

Öppetstående ductus arteriosus fortfarande ett kliniskt problem hos extremt underburna barn

Dags att strama upp både diagnostik och indikationer för behandling

En av de stora framgångarna inom barnmedicinen under de senaste decennierna är den ökade överlevnaden för underburna barn. I en svensk multicenterstudie baserad på data insamlade 1990–1992 var överlevnaden så hög som 81 respektive 60 procent vid en gestationsålder på 28 respektive 25 veckor [1]. Under 1990-talet har resultaten ytterligare förbättrats, mycket tack vare prenatal steroidbehandling liksom surfaktantbehandling vid »respiratory distress syndrome» (RDS) [2, 3].

Med en ökad risk för allvarliga komplikationer (kronisk lungsjukdom, intraventrikulär hjärnblödning, nekrotiserande enterokolit, sepsis) ju mer underburet barnet är har de förbättrade resultaten avsevärt förändrat sjukdomspanoramat på våra neonatalavdelningar [4].

Omfattande arbete

I ett omfattande arbete av Anna-Karin Edstedt-Bonamy och medarbetare redovisas i detta nummer av Läkartidningen utfallet hos 95 extremt för tidigt födda barn (gestationsålder ≤ 28 veckor) med symtomgivande öppetstående ductus arteriosus (»persistent ductus arteriosus», PDA) vårdade på Astrid Lindgrens barnsjukhus under åren 1997–1999.

Sedan den första rapporten publicerades om en ökad incidens av PDA hos prematura barn [5] har ett flertal studier rörande cirkulatoriska effekter, mortalitet och morbiditet orsakat av PDA i denna patientgrupp genomförts, inklu-

derande också tidiga svenska undersökningar med dopplerflödesmätningar [6–9].

Stor risk för kronisk lungsjukdom

Den grundläggande cirkulatoriska förändringen vid öppetstående ductus arteriosus innebär ett ökat lungblodflöde via vänster–höger shunt genom ductus arteriosus. Obehandlat ger detta hos extremt underburna barn en försämrad lungfunktion med en ökad risk för kronisk lungsjukdom. Vid stor shunt utvecklas också hjärtsvikt. I en nyligen publicerad stor studie påvisades ett klart samband mellan signifikant shunt över ductus och lungblödning [10]. Läckaget från aorta till lungpulsådern via ductus arteriosus ger också ett lägre diastoliskt tryck i systemkretsloppet, med lokal vasokonstriktion och nedsatt organperfusion i hjärna, mag–tarmkanal och njurar.

Associerade svåra komplikationer, såsom intraventrikulär hjärnblödning, nekrotiserande enterokolit och nedsatt glomerulusfiltration, kan delvis förklaras av den nedsatta organperfusionen. Inte mindre än 70 procent av barn födda före en gestationsålder på 28 veckor anses behöva antingen farmakologisk eller kirurgisk behandling av PDA [11].

Aktuella behandlingsstrategier

I studien från Astrid Lindgrens barnsjukhus ges värdefull information om aktuella behandlingsstrategier och behandlingsresultat hos extremt underburna barn med symtomgivande PDA. Kliniskt signifikant PDA hade diagnostiserats hos 47 barn (49 procent), som behandlades antingen med vätskerekstriktion och diuretika (17 fall), indometacin (13 fall), primär kirurgi (10 fall) eller kirurgi efter tidigare indometacinbehandling (7 fall).

Grundhypotesen var att farmakologisk behandling tidigt i förloppet skulle ge ett mer gynnsamt förlopp än om kirurgi krävts för en PDA som kvarstått el-

Sammanfattat

- Öppetstående ductus arteriosus (PDA) är mycket vanlig hos extremt underburna barn och ökar risken för allvarliga komplikationer, bl a hjärnblödning, nekrotiserande enterokolit, sepsis och utveckling av kronisk lungsjukdom.
- Ultraljudsdiagnostik av PDA är enkel, och systematiskt utförda flödesstudier med dopplertechnik ger god uppfattning om graden av cirkulationspåverkan.
- Tidig diagnostik och profylaktisk behandling med ibuprofen tycks lovande, och har god effekt och mindre njurpåverkan än indometacinbehandling.
- Terapisvikt vid farmakologisk behandling av de mest underburna barnen är vanlig. Kirurgisk behandling är därför ofta nödvändig i denna grupp.

ler återkommit senare i förloppet. Man fann dock inga skillnader i morbiditet, vilket knappast är förvånande med tanke på dels studiens retrospektiva karaktär, dels det relativt lilla antalet barn i de olika behandlingsgrupperna.

I den aktuella studien var PDA en oberoende riskfaktor för lungkomplikationer (bronkopulmonell dysplasi), och med hjälp av multipel regressionsanalys påvisades ett klart samband mellan ductusdiagnos och låg födelsevikt, sepsis samt behov av respiratorbehandling. En trend mot en mer aktiv behandlingspolicy under den senare delen av studieperioden noterades, men man redovisar

Författare

JAN SUNNEGÅRDH

docent, verksamhetschef, Barnhjärtcentrum, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg.

Se artikeln
på sidan 5756
i detta nummer.



Ultraljudsbild med färgdoppler där öppetstående ductus syns (små pilar) med tydligt shuntflöde från aorta descendens (AO) till lungartären (PA).

inte klart vad som styr valet av behandling. Författarna efterlyser internationellt accepterade diagnoskriterier och graderingsystem för öppetstående ductus arteriosus för att underlätta val och utvärdering av behandling.

Diagnostiska hjälpmedel

Med dagens avancerade ultraljudsapparatur är diagnosen av öppetstående ductus arteriosus hos underburna barn relativt enkel och säker. Ekokardiografi ger, förutom goda möjligheter att uppskatta graden av vänsterkammarpåverkan, även i kombination med dopplertechniken möjlighet att uppskatta lungartärtryck liksom shuntflöde (inte minst viktigt är förstås att utesluta andra medfödda hjärtfel).

Direkt mätning av shuntflöde vid PDA är svårt att utföra på grund av turbulensen i flödet över ductus, men indirekta säkra tecken på signifikant shunt är ett ökat diastoliskt flöde i vänster lungartär, ett minskat diastoliskt flöde i arteria carotis interna samt ett diastoliskt backflöde i aorta descendens alternativt ökat diastoliskt framåtlöde i aorta ovan ductusmynningen. Fynd av sådana patologiska flöden i kombination med respiratorberoende bör föranleda behandling av PDA.

Prostaglandinsynteshämmaren indometacin har använts sedan slutet av 1970-talet vid slutning av öppetstående ductus hos underburna barn [12]. Preparatet minskar emellertid blodflödet i såväl tarm och njurar som hjärna och är kontraindicerat vid pågående intrakraniell blödning, vid nekrotiserande enterokolit liksom vid nedsatt njurfunktion [11].

En annan cyklooxygenashämmare, ibuprofen, rapporterades nyligen i en relativt stor studie ha lika god effekt som indometacin på slutning av öppetstående ductus hos underburna barn med RDS. Preparatet hade betydligt mindre påverkan på njurfunktionen [13]. Lovande resultat med profylaktisk ibuprofenbehandling (första dos inom

0–3 timmar efter födelsen) har också rapporterats [14].

Antalet underburna barn ökar

Det förändrade sjukdomspanoramata inom neonatologin, med en ökande andel extremt underburna barn, föranleder en skärpt diagnostik avseende PDA. Rutinmässig ekokardiografisk undersökning med dopplerflödesmätning är sannolikt att föredra tidigt i förloppet, i stället för att avvakta till dess symtom uppträder.

Ett gemensamt graderingsystem för diagnostik av hemodynamiskt signifikant PDA hos extremt underburna barn, i syfte att underlätta val och utvärdering av behandling, borde utan större svårighet kunna utarbetas i samarbete mellan landets barnkardiologer och neonatologer. Ett sådant system är angeläget inte minst avseende utvärderingen av profylaktisk ibuprofenbehandling, vilken onekligen tycks tilltalande.

Det faktum att vissa av dessa patienter vårdas på enheter där kardiologisk bedömning inte alltid kan utföras är självfallet ett stort problem. Motsvarande gäller också för den kirurgiska behandlingen, som trots allt kommer att vara aktuell under överskådlig tid på grund av dels den högre incidensen uteblivet terapibar, dels den större risken för recidiv hos de mest underburna barnen efter farmakologisk slutning (35 procent i det aktuella svenska materialet).

Slutning av öppetstående ductus arteriosus med torakoskopisk teknik, vilket nämns i den aktuella studien, har ännu ej fått fäste i Sverige. Frågan är om metoden är så mycket mindre traumatisk och riskfylld än konventionell kirurgisk behandling, som av tränade team ofta kan utföras på 15–20 minuter.

Referenser

1. Finnström O, Otterblad-Olausson P, Sedin G, Serenius F, Svenningsen N, Thiringer K et al. Stor studie indikerar god prognos för barn med extremt låg födelsevikt. *Läkartidningen* 1999; 96: 1560-7.
2. Ferrara TB, Hoekstra RE, Couser RJ, Gaziano EP, Calvin SE, Payne NR et al. Survival and follow-up of infants born at 23 to 26 weeks of gestational age: effects of surfactant therapy. *J Pediatr* 1994; 124(1): 119-24.
3. Hack M, Fanaroff AA. Outcomes of children of extremely low birthweight and gestational age in the 1990s. *Seminars in Neonatology* 2000 May; 89-106.
4. Lagercrantz H, Katz-Salamon M, Forsberg H. The Stockholm Neonatal Project: neonatal mortality and morbidity at the Children's Centre, Karolinska Hospital. *Acta Paediatr Scand* 1997; suppl 419: 11-5.
5. Burnard ED. A murmur that may arise from ductus arteriosus in the human baby. *Proceedings of R Soc Med* 1959; 52: 77-8.
6. Cotton RB, Stahlman MT, Bender HW, Graham TP, Catterton WZ, Kovar I. Randomized trial of early closure of symptomatic patent ductus arteriosus in small preterm infants. *J Pediatr* 1978; 93: 647-51.
7. Mellander M, Sabel KG, Mellgren G. Single doppler detection of left to right shunt through the ductus arteriosus. *Acta Paediatr Scand* 1986; suppl 329: 98-102.
8. Mellander M, Larsson LE. Effects of left-to-right ductus shunting on left ventricular output and cerebral blood flow velocity in 3-day-old preterm infants with and without severe lung disease. *J Pediatr* 1988; 113: 101-9.
9. Mellander M, Leheup B, Lindstrom DP, Palme Ch, Graham TP, Stahlman MT et al. Recurrence of symptomatic patent ductus arteriosus in extremely premature infants treated with indomethacin. *J Pediatr* 1984; 105(1): 138-43.
10. Kluckow M, Evans N. Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage. *J Pediatr* 2000; 137: 68-72.
11. Clyman RI. Ibuprofen and patent ductus arteriosus. *N Engl J Med* 2000; 343: 728-9.
12. Gersony W, Peckham G, Ellisson RC, Miettinen O, Nadas A. Effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1983; 102: 895-906.
13. Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, Van de Broek H, Weyler J, De Groote K et al. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med* 2000; 343: 674-81.
14. Varvarigou A, Bardin CL, Beharry K, Chemtob S, Papageorgio A, Aranda JV. Early Ibuprofen administration to prevent patent ductus arteriosus in premature newborn infants. *JAMA* 1996; 275: 539-44.