

## Profylaktisk ductusbehandling med indometacin ger inte bättre långtidsprognos

II Profylaktisk ductusbehandling med indometacin till barn med födelsevikt under 1 000 gram ger mindre ductusproblem utan att ge långtidsvinster i termer av mortalitet eller neurologiska skador, enligt den nyligen publicerade multicenterstudien »Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms«, TIPP [1].

Öppetstående ductus arteriosus (PDA) är ett vanligt kliniskt problem vid extrem underburenhet och är associerat till flera neonatala komplikationer som stora hjärnblödningar och bronkopulmonell dysplasi. Istället för att agera först när barnet har en klart påverkad hemodynamik finns möjlighet att ge »ductusprofylax«, d v s tidig lågdosbehandling med indometacin till en identifierad högriskgrupp. Indometacinprofylax till barn med födelsevikter mellan 600 och 1 250 gram kan minska risken för stora hjärnblödningar [Ment LR, et al. *Pediatrics* 1994;93(4):543-50].

En farhåga i sammanhanget, och trolig anledning till att svenska neonatologer inte anammat denna strategi, är att indometacin i sig har negativa effekter på systemcirkulation. För hjärnans del skulle detta kunna öka risken för iskemiska skador, även om detta inte har bekräftats av kliniska studier. Å andra sidan har inte heller några övertygande långtidsvinster kunnat påvisas [Ment LR, et al. *Pediatrics* 2000;105(3Pt1):485-91].

Den aktuella studien ger ytterligare stöd för att indometacinprofylax inte påverkar långtidsprognosen även om det finns korttidsvinster att hämta hem.

TIPP-studien inkluderade 1 202 barn med födelsevikt mellan 500 och 999

gram, vårdade vid neonatalavdelningar i Kanada, USA, Nya Zeeland, Australien och Hong Kong. Barnen randomiserades till indometacin (0,1 mg indometacin per kilo) eller placebo. Tre doser med 24 timmars mellanrum gavs med start före sex timmars ålder.

Som förväntat gav indometacin klart mindre ductusproblem jämfört med placebo. Barn som fått indometacin hade lägre PDA-incidens (24 mot 50 procent), färre fick terapeutisk indometacinbehandling (17 mot 46 procent) och färre genomgick kirurgisk ductuslutning (7 mot 12 procent). Jämfört med placebogruppen drabbades också färre i indometacingruppen av stora hjärnblödningar av grad 3-4 eller periventriculär leukomalaci (9 mot 13 procent).

Däremot fann forskarna inga långtidsvinster med den tidiga indometacinbehandling. Mortaliteten var densamma i båda grupperna (21 mot 19 procent) liksom incidenserna av cerebral pares och utvecklingsförsening (12 mot 12 procent respektive 27 mot 26 procent).

TIPP-studien bekräftar att tidig indometacinbehandling minskar behovet av både medicinsk och kirurgisk slutning av PDA senare under vårdtiden. Däremot bör ductusprofylax inte ges med förhoppningen att långtidsprognosen förbättras för denna patientgrupp, menar forskargruppen bakom studien.

### Kommentar

TIPP-studien reser en rad frågor. Är korttidsvinsterna med ductusprofylax tillräckligt små för att konceptet kan förkastas i sin helhet? Går det att selektera fram en bättre definierad målgrupp, inte

bara baserad på födelsevikt? Maskeras en eventuell positiv effekt av att indometacin har negativa effekter på cerebral perfusion? Kan ductusprofylax med ibuprofen som inte försämrar systemcirkulationen ge positiva långtidseffekter?

Personligen förespråkar jag inte indometacinprofylax vid extrem underburenhet dels då långtidsvinsterna redan tidigare varit tveksamma, dels på grund av läkemedlets biverkningar. Å andra sidan anser jag att ductusdiagnostik och -behandling bör ske redan under de första levnadsdagarna för att undvika att den tidiga pulmonella problematiken kompliceras ytterligare av en överbelastad lungcirkulation. Detta gäller särskilt underburna barn som kräver respiratorbehandling. En tilltalande strategi är att göra en ekokardiografisk undersökning redan första levnadsdygnet och besluta om behandling efter detta, s k »targeted early closure« [Nick Evans pers medd, <http://www.cs.nsw.gov.au/rpa/neonatal/html/newprot/newpda.htm>].

Värt att nämna i detta sammanhang är också den starka kopplingen mellan PDA och neonatala infektioner. God infektionskontroll på en neonatalavdelning skulle kunna betecknas som ductusprofylax i en vidare bemärkelse [Gonzalez A, et al. *J Pediatr* 1996;128(4):470-8].

**Stefan Johansson**

*stefan.johansson@ks.se*

*Schmidt B, et al. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants.*

*N Engl J Med 2001;344:1966-72.*

## Inga sena effekter hos barn med feberkramp efter vaccination

II Vaccination mot difteri, tetanus och pertussis (DTP) samt mässling, parotit och röda hund (MPR) kan orsaka feberkramp. Avsikten med den aktuella studien var att analysera ett tillräckligt stort barnantal för att exakt kunna avgöra risken för feberkramp vid respektive vaccination. Man ville också veta om feberkramp efter vaccination medför ökad risk för långsiktiga neurologiska störningar jämfört med feberkramp utan relation till vaccination. (I denna amerikanska studie gavs helcellvaccin mot pertussis, vilket normalt inte används i Sverige.)

Journaler avseende barn med feber-

kramp och annan krampsjukdom från fyra stora hälsovårdsområden i USA granskades. Det totala underlaget var 680 000 barn, varav 340 000 erhölet DTP och 137 000 MPR. Risken för vaccinerade barn att få kramp beräknades i relation till matchade kontroller, som inte vaccinerats inom 30 dagar.

**Ingen vaccination medförde** ökad risk för annan typ av krampsjukdom än feberkramp. Sådan uppträdde under vaccinationsdagen efter DTP (relativ risk 5,70; 95 procents konfidensintervall 1,98-16,42) och 8-14 dagar efter vaccination med MPR (relativ risk 2,83; 95 procents

konfidensintervall 1,44-5,55). DTP beräknades orsaka 6-9 och MPR 25-34 tillfällen av feberkramp/100 000 barn. Feberkramp efter vaccination medförde ingen påvisbar, ökad risk för epilepsi, förnyade kramper eller andra neurologiska störningar jämfört med feberkramp utan relation till vaccination.

**Annika Linde**

*Annika.Linde@smi.ki.se*

*Barlow WE, et al. The risk of seizures after receipt of whole cell pertussis or measles, mumps and rubella vaccine.*

*N Engl J Med 2001;345:656-61.*