

Baldvin Jónsson, med dr, överläkare, neonatalprogrammet, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Karolinska sjukhuset, Stockholm.
(baldvin.jonsson@kbh.ki.se)

Kommentar till en Cochraneöversikt

HFOV eller konventionell ventilation för nyfödda med svår andningssvikt

II Konventionell respiratorbehandling av nyfödda barn använder sig traditionellt av tids- och tryckstyrd respirator som arbetar med frekvenser mellan 30 och 80 andetag/minut. Konventionell respiratorbehandling kan skada lungvävnaden genom uttöjning av alveolarmembranen när höga lufttryck används (volutrauma) [1]. HFOV (högfrekvent oscillatorventilation)-tekniken utvecklades för att minimera vävnadsskada vid mekanisk ventilation, genom att gasutbytet sker utan kraftiga svängningar av luftvägstrycket. Vid HFOV genereras en oscillerande våg med frekvens 5–15 Hz (300–900 svängningar per minut). Ett kontinuerligt luftvägstryck används för att maximera alveolär yta och förbättra syresättningen, medan amplituden i den oscillerande vågen åstadkommer kolsyreelimination. Amplituden ger tidalvolym som är betydligt mindre än luftvägarnas »dead space«. Oscillering genereras i olika respirator typer med specialdesignade pistoner, flödesbrytare eller elektromagnetiskt styrt membran.

Innan HFOV-tekniken introducerades i kliniskt bruk gjordes experiment på djur med surfaktantbrist som vid »respiratory distress syndrom«. I dessa studier fann man att HFOV orsakade mindre vävnadsskada än konventionell ventilation och bättre spridning av surfaktant när behandlingen påbörjades tidigt [2–5].

Den första kliniska multicenterstudien av nyfödda barn (HiFi trial) genomfördes redan innan surfaktantbehandling blev tillgänglig [6]. Studien visade inte bättre resultat, jämfört med konventionell respiratorbehandling, avseende överlevnad eller risk för utveckling av kronisk lungsjukdom (BPD), däremot ökad incidens av hjärnblödning (IVH) hos HFOV-behandlade barn. Studien kritiserades kraftfullt för att vissa deltagande centra inte behärskade tekniken med HFOV, vilket försämrade behandlingsresultatet [7]. Flera senare studier har visat bättre resultat vid HFOV på utvalda grupper utan ökad IVH-incidens [8].

Senare rapporter om användning av HFOV som förstahandsalternativ för ventilation av barn med RDS är positiva och visar mindre morbiditet och sänkta sjukvårdskostnader [9, 10]. Det är nu allmänt accepterat att HFOV är ett säkert sätt att ventilera barn födda före 34:e gestationsveckan, dock utan att man kunnat visa tydliga förbättringar i överlevnad eller sänkt förekomst av kronisk lungsjukdom, särskilt när HFOV används som »rescue«-terapi [11].

SAMMANFATTAT

HFOV (högfrekvent oscillatorventilation) för fullgångna barn med svår andningssvikt är granskad med Cochrane-metodik.

Utbredd användning av HFOV har försvårat genomförandet av randomiserade studier.

Cochrane-analysen ger en ofullständig bild av HFOV som räddningsinstrument för barn med gestationsålder >34 veckor.

Rutinmässig användning av HFOV kan inte rekommenderas för barn >34 gestationsveckor.

HFOV är en ny avancerad teknologi som kräver stora personalresurser och mycket träning.

Evidensbaserad medicin

Användning av högfrekvent oscillatorventilation av barn födda efter 34 gestationsveckor med akut hypoxisk andningssvikt sker ofta i situationer när konventionell respiratorbehandling inte ger tillfredsställande resultat, som s k »rescue«-behandling, och när patienterna har mycket hög förväntad dödlighet. I dessa situationer är ofta extrakorporeal membranoxygenering (ECMO) det andra behandlingsalternativet. ECMO ses av många som ett betydligt mer invasivt alternativ än HFOV. Målsättningen med denna översikt är att kommentera en systematisk litteraturanalys från Cochrane Collaboration avseende HFOV-behandling som »rescue«-behandling jämfört med konventionell respiratorbehandling hos fullgångna barn med svår andningssvikt.

Metaanalysen

Målsättningen med metaanalysen var att utvärdera om högfrekvent oscillatorventilation jämfört med konventionell ven-

tilation minskade mortalitet och morbiditet hos svårt lungsjuka barn över 34 gestationsveckor, utan ökning av komplikationer. Vidare hade man fördefinierat analyser av subgrupper enligt:

1. Användning av surfaktant.
2. Användning av strategier för att rekrytera hög lungvolym.
3. Användning av olika respiratorer för att leverera HFOV.
4. Barn med olika lungsjukdomar.
5. Användning av inhalerat kväveoxid tillsammans med HFOV eller konventionell respirator.

För översikten söktes slutresultat som inkluderade:

1. Dödlighet vid 28–30 dagar, före utskrivning och under första levnadsåret.
2. Användning av ECMO.
3. Respiratordagar.
4. Lung-luftläckage.
5. Syrgasbehov vid 28–30 dagars ålder och vid utskrivning.

Metaanalysens material och metoder

Cochrane Neonatal Review-gruppen har standardiserade sökmeter för att hitta randomiserade eller kvasirandomiserade studier. Medlemmar i Cochrane Collaboration gör sökningar via Oxford Database of Perinatal Trials, Medline, Embase, tidigare översikter och korsreferenser, abstracts, konferenshandlingar, experttips och tidskriftsgenomgångar. Deltagarna arbetar på var sitt håll med att extrahera, bedöma och koda data från varje studie. Överenskommelse nås via diskussion inom gruppen. Slutdata presenteras som relativ risk (RR) och riskskillnad (RD) med 95 procent konfidensintervaller.

Endast en studie som uppfyllde sökkriterierna hittades [12]. Studien rekryterade patienter födda 1990–1992. Barn med gestationsålder >34 veckor och födelsevikt >2 000 g kunde inkluderas under de första 14 levnadsdygnen. Barnen skulle ha pågående behandling med konventionell respirator och $FiO_2 > 0,5$, medelluftvägstryck >30 cm H_2O och frekvens >40 andetag/minut. Om patienterna hade $pO_2 < 4,7$ kPa (35 mm Hg) på tre blodgasanalyser i följd, var i chocktillstånd eller behövde hjärt-lungräddning var de kvalificerade för omedelbar ECMO-behandling och uteslöts från deltagande i studien.

81 patienter randomiserades till HFOV eller konventionell respirator. Patienter som inte svarade på randomiserad behandling korsades över till motsatt behandlingsalternativ. Före randomiseringen stratifierades patienterna enligt huvuddiagnos i grupper vilka inkluderade lunginflammation, hyalinmembransjukdom, mekoniumaspirationssyndrom, luftläckage eller annat. Randomiseringen var blindad, men själva interventionen kunde självklart inte blindas. Två barn exkluderades på grund av missbildningar. Analys av ultraljudsundersökningar av skalle och diagnos av kronisk lungsjukdom var blindad mot gruppstillhörighet.

Metaanalysens resultat

Den inkluderade studien visade ingen signifikant minskning av mortalitet vid 28 dagars ålder (RR 0,51 [0,05; 5,43]) eller behandlingssvikt på den ventilationsmetoden patienten först randomiserades till (RR 0,73 [0,47; 1,13]). Det var ingen signifikant skillnad i antalet patienter som behövde ECMO-behandling (RR 2,05 [0,85; 4,92]) eller antal respiratordagar, tid med extra syrgastillförsel och sjukhusdagar. Studien redovisade ingen långtidsuppföljning av tillväxt eller utveckling hos patienterna.

Metaanalysens diskussion och konklusioner

Endast en studie uppfyllde kriterier för att inkluderas i metaanalysen. I diskussionen påpekar man att studien hade in-

byggda kriterier för korsning mellan de två ventilationsmetoderna och att detta ledde till en underskattning av eventuella behandlingseffekter. Dessutom beräknade man ett behov av att randomisera 250 patienter för att påvisa signifikanta skillnader mellan de två ventilationsmetoderna. Studien avbröts i förtid på grund av rekryteringsproblem beroende på ökande användning av HFOV på inremitterande sjukhus. Studien kunde därför inte svara på den ställda frågan.

Författarnas konklusion är därför att det inte finns randomiserade kontrollerade data som stödjer rutinmässig användning av högfrekvent oscillatorventilation av barn >34 gestationsveckor med svår andningssvikt. Med hänsyn till den ökande användningen av HFOV påpekar de att det är brådskande att ta fram mer data som genereras via randomiserade kontrollerade studier. Detta för att bekräfta HFOV-behandlingens roll. Vidare att i eventuella framtida studier blir uppdelning enligt grunddiagnos och noggrann uppföljning av patienterna viktig.

II Kommentar

Högfrekvent oscillatorventilation av nyfödda barn har nu passerat sitt första decennium i kliniskt bruk. De djurexperiment som gjordes innan metoden började användas på människa var extremt lovande. Alla använde sig av modeller som efterliknar hyalinmembransjukdom med homogent utspridda förändringar som gav reducerad volym i båda lungorna. Tekniken visade sig sedan ge upphov till mindre lungskador i djurexperimenten och kunde främja lungans egen produktion av surfaktant [13].

Den första stora multicenterstudien, som publicerades 1993, gav däremot upphov till bekymmer för läkare som ville använda tekniken på nyfödda barn. Det visade sig nämligen att resultaten inte skiljde sig nämnvärt från resultat som uppnås med konventionell respirator, och man fick en ökad förekomst av hjärnblödningar hos barnen som behandlades med högfrekvent oscillatorventilation. Studien kritiserades kraftfullt av läkare som utvecklade tekniken för att man inte följde de högvolymstrategier som ligger bakom den goda effekten på syresättningen. Nämligen att »öppna lungan och hålla den öppen«, vilket är den grundläggande principen bakom syresättning vid HFOV [14]. I studien som är gjord på över 50 olika kliniker fanns många som inte behärskade tekniken. Följderna blev att behandlingsresultaten försämrades.

Man har från början talat om att HFOV-tekniken är bäst lämpad för lungsjukdomar med generellt sänkt lungvolym och mindre passande för lungsjukdomar som har icke homogen patologi, exempelvis tidig mekoniumaspiration, pneumoni eller diafragmabräck. Eftersom hyalinmembransjukdom är mycket sällsynt hos barn efter 34 gestationsveckor är det ofta icke homogen lungpatologi som ligger bakom HFOV-kandidaternas svåra andningssvikt. Detta syns i hittills publicerade studier på effekterna av HFOV och gör resultaten svårtolkade. Dessutom är det ofta frågan om »cross over«-design på studierna som gör det svårt att tolka behandlingsresultaten, exempelvis den aktuella metaanalysen. Under senaste decenniet har andra behandlingsalternativ börjat användas inom neonatalmedicinen, exempelvis surfaktantbehandling, inhalerad kväveoxid och vasoaktiva mediciner. En randomiserad studie använde kväveoxidterapi tillsammans med HFOV. Studien visar att högfrekvent oscillatorventilation, genom att rekrytera lungvolym, förbättrar effekten av den inhalerade kväveoxiden [15].

Det är designen på studierna, det heterogena patientmaterialet och blandning med annan terapi som komplicerar utvärderingen av effekten av HFOV hos barn >34 veckor. HFOV-behandling används i dag på de flesta regionscentra för nyfödda med svår andningssvikt och har tyvärr kommit i kliniskt



Högfrekvent oscillatorventilation för fullgångna barn med svår andningssvikt är en ny avancerad teknologi som kräver stora personalresurser och mycket träning. Trots den utbredda användningen behövs nya multicenterbaserade randomiserade studier, i vilka det är nödvändigt att stratifiera patienterna enligt underliggande lungpatologi och kompletterande behandlingsstrategier. Tillgång till ECMO-terapi bör finnas där studierna genomförs. Detta är nödvändigt för att fastställa HFOV-behandlingens definitiva plats i behandlingskedjan.

bruk innan den definitiva randomiserade forskningen gjordes. Liknande forskningssituation gällde när konventionell respiratorbehandling av för tidigt födda barn började användas i kliniken [16]. ECMO-behandling är ofta sista instans för barn med svår andningssvikt.

Ny sammanställning av 12 175 fall från den världsomfattande ECMO Life Support Organization (ELSO) visar att under åren 1988–1998 har man ökat från ingen användning av surfaktant till 36 procent, HFOV till 46 procent och NO till 24 procent innan patienterna hamnar i ECMO [17]. ECMO-terapi på barn med mekoniumaspiration har minskat när man använder sig av HFOV- och NO-behandling i kombination [15, 18]. Det blir därför svårt att ta ett steg tillbaka i den kliniska forskningen eftersom det i praktiken blir omöjligt att rekrytera patienter.

Svenska erfarenheter av HFOV-behandling

Neonatalavdelningen på Astrid Lindgrens barnsjukhus, Karolinska sjukhuset, utgör regioncentrum för den neonatala intensivvården i Stockholms läns landsting (22 000 förlösningsår). Neonatalavdelningen på Karolinska sjukhuset tog HFOV som »rescue«-åtgärd i kliniskt bruk 1993 som första klinik i Sverige. Under perioden augusti 1993 till december 1998 respiratorbehandlades 471 barn. Av dessa barn behövde 87 (18 procent) behandling med HFOV. Alla barn hade trots maximal konventionell respiratorbehandling inadekvat syresättning och/eller dålig ventilation enligt kriterier som i den aktuella metaanalysen. Överlevnaden hos HFOV-behandlade barn var 60/87 (69 procent). HFOV-behandling påbörjades i genomsnitt vid 45 timmars ålder, och patienterna behandlades i genomsnitt i 57 timmar. Av 60 överlevande barn kunde 55 (91 procent) extubereras från HFOV direkt till nasal CPAP-behandling. Intraventrikulär blödning (IVH) hittades hos nio patienter, med fyra blödningar av grad III–IV. Blödningen ansågs vara direkt bidragande dödsorsak hos två av dessa barn. Båda var extremt prematura.

Det som skiljer vår erfarenhet av högfrekvent oscillatorventilation från andra centras är att nästan alla våra HFOV-patienter kunde extubereras direkt till nasalt CPAP. Detta förkortar patientens totala respiratortid och har därför klara fördelar jämfört med en mellanlandning i konventionell respirator. Komplikationer i samband med behandlingen hos dessa

patienter har varit överexpansion av lungor som är under tillfrisknande samt kardiovaskulära problem. Från 1993 har våra resultat förbättrats beroende på dels ökad användning av högfrekvent oscillatorventilation, dels ökad kunskap om utrustningen och behandlingsprinciperna.

II Konklusion

Den aktuella metaanalysen ger en ofullständig bild av HFOV-behandling som räddningsinstrument för barn med gestationsålder >34 veckor. Studien som den baseras på var för liten för att svara på den ställda frågan. Studier på dessa patienter försvåras på grund av att de ofta har olika lungsjukdomar som orsak till sin svåra andningssvikt, och att de därför blir svåra att jämföra. Ny adjungerande terapi har tillkommit, exempelvis surfaktant och NO(kväveoxid)-behandling som ofta används tillsammans med HFOV-behandlingen och förbättrar resultaten. Högfrekvent oscillatorventilation har blivit så spridd att bara detta faktum i sig försvårar ytterligare studier.

Metaanalysens slutsats när det gäller forskning kan man dock hålla med om. Den innebär att trots den utbredda användningen av HFOV behövs nya multicenterbaserade randomiserade studier. I dessa studier är det nödvändigt att stratifiera patienterna enligt underliggande lungpatologi och kompletterande behandlingsstrategier. Tillgång till ECMO-terapi bör finnas där dessa studier genomförs. Detta är nödvändigt för att fastställa HFOV-behandlingens definitiva plats i behandlingskedjan.

Referenser

1. Nilsson R. The artificially ventilated preterm rabbit neonate as experimental model of hyaline membrane disease. *Acta Anaesth Scand* 1982;26:89-103.
2. McCulloch PR, Forkert P, Froese AB. Lung volume maintenance prevents lung injury during high frequency oscillatory ventilation in surfactant deficient rabbits. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:1185-92.
3. Froese AB, McCulloch PR, Sugiura M, Vaclavik S, Possmayer F, Moller F. Optimizing alveolar expansion prolongs the effectiveness of exogenous surfactant therapy in the adult rabbit. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:569-77.
4. Meredith KS, deLemos RA, Coalson JJ, King RJ, Gerstmann DR, Kumar R, et al. Role of lung injury in the pathogenesis of hyaline membrane disease in premature baboons. *J Appl Physiol* 1989;66(5):2150-8.
5. Jackson JC, Truog WE, Standaert TA, Murphy JH, Juul SE, Chi EY, et al. Reduction in lung injury after combined surfactant and high-frequency ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:534-9.
6. HiFi Study Group HS. High-frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in the treatment of respiratory failure in preterm infants. *N Engl J Med* 1989;320:88-93.
7. Bryan A, Froese AB. Reflections on the HiFi trial. *Pediatrics* 1991;87:565-7.
8. Clark R, Dykes F, Bachman T, Ashurst J. Intraventricular hemorrhage and high frequency ventilation: a meta-analysis of prospective clinical trials. *Pediatrics* 1996;98:1058-61.
9. Gerstmann DR, Minton SD, Stoddard RA, Meredith KS, Monaco F, Bertrand JM, et al. The Provo multicenter early high-frequency oscillatory ventilation trial: improved pulmonary and clinical outcome in respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1996;98(6):1044-57.
10. Clark R. Prospective randomized comparison of high-frequency oscillatory and conventional ventilation in respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1992;89:5-12.
11. Bhuta T, Henderson-Smart DJ. Rescue high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for pulmonary dysfunction in preterm infants (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 4, 2001. Oxford: Update Software.
12. Clark R, Yoder B, Sell M. Prospective, randomized comparison of high-frequency oscillation and conventional ventilation in candidates for extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr* 1994;124:447-54.

13. de Lemos RA, Coalson JJ, Gerstmann DR, Null DM Jr, Ackerman NB, Escobedo MB, et al. Ventilatory management of infant baboons with hyaline membrane disease: the use of high frequency ventilation. *Pediatr Res* 1987;21:594-602.
14. Froese A, Bryant A. State of Art: High Frequency Ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:1363-74.
15. Kinsella JP, Truog WE, Walsh WF, Goldberg RN, Bancalari E, Mayock DE, et al. Randomized multicenter trial of inhaled nitric oxide and high frequency oscillatory ventilation in severe, persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr* 1997;131:55-62.
16. Bancalari E, Sinclair J. Mechanical ventilation, in effective care of the newborn infant. Sinclair J, Bracken M, editors. Oxford: Oxford University Press; 1992. p. 200-18.
17. Roy B, Rycus P, Conrad S, Clark R. The changing demographics of neonatal ECMO patients reported to the ELSO registry. *Pediatrics* 2000;106:1334-8.
18. Wilson J, Bower L, Thompson J, Fauza D, Fackler J. ECMO in evolution: the impact of changing patient demographics and alternative therapies on ECMO. *J Pediatr Surg* 1996;31:1116-22.

SUMMARY

Commentary on a Cochrane review
High frequency oscillatory ventilation (HFOV) or conventional mechanical ventilation in severe respiratory failure for newborns more than 34 weeks gestational age

Baldvin Jónsson

Läkartidningen 2001;98:5626-9

The Cochrane review of the use of high frequency oscillatory ventilation in newborns more than 34 weeks gestation only included one randomized study and therefore gives an incomplete picture of the use of HFOV as rescue therapy for this patient group. The study was stopped prematurely due to difficulties in patient recruitment. There is a real need for more randomized studies but increasing use of HFOV has made these studies very difficult to perform. From the existing data routine use of HFOV in this patient group cannot be recommended.

Experience of using HFOV in one Swedish tertiary care center during the years 1993-1998 is described. Eighty seven newborns were treated with HFOV rescue with 69 percent patient survival while 91 percent of the surviving infants were extubated directly to nasal continuous positive airway pressure. Intraventricular hemorrhage was seen in 9 patients.

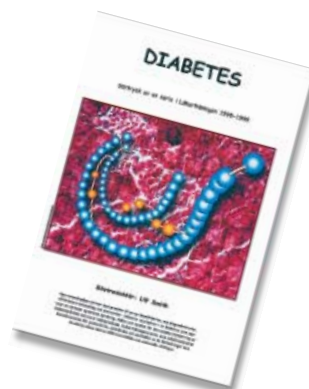
Correspondence: Baldvin Jónsson, Neonatalprogrammet, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Karolinska sjukhuset, SE-171 76 Stockholm, Sweden. (Baldvin.Jnsson@kbh.ki.se)

Särtryck

Läkartidningen

Nya vetenskapliga rön har lagt grunden till en ny klassifikation, nya diagnoskriterier, effektivare behandling och prevention – inklusive vaccination – av diabetes, som uppvisar en närmast epidemisk spridning. Målen och medlen för den snabba förbättringen av diabetesvården som nu är möjlig belyses i Läkartidningens serie, som också analyserar konsekvenserna för patienterna, sjukvården och samhället av de förändringar som Socialstyrelsen hösten 1999 fastställde som nationella riktlinjer.

Priset är 85 kronor.



Diabetes

Beställer härmed.....ex
av "Diabetes"

.....
namn

.....
adress

.....
postnummer

.....
postadress

**Insändes till Läkartidningen
Box 5603
114 86 Stockholm**

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
under särtryck, böcker