

Carl Lindgren, med dr, överläkare, neonatalsektionen, barn- och ungdomskliniken och barn- och ungdomshabiliteringen, Centralsjukhuset, Karlstad
(carl.lindgren@liv.se)

USA-kongress om »hot topics in neonatology«

Men fortfarande används onödiga, ibland skadliga, behandlingsformer

II År 2000, som av andra skäl än medicinska fått status av »annus mirabilis«, betecknades av Barbara Schmidt från McMaster University i Hamilton, Kanada, som ett »annus terribilis for neonatologists«. Alan Jobe, från Children's Hospital i Cincinnati, påpekade att under detta år distribuerades kortikosteroider likt »unguided missiles« på våra nyföddhetsavdelningar. Han påminde också om att trots all den högteknologiserade vård som det prematura barnet erhåller korrelerar den långsiktiga prognosen inte med någon av den myriad av bokstavsdiagnoser (RDS, IVH, PDA, BPD, NEC etc) vi kan påverka. Den långsiktiga prognosen har i stället i huvudsak visat sig avhängig av faktorer som föräldrarnas utbildningsnivå, social tillhörighet och stabila familjerelationer, faktorer som vi kliniker i mycket liten utsträckning kan ha inflytande över [1, 2].

Behandling utan värde?

Historien har upprepade gånger visat att vissa behandlingsformer inom neonatologin inte bara är onödiga och overksamma, utan i vissa fall direkt skadliga. Silberman [3] delade 1980 in behandling i följande tre grupper:

- Those which led to sound practice;
- Those which led to disaster;
- Those which misled into fruitless byways.

Med en sannolikhet gränsande till visshet förekommer även idag verkningslösa och/eller potentiellt skadliga behandlingsformer. En grannliga uppgift är att identifiera de som man, i bästa fall, kommer att småle åt om tio år. Deltagarna hade före mötet ombetts att sända in sin personliga uppfattning om vilka behandlingsmetoder som fortfarande är i bruk men som samtidigt allmänt anses vara av tvivelaktigt värde. Ur alla svar plockade man ut 100 stycken. Bland dem högst på listan för »useless therapies, obviously still being used« återfanns:

- Farmakologisk behandling av gastroesofageal reflux;
- Postnatala steroider (tidigt eller sent insatt/hög eller låg dos);
- Återupplivning av barn med en gestationsålder mindre än 22 veckor;
- Profylaktisk fototerapi;
- Hemmonitorering/apnéalarm.

SAMMANFATTAT

Hot Topics in Neonatology, den årliga kongressen för neonatologer, hölls år 2000 i i Washington DC och samlade 1 500 neonatologer, av vilka en femtedel kom från länder utanför Nordamerika.

Huvudämnen för årets konferens var värdelösa (?) – men pågående – behandlingsformer, metylxantiner och apné, neonatal dermatologi, profylaktisk behandling med indometacin och det prematura barnets sensoroneuronala utveckling.

Metylxantiner och apné

Den tvivelaktiga nyttan av metylxantiner som behandling mot apné under nyföddhetsperioden belystes av Barbara Schmidt och Richard Martin från Rainbow Babies' and Children's Hospital i Cleveland. Farmakologisk behandling av apné med metylxantiner har använts sedan mitten av 1970-talet. Det är idag ett av de mest förskrivna preparaten på neonatalavdelningarna och har till följd av detta fått status av »vitamin-T«. Detta trots att man vid ett National Institutes of Health-symposium om neonatal apné har fastslagit att det inte finns några vetenskapliga bevis för att apné per se leder till en ökad morbiditet [4]. Ett antal randomiserade, kontrollerade studier (RCT) har visat att metylxantiner reducerar antalet apnéer och minskar behovet av assisterad ventilation, men har inte visat någon lägre förekomst av hypoxemi.

Metylxantin är en adenosin A1- och A2a-receptorantagonist. Adenosin är neuroprotektivt under ischemi, och tillförsel av metylxantiner har i djurförsök vistat sig kunna aggrava ischemisk hjärnskada [5]. Således kan man inte utesluta att metylxantiner kan förvärra hypoxisk vävnadsskada i nyföddhetsperioden. Barbara Schmidt hävdade att bruket av metylxantiner har vunnit insteg som en standardbehandling mot apné, trots avsaknad av adekvat evaluering av dess effekter på kort eller lång sikt. Hon ansåg en RCT med långsiktig uppföljning vara påkallad för att avgöra om metylxantiner

som behandling mot apné är »god medicin, katastrof eller ett fruktlöst sidospår« [3].

Richard Martin påminde om det oklara sambandet mellan gastroesofageal reflux och apné och ansåg att det inte förelåg något samband orsak-verkan mellan gastroesofageal reflux och apné efter neonatalperioden. Vid samtidig registrering av andningsrörelser, hjärtfrekvens, syrgasmättnad och esofagealt pH har det nyligen dokumenterats dels att <10 procent av episoder med pH-verifierad gastroesofageal reflux var associerade med apné, dels att gastroesofageal reflux alltid föregicks av en apné som antingen var obstruktiv eller »mixed« men aldrig central [6].

Neonatal dermatologi

Steven Hoath från Children's Hospital i Cincinnati redogjorde för samspelet mellan olika epiteliala ytor hos fostret, och relaterade det till en funktionell enhet. Huvudfrågan var: Hur kan fostret utveckla funktionellt fulländade epiteliala barriärer trots att det är omgivet av vatten? Steven Hoath menade att man för att svara på detta borde ägna ett större intresse åt vernix caseosa, »the yuckie stuff we clear the baby from after birth, so they look nice and pink«, än vad som åtminstone sker i USA.

Nyckelfaktorn i det föreslagna samspelet mellan olika epiteliala ytor angavs vara binjurehormonet dehydroepiandrosteron (DHEA), som stimulerar talgkörtlarna att producera vernix, som sedan följer hårfollikeln upp till ytan av stratum corneum och bildar ett lager av mobilt stratum corneum. DHEA är i sin tur beroende av adrenokortikotropin, som frisätts från hypofysen genom påverkan av »corticotropin releasing factor« (CRF) från både placenta och hypotalamus. DHEA har också en negativ »feedback-loop« på CRF-frisättning från placenta. Vernixlagret förändrar den transepidermala vattengradienten, vilket underlättar förhorningen av epidermis. Samtidigt sker en lungmognad med produktion av surfaktant i lungans typ 2-celler.

Experimentellt har visats att surfaktant, som successivt ökar sin koncentration i fostervattnet under graviditeten, emulsifierar vernix, vilket i tillägg till surfaktant ytterligare ökar fostervattnets turbiditet [7]. Fostret sväljer rikliga mängder av vernix- och surfaktanttillblandat fostervatten, vilket stimulerar den fetala tarmen till mognad och förmåga till senare absorption av näringsämnen. Således skulle mekonium utgöras inte endast av deskvamerade epitelceller utan även av degraderad vernix. Vernix innehåller höga koncentrationer av kväverika aminosyror som glutamin och asparagin, vilka har en trofisk effekt på tarmslemhinnan [8]. Sålunda råder ett samspel mellan epitel och epiteliala produkter från lunga, hud och tarm, med DHEA som dirigent.

Neonatal Skin Care Study

William Edwards från Dartmouth-Hitchcock Medical Center i Lebanon, New Hampshire, rapporterade om den nyligen avslutade Neonatal Skin Care Study, även kallad Aquaphor-studien. Bakgrunden till denna internationella multicenterstudie var den uppmärksammade artikeln av Nopper och medarbetare [9], som antydde att behandling med fuktbevarande salva inte bara accelererar utvecklingen av en funktionell hudbarriär med en lägre transepidermal vattenförlust utan även resulterar i en lägre förekomst av såväl dermatit som axillär bakteriekolonisation med, följaktligen, mindre risk för nosokomial infektion.

The Neonatal Skin Care Study är utformad som en RCT och omfattar 1 206 barn med födelsevikt mellan 501 och 1 000 gram. Barnen behandlades inom 48 timmar efter födelsen med den mjukgörande krämen Aquaphor två gånger dagligen till 14 dagars postnatal ålder. Kontrollerna utgjordes

av barn som erhöll »routine skin care«. Primära mått var mortalitet och förekomst av nosokomial sepsis under de första 28 dagarna. Preliminära data har inte kunnat påvisa någon positiv effekt i form lägre mortalitet eller, i motsats till Noppers studie, minskad förekomst av nosokomiala infektioner i den behandlade gruppen. Snarare fann man en signifikant ökad förekomst av nosokomial sepsis (koagulasnegativa stafylokokker) bland de minsta barnen (501–750 gram) i den behandlade gruppen. Mjukgörande salva kan således ej rekommenderas generellt men, påpekades från auditoriet, kanske vernix i framtiden skulle kunna erbjuda en alternativ behandling.

Profylaktisk behandling med indometacin

De preliminära resultaten från den s k TIPP-studien (International Randomized Placebo-Controlled Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterm Infants) presenterades av Barbara Schmidt. Syftet med studien är att ta reda på om profylaktiskt given indometacin förbättrar överlevnad utan neurologiska och neurosensoriska funktionsnedsättningar hos barn med födelsevikt <1 000 gram. Det är sedan tidigare dokumenterat att indometacin minskar förekomsten av öppetstående ductus arteriosus (PDA) och intraventrikulära blödningar (IVH). Den eventuella effekten av profylaktiskt given indometacin på långsiktig neurologisk och neurosensorisk utveckling är dock inte känd.

Drygt 1 200 barn behövde rekryteras för att man med statistisk säkerhet (α 0,05; β 0,2) skulle kunna påvisa en 25-procentig sänkning av relativ risk. Behandlingsgruppen fick tre doser indometacin (0,1 mg/kg/dos) med 24 timmars intervall, kontrollgruppen fick fysiologiskt koksalt. Förekomsten av PDA var 24 procent i den behandlade gruppen, 50 procent i kontrollgruppen ($P < 0,00001$). Förekomsten av IVH-grad 3 och 4 enligt Papile [10] var 9,1 procent i behandlingsgruppen, 13 procent i kontrollgruppen ($P < 0,05$).

Vid uppföljning vid 18 månaders korrigerad ålder var den kombinerade förekomsten av dödsfall, överlevande med cerebral pares, mental retardation (MDI <70), hörselnedsättning och blindhet 47 procent i behandlingsgruppen, 46 procent kontrollgruppen ($P = 0,61$). Mortalitet före 18 månaders korrigerad ålder var 21 procent i behandlingsgruppen, 19 procent i kontrollgruppen ($P = 0,27$).

Man måste således konstatera att överlevnad utan förekomst av neurologisk och/eller neurosensorisk funktionsnedsättning inte förbättrades med profylaktisk behandling med indometacin för denna grupp barn. Dessutom måste 100 barn behandlas »i onödan« för att förhindra 20 fall av PDA och fem fall av IVH grad 3–4. Indometacin är inte utan biverkningar, och dess relation till utveckling av nekrotiserande enterokolit och prematuritetsretinopati är fortfarande föremål för diskussion [11]. Från auditoriet hävdades »att ge ett stort antal barn ett preparat med liten risk för biverkningar kan vara värre än att ge ett litet antal barn farmaka med hög risk för biverkningar«. Man ansåg också att »det enda sättet att minska IVH är att minska antalet IVF (in vitro-fertilisering)«.

Prematuritet och sensoneuronal utveckling

En elegant sammanfattning av den sensoneuronala utvecklingen hos det prematura barnet gjordes av Stanley Graven från University of South Florida i Tampa. Han påminde om att ehuru utvecklingen av centrala nervsystemet är genetiskt programmerad kan dessa processer blockeras genom en rad mekanismer som beror på effekter av toxiner, läkemedel, nutritionella bristtillstånd eller fysiska skador. Samtidigt som neuronens migration från germinalmatrix ut mot kortext är genetiskt styrd rör sig neuronerna i relation till andra neuron i enlighet med den stimulering de mottar från omgivande nerv-

Annons

Annons

vävnad. Överstimulering av det neurosensoriska nätverket leder till förändring av detta cellsamtal, frånvaro av rätt stimulering vid rätt tidpunkt leder till suboptimal utveckling och differentiering. För utvecklingen av varje specifik process måste kedjan av tidigare utvecklingssteg ha skett på rätt sätt och i rätt ordning. Neurobiologisk utveckling hoppar inte över några steg.

Mycket i denna sekventiella utveckling påverkas av prematuriteten i sig och av den vård som ges på neonatalavdelningen. Många förändringar i det neurosensoriska nätverket kan inte reverseras, trots den prematura hjärnans remarkabla plasticitet, och kan få till följd att individen blir »premature for life«. Vi vet dessutom idag ytterst lite om den eventuella morbiditet som den allt större gruppen av gravt prematura barn kommer att uppvisa i vuxen ålder. Det vore kanske mer fruktbart, menade Alan Jobe, att ställa sig frågan hur det kommer sig att så många barn faktiskt blir friska och välmående än att söka orsaken till att andra får bestående funktionsnedsättningar. Detta uttalande manar till eftertanke i en tid när utvecklingen inom neonatologi går mot alltmer aktiva insatser för barn som föds efter allt kortare graviditetstid.

Referenser

1. Gross S, Mettelman B, Dye T, Slagle T. Impact of family structure and stability on academic outcome in preterm children at 10 years of age. *J Pediatr*. Under publ.
2. Robertson CM, Etches PC, Goldson E, Kyle JM. Eight-year school performance, neurodevelopmental and growth outcome of neonates with bronchopulmonary dysplasia: a comparative study. *Pediatrics* 1992;89:365-72.
3. Silberman WA. Retrolental fibroplasia: a modern parable. New York: Gunne & Stratton Inc; 1980 p.85.
4. National Institutes of Health Consensus Development Panel on Infantile Apnea and Home Monitoring. Consensus statement. *Pediatrics* 1987;79:292-9.
5. Dux E, Fastbom J, Ungerstedt U, Rudolphi K, Fredholm BB. Protective effect of adenosine and a novel xanthinderivate propentofyllin on the cell damage after bilateral carotid occlusion in the gerbil hippocampus. *Brain Res* 1990;516:248-56.
6. Arad-Cohen N, Cohen A, Tirosh E. The relationship between gastroesophageal reflux and apnea in infants. *J Pediatr* 2000;137:321-6.
7. Narendran V, Pickwens W, Wickett R, Hoath SS. Interaction between pulmonary surfactant and vernix: A potential mechanism for induction of amniotic fluid turbidity. *Pediatr Res* 2000;48:120-4.
8. Buchman AL. Glutamine: is it a conditionally required nutrient for the human gastrointestinal system? *J Am Coll Nutr* 1996;15:199-205.
9. Nopper AJ, Horii KA, Sookdeo-Drost S, Wang TH, Maancini AJ. Topical ointment therapy benefits premature infants. *J Pediatr* 1996;128:660-9.
10. Papile LA, Munsic-Bruno G, Schaefer A. Relationship of cerebral intraventricular hemorrhage and early childhood neurologic handicaps. *J Pediatr* 1983;103(2):273-7.
11. Fowlie P. In: The Cochrane Library, issue 3, 1997. Oxford Update Software.

Särtryck

Läkartidningen

Det stillasittande liv som präglar alltför många i de rika nationerna har negativa följder för hälsan. Fetma har blivit en folksjukdom, benskörhet blir allt vanligare och hjärt-kärlsystemet "åldras" snabbare än nödvändigt. Motion på recept är ofta en bra medicin.

Det är bakgrunden till den serie på 24 artiklar som Läkartidningen samlat i särtrycket av serien "Människan i rörelse". Den har tagits fram i samarbete med Svensk idrottsmedicinsk förening med syftet att redovisa de praktiskt viktiga erfarenheter och kurskaper som är av värde i läkarens vardagsarbete med inaktiva patienter, med motionärer som fått besvär av träningen, med astmatiker och gravida som undrar om de kan fortsätta motionera eller tävla. Här får läkaren hjälp att besvara de vanliga frågor som patienter ställer om motion och träningskador, och serien tar också upp de långsiktiga följderna samt etiska kontroverser kring idrott och idrottsmedicin.

Priset är 150 kronor.

Människan i rörelse



Beställer härmed.....ex
av "Människan i rörelse"

.....
namn

.....
adress

.....
postnummer

.....
postadress

Insändes till Läkartidningen
Box 5603
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
innehåller värdefulla hälsotips