



Läkemedelsbehandling hos för tidigt födda barn

Läkemedelsbehandling och biverkningar hos barn
med lungproblem

Hiba Alattar

Examensarbete i farmaci 15 hp
Receptarieprogrammet 180 hp
Rapporten godkänd: 23 april 2013
Handledare: Jerker Fick

Sammanfattning

Introduktion: Graviditeten pågår vanligtvis mellan 37 och 42 graviditetsveckor och barn som föds före vecka 37 räknas som för tidigt födda. Ingen vet än varför barn föds för tidigt men det finns vissa kända orsaker. En anledning är att det kan finnas sjukdomar hos kvinnan som till exempel diabetes, njursjukdom och andra olika sjukdomar, att kvinnan har en missbildning i livmodern, eller svag livmoderhals, att barnet inte får tillräckligt med näring. Under graviditeten utvecklas fostret och de olika organen under varje vecka som går. Graviditeten delas in i tre delar, de kallas för trimestrar. När barnen föds för tidigt har de inte fått förbereda sig tillräckligt, och då är vissa organ som lungorna inte helt utvecklade. De vanligaste lungsjukdomarna som prematura barn kan drabbas av är respiratorisk distress-syndrom, BPD, broncopulmonell dysplasi och apnéer. Det finns läkemedelsbehandling till spädbarn som metylxantiner (aminofyllin, teofyllin och koffein) samt surfaktant.

Syfte: Syftet med denna litteraturstudie är att jämföra olika läkemedelsbehandlingar som metylxantiner och surfaktant hos barn med lungproblem. Är dessa läkemedel effektiva vid lungproblemen? Kan surfaktant och metylxantiner orsaka biverkningar eller problem hos barnen?

Metod: Denna litteraturstudie bygger på vetenskapliga artiklar och bakgrundsinformation från olika källor. Arbetet är baserat på 8 vetenskapliga artiklar. Sökningen av artiklarna har skett i databasen PubMed mellan 2013-02-07 till 2013-03-15.

Resultat/Slutsats: I studier där surfaktantbehandling jämfördes med CPAP-behandling (som är ett kontinuerligt övertryck i luftvägarna, som sänder en luftström ner i luftvägarna) och intratrakeal instillation av budesonid visar att det inte fanns någon skillnad mellan CPAP och surfaktantbehandlingen. I studier där metylxantiner (koffein, teofyllin) och CO₂ jämfördes för behandling av apné hos prematura barn samt att se vad de har för kort- och långsiktiga effekter, minskade risken att drabbas av apnéhändelser där koffein och teofyllin jämfördes. I studier som jämförde teofyllin med koffein och CO₂ uppstod det några biverkningar som ökad andningsfrekvens, kräkningar, darrningar i teofyllingruppen. Det finns studier som visade att koffein minskade risken att drabbas av broncopulmonell dysplasi. Koffein förbättrade överlevnaden hos spädbarnen utan neurologisk funktionshinder, samt minskade cerebral pares och kognitiv störning.

Nyckelord: förtidigt födda barn, läkemedelsbehandling, surfaktant, metylxantiner.

Innehållsförteckning

1. Introduktion.....	1
1.1 För tidigt födda	1
1.2 Orsaker till att barn föds för tidigt	1
1.3 Lungutveckling hos fostret	1
1.4 Problem hos för tidigt födda barn	2
1.5 Läkemedelsbehandling och övrig vård hos barn	3
2. Syfte	4
3. Metod	4
4. Resultat	5
4.1 Finer et al	6
4.2 Yeh et al	6
4.3 Kuo et al.....	7
4.4 Rojas et al.....	8
4.5 Skokuroliakuo et al	8
4.6 Alvaro et al.....	9
4.7 Schmidt et al	10
4.8 Schmidt et al	10
5. Diskussion.....	11
6. Slutsats	13
7. Tack.....	13

1. Introduktion

1.1 För tidigt födda

Vanligtvis är en graviditet mellan vecka 37-42 veckor, men ibland kan barn födas för tidigt (1,2). När barn föds före den 37:e graviditetsveckan räknas barn som för tidigt födda (2).

För tidigt födda barn kan delas in i tre olika grupper:

- 1) Lätt prematura, barn som är födda mellan 32-36 graviditetsveckan (1).
- 2) Måttligt prematura, barn som är födda mellan 28-31 graviditetsveckan (1).
- 3) Mycket prematura, barn som är födda före graviditetsveckan 28 (1).

I Sverige är det ungefär 5,7 % som föds före graviditetsvecka 37 och 1,2 % vilket motsvarar 1190 barn före graviditetsvecka 33 samt 0,3 % vilket motsvarar 196 barn före graviditetsveckan 28 (1). Vissa barn kan ha snabbt övergående problem och få åka hem efter några dagar, men vissa kan behöva vård under en längre period.

1.2 Orsaker till att barn föds för tidigt

Ingen vet varför barn föds för tidigt men det finns vissa kända orsaker (1). En anledning är att det kan finnas sjukdomar hos kvinnan som till exempel diabetes, njursjukdom och andra olika sjukdomar, att kvinnan har en missbildning i livmodern, svag livmoderhals eller att barnet inte får tillräckligt med näring (1,3). Barn med missbildningar eller infektioner kan också födas för tidigt (1,3).

1.3 Lungutveckling hos fostret

Under graviditeten utvecklas fostret och de olika organen under varje vecka som går. Graviditeten delas in i tre delar som kallas för trimestrar. Under den första trimestern som pågår till graviditetsvecka 10 börjar alla organ hos fostret att utvecklas och vid graviditetsvecka 10 har i princip alla organ utvecklats klart (4,5). Den andra trimestern pågår från vecka 13 till 24 samt den tredje trimestern pågår mellan vecka 25 tills barnet föds (4). Fostret består av tre lager med celler: endoderm, mesoderm och ektoderm som kallas för groddbladen (5). Från ektoderm växer nervsystemet med hela hjärnan och nerverna, tandanlagen, huden samt håret. Från mesoderm växer skelett, muskler, hjärtat, blodkärl samt njurar och könsorgan. Från endoderm växer tarmarna, inre organ som lever (5). Lungorna hos fostret har börjat utvecklas och är fyllda med fostervatten men eftersom fostret inte använder lungorna tar blodet en genväg genom hjärtat och det finns ett hål mellan hjärtats två förmak som möjliggör detta. När barnet tar sitt första andetag när den föds trycks hålet samman (4,5).

Lungblåsorna utvecklas under graviditetsvecka 22, samt lungorna som är fyllda med vätska under hela graviditeten kommer vid födelsen att pressas ut för att då ersättas med luft (5). Mellan vecka 16 och 24 utvecklas de små blodkärlen i lungorna och kapillärerna. Fostret kan börja andas först runt vecka 24 om det skulle födas för tidigt (4,5).

Under det sista trimestern utvecklas lungorna och fostret övar på att andas genom att andas in och ut fostervatten i lungorna. Ytteröronen hos fostret är nu helt utvecklade och nu kan fostret öppna och stänga ögonen (4). Under graviditetsvecka 32 börjar förmågan att svettas hos fostret att utvecklas, därför kan barn som föds för tidigt vara känsliga för kraftiga temperaturändringar (5). Vid graviditetsveckan 34 är alla organ till födseln färdiga men lungorna behöver mer tid för att utvecklas hos barn som föds för tidigt, men det är många som klarar av att andas utan att behöva ligga i en kuvös (5). Under vecka 35 avslutas hjärnans utveckling, både hjärnan och

njurarna är nu färdig utvecklade och mogna. Fostret fortsätter att träna sina lungor, det är de sista organen som mognar (5). Lungorna fortsätter att utvecklas snabbt. Surfaktant är färdigutvecklad under graviditetsveckan 34-35 och det är då lungorna är helt mogna (1). Hjärtat och levern samlar på med näring för att barnet kan använda det vid syrebrist under förlossningen. Fostret producerar också brunt fett som behövs för att kunna klara kylan utanför livmodern. Fostret får också antikroppar från modern som skyddar mot sjukdomar (5).

1.4 Problem hos för tidigt födda barn

När barn föds behöver de tid för att ställa om sig efter födseln, vanligtvis när de inte föds för tidigt tar det några timmar men om barnet är fött förtidigt kan de ta några dagar till veckor för att ställa om sig (3). Före födseln får fostret sitt syre och näring från modern via moderkakan och efter födseln klipps navelsträngen och då måste barnet klara sig självt. Lungorna ska fyllas med luft samt blodcirkulationen ska bli anpassad (3). När barnen föds för tidigt har de inte fått förbereda sig tillräckligt, och då är vissa organ som lungorna inte helt utvecklade (1,6).

De största problemen hos prematura barn är lungsjukdomar (1). De vanligaste lungsjukdomarna som prematura barn kan drabbas av är respiratorisk distresssyndrom, RDS som är på grund av att lungorna är omogna och orsaken är att lungblåsorna klappar ihop sig när barnet andas eftersom surfaktant saknas (1). BPD, broncopulmonell dysplasi är också en lungsjukdom som orsakas av att lungorna har fått skador av respiratorbehandling (1). BPD drabbar oftast barn som är för mycket tidigt födda och har låg födelsevikt (6). De drabbas oftare av lunginflammation (1).

Andningsproblem är det vanligaste problemet hos förtidigt födda barn som föds före den 35:e graviditetsveckan och oftast behöver den hjälp med andningen den första tiden (3). Barnets lungor är dåligt utvecklade och hjärnans kontroll över andningen också därför andas barn oregelbundet och de kan också glömma att andas (3). Oftast räcker det med att röra vid barnet och då andas de igen men i vissa fall kan de behöva hjälp med medicin för att andas (3). Lungorna måste mogna och inte bara utvecklas och detta sker genom att surfaktant täcker insidan av alveolerna och minskar ytspänningen (1). Surfaktant är ett ytaktivt ämne som minskar ytspänningen och som produceras i alveolens typ II-celler. Den bildas i cellens endoplasmatiska retikel och sedans lagras de i typ II-cellens lamellkroppar som det sedan utsöndras ifrån till alveolerna där det minskar ytspänningen (7). Ytspänningen i lungalveolerna försöker att få det att falla ihop, medans när vi andas in bidrar lufttrycket till att hålla lungalveolerna utspända (1). Surfaktant som gör att lungblåsorna hålls öppna och tar upp syre, lungorna hos barnet kan ha brist på surfaktant och därför kan barnet få det via en tub i luftstrupen till lungorna (3). Andningsarbetet underlättas för att lungorna klappar inte ihop då barnet andas ut (1). Lungmognad är det största problemet på grund av brist på surfaktant (1). Surfaktant är sammansatt av surfaktantlipider och fyra olika surfaktantproteiner (7).

Apnéer som är ett kortare andningsuppehåll är vanligt hos barn som föds för tidigt. Andningen kan upphöra under några sekunder på grund av att den är oregelbunden. De indelas i två olika grupper primära som anses bero på omognad och sekundära som anses utlösas av hypoglykemi sepsis och några andra faktorer (7).

Barn som föds för tidigt har svårt till att hålla kroppstemperaturen på grund av att de saknar underhudsfett som värmeisolerar, och som förlorar vätska från kroppen och därför får de ligga i en kuvös med hög luftfuktighet för att minska avdunstningen (3,7). Med tiden blir barnens hud tätare och då kan luftfuktigheten i kuvösen minskas (2).

Många barn som föddes för tidigt orkar inte suga själva eller kan ha svårt att lära sig suga och sedan svälja, och därför får barnen sin näring genom en sond som är en tunn slang som går till magsäcken genom näsan (3). Det bästa näringen de kan få är bröstmjölk som de får med en spruta genom en sond (3). Barnet får bröstmjölk i väldigt små mängder när de är några timmar gamla, det kan vara mellan 0,5-1 milliliter som de får varannan timme. För att hjärnan ska utvecklas behövs det att barnen får rätt mängd näring som behövs. De kan till och med få extra näring genom ett dropp som till exempel kolhydrater, fett, vitaminer, proteiner och salt (3).

Att inte störa barnet ofta är viktigt för barnets hjärna eftersom nervsystemet inte klarar av att hantera för mycket information (3). Höga ljus och dagsljus kan vara obehagligt för barnet. Men att röra vid barnet är något bra eftersom det sätter igång andningen också (3). En snabb utveckling av hjärnan håller på fortfarande när barn föddes för tidigt och blodkärlen kan lättare brista (2). Det kan leda till att barn får en hjärnblödning men den behöver ge samma problem som hos vuxna. Barn kan utnyttja vissa friska delar för uppgifter som i själva verket skulle skötas av det skadade området i hjärnan (2). Under den första veckan kan barn få hjärnblödning, barnet undersöks flera gånger med ultraljud för att upptäcka att de har en blödning i hjärnan (2). Hjärnblödningen kan på ett visst sätt påverka barnet beroende på var den sitter och hur den sprider sig men ofta små hjärnblödningar brukar inte ha någon betydelse för framtiden (2). Om blödningen har trängt in sig i hjärnvävnaden kan det vara risk att barnet får framtida funktionsnedsättningar (2). Den ökar också om barnet har försämrat blodförsörjning av hjärnan (2). Vissa infektioner, näringsbrist, smärta och stress kan också på olika sätt påverka hjärnans utveckling. Ifall barnet har koncentrationssvårigheter och inlärningssvårigheter och ifall barnets utveckling följs, kan det behandlas (2).

1.5 Läkemedelsbehandling och övrig vård hos barn

Det finns olika sorters behandlingar till barn som föddes för tidigt. Det finns både läkemedel och vård genom att få extra syrgas, beroende på vilka problem det är hos barnet får de olika behandlingsmetoder.

Ifall mamman kommer in tidigt och det är känt att hon ska föda kan hon få kortisonspruta som gör att lungorna hos barnet utvecklas snabbare. Surfaktant bildas när kortison ges till modern (2,3). Surfaktant ges för behandling av RDS till spädbarn och det minskar risken för broncopulmonell dysplasi och det minskar också behovet av syre (7). Surfaktant ges omedelbart efter förlossningen i förebyggande syfte (7).

CPAP (Continuous Airways Pressure) som är ett kontinuerligt övertryck i luftvägarna, som sänder en luftström ner i luftvägarna och på detta sätt blir det ett övertryck i lungorna som kan hålla lungorna uppblåsta hos fostret (1).

Mekanisk ventilation är ett rör som förs ner till luftstrupen och är ansluten till en andnings maskin (8).

Apnéer bör behandlas först genom att kontrollera att kuvöstemperaturen inte är för hög, samt att kroppstemperaturen inte är för högt. CPAP behandlingen är också effektiv mot apnéer men det finns också läkemedelsbehandling som xantinderivaten teofyllin och koffein som är effektiva (7). Koffein stimulerar andningen mer selektivt än teofyllin som har en ökad metabolism och ökad diures (7). Koffein och teofyllin blockerar det endogena adenosinet som hämmar andningen, den hämmar också fosfodiesteras och ökar cykliska AMP nivåer (7). Teofyllin ges peroralt först med en laddningsdos på 6 mg/kg och sedan 2-3 mg/kg två gånger om dagen. Teofyllin kan

också ges i injektionsform och då används teofyllamin (7). Koffein ges i form av koffeincitrat med en laddningsdos på 20 mg/kg och sedan 5-8 mg/kg en gång om dagen. Koffein har en längre halveringstid än teofyllin (7).

2. Syfte

Syftet med denna litteraturstudie är att jämföra olika läkemedelsbehandlingar hos barn med lungproblem. Metylxantiner (aminofyllin, teofyllin samt koffein) har varit en behandling hos prematura barn med apné problem. Sufaktant används vid behandling av RDS samt minskar risken för BPD.

- Är surfaktant och metylxantiner effektiva vid lungproblemen?
- Kan surfaktant och metylxantiner orsaka biverkningar eller problem hos barnen?

3. Metod

Denna litteraturstudie bygger på vetenskapliga artiklar som jämför metylxantiner och surfaktant hos för tidigt födda barn. Arbetet var baserat på 8 vetenskapliga artiklar där sökningen skett mellan 2013-02-07 till 2013-03-15 via databasen PubMed. Artiklarna som valdes användes till resultat och diskussionsdelen. Urvalet som gjordes av artiklarna utgick från att de besvarade syftet mest med studien.

Med sökningen i PubMed användes fritext och följande sökningar gjordes:

- preterm infants caffeine
- preterm infants caffeine therapy
- preterm infants budesonide treatment
- preterm infants teophylline

Alla sökningarna som gjordes via PubMed var begränsade till clinical trail och de senaste tio åren. Med de fyra sökordskombinationerna som söktes hittades 50, 46, 12 respektive 61 artiklar där 8 av de valdes ut. Många artiklar lästes men besvarade inte syftet och de artiklar som valdes ut, valdes där surfaktant och metylxantiner fanns med samt besvarade syftet mest.

Material till bakgrundinformationen som har använts i arbetet kommer från tre olika böcker; När barnet föds för tidigt, graviditeten vecka för vecka och Neonatologi och från två olika hemsidor; 1177 och vårdguiden. Till bakgrundinformationen användes också en reviewartikel.

4. Resultat

Studie	Syfte	Antal deltagare	Resultat
Finer et al.	Jämföra tidig CPAP med surfaktant hos för tidigt födda barn.	1316 barn	Ingen signifikant skillnad mellan användning av CPAP och surfaktant.
Yeh et al.	Undersöka hur tidig intratrakeal instillation av budesonid och surfaktant behandling inom 4 timmar efter födseln skulle förbättra respiratorisk status hos för tidigt födda barn som har svår RDS.	116 barn	Tidig intratrakeal instillation av budesonid och surfaktant → förbättrar pulmonell status och minskar risken för CLD.
Kuo et al.	Undersöka hur tidig intratrakeal instillation av budesonid med surfaktant för att hindra kronisk lungsjukdom hos prematura spädbarn.	116 barn	Tidig intratrakeal instillation av budesonid med surfaktant hade bättre pulmonell utfall utan att orsaka långvariga negativa effekter.
Rojas et al.	Undersöka om att ge mycket tidigt surfaktant till tidig användning av CPAP hos spädbarn med andnöd skulle minska behovet av mekanisk ventilation.	279 barn	Användningen av CPAP med tillägg av surfaktant minskade behovet av mekanisk ventilation. Minskning av kronisk lungsjukdom.
Skouroliakou et al.	Jämföra teofyllin och koffein för behandling eller i förebyggande syfte av apné av prematura (AOP) när de administreras i vanliga doser.	70 barn	I teofyllin samt koffein behandlade grupperna var det en minskning av apnéhändelser. Inga allvarliga biverkningar i någon av grupperna.
Alvaro et al.	Jämföra effekterna av långvarig inandning av en låg koncentration av CO ₂ med teofyllin för apné behandling hos prematura barn.	87 barn	Minskning av apné tid med både teofyllin och CO ₂ under 3 dagars behandling jämfört med kontroll. Biverkningar i teofyllin gruppen. Små koncentrationer av CO ₂ kan inte anses som ett annat alternativ till teofyllin för behandling.
Schmidt et al.	Studera kortsiktiga och långsiktiga effekter och säkerhet hos spädbarn med mycket låg födelsevikt med behandling av metylxantin.	2006 barn	Koffein → minskade frekvensen av att drabbas av broncopulmonell dysplasi. Har inga kortsiktiga risker
Schmidt et al.	Studera på kort och lång sikt effekt och säkerhet av metylxantin behandlingen för apné hos spädbarn med mycket låg födelsevikt.	2006 barn	Koffein → minskade broncopulmonell dysplasi, förbättrade överlevnaden utan neuropsykiatriska funktionshinder. Koffein → minskade händelsen av allvarliga retinopati. Minskade händelsen av allvarliga retinopati.

4.1 Finer et al.

Denna studie var en randomiserad, multicenter studie där tidig CPAP jämfördes med surfaktant hos för tidigt födda barn. Det har visats att behandlingen av surfaktant som ges efter mindre än 2 timmar efter födseln minskar dödligheten eller broncopulmonell dysplasi hos det nyfödda barnet, men surfaktant har inte visat ha någon effekt själv för att minska risken för broncopulmonell dysplasi. Det var 1316 barn som ingick i studien. Barnen som ingick i studien var födda vid graviditetsvecka 24 till 28, och randomiserades i två olika grupper där de var indelade i grupper beroende på graviditetsålder, 24 veckor till 25 veckor eller 26 veckor till 28 veckor. Barnen randomiserades till två olika grupper, en grupp som fick CPAP-behandling (positiv luftvägstryck, som är ett hjälpmedel vid andningen), och den andra gruppen fick surfaktant behandling som påbörjas i förlossningsrummet och fortsätter i neonatal intensivvårdsavdelningen. Det fortsattes att ge CPAP tills barnet gick till en neonatal intensivvårdsavdelning. I neonatal intensivvårdsavdelning fick barnen som hade randomiserats till CPAP bli intuberade (en tub läggs ner i barnets luftvägar via näsan eller direkt via munnen och vidare till luftstrupen) om de hade något av vissa kriterier som, dålig perfusion, ett partialtryck av arteriell koldioxid (PaCO₂) som var större än 65 mm Hg. Barnen som var intuberade de första 48 timmarna efter födseln skulle få surfaktant. Extubering (ta bort tuben) av barn i CPAP gruppen skulle prövas efter 24 timmar när barnet hade vissa av kriterier som, ett högre pH än 7,2 eller luftvägstrycker var mindre än 10 cm vatten. Alla barn i surfaktant gruppen skulle vara intuberade och få surfaktant en timme efter födseln. Efter 24 timmar när de hade uppfyllt vissa kriterier som, pH högre än 7,3 eller luftvägstryck på 8 cm vatten eller mindre skulle extuberas. Det primära resultatet var död eller broncopulmonell dysplasi. Det sekundära resultatet var död eller behov av adrenalin under återupplivning.

Talen för intubering i förlossningsrummet var lägre hos barn som var randomiserade till CPAP-gruppen än de som fick surfaktant. 32,9% av barnen fick inte surfaktant i CPAP-gruppen. Det var ingen signifikant skillnad mellan användning av CPAP och surfaktant för det primära resultatet av dödsfall eller broncopulmonell dysplasi. Det var inga skillnader i det primära resultatet av dödsfall eller broncopulmonell dysplasi mellan barn som slumpmässigt fick tidig CPAP och tidig surfaktant behandling. I det sekundära resultatet med CPAP strategin som jämfördes med tidig surfaktant behandling var resultatet av intubering lägre. Spädbarnen som randomiserades till CPAP var antalet intubering lägre på grund av olika kriterier som styr detta (9).

4.2 Yeh et al.

Studien pågick under 18 månader mellan 1 september 2004 till 28 februari 2006. Syftet med studien var att undersöka hur tidig intratrakeal instillation (ger läkemedel inom luftstrupen) av budesonid och surfaktant behandling inom 4 timmar efter födseln skulle förbättra respiratorisk status hos för tidigt födda barn som har svår RDS. Syftet var också att se om förbättringen i luftvägarna ökade överlevnaden eller minskade den kroniska lungsjukdomen och att mäta biverkningarna. Det var en prospektiv randomiserad blind studie där 116 barn deltog som har väldigt låg födelsevikt som var 1500 g och hade RDS. 60 av barnen var i den behandlade gruppen där de fick intratrakeal instillation av en blandning av budesonid och surfaktant var 8:e timme. De 56 andra var i kontrollgruppen och de fick endast surfaktant var 8:e timme. De som deltog i behandlingsgruppen fick intratrakeal instillation av en blandning av 0,25 mg/kg av budesonid och 100 mg/7kg surfaktant, samt i kontrollgruppen fick de endast 100 mg/kg surfaktant. Surfaktant används nu rutinmässigt hos barn som föds för tidigt med RDS.

Det var tio barn som dog i budesonid gruppen och 18 i kontrollgruppen. Nio barn

utvecklade kronisk lungsjukdom (CLD) i budesonid gruppen och 16 i kontrollgruppen. I budesonid gruppen (19/60) var det lägre antal barn som dog eller utvecklade CLD än i kontrollgruppen (34/56). Det var mer barn som överlevde utan CLD i budesonid behandlade gruppen (41 av 50) än i kontrollgruppen (22 av 38). I behandlingsgruppen var det högre systoliskt blodtryck vid dag 3 och 7, samt högra diastoliskt blodtryck vid dag 3 och 5 och högre serumkalium vid dag 2 än i kontrollgruppen. Det hade inte hittats några andra skillnader mellan grupperna under studien. Författarna nämner i studien att en tidig intratrakeal instillation av budesonid och surfaktant förbättrar pulmonell status och minskar risken för CLD eller död samt antal barn som överlever utan kronisk lungsjukdom ökade. Författarna nämner också att studien inte var tillräckligt stor för att ha slutsats till alla effekter och att det skulle behövas ett större urval multicenterstudie som uppskattas ta kanske upp till tio år (10).

4.3 Kuo et al.

Denna studie är en uppföljnings studie där syftet är att se hur tidig intratrakeal instillation av budesonid med surfaktant för att hindra kronisk lungsjukdom hos prematura spädbarn. Med denna studie rapporteras långsiktiga resultat på 2 till 3 års ålder. Det finns studier som visar att pulmonell inflammation har en viktig roll i utvecklingen av kronisk lungsjukdom och att glukokortikoider kan förbättra pulmonell effekt men i studien nämner de att användningen av glukokortikoider rekommenderas inte på grund av deras systemiska biverkningar. Transporten av glukokortikoider genom inandningen är ett annat alternativ till systemisk administrering men transporten av inhalerade glukokortikoider med surfaktant till spädbarn är svårt därför utfördes det en pilotstudie för att uppnå en bättre effekt av steroider på luftvägarna. Syftet med pilotstudien var att direkt intratrakeal instillation av budesonid med användning av surfaktant som medel. Barnen som deltog i studien var födda från 1 september 2004 till 28 februari 2006 med en födelsevikt på mindre än 1500 gram kunde delta i studien. Barnen som deltog delades in i två grupper, behandlingsgruppen som fick budesonid och surfaktant eller i kontrollgruppen som fick endast surfaktant. I behandlingsgruppen administrerades barnen 0,25 mg/kg budesonid och 100 mg/kg beractant, medan i kontrollgruppen fick spädbarnen endast 100 mg/kg beractant. Surfaktant gavs i både grupperna som vid behovsmedicin, och första dosen som de fick var strax efter att de kommit till neonatal intensivvårdsavdelningen. Det var 116 barn som deltog i studien, 60 tilldelades i behandlingsgruppen och 56 i kontrollgruppen. Under de första tre dagarna hade spädbarnen i behandlingsgruppen en bättre pulmonell status än spädbarnen i kontrollgruppen. Det var inga signifikanta skillnader mellan behandlingsgruppen och kontrollgruppen i mortalitet eller att drabbas av kronisk lungsjukdom. Det var lägre spädbarn som dog eller utvecklade kronisk lungsjukdom i behandlingsgruppen (19/60) än i kontrollgruppen (34/56). Uppföljningen av studien gjordes vid 2 till 3 års ålder. Vid cirka 2 år studerades der 35 i den behandlade gruppen och 32 i kontrollgruppen. Vid varje besök gjordes det fysiska undersökningar, vikt, huvudomfång, motorisk utveckling.

Det var fler barn som krävde en dos av surfaktant i behandlingsgruppen (19/35) än i kontrollgruppen (10/32) efter förlossningen. I föregående studie fanns det en lägre förekomst av kronisk lungsjukdom i budesonid gruppen än i kontrollgruppen. Vid uppföljningen av barnen som hade kronisk lungsjukdom 1 i behandlingsgruppen och 2 i kontrollgruppen behövde ibland extra syrgasbehandling. Under de två första åren i livet togs 26 spädbarn i behandlingsgruppen och 21 i kontrollgruppen in i sjukhuset på grund av andningsproblem. I studien har det inte funnits några signifikanta skillnader i kroppsvikt, höjd, huvudomfång mellan grupperna. De långsiktiga effekterna av användning av budesonid hos för tidigt födda barn är inte kända, men

de tidigare studierna har inte visat några omedelbara biverkningar av behandlingen med budesonid. Det kan finnas flera olika anledningar till varför intratrakeal instillation av budesonid inte orsakade långsiktiga biverkningar, det visade sig att en mängd av budesonid finnas kvar i lungorna och detta ger en långvarig effekt på lungorna. Sammanfattningsvis nämner författarna att tidigt intratrakeal instillation av budesonid med surfaktant hade ett bättre pulmonell utfall utan att orsaka långvariga negativa effekter, samt att det skulle behövas studier med en stor urvalsstorlek (11).

4.4 Rojas et al.

En hypotes i studien var att de trodde att med läkemedelsbehandling och mekanisk ventilation få en minskad förekomst av kronisk lungsjukdom men tvärtom har det inte minskat. Mekanisk ventilation har varit en riskfaktor till förekomsten av kronisk lungsjukdom. Denna studie är en multicenter, randomiserad, kontrollerad studie som gjorde mellan 1 januari 2004 till 31 december 2006. Syftet med studien var att undersöka om att ge mycket tidigt surfaktant till tidig användning av CPAP hos spädbarn med andnöd skulle minska behovet av mekanisk ventilation. Det var 279 spädbarn som ingick i studien, 141 i behandlingsgruppen och 138 i kontrollgruppen. Spädbarnen som ingick i studien var födda mellan vecka 27 till 31. Det primära effektmåttet i studien var behovet av mekanisk ventilation och det sekundära effektmåttet var neonatal dödlighet, pulmonell luftläckage, kronisk lungsjukdom. I studien trodde de att användningen av surfaktant tidigt skulle minska användningen av mekanisk ventilation med 20 %. I början av studien var det 805 barn som ingick men några dog och vissa vägrade samtycke, det var bara 279 kvar som ingick i studien. Spädbarnen som var i behandlingsgruppen var extuberade till CPAP och surfaktant samt de som var i kontrollgruppen fick CPAP endast.

I behandlingsgruppen var behovet av mekanisk ventilation lägre än i kontrollgruppen (26 % och 39 %). Inga skillnader fanns mellan grupperna i dödligheten. Pneumothorax (luft läcker ut i pleura) och kronisk lungsjukdom var lägre i behandlingsgruppen än i kontrollgruppen. I studien visar det sig att användningen av CPAP med tillsatsen av surfaktant under en kort period av intubation minskar behovet av användningen av mekanisk ventilation till spädbarn med andnöd. Det minskar behovet av mekanisk ventilation med 39 % i behandlingsgruppen jämfört med kontrollgruppen (26 %) som endast använde CPAP. I behandlingsgruppen med användningen av CPAP med tillsats av surfaktant minskade risken också för luftläckage. Det var också en 10 % minskning av kronisk lungsjukdom bland spädbarnen som fick surfaktant tidigt. Som slutsats nämner författarna att användningen av CPAP med tillägg av surfaktant mycket tidigt minskade behovet av mekanisk ventilation. En minskning av mekanisk ventilation tycker de i studien är viktig när det är begränsade med medicinska resurser och kan resultera i mindre kroniska lungsjukdomar i utvecklade länder och länder som utvecklas. Fördelarna med denna studie var att den kunde minska förekomsten av kronisk lungsjukdom (12).

4.5 Skouliakou et al.

Denna studie var en parallell, randomiserad, öppen, icke-placebokontrollerad studie som pågick under 12 månader. Syftet med studien var att jämföra teofyllin och koffein för behandling eller i förebyggande syfte av apné av prematura (AOP) när de administreras i vanliga doser. Det har rapporterats att koffein med vanliga doser för prematura barn med apné har förbättrat överlevnaden hos barn med mycket låg födelsevikt utan neurologisk utvecklingsstörning vid 18-21 månader samt minska risken för broncopulmonell dysplasi. Koffein och teofyllin har uppvisat biverkningar

som kan påverka hjärnans utveckling hos spädbarnen eftersom de hämmar adenosin receptorer, med för behandling av apné hos prematura barn i de flesta neonatal avdelningar används koffein och detta anser författarna verkar vara baserad på begränsad data och därför har de utfört denna studie för att jämföra teofyllin och koffein för behandling eller i förbyggande syfte av apné hos prematura barn. Spädbarnen som deltog i studien var mindre än 33 graviditetsveckor. Barnen delades in i grupp I där de fick teofyllin och grupp II där de fick koffein, och undergruppen Ia-IIa för behandling samt undergrupper Ib-IIb till förebyggande syfte. Det var 37 spädbarnen som fick ta teofyllin och 33 fick koffein, inga av barnen som var inskrivna hade fått någon ventilation eller surfaktant. Teofyllin gavs intravenöst som laddningsdos 4,8 mg/kg och 2 mg/kg som underhållsdos var 12:e timme, samt koffein gavs intravenöst med laddningsdos på 20 mg/kg som koffeincitrat som motsvarade 10 mg/kg koffein bas och 5 mg/kg som underhållsdos gavs en gång om dagen intravenöst under 10 minuter eller matades in via en rör. De jämförde antalet andningsuppehåll per dag före och efter att spädbarnen fått teofyllin eller koffein mellan en tidsintervall som var på, 1-3, 4-7, 8-14 samt 15-21 dagar.

Det var en signifikant minskning av andningsuppehåll när teofyllin gavs för behandling samt koffein för behandling. Det var inga signifikanta skillnader som hade noterats av apnéhändelser före och efter att ha administrerat teofyllin under dagarna 1-21, men det visade en minskning av antalet andningsuppehåll per dag efter att ha gett koffein mellan dagarna 1-7. Författarna nämner i studien att både i teofyllin samt koffein behandlade grupperna var det en minskning av apnéhändelser, men att resultatet inte kan anse som avgörande eftersom antalet barn som blev behandlade var liten. Det fanns inga allvarliga biverkningar i någon av grupperna men resultatet bör tolkas försiktigt för att det är ett litet antal barn som var med i studien. Författarna nämner också att det behövs en större studie för att bekräfta resultatet. Författarna nämner att det behövs större studier för att tryggt rekommendera användningen av koffein över teofyllin för apné hos prematura barn (13).

4.6 Alvaro et al.

Med minskad ålder ökar förekomsten av att drabbas av apné hos prematura barn främst bland spädbarn som är yngre än 34 veckor. Denna studie är en prospektiv, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie som bestod av 87 barn med apné problem som var födda mellan 27 till 32 graviditetsveckor. Syftet med studien var att jämföra effekterna av långvarig inandning av en låg koncentration av CO₂ med teofyllin för apné behandling hos prematura barn. Under de senaste 30 åren har metylxantiner (aminofyllin, teofyllin samt koffein) varit en behandling hos prematura barn med apné problem. Spädbarnen indelades i graviditetsveckor efter deras ålder 27-28, 29-30, 31-32 veckor. De randomiserades de till antingen att få teofyllin eller CO₂. 46 av spädbarnen fick teofyllin och 41 fick CO₂. Spädbarnen som fick teofyllin fick en oral dos på 6 mg/kg, och en underhållsdos på 2 mg/kg var 8:e timme plus rumsluft via näsgrimpa på 0,51/ml. Spädbarnen som fick CO₂ erhöll ekvivalent belastning och underhållsdos av normal saltlösning plus CO₂ samt med rumsluft. Primära effektmåttet för studien var minskning av total apné tid som varar mer än fem sekunder och det sekundära effektmåttet var den minskade andelen långa apnéer mer än tjugo sekunder.

I det primära effektmåttet visade det sig en minskning av apné tid med både teofyllin och CO₂ under 3 dagars behandling jämfört med kontroll. I teofyllingruppen var förändringen i apné tid större, men antalet ökad andningsfrekvens, takykardi, kräkningar, darrningar ökade jämfört med i CO₂ gruppen där det inte fanns några negativa biverkningar. I studien nämner att de undersökte fördelarna med att

behandla apné hos prematura barn med låga CO₂ jämfört med teofyllin. Författarna nämner också att inandningen av små koncentrationer av CO₂ inte kan anses som ett annat alternativ till teofyllin för behandling av apné hos prematura barn, ändå om CO₂ kan vara mer acceptabelt än teofyllin. De nämner också att det behövs ytterligare studier som undersöker effekten av olika koncentrationer av CO₂ hos för tidigt födda barn med apnéer trots behandling med metylxantiner (14).

4.7 Schmidt et al.

Eftersom det har varit osäkert om metylxantiner har kort eller långsiktiga fördelar eller nackdelar på prematura barn har de valt att göra en randomiserad, placebokontrollerad, multicenterstudie för att studera kortsiktiga och långsiktiga effekter och säkerhet hos spädbarn med mycket låg födelsevikt med behandling av metylxantin. Det var 2006 barn som deltog i studien och hade födelsevikt på 500 g till 1250 g. Slumpmässigt tilldelades barn de första tio dagarna i livet att få antingen koffein eller placebo tills läkemedelsbehandlingen för apné hos prematura barn inte behövdes längre.

Koffein behandlingen minskade frekvensen av att drabbas av broncopulmonell dysplasi. I koffein gruppen fick spädbarn mindre vikt än i placebogruppen under de första tre veckorna. Det visade inte någon skillnad mellan viktökningen i de två grupperna mellan vecka fyra och sex. Det hade visat sig i studien att under de första 3 veckorna minskat viktökning efter behandlingens början men det hade inte någon skillnad på dödlighet under den första tiden då spädbarnen fick åka hem. Tidigare studier har visat att metylxantiner ha minskat risken av apné, men effekterna av metylxantiner på kortsiktiga och långsiktiga risker och fördelar är inte säkra. Under studiens gång fann de att spädbarn i placebogruppen krävde tre nivåer av luftvägs stöd och extra syrgas under en vecka än vad spädbarn i koffein gruppen krävde. De tror i studien att en ökad förekomst av broncopulmonell dysplasi bland de behandlade spädbarnen i placebo gruppen orsakades på grund av deras längre exponering av CPAP behandlingen.

Sammanfattningsvis nämner författarna att koffein minskar förekomsten av broncopulmonell dysplasi, men kan minska spädbarnens vikt men den har inga kortsiktiga risker. Det pågår en uppföljning av studien 18 till 21 månader och 5 år och det behövs innan det tryggt kan rekommendera att användning av metylxantin för behandling av apné hos prematura barn (15).

4.8 Schmidt et al.

I studien nämner de koffein är inhibitorer av adenosinreceptorer och den har visat att den skyddar hjärnan från celldöd i olika experiment i djuren. Koffein används mycket men det finns endast små och korta studier som har gjorts och det har varit osäkert om koffein kan påverka hjärnans utveckling och andra organ hos det prematura barnet och därför har denna studie gjorts. Denna studie är randomiserad, placebo kontrollerad, och syftet med den är att studera på kort och lång sikt effekt och säkerhet av metylxantin behandlingen för apné hos spädbarn med mycket låg födelsevikt. Primära effektmåttet med studien var att bestämma hur koffein behandling för apné hos prematura barn ändrar överlevnaden utan neurologisk funktionsnedsättning vid åldern 18 till 21 månader. Barnen som fick delta i studien skulle ha en födelsevikt på 500 g till 1250 g. Det var 2006 spädbarn som deltog i studien mellan oktober 1999 till oktober 2004, där de randomiserades till att få koffein eller normal saltlösning placebo. Det primära effekt måttet var död före 18 månader eller överlevnad med hörselnedsättning, blindhet, kognitiv fördröjning,

cerebral pares (störningar av muskelkontrollen, kan uppstå genom en hjärnskada och kan vara en vanlig orsak till rörelsehinder).

I studien visade det sig att koffein minskade broncopulmonell dysplasi och förbättrade överlevnaden utan neuropsykiatriska funktionshinder. Det fanns ingen skillnad i andelen dödsfall före 18 månader i de två grupperna. Cerebral pares minskade i koffein behandlade gruppen jämfört med placebo behandlade gruppen.

Studien visade en förbättrad överlevnad utan neurologisk funktionsnedsättning samt att koffein minskade antalet med att få cerebral pares och kognitiv försening, men koffein hade inga effekter på dödlighet, svår hörselnedsättning, eller blindhet. Koffein minskade också händelsen av allvarliga retinopati (kärlförändring i ögats näthinna). I studien tror de att orsaken till minskad förekomst av retinopati i koffein gruppen är på grund av kortare exponering av CPAP och extra syrgas. Författarna nämner i studien att resultatet efter 18 till 21 månader av funktionera får inte vara exakt under deras senare barndom, studierna behöver följas upp mer för mer exakta resultat (16).

5. Diskussion

Syftet med litteraturstudien var att jämföra olika läkemedel vid behandling av lungproblem hos barn och om dessa läkemedel kunde ge några biverkningar eller problem hos spädbarnen. Litteraturstudien var baserad på åtta olika vetenskapliga artiklar som söktes via PubMed. De vetenskapliga artiklarna som valde besvarade syftet med studien. Fler och kompletterande artiklar i litteraturstudien hade kanske belyst problemet ytterligare.

I artiklarna Finer, Yeh, Kuo, Rojas et al som var randomiserade studier där surfaktantbehandling jämfördes med CPAP behandling och intratrakeal instillation av budesonid att det inte fanns någon skillnad mellan CPAP och surfaktant behandlingen, men spädbarnen som randomiserades till CPAP var antalet intubering lägre på grund av olika kriterier som styr detta (9-12). I artikel Rojas et al där CPAP behandlingen jämfördes med CPAP med tillägg av surfaktant i tidigt skede, var det CPAP med tidig tillägg av surfaktant den som minskade behovet av mekanisk ventilation. Det var också en 10 % minskning av kronisk lungsjukdom bland spädbarnen som fick surfaktant tidigt (11). I två artiklar, där den ena var en uppföljningsstudie visar det sig en förbättring av pulmonell status och minskad risk för kronisk lungsjukdom (11). Användning av tidig intratrakeal instillation av budesonid och surfaktant ökar överlevnaden utan kronisk lungsjukdom utan långsiktiga negativa effekter (10,11). Det är svårt att jämför studierna eftersom det är olika faktorer som i vilka veckor de är födda i ingår i studien, t.ex i artikel Finer et al ingick spädbarnen som var födda mellan vecka 24-28 och i artikel Rojas et al var spädbarnen mellan vecka 27-31 (9,12). Det kan vara en anledning varför i studie ett inte visade några skillnader mellan grupperna medan i artikel fyra visade det en minskning av kronisk lungsjukdom (9,12).

I fyra artiklar som var randomiserade jämfördes metylxantiner (koffein, teofyllin) och CO₂ för behandling av apné hos prematura barn samt att se vad de har för kort och långsiktiga effekter (13-16). I två av studierna minskade risken att drabbas av apné händelser, men i en av två studier där teofyllin med koffein jämfördes i ena studien och CO₂ i andra studien uppstod det några biverkningar som ökad andningsfrekvens, kräkningar, darrningar i teofyllin gruppen (13,14). I artiklarna Schmidt et al där 2006 barn ingick i båda minskade koffein risken att drabbas av broncopulmonell dysplasi (15,16). Koffein förbättrade överlevnaden hos spädbarnen utan neurologisk funktionshinder, samt minskade cerebral pares, kognitiv störning (16).

I artikel Skouroliakou et al nämner de att koffein är inhibitorer av adenosin receptorer och de har visat att den skyddar hjärnan från celldöd i olika experiment i djur, men i artikel Schmidt et al har de nämnt att både teofyllin och koffein har uppvisat biverkningar som kan påverka hjärnans utveckling hos spädbarnen eftersom de hämmar adenosin receptorerna(13,16). Det resultat som har visats i de två artiklarna skiljer sig eftersom i ena studien har koffein testats på djur med inte i andra studien och därför kan det vara svårt att dra slutsats om att den kan påverka hjärnans utveckling.

Eftersom apné påverkar mest spädbarnen och att metylxantiner har använts länge för behandling hos spädbarn med apné problem tycker jag att det är viktigt att studera effekter och biverkningar vid behandling av metylxantiner på långsikt eftersom det används mycket till spädbarn och i studierna som jag har med nämner författarna att det behövs längre och större studier för att tryggt rekommendera behandlingen av metylxantiner. Det är många barn som föds för tidigt, och det är en svår patientgrupp därför behövs det bättre underlag för behandling av lungproblem hos barnen. Med hjälp av att sjukvården förbättras är det fler barn som överlever en för tidig förlossning (12,14).

Problemen med studierna är att det är få barn som är sjuka samt att studierna är små och görs på kort tid, det behövs större studier för att bevisa behandlingen och biverkningarna.

Enligt artiklarna Schmidt et al (15,16) minskar risken att drabbas av broncopulmonell dysplasi tycker jag att koffein behandlingen är ett bra alternativ till barn. Eftersom teofyllin visade några biverkningar i artikel Alvaro et al (14) tycker jag att teofyllin är inget att rekommendera helt om det inte görs större studie som tryggt rekommenderar användningen av det. Surfactant behandling och budesonid är ett alternativ som minskar risken att drabbas av kronisk lungsjukdom utan långsiktiga effekter, men större studie behövs för att dra slutsats om biverkningarna och effekterna helt. Jag tycker också att det borde finnas större studier där behandlingen med CPAP jämförs eftersom i studie Finer et al var intuberings antal lägre än vid surfactant behandlingen, samt att det inte fanns någon skillnad mellan behandlingarna(9,14–16).

En viktig skillnad mellan de fyra studier där de jämför metylxantiner med placebo eller läkemedel visar det sig i två studier där koffein jämfördes med placebo att koffein minskade broncopulmonell dysplasi och förbättrade överlevnaden utan neuropsykiatriska funktionshinder(15,16). Det blir inte lika lätt att jämföra vilka läkemedel som är effektivare vid behandlingen när det jämförs med placebo och därför borde det göras studier där till exempel koffein med teofyllin jämförs. Eftersom i studie Skouroliakou et al där koffein jämfördes med teofyllin visade det att båda minskade apné händelser men det borde göras större studie tycker jag för att bevisa tydligare resultat vilket läkemedel som är mer effektivt (13).

Det kan finnas olika orsaker till varför artiklarna visar olika resultat, till exempel kan det bero på att alla barnen inte har lika mycket andningsproblem. Jag tycker det är svårt att veta hur stora spädbarnens andningsproblem är och här små barn som ingår i de olika studierna och det kan kanske leda till olika diagnoser som inte helt stämmer.

6. Slutsats

I litteraturstudien som har gjorts om för tidigt födda barn är en svår patientgrupp, men med hjälp av att sjukvården förbättras är det fler barn som överlever en för tidig förlossning. Det är svårt att jämföra studierna eftersom barnen är födda i olika veckor. Det finns flera orsaker till varför artiklarna visar olika resultat, som kan bero på att alla barnen inte har lika mycket andningsproblem. I studierna har det visat att användningen av intratrakeal instillation av budesonid och surfaktant minskade risken att drabbas av kronisk lungsjukdom utan långsiktiga negativa effekter. CPAP behandling med tidig tillägg av surfaktant minskade behovet av mekanisk ventilation samt minskade risken att drabbas av kronisk lungsjukdom. Koffein har visat minska risken att drabbas av broncopulmonell dysplasi och förbättra överlevnaden utan neurologiska funktionshinder. Teofyllin har visat i en studie biverkningar. Det behövs större studier för att bevisa behandlingen och biverkningar som kan uppstå, det är problem med studierna att de är små och korta.

7. Tack

Jag vill ge ett stort tack till min handledare Jerker Fick som har hjälpt mig med frågor som dykt upp och kommentarer och tips som jag fick under kursens gång.

Referenser

1. Saugstad D.O. När barnet föds för tidigt. Västerås: Författarhuset; 2006. s. 14-24, 42-50.
2. Selander B. För tidigt födda barn. 1177.se. Hämtat från: <http://www.1177.se>, [uppdaterad 2011-06-16, citerad 2012-12-27].
3. Kristiansson N. För tidigt född – om barnet. Vardguiden.se. Hämtat från: <http://www.varguiden.se>, [uppdaterad 2010-04-14, citerad 2012-12-27].
4. Silverstolpe N. Graviditeten vecka för vecka. 1177.se. Hämtat från: <http://www.1177.se>, [uppdaterad 2011-04-18, citerad 2013-02-08].
5. Söderberg L. Mammapraktika: graviditeten vecka för vecka. Västerås: Ica; 2010. s. 10-82.
6. Ali K, Greenough A. Long-term respiratory outcome of babies born prematurely. *Ther Adv Respir Dis.* 2012;6(2): 115-20.
7. Lagercrantz H, Hellström-Westas L, Norman M. Neonatologi. 1:a. Lund; Studentlitteratur; 2008. s. 93, 180-189, 209-211.
8. Kronisk lungsjukdom. O.cotot.com. Hämtat från: <http://www.o.cotot.com>, [citerad 2013-03-19].
9. Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Yoder BA, et al. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med.* 2010;362(21):1970-9.
10. Yeh TF, Lin HC, Chang CH, Wu TS, Su BH, Li TC, et al. Early intratracheal instillation of budesonide using surfactant as a vehicle to prevent chronic lung disease in preterm infants: a pilot study. *Pediatrics.* 2008;121(5): 1310-8.
11. Kuo HT, Lin HC, Tsai CH, Chou IC, Yeh TF. A follow-up study of preterm infants given budesonide using surfactant as a vehicle to prevent chronic lung disease in preterm infants. *J Pediatr.* 2010; 156(4): 537-41.
12. Rojas Ma, Lozano JM, Rojas MX, Laughon M, Bose CL, Rondon MA, et al. Very early surfactant without mandatory ventilation in premature infants treated with early continuous positive airway pressure: a randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2009; 123(1): 137-42.
13. Skouroliaou M, Bacopoulou F, Markantonis SL. Caffeine versus theophylline for apnea of prematurity: a randomized controlled trial. *J Paediatr Child Health.* 2009;45(10): 589-92.
14. Alvaro RE, Khalil M, Qurashi M, Al-Saif S, Al-Matary A, Chiu A, et al. CO₂ inhalation as a treatment for apnea of prematurity: a randomized double-blind controlled trial. *J Pediatr.* 2012;160(2): 252-257.
15. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al. Caffeine therapy for apnea prematurity. *N Engl J Med.* 2006;345(20): 2112-21.
16. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med.* 2007;357(19): 1893-902.



Kemiska institutionen
901 87 Umeå, Sweden
Telefon : 090-786 50 00
Texttelefon 090-786 59 00
www.umu.se