

Evelina Hagback

ANVÄNDNING AV DEXAMETASON HOS PREMATURER
EFTER IBRUKTAGANDET AV NAVA-VENTILATION

Fördjupade studier, avhandling

Vårterminen 2019

Evelina Hagback

ANVÄNDNING AV DEXAMETASON HOS PREMATURER
EFTER IBRUKTAGANDET AV NAVA-VENTILATION

Institutionen för klinisk medicin

Vårterminen 2019

Handledare: Doc. Hanna Soukka, specialistläkare inom barnsjukdomar

The originality of this thesis has been checked in accordance with the University of Turku quality assurance system using the Turnitin OriginalityCheck service.

Bronkopulmonell dysplasi är en sjukdom som drabbar spädbarn, som bland annat får långvarig mekanisk ventilering. Glukokortikoider användes tidigare fritt för att minska på behovet av mekanisk ventilering och förbättra andningen. Detta ledde till att flera spädbarn fick allvarliga biverkningar, så som cerebral pares. På grund av detta har användningen av glukokortikoider minskat. Nya ventileringsmetoder har utvecklats för att mekanisk ventilering skulle vara så skonsamt som möjligt. En sådan metod är neuralt justerat ventilationsstöd (neurally adjusted ventilatory assist, NAVA), där patienten själv bestämmer andningstakten och ventileringen är synkroniserat med patientens andning. Inom kliniskt arbete syns ett minskat behov för glukokortikoider efter ibruktagandet av NAVA-ventilering.

I denna avhandling undersöks ifall användningen av NAVA-ventilering minskar på behovet av postnatala glukokortikoider. Undersökningen var en retrospektiv undersökning där 149 prematurer vars födselålder var under 27 veckor togs med i undersökningen. Av dessa uteslöts alla prematurer vars livslängd var under tre dygn. Därefter delades de kvarstående 121 prematurer i två grupper beroende på ifall de var födda före eller efter ibruktagandet av NAVA-ventilering. Dessa två grupper delades ännu itu beroende på ifall de hade fått postnatala glukokortikoider eller inte.

Resultatet gällande användningen av postnatala glukokortikoider skilde sig inte i de olika grupperna. Däremot var respiratorbehandlingstiden längre efter att NAVA-ventilering togs i bruk. Detta är alarmerande då information om långtidspåverkan av NAVA-ventilering på neurologisk utveckling inte finns.

INNEHÅLL

1. INLEDNING.....	1
2.1 Bronkopulmonell dysplasi.....	1
2.1.1 Lungornas normala utveckling och patofysiologi	2
2.1.2 Riskfaktorer	4
2.1.3 Diagnos	7
2.1.4 Vård	7
2.1.5 Prognos och komplikationer	9
2.1.6 Förebyggande.....	10
2.2 Glukokortikoider	11
2.2.2 Dexametason.....	12
2.2.2 Hydrokortison	14
2.3. NAVA-ventilation	15
3. UNDERSÖKNINGENS SYFTE	17
4. PATIENTER OCH METODER	17
5. RESULTAT	19
6. DISKUSSION OCH KONKLUSIONER	22
REFERENSER.....	24

1. INLEDNING

Bronkopulmonell dysplasi (BPD), ibland även kallad kronisk lungsjukdom hos barn, är en kronisk lungsjukdom som främst drabbar prematurer (1). Termen kronisk lungsjukdom hos barn kan i vissa sammanhang också tyda på andra respiratoriska syndrom som uppkommer under nyföddhets- och spädbarnsperioden, varav BPD är den vanligaste (2). BPD orsakas av obalans i lungorna på grund av skador i lungorna, som ännu inte är fullständigt utvecklade och fortsättningsvis håller på och utvecklas (3). Flera riskfaktorer för BPD har påvisats i studier och bland annat ses inflammation och mekanisk ventilering som riskfaktorer (4). För vård av BPD används flera olika metoder. En medicingrupp som används för prematurer med svår BPD är glukokortikoider. Av glukokortikoider används mest dexametason, som främst används för att avvänja spädbarn från mekanisk ventilering (5). Glukokortikoider har både kort- och långtidsbiverkningar (5, 6). En av de värre biverkningarna av dexametason är cerebral pares (CP) (6). Användning av dexametason har minskat mycket de senaste åren (7). I denna avhandling diskuteras BPD, användning av glukokortikoider och NAVA-ventilering. Undersökningen tar upp NAVA-ventileringens påverkan på användning av glukokortikoider, eftersom det i kliniskt arbete har uppkommit tankar om att NAVA-ventilering skulle minska på behovet av dexametason.

2. LITTERATURÖVERSIKT

2.1 Bronkopulmonell dysplasi

BPD beskrevs första gången av Northway m.fl. år 1967. BPD definierades då som en störning som drabbar spädbarn med andnödssyndrom, som uppkom på grund av effekterna av mekanisk ventilation och syretillägg. (8.) År 2001 modifierades kriterierna för BPD på ett konsensusmöte med stöd från United States National Institute of Child Health and Human Development (9). Fosterålder togs då med i definitionen och diagnoskriterierna. Enligt dessa diagnoskriterierna ska spädbarnet få syrgasbehandling med en koncentration på över 21 % i minst 28 dagar. Dessutom måste kriterierna i tabell 1 uppfyllas för att gradera BPD. Gradering av BPD sker enligt behov av syretillägg då postmenstrual ålder (postmenstrual age, PMA) är 36 veckor. Utvärderingen av BPD för spädbarn med fosterålder under 32 veckor utförs vid vecka 36 PMA eller då barnet skrivs ut från sjukhuset. Spädbarn med en fosterålder på över eller lika med 32 veckor utvärderas för BPD på en ålder mellan 29 och 55 dagar efter födseln. Ifall patienten (oberoende fosterålder)

skrivs ut från sjukhuset före utvärderingstidpunkten genomförs utvärderingen vid utskrivningen (9). Ett annat allmänt sätt att definiera BPD är behovet av tilläggsyvä vid 36 veckor PMA (10).

Tabell 1. Definition av bronkopulmonell dysplasi: Diagnostiska kriterier. (9)

	Gestationsålder	
	<32 veckor	≥32 veckor
Undersökningens tidpunkt	36 veckor PMA eller utskrivningsdagen, det som sker först	Mellan 28 och 56 dagar efter födseln eller utskrivningsdagen från sjukhus, det som sker först
	Syreanvändningen över 21 % för åtminstone 28 dagar samt	
Mild BPD	Klarar sig utan syretillägg	Klarar sig utan syretillägg
Moderat BPD	Behov för under 30 % syretillägg	Behov för under 30 % syretillägg
Svår BPD	Behov av syretillägg över 30 %	Behov av syretillägg över 30 %

Prevalensen för BPD är 13,0/100 000 i Europa (11). Ju lägre födelsevikten är, desto högre är prevalensen. Till exempel insjuknar 42 % av alla spädbarn med en födelsevikt på 501 – 750 g, medan endast 5 % av spädbarn med en födelsevikt mellan 1251 – 1500 g insjuknar (12). Orsaken till att allt flera prematurer med låg födelsevikt överlever anses bero på surfaktantmedicinering, nya mekaniska ventileringsätt, bättre näringstillägg och konservativ användning av syretillägg (1). Dessa åtgärder har minskat på prevalensen av den ”gamla” BPD:n, men då allt yngre prematurer överlever på grund av samma åtgärder ökar prevalensen för den ”nya” BPD:n (2). Därmed har prevalensen inte ändrats (2). Incidensen, som uppskattas vara mellan 48 och 68 %, är omvänt proportionell mot födelsevikten för spädbarn födda före vecka 28 (13). Ingen förändring har skett i incidensen under de senaste 20 åren (14, 15).

2.1.1 Lungornas normala utveckling och patofysiologi

Lungornas utveckling på foster börjar vid 4 veckors ålder. Lungornas utveckling sker under hela fostertiden. Under veckorna 4 – 7 (det embryonala stadiet) bildas lungknoppen, som delar sig i två delar, vilka slutligen blir till de två lungorna. Under veckorna 7 –

17 (det pseudogranulära stadiet) delar bronkerna sig 14 gånger. Under veckorna 16 – 25 (det kanalikulära stadiet) delar sig terminalbronkerna ännu några gånger, varefter de respiratoriska bronkiolerna utvecklas. Under veckorna 24 – 38 (det sackulära stadiet) bildas de primitiva lungblåsorna. Surfaktant produktion börjar så småningom efter 26:e veckan. Under det sackulära stadiet finns höga koncentrationer av kortisol i surfaktanten. Kortisol ökar på produktionen och sekretionen av surfaktant, vävnadsmodellering, differentiering av alveolära epitelceller och resorption av vätska i lungorna. Det sista skedet i lungutvecklingen sker efter vecka 36 (det alveolära stadiet) då lungblåsorna utvecklas. Denna utveckling fortsätter åtminstone till två års ålder. (16.) Därmed har fostret under det kanalikulära stadiet väldigt begränsad lungkapacitet, möjlighet till tillräcklig gasutbyte och produktion av surfaktant (17).

Då flera spädbarn med extremt låg födelsevikt överlever, har patofysiologin bakom BPD förändrats under åren (9). I och med patofysiologins förändring har själva sjukdomen utvecklats från den ”gamla” BPD:n till den ”nya” BPD:n (14). Enligt undersökningar orsakas BPD av avbrott i lungutvecklingen hos spädbarn med extremt låg födelsevikt (2, 9, 18). Detta kallas för den ”nya” BPD:n. Hos dessa spädbarn är alveolerna både färre och större på grund av minskad cellfördelning och alveolär hypoplasi (9). Detta leder till att gasutbytet har en mindre area att ske på. Flera studier beskriver onormal vaskulär utveckling i lungorna (9, 14). Den ”gamla” BPD:n karaktäriserades av inflammation och skador i luftvägarnas epitel (till exempel metaplasi av skivepitel och fibros i alveolväggarna), som orsakas av mekanisk ventilation och syreradikaler (9, 14). Förutom dessa särdrag ökar mängden elastisk vävnad i lungorna, tjockleken av lungornas mellanvägg och diametern av lungblåsorna och gångarna (19). Den ”gamla” BPD:n är också en mera heterogen grupp i jämförelse med den ”nya” BPD:n (14). Se bild 1 för en jämförelse mellan lungornas normala utveckling och utveckling av BPD. Etiologin för BPD är multifaktoriell och riskfaktorer kan delas upp i prenatala och postnatala faktorer, som orsakar störning i lungornas utveckling (4). Vissa av de förändringar som orsakar BPD börjar redan före födseln (17). Dessa faktorer diskuteras mera i nästa kapitel.

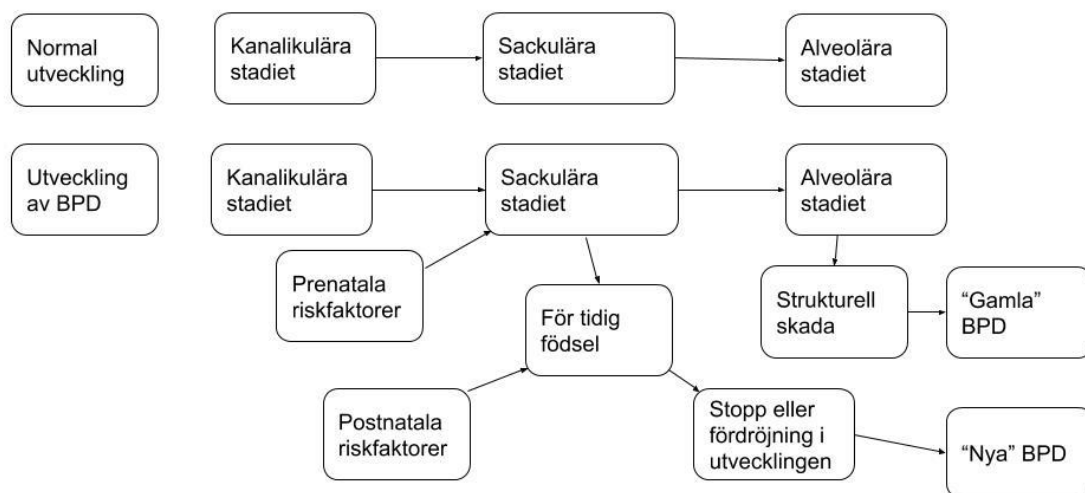


Bild 1. Normal utveckling och utveckling av BPD (2).

2.1.2 Riskfaktorer

BPD orsakas av flera olika faktorer, vars effekt antingen är additiv eller till och med synergistisk (9). Flera riskfaktorer som starkt associeras med BPD har upptäckts, men också möjliga riskfaktorer vars exakta roller ännu är osäkra.

Riskfaktorerna kan delas i tre grupper: prenatala, natala och postnatala (tabell 2). Till prenatala riskfaktorer hör: genetiska komponenter, intrauterin tillväxtförhindring (intra uterine growth restriction, IUGR), moderns rökning, fosterhinneinflammation och graviditetshypertoni. Till natala riskfaktorer räknas födelseålder och födelsevikt. Som postnatala riskfaktorer visar undersökningarna oxidativ stress, hyperoxi, mekanisk ventilering, sepsis och öppetstående ductus arteriosus (patent ductus arteriosus, PDA). (14.) Andra associerade riskfaktorer är intraventrikulära blödningar av grad III-IV, nekrotiserande enterokolit, postnatala steroider och det manliga könet (20, 21).

Låg fosterålder och födelsevikt har ett klart samband med BPD (14). Som tidigare diskuterats, utvecklas lungorna bland annat mellan veckorna 23 och 32. Under denna tid är lungorna som mest utsatta för de störningar som kan leda till BPD. Under dessa veckor har lungorna dåligt utvecklade strukturer som stöder luftvägarna, brist på surfaktant, otillräcklig avlägsnande av vätska i lungorna (22) och utvecklade antioxidanter (23). Förutom låg fosterålder och födelsevikt, är IUGR en självständig riskfaktor (24). Samma mekanismer som orsakar IUGR tänks också orsaka hämmad tillväxt av lungorna

(24). Dessa mekanismer är bland annat dysfunktion av placentan, brist på tillväxtfaktorer samt vaskulära endotelcellstillväxtfaktorer och deras receptorer (14).

Pre- och postnatala inflammationsreaktioner har ett kontroversiellt samband med BPD (25). Moderns inflammationsreaktion har konstaterats minska risken för BPD som orsakas av sepsis (25). Fosterhinneinflammation har i flera undersökningar undersökts som en självständig riskfaktor, men för tillfället är korrelationen mellan korioamnit och BPD trots upprepade undersökningar ännu oklar (26, 27, 28, 29). Orsaken till att sambandet varierar, kan ha att göra med diagnostisering av korioamnit, då diagnosen är ofta klinisk och korrelerar dåligt med patologiska förändringar (14). Postnatala infektioner orsakar en större risk för utveckling av BPD jämfört med prenatala infektioner (14). Korioamnit är dock en riskfaktor för sepsis (14). Ibland orsakas korioamnit av bakterien *Ureaplasma urealyticum*. *Ureaplasma urealyticum*, som koloniserar spädbarnets luftvägar, har konstaterats vara en självständig riskfaktor för BPD (30, 31). Inflammation är också en riskfaktor. Proinflammatoriska och kemotaxiska faktorer hittas i större mängder i fostervattnet och i spädbarn som insjuknar i BPD i jämförelse till spädbarn som inte insjuknar i BPD (32, 33). Inflammation och infektion orsakar oxidativ stress i lungorna (14). I en undersökning med 798 prematura barn konstaterades att sepsis ökar risken för BPD (25). Sepsis är en självständig riskfaktor, då sepsis orsakar avbrott i lungutvecklingen och orsakar BPD på grund av inflammation, oxidativ stress och skador i endotel (14). Av infektioner konstaterades candidemi orsaka den högsta risken för BPD (25). Sepsis är en självständig riskfaktor, men i samband med PDA orsakar sepsis en ännu högre risk för BPD (34). Sepsis eller PDA orsakade ensamma enligt en undersökning en lägre risk för BPD i jämförelse med både sepsis och PDA (34).

PDA har också konstaterats bidra med riskfaktorer som orsakar BPD. PDA kan orsaka ett ökat hydrostatiskt tryck i blodkärlen och därmed lungödem och minskad tänjbarhet i lungorna. Detta kan bidra till en förlängd respiratorbehandlingstid, som sedan kan orsaka en respiratorinducerad lungskada. Dessutom kan PDA orsaka inflammation i lungorna. Det har dock inte konstaterats ifall hemodynamiskt betydande PDA är en självständig riskfaktor eller inte. (14.) Vård av PDA hindrar inte BPD från att utvecklas och vissa vårdmöjligheter kan till och med vara en orsak till att BPD förvärras (17).

Även om mekanisk ventilering kan vara livräddande, medför den en risk för ytterligare skador i lungorna. Orsaken varför mekanisk ventilering är en riskfaktor är de stora tidalvolymerna som orsakar trauma i lungorna (35, 36). Ett för lågt positivt expiratoriskt tryck

kan däremot orsaka att alveolerna kollapsar och atelektas uppstår (37). Då alveolerna inte har tillräcklig produktion av surfaktant ökar risken för alveolernas kollaps (38).

Inflammation och infektioner orsakar oxidativ stress. Oxidativ stress orsakas också av ett outvecklat antioxidativt försvar, fria järnmolekyler och hyperoxi. Hyperoxi orsakas av syretillägg och ett överflöde av syre i lungorna. (14.) Brist på antioxidanter som A- och E-vitaminer samt sink och outvecklade system av antioxidativa enzymer leder till att prematura barn inte har ett fungerande antioxidativt försvar (39). Oxidativ stress orsakar en avbrytning i lungornas utveckling (38). Mekanismer bakom avbrottet i utvecklingen är störningar i signalering av tillväxtfaktorer, cellproliferation, apoptos och vaskulär tillväxt (38).

Genetiska faktorer bakom BPD har undersökts. En forskning utredde prematura tvillingars risk för att insjukna i BPD (40). Tvillingarna som undersöktes hade en fosterålder på under eller lika med 30 veckor. Ifall den ena av tvillingen insjuknade i BPD hade den andra tvillingen högre risk att insjukna ifall tvillingarna var monozygoter jämfört med dizygoter. Det största sambandet mellan BPD och ärftlighet sågs i moderat och svår BPD. Enbaspolymorfismen (single-nucleotide polymorphism, SNP) SNP rs11265269, som finns brevid C-reaktiva proteinets gen, visade sig ha det starkaste sambandet med förhöjt risk för BPD (41). SNP rs3093059 visade sig ha en nominell betydelse för förhöjt risk till BPD (41). Andra SNP:n eller genetiska locus, som skulle ligga bakom förhöjt risk för BPD har inte upptäckts (42). Att vara av manligt kön är också en riskfaktor för BPD (43), men för prematurer födda under veckorna 22 – 25 finns det ingen skillnad mellan könen i antalet insjuknande i BPD (21). Manligt kön ökar på risken för svår BPD (44).

Riskfaktorer kan också vara relaterade till modern. Ifall modern röker ökar incidensen för en för tidig födsel och de olika medföljande komplikationerna (45). Därmed har också prematurer vars moder röker under graviditeten en högre risk för BPD (46, 47, 48).

Tabell 2. Sammandrag av riskfaktorer för BPD (14, 44).

Prenatala	Genetiska riskfaktorer
	Infektion
	Inflammation
	Prenatal användning av glukokortikoider
	Riskfaktorer relaterade till moder
Natala	Fosterålder
	Födelsevikt
	Ventilering
	Syre
Postnatala	Mekanisk ventilation
	Syre
	Infektion
	Surfaktant brist
	Brist på näringsämnen
	Ökad mängd av vätska i lungorna
	Postnatal användning av glukokortikoider

2.1.3 Diagnos

BPD diagnostiseras kliniskt enligt dess definition och graderas enligt behovet av tilläggs-syre (se tabell 1). Diagnosen kan förstärkas med diagnostisk radiologi. Thoraxröntgen kan visa en diffus grumlighet och ett grovt interstitiellt mönster, tydande på atelektas, inflammation och lungödem. Dessutom kan thoraxröntgenbilden hjälpa att hitta komplikationer och hjälpa med att se hur vården har påverkat framskridandet av BPD. Fynden på röntgenbilden stämmer dock inte alltid överens med verkligheten. Om röntgenbild inte kan ge en exakt diagnos, kan datortomografi tas till hjälp. Datortomografi kan ge information om nivån på luftretention i lungorna och visa ifall barnet till exempel behöver opereras för resektion av stora cystor. (49.)

2.1.4 Vård

Eftersom sjukdomen är multifaktoriell måste också vården av BPD ha flera aspekter (50). Flera av de olika vårdmetoderna har konstaterats ha en liten effekt på utgången på längre sikt (2, 51). Därför koncentrerar vården på att lindra symtom samt förebygging (2, 51).

Mekanisk ventilation används för att upprätthålla andningen. Under ventilering skall nivåerna av koldioxidens partialtryck och pH-värde i blodet uppföljs med regelbundna mellanrum, som beror på patientens tillstånd. I och med att lungorna inte är fullt utvecklade kan dessutom andningspauser uppkomma (1). Då kan koffein ges för att minska på andningspauserna (1). För att minska på risken att BPD skulle orsakas av mekanisk ventilering, används minsta möjliga tidalvolym vid ventileringen, rätt storlek på positiva expiratoriska trycket och rätt nivå på syretillägg (14). NAVA-ventilering är ett mera skoningsamt ventileringssätt (52) som diskuteras mera i kapitel 2.3.

Syrgastillägg ges för att upprätthålla en tillräcklig syrenivå i vävnaderna. Syrebrist i lungorna kan leda till ett ökat motstånd i lungblodkärnen (53, 54). Därmed kan detta orsaka utveckling av lung-hjärtsjukdom (53, 54). Syrebrist kan också öka motståndet i luftvägarna hos prematurer med BPD (55, 56). För stora mängder syre har dock negativa biverkningar och kan orsaka en försämring i prematurens kliniska tillstånd (57). Syre är dessutom en riskfaktor för prematuritetsretinopati, kan förvärra inflammation i lungorna och kan orsaka lungödem (58). Syremättnad (SpO₂) mellan 91 % och 95 % rekommenderas tills spädbarnet uppnår en PMA på 36 veckor (57). Efter att ögonens blodkärl är fullt utvecklade och prematuren har uppnått en normal födelseålder rekommenderas en SpO₂ på över 95 % (1). En högre SpO₂ minskar också på centrala andningspauser (59).

Spädbarn måste förses med en tillräcklig mängd föda för att säkra tillväxten (1). Begränsat vätskeintag har inte bevisats ha en positiv verkan hos prematurer som redan insjuknat i BPD (60). Vätskeutdrivande läkemedel kan vid behov ges, då vätskemängden ökar i och med föda och användning av intravenösa mediciner. Vätskeutdrivande medel har en positiv korttidseffekt på andningen, men positiva effekter på långtidsprognosen har inte kunnat påvisas (61). Vid behov av vätskeutdrivande medel kan spironolactone, som är en tiatsiddiuretika, och furosemid, som är en loop-diuretika, användas. En undersökning visade dock att spironolactone hade en positiv inverkan på både kort- och långtidseffekterna i det kliniska tillståndet och andningen, medan andra undersökningar inte fick motsvarande resultat (62). Furosemid som administreras antingen intravenöst eller enteralt förbättrar andningsmekanismerna och syresättningen av lungorna hos prematuren som är över tre veckor gamla och har BPD (63).

Glukokortikoider används för att avvänja spädbarn från mekanisk ventilering och höga syretillägg (1). Mekanisk ventilering har konstaterats orsaka CP och sämre kognitiv ut-

veckling mätt med Bayley-II-metoden (64). Dessutom ökar mortaliteten då respiratorbehandlingstiden blir längre (65). Mest används dexametason (1). Eftersom systemiska glukokortikoider kan ha allvarliga biverkningar, är detta dock ett problem.

Bronkvidgande medel kan användas för att minska motståndet i luftvägarna vid akut obstruktion. Till exempel används beta-2 agonister (bland annat salbutamol) och teofyllin som bronkvidgande medel (51, 66). Bronkgivande medel varken botar eller har någon inverkan på utvecklingen av BPD (66). Några undersökningar har dock kunnat bevisa att äldre prematurer med svår BPD, som måste vara längre tider i en respirator, har tendens för akut bronkkonstriktion (51). Då kan bronkvidgande medel ha en kortvarig positiv påverkan på det kliniska tillståndet (51).

2.1.5 Prognos och komplikationer

BPD är fortsättningsvis en viktig bidragande orsak för kort- och långtidsmorbiditet och mortalitet hos prematurer (67). Spädbarn som drabbats har en större risk för förlängda sjukhusvistelser och en större risk för att bli intagen på sjukhus på nytt. Dessutom har spädbarn med BPD också oftare andra allvarliga sjukdomar med samband till en för tidig födsel. Uppföljning av barn som har haft BPD visar att flera problem kan uppstå senare i livet. Problemen kan uppstå under barndomen, men också i en vuxen ålder. Förändringar som kan uppstå är förändringar i lungfunktion, obstruktion i luftvägarna som vuxen och ökad benägenhet för infektioner. Dessutom finns ett samband mellan BPD och CP och utvecklingsneurologiska fördröjningar. (7.) Med hjälp av diagnoskriterierna kan inte förutspås hur långtidsprognosen gällande respiratoriska komplikationer kommer att vara (67).

Spädbarn med en svår BPD har högre mortalitet än spädbarn som inte drabbas av BPD eller har en mild eller moderat BPD (68). Längre perioder av mekanisk ventilering ökar mortaliteten (68, 69). Mortaliteten har dock allmänt minskat under de tre senaste årtiondena (44).

Mortalitet ökar också ifall lunghypertoni utvecklas (70). Störningar i lungornas vaskulära utveckling kan bland annat orsaka lunghypertoni och kan därmed bidra till ökad mortalitet och morbiditet (71). Dessutom orsakas lunghypertoni också av både funktionella och strukturella förändringar i lungorna (1).

Spädbarn med BPD blir oftare på nytt intagna på sjukhus under deras första levnadsår (72). Spädbarn med BPD har också en större risk för infektioner i luftvägarna (73). Infektioner orsakade bland annat av respiratoriska syncytialvirus kan vara livshotande (73).

Barn som har insjuknat i BPD som spädbarn har i skolålder en sämre lungkapacitet. Spirometri resultat och diffusionskapaciteten är sämre. Dessutom har barn som haft moderat eller svår BPD en sämre forcerad expiratorisk volym. (74.) Lungkapaciteten och resultat i andningsfunktionstester är sämre både i barndomen och vuxenålder (75). Många barn har också en reaktiv komponent som bidrar med sämre lungkapacitet och som reagerar på glukokortikoider och bronkdilaterande medel (76).

BPD och glukokortikoidmedicinering på grund av BPD orsakar en högre risk för neurologiska problem. Problemen syns i neurologisk undersökning samt inom tester av motorisk och mental utveckling. (77.) Dessutom är risken för funktionshinder vid en 5 års ålder högre för barn med BPD jämfört med barn som inte har insjuknat i BPD (78). Sämre språkliga färdigheter har också rapporterats (79). Ju svårare BPD barnet har haft, desto större risk finns det för utvecklingsneurologiska störningar, CP, blindhet och nedsatt hörsel (80). Prematura barn med BPD som har fått ännu hemma tilläggsyrene har i jämförelse med prematura barn utan BPD mera neurologiska avvikelser som CP, mikrocefali och problembeteende och problem med motoriska färdigheter (81). BPD är också en självständig riskfaktor för moderat till svår CP (82).

2.1.6 Förebyggande

Flera åtgärder görs för att reducera uppkomsten av BPD. Till dessa hör bland annat prenatal medicinering med glukokortikoider och användning av ventilatorer (så att de orsakar minsta möjliga skada). Dessa diskuteras noggrannare i detta kapitel. Postnatala glukokortikoider diskuteras mera i kapitel 2.2.

Ifall det finns risk för för tidig födsel ges modern glukokortikoider. Prenatala glukokortikoider minskar på risken för BPD (83). Glukokortikoider som ges före födseln påbörjar mognandet av surfaktantsystemet i lungorna (84). Ifall en för tidig födsel sker, finns det olika åtgärder som görs för att minska risken för BPD (85). Kontinuerligt positivt luftvägstryck (continuous positive airway pressure, CPAP) som ges genast i förlossningssalen minskar på BPD risken (85). Profylaktisk intubering och surfaktant administrering har konstaterats inte vara bättre än användning av CPAP (85). För att inte behöva intubera för att kunna administrera surfaktant, har icke-invasiva metoder utvecklats (85). Dessa

kallas för minimalinvasiv surfaktant terapi eller mindre invasiv administrering av surfaktant (85). Prematurer som fått surfaktant administrerat mindre invasivt har mindre behov av mekanisk ventilering och har mindre risk för att dö eller att insjukna i BPD (86).

Risken att mekanisk ventilering orsakar respiratorinducerad lungskada kan minskas genom att: 1) använda små tidalvolym, 2) använda en passande nivå på positivt expiratoriskt tryck och 3) synkronisering av patientens egna andedrag och respiratorstödet (87, 88, 89). Detta görs med hjälp av interaktiva respiratorstöd. NAVA är en ventileringsmetod som möjliggör fysiologiska förändringar i den tidalvolymen och inandningstiden (90). NAVA-ventilering diskuteras noggrannare i kapitel 2.3.

Koffein används för att minska andningspauser och som hjälp vid extubering (91). Dessutom har koffein som ges snart efter födseln förknippats med minskad incidens av BPD (92).

Förutom de tidigare nämnda åtgärderna används också tillskott av A-vitamin. A-vitamin-tillägg har visat sig minska på incidensen av BPD hos spädbarn med andnödssyndrom som hade brist på A-vitamin (93). En annan undersökning fick dock ingen signifikant skillnad i incidensen för BPD med A-vitamin-tillägg jämfört med placebo (94).

2.2 Glukokortikoider

Glukokortikoider är hormoner varav hydrokortison eller kortisol produceras från binjurebarken. Dessutom finns det syntetiska glukokortikoider. Till glukokortikoider hör bland annat hydrokortison, prednison, dexametason, metylprednisolon och betametason. Nästan alla kroppens funktioner påverkas av glukokortikoider. Därmed påverkar de alla organsystem. (5, 95.)

I denna översikt diskuteras hydrokortison, metylprednisolon och dexametason. Hydrokortison är en icke-syntetisk glukokortikoid. Dexametason och metylprednisolon är syntetiska glukokortikoider. Dexametason är en långverkande fluorinnehållande glukokortikoid medan metylprednisolon är en kortverkande fluorinnehållande glukokortikoid. (95)

Med verkan av glukokortikoider avses 1) reglering av metabolism (proteiner, kolhydrater, lipider och nukleinsyror), 2) upprätthållning av vasokonstriktors påverkan i hjärtat och blodkärlen, 3) reglering av extracellulär vätska och främjande av avlägsnande av överflödigt vatten i kroppen, 4) hämmande av inflammation, 5) minskning av kapillär permea-

bilitet och 6) förändring av centrala nervsystemets processer och beteende. Till mineralokortikoid verkan hör 1) resorption av natrium och 2) kaliumsekretion. (5.) De olika syntetiska glukokortikoiderna har olika påverkan på dessa system på grund av bland annat varierande halveringstider, se tabell 3 (96).

<i>Tabell 3. Glukokortikoidernas egenskaper (96).</i>					
	Ekvivalentdos (mg)	Anti-inflammatorisk verkan	Retention av natrium	Halveringstid (timmar)	Biologisk effekt (timmar)
Hydrokortison	20	1	++	1,5	8–12
Metylprednisolon	4	5	+	3	12–36
Dexametason	0,75	25	-	5	36–72

Som redan tidigare diskuterats används glukokortikoider i vård av BPD för att avvänja spädbarn från mekanisk ventilering. Flera undersökningar har påvisat att systematiskt administrerade glukokortikoider har en kortvarig positiv effekt på lungfunktionen. Dessutom behöver spädbarnet inte lika mycket andningsstöd efter systemiskt administrerade glukokortikoider, vilket är positivt, då målet är att ventilering kan minskas. (5.) Fastän några av korttidseffekterna är positiva, är många av biverkningarna så allvarliga att användning av glukokortikoider inte rekommenderas för rutinmässig användning (97). Postnatale glukokortikoider ökar risken för hyperglykemi, hypertension, hypertrofisk kardiomyopati och tillväxtstörningar (98). Postnatale glukokortikoider orsakar kognitiva problem som kan observeras redan under individens barndom (99). Mest tydligt märks de vid en 18 års ålder i kognitiva och akademiska resultat (99).

2.2.2 Dexametason

Dexametason är den glukokortikoid som används mest inom neonatologi för BPD. Tidigare var användningen av dexametason väldigt allmän. Höga doser av dexametason användes. I stället för dexametason användes också hydrokortison och metylprednisolon. På 90-talet fick åtminstone 25 - 50 % av alla spädbarn med BPD höga doser av dexametason i upp till 6 veckors ålder. (5.) År 2002 kom American Academy of Pediatrics (AAP) ut med ett utlåtande kring användningen av dexametason (97). I utlåtandet beskrevs att dexametason inte kunde rekommenderas för rutinmässig användning, utan bara borde användas vid speciella tillfällen. Som speciella tillfällen räknas till exempel forskning med

långvarig uppföljning. Dessutom rekommenderades det i uttalandet att glukokortikoider endast borde användas vid speciellt svåra kliniska situationer. Exempel på en sådan situation är då patienten redan får maximalt syretillägg och ventilering. Då borde också föräldrarna informeras om kort- och långtidsriskerna som associeras med dexametason. År 2015 utkom AAP med ett nytt uttalande om att en dexametason dos på 0,5 mg/kg/dag inte gav någon extra nytta i jämförelse till lägre doser (97). Därmed kunde inte så höga doser mera rekommenderas. Dexametason minskar på risken att insjukna i BPD och gör extubering för vissa spädbarn möjligt (98). Dexametasons biverkning är dock så många och allvarliga att riskerna är större än de positiva effekterna (98).

Dexametason har endast glukokortikoida effekter. Den har en halveringstid på 5 timmar och en biologisk effekt på 36 - 72 timmar. Undersökningar som gjordes på 90-talet med höga doser av dexametason visar att biverkningar var allmänna och kunde vara allvarliga. Biverkningar som rapporterades var en minskad vikt, en minskad huvudomkrets, förhöjt blodsocker, ett förhöjt blodtryck, en ökad nedbrytning av proteiner, hypertrofisk kardiomyopati och perforationer i mag-tarmkanalen. (5.) Sedan dess har man också konstaterat att dexametason kan höja risken för blödningar i mag-tarmkanalen och infektioner (6). De som får dexametason är kortare och har en mindre huvudomkrets (100). De har också sämre motoriska färdigheter, koordination och visuo-motorisk funktion (100). Dexametason påverkar inte bara motoriska färdigheter utan också andra färdigheter. Barn som har fått dexametason har vid skolåldern lägre poäng i allmänna, verbala och prestations intelligenstagstester (100). Uppföljningsstudier har också gett bevis på att höga kumulativa doser av dexametason ger upphov till utvecklingsneurologiska störningar (5) så som periventriculär leukomalaci, neuromotoriska störningar och CP (6). Därmed har man undersökt användning av lägre doser av glukokortikoider. I en undersökning kom man fram till att en låg dos (0,05 mg/kg/dygn) av dexametason skulle ha samma positiva effekt, men färre biverkningar än höga doser (0,5 mg/kg/dygn) av dexametason (5). Risken att dö eller få CP jämfördes i två grupper där den ena gruppen hade låg risk för att insjukna i BPD medan den andra gruppen hade en hög risk för att insjukna i BPD (101). Grupperna delades ännu upp i dexametason- och placebo grupper. I gruppen som hade låg risk för BPD och fick dexametason var risken för CP eller död större jämfört med placebo gruppen. Däremot hade de som fick dexametason i gruppen med hög risk för BPD en lägre incidens för CP eller död jämfört med placebo gruppen.

Mekanismen bakom hur dexametason påverkar uppkomsten av utvecklingsneurologiska störningar har utretts både i in vitro och djurmodeller. Då dexametason administreras orsakas en dämpning av binjurarna och därmed slutar kroppen producera egna glukokortikoider. Dexametason kommer igenom blod-hjärnbarriären och kan i hjärnan binda till glukokortikoidreceptorer. Normalt binder kroppens kortisol först till mineralokortikoidreceptorerna och först vid höga stressnivåer till glukokortikoidreceptorerna. Dexametason binds inte nämnvärt till mineralokortikoidreceptorerna, utan har en hög bindingsgrad till glukokortikoidreceptorer. Då kroppen inte producerar kortisol binds inget till mineralokortikoidreceptorerna. Största mängden av dessa receptorer i hjärnan finns i hippocampus. Då inget binds till mineralokortikoidreceptorerna orsakas det apoptos i neuronerna i hippocampus. Därmed följer atrofi i hippocampus. (5.)

2.2.2 Hydrokortison

Av glukokortikoider produceras i kroppen huvudsakligen kortisol även kallad hydrokortison. Kortisol avsöndras från binjurebarken av kortikotropinets verkan. Kortisol har i kroppen förutom glukokortikoid påverkan också i mindre mängd en mineralokortikoid verkan. (95.)

Efter att patienten administrerats med dexametason förekommer ofta en binjurebarksförflamning ledande till att inget kortisol utsöndras från binjurebarken (5). Eftersom kroppen inte klarar av att fungera normalt utan kortisol måste hydrokortison ges invärtes tills binjurebarken igen fungerar (102).

Man har också undersökt ifall hydrokortison skulle kunna användas istället för dexametason. Spontana tarmperforationer har ökat hos prematurer som fått hydrokortisonbehandling (98). Tarmperforationer ökade speciellt hos hydrokortisonbehandlade barn i samband med indometacinbehandling (103). Användning av hydrokortison som profylax undersöktes i en dubbelblind och placebokontrollerad randomiserad undersökning (104). Hydrokortison minskade på insjuknande i BPD jämfört med placebo och antalet som behövs behandlas är 12. I denna undersökning sågs ingen skillnad på spontana tarmperforationer mellan grupperna. Användning av hydrokortison (0,5 mg/kg/dygn för 3 dagar) som profylax mot tidig förflamning av binjurebarken ger ingen nytta (103). Hydrokortison som ges åt prematurer som har blivit utsatta för korioamnit får nytta av hydrokortisonbehandling (103). Då sjunker mortaliteten och insjuknandet i BPD minskar. Låga doser av hyd-

rokortison och korta behandlingstider av hydrokortison orsakar ingen förlamning i binjurebarken (103). Behandlingen påverkar inte heller tillväxten under eller genast efter behandlingen (103).

2.3. NAVA-ventilation

NAVA-ventilation är ett ventileringsläge inom mekanisk ventilering. Den baserar sig på mellangärdets elektriska aktivitet, så kallad Edi (electrical activity of the diaphragm). (37.) Ventileringsstödet är därmed oberoende av flödet och trycket i luftvägarna (105) samt läckage av luft (106). I NAVA reglerar den elektriska aktiviteten i mellangärdet tidpunkten och mängden andningsstöd från ventilatorn (90). Hjärnans andningscentrum skickar elektriska impulser till mellangärdet för att reglera mellangärdets aktivitet. I NAVA-ventilering används en kateter, kallad Edi-kateter, som är en specialgjord matningsslang (105). Edi-katetern har nio små bipolära elektroder, som registrerar aktiviteten i mellangärdet (37). En elektrisk signal uppkommer förutom från mellangärdet också från andra andningsmuskler och hjärtat. I och med det filtreras de andra signalerna bort från mellangärdets signal (105). Därmed fås en pålitlig signal som enbart beskriver aktiviteten i mellangärdet (107). Signalen förstärks, bandpassfiltreras och digitaliseras (107).

Efter att aktiviteten digitaliserats uppstår en Edi-signal på ventilatorns skärm, både som siffervärde och en kurva. I kurvan ses vågor, där en våg representerar en andningscykel. Den högsta punkten (Edi max) på vågen motsvarar inandningsarbetet, medan den lägsta punkten (Edi min) motsvarar avslappnandet av mellangärdet. För att ventilatorn skall veta hur högt tryck den skall blåsa luft med används en så kallad NAVA-nivå. NAVA-nivån baserar sig på Edi-signalen. NAVA-nivå är en faktor med vilken Edi-signalen (mikrovolt [μV]) multipliceras med för att få inandningstrycket (centimeter vatten [cmH_2O]). (37.)

NAVA-nivån justeras enligt Edi max och Edi min. Ifall Edi max är högt (över $15 \mu\text{V}$) tyder det på att patienten gör mycket arbete för att andas. Då skall NAVA-nivån ökas. Ifall Edi max är lågt (under fem μV) kan NAVA-nivån minskas. Ifall Edi min är högt (över en till två μV) under längre tidsperioder tyder det på att mellangärdet sammandras oavbrutet. Då kan det positiva expiratoriska trycket ökas för att nå en normal funktionell residualkapacitet. Eftersom prematurer har tendens för centrala andningspauser måste andningen också säkras under andningspauserna. Under pauserna uppkommer ingen Edi-signal. Då kan man använda backupinställningar. Backupinställningarna aktiveras ifall

andningspausens längd är över den gräns som ställts in på respiratorn. Gränsen på andningspausens längd kan ställas in att vara mellan två och 20 sekunder. Då NAVA-nivån är under 0,5–1,0 cmH₂O/ μV kan patienten extuberas. (108.)

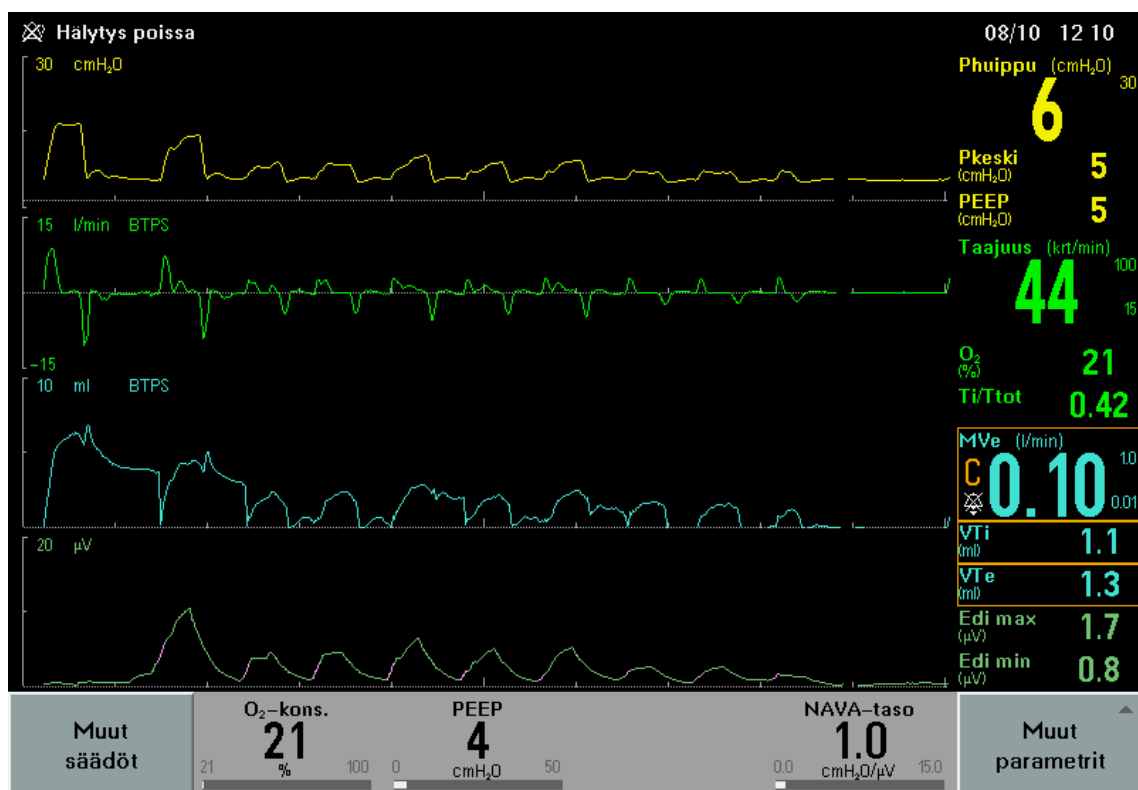


Bild 2. Skärmbild på en respirator med NAVA-inställningar. Kurvorna representerar uppifrån ner tryck i andningsvägarna, flöde, volym och Edi-kurva. Dessutom ses syretillägskoncentrationen, positiva expiratoriska trycket och NAVA-nivån. (109.)

Katetern sätts in via näsan på patienten ända ner i magsäcken. Med hjälp av tre steg kan man kontrollera att elektroderna på slangen är på rätt ställe. Först mäts en ungefärlig längd från näsryggen via öronsribben till xifoidbenen. Denna längd används för att uppskatta var elektroderna skall vara. Nästa steg är att läsa ett elektrokardiogram, som får signaler via Edi-kateterns elektroder och registrerar P-vågor och QRS-komplex. Då elektroderna är nära förmakarna syns P-vågen och QRS-komplexet som starkast. De elektroder som är belägna högst uppe på slangen skall vara på en sådan nivå där P-vågorna och QRS-komplex syns som starkast. Ju längre ner i matstrupen de elektroder som registrerar elektriska aktiviteten är, desto lägre blir amplituden på P-vågorna och QRS-komplexen. (37.) Det tredje steget är att kontrollera att en signal som syns på en skärm som en kurva uppstår (106). Vid tilltäppning av luftflödet ska denna kurvan följa kurvan av det negativa trycket. Då katetern är på sin plats fungerar den också som en matningsslang för sondmatning (106).

NAVA-ventilering har påvisats att förbättra synkroniseringen mellan patienten och respiratorn. Detta leder till ett lägre topp-inandningstryck och ett lägre syrekrav än med konventionell ventilation. (105, 110, 111, 112.) Det har påvisats att osynkroniserad ventilering ökar respiratorbehandlingens längd och att patienter som inte själv kan utlösa ventilatorns stöd med andningen får ett för stort stöd från ventilatorn (113). Osynkroniserad ventilering har också påvisats att orsaka sömnproblem (114). En mindre mängd lugnande läkemedel behövs under NAVA-ventilering (52). Så länge patientens egen andning inte är undertryckt och andningscentrumet samt nerverna som innerverar lungorna fungerar är det patienten som kontrollerar ventilatorn. Ventilatorn reagerar då på de krav som kommer från variationen i muskelkontraktilitet (115).

Eftersom NAVA-ventilering är ett ventileringsläge där spontan andning och aktivitet måste ske i mellangärdet, flyttas många patienter över från kontrollerade lägen först till NAVA-ventilering. Signalen man får från mellangärdet måste vara tillräckligt stark. På grund av att spädbarn oftast har en hög andningsfrekvens, liknar Edi-signalen som ritas en sinuskurva. Fastän Edi-signalens amplitud hos spädbarn kan vara låg, triggas ventilatorn och inandningscykeln avslutas på rätt sätt. Dessutom får spädbarnet rätt mängd andningsstöd. För att NAVA-ventilering kan användas måste, förutom en Edi-signal, patienten få ett tillräckligt andningsstöd från ventilatorn. (106.)

3. UNDERSÖKNINGENS SYFTE

Undersökningens syfte var att ta reda på hur NAVA-ventilering påverkar användning av glukokortikoider. Hypotesen var att spädbarn som var på NAVA-ventilering behövde mindre dexametason. Tanken var att ta reda på ifall man med NAVA-ventilering kan minska på användning av dexametason.

4. PATIENTER OCH METODER

Undersökningen var en retrospektiv undersökning. Undersökningen gjordes på Åbo Universitetscentralsjukhusets (ÅUCS) neonatala intensivvårdsavdelningen. Avdelningen är en nivå 3 avdelning med 18 sängplatser, som har cirka 100 stycken ventilerade patienter per år och 700 ventileringsdagar per år.

Prematurer som antingen föddes eller flyttades till ÅUCS mellan åren 2004 – 2015 och som hade en födelseålder under 27 veckor valdes med i undersökningen. De prematurer som levde i under tre dygn valdes bort. Materialet samlades från ÅUCS arkiv och data-system samt Satakunta Centralsjukhusets arkiv. I slutet av år 2009 togs NAVA-

ventilering i bruk på ÅUCS neonatala intensivvårdsavdelningen. NAVA-ventilering blev det primära ventileringläget för de som behöver respiratorbehandling över 24 timmar.

Patientmaterialet delades in i två grupper: preNAVA och NAVA. Därmed valdes alla som hade fötts mellan 9/2003 och 8/2009 till preNAVA gruppen. Till NAVA gruppen valdes alla som var födda mellan åren 2011 och 2015. För att inte ibruktagandet av NAVA-ventilering skulle förvränga resultatet, valdes alla som föddes under tidsperioden 01.09.2009 – 31.12.2010 bort. Förutom uppdelningen i preNAVA och NAVA grupper, delades patienterna inom dessa grupper dessutom upp i två grupper på basen av om de hade fått glukokortikoider efter födseln (dexametason eller metylprednisolon) eller inte.

I september 2003 infördes ett nytt förfarings sätt i förlossningssalen. Före denna förändring kunde spädbarn som föddes som prematurer antingen genast bli intuberade i förlossningssalen, få syre med CPAP eller inte alls få någon hjälp med andningen. Alla dessa tre alternativ kunde också ske först på avdelningen. I och med det nya förfarings sättet fick prematurer alltid andningsstöd med hjälp av CPAP i förlossningssalen, oavsett ifall de behövde det genast eller inte.

Dexametason och metylprednisolon användes endast på patienter som var labila och inte kunde avväjas från respiratorbehandling och inte förväntades överleva utan glukokortikoidbehandling. Då gavs den minsta möjliga mängden dexametason, som var 0,25 mg/kg/dag. En behandling pågick i tre dagar och flera tre dagars behandlingar kunde ordinerades vid behov.

I denna undersökning användes behovet av tilläggs syre vid vecka 36 PMA som diagnoskriteriet för BPD. De som hade ett behov av syretillägg på 30 % vid vecka 36 PMA definierades att ha svår BPD.

Av de prematurer som ordinerades glukokortikoider ordinerades en prematur metylprednisolon. Resten av prematurerna fick dexametason. Metylprednisolon gavs åt en prematur som hade nått 36 veckor PMA före insjuknande i BPD. Hydrokortison användes på grund av förlamning i binjurebarken som metylprednisolon eller dexametason hade orsakat.

Undersökningen fick tillåtelse från Egentliga Finlands sjukvårdsdistrikt. (No TO8/023/15, 15. juni 2015).

Data analyserades med SAS programmet version 9.4 (SAS Institute, INC, CARY, NC). Som statistiskt signifikanta P-värden var P-värden under 0,05. En univariat analys mellan

två kategoriska variabler studerades med Pearsons χ^2 -test av Fishers exakta test. Wilcoxon rank sum -test användes för att jämföra kontinuerliga variabler mellan pre NAVA och NAVA grupperna. Därefter gjordes vidare jämförelse mellan pre NAVA och NAVA grupperna för att se ifall det fanns förväxlingseffekter med lineär regression då variabeln var kontinuerlig och med logistisk regression då variabeln var dikotomt. Förväxlingseffekterna undersöktes gällande fosterålder, kön, liten födelsevikt och kejsarsnitt.

5. RESULTAT

Under undersökningsperioden föddes sammanlagt 149 prematurer, vars födelseålder var under 27 veckor. Av dessa avled 28 prematurer. 121 prematurer valdes slutligen med i undersökningen. Till pre NAVA gruppen hörde 60 prematurer, av vilka 31 var pojkar. Till NAVA gruppen hörde 61 prematurer, av vilka 24 var pojkar (52 % versus 39 %, $p = 0,17$). Gestationstiden vid födseln var i medeltal i pre NAVA gruppen 25,4 (1,1) veckor och i NAVA gruppen 25,3 (1,1) veckor ($p = 0,36$). Födelsevikten var i medeltal 778 (190) gram i pre NAVA gruppen och 756 (183) gram i NAVA gruppen ($p = 0,61$). Åtta personer hade en mycket låg födelsevikt i pre NAVA gruppen, medan motsvarande antal i NAVA gruppen var 11 (13 % versus 18 %, $p = 0,45$). I pre NAVA gruppen hade 32 prematurer Apgar poäng under 7 vid 5 minuter, medan motsvarande siffra i NAVA gruppen var 27 (55 % versus 45 %, $p = 0,27$). Arteriell pH vid födseln var i medeltal i pre NAVA gruppen 7,34 (0,12) och i NAVA gruppen 7,32 (0,12) ($p = 0,44$). Av spädbarnen intuberades i förlossningssalen i pre NAVA gruppen 26 och i NAVA gruppen 19 (26 % versus 19 %, $p = 0,17$). Prematurernas egenskaper skiljde sig inte i preNAVA och NAVA grupperna. Resultaten är listade i tabell 4.

Användning av dexametason skiljde sig inte mellan grupperna. 16 prematurer i pre NAVA gruppen och 11 prematurer i NAVA gruppen fick dexametason eller metylprednisolon (27 % versus 18 %, $p = 0,25$). De prematurer som insjuknade i BPD eller dog var 36 i pre NAVA gruppen och i NAVA gruppen 30 (60 % versus 49 %, $p = 0,23$). Ingen statistiskt signifikant skillnad sågs i insjuknande eller mortalitet mellan grupperna. I svår BPD insjuknade 7 personer i pre NAVA gruppen och 12 i NAVA gruppen (13 % versus 21 %, $p = 0,21$). I medeltal var sjukhusvistelsens längd 99 (29) dagar i pre NAVA gruppen och 113 (46) dagar i NAVA gruppen ($p = 0,10$). Längden dagar i ventilatorn skiljde sig mellan grupperna, i medeltal var mängden dagar i pre NAVA gruppen 18 (17) och i NAVA gruppen 27 (22) ($p = 0,02$).

Tabell 4. Valda egenskaper på patienter och resultat i jämförelse mellan Pre NAVA och NAVA perioderna.

Egenskap/resultat	Pre NAVA period N = 60	NAVA period N = 61	P-värde
Spädbarn			
Manligt kön, n (%)	31 (52)	24 (39)	0,17
Gestationstid vid födsel, medeltal (SD) v.	25,4 (1,1)	25,3 (1,1)	0,36
Födelsvikt, medeltal (SD), g	778 (190)	756 (183)	0,61
Låg vikt jämfört med gestationstiden, n (%)	8 (13)	11 (18)	0,45
Apgar poäng <7 vid 5 min, n (%)	32 (55)	27 (45)	0,27
Arteriell pH vid födsel, medeltal (SD)	7,34 (0,12)	7,32 (0,12)	0,44
Intubation i förlossningssalen, n (%)	26 (43)	19 (31)	0,17
Resultat			
Spädbarn som fick dexametason, n (%)	16 (27)	11 (18)	0,5
BPD eller död, n (%)	36 (60)	30 (49)	0,23
Svår BPD, n (%)	7 (13)	12 (21)	0,21
Dagar på ventilatorn*, medeltal (SD) d	18 (17)	27 (22)	0,02
LOS*, medeltal (SD) d	99 (29)	113 (46)	0,10
Abbreviationer: BPD, bronkopulmonell dysplasi definierad som behov av tilläggs syre vid 36 veckor; Svår BPD, behov av ≥ 30 % tilläggs syre vid 36 veckor; LOS, längden på sjukhusvistelsen för de som överlevde. *Ventilator dagarna och LOS är beräknade bara för de som överlevde.			

Av prematurena som fick dexametason var vården enligt följande. I preNAVA gruppen fick 87,5 % en vårdperiod av dexametason, medan 12,5 % fick tre vårdperioder. Motsvarande i NAVA gruppen fick 64 % en vårdperiod medan 36 % fick två vårdperioder. I medeltal var prematureernas ålder vid dexametasonkurens början i pre NAVA gruppen 24 dagar och i NAVA gruppen 32 dagar. Dessutom var det med i NAVA gruppen ett barn som fick metylprednisolon vid 213 dagars ålder. I medeltal fick prematurena i pre NAVA gruppen 1,01 (0,38) mg/kg dexametason och i NAVA gruppen 1,19 (0,50) mg/kg. Tabell 5. beskriver dexametason- och hydrokortisonbehandlingarna.

Tabell 5. Egenskaper på spädbarn som fick dexametason.

GA vid födsel	Ålder vid Dx (dagar)	Vårdperioder med Dx	Total Dx dos/kg	Dagar med Hydrokortison	BPD	Vid liv/död vid beräknat förlösningsdatum
Pre NAVA period						
23+6	27	1	0,33 mg/kg	0	Nej	Ja
24+5	44	1	0,76 mg/kg	95	Ja	Ja
25+1	12	1	1,24 mg/kg	28	Ja	Ja
26+1	27	1	1,03 mg/kg	13	Ja	Ja
23+6	25	1	1,21 mg/kg	0	Nej	Ja
24+0	12	1	1,07 mg/kg	7	Nej	Ja
26+6	29	1	0,94 mg/kg	89	Ja	Ja
23+3	12	1	0,98 mg/kg	0	-	Nej
25+3	29	1	0,63 mg/kg	24	Ja	Ja
24+3	18, 29, 36	3	1,08 mg/kg	26	Ja	Ja
24+2	9, 23, 31	3	1,88 mg/kg	0	Nej	Ja
24+2	29	1	0,63 mg/kg	0	-	Nej
26+5	1	1	0,76 mg/kg	3	Nej	Ja
23+2	28	1	0,91 mg/kg	0	Nej	Ja
23+2	38	1	1,96 mg/kg	0	Nej	Ja
23+3	26	1	0,75 mg/kg	0	Ja	Ja
NAVA period						
24+0	44, 50	2	1,64 mg/kg	73	Ja	Ja
25+3	21	1	0,78 mg/kg	41	Ja	Ja
25+4	5	1	0,75 mg/kg	58	Nej	Ja
26+2	19, 36	2	1,95 mg/kg	151	Ja	Ja
26+2	56	1	0,69 mg/kg	125	Nej	Ja
23+5	21	1	0,79 mg/kg	0	Ja	Ja
24+6	36	1	0,76 mg/kg	0	-	Nej
24+0	21,41	2	1,75 mg/kg	49	Ja	Ja
24+2	21	1	0,70 mg/kg	0	Ja	Ja
25+0	12, 59	2	1,56 mg/kg	35	Ja	Ja
26+0	213	1	1,69 mg/kg*	44	Ja	Ja

Förkortningar: GA, gestationsålder; Dx, dexametason; BPD, bronkopulmonell dysplasi definierad som behov av tilläggs syre vid 36 veckors ålder. *Konverterad till dexametason från metylprednison.

6. DISKUSSION OCH KONKLUSIONER

Undersökningen visade ingen minskning i användningen av dexametason efter ibruktagandet av NAVA-ventilering. Dock framkom en ökning i antalet dagar prematurerna fick respiratorbehandling. Orsaken för undersökningen var att se ifall NAVA-ventilering orsakade en minskad användning av glukokortikoider. Inom kliniskt arbete på ÅUCS neonatala intensivvårdsavdelningen, hade en trend setts som tydde på att användningen av dexametason hade minskat efter att NAVA-ventileringen hade tagits i bruk. I och med att undersökningens material endast omfattade 121 stycken patienter, skulle en ny undersökning med en större mängd material kunna ge en bättre insyn på ifall NAVA-ventilering minskar behovet av glukokortikoidanvändning. Det låga antalet undersökningsobjekt ses som en svaghet med undersökningen. En annan svaghet i undersökningen var att dexametason endast användes för att försöka undvika dödsfall, inte till exempel för avvänjning av mekanisk ventilation. Detta skiljer sig från AAP:s rekommendation, som rekommenderar att användningen av dexametason begränsas till speciellt svåra kliniska situationer (97). Det att undersökningen var en retrospektiv undersökning kan också ses som en svaghet. Mera forskning kring BPD och dess prevention behövs. Sjukdomen blir allt vanligare i och med att prematurer med allt lägre fosterålder överlever. Inga mediciner eller åtgärder som skulle bota BPD existerar.

Det har inte tidigare gjorts liknande undersökningar. Under kliniskt arbete har det klart kommit fram att användning av dexametason efter ibruktagandet av NAVA-ventilering har minskat. Vidare utredning gällande användningen av dexametason under NAVA-ventilering behövs för att få reda på vad som egentligen orsakar trenden. Det är viktigt att få veta vad som påverkar användningen av dexametason och hur användningen kan minskas, eftersom dexametason kan ha allvarliga biverkningar, så som CP och periventrikulär leukomalaci (6).

Mekanisk ventilering är en riskfaktor för en sämre neurologisk utveckling och ökar på mortaliteten (64, 65). Dessutom är mekanisk ventilering en riskfaktor för BPD (35, 36). Därmed är målet med NAVA-ventilering att minska på riskerna som orsakas av konventionell mekanisk ventilering. Det finns dock inte information om NAVA-ventileringens påverkan på den neurologiska utvecklingen eller långtidseffekten på utvecklingen av BPD. Därmed är det alarmerande att respiratorbehandlingstiden med NAVA-ventileringen var längre. Ifall NAVA-ventilering är gynnsammare än konventionell mekanisk ventilering på lång sikt borde därmed utredas. Korttidseffekter har dock undersökts och flera positiva aspekter har hittats. NAVA-ventilering har bättre

synkroni mellan barnets egna andetag och andningsstödet från maskinen, vilket leder till att barnet bland annat sover bättre och är lugnare (105, 110, 111, 112, 114). Dessutom är NAVA-ventilering skonsammare och kräver mindre sedering (52).

REFERENSER

- 1) Allen, J., Zwerdling, R., Ehrenkranz, R., Gaultier, C., Geggel, R., Greenough, A., Kleinman, R., Klijanowicz, A., Martinez, F., Ozdemir, A., Panitch, H., Nickerson, B., Stein, M., Tomezsko, J. och Van Der Anker, J. (2003). Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood. *Am J Respir Crit Care Med.* 168 (3): 356–396
- 2) Baraldi, E. och Filippone, M. (2007). Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med.* 357 (19): 1946–1955
- 3) Jobe, A. (2015). Animal models, learning lessons to prevent and treat neonatal chronic lung disease. *Front Med (Lausanne).* 2: 49
- 4) Jensen, E. och Schmidt, B. (2014). Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 100 (3): 145–157
- 5) Wattenberg, K. (2012). Evidence-based neonatal pharmacotherapy: Postnatal corticosteroids. *Clin Perinatol.* 39 (1): 47–59
- 6) Thebaud, B., Lacaze-Masmonteil, T. och Wattenberg, K. (2001). Postnatal glucocorticoids in very preterm infants: “The Good, the Bad, and the Ugly?” *Pediatrics.* 107 (2): 413–415
- 7) Ter Wolbeek, M., Kavelaars, A., de Vries, W., Tersteeg-Kamperman, M., Veen, S., Kornelisse, R., van Weissenbruch, M., Baerts, W., Liem, K., van Bel, F. och Heijnen, C. (2015). Neonatal glucocorticoid treatment: Long-term effects on the hypothalamus–pituitary–adrenal axis, immune system, and problem behavior in 14–17 year old adolescents. *Brain Behav Immun.* 45: 128–138
- 8) Northway, W. Jr, Rosan, R. och Porter, D. (1967). Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med.* 276: 357–368
- 9) Jobe, A. och Banalari, E. (2001). Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 163 (7): 1723–1729

- 10) Rossor, T., Hunt, K., Shetty, S. och Greenough, A. (2017). Neurally adjusted ventilatory assist compared to other forms of triggered ventilation for neonatal respiratory support. *Cochrane database syst rev.* 10: CD012251
- 11) Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data. Orphanet Report Series, Rare Diseases collection (januari 2019). [Internet] Hämtad från https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf (10.2.2019)
- 12) Fanaroff, A., Stoll, B., Wright, L., Carlo, W., Ehrenkranz, R., Stark, A., Bauer, C., Donovan, E., Korones, S., Laptook, A., Lemons, J., Oh, W., Papile, L., Shankaran, S., Stevenson, D., Tyson, J. och Poole, K. (2007). Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol.* 196 (2): 147.e1–147.e8
- 13) Stoll, B., Hansen, N., Bell, E., Shankaran, S., Laptook, A., Walsh, M., Hale, E., Newman, N., Schibler, K., Carlo, W., Kennedy, K., Poindexter, B., Finer, N., Ehrenkranz, R., Duara, S., Sánchez, P., O'Shea, T., Goldberg, R., Van Meurs, K., Faix, R., Phelps, D., Frantz, I. 3rd, Watterberg, K., Saha, S., Das, A. och Higgins, R.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. (2010). Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 126 (3): 443–456
- 14) Kalikkot Thekkevedua, R., Guaman, M. och Shivanna, B. (2017). Bronchopulmonary dysplasia: A review of patogeneisis and pathophysiology. *Respir med.* 132: 170–177
- 15) Costeloe, K. Hennessy, E., Haider, S., Stacey, F., Marlow, N. och Draper, E. (2012) Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). *BMJ.* 345: e7976
- 16) Mullassery, D. och Smith, N. (2015). Lung development. *Semin Pediatr Surg.* 24 (4): 152–155
- 17) Willis, K. och Weems, M. Hemodynamically significant patent ductus arteriosus and the development of bronchopulmonary dysplasia, *Congenit Heart Dis* (oktober 2018). [Internet]. Hämtad från <https://onlinelibrary-wiley-com.ezproxy.utu.fi/doi/full/10.1111/chd.12691> (12.12.2018)

- 18) Husain, A., Siddiqui, N. och Stocker, J. (1998). Pathology of arrest acinar development in postsurfactant bronchopulmonary dysplasia. *Hum Pathol.* 29 (7): 710–717
- 19) Thibeault, D., Mabry, S., Ekekezie, I. och Truog, W. (2000). Lung elastic tissue maturation and perturbations during the evolution of chronic lung disease. *Pediatrics.* 106 (6): 1452–1459
- 20) Oh, W., Poindexter, B., Perritt, R., Lemons, J., Bauer, C., Ehrenkranz, R., Stoll, B., Poole, K. och Wright, L. (2005). Association between fluid intake and weight loss during the first ten days of life and risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *J Pediatr.* 147 (6): 786–790
- 21) Farstad, T., Bratlid, D., Medbø, S., Markestad, T. och The Norwegian Extreme Prematurity Study Group. (2011). Bronchopulmonary dysplasia - prevalence, severity and predictive factors in a national cohort of extremely premature infants. *Acta Paediatr.* 100 (1): 53–58
- 22) Randell, S. och Young, S. (2000). Nique features of the immature lung that make it vulnerable to injury. Chronic lung disease in early infancy. Redigera av Bland, R., Coalson, J. och Marcel, D. New York, s. 377
- 23) Kinsella, J., Greenough, A. och Abman, S. (2006). Bronchopulmonary dysplasia. *Lancet.* 367 (9520): 1421–1431
- 24) Bose, C., Van Marter, L., Laughon, M., O’Shea, T., Allred, E., Karna, P., Ehrenkranz, R., Boggess, K. och Leviton, A. (2009). Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation. *Pediatrics.* 124 (3): e450–e458
- 25) Lahra, M., Beeby, P. och Jeffery, H. (2009). Intrauterine inflammation, neonatal sepsis, and chronic lung disease: a 13-year hospital cohort study. *Pediatrics.* 123 (5): 1314–1319
- 26) Wattenberg, K., Demers, L., Scott, S. och Murphy, S. (1996). Corioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics.* 97 (2): 210–215
- 27) Moss, T., Nitsos, I., Kramer, B., Ikegami, M., Newnham, J. och Jobe, A. (2002). Intra-amniotic endotoxin induces lung maturation by direct effects on the developing respiratory tract in preterm sheep. *Am J Obstet Gynecol.* 187 (4): 1059–1065

- 28) Soraisham, A., Singhal, N., McMillan, D., Sauve, R. och Lee, S. (2009). A multicenter study on the clinical outcome of chorioamnitis in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol.* 200 (4): 372.e1–372.e6
- 29) Hartling, L., Liang, Y. och Lacaze-Masmonteil, T. (2012). Chorioamnionitis as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 97 (1): F8–F17
- 30) Hannaford, K., Todd, D., Jeffery, H., John, E., Blyth, K. och Gilbert, G. (1999). Role of ureaplasma urealyticum in lung disease of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 81 (3): F162–F167
- 31) Viscard, R. och Hasday, J. (2009). Role of ureaplasma species in neonatal chronic lung disease: epidemiologic and experimental evidence. *Pediatr Res.* 65 (5 Pt 2): 84R–90R
- 32) Yoon, B., Romero, R., Jun, J., Park, K., Park, J., Ghezzi, F. och Kim, B. (1997). Amniotic fluid cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 177 (4): 825–830
- 33) Groneck, P., Götze-Speer, B., Oppermann, M., Eiffert, H. och Speer, C. (1994). Association of pulmonary inflammation and increased microvascular permeability during the development of bronchopulmonary dysplasia: a sequential analysis of inflammatory mediators in respiratory fluids of high-risk preterm neonates. *Pediatrics.* 93 (5): 712–718
- 34) Rojas, M., Gonzalez, A., Bancalari, E., Claire, N., Poole, C. och Silva-Neto, G. (1995). Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr.* 126 (4): 605–610
- 35) Hernandez, L., Peevy, K., Moise, A. och Parker, J. (1985). Chest wall restriction limits high airway pressure-induced lung injury in young rabbits. *J Appl Physiol.* 66 (5): 2364–2368
- 36) Carlton, D., Cummings, J., Scheerer, R., Poulain, F. och Bland, R. (1985). Lung over-expansion increases pulmonary microvascular protein permeability in young lambs. *J Appl Physiol.* 69 (2): 577–583

- 37) Stain, H. och Firestone, K. (2014) Application of neurally adjusted ventilatory assist in neonates. *Semin Fetal Neonatal Med.* 19 (1): 60–69
- 38) Madurga, A., Mizíková, I., Ruiz-Camp, J. och Morty, R. (2013). Recent advances in late lung development and the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 305 (12): L893–L905
- 39) Frank, L. och Sosenko, I. (1987). Development of lung antioxidant enzyme system in late gestation: possible implications for the prematurely born infant. *J Pediatr.* 110 (1): 9–14
- 40) Bhandari, V., Bizarro, M., Shetty, A., Zhong, X., Page, G., Zhang, H., Ment, L. och Gruen, J. (2006). Familial and genetic susceptibility to major neonatal morbidities in preterm twins. *Pediatrics.* 117 (6): 1901–1906
- 41) Mahlman, M., Karjalainen, M., Huusko, J., Andersson, S., Kari, M., Tammela, O., Sankilampi, U., Lehtonen, L., Marttila, R., Bassler, D., Poets, C., Lacaze-Masmonteil, T., Danan, C., Delacourt, C., Palotie, A., Muglia, L., Lavoie, P., Hadchouel, A., Rämetsä, M. och Hallman, M. (2017). Genome-wide association study of bronchopulmonary dysplasia: a potential role for variants near the CRP gene. *Sci Rep.* 7 (1): 9271
- 42) Wang, H., St Julien, K., Stevenson, D., Hoffmann, T., Witte, J., Lazzeroni, L., Krasnow, M., Quaintance, C., Oehlert, J., Jelliffe-Pawłowski, L., Gould, J., Shaw, G. och O'Brodoovich, H. (2013). A genome-wide association study (GWAS) for bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 132 (2): 290–297
- 43) Binet, M., Bujold, E., Lefebvre, F., Tremblay, Y. och Piedboeuf, B. (2012). Role of gender in morbidity and mortality of extremely premature neonates. *Am J Perinatol.* 29 (3): 159–166
- 44) Zysman-Colman, Z., Tremblay, G., Bandea, S. och Landry, J. (2013) Bronchopulmonary dysplasia – trends over three decades. *Paediatr Child Health.* 18 (2): 86–90
- 45) Wagijto, M., Sheikh, A., Duijts, L. och Been, J. (2017). Reducing tobacco smoking and smoke exposure to prevent preterm birth and its complications. *Paediatr Respir Rev.* 22: 3–10

- 46) Antonucci, R., Contu, P., Porcella A., Atzeni, C. och Chiappe S. (2004). Intrauterine smoke exposure: a new risk factor for bronchopulmonary dysplasia? *J Perinat Med.* 32 (3): 272–277
- 47) Isayma, T., Shah, P., Ye, X., Dunn, M., Da Silva, O., Alvaro, R. och Lee, S. (2015). Adverse impact of maternal cigarette smoking on preterm infants: a population-based cohort study. *Am J Perinatol.* 32 (12): 1105–1111
- 48) Spiegler, J., Jensen, R., Segerer, H., Ehlers, S., Kühn, T., Jenke, A., Gebauer, C., Möller, J., Orlikowsky, T., Heitmann, F., Boeckenholt, K., Herting, E. och Göpel, W. (2013). Influence of smoking and alcohol during pregnancy on outcome of VLBW infants. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 217 (6): 215–219
- 49) Bronchopulmonary dysplasia, DynaMed Plus (7.2.2019). [Internet]. Hämtad från <http://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T115226/Bronchopulmonary-dysplasia#sec-Diagnosis> (10.2.2019)
- 50) Iyengar, A. och Davis, J. (2015). Drug therapy for the prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Front Pharmacol.* 6: 12
- 51) Sosulski, R., Abbasi, S., Buthani, V. och Fox, W. (1986). Physiologic effects of terbutaline on pulmonary function of infants with BPD. *Periatr Pulmonol.* 2 (5): 269–273
- 52) Lee, J., Kim, H., Jung, Y., Choi, C. och Jun Y. (2017). Neurally adjusted ventilatory assist for infants under prolonged ventilation. *Pediatr Int.* 59 (5): 540–544
- 53) Halliday, H., Dumpit, F. och Brady, JP. (1980). Effects of inspired oxygen on echocardiographic assessment of pulmonary vascular resistance and myocardial contractility in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 65 (3): 536–540
- 54) Abman, S., Wolfie, R., Accurso, F., Koops, B., Bowman, C. och Wiggins, J. Jr. (1985). Pulmonary vascular response to oxygen in infants with severe bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 75 (1): 80–84
- 55) Tay-Uyboco, J., Kwiatkowski, K., Cates, D., Kavanagh, L. och Rigatto, H. (1989). Hypoxic airway constriction in infants of very low birth weight recovering from moderate to severe bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 115 (3): 456–459

- 56) Teague, W., Pian, M., Heldt, G. och Tooley, W. (1988). An acute reduction in the fraction of inspired oxygen increases airway constriction in infants with chronic lung disease. *Am Rev Respir Dis.* 137 (4): 861–865
- 57) Support Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, Carlo, W., Finer, N., Walsh, M., Rich, W., Gantz, M., Laptook, A., Yoder, B., Faix, R., Das, A., Poole, W., Schibler, K., Newman, N., Ambalavanan, N., Frantz, I. 3rd, Piazza, A., Sánchez, P., Morris, B., Laroia, N., Phelps, D., Poindexter, B., Cotten, C., Van Meurs, K., Duara, S., Narendran, V., Sood, B., O'Shea, T., Bell, E., Ehrenkranz, R., Waterberg, K. och Higgins, R. (2010). Target Ranges of Oxygen Saturation in Extremely Preterm Infants. *N Engl J Med.* 362 (21): 1959–1969
- 58) Hellström, A., Smith, L. och Dammann, O. (2013). Retinopathy of prematurity. *Lancet.* 382 (9902): 1445–1457
- 59) Sekar, K. och Duke, J. (1991). Sleep apnea and hypoxemia in recently weaned premature infants with and without bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 10 (2): 112–116
- 60) Barrington, K., Fortin-Pellerin, E. och Pennaforte, T. (2017). Fluid restriction for treatment of preterm infants with chronic lung disease. *Cochrane Database syst Rev.* 2:CD005389
- 61) Stewart, A. och Brion, L. (2011). Routine use of diuretics in very low birth-weight infants in the absence of supporting evidence. *J Perinatol.* 31 (10): 633–634
- 62) Stewart, A., Brion, L. och Ambrosis-Perez, I. (2011). Diuretics acting on the distal renal tubule for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev.* (9):CI001817
- 63) Stewart, A. och Brion, L. (2011). Intravenous or enteral loop diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev.* (9):CD001453
- 64) Laptook, A., O'Shea, T., Shankaran, S. och Bhaskar, B; NICHD Neonatal Network. (2005). Adverse neurodevelopmental outcomes among extremely low birth weight infants with a normal head ultrasound: prevalence and antecedents. *Pediatrics.* 115 (3): 673–680

- 65) Walsh, M., Morris, B., Wrage, L., Vohr, B., Poole, W., Tyson, J., Wright, L., Ehrenkranz, R., Stoll, B. och Fanaroff, A.; National Institutes of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. (2005). Extremely low birthweight neonates with protracted ventilation: mortality and 18-month neurodevelopmental outcomes. *J Pediatr.* 146 (6): 798–804
- 66) Denjean, A., Paris-Llado, J., Zupan, V., Debillon, T., Kieffer, F., Magny, J., Desfrères, L., Llanas, B., Guimaraes, H., Moriette, G., Voyer, M., Dehan, M. och Breart, G. (1998). Inhaled salbutamol and beclomethasone for preventing bronchopulmonary dysplasia: a randomized double-blind study. *Eur J Pediatr.* 157 (11): 926–931
- 67) Maitre, N., Ballard, R., Ellenberg, J., Davis, S., Greenberg, J., Hamvas, A. och Pryhuber, G. (2015). Respiratory consequences of prematurity: evolution of a diagnosis and development of a comprehensive approach. *J Perinatol.* 35 (5): 313–321
- 68) Overstreet, D., Jackson, J., van Belle, G. och Truog W. (1991). Estimation of mortality risk in chronically ventilated infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 88 (6): 1153–60
- 69) Wheeler, M. och Rennie, J. (1994). Poor prognosis after prolonged ventilation for bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 71 (3): F210–F211
- 70) Slaughter, J., Pakrashi, T., Jones, D., South, A. och Shah, T. (2011). Echocardiographic detection of pulmonary hypertension in extremely low birth weight infants with bronchopulmonary dysplasia requiring prolonged positive pressure ventilation. *Journal Perinatol.* 31 (10): 635–640
- 71) Mourani, P. och Abman, S. (2013). Pulmonary vascular disease in bronchopulmonary dysplasia: pulmonary hypertension and beyond. *Curr Opin Pediatr.* 25 (3): 329–337
- 72) Kuint, J., Lerner-Geva, L., Chodick, G., Boyko, V., Shalev, V. och Reichman, B. (2017). Rehospitalization Through Childhood and Adolescence: Association with Neonatal Morbidities in Infants of Very Low Birth Weight. *J Pediatr.* 188: 135–141.e2
- 73) Groothuis, J., Gutierrez, K. och Lauer, B. (1988). Respiratory Syncytial Virus Infection in Children with Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatrics.* 82 (2): 199–203

- 74) Ronkainen, E., Dunder, T., Peltoniemi, O., Kaukola, T., Marttila, R. och Hallman, M. (2015). New BPD predicts lung function at school age: Follow-up study and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol.* 50 (11): 1090–1098
- 75) Doyle, L. och Anderson, P. (2009). Long-term outcomes of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 14 (6): 391–395
- 76) Gross, S., Iannuzzi, D., Kveselis, D. och Anbar, R. (1998). Effect of preterm birth on pulmonary function at school age: A prospective controlled study. *J Pediatr.* 133 (2): 188–192
- 77) Vohr, B., Wright, L., Dusick, A. och Mele, L. (2000) Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993–1994. *Pediatrics.* 105 (6): 1216–1226
- 78) Schmidt, B., Roberts, R., Davis, P., Doyle, L., Asztalos, E., Opie, G., Bairam, A., Solimano, A., Arnon, S. och Sauve, R. (2015). Prediction of late death or disability at age 5 years using a count of 3 neonatal morbidities in very low birth weight infants. *J Pediatr.* 167 (5): 982–986
- 79) Singer, L., Siegel, A., Lewis, B. och Hawkins, S. (2001). Preschool language outcomes of children with history of bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight. *J Dev Behav Pediatr.* 22 (1): 19–26
- 80) Ehrenkranz, R., Walsh, M., Vohr, B., Jobe, A., Wright, L., Fanaroff, A., Wrage, L. och Poole, K. (2005). Validation of the national institutes of health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 116 (6): 1353–1360
- 81) Majnemer, A., Riley, P., Shevell, M., Birnbaum, R. och Greenstone, H. (2000). Severe bronchopulmonary dysplasia increases risk for later neurological and motor sequelae in preterm survivors. *Dev Med Child Neurol.* 42 (1): 53–60
- 82) Vohr, B., Wright, L., Poole, W. och McDonald, S. (2005). Neurodevelopmental Outcomes of Extremely Low Birth Weight Infants <32 Weeks' Gestation Between 1993 and 1998. *Pediatrics.* 116 (3): 635–43

- 83) Gagliardi, L., Bellù, R., Rusconi, F., Merazzi, D. och Mosca, F. (2007). Antenatal steroids and risk of bronchopulmonary dysplasia: a lack of effect or a case of over-adjustment? *Pediatr Perinat Epidemiol.* 21 (4): 347–353
- 84) Grier, D. och Halliday, H. (2003). Corticosteroids in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol.* 8 (1): 83–91
- 85) Foglia, E., Jensen, E. och Kirpalani, H. (2017). State of the Art Review: Delivery room interventions to prevent bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants. *J Perinatol.* 37 (11): 1171–1179
- 86) Göpel, W., Kribs, A., Härtel, C., Avenarius, S., Teig, N., Groneck, P., Olbertz, D., Roll, C., Vochem, M., Weller, U., von der Wense, A., Wieg, C., Wintgens, J., Preuss, M., Ziegler, A., Roth, B. och Herting, E. (2015). Less invasive surfactant administration is associated with improved pulmonary outcomes in spontaneously breathing preterm infants. *Acta Paediatr.* 104 (3): 241–246
- 87) Brown, M. och DiBlasi, R. (2011). Mechanical ventilation of the premature neonate. *Respir Care* 56 (9): 1298–1311, discussion 1311–1313
- 88) Putensen, C., Muders, T., Varelmann, D. och Wrigge, H. (2006). The impact of spontaneous breathing during mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care.* 12 (1): 13–18
- 89) Van Kaam, A. (2011). Lung-protective ventilation in neonatology. *Neonatology.* 99 (4): 338–341
- 90) Sinderby, C., Navalesi, P., Beck, J., Skrobiky, Y., Comtois, N., Friberg, S., Gottfried, S. och Lindström, L. (1999). Neural control of mechanical ventilation in respiratory failure. *Nat Med.* 5 (12): 1433–1436
- 91) Kua, K. och Lee, S. (2017). Systematic review and meta-analysis of clinical outcomes of early caffeine therapy in preterm neonates. *Br J Clin Pharmacol.* 83 (1): 180–191
- 92) Dobson, N., Patel, R., Smith, P., Kuehn, D., Clark, J., Vyas-Read, S., Herring, A., Laughon, M., Carlton, D. och Hunt, C. (2014). Trends in caffeine use and association between clinical outcomes and timing of therapy in very low birth weight infants. *J Pediatr.* 164 (5): 992–998.e3

- 93) Shenai, J., Kennedy, K., Chytil, F. och Stahlman, M. (1987). Clinical trial of vitamin A supplementation in infants susceptible to bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 111 (2): 269–277
- 94) Pearson, E., Bose, C., Snidow, T., Ransom, L., Young, T., Bose, G. och Stiles A. (1992). Trial of vitamin A supplementation in very low birth weight infants at risk for bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 121 (3): 420–427
- 95) Tuominen, R. (2013). Lisämunuaisen kuorikerroshormonit. Farmakologia ja toksikologia 9. upplaga redigerad av Markku Koulu och Eero Meervalo. Kustannusosakeyhtiö Medicinia. Borgå, s. 729–741
- 96) Kauppinen-Mäkelin, R. (1995). Steroidihoidon toteutus. *Duodecim.* 111 (8): 725
- 97) Wattenberg, K; American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn (2010). Policy statement – postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 126 (4): 800–808
- 98) Doyle, L., Ehrenkranz, R. och Halliday H. (2017). Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* (5): CD001146
- 99) Doyle, L., Cheong, J., Burnett, A., Roberts, G., Lee, K. och Anderson, P. (2015). Biological and social influences on outcomes of extreme-preterm/low-birth weight adolescents. *Pediatrics.* 136 (6): e1513–e1520
- 100) Yeh, T., Lin, Y., Lin, H., Huang, C., Hsieh, W., Lin, C. och Tsai, C. (2004). Outcomes at school age after postnatal dexamethasone therapy for lung disease of prematurity. *N Engl J Med.* 350 (13): 1304–1313
- 101) Doyle, L., Halliday, H., Ehrenkranz, R., Davis, P. och Sinclair, J. (2005). Impact of postnatal systemic corticosteroids on mortality and cerebral palsy in preterm infants: effect modification by risk for chronic lung disease. *Pediatrics.* 115 (3): 655–661
- 102) Charmandari, E., Nicolas C Nicolaides, N. och Chrousos, G. (2014). Adrenal insufficiency. *Lancet.* 383 (9935): 2152–2167

- 103) Watterberg, K., Gerdes, J., Cole, C., Aucott, S., Thilo, E., Mammel, M., Couser, R., Garland, J., Rozycki, H., Leach, C., Backstrom, C. och Shaffer, M. (2004). Prophylaxis of Early Adrenal Insufficiency to Prevent Bronchopulmonary Dysplasia: A Multi-center Trial. *Pediatrics*. 114 (6): 1649–1657
- 104) Baud, O., Maury, L., Lebail, F., Ramful, D., El Moussawi, F., Nicaise, C., Zupan-Simunek, V., Coursol, A., Beuchée, A., Bolot, P., Andrini, P., Mohamed, D. och Alberti, C. Effect of early low-dose hydrocortisone on survival without bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants (PREMILOC): a double-blind, placebo-controlled, multicentre, randomised trial. *Lancet*. 387 (10030): 1827–1836
- 105) Ålander, M., Peltoniemi, O., Pokka, T. och Kontiokari, T. (2012). Comparison of pressure-, flow-, and Nava-triggering in pediatric and neonatal ventilatory care. *Pediatr Pulmonol*. 47 (1): 76–83
- 106) Sinderby, C. och Beck, J. (2007) Neurally adjusted ventilatory Assist (NAVA): An update and summary of Experiences. *Neth J Crit Care*. 11 (5): 243–252
- 107) Navalesi, P., Colombo, D. och Della Corte, F. (2010). Nava ventilation. *Minerva Anesthesiol*. 76 (5): 346–352
- 108) Soukka, H., Parikka, V. och Lehtonen, L. (2015). Kokemuksia NAVA-hoidosta Tyksin vastasyntyneiden teho-osastolla. *Finnanest*. 48 (3): 239–241
- 109) Soukka, H. NAVA-ventilering skärmbild. Åbo, 2018
- 110) Lee, J., Kim, H., Sohn, J., Lee, J., Choi, C., Kim, E., Kim, B., och Choi, J. (2012). Randomized crossover study of neurally adjusted ventilatory assist in preterm infants. *J Pediatr*. 161 (5): 808–813
- 111) Stein, H., Alish, H., Ethington, P. och White, D. (2013). Prospective crossover comparison between NAVA and pressure control ventilation in premature neonates less than 1500 grams. *J Perinatol*. 33 (6): 452–456
- 112) Stein, H. och Howard, D. (2012). Neurally adjusted ventilatory assist in neonates weighing < 1500 grams: a retrospective analysis. *J Pediatr*. 160 (5): 786–789.e1

113) Thille, A., Rodriguez, P. Cabello, B., Lellouche, F. och Brochard, L. (2006). Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 32 (10): 1515–1522

114) Bosma, K., Ferreya, G., Ambrogio, C., Pasero, D., Mirabella, L., Braghiroli, A., Appendini, L., Mascia, L. och Ranieri, V. (2007). Patient ventilator interaction and sleep in mechanically ventilated patients: Pressure support versus proportional assist ventilation. *Crit Care Med.* 35 (4): 1048–1054

115) Navalesi, P. och Costa, R. (2003). New modes of mechanical ventilation: proportional assist ventilation, neutrally adjusted ventilatory assist, and fractal ventilation. *Curr Opin Crit Care.* 9 (1): 51–58