



ABSTRACT 1

Inhaled hypertonic saline in infants and toddlers with cystic fibrosis: short-term tolerability, adherence, and safety.

Rosenfeld M, Davis S, Brumback L, Daniel S, Rowbotham R, Johnson R, McNamara S, Jensen R, Barlow C, Ratjen F.

Source (Department of Pediatrics, University of Washington School of Medicine, Seattle Children's Hospital, 4800 Sandpoint Way NE, Seattle, WA 98105, USA. margaret.rosenfeld@seattlechildrens.org)

Pediatr Pulmonol. 2011 Jul;46(7):666-71. doi: 10.1002/ppul.21425. Epub 2011 Mar 1.

BACKGROUND:

Inhaled hypertonic saline (HS) is an attractive agent for chronic maintenance therapy in infants and toddlers with cystic fibrosis (CF) because it improves defective mucociliary clearance. Prior to undertaking a clinical trial of HS efficacy in young children with CF, tolerability, adherence, and safety must be established.

METHODS:

Three-center, open label evaluation of the short-term tolerability, adherence, and safety of 7% HS administered twice daily for 14 days in children with CF 12-30 months of age. The primary objective was to evaluate the proportion of participants unable to tolerate single and repeated doses of 7% HS according to protocol-defined criteria. Participants inhaled a test dose of HS at the enrollment visit; test dose intolerance was defined as fulfillment of at least one of 4 criteria. Participants who tolerated the test dose inhaled 7% HS twice daily for 14±2 days.

RESULTS:

Twenty children were enrolled. One was withdrawn due to maternal concern over fussiness with application of the facemask for the test dose. Of the 19 participants administered the test dose, 1 was withdrawn due to test dose intolerance (5%, 95% confidence interval 0, 26%). Eighteen participants completed the study; 1 was intolerant (95% CI 0, 27%) at the final visit due to new wheezes on exam in association with an upper respiratory infection and otitis media. Home symptom diaries demonstrated cough as the main symptom in the hour following inhalation, which decreased in frequency over the study period. Adherence as assessed by daily home diary and returned study drug ampoules was high. Participants reported receiving both treatments on a median of 100% of days; a median of 25 ampoules were used during a median of 13 days.

CONCLUSIONS:

7% HS appears well tolerated for up to 14 days in infants and toddlers with CF, with high adherence. These results provide encouraging short-term tolerability and adherence data for future trials assessing the safety and efficacy of 7% HS in young children with CF.

PEDIATRIC PULMONOLOGY

TRADUZIONE

L'inalazione della soluzione salina ipertonica (HS) è un fattore importante per la terapia di mantenimento cronico nei neonati e nei bambini piccoli con fibrosi cistica (CF) perché migliora la clearance muco ciliare in loro compromessa.

Prima di iniziare una sperimentazione clinica sull'efficacia dell'HS nei bambini piccoli con fibrosi cistica, devono essere stabiliti la tollerabilità, l'aderenza e la sicurezza.

METODI:

Tre-centri hanno eseguito la valutazione in aperto della tollerabilità a breve termine, dell'aderenza alla terapia, e la sicurezza del HS al 7% somministrata due volte al giorno per 14 giorni **ai bambini con CF dai 12-30 mesi di età**. L'obiettivo primario era quello di valutare la percentuale dei partecipanti non in grado di tollerare dosi singole e dosi ripetute di HS al 7% in base a criteri definiti dal protocollo.

I Partecipanti hanno inalato una dose di prova di HS alla visita di arruolamento; l'intolleranza alla dose di prova è stata definita come realizzazione di almeno uno dei quattro criteri. I partecipanti che hanno tollerato la dose test di inalazione 7% HS due volte al giorno per 14 ± 2 giorni.

RISULTATI:

Venti bambini sono stati arruolati. Uno è stato ritirato a causa di preoccupazione materna sulla pignoleria con l'applicazione della maschera facciale per la dose di prova. Dei 19 partecipanti trattati con la dose di prova, 1 è stata interrotta a causa di testare l'intolleranza dose (5%, intervallo di confidenza 95% 0, 26%). Diciotto partecipanti hanno completato lo studio, 1 è stato intollerante (IC 95% 0, 27%) durante la finale a causa di sibili nuovi esami in associazione con un'infezione delle vie respiratorie superiori e otite media. Diari sintomo iniziale dimostrato tosse come il sintomo principale della inalazione nell'ora successiva, che sono diminuiti in frequenza durante il periodo di studio. L'adesione come valutato dal diario a casa tutti i giorni ed è tornato fiale del farmaco in studio è stato elevato. Partecipanti hanno riferito ricevere sia trattamenti su una media di 100% di giorni; una media di 25 fiale sono stati usati durante una mediadi 13 giorni.

CONCLUSIONI:

7% HS appare ben tollerata per un massimo di 14 giorni in neonati e nei bambini affetti da fibrosi cistica, con alta aderenza. Questi risultati forniscono incoraggianti a breve termine dei dati di tollerabilità e il rispetto per gli studi futuri valutare la sicurezza e l'efficacia del 7% HS nei bambini piccoli con fibrosi cistica.



ABSTRACT 2

Safety and tolerability of inhaled hypertonic saline in young children with cystic fibrosis.

Dellon EP, Donaldson SH, Johnson R, Davis SD.

Source (Department of Pediatrics, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina 27599-7217, USA.

elisabeth_dellon@med.unc.edu)

[Pediatr Pulmonol.](#) 2008 Nov;43(11):1100-6. doi: 10.1002/ppul.20909.

BACKGROUND:

Inhaled hypertonic saline (HS) improves lung function and decreases pulmonary exacerbations in older patients with cystic fibrosis (CF). Initiating therapies in young patients has potential to preserve lung function. Before conducting a therapeutic trial of HS in this population, its safety must be evaluated and protocols for monitoring response must be tested.

METHODS:

We administered single dose 3% and 7% HS post-albuterol to 4-7 year-olds with CF able to perform spirometry ("preschool" group) and 4 month to 3 year-olds ("infant" group) using the raised volume rapid thoracoabdominal compression technique (RVRTC). Vital signs and cough episodes were measured after each inhaled treatment.

RESULTS:

Eight preschool subjects (mean age 5.7 +/- 0.8 years) and 6 infants (1.6 +/- 1.0 years) completed the 3% HS protocol, and no clinically important change in vital signs or decrease in FVC, FEV(1), FEV(0.5), or FEF(25-75) occurred post-HS. Preschoolers had more cough episodes post-HS (P = 0.01). Seven preschoolers (6.1 +/- 0.7 years) and 8 infants (1.6 +/- 0.7 years) completed the 7% HS protocol. In the preschool group, FVC, FEV(0.5), and FEF(25-75) did not change significantly. A statistically significant drop in median FEV(1) occurred post-7% HS attributable to a transient >20% drop in one subject. Infant PFT parameters were unchanged post-7% HS. Preschoolers had more cough episodes post-HS (P = 0.03).

CONCLUSION:

Acute administration of 3% and 7% HS appears to be safe and well-tolerated in most young children with CF. Given the demonstrated benefits in older patients, a therapeutic trial in this age group is warranted.

(c) 2008 Wiley-Liss, Inc.

PEDIATRIC PULMONOLOGY

TRADUZIONE

La soluzione salina ipertonica somministrata per via inalatoria (HS) migliora la funzione polmonare e riduce le esacerbazioni polmonari nei pazienti anziani affetti da fibrosi cistica (CF) . L'avvio delle terapie nei pazienti giovani ha il potenziale per preservare la funzione polmonare. Prima di procedere alla sperimentazione terapeutica di HS in questa popolazione, la sua sicurezza deve essere valutata e protocolli per il monitoraggio della risposta deve essere testato .

METODI :

Abbiamo somministrato in dose singola soluzione ipertonica al 3 % e al 7 % post- salbutamolo a **bambini dai 4 ai 7 anni di età affetti da FC** in grado di eseguire la spirometria (gruppo " prescolare ") e a **bambini dai 4 mesi a 3 anni** (gruppo " infantile ") utilizzando il volume di sollevamento della rapida compressione toracica (RVRTC). Segni vitali ed episodi di tosse sono stati misurati dopo ogni trattamento per via inalatoria.

RISULTATI:

Otto soggetti in età prescolare (età media 5.7 + / - 0,8 anni) e 6 lattanti (1,6 + / - 1,0 anni) hanno completato il protocollo con soluzione ipertonica al 3 % , e non hanno avuto cambiamenti clinicamente importanti in segni vitali o diminuzione della FVC , FEV (1) , FEV (0.5) , o FEF (25-75). Bambini in età prescolare presentavano un maggior numero di episodi di tosse dopo trattamento con la soluzione salina (P = 0.01). **Sette bambini in età prescolare** (6,1 + / - 0,7 anni) **e 8 lattanti** (1,6 + / - 0,7 anni) hanno completato il protocollo con soluzione salina ipertonica al 7%. Nel gruppo di età prescolare , FVC , FEV (0,5) , e la FEF (25-75) non sono cambiati significativamente. Un calo statisticamente significativo del FEV mediana (1) si è verificata dopo l'assunzione della soluzione ipertonica al 7% attribuibile ad un calo transitorio > 20 % in un soggetto. Parametri PFT infantili sono rimasti invariati dopo soluzione ipertonica al 7%. Bambini in età prescolare avevano più episodi di tosse post- HS (P = 0.03) .

CONCLUSIONE :

La somministrazione acuta della soluzione salina ipertonica al 3 % e al 7 % sembra essere sicura e ben tollerata nella maggior parte dei bambini affetti da fibrosi cistica . Considerati i benefici dimostrati nei pazienti più anziani , un processo terapeutico in questa fascia di età è giustificato .



ABSTRACT 3

Pilot study of safety and tolerability of inhaled hypertonic saline in infants with cystic fibrosis.

Subbarao P, Balkovec S, Solomon M, Ratjen F.

Source (Division of Pediatric Respiratory Medicine, The Hospital for Sick Children, University of Toronto, Toronto, Canada.)

[Pediatr Pulmonol.](#) 2007 May;42(5):471-6.

ABSTRACT

Inhaled hypertonic saline (HS) positively affects both lung function and pulmonary exacerbations in children and adults with cystic fibrosis (CF). Early initiation of treatment may potentially reduce lung function decline and improve outcome of CF patients. However, the safety and tolerability of HS have not been established in infants and young children. We conducted a prospective trial of inhaled HS in infants with CF. Raised volume rapid thoracoabdominal compression (RVRTC) maneuvers were performed at baseline, 10 min after salbutamol inhalation and 15 min after inhalation of a 7% HS solution. Oxygen saturation, respiratory rate, heart rate, and cough frequency were recorded during each inhalation. A clinically important change in lung function was defined a priori as a change in FEV_{0.5} of $>$ or $=20\%$. Thirteen infants (5 female) aged 25-140 weeks were enrolled in the study. Overall, there was no difference between FEV_{0.5} or FEF₍₂₅₋₇₅₎ at baseline, after bronchodilator or after HS. Respiratory and heart rate as well as oxygen saturation remained stable during inhalation of the HS. Three infants had cough during inhalation; one of the infants woke up due to cough but recovered within 5 min. No other side effects were observed during or immediately after inhalation. There was no difference in microbiologic yield between pre- and post-HS throat swabs. In this pilot study, inhalation of HS was well tolerated in CF infants. These results support a study of the efficacy of HS in this age group.

PEDIATRIC PULMONOLOGY

TRADUZIONE

La soluzione salina ipertonica (HS) somministrata per via inalatoria influisce positivamente sulla funzione polmonare e sulle esacerbazioni polmonari, nei bambini e negli adulti affetti da fibrosi cistica (CF) . L'inizio precoce del trattamento può potenzialmente ridurre il declino della funzione polmonare e migliorare l'esito dei pazienti con fibrosi cistica. Tuttavia, la sicurezza e la tollerabilità di HS non sono state stabilite nei neonati e nei bambini piccoli . Abbiamo condotto uno studio prospettico dell'inalazione di HS nei bambini con fibrosi cistica. Manovre sul Volume di sollevamento della rapida compressione toracica (RVRTC) sono state effettuate a livello basale , 10 minuti dopo l'inalazione di salbutamolo e 15 minuti dopo l'inalazione di una soluzione HS 7%. Sono stati registrati durante ogni inalazione saturazione di ossigeno, frequenza respiratoria, frequenza cardiaca, e frequenza della tosse Un cambiamento clinicamente importante nella funzione polmonare era stato definito a priori come un cambiamento di FEV_{0,5} di $\geq 20\%$.

Tredici bambini (5 femmine) di età compresa tra le 25-140 settimane sono stati arruolati nello studio. Nel complesso , non vi era alcuna differenza tra FEV_{0,5} o FEF₂₅₋₇₅ al basale, sia dopo l'assunzione del broncodilatatore che dopo quella di HS . La frequenza respiratoria e quella cardiaca , così come la saturazione di ossigeno sono rimaste stabili durante l'inalazione del SA. Tre bambini hanno avuto la tosse durante l'inalazione , uno dei bambini si è svegliato a causa della tosse, ma ha recuperato entro 5 minuti . Non sono stati osservati altri effetti indesiderati durante o immediatamente dopo l'inalazione . Non c'era differenza di resa microbiologica nei tamponi faringei fatti pre-e post - HS. ***In questo studio pilota , l'inalazione di HS è stata ben tollerata nei bambini con fibrosi cistica. Questi risultati supportano uno studio di efficacia di HS in questo gruppo di età .***

ABSTRACT 4

Inhaled hypertonic saline in infants and children younger than 6 years with cystic fibrosis: the ISIS randomized controlled trial.

[Rosenfeld M¹](#), [Ratjen F](#), [Brumback L](#), [Daniel S](#), [Rowbotham R](#), [McNamara S](#), [Johnson R](#), [Kronmal R](#), [Davis SD](#); [ISIS Study Group](#). [Collaborators \(80\)](#) *JAMA*. 2012 Jun 6;307(21):2269-77. doi: 10.1001/jama.2012.5214

Inhaled hypertonic saline is recommended as therapy for patients 6 years or older with cystic fibrosis (CF), but its efficacy has never been evaluated in patients younger than 6 years with CF.

OBJECTIVE:

To determine if hypertonic saline reduces the rate of protocol-defined pulmonary exacerbations in patients younger than 6 years with CF.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS:

The Infant Study of Inhaled Saline in Cystic Fibrosis (ISIS), a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial conducted from April 2009 to October 2011 at 30 CF care centers in the United States and Canada. Participants were aged 4 to 60 months and had an established diagnosis of CF. A total of 344 patients were assessed for eligibility; 321 participants were randomized; 29 (9%) withdrew prematurely.

INTERVENTION:

The active treatment group (n = 158) received 7% hypertonic saline and the control group (n = 163) received 0.9% isotonic saline, nebulized twice daily for 48 weeks. Both groups received albuterol or levalbuterol prior to each study drug dose.

MAIN OUTCOME MEASURES:

Rate during the 48-week treatment period of protocol-defined pulmonary exacerbations treated with oral, inhaled, or intravenous antibiotics.

RESULTS:

The mean pulmonary exacerbation rate (events per person-year) was 2.3 (95% CI, 2.0-2.5) in the active treatment group and 2.3 (95% CI, 2.1-2.6) in the control group; the adjusted rate ratio was 0.98 (95% CI, 0.84-1.15). Among participants with pulmonary exacerbations, the mean number of total antibiotic treatment days for a pulmonary exacerbation was 60 (95% CI, 49-70) in the active treatment group and 52 (95% CI, 43-61) in the control group. There was no significant difference in secondary end points including height, weight, respiratory rate, oxygen saturation, cough, or respiratory symptom scores. Infant pulmonary function testing performed as an exploratory outcome in a subgroup (n = 73, with acceptable measurements at 2 visits in 45 participants) did not demonstrate significant differences between groups except for the mean change in forced expiratory volume in 0.5 seconds, which was 38 mL (95% CI, 1-76) greater in the active treatment group. Adherence determined by returned study drug ampoules was at least 75% in each group. Adverse event profiles were also similar, with the most common adverse event of moderate or severe severity in each group being cough (39% of active treatment group, 38% of control group).

CONCLUSION:

Among infants and children younger than 6 years with cystic fibrosis, the use of inhaled hypertonic saline compared with isotonic saline did not reduce the rate of pulmonary exacerbations over the course of 48 weeks of treatment

JAMA

The Journal of the
American Medical Association

TRADUZIONE

Inalazione salina ipertonica nei neonati e nei bambini di età inferiore ai 6 anni con fibrosi cistica: l'ISIS studio controllato randomizzato.

Soluzione salina ipertonica per via inalatoria è raccomandata come terapia per i pazienti di 6 anni o più grandi con fibrosi cistica (CF), ma la sua efficacia non è mai stata valutata in pazienti di età inferiore ai 6 anni con fibrosi cistica

OBIETTIVO:

Per determinare se salina ipertonica riduce il tasso di esacerbazioni polmonari protocollo definito in pazienti di età inferiore ai 6 anni con fibrosi cistica

DISEGNO, SETTING E PARTECIPANTI:

Lo studio Bambino di inalazione Saline in Fibrosi Cistica (ISIS), uno studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, condotto da Aprile 2009 a Ottobre 2011 presso 30 centri di cura CF negli Stati Uniti e in Canada. I **partecipanti erano di età compresa tra 4-60 mesi**, e avevano una diagnosi di fibrosi cistica stabilito **Un totale di 344 pazienti** sono stati valutati per l'eleggibilità; 321 partecipanti sono stati randomizzati; 29 (9%) si sono ritirati prematuramente.

INTERVENTO:

Il gruppo di trattamento attivo (n = 158) ha ricevuto il 7% soluzione salina ipertonica e il gruppo di controllo (n = 163) ha ricevuto 0,9% soluzione salina isotonica, nebulizzata due volte al giorno per 48 settimane. Entrambi i gruppi hanno ricevuto albuterolo o levalbuterolo prima di ogni dose di farmaco in studio.

Principali misure di esito:

Tasso durante il periodo di trattamento di 48 settimane delle esacerbazioni polmonari protocollo definito trattate con antibiotici per via orale, per inalazione o per via endovenosa.

RISULTATI:

Il tasso di esacerbazione polmonare media (eventi per persona-anno) era 2,3 (95% CI, 2,0-2,5) nel gruppo di trattamento attivo e 2,3 (95% CI, 2,1-2,6) nel gruppo di controllo; il rate ratio aggiustato era 0,98 (IC 95%, 0,84-1,15). Tra i partecipanti con esacerbazioni polmonari, il numero medio di giorni totali di trattamento antibiotico per una esacerbazione polmonare era 60 (95% CI, 49-70) nel gruppo di trattamento attivo e 52 (95% CI, 43-61) nel gruppo di controllo. **Non vi era alcuna differenza significativa nella endpoint secondari, tra cui altezza, peso, frequenza respiratoria, saturazione di ossigeno, tosse, o punteggi dei sintomi respiratori. Infant test di funzionalità polmonare eseguita come un risultato esplorativo in un sottogruppo (n = 73, con misure accettabili a 2 visite in 45 partecipanti) non hanno dimostrato differenze significative tra i gruppi, ad eccezione per la variazione media del volume espiratorio forzato in 0,5 secondi, che era 38 mL (95% CI, 1-76), maggiore nel gruppo di trattamento attivo. L'aderenza determinata dalle fiale farmaco restituiti in studio è stata almeno del 75% in ogni gruppo. Profili di eventi**

Soluzione Ipertonica 7% in lattanti e bambini affetti da fibrosi cistica

avversi sono stati simili, con l'evento avverso più comune di gravità moderata o grave in ogni gruppo è stato la tosse (39% del gruppo di trattamento attivo, il 38% del gruppo di controllo).

CONCLUSIONE:

Tra neonati e bambini di età inferiore ai 6 anni con fibrosi cistica, l'uso di soluzione salina ipertonica per via inalatoria rispetto a soluzione salina isotonica non ha ridotto il tasso di esacerbazioni polmonari nel corso di 48 settimane di trattamento