

# Barksterameðferð við erfiðum lungnasjúkdómi hjá fyrirburum

Erna Hinriksdóttir<sup>1</sup> læknanemi, Hrólfur Brynjarsson<sup>2</sup> læknir, Þórður Þórkelsson<sup>1,2</sup> læknir

## ÁGRIP

**Tilgangur:** Margir fyrirburar með erfiðan lungnasjúkdóm eru meðhöndlaðir með barksterum í æð eða á úðaformi í þeim tilgangi að ná þeim af öndunarvél og/eða minnka súrefnisþörf þeirra. Umdeilt er hvort ávinningurinn af meðferðinni sé nægur til að vegna upp á móti hugsanlegum aukaverkunum, einkum sterameðferðar í æð. Megintilgangur rannsóknarinnar var að kanna áhrif barksterameðferðar í æð eða á úðaformi á þörf fyrirbura fyrir öndunarvélameðferð og súrefnisgjöf og kanna hugsanlegar aukaverkanir meðferðarinnar.

**Efniviður og aðferðir:** Rannsóknin var afturskyggn hóprannsókn á fyrirburum á vökudeild Barnaspítala Hringins, fæddum 2000-2014, sem fengu barksterameðferð í æð ( $n=28$ ) eða á úðaformi ( $n=30$ ) við erfiðum lungnasjúkdómi. Eitt viðmið var valið fyrir hvert tilfalli, það á meðgöngulengd. Niðurstöður: Marktæk lækun varð á súrefnisþörf barna sem fengu

barkstera í æð eða á úðaformi fyrstu dagana eftir að meðferð hófst en ekki hjá viðmiðum. Marktækt fleiri tilfalli en viðmið þurftu öndunarvéla-meðferð við upphaf steragjafar í æð, en ekki fjórum dögum síðar. Marktækt minni þyngdaraukning varð hjá tilfellum sem fengu stera í æð en viðmiðum á meðferðartímabilinu, en við 35 vikna meðgöngualdur var ekki marktækur þyngdarmunur milli hópanna tveggja. Ekki reyndist marktækur munur á öðrum hugsanlegum aukaverkunum milli hópanna, svo sem tíðni heilalömunar.

**Ályktanir:** Barksterameðferð í æð eða á úðaformi minnkar súrefnisþörf fyrirbura og barksteragjöf í æð flýtir því að börnin náist af öndunarvél, án verulegra aukaverkana. Því kemur til greina að nota barkstera hjá fyrirburum með erfiðan lungnasjúkdóm í völdum tilvikum.

## Inngangur

<sup>1</sup>Læknadeild Háskóla Íslands, <sup>2</sup>Barnaspítali Hringins, Landspítala.

Eitt helsta vandamál fyrirbura er lungnavanþroski. Hjá minnstu fyrirburunum hafa eiginlegar lungnablöðrur ekki myndast við fæðingu, þannig að loftskipti þurfa að fara fram í gegnum forstig þeirra (*sacculi*).<sup>1</sup> Einnig er háráðabeðurinn, sem seinna umlykur lungnablöðrurnar, ekki enn fullmyndaður. Framleiðsla á lungnablöðruseyti (*pulmonary surfactant*) hefur ekki hafist eða er lítil. Flest þessara barna þurfa því á öndunaraðstoð og súrefnismeðferð að halda fyrstu dagana og jafnvel vikurnar eftir fæðingu. Sú meðferð veldur álagi á lungun, sem leitt getur til bólgusvörunar með háráðaleka, þannig að próteinríkur vökvi safnast í lungun, sem minnkar eftirgefanleika (*compliance*) þeirra og truflar loftskipti.<sup>2</sup> Þetta eykur öndunarvandamál barnanna enn frekar og því getur þörf þeirra fyrir öndunarstuðning og súrefnismeðferð orðið langvarandi. Ástand þetta hefur verið kallað langvinnur lungnasjúkdómur (LLS) hjá fyrirburum (*chronic lung disease of prematurity, bronchopulmonary dysplasia*) og er í dag yfirleitt skilgreint sem þörf fyrir súrefnisgjöf við 36 vikna meðgöngualdur (*postmenstrual age*).<sup>3,4</sup>

Barksterar hafa verið notaðir til að meðhöndla og fyrirbyggja LLS hjá fyrirburum. Sýnt hefur verið fram á að gjöf barkstera í æð minnkar þörf þeirra fyrir öndunaraðstoð og líkur á að þeir fái LLS, auk þess sem lífslíkur aukast.<sup>5</sup> Hins vegar hefur meðferðin verið umdeild, þar sem rannsóknir hafa sýnt að hún hefur

í för með sér auknar líkur á heilalömun (*cerebral palsy, CP*) og annarri þroskaskerðingu.<sup>6</sup> Í flestum þessara rannsókna voru hins vegar notaðir hærri skammtar af barksterum en venja er í dag.<sup>7</sup>

Barksterameðferð á úðaformi er talin valda minni aukaverkunum en meðferð í æð og sýndi nýleg stór rannsókn að hún dregur úr líkum á LLS hjá minnstu fyrirburum.<sup>8</sup>

Tilgangur rannsóknarinnar var að kanna notkun barkstera við erfiðum lungnasjúkdómi hjá fyrirburum á vökudeild Barnaspítala Hringins yfir 15 ára tímabil (2000-2014). Metin voru áhrif meðferðar á þörf barnanna fyrir öndunarvélameðferð og súrefnisgjöf, auk þess sem hugsanlegar aukaverkanir meðferðar voru kannaðar. Jafnframt var þróun þessarar meðferðar á rannsóknartímabilinu skoðuð.

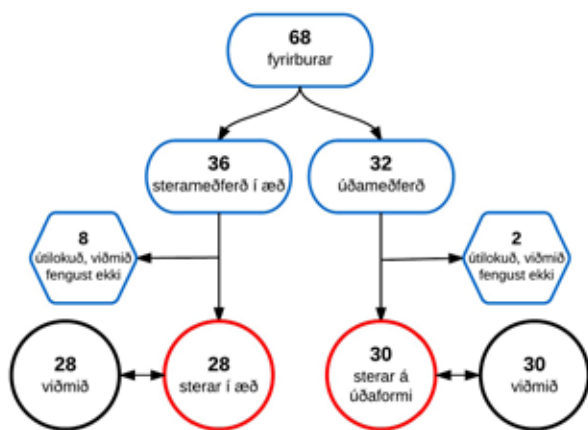
## Efniviður og aðferðir

Rannsóknin var afturskyggn hóprannsókn (*retrospective cohort study*) á þeim fyrirburum á vökudeild Barnaspítala Hringins, sem á árunum 2000-2014 fengu barksterameðferð í æð eða á úðaformi í þeim tilgangi að minnka súrefnisþörf þeirra og ná þeim af öndunarvél. Þau börn sem fengu bæði stera í æð og á úðaformi voru höfð í rannsóknarhópi með börnum sem fengu eingöngu stera í æð. Fyrir hvert barn sem fékk sterameðferð var fundið

Fyrirspurnir:  
Þórður Þórkelsson  
[thordth@landspitali.is](mailto:thordth@landspitali.is)

Greinin barst  
14. desember 2015,  
samþykkt til birtingar  
14. mars 2016.

Höfundar hafa  
útfyllt eyðublað um  
hagsmunatengsl.



Mynd 1. Skipting barnanna í hópa.

sem viðmið eitt barn sem ekki fékk sterameðferð, það á meðgöngulengd. Einnig var leitast við að para börnin á fæðingarári. Öll börnin voru fundin í Vökudeildarskránni, sem er upplýsinga-grunnur um öll börn sem leggjast inn á vökudeildina.

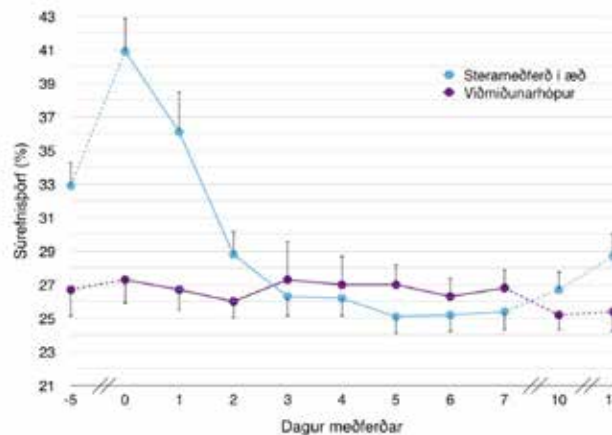
Klínískra upplýsinga var aflað úr sjúkraskrá barnanna og mæðraskrá. Aflað var upplýsinga um meðgöngu, fæðingu og ástand barnsins við fæðingu. Við ákvörðun á meðgöngulengd var miðað við niðurstöður ómskoðana við 18.-20. viku meðgöngu. Fæðingarþyngd, lengd og höfuðummál barnanna var skráð.

Um börnin sem fengu sterameðferð var aflað upplýsinga um aldur við upphaf og lok meðferðar, form meðferðar (í æð eða á úðaformi) og upphafsskammt miðað við líkamsþyngd. Skráð var meðalsúrefnisþörf og þörf fyrir öndunaraðstoð 5 dögum áður en sterameðferð hófst, daginn sem meðferðin hófst, daglega næstu vikuna og 10 og 14 dögum eftir upphaf meðferðar. Sömu upplýsinga var aflað um börnin í viðmiðunarhópnum við sama aldur og börnin sem þau voru pörðu við. Svörun barnanna við sterameðferðinni var metin með því að reikna út meðalsúrefnisþörf þeirra sem fengu stera og kannað hvernig hún breyttist á meðferðartímabilinu, auk þess sem súrefnisþörfin var borin saman við súrefnisþörf barnanna í viðmiðunarhópnum. Í sama tilgangi var fundinn fjöldi barna sem þurfti á öndunarvéla meðferð að halda á meðferðartímabilinu og sams konar samanburður gerður og á súrefnisþörfinni.

Til að kanna hugsanlegar aukaverkanir sterameðferðar var skráður blóðsykur barnanna daginn sem meðferð hófst og þremur dögum síðar. Skráð var þyngd, lengd og höfuðummál barnanna við upphaf og lok sterameðferðar, og við 35 vikna meðgöngualdur. Samsvarandi upplýsinga var aflað fyrir börnin í viðmiðunarhópnum við sama aldur og börnin sem þau voru pörðu við. Skráður var fjöldi grunaðra sýkinga og sýkinga sem staðfestar voru með ræktunum á tímabilinu frá upphafi sterameðferðar þar til tveimur vikum eftir að henni lauk. Einnig var skráð hvort börnin fengu heilablæðingu og þá af hvaða gráðu, eða greindust með heilalömun. Þessar breytur voru bornar saman milli barnanna í meðferðarhópnum og viðmiðahópnum.

Öll gögn voru skráð í tölfraeðiforritið JMP® 7 - SAS Institute Inc. og tölfraeðiúrvinnsla unnin í því. Óþarad t-próf var notað þegar bornar voru saman samfelldar breytur milli tveggja hópa og það t-próf þegar bornar voru saman breytingar á samfelldum breytum

Mynd 2. Samanburður á súrefnisþörf barna sem fengu sterameðferð í æð og barna í viðmiðunarhópi.



Súrefnisþörf barnanna frá því 5 dögum fyrir og þar til 14 dögum eftir upphaf meðferðar. Dagur 0 er upphafsdagur meðferðar.

- Samanburður á súrefnisþörf milli daga hjá meðferðarhópi: Dagur -5 og 0,  $p < 0,001$ ; dagur 0 og 1,  $p = 0,01$ ; dagur 1 og 2,  $p < 0,001$ ; dagur 2 og 3,  $p = 0,01$ ; dagur 7 og 14,  $p = 0,03$ ; ekki var marktækur munur á breytingu á súrefnisþörf milli annarra samliggjandi daga.

- Samanburður á súrefnisþörf meðferðarhóps og viðmiðunarhóps: Dagur -5,  $p = 0,005$ ; dagur 0,  $p < 0,001$ ; dagur 1,  $p = 0,001$ ; ekki var marktækur munur á súrefnisþörf milli hópanna á öðrum dögum.

milli tveggja tímabila innan sama hóps. Kí-kvaðrat var notað til að bera saman ósamfelldar breytur milli tveggja hópa. Niðurstöður eru gefnar upp sem hlutfallstölur, meðaltöl  $\pm$  staðalfrávik eða miðgildi og spönn eftir því sem við á. Í skýringarmyndum er meðaltal  $\pm$  staðalskekkja notað til að sýna dreifingu. Tölfræðileg marktækni er miðuð við  $p < 0,05$ .

Rannsóknin var samþykkt af siðanefnd Landspítala og Persónuvernd. Jafnframt var fengið leyfi hjá framkvæmdastjóra lækninga á Landspítalanum.

### Niðurstöður

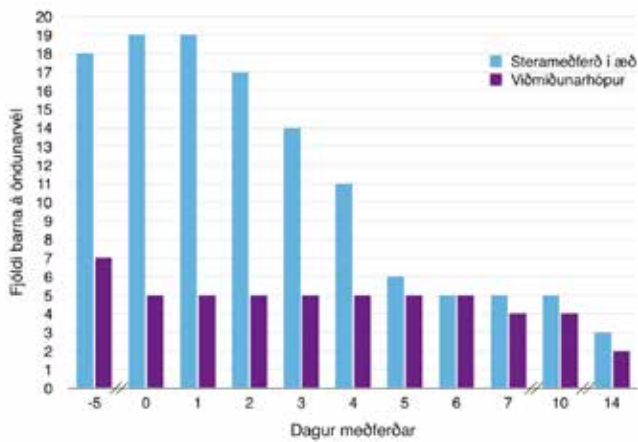
Sextíu og átta fyrirburar fengu sterameðferð vegna erfiðs lungnasjúkdóms á vökudeild Barnaspítala Hringinsins á árunum 2000-2014. Af þeim fengu 36 stera í æð og 32 stera á innúðaformi eingöngu. Ekki tókst að finna viðmið fyrir 8 börn sem fengu stera í æð og tvö börn sem fengu stera á úðaformi. Þannig fengust í samanburðarhluta rannsóknarinnar 28 börn sem fengu stera í æð og 30 börn sem fengu stera á úðaformi og jafn mörg viðmið (mynd 1).

#### Sterameðferð í æð

Ekki reyndist marktækur munur milli barnanna sem fengu stera í æð og viðmiða á helstu klínísku þáttum sem varða móður, meðgöngu, fæðingu og barnið sjálft (tafla I).

Öll börnin í rannsókninni sem fengu stera í æð fengu dexametason (Decadron®). Sex börn höfðu fengið úðameðferð áður en sterameðferð í æð hófst og þrjú börn fengu fleiri en einn kúr af dexametasón í æð. Meðalaldur barnanna sem fengu stera í æð var  $22,6 \pm 9,6$  dagar (miðgildi 21; spönn 8-55) við upphaf meðferðar. Að meðaltali var sterameðferðin í æð  $10,2 \pm 8,0$  daga löng (miðgildi 8; spönn 2-46) og voru skammtarnir minnkaðir smám saman áður en meðferð var hætt.

Mynd 3. Samanburður á fjölda barna á öndunarvél sem fengu stera í æð og barna í viðmiðunarhópi.



Fjöldi barna á öndunarvél frá því 5 dögum fyrir og þar til 14 dögum eftir upphaf meðferðar. Dagur 0 er upphafsdagur meðferðar.  
 - Samanburður á fjölda barna á öndunarvél sem fengu stera í æð: Dagur 0 og 4,  $p=0,03$ .  
 - Samanburður á fjölda barna á öndunarvél milli meðferðarhóps og viðmiðunarhóps: Dagur -5,  $p=0,003$ ; dagur 0,  $p<0,001$ ; dagur 1,  $p<0,001$ ; dagur 2,  $p<0,001$ ; dagur 3,  $p=0,01$ ; ekki var marktækur munur milli hópanna eftir það.

Meðalupphafsskammtur af dexametason sem gefinn var í æð var  $0,27 \pm 0,11$  mg/kg (miðgildi 0,24; spönn 0,12-0,55). Upphafsskammtur barna sem fædd voru á árunum 2000-2002 (N=13) var að meðaltali  $0,37 \pm 0,12$  mg/kg/sólarhring (miðgildi 0,37; spönn 0,23-0,55), en upphafsskammtur barna sem fædd voru á árunum 2005-2014 (N=23) var að meðaltali  $0,20 \pm 0,05$  mg/kg/sólarhring (miðgildi 0,20; spönn 0,12-0,29),  $p<0,001$ . Árin 2003 og 2004 fékk ekkert barn stera í æð sem meðferð við LLS. Af þeim börnum sem lögðust inn á deildina á rannsóknartímabilinu og voru <1500 g við fæðingu, fengu 8,3% (36/436) stera í æð. Árin 2000-2002 voru það 15,6% (14/90) barnanna, en 6,4% (22/346) árin 2005-2014,  $p=0,009$ . Af þeim börnum sem voru <1000 g við fæðingu, fengu 20,3% (31/153) stera í æð á rannsóknartímabilinu.

Árin 2000-2002 voru það 35,1% (13/37) barnanna, en 15,5% (18/116) árin 2005-2014,  $p=0,028$ .

### Súrefnisþörf og öndunaraðstoð

Meðalsúrefnisþörf barnanna sem fengu sterameðferð í æð var 32,9% (miðgildi 31,5%; spönn 21-53) 5 dögum fyrir upphaf meðferðar. Á upphafsdegi sterameðferðar í æð var meðalsúrefnisþörf barnanna orðin marktækt hærri, eða 40,9% (miðgildi 38%; spönn 23,5-73,5),  $p<0,001$ . Daginn eftir upphaf meðferðar hafði meðalsúrefnisþörfin lækkað marktækt og var orðin 36,1% (miðgildi 32,9; spönn 21-77),  $p=0,01$ . Á þessu tímabili breyttist súrefnisþörf barnanna í viðmiðunarhópi ekki marktækt. Súrefnisþörf barnanna í tilfellohópnum hélt áfram að lækka næstu daga eftir upphaf meðferðar en jókst aftur marktækt á tímabilinu milli daga 7 og 14 ( $p=0,03$ ). Heildarbreytingin á súrefnisþörf barna sem fengu stera í æð var marktæk lækun milli daga 0 og 14, það er úr 40,9% í 28,7% (miðgildi 26,1; spönn 21-53,8),  $p<0,001$ . Á sama tímabili breyttist súrefnisþörf barna í viðmiðunarhópnum ekki marktækt (mynd 2).

Við upphaf sterameðferðar og næstu tvo daga þar á eftir voru börnin í meðferðarhópnum með marktækt hærri súrefnisþörf en börnin í viðmiðunarhópnum, en þremur dögum eftir upphaf meðferðar var munurinn ekki lengur marktækur. Á dögum 10 og 14 eftir upphaf meðferðar hafði súrefnisþörf barnanna í meðferðarhópnum aukist aftur en sá munur náði þó ekki marktækni á degi 14 ( $p=0,08$ ) (mynd 2).

Við upphaf sterameðferðar voru marktækt fleiri börn í tilfellohópnum en í viðmiðunarhópnum á öndunarvél (19 og 5;  $p<0,001$ ) (mynd 3). Á fyrstu dögum eftir upphaf meðferðar fækkaði börnum í tilfellohópnum sem þörf höfðu fyrir öndunarvél og á fjórða degi eftir upphaf meðferðar var munurinn milli hópanna tveggja ekki lengur marktækur (11 og 5;  $p=0,07$ ).

Af þeim 28 börnum sem fengu sterameðferð í æð þurftu 23 (82%) á aukasúrefni að halda við 36 vikna meðgönguhaldur og fengu því greininguna LLS, en aðeins 6 af 28 (21%) í viðmiðunarhópnum

Tafla 1. Samanburður á helstu klínísku þáttum milli meðferðar- og viðmiðahópa, (%).

	Sterameðferð í æð		Sterameðferð á úðaformi	
	Sterar í æð	Viðmið	Úðasterar	Viðmið
Fjöldi	28	28	30	30
Aldur móður [ár]	29,4 ± 6,6	29,5 ± 7,9	31,6 ± 7,2	30,0 ± 6,0
Barksterar á meðgöngu:				
> 48 tímum fyrir fæðingu	25 (89,3)	25 (89,3)	21 (70,0)*	28 (93,3)*
Fjölburar	6 (21,4)	8 (28,5)	10 (33,3)	9 (30,0)
Keisaraskurður	17 (60,7)	14 (50,0)	20 (66,7)	19 (63,3)
Stúlkur	11 (39,3)	16 (57,1)	13 (43,3)	20 (66,7)
Meðgöngulengd (vikur, dagar)	26 v. + 3 d. 183,2 ± 11,6 d.	26 v. + 4 d. 184,0 ± 11,2 d.	27 v. + 2 d. 191,0 ± 11,3 d.	27 v. + 3 d. 191,2 ± 11,3 d.
Fæðingarþyngd [g]	794 ± 187	853 ± 282	867 ± 239	980 ± 297
Lengd við fæðingu [cm]	33,4 ± 2,9	34,2 ± 3,2	33,9 ± 2,8	35,9 ± 2,9
Höfuðummál við fæðingu [cm]	23,5 ± 1,8	23,4 ± 2,9	24,5 ± 2,1	25,1 ± 2,0
Apgar við 1 mínútu [miðgildi (spönn)]	5 (1-8)	4 (1-8)	4 (1-8)	5 (1-8)
Apgar við 5 mínútu [miðgildi (spönn)]	6 (4-10)	6 (2-9)	7 (2-9)	7 (4-9)

\* $p=0,016$ . Ekki var tölræðilega marktækur munur á öðrum breytum milli meðferðarhóps- og viðmiðunarhóps innan rannsóknarhópanna tveggja.

Tafla II. Samanburður á hugsanlegum aukaverkunum sterameðferðar í æð milli meðferðarhóps og viðmiðahóps (%).

	Fengu stera í æð N=28	Viðmið N=28	p-gildi
Þyngd við upphaf meðferðar [g]	972 ± 333	980 ± 333	0,93
Þyngdaráukning á meðferðartíma [g/dag]	8,8 ± 13,9	18,7 ± 10,9	0,005
Við 35 vikna meðgöngualdur [g]			
Þyngd	1901 ± 245	1890 ± 410	0,90
Lengd	41,7 ± 0,5	42,0 ± 0,5	0,59
Höfuðummál	30,8 ± 0,4	30,5 ± 0,4	0,63
Sýkingar			
- grunur um sýkingu	12 (42,9)	11 (39,3)	0,79
- sýking staðfest með ræktun	4 (14,3)	6 (21,4)	0,51
Heilablæðing	5 (17,9)	4 (14,3)	0,72
Heilalömun	1 (3,6)	3 (10,7)	0,31

( $p < 0,001$ ). Í innúðahópnum fengu 20 af 30 börnum (67%) greininguna LLS, sem er ekki marktækt lægra hlutfall en hjá börnum sem fengu sterameðferð í æð ( $p = 0,17$ ).

#### Hugsanlegar aukaverkanir

Börnin í meðferðarhópnum þyngdust marktækt minna meðan á steragjöf stóð en börnin í viðmiðunarhópnum á tilsvarendi aldursbili (8,8 g/dag og 18,7 g/dag;  $p < 0,01$ ). Hins vegar var ekki marktækur þyngdarmunur milli hópanna við 35 vikna meðgöngualdur (tafla II). Ekki reyndist hægt að gera samanburð á blóðsykri milli hópanna þar sem of margar mælingar vantaði, einkum í viðmiðunarhópnum. Ekki var marktækur munur á fjölda grundaðra eða staðfesta sýkinga milli hópanna tveggja. Ekki var heldur marktækur munur á fjölda heilablæðinga né heilalömunar milli hópanna (tafla II).

#### Sterameðferð á úðaformi

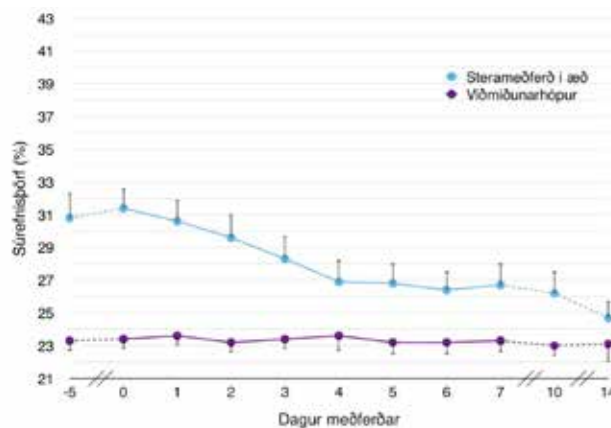
Marktækt færri mæðrum barna sem fengu stera á úðaformi voru gefnir stera fyrir fæðingu í þeim tilgangi að flýta fyrir lungnaþroska fóstursins en í viðmiðunarhóp ( $p = 0,012$ ). Ekki var marktækur munur á öðrum helstu klínísku þáttum milli hópanna tveggja (tafla I).

Öll börnin sem fengu stera á úðaformi fengu budesonide (Pulmicort®). Meðgildi upphafsskammts lyfsins var 1000  $\mu\text{g}$  á dag (spönn 500-1200  $\mu\text{g}$  á dag) Meðalaldur barnanna sem fengu innúðastera við upphaf meðferðar var 30,1 ± 14,4 dagar (miðgildi 27,5 dagar; spönn 10-71 dagar). Meðallengd meðferðar var 43,0 ± 21,6 dagar (miðgildi 38,5 dagar; spönn 8-86 dagar).

#### Súrefnisþörf og öndunaraðstoð

Meðalsúrefnisþörf barnanna sem fengu stera á úðaformi var 30,8% (miðgildi 27,5%; spönn 21-54%) 5 dögum fyrir upphaf meðferðar, en hafði hækkað í 31,4% á upphafsdegi meðferðar (miðgildi 29,5%; spönn 21-47,3%),  $p = 0,77$ . Meðalsúrefnisþörfin lækkaði jafnt og þétt frá upphafsdegi meðferðar og var lækkinin orðin marktæk

Mynd 4. Samanburður á súrefnisþörf barna sem fengu sterameðferð á úðaformi og barna í viðmiðunarhópi.



Súrefnisþörf barnanna frá því 5 dögum fyrir og þar til 14 dögum eftir upphaf meðferðar. Dagur 0 er upphafsdagur meðferðar.

- Samanburður á súrefnisþörf milli daga hjá meðferðarhópi: Dagur 0 og 3,  $p = 0,009$ .  
 - Samanburður á súrefnisþörf meðferðarhóps og viðmiðunarhóps: Dagur -5,  $p < 0,001$ ; dagur 0,  $p < 0,001$ ; dagur 1,  $p < 0,001$ ; dagur 2,  $p < 0,001$ ; dagur 3,  $p = 0,002$ ; dagur 4,  $p = 0,03$ ; dagur 5,  $p = 0,01$ ; dagur 6,  $p = 0,01$ ; dagur 7,  $p = 0,02$ ; dagur 10,  $p = 0,02$ ; dagur 14,  $p = 0,3$ .

á þriðja degi, 28,3% (miðgildi 26,5%; spönn 21-49%),  $p < 0,01$ . Fjórtaán dögum eftir upphaf meðferðar var hún orðin 24,7% (miðgildi 23,9%; spönn 21-42%),  $p < 0,001$ . Á sama tímabili breyttist súrefnisþörf barnanna í tilfelloshópnum ekki marktækt.

Súrefnisþörf barnanna í meðferðarhópnum var marktækt hærri en súrefnisþörf barnanna í viðmiðahópnum alla dagana frá því 5 dögum fyrir og til og með 10 dögum eftir upphaf meðferðar. Fjórtaán dögum eftir upphaf meðferðar var munurinn á súrefnisþörf hópanna tveggja hins vegar ekki lengur marktækur ( $p = 0,3$ ) (mynd 4).

Fimm dögum fyrir upphaf úðameðferðar voru marktækt fleiri börn í meðferðar- en viðmiðahópnum á öndunarvél (8 á móti 0;  $p = 0,002$ ) og einnig á upphafsdegi meðferðar (6 á móti 1;  $p = 0,035$ ). Eftir það var munurinn milli hópanna ekki lengur marktækur.

#### Hugsanlegar aukaverkanir

Ekki reyndist vera marktækur munur á hugsanlegum aukaverkunum af völdum sterameðferðar á úðaformi milli hópanna.

#### Umræður

##### Áhrif sterameðferðar á lungnastarfsemi

Í rannsókninni voru áhrif barksterameðferðar á lungnasjúkdóm fyrirburanna metin með því að kanna súrefnisþörf þeirra og þörf fyrir öndunarvérameðferð. Meðal barnanna sem fengu stera í æð fór súrefnisþörfin vaxandi síðustu dagana áður en meðferð hófst, en minnkaði síðan marktækt næstu dagana þar á eftir. Einnig fækkaði þeim börnum sem þurftu öndunarvérameðferð eftir að meðferð hófst, þannig að fjórum dögum síðar voru þau orðin marktækt færri en við upphaf meðferðar. Samsvarandi breytingu á súrefnisþörf og þörf fyrir öndunarvérameðferð var ekki að sjá hjá viðmiðunarhópi. Þessar niðurstöður eru í samræmi við niðurstöður erlendra rannsókna sem sýnt hafa að barksterameðferð í æð



eykur líkur á því að fyrirburar með erfiðan lungnasjúkdóm náist af öndunarvél.<sup>5, 7, 9, 10</sup>

Meðal barnanna sem fengu barkstera á úðaformi lækkaði súrefnisþörfin eftir að meðferð hófst, en þó ekki eins hratt og hjá þeim sem fengu barkstera í æð. Þremur dögum eftir að úðameðferðin hófst var súrefnisþörf barnanna í rannsóknarhópnum orðin marktækt minni en við upphaf meðferðar og 14 dögum eftir að meðferð hófst var ekki lengur marktækur munur á súrefnisþörf barnanna í rannsóknarhópnum og þeim í viðmiðunarhópnum. Hins vegar teljum við að of fá börn hafi verið á öndunarvél í upphafi úðameðferðar til þess að hægt sé álykta um hvort hún hafi dregið úr þörf þeirra fyrir öndunarvérameðferð. Erlendar rannsóknir eru misvísandi um hvort sterameðferð í úðaformi dregur úr þörf fyrirbura fyrir öndunarvérameðferð.<sup>11-13</sup>

Súrefnisþörf barnanna í viðmiðunarhópi þeirra sem fengu stera í æð var marktækt meiri en barnanna í viðmiðunarhópi þeirra sem fengu úðastera, sem skýrist líklega af því að meðgöngulengd barnanna sem fengu stera í æð var marktækt styttri en barnanna sem fengu úðastera.

Nýleg rannsókn sýndi fram á að sterameðferð í úðaformi sem hafin er á fyrsta sólarhring eftir fæðingu dregur úr líkum á LLS hjá fyrirburum sem fæddir eru fyrir 28 vikna meðgöngu.<sup>8</sup> Hins vegar benda rannsakendur á að sá ávinningur kunni að hafa verið vegna hærri dánartíðni meðal barnanna sem fengu innúðastera en þeirra í viðmiðunarhópnum.<sup>8</sup>

Okkar rannsókn segir ekki til um hvort sterameðferð í æð eða í úðaformi minnkar líkur á LLS hjá fyrirburum, enda var hún ekki hönnuð til að svara þeirri spurningu. Það voru marktækt fleiri börn sem fengu greininguna LLS meðal þeirra sem fengu barkstera í æð en í viðmiðunarhópnum, sem skýrist líklegast af því að börnin sem fengu stera í æð höfðu verri lungnasjúkdóm í upphafi og voru því líklegri til að fá LLS.

#### Aukaverkanir

Þyngdaraukning barnanna fyrstu tvær vikurnar eftir að meðferð hófst reyndist marktækt minni hjá börnunum sem fengu barkstera í æð en hjá viðmiðunarhópi. Hins vegar var ekki marktækur munur á þyngd hópanna við 35 vikna meðgöngualdur, sem bendir til þess að um skammtíma aukaverkun hafi verið að ræða. Minni þyngdaraukning barnanna sem fengu sterameðferð í æð á meðferðartíma gæti einnig skýrst af því að á þeim tíma voru þau veikari en börnin í viðmiðunarhópi. Ekki reyndist marktækur munur milli hópanna á öðrum hugsanlegum aukaverkunum sem kann aðar voru.

Erlendar rannsóknir hafa sýnt að barksteragjöf í æð eykur líkur á skammtíma aukaverkunum, svo sem háum blóðsykri, blæðingum í meltingarveg og garnarofi hjá fyrirburum. Einnig hafa rannsóknir sýnt fram á auknar líkur á heilalömun og annarri þroskaröskun. Það varð til þess að barnalæknafélögin í Bandaríkjunum og Kanada (American Academy of Pediatrics og Canadian Academy of Pediatrics) mæltust til þess árið 2002 að barkstera væru ekki gefnir fyrirburum nema í undantekningartilvikum og þá aðeins með upplýstu samþykki foreldra. Upphafsskammtur í

flestum þeim rannsóknum sem þessar leiðbeiningar voru byggðar á var 0,5-1,0 mg/kg/sólarhring.<sup>6</sup> Í seinni tíma rannsóknum hafa hins vegar verið notaðir lægri skammtar en áður, sem virðast hafa færri aukaverkanir í för með sér.<sup>14</sup> Nú er yfirlétt mælt með því að nota 0,15-0,25 mg/kg/sólarhring af dexametason sem byrjunarskammt, sem síðan er minnkaður smám saman og meðferð hætt 10 dögum síðar.<sup>14-16</sup> Einnig sýndi nýleg rannsókn að enn lægri skammtar (0,05 mg/kg/sólarhring) minnka súrefnisþörf og þörf fyrir öndunarvérameðferð hjá fyrirburum, án þess að hafa sýnilegar aukaverkanir í för með sér.<sup>10</sup>

Umræðan um hugsanleg skaðleg áhrif barkstera á þroska fyrirbura virðist hafa haft áhrif á notkun þeirra hér á landi, því árin 2003 og 2004 fékk enginn fyrirburi stera í æð við erfiðum lungnasjúkdómi og þegar sú meðferð var hafin að nýju, var færri börnum gefið lyfið og lægri skammtar notaðir en áður. Þetta er í samræmi við erlendar rannsóknir, sem sýnt hafa fram á minni notkun barkstera hjá fyrirburum í kjölfar ályktana bandarísku og kanadíska barnalæknafélaganna árið 2002.<sup>16,17</sup> Árin 2005-2014 fengu að meðaltali 6,4% allra fyrirbura á vökudeildinni sem voru <1500 g við fæðingu barkstera í æð við erfiðum lungnasjúkdómi og 15,5% þeirra sem voru <1000 g við fæðingu. Upphafsskammtur dexametasón á sama tímabili var að meðaltali 0,2 mg/kg/sólarhring.

Erlendar rannsóknir benda til þess að aukaverkanir af sterameðferð í æð séu meiri ef meðferð hefst fyrir 7 daga aldur.<sup>7</sup> Í okkar rannsókn hófst meðferðin í öllum tilvikum eftir að barnið var orðið vikugamalt.

Ekki reyndist marktækur munur á tíðni hugsanlegra aukaverkana milli barnanna sem fengu eingöngu innúðastera og viðmiða þeirra. Öll börnin fengu budesonide (Pulmicort®) og var upphafsskammtur lyfsins í flestum tilvikum 1000 µg á dag, sem er í samræmi við skammta notaða í erlendum rannsóknum.<sup>18</sup>

#### Styrkleikar og takmarkanir rannsókna

Helstu styrkleikar rannsóknarinnar eru að hún nær til heillar þjóðar, þar sem öll börnin voru meðhöndluð á sömu deildinni, auk þess sem hún nær yfir tiltölulega langt tímabil (15 ár), sem gefur yfirlit yfir þróun þessarar meðferðar hér á landi. Hins vegar er rannsóknin afturskyggn og skráning upplýsinga því ekki eins ítarleg og nákvæm eins og ef um framskyggnu rannsókn hefði verið að ræða.

Vel þekkt er að stúlkur sem fæddar eru fyrir tímann verða ekki eins veikar og drengir og lífslíkur þeirra eru betri. Æskilegt hefði verið að para börnin milli meðferðar- og viðmiðunarhópa á kyni en vegna fárra einstaklinga í úrtaki reyndist það ekki hægt.

Við mat á hugsanlegum áhrifum sterameðferðar á þroska barnanna var kannað hvort þau hefðu greinst með heilalömun. Nákvæmara hefði verið að nota jafnframt aðra nálgun, svo sem Bayley-þroskamát, en ekki var byrjað að gera slíkt mat á fyrirburum á Barnaspítalanum fyrr en undir lok rannsóknartímabilsins. Vegna þessa og þess að úrtakið er frekar lítið, teljum við að ekki sé rétt að draga ályktanir um langtímaáhrif stera á þroska fyrirbura út frá þessari rannsókn.

## Lokaorð

Rannsókn þessi leiddi í ljós að gjöf barkstera í æð dregur marktækt úr súrefnisþörf fyrirbura með erfiðan lungnasjúkdóm fyrstu dagana eftir að meðferð hefst og minnkar jafnframt þörf þeirra fyrir öndunarvérameðferð, án verulegra aukaverkana. Eina marktæka aukaverkunin sem fram kom var tímabundin skerðing á þyngdaraukningu barnanna. Teljum við því að til greina komi, undir sérstökum kringumstæðum, að gefa fyrirburum með erfið-

an lungnasjúkdóm barkstera í æð. Leggjum við til að það sé aðeins gert ef sýnt er að ekki takist að ná börnunum af öndunarvél nema gripið sé til þessarar meðferðar. Steragjöf á úðaformi virðist einnig draga úr súrefnisþörf barnanna án merkjanlegra aukaverkana. Því kemur einnig til greina að gefa fyrirburum stera á úðaformi undir vissum kringumstæðum, svo sem til að koma í veg fyrir að börn með vaxandi súrefnisþörf þurfi á öndunarvérameðferð að halda.

## Heimildir

- Wert S. Normal and abnormal structural development of the lung. In: Polin RA FW, Abam SH, editor. Fetal and neonatal physiology. Saunders, Philadelphia 2004: 783-801.
- Clark RH, Gerstmann DR, Jobe AH, Moffitt ST, Slutsky AS, Yoder BA. Lung injury in neonates: causes, strategies for prevention, and long-term consequences. *J Pediatr* 2001; 139: 478-86.
- Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Resp Crit Care Med* 2001; 163: 1723-9.
- Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med* 2007; 357: 1946-55.
- Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Late (> 7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Datab Syst Rev* 2014; 5: Cd001145.
- Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Pediatrics* 2002; 109: 330-8.
- Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Datab Syst Rev* 2014; 5: Cd001146.
- Bassler D, Plavka R, Shinwell ES, Hallman M, Jarreau PH, Carnielli V, et al. Early Inhaled Budesonide for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia. *N Engl J Med* 2015; 373: 1497-506.
- Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Dexamethasone treatment after the first week of life for bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review. *Neonatology* 2010; 98: 289-96.
- Yates HL, Newell SJ. Minidex: very low dose dexamethasone (0.05 mg/kg/day) in chronic lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011; 96: F190-4.
- Cole CH, Colton T, Shah BL, Abbasi S, MacKinnon BL, Demissie S, et al. Early inhaled glucocorticoid therapy to prevent bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1999; 340: 1005-10.
- Jonsson B, Eriksson M, Soder O, Broberger U, Lagercrantz H. Budesonide delivered by dosimetric jet nebulization to preterm very low birthweight infants at high risk for development of chronic lung disease. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)* 2000; 89: 1449-55.
- Jangaard KA, Stinson DA, Allen AC, Vincer MJ. Early prophylactic inhaled beclomethasone in infants less than 1250 g for the prevention of chronic lung disease. *Paediatr Child Health* 2002; 7: 13-9.
- Doyle LW, Davis PG, Morley CJ, McPhee A, Carlin JB. Outcome at 2 years of age of infants from the DART study: a multicenter, international, randomized, controlled trial of low-dose dexamethasone. *Pediatr* 2007; 119: 716-21.
- Doyle LW, Davis PG, Morley CJ, McPhee A, Carlin JB. Low-dose dexamethasone facilitates extubation among chronically ventilator-dependent infants: a multicenter, international, randomized, controlled trial. *Pediatr* 2006; 117: 75-83.
- Jefferies AL, Canadian Paediatric Society F, Newborn C. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Paediatr Child Health* 2012; 17: 573.
- Walsh MC, Yao Q, Horbar JD, Carpenter JH, Lee SK, Ohlsson A. Changes in the use of postnatal steroids for bronchopulmonary dysplasia in 3 large neonatal networks. *Pediatr*. 2006; 118: e1328-35.
- Pantalitschka T, Poets CF. Inhaled drugs for the prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric Pulmonol* 2006; 41: 703-8.

## ENGLISH SUMMARY

## Postnatal corticosteroids in preterm infants with immature lung disease

Erna Hinriksdóttir<sup>1</sup>, Hrólfur Brynjásson<sup>2</sup>, Þórður Þórkelsson<sup>1,2</sup>

**Introduction:** Corticosteroids have been used in preterm infants with immature lungs to decrease their need for supplemental oxygen and mechanical ventilation. Whether the benefits of the treatment outweigh possible adverse effects remains controversial. The main objective of the study was to evaluate the effects of intravenous and inhalation corticosteroids on preterm infants' need for supplemental oxygen and mechanical ventilation and potential adverse effects.

**Material and methods:** This was a retrospective cohort study on preterm infants at the Neonatal Intensive Care Unit of Children's Hospital Iceland, born between 2000-2014 and treated with intravenous (n=28) or inhalation (n=30) corticosteroids for immature lung disease. For each infant receiving steroids one infant who did not receive steroids was selected as control, matched on gestational age.

**Results:** There was a significant decrease in the need for supplement-

ental oxygen following intravenous and inhalation corticosteroids administration, and a significant decrease in the need for mechanical ventilation following intravenous corticosteroids administration, but not in controls. Infants receiving intravenous corticosteroids gained significantly less weight than controls during treatment, but no significant difference in weight between groups was found at 35 weeks postmenstrual age, or in other possible adverse effects such as the prevalence of cerebral palsy.

**Conclusion:** Intravenous and inhalation corticosteroids decrease the need for supplemental oxygen in preterm infants with immature lung disease and intravenous steroids facilitate earlier weaning from mechanical ventilation, without significant adverse effects. Therefore, it seems justifiable in selected cases to use corticosteroids in treatment of preterm infants with severe immature lung disease.

<sup>1</sup>University of Iceland, Faculty of Medicine, <sup>2</sup>Children's Hospital Iceland.

Key words: Corticosteroids, preterm infants, chronic lung disease, mechanical ventilation.

Correspondence: Þórður Þórkelsson, [thordth@landspitali.is](mailto:thordth@landspitali.is)