
264 28 (magnesium adj2 sul??ate).tw. (6889)
265 29 (magnesium adj2 sul??ate).kw. (1327)
266 30 27 or 28 or 29 (16377)
267 31 14 and 19 and 26 and 30 (448)
268 32 31 (448)
269 33 limit 32 to yr="1990 -Current" (446)
270 34 *magnesium sulfate/ (5812)
271 35 (magnesium adj2 sul??ate).ti. (2881)
272 36 29 or 34 or 35 (6193)
273 37 **31 and 36 (132) P + kind + I(focus)**

Bijlage 2. Literatuurselectie



Bijlage 3. Tabel met studiekenmerken

Systematische reviews

Deze reviews zijn uiteindelijk niet in de resultaten opgenomen, omdat de hierin beschreven primaire studies die aan de selectiecriteria voldeden alle ook gevonden zijn in de literatuursearch voor deze richtlijn, en in de primaire studies met meer details beschreven zijn.

1 ^e Auteur	Jaar- Set- tal ting	Design	Doel	Patiënten	Interventie	Controle	Rele- vante uit- komst- maten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias / kwaliteit bewijs	Opmerkin- gen	
Su	2018	-	Systematische review met meta-analyse	Onderzoeken van de effectiviteit van intraveneus en verneveld MgSO ₄ bij kinderen met acuut astma op ziekenhuisopname en longfunctie	V.w.b. studies naar intraveneus MgSO ₄ : 6 studies met 20 tot 143 kinderen per studie, waarvan 4 studies onder kinderen met matig-ernstig astma en 2 met ernstig astma. Leeftijdsgroepen varieerden tussen de studies van 1-18 jaar. Drie v.d. studies werden uitgevoerd in de USA, de overige in Argentinië, Turkije en India	Verschillende doseringen en schema's intraveneus MgSO ₄	Saline oplossingen en co-behandelingen met beta-agonisten en corticosteroiden (ook in interventiegroep)	<ul style="list-style-type: none"> Ziekenhuisopnamen Astma-score Noodzaak tot beademing 	De details van de geïnccludeerde studies staan beperkt vermeld; daarom besloten om van de originele studies uitgegaan, die eveneens waren opgenomen in de literatuurselectie	(Intraveneus MgSO ₄ is een effectieve behandeling voor kinderen, waarbij het aantal ziekenhuisopnamen wordt verminderd)	Voor in de systematische review geïnccludeerde studies: zie desbetreffende studies Voor systematische review: niet relevant	Uiteindelijk exclusie en uitgaan van de primaire onderzoeken die in deze studie zijn opgenomen.
Shan	2013	-	Systematische review met meta-analyse	Onderzoeken van de effectiviteit van intraveneus en verneveld MgSO ₄ bij kinderen en volwassenen met acuut astma	V.w.b. studies naar intraveneus MgSO ₄ bij kinderen: 5 studies met 20 tot 54 kinderen per studie, waarvan 4 studies onder kinderen met matig-ernstig astma en 1 met ernstig astma. Leeftijdsgroepen varieerden tussen de studies van 1-18 jaar. Drie v.d. studies werden uitgevoerd in de USA, de overige in Turkije en India	Verschillende doseringen en schema's intraveneus MgSO ₄	Saline oplossingen en co-behandelingen met beta-agonisten en corticosteroiden (ook in interventiegroep)	<ul style="list-style-type: none"> Ziekenhuisopnamen 	De details van de geïnccludeerde studies staan beperkt vermeld; daarom besloten om van de originele studies uitgegaan, die eveneens waren opgenomen in de literatuurselectie	(Het gebruik van intraveneus MgSO ₄ lijkt effectief bij kinderen met acuut astma, in aanvulling op behandeling met beta-agonisten en systemische steroiden, in het verminderen van het aantal ziekenhuisopnamen)	Voor in de systematische review geïnccludeerde studies: zie desbetreffende studies Voor systematische	Uiteindelijk exclusie en uitgaan van de primaire onderzoeken die in deze studie zijn opgenomen.

1 ^e Auteur	Jaar- tal	Set- ting	Design	Doel	Patiënten	Interventie	Controle	Rele- vante uit- komst- maten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias / kwaliteit bewijs	Opmerkin- gen
Liu	2016	-	Systematische review	Onderzoeken rationale voor gebruik intraveneus MgSO ₄ bij kinderen met acuut astma, en voorstel doen voor toekomstig onderzoek	7 studies met 20 tot 143 kinderen per studie, waarvan 4 studies onder kinderen met matig-ernstig astma en 3 met ernstig astma. Leeftijdsgroepen varieerden tussen de studies van 1-18 jaar	Verschillende doseringen en schema's intraveneus MgSO ₄	Saline oplossingen en behandelingen met beta-agonisten en corticosteroiden (ook in interventiegroep)	<ul style="list-style-type: none"> • Ziektehuisopnamen • Noodzaak tot beademing • Astma-score 	De details van de geïncludeerde studies staan beperkt vermeld; daarom besloten om van de originele studies uitgegaan, die eveneens waren opgenomen in de literatuurselectie	(Optimale dosisbepaling kan onderzocht worden in farmacokinetische/farmacodynamische modelstudies)	review: niet relevant Voor in de systematische review geïncludeerde studies: zie desbetreffende studies Voor systematische review: niet relevant	Uiteindelijk exclusie en uitgaan van de primaire onderzoeken die in deze studie zijn opgenomen.
Mohammed	2007	-	Systematische review met meta-analyse	Onderzoeken effectiviteit intraveneus en verneveld MgSO ₄ bij kinderen en volwassenen met acuut astma	V.w.b. studies naar intraveneus MgSO ₄ bij kinderen: 5 studies met 20 tot 54 kinderen per studie, waarvan vier studies onder kinderen met matig-ernstig astma en 1 met ernstig astma. Leeftijdsgroepen varieerden tussen de studies van 1-18 jaar	Verschillende doseringen en schema's intraveneus MgSO ₄	Saline oplossingen en behandelingen met beta-agonisten en corticosteroiden (ook in interventiegroep)	<ul style="list-style-type: none"> • Ziektehuisopnamen 	De details van de geïncludeerde studies staan beperkt vermeld; daarom besloten om van de originele studies uitgegaan, die eveneens waren opgenomen in de literatuurselectie	(Intraveneuze behandeling met MgSO ₄ lijkt een effectieve behandeling te zijn voor kinderen)	Voor in de systematische review geïncludeerde studies: zie desbetreffende studies Voor systematische review: niet relevant	Uiteindelijk exclusie en uitgaan van de primaire onderzoeken die in deze studie zijn opgenomen.

1 ^e Auteur	Jaar-Setal	Design	Doel	Patiënten	Interventie	Controle	Relevante uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias / kwaliteit bewijs	Opmerkingen	
Rowe (Ann Emerg Med)	2000	-	Systematische review met meta-analyse	Onderzoeken effectiviteit intraveneus MgSO ₄ voor de behandeling van acuut astma	V.w.b. studies naar intraveneus MgSO ₄ bij kinderen: 2 studies met 31 en 47 kinderen van 6-18 respectievelijk 1-21 jaar	Verschillende doseringen en schema's intraveneus MgSO ₄	Saline oplossing en co-behandeling met corticosteroiden (ook in interventiegroep)	<ul style="list-style-type: none"> Ziekenhuisopnamen 	De details van de geïnccludeerde studies staan beperkt vermeld; daarom besloten om van de originele studies uitgegaan, die eveneens waren opgenomen in de literatuurselectie	(Geen evidence voor het routine gebruik van intraveneus MgSO ₄ bij patiënten met acuut astma, maar wel veilig voor patiënten met acuut ernstig astma)	Voor in de systematische review geïnccludeerde studies: zie desbetreffende studies Voor systematische review: niet relevant	Uiteindelijk exclusie en uitgaan van de primaire onderzoeken die in deze studie zijn opgenomen.
Rowe (Cochrane)	2000	-	Systematische review met meta-analyse	Onderzoeken effectiviteit toevoegen intraveneus MgSO ₄ aan standaard behandeling bij patiënten met acuut astma op de SEH	V.w.b. studies naar intraveneus MgSO ₄ bij kinderen: 2 studies met 31 en 47 kinderen van 6-18 respectievelijk 1-21 jaar	Verschillende doseringen en schema's intraveneus MgSO ₄	Saline oplossing en co-behandeling met corticosteroiden (ook in interventiegroep)	<ul style="list-style-type: none"> Ziekenhuisopnamen Bijwerkingen Behandelduur op SEH 	Besloten om uit te gaan van de originele studies, die eveneens waren opgenomen in de literatuurselectie, aangevuld met studies die na publicatie van deze systematische review zijn uitgevoerd	(Geen evidence voor het routine gebruik van intraveneus MgSO ₄ bij patiënten met acuut astma, maar wel veilig voor patiënten met acuut ernstig astma)	Voor in de systematische review geïnccludeerde studies: zie desbetreffende studies Voor systematische review: niet relevant	Uiteindelijk exclusie en uitgaan van de primaire onderzoeken die in deze studie zijn opgenomen.

282 Primaire studies

1 ^e Auteur	Jaar	Setting	Design	Doel	Patiënten	Interventie	Controle	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias / kwaliteit bewijs	Opmerkingen
Singhi	2014	Kinder-SEH opleidingsziekenhuis, India	Niet geblindeerde RCT	Vergelijken effectiviteit en veiligheid intraveneus MgSO ₄ , terbutaline en aminofylline op symptomen van acuut ernstig astma bij kinderen die onvoldoende reageerden op standaard behandeling	100 kinderen van 1-12 jaar met acuut ernstig astma, die niet goed reageerden op de initiële standaard behandeling; de kinderen waren al bekend met astma. Exclusie: koorts, andere longziekten, hartziekten, nierziekten of hypotensie. Initiële behandeling patiënten: zuurstof inhalatie (6L/min), 3 maal verneveling salbutamol (0,15 mg/kg/dosis), budesonide (800 µg/dosis) en ipratropiumbromide (250 µg/dosis) en eenmaal	Intraveneuze behandeling met MgSO ₄ (50% oplossing van 50 mg/kg in 30 ml 0,18% saline in D5W) gedurende 20 min.	<ul style="list-style-type: none"> Intraveneuze behandeling met terbutaline (0,05% oplossing in 0,9% saline, 10 µg/kg bolus, gevolgd door 0,1 µg/kg/min tot maxi. 1 µg/kg/min) tot respons, <u>OF</u> Intraveneuze behandeling met aminofylline (5 mg/kg bolus), gevolgd door 0,9 mg/kg/uur, tot verdwijnen symptomen 	<ul style="list-style-type: none"> Clinical Asthma Severity Score (CAS) na 1 en 12 uur Bijwerkingen 	<ul style="list-style-type: none"> Succes (CAS ≥ 4 hoger dan bij start) na 1 uur: MgSO₄ 97%, terbutaline 70%, aminofylline 70% (p=0,006) Geen bijwerkingen in MgSO₄-groep, bij 2 ptn in terbutalinegroep hypokaliëmie en bij 9 ptn in aminofyllinegroep misselijkheid/overgeven 	Toevoegen van eenmalige intraveneuze dosis MgSO ₄ aan beta-2-agonisten en corticosteroiden leidt tot een snellere oplossing van acuut ernstig astma bij patiënten die niet goed reageren op de standaard behandeling, vergeleken met terbutaline of aminofylline	<ul style="list-style-type: none"> Geen blinding bij behandelaars en patiënten Mogelijk indirecte uitkomstmaat Patiëntenpopulatie niet goed vergelijkbaar met NL situatie Geen vergelijking met geen behandeling of placebo (dus ook indirecte vergelijking) Succes gedefinieerd als ≥ 4 punten toename in CAS-score; mogelijk selectieve rapportage Terbutaline is geen standaard behandeling meer, ouderwets, cave indirectness 	

1 ^e Auteur	Jaar	Setting	Design	Doel	Patiënten	Interventie	Controle	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias / kwaliteit bewijs	Opmerkingen
					hydrocortison (10mg/kg) Mediane lft 4-5 jaar, 65% jongens		Alle groepen kregen daarnaast zuurstof en continue verneveld salbutamol (0,3 mg/kg/uur)					
Irazutza	2016	SEH van kinderziekenhuis, Paraguay	Niet-geblindeerde RCT	Onderzoeken effectiviteit hooggedoseerd intraveneus MgSO ₄	38 kinderen met niet-infectieus astma op de SEH, gem. lft. 10 jaar, 42% jongens Standaard behandeling op de SEH: dexamethason 0,2 mg/kg i.v. en 5 mg salbutamol via vernevelaar elke 20 minuten. Ernstig astma was gedefinieerd als geen verbetering (persisterend astma, incl. respiratoire distress en	Intraveneus MgSO ₄ 50 mg/kg/uur voor 4 uur, max. 8.000 mg/4 uur, in 0,9% saline 10 mg/mL	Intraveneus MgSO ₄ 50 mg/kg bolus (> 1 uur)	<ul style="list-style-type: none"> • Ontslag na 24 uur • Opnameduur 	<ul style="list-style-type: none"> • Ontslag binnen 24 uur: 47% bij langdurig hooggedoseerde intraveneuze MgSO₄, 10% bij bolus; ARR 37%, 95%BI: 10-63; NNT: 3 • Gem. opnameduur: 34 uur (sd 19) bij langdurig hooggedoseerd MgSO₄, 48 uur (sd 19) bij bolus; p=0,013 	Vroege beschikbaarheid van langdurig hooggedoseerd intraveneus MgSO ₄ verkort verblijf op de SEH en beperkt ziekenhuiskosten	<ul style="list-style-type: none"> • Geen blinding • Patiëntenpopulatie mogelijk niet goed vergelijkbaar met de Nederlandse situatie 	

1 ^e Auteur	Jaartal	Setting	Design	Doel	Patiënten	Interventie	Controle	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias / kwaliteit bewijs	Opmerkingen
					een Woods-Downes astmascore >2) na 2 uur behandeling.							
Gürkan	1999	Kinder-SEH, universitair ziekenhuis, Turkije	Dubbelblinde RCT	Onderzoeken effectiviteit MgSO ₄ in terugdringen symptomen matig tot ernstig acuut astma, als beta-agonisten en corticosteroiden onvoldoende blijken	20 kinderen met een acute astma exacerbatie (PEFR _{pred} < 60% na 3 maal verneveld salbutamol (0,15 mg/kg), met tussenpozen van 20 min. en i.v. methylprednisolon 2 mg/kg), gem. lft. 10,8 jaar (sd 2,8, range 6-16), 55% jongens. Geen koorts, hypotensie, geen andere pulmonale, cardiale of renale aandoeningen	Intraveneus MgSO ₄ 15% 40 mg/kg (max. 2 g) in 100 ml saline 20 minuten.	Waarschijnlijk saline oplossing, niet duidelijk vermeld	<ul style="list-style-type: none"> Astmascore (vitale waarden, cyanose, in-spiratoir ademgeluid, gebruik hulpademhalingspijpen, expiratoire wheezing en cerebrale functie) Bijwerkingen 	<ul style="list-style-type: none"> Verskil in astmascore met baseline na 30 minuten: MgSO₄ van 5,8 naar 4,0 (p=0,005); placebo van 5,7 naar 5,5 (p>0,05) Na 90 minuten: MgSO₄ van 5,8 naar 2,5 Geen 'significante' bijwerkingen 	Meer data zijn nodig om routine gebruik MgSO ₄ te ondersteunen, maar MgSO ₄ zou gebruikt moeten worden bij levensbedreigende astma voordat tot beademing wordt overgegaan	<ul style="list-style-type: none"> In resultaten wordt gesproken over een placebogroep; deze staat bij de methoden niet omschreven Niet duidelijk hoe gerandomiseerd is 	

1 ^e Auteur	Jaartal	Setting	Design	Doel	Patiënten	Interventie	Controle	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias / kwaliteit bewijs	Opmerkingen
Egeland	2013	PICU, USA	Prospectief cohortonderzoek	Onderzoeken bruikbaarheid en veiligheid continue infuus MgSO ₄ in doses gebruikelijk bij pre-eclampsie	57 kinderen met status astmaticus op PICU, gem. lft in behandelgroep 8,9 jaar (sd 4,2) in controlegroep 5,6 jaar (sd 3,8), 67% jongens	Behandeling met MgSO ₄ : oplaaddosis 75 mg/kg (bij kinderen <30 kg) of 50 mg/kg (bij kinderen ≥30 kg) gedurende 30-45 minuten, gevolgd door continue infusie van 40 mg/kg/uur voor 4 uur (n in deze groep 19)	Geen behandeling met MgSO ₄ (n in deze groep 38)	<ul style="list-style-type: none"> • Bijwerkingen 	<ul style="list-style-type: none"> • Geen onderbreking van behandeling vanwege bijwerking MgSO₄ • 3 patiënten in interventiegroep bijwerkingen van MgSO₄ (misselijkheid, overgeven, pijn op plaats injectie, blozen), niet gecorreleerd aan verhoogd serum Mg • Geen verschillen tussen groepen in bloeddruk en zuurstofsaturatie; hart- en ademhalingsfrequentie lager in interventiegroep, geen hypotensie 	Continue infusie MgSO ₄ is veilig	<ul style="list-style-type: none"> • Geen experimenteel, gerandomiseerd onderzoek • Interventie- en controlegroep verschillen in patiëntkarakteristieken • Beleid in controlegroep niet omschreven 	
Devi	1997	Kinder-SEH, opleidingsziekenhuis, India	Dubbelblinde placebo-gecontroleerde RCT	Onderzoeken effectiviteit vroegge toediening intraveneus MgSO ₄ aan kinderen met acuut ernstig astma	47 kinderen met acuut ernstig astma (onvoldoende reactie op 3 maal vernevelen met salbutamol gedurende 1 uur, geen koorts, geen hypotensie).	MgSO ₄ : 0,2 ml/kg 50% in 30 ml oplossing saline in 5% dextrose gedurende 35 minuten + standaardbehandeling (zie controle)	Placebo + standaardbehandeling (toediening zuurstof, adrenaline, salbutamol verneveling, steroïden, zo nodig aminofylline, isoprotenerol, ventilatie)	<ul style="list-style-type: none"> • Astmascore (gemodificeerde <i>pulmonary index</i> score, gebaseerd op ademhalingsfrequentie, <i>wheezing</i>, 	<ul style="list-style-type: none"> • Astmascore: 	Toevoegen van MgSO ₄ aan standaardbehandeling helpt om sneller verbetering van tekenen en symptomen van astma te krijgen als op standaardbehandeling onvoldoende gereageerd wordt	<ul style="list-style-type: none"> • Patiëntengroep mogelijk minder goed vergelijkbaar met populatie voor deze richtlijn 	

1 ^e Auteur	Jaaartal	Setting	Design	Doel	Patiënten	Interventie	Controle	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias / kwaliteit bewijs	Opmerkingen																																
					Gem. lft. 6,7 jaar (sd 3,6), 77% jongens			gebruik hulpademhalingspierspiers en mate van dyspnoe) <ul style="list-style-type: none"> • Opnameduur • Bijwerkingen 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Tijd in uren</th> <th>MgSO₄</th> <th>Placebo</th> <th>P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Voorinfusie</td> <td>11</td> <td>11</td> <td>>0,05</td> </tr> <tr> <td>Direct na infusie</td> <td>10</td> <td>11</td> <td>>0,05</td> </tr> <tr> <td>1 uur erna</td> <td>9</td> <td>10</td> <td><0,01</td> </tr> <tr> <td>2 uur erna</td> <td>8</td> <td>10</td> <td><0,01</td> </tr> <tr> <td>3 uur erna</td> <td>7</td> <td>10</td> <td><0,01</td> </tr> <tr> <td>7 uur erna</td> <td>6</td> <td>8</td> <td>>0,05</td> </tr> <tr> <td>11 uur erna</td> <td>6</td> <td>7</td> <td><0,01</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> • Opnameduur: MgSO₄: 13,6 uur (sd 6,8), placebo: 18,9 uur (sd 7,7), p<0,05 • Bijwerkingen: Geen ernstige bijwerkingen, alleen enkele minuten warmte 	Tijd in uren	MgSO ₄	Placebo	P	Voorinfusie	11	11	>0,05	Direct na infusie	10	11	>0,05	1 uur erna	9	10	<0,01	2 uur erna	8	10	<0,01	3 uur erna	7	10	<0,01	7 uur erna	6	8	>0,05	11 uur erna	6	7	<0,01			
Tijd in uren	MgSO ₄	Placebo	P																																									
Voorinfusie	11	11	>0,05																																									
Direct na infusie	10	11	>0,05																																									
1 uur erna	9	10	<0,01																																									
2 uur erna	8	10	<0,01																																									
3 uur erna	7	10	<0,01																																									
7 uur erna	6	8	>0,05																																									
11 uur erna	6	7	<0,01																																									

1 ^e Auteur	Jaar	Setting	Design	Doel	Patiënten	Interventie	Controle	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias / kwaliteit bewijs	Opmerkingen
									(13%), 10 minuten pijn bij infusie (17%), tintelingen en gevoelloosheid bij infuus (13%)			
Daengs uwan	2017	Kinderziekenhuis, Thailand	Niet geblindeerde RCT	Vergelijken effectiviteit en veiligheid intraveneus en verneveld MgSO ₄	28 kinderen met persistent ernstig astma (opgenomen kinderen met astmascore (niet vermeld welke score) >5, respiratoir falen (Wood), of wanneer kinderarts besloten had tot gebruik MgSO ₄), (geen andere long-, nier- of leverziekte, geen eerdere levensbedreigende aandoening, geen allergie voor MgSO ₄). Standaardbehandeling: salbutamol verneveling,	Intraveneus MgSO ₄ eenmalig 20 minuten 50 mg/kg	Verneveld MgSO ₄ 3 maal 2,5 mL in 6% oplossing om de 20 minuten	<ul style="list-style-type: none"> • Bijwerkingen • Opnameduur • Asthma Severity Score (ASS) 	<ul style="list-style-type: none"> • Geen bijwerkingen in beide groepen • ASS: geen verschil tussen beide groepen; verbetering in ASS gedurende follow-up (24 uur) • Opnameduur: geen verschil tussen beide groepen 	MgSO ₄ is zowel verneveld als intraveneus gunstig en veilig voor gebruik bij kinderen met een ernstige astma-exacerbatie	<ul style="list-style-type: none"> • Geen blinding • Geen vergelijking met geen behandeling met MgSO₄ • Patiëntengroep mogelijk niet vergelijkbaar met populatie richtlijn 	

1 ^e Auteur	Jaar	Setting	Design	Doel	Patiënten	Interventie	Controle	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias / kwaliteit bewijs	Opmerkingen
					ipratropium, corticosteroiden, zuurstof) Gem. lft. 5,3 jaar, 50% jongens							
Ciarallo	1996	Kinder-SEH, USA	Dubbel-blinde placebo-gecontroleerde RCT	Onderzoeken effectiviteit intraveneus MgSO ₄ bij kinderen met een matige tot ernstige astma exacerbatie	31 kinderen met een acute astma exacerbatie (geen koorts, hypotensie, andere long-, nier- of leverziekte, geen theofylline gebruik) Gem. lft. 11,4 jaar (sd 3,5), 55% jongens Standaard behandeling: 3 maal verneveld salbutamol; bij PEF _{Rpred} <60%: inclusie in studie. Daarna methylprednisolon i.v. 2 mg/kg (als dit nog niet	Intraveneus MgSO ₄ 25 mg/kg, max 2g, in 100 mL saline	Placebo	<ul style="list-style-type: none"> Ziekenhuisopname Opnameduur Bijwerkingen 	<ul style="list-style-type: none"> Ziekenhuisopname: MgSO₄: 73%, placebo: 100% (p=0,03) Geen verschil in opnameduur tussen MgSO₄ en placebo Geen relevante bijwerkingen 	Intraveneus MgSO ₄ is veilig en effectief voor kinderen met matig tot ernstig astma, die onvoldoende reageren op standaard therapie	Geen grote tekortkomingen	

1 ^e Auteur	Jaartal	Setting	Design	Doel	Patiënten	Interventie	Controle	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias / kwaliteit bewijs	Opmerkingen
Ciarallo	2000	Kinder-SEH, 2 ziekenhuizen, SEH	Dubbelblinde placebo-gecontroleerde RCT	Onderzoeken effectiviteit hooggedoseerde intraveneuze MgSO ₄ voor matige tot ernstige astma exacerbaties bij kinderen	30 kinderen met acute astma exacerbatie, onvoldoende respons op 3 maal beta-agonisten (PEFR _{pred} <70%), (geen koorts, theofylline, of andere aandoening). Behandeling met corticosteroiden Gem. lft 11,5 jaar, 60% jongens	Intraveneus MgSO ₄ 40 mg/kg (max 2 g) in 100 mL saline	Placebo	<ul style="list-style-type: none"> Astmascore (<i>modified Wood-Downes clinical asthma score</i>) Ziekenhuisopname 	<ul style="list-style-type: none"> Astmascore: na 95 minuten: MgSO₄: 1,4; placebo: 2,5 (p<0,001); na 110 minuten: MgSO₄ 1,1; placebo: 2,4 (p<0,001) Ziekenhuisopname: MgSO₄: 50%, placebo: 100% 	Kinderen die met 40 mg/kg intraveneus MgSO ₄ worden behandeld voor een matige tot ernstige astma exacerbatie laten een sterke verbetering zien in de longfunctie op korte termijn	Geen grote tekortkomingen	
Scarfone	2000	SEH, kinderiehuis, USA	Dubbelblinde placebo-gecontroleerde RCT	Onderzoeken effect magnesium i.v. bij matig tot ernstig zieke kinderen met astma	54 kinderen met ≥1x piepen in anamnese, met matige tot ernstige astma exacerbatie op SEH (pulmonary index 8-13), geen gebruik	Initiële behandeling met salbutamol verneveling; daarna salbutamol verneveling en 1,0 mg/kg (max 125 mg)	Initiële behandeling met salbutamol verneveling; daarna salbutamol verneveling en 1,0 mg/kg (max 125 mg)	<ul style="list-style-type: none"> Verandering in klinische astmascore (symptomen) na 20, 30, 40, 60, 80 en 120 min 	<ul style="list-style-type: none"> Klinische astmascores verbeterden bij zowel MgSO₄ als placebo, geen statistisch significant verschil (bijv. na 120 min: MD 0,74; 95%BI: -0,83 tot 2,31) Ziekenhuisopname: 11/24 (46%) bij 	Routinegebruik van MgSO ₄ i.v. aan kinderen met een ernstige astma-exacerbatie is niet effectief	Geen grote tekortkomingen	

1 ^e Auteur	Jaar	Setting	Design	Doel	Patiënten	Interventie	Controle	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias / kwaliteit bewijs	Opmerkingen
					corticosteroiden in laatste 72 uur. 28 jongens, gem. lft in Mg-groep: 81 mnd, in placebo-groep: 58 mnd (p=0,04)	prednisolon i.v., gevolgd door 75 mg/kg (max. 2,5 g) MgSO ₄ i.v. in 20 min. Aanvullend O ₂ bij saturatie ≤92%. Daarna salbutamol verneveling elke 30 min,	prednisolon i.v., gevolgd door placebo (saline) i.v. in 20 min. Aanvullend O ₂ bij saturatie ≤92%. Daarna salbutamol verneveling elke 30 min,	<ul style="list-style-type: none"> • Ziekenuisopname • Tijd tot ontslag 	<p>MgSO₄, 16/30 (53%) bij placebo. Geen statistisch significant verschil (95%BI: -19% tot 34%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tijd tot ontslag bij kinderen die naar huis mochten voor eind studieprotocol: gem. 101 min. bij MgSO₄ en 96 min. bij placebo (p=0,75) 			
Pruikonen	2018	Kinderziekenhuis, Finland	Dubbelblinde placebo-gecontroleerde RCT	Onderzoeken effectiviteit MgSO ₄ i.v. bij kinderen 6 mnd-4 jr met viral wheeze en ernstig piepen	61 kinderen met viral wheeze (exclusie kinderen met chronisch astma); gem. lft. 1,8 jr (sd 0,9), 53% jongen; gem. RDAI (respiratory distress assessment instrument) 10,2 bij MgSO ₄ en 12,0 bij placebo bij baseline (kinderen in MgSO ₄ groep bij	Salbutamol verneveling, zuurstof bij saturatie ≤92% MgSO ₄ i.v. 40mg/kg, max 2 g in 20 min.	Salbutamol verneveling, zuurstof bij saturatie ≤92% Placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Verandering in RDAI-score (symptomen) na 6 uur • Zuurstofbehoefte • ICU-behandeling • Opnameduur • Heropname • Behandeling systemische corticosteroiden 	<ul style="list-style-type: none"> • Verandering in RDAI na 6 uur: gem. 4,7 (sd 2,6) bij MgSO₄ en 4,2 (sd 4,2) bij placebo (niet significant); • Zuurstofbehoefte: 55% bij MgSO₄, 63% bij placebo; verschil: -8,5 (95%BI: -32,1 tot 16,1) • ICU behandeling: 10% bij MgSO₄, 17% bij placebo; verschil: -6.9 (95%BI: -25,7 tot 11,2) • Opnameduur: gem. 32,9 uur bij MgSO₄, 42,9 uur bij placebo; 	MgSO ₄ i.v. is niet effectief voor de behandeling van acuut ernstig piepen bij jonge kinderen met viral wheeze	Geen grote tekortkomingen	

1 ^e Auteur	Jaaartal	Setting	Design	Doel	Patiënten	Interventie	Controle	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias / kwaliteit bewijs	Opmerkingen
					aanvang minder symptomen)				MD: -10,0 (95%BI: -28,9 tot 8,9) • Terugkeer naar SEH <30 dagen: 10% bij MgSO ₄ , 27% bij placebo (verschil -16,9 (95%BI: -36,7 tot 2,7)) • Behandeling met systemische steroïden: 10% bij MgSO ₄ , 23% bij placebo; verschil: -13,3 (95%BI: -33,2 tot 5,5)			

283

Bijlage 4. GRADE Evidence Profile

Auteur(s): Mariska Tuut

Vraagstelling: Intraveneuze behandeling met magnesiumsulfaat compared to Geen intraveneuze behandeling met magnesiumsulfaat in kinderen met een status astmaticus

Setting: SEH, Nederlandse ziekenhuizen

Literatuur:

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	intraveneuze behandeling met magnesiumsulfaat	Geen intraveneuze behandeling met magnesiumsulfaat	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Ernst symptomen (astmascore) (follow up: range 60 minuten tot 90 minuten; vastgesteld met: astmascore)												
5	gerandomiseerde trials	niet ernstig ^a	niet ernstig	ernstig ^{b,c}	zeer ernstig ^d	niet gevonden	- Devi, studie met 22 patiënten: astmascore na 1 uur: MgSO4: 9, placebo: 10 (p<0,01), geen sd of 95%BI vermeld - Ciarallo, studie met 30 patiënten: astmascore (modified score) na 95 minuten: MgSO4: 1,4, placebo: 2,5 Gürkan: studie met 20 patiënten: astmascore na 90 minuten: MgSO4: 2,5, placebo: 5,5; Scarfone en Pruikkonen: geen statistisch significant verschil in symptomen				⊕○○○ ZEER LAAG	
Ziekenhuisopname												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^d	niet gevonden	22/39 (56.4%)	32/46 (69.6%)	RR 0.81 (0.58 tot 1.13)	132 minder per 1.000 (from 292 minder tot 90 meer)	⊕⊕○○ LAAG	
Noodzaak tot beademing - niet gemeten												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Opnameduur												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig ^f	ernstig ^b	zeer ernstig ^d	niet gevonden	11	11	-	MD 5.3 uren minder (11.37 minder tot 0.77 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	
Behoeftesalbutamol i.v. - niet gemeten												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gebruik prednisolon (duur en dosering)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig ^f	ernstig ^b	zeer ernstig ^d	niet gevonden			Niet te berekenen	133 minder per 1.000 (from 332 minder tot 55 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 magnesiumsulfaat	Geen intraveneuze behandeling met magnesiumsulfaat	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

Bijwerkingen

4	observationele studies ^a	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^d	niet gevonden	- Egelund, cohortstudie met 57 patiënten, 3/19 kinderen (16%) in MgSO4-groep had bijwerkingen (bijv. misselijkheid), geen ernstige bijwerkingen - Devi, dubbelblinde RCT met 47 patiënten: geen ernstige bijwerkingen; 13% had last van warmte, 17% pijn bij infuus, 13% tintelingen bij infuus - Gürkan, dubbelblinde RCT met 20 patiënten: geen 'significante' bijwerkingen - Ciarallo, 1996: dubbelblinde RCT met 31 patiënten: geen relevante bijwerkingen			⊕○○○ ZEER LAAG	
---	-------------------------------------	--------------	--------------	--------------	---------------------------	---------------	--	--	--	-------------------	--

289 Ct: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

290 Explanations

- 291 a. Bij 1 van de 5 studies (Gürkan, 1999) is niet duidelijk of adequaat gerandomiseerd is, maar dit is onvoldoende grond om af te waarden op risk of bias
- 292 b. De patiëntenpopulaties in de onderzoeken zijn niet vergelijkbaar met de Nederlandse patiëntenpopulatie van deze richtlijn
- 293 c. In één van de geïncludeerde onderzoeken is vergeleken met terbutataline, dat in Nederland niet meer gebruikt wordt
- 294 d. Optimal information size wordt niet gehaald, te weinig patiënten om zekere resultaten te geven
- 295 e. Geen controlegroep bij deze studie, dat maakt vergelijken met geen behandeling met MgSO4 onmogelijk
- 296 f. Inconsistentie is niet mogelijk, wanneer er resultaten van slechts één onderzoek gebruikt zijn
- 297 ^a. 3 kleine RCT's, 2 cohortonderzoeken

heeft opmaak toegepast: Engels (Verenigde Staten)

Literatuurlijst

1. Ciarallo L, Brousseau D, Reinert S. Higher-dose intravenous magnesium therapy for children with moderate to severe acute asthma. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154(10):979-83.
2. Ciarallo L, Sauer AH, Shannon MW. Intravenous magnesium therapy for moderate to severe pediatric asthma: results of a randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr.* 1996;129(6):809-14.
3. Daengsuwan T, Watanatham S. A comparative pilot study of the efficacy and safety of nebulized magnesium sulfate and intravenous magnesium sulfate in children with severe acute asthma. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2017;35(2):108-12.
4. DeSanti RL, Agasthya N, Hunter K, Hussain MJ. The effectiveness of magnesium sulfate for status asthmaticus outside the intensive care setting. *Pediatr Pulmonol.* 2018;53(7):866-71.
5. Devi PR, Kumar L, Singhi SC, Prasad R, Singh M. Intravenous magnesium sulfate in acute severe asthma not responding to conventional therapy. *Indian Pediatr.* 1997;34(5):389-97.
6. Egelund TA, Wassil SK, Edwards EM, Linden S, Irazuzta JE. High-dose magnesium sulfate infusion protocol for status asthmaticus: a safety and pharmacokinetics cohort study. *Intensive Care Med.* 2013;39(1):117-22.
7. Glover ML, Machado C, Totapally BR. Magnesium sulfate administered via continuous intravenous infusion in pediatric patients with refractory wheezing. *J Crit Care.* 2002;17(4):255-8.
8. Gurkan F, Haspolat K, Bosnak M, Dikici B, Derman O, Ece A. Intravenous magnesium sulphate in the management of moderate to severe acute asthmatic children nonresponding to conventional therapy. *Eur J Emerg Med.* 1999;6(3):201-5.
9. Irazuzta J, Egelund T, Wassil SK, Hampp C. Feasibility of short-term infusion of magnesium sulfate in pediatric patients with status asthmaticus. *Journal Pediatric Pharmacology & Therapeutics.* 2012;17(2):150-4.
10. Irazuzta JE, Paredes F, Pavlich V, Dominguez SL. High-Dose Magnesium Sulfate Infusion for Severe Asthma in the Emergency Department: Efficacy Study. *Pediatr Crit Care Med.* 2016;17(2):e29-33.
11. Kokotajlo S, Degnan L, Meyers R, Siu A, Robinson C. Use of intravenous magnesium sulfate for the treatment of an acute asthma exacerbation in pediatric patients. *J.* 2014;19(2):91-7.
12. Liu X, Yu T, Rower JE, Campbell SC, Sherwin CMT, Johnson MD. Optimizing the use of intravenous magnesium sulfate for acute asthma treatment in children. *Pediatr Pulmonol.* 2016;51(12):1414-21.
13. Mohammed S, Goodacre S. Intravenous and nebulised magnesium sulphate for acute asthma: systematic review and meta-analysis. *Emerg Med J.* 2007;24(12):823-30.
14. Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, Bota GW, Camargo Jr CA. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. *Cochrane database of systematic reviews (Online).* 2000(2):CD001490.
15. Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, Bota GW, Camargo Jr CA. Intravenous magnesium sulfate treatment for acute asthma in the emergency department: A systematic review of the literature. *Ann Emerg Med.* 2000;36(3):181-90.
16. Shan Z, Rong Y, Yang W, Wang D, Yao P, Xie J, et al. Intravenous and nebulized magnesium sulfate for treating acute asthma in adults and children: a systematic review and meta-analysis. *Respir Med.* 2013;107(3):321-30.
17. Singhi S, Grover S, Bansal A, Chopra K. Randomised comparison of intravenous magnesium sulphate, terbutaline and aminophylline for children with acute severe asthma. *Acta Paediatr.* 2014;103(12):1301-6.
18. Su Z, Li R, Gai Z. Intravenous and Nebulized Magnesium Sulfate for Treating Acute Asthma in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatr Emerg Care.* 2018;34(6):390-5.

heeft opmaak toegepast: Engels (Verenigde Staten)

Gewijzigde veldcode

heeft opmaak toegepast: Engels (Verenigde Staten)

- 343 19. Scarfone RJ, Loisel JM, Joffe MD, Mull CC, Stiller S, Thompson K, et al. A randomized trial of
344 magnesium in the emergency department treatment of children with asthma. *Ann Emerg Med.*
345 2000;36(6):572-8.
- 346 20. Pruikkonen H, Tapiainen T, Kallio M, Dunder T, Pokka T, Uhari M, et al. Intravenous magnesium
347 sulfate for acute wheezing in young children: a randomised double-blind trial. *Eur Respir J.* 2018;51(2):02.
- 348 21. Johnson MD, Zorc JJ, Nelson DS, Casper TC, Cook LJ, Finkelstein Y, et al. Intravenous Magnesium in
349 Asthma Pharmacotherapy: Variability in Use in the PECARN Registry. *J Pediatr.* 2020;220:165-74.e2.
- 350 22. Kapuscinski CA, Stauber SD, Hutchinson DJ. Escalation in Therapy Based on Intravenous Magnesium
351 Sulfate Dosing in Pediatric Patients With Asthma Exacerbations. *J.* 2020;25(4):314-9.
- 352 23. Ozdemir A, Dogruel D. Efficacy of Magnesium Sulphate Treatment in Children with Acute Asthma.
353 Medical principles and practice : international journal of the Kuwait University, Health Science Centre.
354 2020;19.
- 355