

Per-Arne Lönnqvist, docent, överläkare, pediatrik anestesi/intensivvård/ECMO per-arne.lonnqvist@karolinska.se
Baldvin Jonsson, överläkare, sektionschef, neonatalavdelningen; båda Astrid Lindgrens barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, Stockholm baldvin.jonsson@karolinska.se

Även prematurfödda mår väl av inhalerad kväveoxid

Inte bara för fullgångna barn med svår hypoxisk andningssvikt

II Syresättningsproblem hos prematura barn är vanligt förekommande och handläggs ofta framgångsrikt på såväl universitets- som länssjukhus genom behandling med exogen surfaktanttillförsel. Tyvärr finns dock en subgrupp patienter som trots sedvanlig behandling har uttalade syresättningsvårigheter och där långvarig respiratorbehandling kan bli nödvändig, vilket i sin tur inte sällan leder till allvarliga handikapp och resttillstånd. Effektiva behandlingsmetoder som kan komplettera surfaktantbehandling är således starkt efterfrågade.

De uttalade positiva effekter som inhalerad kväveoxid (iNO) visade sig ha på såväl syresättning som lungartstryck hos fullgångna barn (>36 gestationsveckor) med svår hypoxisk andningssvikt, vilket först rapporterades i början av 1990-talet, ledde omgående till intresse för att använda denna nya behandlingsform även till prematurfödda.

Vår forskningsgrupp publicerade redan 1995 resultat om att korttidsexponering för iNO ökade syresättningen hos prematurer med varierande grad av bronkopulmonell dysplasi [1].

Hos fullgångna barn med svår hypoxisk andningssvikt har två omfattande multicenterstudier visat att iNO kan minska mortalitet och behovet av extrakorporeal syresättning (ECMO). Preliminära studier av prematurer antyder dock att exponering för iNO kan vara associerad med ökad risk för negativa behandlingseffekter. Detta fick till följd att man på ledarplats i *Journal of Pediatrics* manade till stor försiktighet avseende användning av iNO inom prematurvården [2].

Studie med glädjande resultat

Det var därför mycket glädjande när Schreiber och medarbetare från Chicago 2003 rapporterade en prospektiv, randomiserad studie omfattande drygt 200 prematurer (refererad i *Läkartidningen* nr 10/2004) där de funnit att iNO visade sig minska såväl mortalitet och incidens av bronkopulmonell dysplasi som hjärnblödningarnas svårighetsgrad jämfört med placebobehandling.

Samma grupp har senare i *New England Journal of Medicine* rapporterat neurologiska uppföljningsdata för de överlevande barnen (n = 138) [3]. Uppföljningen omfattade förekomst av handikapp (cerebral pares, blindhet, hörselnedsättning) och bedömning av utvecklingsförsening (<70 poäng poäng i en eller flera Bayley-skalor version II) vid två års ålder.

Sammanfattat



Förutom att åstadkomma selektiv lungkärlsdilatation kan inhalerad kväveoxid (iNO) sannolikt positivt påverka angiogenes, glattmuskelhypertrofi och generell lungmognad hos prematurfödda barn och därigenom minska risken för utveckling av långvarig lungskada och senare kognitiv utvecklingsförsening.

Två nyligen publicerade studier antyder positiva effekter hos barn med födelsevikt >1 000 g och mer måttlig grad av syresättningsproblematik.

Innan resultat från ytterligare pågående multicenterstudier rapporterats rekommenderas fortsatt försiktighet vad gäller iNO till prematura barn, framför allt barn med födelsevikt <1 000 g.

Totalt 24 procent av barnen som behandlats med iNO uppvisade handikapp eller utvecklingsförsening. Motsvarande siffra för barn i placebogruppen var signifikant högre (46 procent) (relativ risk 0,53; 95 procentns konfidensintervall 0,33–0,87; P = 0,01). Skillnaden kvarstod efter korrigering för potentiellt påverkande faktorer (t ex födelsevikt och kön).

Skillnaden mellan grupperna kunde huvudsakligen hänföras till högre förekomst av kognitiv utvecklingsförsening i placebogruppen, eftersom antalet barn med handikapp visade sig vara väsentligen lika mellan grupperna.

Avbruten studie

I samma nummer av *New England Journal of Medicine* rapporterar Van Meurs och medarbetare en stor prospektiv, randomiserad och blindad studie av 420 prematura barn, som efter surfaktantbehandling haft kvarstående syresättningsvårigheter av uttalad grad (oxygeneringsindex >10 vid inklusion) [4].

Barnen stratifierades utifrån födelsevikt (401–750, 751–1 000, 1 001–1 500 g). Den primära målsättningen var att jämföra den grupp som behandlades med lågdos iNO (5–10 ppm) med en placebogrupp avseende mortalitet och förekomst av bronkopulmonell dysplasi. Studien utfördes inom



Behandling med inhalerad kvävemonoxid (iNO) är idag en sällsynthet i Sverige och övriga Skandinavien. Resultat av pågående multicenterstudier kan dock komma att förändra den bilden, kanske blir denna typ av tilläggsbehandling till surfaktanttillförsel en del av den neonatala rutinsjukvården för prematurer med syresättningssvårigheter.

FOTO: ANN-SOFI GUSTAFSSON, NEONATALAVDELNINGEN, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET SOLNA

annons

ramen för NICHD (National Institute of Child Health and Human Development) Neonatal Research Network.

Baserat på ökad förekomst av mer uttalad hjärnblödning (grad 3 och 4) och/eller förekomst av leukomalaci i den iNO-behandlade gruppen vid den andra inplanerade interimanalysen bestämdes att studien skulle avbrytas i förtid (420 av planerade 440 barn kom slutligen att inkluderas). Vid den slutliga analysen kvarstod dock inte denna skillnad vad gällde svårare hjärnblödning och leukomalaci. Man kunde emellertid inte heller finna någon skillnad vad gällde mortalitet eller förekomst av bronkopulmonell dysplasi mellan grupperna.

Vid post hoc-analyser fann man dock att iNO-behandlade barn med födelsevikt $>1\ 000$ g hade lägre sammantagen mortalitet och förekomst av bronkopulmonell dysplasi än placebogruppen (50 vs 69 procent; relativ risk 0,72; 95 procents konfidensintervall 0,54–0,96; $P = 0,03$). Å andra sidan fann man att barn med födelsevikt $\leq 1\ 000$ g som behandlats med iNO hade ökad mortalitet (62 vs 48 procent; relativ risk 1,28; 95 procents konfidensintervall: 1,06–1,54; $P = 0,01$) och ökad förekomst av svårare hjärnblödning (43 vs 33 procent; relativ risk 1,40; 95 procents konfidensintervall: 1,03–1,88; $P = 0,03$) jämfört med placebobehandlade barn.

Inte jämförbara patientgrupper

Martin och Walsh försöker i en ledare finna förklaringar till de till dels motsägelsefulla resultaten mellan Van Meurs' multicenterstudie och Chicago-studien [5]. De mest betydelsefulla skillnaderna mellan studierna är att patienterna i Van Meurs' studie dels uppvisade högre grad av prematuritet (839 g, 26,0 gestationsveckor vs 992 g, 27,4 gestationsveckor) dels led av mer uttalad grad av hypoxisk andningssvikt mätt som oxygeneringsindex (23 vs 7).

Skillnaden kan också förklaras av att Chicago-studien utvärderade effekten av lågdos iNO på alla barn som behandlades för lungomognad med intubation och surfaktanttillförsel under de första sex levnadsdygnen oavsett effekt på syresättningen, medan Van Meurs' studie i praktiken utvärderade kortidseffekten av iNO på barn med svårare grad av lungsjukdom. I den studien exkluderades barnen om en signifikant förbättring i syresättning uteblev i enlighet med rekommendationer för fullgångna barn. ➔

Den naturliga skillnaden till förmån för en studie som genomförts på endast ett centrum (Chicago) kontra multicenterstudier framhölls också som en bidragande orsak till de delvis divergerande fynden.

Sammanfattningsvis uttrycktes viss optimism, men trots det rekommenderade man fortsatt restriktiv användning av iNO till prematurer under första levnadsveckan tills ytterligare resultat finns tillgängliga.

Bäst effekt hos de lindrigare sjuka prematurena

De ovan refererade resultaten är mycket intressanta, och resultat från ytterligare tre multicenterstudier kommer att finnas tillgängliga inom den närmaste framtiden. En forskningsgrupp kring Abman och Kinsella kommer sannolikt att kunna presentera sina resultat redan under våren 2006 (design liknande Chicago-studien, dvs något mindre prematura barn och mindre uttalad syresättningsproblematik), och data från Ballard och medarbetare (svårare sjuka prematurer) kan också komma att finnas tillgängliga, åtminstone i abstraktform, i slutet av 2006.

En mycket intressant europeisk multicenterstudie, som fokuserar på långtidsbehandling av prematurer med iNO (5 ppm i upp till 3 veckor) med målsättning att påverka lungmognad och lungtillväxt, har också precis startat (n = 800) och kan beräknas vara klar inom 18–24 månader.

I avvaktan på dessa data förefaller det dock som om de mindre prematura (>1 000 g) och lindrigare sjuka barnen (oxygeneringsindex <10) har bäst nytta av behandlingen. I enlighet med Chicago-data verkar iNO inte bara kunna förbättra resultatmått som är förknippade med det initiala vårdtillfället (mortalitet och förekomst av bronkopulmonell dysplasi), utan behandlingen tycks också ge mindre grad av kognitiv utvecklingsförstärkning senare i förloppet, åtminstone upp till två års ålder.

Vad gäller sjukare prematurer med födelsevikt $\leq 1\ 000$ g förefaller iNO-behandling dock öka riskerna för negativa behandlingseffekter. Man bör därför, utanför ramarna för kliniska forskningsstudier, tills vidare avstå från att ge iNO till denna patientgrupp.

Kan bli neonatal rutinsjukvård

För närvarande är användning av iNO till prematura barn starkt begränsad i Sverige och resten av Skandinavien, även om teknologin för att ge iNO finns på de flesta större neonatalavdelningar. Vid positivt utfall av de ovan nämnda multicenterstudierna kan dock denna typ av tilläggsbehandling till surfaktanttillförsel bli en del av den neonatala rutinsjukvården på de flesta nyföddhetsavdelningar som handlägger prematurer med syresättningssvårigheter.

Fyndet att effekten av iNO tycks vara störst hos de litet större och något mindre sjuka prematurena är intressant, eftersom behandling i skedet innan intubation och respiratorbehandling krävs potentiellt skulle kunna ge ytterligare fördelar, inte minst vad gäller profylax mot bronkopulmonell dysplasi.

Till skillnad från i Nordamerika används behandling med CPAP (»continuous positive airway pressure«) i betydligt större utsträckning här i Skandinavien, och dessutom har surfaktanttillförsel enligt konceptet INSURE (intubation–surfaktant–extubation) blivit alltmer populär [6].

Lindwall har också i en nyligen försvarad avhandling modifierat och validerat ett CPAP-system för samtidig, säker administration av iNO. Han har dessutom kunnat visa att tillägg av iNO till sedvanlig CPAP-behandling av prematura barn med andnödssyndrom (RDS, respiratory distress syndrome) ger syresättningsförbättring [7].

Eftersom uppkomst av bronkopulmonell dysplasi fortfarande är en av de vanligaste och mest resurskrävande komplikationerna inom neonatalvården, kan det finns anledning att i en mer omfattande studie också studera om kombinerad CPAP och iNO efter surfaktanttillförsel kan vara ytterligare ett sätt att utvidga behandlingsmöjligheterna.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: *Per-Arne Lönnqvist* har tidigare haft uppdrag som betald konsult åt AGA-Linde Gas AB samt INOtherapeutics, men har sedan cirka ett års tid inte längre några bindningar till dessa företag. *Baldvin Jonsson*: Inga uppgivna.

Referenser

1. Lönnqvist PA, Jonsson B, Winberg P, Frostell CG. Inhaled nitric oxide in infants with developing or established chronic lung disease. *Acta Paediatr.* 1995;84(10):1188-92.
2. Rosenberg AA. Inhaled nitric oxide in the premature infant with severe hypoxemic respiratory failure: a time for caution. *J Pediatr.* 1998;133(6):720-2.
3. Mestan KK, Marks JD, Hecox K, Huo D, Schreiber MD. Neurodevelopmental outcomes of premature infants treated with inhaled nitric oxide. *N Engl J Med.* 2005;353(1):23-32.
4. Van Meurs KP, Wright LL, Ehrenkranz RA, Lemons JA, Ball MB, Poole WK, et al; Preemie Inhaled Nitric Oxide Study. Inhaled nitric oxide for premature infants with severe respiratory failure. *N Engl J Med.* 2005;353(1):13-22.
5. Martin RJ, Walsh MC. Inhaled nitric oxide for preterm infants – who benefits? *N Engl J Med.* 2005;353(1):82-4.
6. Blennow M, Jonsson B, Dahlström A, Sarman I, Bohlin K, Robertson B. Lungfunktionen kan förbättras hos för tidigt födda barn. Surfaktantbehandling och CPAP minskar behovet av respiratorvård. *Läkartidningen.* 1999;96(13):1571-6.
7. Lindwall RB. Respiratory distress syndrome: aspects of inhaled nitric oxide, surfactant and nasal CPAP [dissertation]. Stockholm: Karolinska institutet; 2005.



=artikeln är referentgranskad

kvarts annons