



UiT Norges arktiske universitet

Det Helsevitenskapelige Fakultet

**Lungesykdom hos barn født før uke 32, behandlet ved Nyfødt Intensivseksjonen,
Universitetssykehuset Nord-Norge, i perioden 2009-2018
- en populasjonsbasert studie**

Håkon Edvardsen, Veileder: Prof. Claus Klingenberg PhD, M.D.

Masteroppgave i medisin (MED-3950), Juni 2021/Kull 2016

Forord

Masteroppgavens hensikt er å kartlegge omfanget av lungesykdom hos barn født før 32. svangerskapsuke ved første innleggelse Nyfødt Intensivseksjonen UNN Tromsø. Videre er oppgaven et kvalitetsprosjekt som gjennomgår den respirasjonsstøttende behandlingen gitt til disse barna.

På utveksling til Aarhus universitet fikk jeg under pediatripraksis mitt første møte med nyfødtmedisin. Jeg ble fascinert over den grensesprengende behandlingen som gis til de aller minste blant oss, og den moderne medisinen evne til å gjøre liv mulig. Da jeg kom tilbake til Tromsø ønsket jeg å lære mer om fagfeltet. Derfor kontaktet jeg overlege Claus Klingenberg våren 2020 da tema for masteroppgave skulle velges, og vi ble enige om å få til et prosjekt på lungesykdom hos premature barn. Prosjektbeskrivelsen ble ferdigstilt våren 2020, innsamling av data foretatt høsten/vinteren 2020/2021, statistisk analyse og ferdigstilling av oppgaven ble gjennomført vinteren/våren 2021.

I oppgaven er journaldata fra 279 barn gjennomgått, der 268 barn oppfylte inklusjonskriteriene: gestasjonsalder (GA) < 32 uker ved fødsel, født mellom 01.01.2009-31.12.2018 og innlagt Nyfødt Intensiv UNN Tromsø innen 24 timer etter fødsel.

Det var ikke nødvendig å søke om midler til finansiering av prosjektet.

Jeg er takknemlig for samarbeidet med min veileder, Claus Klingenberg. Takk for stødig veiledning og tålmodighet. Videre vil jeg rette en tanke til hver enkelt pasient inkludert i studien som mange fikk en tøff start på livet. Helsepersonellet ved Nyfødt Intensiv fortjener all ære for deres innsats for de aller svakeste blant oss.

Tromsø 28.05.2021



Håkon Edvardsen

Innholdsfortegnelse

Forord.....	I
1 Sammenheng.....	IV
2 Forkortelser.....	V
3 Innledning.....	1
3.1 Bakgrunn.....	1
3.1.1 Definisjoner.....	1
3.1.2 Lungenes utvikling.....	1
3.1.3 Respiratorisk distress syndrom (RDS).....	2
3.1.4 Bronkopulmonal dysplasi (BPD).....	3
3.1.5 Pneumothorax.....	4
3.1.6 Vanligste behandlingstiltak ved lungesykdom hos premature.....	5
3.1.7 Kliniske scoringssystem av nyfødte barn.....	7
3.1.8 Neonatalprogrammet.....	7
3.2 Formål.....	7
4 Materiale og metode.....	8
4.1 Gjennomføring og studiedesign.....	8
4.2 Personvern.....	8
4.3 Datagrunnlag og studiepopulasjon.....	9
4.4 Variabler registrert og laget i SPSS.....	10
4.5 Presisering av variabler.....	11
4.6 Analyse og statistikk.....	12
5 Resultater.....	13
5.1 Bakgrunnsdata.....	13
5.2 Diagnoser.....	15
5.3 Respirasjonsstøttende behandling.....	17
5.4 Respiratorisk distress syndrom (RDS).....	19
5.5 Bronkopulmonal dysplasi (BPD).....	21
5.6 Pneumothorax.....	23
6 Diskusjon.....	24
6.1 Styrker og svakheter.....	29
6.2 Mulige implikasjoner av funnene.....	29
7 Konklusjon.....	30
Referanser:.....	31
Vedlegg.....	34
Sammenheng av kunnskapsevalueringer av artikler på referanselisten.....	36

Tabeller:

Tabell 1. Fordeling årstall født	13
Tabell 2. Fordeling GA født	13
Tabell 3. Fordeling fødselsvekt	14
Tabell 4. Vekst ved GA	14
Tabell 5. Karakteristika ved populasjonen	14
Tabell 6. RDS etter GA og årstall født	15
Tabell 7. BPD etter GA og årstall født	16
Tabell 8. Respirasjonsstøttende behandling	17
Tabell 9. Karakteristika RDS	19
Tabell 10. Respirasjonsstøttende behandling RDS	20
Tabell 11. Karakteristika BPD	21
Tabell 12. Respirasjonsstøttende behandling BPD	22
Tabell 13. Karakteristika pneumothorax inkludert drenbehandling	23

Figurer:

Figur 1. Fordeling årstall født	13
Figur 2. Fordeling GA født	13
Figur 3. Andel skrevet ut i live etter første innleggelse	15

1 Sammendrag

Bakgrunn: Fødsel før 32. svangerskapsuke medfører stor risiko for pulmonal morbiditet. Ved fødsel i en sårbar fase av lungeutviklingen er respirasjonsstøttende behandling nødvendig for å sikre overlevelse. Formålet med denne studien er å kartlegge forekomsten av de vanligste lungesykdømmene og den respirasjonsstøttende behandlingen hos barn født før uke 32.

Metode: Studien inkluderte alle barn født før uke 32 innlagt ved Nyfødt Intensiv Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN) Tromsø i perioden 01.01.09 – 31.12.18. Data angående svangerskap, fødsel, neonatalperiode diagnoser og behandling ble hentet ut fra Neonatalprogrammet og supplert med data fra pasientjournal. Statistiske analyser ble gjennomført i SPSS Statistics.

Resultater: Totalt ble 268 barn inkludert. Nittisyv av 268 (36,2 %) var født før uke 28 (ekstremt premature). Totalt 199/268 (74,3 %) fikk diagnosen respiratorisk distress syndrom (RDS) og 12/268 (4,5 %) pneumothorax. Sekstifem av 244 (26,6 %) overlevende utviklet bronkopulmonal dysplasi (BPD) ved 36 uker postmenstruell alder (PMA). Forekomsten av BPD var større blant ekstremt premature sammenlignet med barn født i uke 28-31 (meget premature) (61,8 % vs 10,7 %, $p < 0,001$). Det samme var tilfellet for RDS (91,7 % vs 64,5 %, $p < 0,001$). Tilnærmet alle barna ble behandlet med CPAP. Ekstremt premature hadde mer behov for alle former for pustestøtte sammenlignet med meget premature. Barna med BPD ble behandlet mer og lengre med respirator, lengre med CPAP og fikk hyppigere høyfrekvensventilering (HFV) sammenlignet med barn uten BPD. Totalt fikk 49/268 (18,3 %) og 36/65 (55,4 %) barn med BPD steroider postnatalt.

Konklusjon: Forekomst og behandling av lungesykdom hos barn født før uke 32 i denne studien følger samme tendenser som lignende studier, men med noe høyere forekomst av BPD blant ekstremt premature. For hele populasjonen ble det funnet høyere forbruk av postnatale steroider sammenlignet med lignende studier. Det bør rettes økt fokus på en felles forståelse av BPD-diagnosen.

2 Forkortelser

AGA	Appropriate for gestational age
BiPAP	Bi-level positivt luftveistrykk
BPD	Bronkopulmonal dysplasi
CPAP	Kontinuerlig positivt luftveistrukk
GA	Gestasjonsalder
HFNC	High-flow nasal canulae
HFV	High-frequency ventilation, oscillator
INSURE	Intubasjon-surfaktant-ekstubasjon
LGA	Large for gestational age
MIST	Minimal invasive surfactant therapy
NIV	Non-invasiv ventilasjonsstøtte
NO	Nitrogenoksid
PMA	Postmenstruell alder
RDS	Respiratorisk distress syndrom
SGA	Small for gestational age
UNN	Universitetssykehuset Nord-Norge

3 Innledning

3.1 Bakgrunn

Ekstrem prematur fødsel er assosiert med høy mortalitet og risiko for alvorlig morbiditet (1). I dag er det likevel mulig å gi barn født ned til 22.-23. svangerskapsuke muligheten til å vokse opp ved hjelp av avansert medisinsk behandling (2, 3). En amerikansk studie fant at forekomsten av alvorlig morbiditeten hos premature har vært fallende samtidig med gradvis bedring av den neonatale behandlingen med unntak av lungesykdommen bronkopulmonal dysplasi (BPD) (3). Barn født med gestasjonsalder (GA) 22 til 24 uker har betydelig risiko for død og funksjonsnedsettelse, men prognosen blir gradvis bedre ved fødsel etter GA 25 uker (4). Resultater fra en norsk studie gjennomført i 2017 viste at 29 % av barn født i GA 23 uker, 56 % i GA 24 uker, 84 % i GA 25 uker og hele 90 % født i GA 26 uker overlevde (1). Det er en felles forståelse i det norske perinatale fagmiljøet at nedre grense for å starte aktiv behandling av ekstremt premature barn er rundt GA 23 uker (5).

3.1.1 Definisjoner

En prematur fødsel er definert ved fødsel før 37. svangerskapsuke eller færre enn 259 dager siden første dag av kvinnens siste menstruasjon (6). Meget prematur fødsel er definert ved fødsel i uke 28+0 til 31+6, og ekstremt prematur fødsel ved fødsel før uke 28+0 (4).

Gestasjonsalder (GA) beregnes i antall uker fra kvinnens første dag i siste menstruasjon eller justert etter ultralydbestemmelse, og benyttes frem til fødsel. Postmenstruell alder (PMA) er summen av GA og barnets kronologiske alder etter fødsel (7). Ekstremt lav fødselsvekt defineres ved vekt under 1000 gram, meget lav fødselsvekt ved vekt under 1500 gram og lav fødselsvekt ved vekt under 2500 gram. Small for gestational age (SGA) er lav fødselsvekt for barnets aktuelle gestasjonsalder, definert ved fødselsvekt under 10-prosentilen eller andre steder 2 standarddeviasjoner under forventet vekt ved aktuell gestasjonsalder. Large for gestational age (LGA) defineres som høy fødselsvekt og appropriate for gestational age (AGA) som forventet fødselsvekt for gestasjonsalderen (6).

3.1.2 Lungenes utvikling

Lungenes organogenese initieres når fosteret er fra 22 til 25 dager (8). Utviklingen av respirasjonssystemet deles inn i fem perioder: embryonisk, pseudoglandulær, canaliculær, sakkulær og alveolær. Den embryoniske perioden strekker seg fra uke 3 til 7 av fosterlivet. I perioden initieres forgreningen av lungetreet. Den pseudoglandulære fasen strekker seg fra uke 6 til 16. I denne fasen foregår forgreningen av bronkier og dannelse av terminale

bronkioler. I den canaliculære perioden, fra uke 16 til 24, vil terminale bronkioler gi oppgav til respiratoriske bronkioler, som siden danner alveolære ganger med primære alveoler (8). I løpet av den canaliculære perioden er det tilstrekkelig med primære alveoler til at gassutveksling kan foregå, og en antar at gassutveksling er mulig fra uke 22 til 23 som følge av at lungevevet får begynnende vaskularisering (8, 9). Den sakkulære fasen strekker seg fra uke 24 til 38, og kjennetegnes av en betydelig økning av antallet primære alveoler. Dannelsen av type II pneumocytter foregår i denne fasen og det er denne typen celler som produserer surfaktant. Begynnende produksjon av surfaktant kan sees fra og med svangerskapsuke 22, men øker ikke betydelig før svangerskapsuke 34 (8, 9). Den alveolære fasen strekker seg fra uke 36 til barnet er rundt tre år. I denne fasen skjer den endelige utviklingen av lungene med dannelse av ekte alveoler som siden øker i antall med økt alder. Proliferasjon av nye alveoler kan foregå helt opp til ti års alder (9).

3.1.3 Respiratorisk distress syndrom (RDS)

Om lag 1 % av alle barn utvikler RDS og tilstanden rammer hyppigst premature (8, 10).

Forekomsten av RDS er inverst proporsjonalt relatert til gestasjonsalder, illustrert ved at minst 50 % av barn under GA 30 utvikler RDS, sammenlignet med 2 % av de mellom uke 35 og 36 (10). RDS forårsakes primært av mangel på surfaktant, og kalles derfor ofte en «surfaktant-mangel sykdom» (8). Surfaktant er en fosfolipid- og proteinholdig løsning som er nødvendig for å redusere overflatespenningen i lungenes alveoler. Surfaktant-mangel resulterer i kollaps av alveoler og redusert funksjonell residualkapasitet (FRC), som igjen reduseres lungenes compliance. Kollaps av alveoler fører til at blodet som sirkulerer i lungene passerer alveolen uten gassutveksling, noe som kan føre til en intrapulmonal shunt. En intrapulmonal shunt kan klinisk manifesteres med hypoksemi. Dersom hypoksemien leder til hypoksi med økt anaerob metabolisme kan metabolsk acidose bli resultatet. Dersom barnet har manglende evne til å kompensere vil det kunne bli hypotensivt, hypoksemisk og hyperkapnemisk (8).

Symptomer på RDS er takypné, inndragninger, grunting («stønnende respirasjon»), cyanose og blekhet ofte innen 4-6 timer etter fødsel (8). Klinisk bedring kan sees etter 72 timer, da produksjon av surfaktant kommer i gang hos noen. Ved auskultasjon kan det finnes redusert respirasjonslyd og knatrelyder som følge av at alveoler åpnes ved inspirasjon (8). Diagnosen P22.0 RDS gis dersom en av to følgende kriterier er oppfylt: «1. Alle premature barn < 32 uker som får surfaktant ut fra kliniske kriterier. Annen sykdom som mekoniums aspirasjon, lungehypoplasi eller sepsis/pneumoni skal utelukkes. 2. Premature barn < 37 uker med pustebesvær av varighet > 24 timer som medfører behov for ekstra O₂ > 24 timer + pustestøtte

(respirator, BiPAP, CPAP, HFNC) for å holde saturasjon > 90 %. Annen sykdom som mekoniumsaspirasjons, lungehypoplasi eller sepsis/pneumoni skal utelukkes» (11).

Å forhindre prematur fødsel er viktig i forebygging av RDS (8). Dersom fødselen ikke kan forhindres gis antenatale steroider via mor for å fremme modning av lungene, noe som reduserer forekomsten og alvorligheten av RDS (12). Steroidene modner lungene ved å stimulere til økt produksjon av type I og II pneumocytter, som igjen gir økt surfaktantproduksjon (8). Optimal effekt sees dersom steroidene gis minst 48 timer før fødselen, men positive effekter inntreffer allerede etter inntak få timer før fødsel (5, 12). Eksogent administrert surfaktant etter fødselen er viktig i forebygging og behandling av RDS (8). Profylaktisk terapi er når surfaktant gis innen de 30 første minuttene av barnets liv med formål om å forhindre utvikling av RDS. Ved livreddende («rescue») behandling gis surfaktant de første 12-24 timer etter fødsel når man ser at barnet har utviklet RDS og er så respiratorisk påvirket at man regner det som riktig å behandle med surfaktant, en relativt kostbar behandling (8). Ved oksygenbehandling bør man tilstrebe en saturasjon mellom 90 og 94 %, selv om det ideelle saturasjonsnivået foresatt er ukjent (13). I Europeiske retningslinjer for behandling av RDS anbefales CPAP og surfaktant direkte etter fødsel til alle barn i risiko for RDS (13). Respiratorbehandling anbefales dersom annen respirasjonsstøtte svikter. Tid på respirator bør reduseres til et minimum og avvenning startes når barnet er stabilt (13).

3.1.4 Bronkopulmonal dysplasi (BPD)

BPD, kronisk lungesykdom hos premature, defineres ved vedvarende behov for oksygen og/eller respirasjonsstøtte ved PMA 36 uker (2, 14). Forekomsten er høyest blant de ekstremt premature barna, illustrert av tall fra Norsk nyfødtnedisinsk kvalitetsregister som viste at 86 % av barn født før GA 27 uker utviklet BPD, mens 4 % utviklet BPD ved fødsel til GA 31 uker (2). Ekstremt lav fødselsvekt, mekanisk ventilasjonsstøtte og vedvarende oksygenbehandling er assosiert med utvikling av BPD (15).

BPD skyldes ekstrem lungeumodenhet kombinert med behandlingsindusert skade og inflammatorisk påvirkning på lungevevet (15). BPD oppstår hyppigst hos premature som har mottatt respiratorbehandling med overtrykksventilering som ledd i behandling av RDS (14). Overtrykksventilasjon virker som et mekanisk traume på den premature lungen ved at det gir såkalt «volutraume» som genererer cellulær skade ved at lungevevet strekkes til bristepunktet (14). Prematur fødsel og initiering av gassutveksling forstyrrer normal utvikling av alveoler og vaskulatur (15). Toksiske konsentrasjoner av oksygen er pekt på som en sannsynlig

bidragende årsak til BPD (14). Restriktiv bruk av oksygen kan muligens redusere forekomsten av BPD (16, 17). Prenatale intrauterine infeksjoner kan gjøre den umodne lungene sårbar for mekanisk og oksidativ skade, og øke risikoen for utvikling av BPD, men den direkte betydningen av dette er noe omdiskutert (14, 15). Vekstretardering og genetikk er også nevnt som faktorer som bidrar i patogenesen til BPD (14).

Ventilasjonsstrategi og saturasjonsmål ved oksygenterapi ser ut til å ha en spesiell betydning ved forebygging og behandling av BPD (14). Postnatale kortikosteroider og koffein benyttes også i behandlingen. Prenatale steroider og surfaktant øker overlevelsen til premature barn og gir mindre RDS, men ser ikke ut til å ha stor effekt for å redusere forekomsten av BPD (14). I tillegg til behov for langvarig ventilasjonsstøtte er dårligere psykomotorisk utvikling, redusert vekst og lengde, pulmonal hypertensjon, hyperreaktive lunger og redusert lungekapasitet langtidskonsekvenser av tilstanden (14).

Det pågår en diskusjon omkring den mest optimale definisjonen av BPD (14, 18). Det er flere som tar til ordet for å komme til enighet om en felles definisjon da dette vil styrke den felles forståelsen av tilstanden (19). Med dagens sprikende definisjon mellom land og sykehus kan forekomsten av BPD variere avhengig av hvilken definisjon som benyttes. En amerikansk studie fra 2019 studerte 18 definisjoner av BPD for å finne de mest optimale diagnostiske kriteriene for BPD (18). Den best egnede definisjonen som ble funnet kategoriserer alvorligheten av BPD ut fra type respirasjonsstøttende behandling ved PMA 36 uker, uavhengig av oksygentilskudd (18). Man foreslo følgende gradering av BPD:

- Grad 1 – behov for nasal cannulae ≤ 2 L/min,
- Grad 2 – behov for nasal cannulae > 2 L/min eller CPAP
- Grad 3 – behov for konvensjonell respirator/HFV

Denne definisjonen ble funnet å best predikere mortalitet eller alvorlig respiratorisk morbiditet ved 18-26 måneders alder (18).

3.1.5 Pneumothorax

Pneumothorax er en tilstand med lekkasje av luft til thoraxhulen, som i alvorlige tilfeller kan gi overtrykkspneumothorax med påvirkning av mediastinale strukturer (6). Oftest er pneumothorax hos nyfødte en komplikasjon til annen lungesykdom som RDS, mekoniumaspirasjon eller medfødte misdannelser (10). Pneumothorax kan oppstå spontant som følge av høyt transpulmonaltrykk eller sekundært til overtrykksventilasjon (10). Ekstrem prematuritet med umodne lunger og mangel på surfaktant og overtrykksventilasjon er

assosiert med økt risiko for utvikling av pneumothorax (11). I en studie av ekstremt premature ble pneumothorax diagnostisert hos 9,2 % i populasjonen (20). Disse hadde en mortalitet på 43 % sammenlignet med kontrollgruppen på 13 %. De siste årene har insidensen av pneumothorax gått ned, trolig som følge av aktiv behandling med surfaktant samt muligens mer skånsom respiratorbehandling (10).

Pneumothorax med liten utbredelse er ofte asymptomatisk (10). Ved større symptomgivende pneumothorax er funn ensidig nedsatt respirasjonslyd og eventuelt synlig oppklaring av lungene ved undersøkelse med kaldt fiberlyd. Ved trykkpneumothorax kan det klinisk utvikles bradykardi og dårlig hudsirkulasjon som følge av kompresjon av hjertet og mediastinum. Diagnosen kan stilles på bakgrunn av klinisk bilde, men røntgen er gullstandard (11). En studie har vist at ultralyd har god nøyaktighet for diagnostikk av alvorlig pneumothorax hos nyfødte (21). Symptomatisk pneumothorax behandles ved å redusere luften i thoraxhulen, noe som gjøres ved aspirasjon av luft/nødtorakocentese eller innsetting av thoraxdren, i tillegg til optimal respiratorbehandling (11). Dersom pneumothorax ikke er symptomgivende kan man ha en avventende holdning til aktiv behandling (22).

3.1.6 Vanligste behandlingstiltak ved lungesykdom hos premature

Surfaktant gis vanligvis endotrakealt slik at det fordeler seg homogent i lungetrete (10). Eksogent surfaktant virker ved å redusere alveolenes overflatespenning slik at lungevolumet og dermed oksygeneringen blir større. I tillegg tas surfaktant opp av type II pneumocytter noe som i sin tur kan stimulere til økt surfaktantproduksjon (10). Surfaktant kan gis i tuben hos barn som er intubert eller ved såkalt minimally invasive surfactant therapy (MIST) eller INSURE-prosedyre til barn på CPAP, som handler om at man intuberer (IN), gir surfaktant (SUR) ned i lungene og ekstuberer (E) kort tid etterpå. Hos ekstremt premature på respirator gis oftest to doser surfaktant (11).

Respiratorbehandling er uvurderlig i behandlingen av premature med respirasjonssvikt (13). Barn uten tilstrekkelig egenrespirasjon etter fødsel legges på respirator (11). Formålet med respiratorbehandling er å sikre tilstrekkelig ventilasjon og akseptable blodgasser uten å forårsake skade på lungene, og derfor er optimalisering av tidalvolum essensielt (13). Dagens respiratorer har sensorer som kan måle mengden luft som barnet ventileres med slik at lungens tidalvolum reguleres nøyaktig. Et paradoks ved respiratorbehandlingen er at den er helt nødvendig samtidig som den kan påføre lungene skade, såkalt ventilator induced lung injury (VILI). Atelektotraume, volutraume, og toksiske konsentrasjoner av oksygen er mekanismer

for VILI (11). Atelektotraume er skade som følge av gjentatt kollaps og åpning av luftveier og alveoler. Volutraume handler om overdistensjon av luftveiene ved høye tidalvolum. På bakgrunn av disse skademekanismene bør respiratorbehandlingen fokusere på å åpne opp lungene, holde dem åpne og siden unngå overdistensjon (11). Dette kan gjøres ved bruk av lave tidalvolum for å redusere volutraume. Bruk av positive end expiratory pressure (PEEP) kan redusere atelektotraume ved å øke trykket intraalveolært slik at alveolene ikke klapper sammen (11). Det finnes en rekke metoder og prinsipper for respiratorbehandling av premature, for eksempel Volume-targeted ventilation (VTV) og Patient triggered ventilation (PTV) (10).

Høyfrekvensventilering (HFV) er en alternativ form for ventilasjonsstøtte som benytter lave tidalvolum i kombinasjon med høy frekvens på ventileringen i tillegg til at lungene holdes utspilte ved et kontinuerlig ekspanderende trykk (13). HFV anbefales ikke over konvensjonell respiratorbehandling som primær behandling av RDS, da det ikke foreligger evidens for at denne behandlingen er bedre (23). Indikasjon for HFV kan være nedsatt luftholdighet i lungene eller ved behov for høye trykk på respirator (11).

Kontinuerlig positivt luftveistrykk (CPAP) er en respirasjonsstøttende behandling som gir et stabilt, målbart trykk til luftveiene slik at respirasjonsarbeidet lettes ved å forhindre luftveiskollaps i ekspirasjon (13). Barn født før uke 28 som puster spontant legges på CPAP rett etter fødsel (11). For barn født mellom GA 28-36 uker anbefales CPAP ved dyspné, og tegn på RDS (11). CPAP benyttes ofte som initialbehandling av premature samt etter ekstubering fra respirator. CPAP kan av og til gi overekspansjon av lungene og øke risikoen for retensjon av karbondioksid ved at dødromsventilering økes (11). I tillegg kan traumer til neseregionen forekomme, men risikoen reduseres ved gode pleieprosedyrer (10). **Bi-level CPAP (BiPAP)** alternerer to nivåer av kontinuerlig luftveistrykk, som i teorien rekrutterer flere alveoler i tillegg til at forskjellen i trykk mellom de to nivåene genererer et teoretisk tidalvolum (10). **High flow nasal cannulae (HFNC)** gir CPAP på lavere nivåer gjennom et mindre nasalt «brillekateter» sammenlignet med vanlig CPAP, noe som blant annet gir redusert risiko for traume på neseregionen. Det er vanlig å gå over til behandling med HFNC etter seponert CPAP-behandling (10).

Postnatale steroider virker antiinflammatorisk og har blitt benyttet i behandlingen av BPD i flere tiår (24). Uavhengig av om kortikosteroidene gis tidlig eller sent har de effekt på utviklingen av BPD, spesielt hos barn som ligger på respirator (24, 25). Steroider gitt innen

åtte dager etter fødsel øker imidlertid risikoen for blant annet tarmperforasjon, hypertrofisk kardiomyopati, redusert vekst og på lang sikt redusert nevrologisk utvikling og cerebral parese (25). Ved UNN anbefales systemiske steroider som ledd i forebygging og behandlingen av BPD tidligst gitt i slutten av andre leveuke (11). Bruk av steroider etter første leveuke reduserer neonatal morbiditet som BPD (24). Det anbefales ikke rutinemessig bruk av steroider da evidensen for mulige langtidskomplikasjoner fortsatt er usikker (24).

3.1.7 Kliniske scoringssystem av nyfødte barn

Clinical Risk Index for Babies II (CRIBII), en forenkling av tidligere CRIB, er et validert system for skåring av initial mortalitetsrisiko og sykdomsalvorlighet, vurdert én time etter fødsel hos barn født før uke 32 (26). I skåringssystemet inngår kjønn, fødselsvekt, GA, kroppstemperatur og base excess (BE). Basert på disse variablene beregnes det ut en skår fra 0 til 27, der lavest skår gir best prognose (27). CRIBII skiller seg fra den originale CRIB ved at den ikke benytter seg av FiO₂ og annen data opp til 12 timer etter fødsel (27).

Apgar skår er et skåringssystem for vurdering barnets allmenntilstand 1, 5 og 10 minutter etter fødsel (6). Systemet er basert på fem variabler: farge, hjerterefreknens, respirasjonsarbeid, refleks ved stimulering, og muskeltonus. Hver variabel gir en skår på 0, 1 eller 2. Apgar skår påvirkes av mange faktorer som GA, maternal bruk av medikamenter og komorbiditet (28).

3.1.8 Neonatalprogrammet

Neonatalprogrammet er en elektronisk registreringsplattform tilknyttet Norsk nyfødtmedisinsk kvalitetsregister (NNK) som samler inn og rapporterer data angående syke og prematurt fødte barn innlagt på norske nyfødtavdelinger (29).

3.2 Formål

Oppgavens formål er å studere og kartlegge omfanget av lungesykdom hos premature barn født før svangerskapsuke 32, i Troms og Finnmark, i tidsperioden 2009-2018, ved første innleggelse på Nyfødt Intensivseksjonen UNN Tromsø. Helt konkret skal forekomsten av RDS, BPD og pneumothorax presenteres da dette er de vanligste tilstandene, samt respirasjonsstøttende og supplerende behandling i den aktuelle populasjonen.

Studien er også et kvalitetsprosjekt for Nyfødt Intensivseksjonen UNN Tromsø. Prosjektet har stor klinisk relevans ved at det kartlegger et av de mest utfordrende områdene hos de premature, nemlig deres respirasjonsstatus og behandlingen av pulmonal morbiditet.

4 Materiale og metode

4.1 Gjennomføring og studiedesign

Tema for oppgave ble funnet, og ferdigstilling av prosjektbeskrivelsen ble gjennomført våren 2020. Innsamling og gjennomgang av data ble foretatt høsten/vinteren 2020/2021. Statistisk analyse og ferdigstilling av oppgaven ble gjennomført vinteren/våren 2021. Jeg har under arbeidet med oppgaven hatt løpende kontakt med veileder.

Oppgaven er en prevalensstudie, og jeg har benyttet et kvantitativt, deskriptivt studiedesign med innsamling av data som ble registrert under barnas første innleggelse ved Nyfødt Intensiv UNN Tromsø. Studien er videre et kvalitetsprosjekt utformet med retrospektiv gjennomgang av pasientdata, og kontroll av helsetjenesten som tilbys på Nyfødt Intensiv UNN Tromsø.

Siden alle barn født før uke 32 ved UNN og Finnmarssykehuset skal behandles ved Nyfødt Intensiv UNN Tromsø er dette også en populasjonsbasert undersøkelse av aktuelle pasientgruppe i Finnmark, Troms og Ofoten (den nordligste av 5 regioner i Nordland).

4.2 Personvern

Studien ble godkjent av Personvernombudet (PVO) ved UNN i mai 2020, se vedlegg 1. Det ble gitt tillatelse til å innhente opplysninger fra pasientenes journaler. Det ble ikke krevd samtykke fra foreldrene til barna i studien da dette ble vurdert til å ville gi et redusert antall deltagere og dermed redusere kvalitetsprosjektets verdi. I tillegg ville samtykke fra barnas foresatte vært svært tidskrevende å innhente.

Pasientene ble registrert med et unikt ID-nummer i statistikkprogrammet Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Statistics, IBM-SPSS 22. Listen som knyttet ID-nummer til barnas navn og fødselsdata ble oppbevart trygt under arbeidsprosessen, og ble destruert i slutfasen av prosjektet. Barnas navn, fødselsnummer og bosted ble aldri registrert elektronisk eller i datafilen. Da dette prosjektet av PVO på UNN ble oppfattet som et kvalitetsprosjekt, og ikke direkte forskning, ble det ikke sendt søknad til regional etisk komité (REK).

4.3 Datagrunnlag og studiepopulasjon

I oppgaven ble det hentet ut data fra Neonatalprogrammet på 279 barn. Materialet besto av et standardisert sett med pasientdata tilknyttet en unik pasient-ID. Data fra Neonatalprogrammet ble supplert med data fra elektronisk pasientjournal i form av gjennomgang av pasientens journalnotater i DIPS, med hovedfokus på inntakstjournaler, epikriser og legenotater.

Totalt var det 268 barn som oppfylte inklusjonskriteriene for studien:

- GA under 32 uker ved fødsel
- Født mellom 01.01.2009-31.12.2018
- Innlagt Nyfødt Intensiv UNN Tromsø innen 24 timer etter fødsel

Av de elleve barna som ble ekskludert var ett barn født senere enn GA 32 uker. Ti barn ble ikke innlagt Nyfødt Intensiv UNN Tromsø innen 24 timer.

I videre arbeid ble populasjonen delt inn i meget prematur (GA 28+0 – 31+6 uker) og ekstremt prematur (< 28 uker) for statistisk sammenligning. Pasienter med og uten diagnosene RDS og BPD ble også sammenlignet statistisk med hverandre. Da det var kun 12 pasienter med pneumothorax ble det kun gjort deskriptiv analyse på disse.

Under arbeidet med datainnsamlingen ble det oppdaget at det ikke forelå nøyaktig registrering av behandling og behandlingstid med BiPAP og HFNC i perioden fra 2009 til og med 2013. Tall angående HFNC og BiPAP presenteres derfor kun for årene 2014-2018.

Flere pasienter som skulle hatt BPD-diagnosen ble ikke registrert med diagnosekode P27.8, andre spesifiserte kroniske sykdommer i lunger og luftveier som oppstår i perinatalperioden (BPD), verken i Neonatalprogrammet eller i epikriser. Det ble besluttet å manuelt registrere hvilke pasienter som fortsatt fikk respirasjonsstøtte ved PMA 36+0 og dermed skulle hatt diagnosen BPD per definisjon. For å kunne si noe om BPD-diagnose var det ikke tilstrekkelig å kun se på første innleggelse ved Nyfødt Intensiv. Derfor ble barna som ble skrevet ut før PMA 36 uker og overflyttet til andre sykehus undersøkt ytterligere for å se om de på senere tidspunkt oppfylte kriteriene for BPD. Tjueto barn døde under første innleggelse før oppnådd PMA 36 uker og er dermed ikke med i analysen av BPD ved utskrivelse. En pasient ble overflyttet Haukeland universitetssykehus og epikrise fra dette oppholdet ble ikke funnet. En pasient døde før PMA 36 uker under innleggelse ved St. Olavs hospital. Av de 268 inkluderte var det 244 pasienter som ble undersøkt for BPD ved PMA 36 uker.

4.4 Variabler registrert og laget i SPSS

Variabel	Benevning
Pasient-ID	Firesifret tall
Fødselsår	År, 2009-2018
Kjønn	Jente/gutt
GA ved fødsel, basert på ultralyd	Uker + dager
Ekstremt prematur, født før uke 28	Ja/nei
Fødselsvekt	gram
Hodeomkrets	cm
Fødselslengde	cm
Antenale steroider gitt til mor før fødsel (prenatale steroider)	Ja/nei
Termin bestemt ved Naegeles regel	Dato
Ultralydbestemt termin	Dato
Singel- eller flerlingssvangerskap	Singel/tvilling/trilling
Fødselsmåte	Vaginal/sectio
Vekst i forhold til GA	SGA/AGA/LGA
Fødesykehus	Aktuelt sykehus
Innlagt UNN Tromsø innen 24 timer etter fødsel	Ja/nei
Fødselsvekt under 1000 g	Ja/nei
Fødselsvekt 1000-1499 g	Ja/nei
Fødselsvekt 1500-2499 g	Ja/nei
Apgar-score ved 1 min etter fødsel	Tall i score
Apgar-score ved 5 min etter fødsel	Tall i score
Apgar-score ved 10 min etter fødsel	Tall i score
CRIB-score etter fødsel	Tall i score
CRIBII-score etter fødsel	Tall i score
Apgar under 7 ved 5 min	Ja/nei
Apgar 1-3 ved 5 min	Ja/nei
Vekt ved utskrivelse	gram
Lengde på sykehusinnleggelse	dager
Skrevet ut levende	Ja/nei
Dødsårsak	Årsak registret
Skrevet ut til annet sykehus	Ja/nei
P22.0 RDS diagnose	Ja/nei
P27.8 BPD diagnose ved PMA 36 uker	Ja/nei
P25.1 Pneumothorax diagnostisert	Ja/nei
Q25.0 Åpen ductus arteriosus (PDA)	Ja/nei
Sepsisdiagnose gitt	Diagnose registrert
Alder ved pneumothorax	dager
Behandling med thoraxdren	Ja/nei
Akutt drenering av pneumothorax	Ja/nei
Tid med thoraxdren	dager
Type respirasjonsstøtte ved pneumothorax	Aktuell resp. støtte
Intubasjon ved resuscitering	Ja/nei
Antall intubasjoner	Tall
Behandling med konvensjonell respirator	Ja/nei
Behandlingstid på konvensjonell respirator	dager
Behandling med HFV	Ja/nei

Behandlingstid på HFV	dager
Behandling med CPAP	Ja/nei
Behandlingstid på CPAP	dager
Behandling med BiPAP	Ja/nei
Behandlingstid på BiPAP	dager
Behandling med HFNC	Ja/nei
Behandlingstid på HFNC	dager
Behandling med NIV	Ja/nei
Fått eksogent surfaktant	Ja/nei
NO-behandling	Ja/nei
Behandling med steroider per oralt (postnatale steroider)	Ja/nei
Lengde på behandling med postnatale steroider	dager
Inhalasjonssteroider	Ja/nei
Medikamentell behandling av persisterende ductus arteriosus (PDA)	Ja/nei
PMA ved utskrivelse	Uker + dager
Overflyttet annet sykehus før PMA 36	Ja/nei
Overflyttet annet sykehus ved utskrivelse	Ja/nei
Respirasjonsstøtte ved utskrivelse	Ja/nei
PMA sist bruk av konvensjonell respirator	Uker + dager
PMA sist bruk av oksygentilskudd	Uker + dager
PMA sist bruk av CPAP	Uker + dager
PMA sist bruk av BiPAP	Uker + dager
PMA sist bruk av HFNC	Uker + dager
BPD diagnose ved 36 uker PMA	Ja/nei

4.5 Presisering av variabler

Bronkopulmonal dysplasi: BPD er i denne oppgaven definert som fortsatt respirasjonsstøtte ved PMA 36+0 uker. Med respirasjonsstøtte menes konvensjonell respirator, HFV, CPAP, BiPAP, HFNC og/eller kun oksygentilskudd.

Behandlingstid: Ved registrering av behandlingstid på respirator, CPAP, BiPAP og HFNC er antall timer registrert i Neonatalprogrammet av den aktuelle behandlingen summert. Behandlingstiden er rundet opp til nærmeste påbegynte halve døgn.

CPAP blant overlevende: Barn som dør tidlig med alvorlig respirasjonssvikt blir sjeldent behandlet med CPAP da de ikke klarer seg uten respirator. Derfor er det i denne oppgaven presentert tall for behandling med CPAP blant overlevende.

4.6 Analyse og statistikk

Etter innsamling ble data behandlet i SPSS med kategorisering, utforming av nye variabler og statistiske analyser. I statistisk arbeid ble det først gjort deskriptiv analyse. Ved fremstilling av resultater benyttes gjennomsnitt \pm standardavvik ved normalfordelte data og median med interkvartilbredde ved ikke normalfordelte data. Etter deskriptiv analyse ble det gjennomført univariabel statistisk analyse for å se på sammenhenger mellom variablene. Kji-kvadrat test eller Fishers exact test ble benyttet for å se på sammenheng mellom kategoriske variabler. Students T-test og non-parametriske test ble brukt til å se på sammenheng mellom kontinuerlige data. Ved normalfordelte data ble Students T-test benyttet, og ved manglende normalfordeling av data ble Mann-Whitney U-test benyttet. Normalfordeling av data ble vurdert ved Kolmogorov-Smirnov test. P-verdi $< 0,05$ ble satt som nivå for statistisk signifikans.

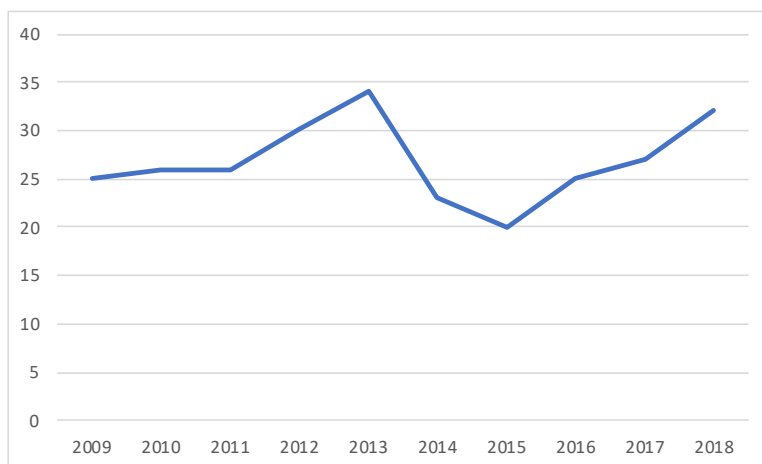
5 Resultater

5.1 Bakgrunnsdata

Av 268 barn i populasjonen var 171 barn (63,8 %) meget premature og 97 (36,2 %) ekstremt premature. Tabell 1 og figur 1 viser antall barn født før uke 32 med innleggelse ved Nyfødt Intensiv UNN Tromsø fordelt på årstall inkludert i studien. Tabell 2 og figur 2 viser populasjonens fordeling basert på gestasjonsalder ved fødsel.

Tabell 1. Fordeling årstall født

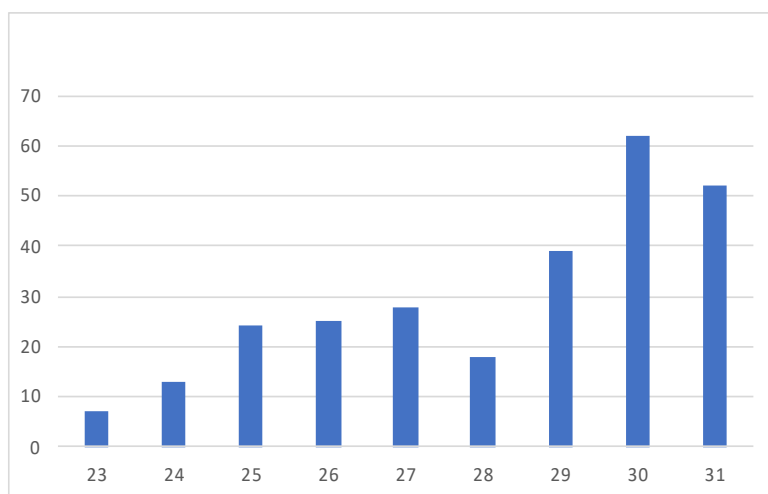
	FREKVENNS	PROSENT
2009	25	9,3 %
2010	26	9,7 %
2011	26	9,7 %
2012	30	11,2 %
2013	34	12,7 %
2014	23	8,6 %
2015	20	7,5 %
2016	25	9,3 %
2017	27	10,1 %
2018	32	11,9 %
TOTALT	268	100 %



Figur 1. Fordeling årstall født

Tabell 2. Fordeling GA født

GA	FREKVENNS	PROSENT
23	7	2,6 %
24	13	4,9 %
25	24	9,0 %
26	25	9,3 %
27	28	10,4 %
28	18	6,7 %
29	39	14,6 %
30	62	23,1 %
31	52	19,4 %
TOTALT	268	100 %



Figur 2. Fordeling GA født

Tabell 3 og 4 viser henholdsvis fordelingen av fødselsvekt og fødselsvekt i forhold til GA hos barna inkludert i studien. Tabell 5 viser viktige karakteristika ved populasjonen, og statistisk sammenligning mellom meget og ekstremt prematur populasjon.

Tabell 3. Fordeling fødselsvekt

	FREKVENS	PROSENT
FØDSELSVEKT < 1000 GRAM	105	39,2 %
FØDSELSVEKT 1000-1499 GRAM	98	36,6 %
FØDSELSVEKT 1500-2499 GRAM	65	24,3 %
TOTALT	268	100 %

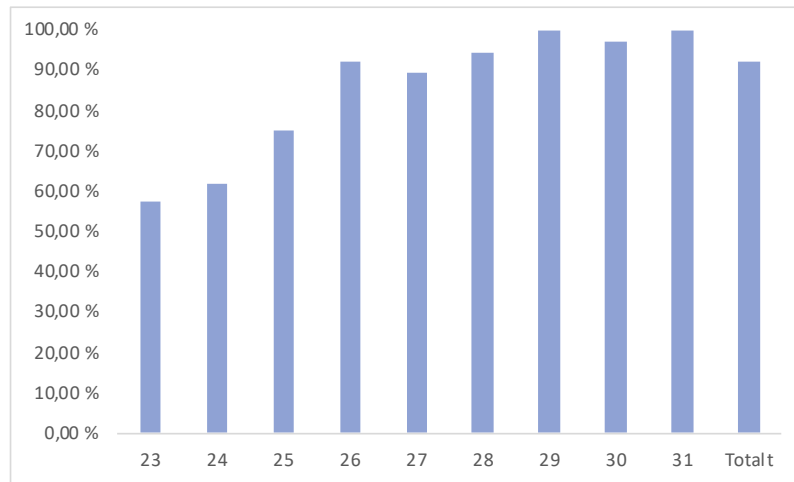
Tabell 4. Vekst ved GA

	FREKVENS	PROSENT
SGA	81	30,2 %
AGA	183	68,3 %
LGA	4	1,5 %
TOTALT	268	100 %

Tabell 5. Karakteristika ved populasjonen

	Totalt N = 268	GA 28-31+6 N=171	GA < 28 N=97	P-verdi
Fødselsvekt, gram	1182 (±398)	1396 (±315)	804 (±193)	< 0,001
GA, uker	29+3 (26+6 – 30+6)	30+3 (29+4 – 31+1)	26+2 (25+0 – 27+1)	< 0,001
Jente	120 (44,8 %)	70 (40,9 %)	50 (51,5 %)	0,09
Tvilling/trilling	68 (25,4 %)	49 (28,7 %)	19 (19,6 %)	0,10
Fødselsvekt < 1000 g	105 (39,2 %)	22 (12,9 %)	83 (85,6 %)	< 0,001
SGA	81 (30,2 %)	58 (33,9 %)	23 (23,7 %)	< 0,08
Steroider prenatalt	216 (80,6 %)	131 (76,6 %)	85 (87,6 %)	0,028
Sectio	115 (42,9 %)	78 (45,6 %)	37 (38,1 %)	0,24
Født ved UNN	263 (98,1 %)	170 (99,4 %)	93 (95,9 %)	0,06*
CRIBII	7 (4 – 10) ^a	4 (3 – 7) ^b	12 (10 – 14) ^c	< 0,001
Apgar 5 min < 7	75 (28,0 %)	30 (17,5 %)	45 (46,4 %)	< 0,001
Utskrevet i live	246 (91,8 %)	168 (98,2 %)	78 (80,4 %)	< 0,001*
Tid innlagt, dager	47 (33 – 69,75)	43 (33 – 54)	72 (34 – 96,5)	< 0,001

*Fishers test, a – manglende data for N=51, b – manglende data for N=32, c – manglende data for N=17



Figur 3. Andel skrevet ut i live etter første innleggelse

Figur 3 viser andelen skrevet ut i live etter første innleggelse fordelt etter GA ved fødsel og totalt for hele populasjonen. Moraliteten var større blant barn med lav GA ved fødsel.

5.2 Diagnoser

P22.0 RDS

Av 268 pasienter var det 199 (74,3 %) som fikk diagnosen P22.0 RDS. Det var flere blant de ekstremt premature (88/96, 91,7 %) som fikk RDS sammenlignet med de meget premature (111/172, 64,5 %), $p < 0,001$. Tabell 6 viser fordelingen av RDS etter GA og årstall ved fødsel.

Tabell 6. RDS etter GA og årstall født

GA	RDS	PROSENT	ÅRSTALL	RDS	PROSENT
23 (N=7)	7	100 %	2009 (N=25)	16	64 %
24 (N=13)	12	92,3 %	2010 (N=26)	18	69,2 %
25 (N=24)	23	95,8 %	2011 (N=26)	22	84,6 %
26 (N=25)	23	92 %	2012 (N=30)	22	73,3 %
27 (N=28)	23	82,1 %	2013 (N=34)	23	67,6 %
28 (N=18)	17	94,4 %	2014 (N=23)	19	82,6 %
29 (N=39)	25	64,1 %	2015 (N=20)	17	85 %
30 (N=62)	40	64,5 %	2016 (N=25)	17	68 %
31 (N=52)	29	55,8 %	2017 (N=27)	25	92,6 %
TOTALT (N=268)	199	74,3 %	2018 (N=32)	20	62,5 %

BPD ved 36 uker PMA

Av 244 barn var det 65 (26,6 %) som utviklet BPD ved 36 uker PMA. Det var flere blant de ekstremt premature (47/76, 61,8 %) som utviklet BPD sammenlignet med de meget premature (18/168, 10,7 %), $p < 0,001$. Tabell 7 viser fordelingen av BPD-diagnose fordelt etter GA og årstall ved fødsel.

Tabell 7. BPD etter GA og årstall født

GA FØDT	BPD	PROSENT	ÅRSTALL	BPD	PROSENT
23 (N=3)	2	66,7 %	2009 (N=24)	5	20,8 %
24 (N=8)	6	75 %	2010 (N=25)	10	40 %
25 (N=17)	12	70,6 %	2011 (N=23)	7	30,4 %
26 (N=23)	15	65,2 %	2012 (N=27)	5	18,5 %
27 (N=25)	12	48 %	2013 (N=31)	9	29 %
28 (N=17)	3	17,6 %	2014 (N=22)	5	22,7 %
29 (N=39)	7	17,9 %	2015 (N=18)	8	44,4 %
30 (N=60)	5	8,3 %	2016 (N=24)	3	12,5 %
31 (N=52)	3	5,7 %	2017 (N=25)	9	36 %
TOTALT (N=244)	65	26,6 %	2018 (N=25)	4	16 %

P25.1 Pneumothorax

Tolv av 268 pasienter (4,5 %) ble diagnostisert med pneumothorax. Tilfellene fordelte seg likt i den meget og ekstremt premature populasjonen, med 6/172 (3,5 %) meget premature og 6/96 (6,3 %) ekstremt premature, uten signifikant forskjell mellom gruppene ($p=0,36$).

5.3 Respirasjonsstøttende behandling

Tabell 8 viser den respirasjonsstøttende behandlingen gitt til populasjonen som helhet, og i meget prematur sammenlignet med ekstremt prematur populasjon. Om lag halvparten av barna i studien og i underkant av ni av ti ekstremt premature fikk surfaktant. Totalt ble om lag en av fem og halvparten av ekstremt premature intubert rett etter fødsel. Ekstremt premature fikk mer og lengre behandling med respirator og HFV sammenlignet med meget premature. Tilnærmet alle barna ble behandlet med CPAP, og ekstremt premature ble behandlet signifikant lenger. De ekstremt premature fikk signifikant mer behandling med surfaktant, NO-behandling, steroider postnatalt, medikamentell ductuslukking og ble intubert rett etter fødsel. Nesten av en av fem fikk steroider postnatalt totalt i studiepopulasjonen, mens i underkant av halvparten av de ekstremt premature fikk denne behandlingen.

Tabell 8. Respirasjonsstøttende behandling

	Totalt N=268	GA 28-31+6 N=171	GA < 28 N=97	P-verdi
Surfaktant	131 (48,9 %)	45 (26,3 %)	86 (88,7 %)	< 0,001
Intubert ved resuscitering	61 (22,8 %)	13 (7,6 %)	48 (49,5 %)	< 0,001
Respirator	120 (44,8 %)	41 (24,0 %)	79 (81,4 %)	< 0,001
Respirator, dager	3 (1,1 – 13,4)	1,5 (1 – 3,8)	6 (1,5 – 26,5)	< 0,001
HFV	46 (17,2 %)	9 (5,2 %)	37 (38,1%)	< 0,001
HFV, dager	4,75 (1 – 10,25)	2,5 (2 – 5)	5 (1 – 13,75)	0,31
CPAP blant overlevende	243/246 (98,8 %)	166/168 (98,8 %)	77/78 (98,7 %) ^a	1,0*
CPAP blant overlevende, dager	14 (5 – 36)	6,5 (4 – 20,5)	40 (26,5 – 54)	< 0,001
Steroider postnatalt	49 (18,3 %)	3 (1,8 %)	46 (47,4 %)	< 0,001
Medikamentell ductuslukking	49 (18,3 %)	8 (4,7 %)	41 (42,3 %)	< 0,001
NO-behandling	25 (9,3 %)	6 (3,5 %)	19 (19,6 %)	< 0,001

*Fishers test

a) Pasienten som ikke fikk CPAP behandling i den ekstremt premature gruppen ble født i GA23+5 og overflyttet St. Olavs hospital etter 4 dager, utviklet NEC, og døde.

Behandling med BiPAP og HFNC:

Det var 127 pasienter inkludert fra årene 2014-2018. Av 127 pasienter var det 38 (29,9 %) som fikk behandling med BiPAP med median behandlingstid på 2 (IQR 0,5 – 6) døgn. To av 74 (2,7 %) meget premature og 36/53 (67,9 %) ekstremt premature fikk behandling med BiPAP. Ekstremt premature ble signifikant mer behandlet med BiPAP sammenlignet med meget premature ($p=0,001$), men det var ikke signifikant forskjell i behandlingstid mellom gruppene ($p=0,73$).

Av 127 pasienter var det 83 (65,4 %) som fikk behandling med HFNC. Femtitte av 74 (71,6 %) meget premature og 30/53 (56,6 %) ekstremt premature fikk behandling med HFNC, uten signifikant forskjell mellom gruppene ($p=0,08$). Av de 83 var det manglende registrert data angående behandlingstid på tolv pasienter. Median behandlingstid var 15 (IQR 5 – 24) dager totalt. Behandlingstiden var kortere for meget premature (9 (IQR 3 – 22) dager) sammenlignet med ekstremt premature (18 (IQR 13 – 38) dager), $p=0,004$.

5.4 Respiratorisk distress syndrom (RDS)

Generelle karakteristika RDS:

Tabell 9 viser generelle karakteristika for de 199 barna med RDS sammenlignet med de 69 som ikke fikk diagnosen. Barn med RDS hadde lavere vekt og GA ved fødsel sammenlignet med de uten diagnosen. Flere barn med RDS hadde ekstremt lav fødselsvektvekt. Det ble ikke funnen noen signifikant assosiasjon mellom kjønn og RDS-diagnose. Signifikant flere barn med RDS ble behandlet med steroider prenatalt. Barn med RDS var innlagt lenger sammenlignet med de som ikke fikk diagnosen og hadde høyere CRIBII score etter fødsel.

Tabell 9. Karakteristika RDS

	RDS N=199	Ikke RDS N=69	P-verdi
Fødselsvekt, gram	1110 (± 388)	1389 (± 351)	< 0,001
GA, uker	28+6 (26+4 – 30+2)	30+5 (29+4 – 31+2)	< 0,001
Jente	85 (42,7 %)	35 (50,7 %)	0,25
Tvilling/trilling	50 (25,1 %)	18 (26,1 %)	0,87
Fødselsvekt < 1000 g	93 (46,7 %)	12 (17,4 %)	< 0,001
SGA	61 (30,7 %)	20 (29,0 %)	0,80
Steroider prenatalt	167 (83,9 %)	49 (71 %)	0,019
Sectio	92 (46,2 %)	23 (33,3 %)	0,06
Født ved UNN	195 (98 %)	68 (98,6 %)	0,77
Utskrevet i live	180 (90,5 %)	66 (95,7 %)	0,18
CRIBII	8 (4 – 12) ^a	4 (3 – 7) ^b	<0,001
Apgar 5 min < 7	63 (31,7 %)	12 (17,4 %)	0,023
Tid innlagt, dager	52 (36 – 76)	39 (30,5 – 47,5)	< 0,001

a – manglende data fra N=24, b – manglende data fra N=16

Respirasjonsstøttende behandling RDS:

Tabell 11 viser de viktigste respirasjonsstøttende tiltakene for barna som fikk RDS, sammenlignet de som ikke fikk diagnosen. RDS-barna fikk mer behandling med respirator og HFV. Barn med RDS ble behandlet lengre på CPAP sammenlignet med de som ikke fikk diagnosen. Å ha RDS var assosiert med mer behandling med surfaktant og postnatale steroider. RDS-barna ble mer intubert rett etter fødsel.

Tabell 10. Respirasjonsstøttende behandling RDS

	RDS N=199	Ikke RDS N=69	P-verdi
Surfaktant	120 (60,3 %)	11 (15,9 %)	< 0,001
Intubert ved resuscitering	55 (27,6 %)	6 (8,7 %)	0,001
Respirator	110 (55,3 %)	10 (14,5 %)	< 0,001
Respirator, dager	3,25 (1,38 – 13,75)	2 (0,88 – 7,5)	0,34
HFV	42 (21,1 %)	4 (5,8 %)	0,004
HFV, dager	5 (1,38 – 12,63)	1,5 (0,63 – 2,38)	0,10
CPAP blant overlevende	179/180 (99,4 %)	64/66 (97 %)	0,12
CPAP blant overlevende, dager	24 (6 – 42)	5,5 (2,25 – 12,75)	< 0,001
Steroider postnatalt	46 (47,9 %)	3 (1,7 %)	0,001
Medikamentell ductuslukking	45 (22,6 %)	4 (5,8 %)	0,002

* Fishers test

5.5 Bronkopolmonal dysplasi (BPD)

Generelle karakteristika BPD:

Tabell 11 viser generelle karakteristika for de 244 som ble studert for utvikling av BPD, og de 65 barna som utviklet BPD sammenlignet med de 179 som ikke fikk diagnosen. Barn med BPD hadde gjennomsnittlig lavere vekt og GA ved fødsel sammenlignet med de som ikke fikk diagnosen. Flere barn med BPD hadde ekstremt lav fødselsvekt. Det ble ikke funnet signifikant assosiasjon mellom kjønn og BPD-diagnose. Barn med BPD var innlagt dobbelt så lenge sammenlignet med de som ikke fikk diagnosen. Det var større forekomst av RDS blant barn med BPD diagnose, og barn med BPD hadde høyere CRIBII score etter fødsel sammenlignet med de uten diagnosen.

Tabell 11. Karakteristika BPD

	Totalt N=244	BPD N=65	Ikke BPD N=179	P-verdi
Fødselsvekt, gram	1224 (± 388)	915 (± 326)	1336 (± 346)	< 0,001
GA, uker	29+5 (27+4 – 30 +6)	26 + 6 (25+5 – 28+5)	30+1 (29+0 – 31+1)	< 0,001
Jente	111 (45,5 %)	25 (38,5 %)	86 (48,0 %)	0,18
Tvilling/trilling	61 (25 %)	17 (26,2 %)	44 (24,6 %)	0,80
Fødselsvekt < 1000 g	83 (34 %)	46 (70,8 %)	37 (20,7 %)	< 0,001
SGA	75 (30,7 %)	22 (33,8 %)	53 (29,6 %)	0,53
Steroider prenatalt	195 (79,9 %)	56 (86,2 %)	139 (77,7 %)	0,14
Sectio	107 (43,9 %)	28 (43,1 %)	79 (44,1 %)	0,88
Født på UNN	240 (98,4 %)	63 (96,9 %)	177 (98,9 %)	0,29*
RDS	178 (73 %)	58 (89,2 %)	120 (67 %)	0,001
CRIBII	6 (4 – 9,75) ^a	10 (9 – 13) ^b	5 (3 – 7) ^c	< 0,001
Apgar 5 min < 7	60 (24,6 %)	31 (47,7 %)	29 (16,2 %)	< 0,001
Tid innlagt, dager	48 (36 – 72)	85 (64,5 – 103)	43 (32 – 56)	< 0,001
Overflyttet annet sykehus ved utskrivelse	65 (26,6 %)	19 (29,2 %)	46 (25,7 %)	0,58

*Fishers test, a – manglende data for N=48, b – manglende data for N=13, c – manglende data for N=35

Respirasjonsstøttende behandling BPD:

Tabell 12 viser respirasjonsstøttende tiltak for barna som ble studert for utvikling av BPD, og barna som utviklet BPD sammenlignet med de som ikke fikk diagnosen. BPD-barna fikk lengre og mer behandling med respirator og ble behandlet mer med HFV sammenlignet med de som ikke fikk diagnosen. Alle ble behandlet med og hadde lengre behandlingstid på CPAP. Over halvparten av barna med BPD fikk steroider postnatalt. Å utvikle BPD var assosiert med mer surfaktantbehandling, steroider postnatalt og intubasjon rett etter fødsel. Videre hadde flere av BPD-barna behov for respirasjonsstøtte ved utskrivelse/overflytting fra Nyfødt Intensiv UNN Tromsø sammenlignet med de uten diagnosen.

Tabell 12. Respirasjonsstøttende behandling BPD

	Totalt N=244	BPD N=65	Ikke BPD N=179	P-verdi
Surfaktant	109 (44,7 %)	59 (90,8 %)	50 (27,9 %)	< 0,001
Intubert ved resuscitering	46 (18,9 %)	28 (43,1 %)	18 (10,1 %)	< 0,001
Respirator	99 (40,6 %)	59 (90,8 %)	40 (22,3 %)	< 0,001
Respirator, dager	3 (1,5 – 13,5)	6,5 (2 – 27,5)	1,5 (1 – 3,5)	< 0,001
HFV	27 (11,1 %)	22 (33,8 %)	5 (2,8 %)	< 0,001
HFV, dager	5 (2 – 9)	5,5 (1,88 – 10)	5 (2,25 – 5)	0,38
CPAP	242 (99,2 %)	65 (100 %)	177 (98,9 %)	1,000*
CPAP, dager	13,5 (5 – 36)	44 (29 – 55,5)	8 (4 – 25,5)	< 0,001
Steroider postnatalt	41 (16,8 %)	36 (55,4 %)	5 (2,8 %)	< 0,001
Medikamentell ductuslukking	41 (16,8 %)	32 (49,2 %)	9 (5 %)	< 0,001
NO-behandling	14 (5,7 %)	12 (18,5 %)	2 (1,1 %)	< 0,001*
Respirasjonsstøtte ved utskrivelse/overflytting	48 (19,7 %)	26 (40 %)	22 (12,3 %)	< 0,001

* Fishers test

5.6 Pneumothorax

Tabell 13 viser karakteristika for de tolv barna som fikk pneumothorax. Median alder for påvist pneumothorax var ett døgn. Høyeste alder ved diagnostisert pneumothorax var to døgn, noe som var tilfellet for fire barn.

Alle tolv fikk behandling med surfaktant under første innleggelse. Åtte fikk behandling med surfaktant før pneumothorax ble diagnostisert. Seks lå på respirator, fem lå med CPAP og en pasient ble resuscitert da pneumothorax ble påvist. Fire ble intubert ved fødsel. Elleve fikk drenbehandling, og av disse var det ti som ble drenert akutt. Median lengde på drenbehandlingen var tre døgn.

Fem av de tolv døde under første innleggelse ved Nyfødt Intensiv UNN Tromsø med følgende dødsårsaker:

- Bilateral pneumothorax
- Pneumothorax og hemothorax
- Nekrotiserende enterocolitt
- Pneumothorax komplisert med sepsis og multiorganskade
- Cerebral skade

Tabell 13. Karakteristika pneumothorax inkludert drenbehandling

	N = 12
Fødselsvekt, gram	1039 (\pm 347)
GA, uker	28+3 (24+6 – 30+0)
SGA	3 (25 %)
Alder ved pneumothorax, døgn	1 (0 – 1)
Surfaktant før pneumothorax	8 (66,7 %)
Fått surfaktant	12 (100 %)
Respirator ved pneumothorax	6 (50 %)
CPAP ved pneumothorax	5 (41,7 %)
Resusitering ved pneumothorax	1 (8,3 %)
Fått drenbehandling	11 (91,7 %)
Pneumothorax drenert akutt	10 (83,3 %)
Lengde på drenbehandling, døgn	3 (2 – 4)
Utskrevet død	5 (41,7 %)

6 Diskusjon

Lungesykdom er vanlig hos mange barn født før 32. svangerskapsuke som ble innlagt ved Nyfødt Intensivseksjonen UNN Tromsø. Det ble avdekket at tre av fire fikk diagnosen RDS, en av fem utviklet BPD og en av tjue ble diagnostisert med pneumothorax. Ekstremt premature fikk som forventet signifikant hyppigere og lengre respirasjonsstøttende behandling sammenlignet med meget premature. Barn med BPD hadde behov for lengre behandlingstid på respirasjonsstøtte sammenlignet med de som ikke fikk diagnosen.

Forekomst av lungesykdom:

Studien viser at RDS er en utfordring for barn født før uke 32 på tross av forbedret behandling de siste årene (13). Den totale forekomsten av RDS er høy, noe som er forståelig i en populasjon med uttalt behov for surfaktant og respirasjonsstøtte, spesielt med bakgrunn i de diagnostiske kriteriene (11). Overordnet følger forekomsten av RDS i denne studien samme tendenser som funnet av andre ved at forekomsten av RDS er høyere ved fallende GA ved fødsel (13, 30). I denne studien fikk om lag ni av ti barn født før uke 28 og to av tre barn født i uke 28-31 diagnosen. I et europeisk register med 8156 barn ble RDS funnet hos 80 % av barn født ved GA 28 og 90 % ved GA 24 (13). I en stor populasjonsbasert multisenterstudie av 17 192 barn i Italia, ble det funnet at forekomsten av RDS var 54 % ved GA 27-28 uker og 37,2 % ved GA 31-32 uker (30). Sammenligning av forekomst mellom populasjonsbaserte studier bør tolkes med forsiktighet da diagnostiske kriterier kan variere mellom land og studier.

Sammenlignet med nasjonale tall for 2015-2018 presentert i Norsk nyfødtmedisinsk kvalitetsregister (NNK) følger funnene i denne studien samme tendenser ved at forekomsten av BPD faller med økende GA ved fødsel (2). Tallene fra NNK viste at 86 % født ved GA 23 uker og 4 % ved GA 31 uker fikk diagnosen (2). En studie fra Akershus universitetshospital som definerte BPD som behov for respirasjonsstøtte eller oksygen ved PMA 36 uker, fant BPD hos 170 av totalt 377 (45,1 %) blant barn født før GA 28 uker eller med fødselsvekt under 1000 gram (31). En belgisk populasjonsstudie av barn født til GA 22-26 uker som definerte BPD ved behov av respirasjonsstøtte eller oksygen ved PMA 36 uker, fant at 78 av 175 (44,5 %) hadde BPD (32). For barn født før GA 28 uker er forekomsten av BPD i denne studien (61,8 %) noe høyere sammenlignet med andre studier (2, 31-33). Det er utfordrende å sammenligne forekomsten av BPD mellom populasjonsstudier på grunn av manglende felles definisjon, og det bør derfor samarbeides internasjonalt om en felles forståelse av tilstanden

(18, 19). Forekomsten av BPD er økende blant ekstremt premature (3). Dette kan forklares med at aktiv behandling startes på stadig flere ekstremt premature i kombinasjon med at flere overlever som følge av forbedret behandling (3). En annen faktor som kan påvirke forekomsten av BPD er saturasjonsmålet som settes for oksygenbehandlingen. Ved høyere saturasjonsmål for behandling vil flere barn ha behov for oksygenbehandling ved PMA 36 uker og dermed få diagnosen (10).

Forekomsten av pneumothorax i denne studien sammenfaller med funn i en stor kanadisk studie der 4,0 % av barn født før GA 32 uker fikk pneumothorax (34). I en australsk studie av ekstremt premature fikk 9,2 % diagnosen som er noe høyere enn funnene i denne studien (20). Den kanadiske studien fant som denne økt forekomst av pneumothorax hos barn født før GA 28 uker sammenlignet med de født mellom GA 28+0-31+6 uker, men fant ikke signifikant trend for økende forekomsten av pneumothorax ved fallende GA (34). Pneumothorax fremstår i større grad som en komplikasjon til alvorlig lungesykdom og ventilasjonsbehandling enn direkte relatert til GA (10). Ingen av barna i denne studien fikk diagnostisert pneumothorax etter 48 timers alder. Dette er i tråd med funn fra andre der man ser at pneumothorax nesten alltid oppstår i løpet av de første 1-3 levedøgn av barnets liv (20).

Respiratorbehandling:

Konvensjonell respirator har en sentral rolle i behandlingen av alvorlig respirasjonssvikt hos premature. Av 629 inkluderte barn i en nederlandsk retrospektiv studie var det 368 barn (58,5 %) som ble behandlet med respirator blant premature født til GA 24-30 uker (35). Dette er noe høyere enn det som ble funnet i denne oppgaven, men populasjonene er ikke helt sammenlignbare da studien fra 2019 ikke inkluderte barn født etter GA 30.

Respiratorbehandling ved UNN gis til barn som ikke har selvstendig respirasjon og dermed ikke kan klare seg med CPAP (11). Derfor er det som forventet at fire av fem ekstremt premature i denne studien fikk behandling med respirator sammenlignet med en av fire meget premature med tanke på at dette er en populasjon med umodne lunger og stor forekomst av RDS (6). Funnet om at 81,5 % av ekstremt premature mottar behandling på respirator sammenfaller med 83 % som ble funnet i en lignende studie (3).

Studien fra Nederland slo fast at redusert behandlingstid på respirator må prioriteres da hver ekstra dag på respirator er assosiert med økt risiko for redusert nevrologisk utvikling ved 24 måneders alder (35). Median behandlingstid på respirator i den nederlandske studien var om lag en dag kortere sammenlignet med det som ble funnet i vår studie fra UNN. BPD-barna

hadde lengst behandlingstid på respirator av de inkluderte, og hele ni av ti barn med BPD fikk respiratorbehandling. Restriktiv bruk av konvensjonell respirator reduserer risikoen for BPD, og det bør være et mål å redusere liggetiden på respirator (36). Barn som utvikler alvorlig BPD er likevel avhengig av respirator for å overleve, og de fleste vil klare å avvenne seg fra respirator på lang sikt (36).

HFV:

Bruken av HFV i denne studien var større blant ekstremt premature og barn med BPD. HFV fremstår med en sentral rolle i behandlingen av de mest lungesyke barna og da som et alternativ til konvensjonell respirator. En Cochrane-analyse konkluderte med at det foreligger evidens for at HFV reduserer risikoen for BPD sammenlignet med konvensjonell respirator, men at evidensen er svak da det er stor variasjon mellom resultater i studier (23). Andelen behandlet med HFV i den ekstrem premature populasjonen sammenfaller med funn som gjort av andre (3). Stoll et al fant at bruken av HFV blant ekstremt premature økte fra 30 % i 2002 til 41 % i 2004 og deretter ingen signifikant endring i behandlingsfrekvens frem mot 2012 (3).

CPAP:

Tilnærmet alle som ble skrevet ut levende fikk behandling med CPAP. Forskjeller mellom grupper i studiepopulasjonen kommer først frem når man studerer behandlingstid på CPAP. Ekstremt premature, barn med BPD og RDS har signifikant lenger behandlingstid. Det finnes få studier angående behandlingstid på CPAP i den premature populasjonen. Bamat et al kommenterte at økt prematuritet ved fødsel gir seponering av CPAP ved senere PMA, noe som sammenfaller godt med funnene i denne studien (37). Forfatterne poengterte viktigheten av økt forskning på optimal behandlingstid med CPAP (37). CPAP fremstår som hjørnesteinen i respirasjonsbehandlingen av premature, og uttalt bruk i denne populasjonen støttes av en rekke retningslinjer og studier (11, 13, 38-40).

Surfaktant:

Andre populasjonsbaserte studier har som denne funnet økt bruk av surfaktant ved lavere gestasjonsalder ved fødsel (3, 31, 41). En fransk studie fant at 68,8 % av barn født til GA 22-31 uker ble behandlet med surfaktant i 2011, sammenlignet 48,9 % i denne studien fra UNN (41). Dette kan i praksis bety at flere av de franske barna ble intubert, og dermed gitt surfaktant, der flere barn i denne studien kanskje fikk behandling med CPAP. Sammenlignet med studiene av Farstad et al og Stoll et al var bruken av surfaktant i den ekstremt premature

populasjonen i denne studien svakt høyere (3, 31). Det ble funnet sterk assosiasjon mellom utvikling av BPD og behandling med surfaktant, noe som også er funnet av andre (31).

Behandling med steroider postnatalt:

To Cochrane-gjennomganger konkluderte med at postnatale steroider reduserer forekomsten av BPD blant premature barn som mottar ventilasjonsstøtte (24, 25). I denne studien fra UNN ble steroider gitt til halvparten av barna med BPD. Dette illustrerer at systemiske steroider er en sentral del av behandlingen av BPD ved Nyfødt Intensiv UNN Tromsø. Totalt i denne studien fant man høyere forbruk av postnatale steroider sammenlignet med en lignende fransk studie (41). Blant ekstremt premature var bruken av prenatale steroider høyere eller på samme nivå som funnet av andre (3, 32). Stoll et al fant at bruken av steroider postnatalt blant ekstremt premature var økende på 90-tallet, men falt til om lag 8 % i 2004, og holdt seg på dette nivået frem til 2012 (3). En forklaring til redusert bruk av kortikosteroider er økt kunnskap omkring komplikasjoner ved uttalt bruk (25). Årsaken til at forbruket av postnatale steroider ved UNN er høyere sammenlignet med andre kan muligens forklares av lokale behandlingsrutiner, eller at barna klinisk var i behov av denne behandlingen. Der er i dag økende evidens for at postnatale steroider i lave doser og startet etter første leveuke er å anse som trygt, og indisert å gi til barn med høy risiko for å utvikle BPD (42).

Aktiv behandling av pneumothorax:

Elleve av tolv barn som ble diagnostisert med pneumothorax fikk behandling med thoraxdren. Da det tidligere ikke har foreligget konsensus angående initial behandling av pneumothorax undersøkte en RCT fra 2018 om nødtorakocentese/aspirasjon med nål reduserte bruken av thoraxdren innen 6 timer etter diagnosetidspunkt av symptomgivende pneumothorax (22). Færre barn randomisert til nødtorakocentese fikk innsatt thoraxdren innen 6 timer, og 71 % av de som fikk nødthorakocentese fikk thoraxdren senere enn 6 timer. Forfatterne av studien konkluderte med at nødtorakocentese bør være initial behandling ved radiologisk bekreftet og symptomgivende pneumothorax (22). I denne studien var det ti av tolv barn som fikk drenert pneumothorax akutt, men det ble dessverre ikke differensiert mellom om de fikk behandling med nødthorakocentese eller akutt innsatt thoraxdren.

Valg av initial respirasjonsstøtte:

I denne studien ble det funnet at mer enn en av fem barn ble intubert rett etter fødsel, noe som tyder på at de fleste barna initialt får behandling med CPAP. Blant ekstremt premature ble halvparten av barna intubert ved fødsel. En amerikansk RCT undersøkte tre initiale

behandlingsmetoder av ekstremt premature barn: profylaktisk surfaktant fulgt av mekanisk ventilering, profylaktisk surfaktant fulgt av CPAP og initialt CPAP fulgt av surfaktant ved behov (39). Den relative risikoen for BPD eller død var lavere i gruppene som ikke fikk initial behandling med konvensjonell respirator. Den amerikanske studien pekte derfor i retning av at initial behandling med surfaktant og CPAP var å foretrekke (39). SUPPORT-studien fra 2010 undersøkte om intubasjon med surfaktant eller CPAP ga like resultater som initial behandling ved å randomisere barn født i til GA 24+0 til 27+6 til enten intubasjon med profylaktisk surfaktant innen 1 time eller CPAP-behandling etter fødsel (38). Et viktig funn var at flere barn i CPAP-gruppen var i live syvende levedøgn og hadde behov for færre dager på konvensjonell respirator sammenlignet med surfaktant-gruppen (38). Studien viste overordnet at bruk av CPAP initialt er et godt valg hos ekstremt premature barn. Videre undersøkte en norsk-australsk RCT om HFNC kunne føre til mindre behandlingssvikt benyttet som initial behandling sammenlignet med CPAP (40). Behandlingssvikt forekom hyppigere blant barna randomisert til HFNC, og studien konkluderte derfor at behandling med CPAP bør foretrekkes over HFNC som primær behandling hos premature barn som ikke må legges på konvensjonell respirator (40).

Valg av respirasjonsstøtte etter ekstubering:

HFNC en hyppig brukt respirasjonsstøttende modalitet i behandlingen av barn født før GA 32 uker, noe som kommer frem i denne studien. HFNC anbefales ikke som initial behandling av premature (40). Basert på journalgjennomgangen i denne studien fremkommer det som om den respirasjonsstøttende behandlingen gis i en behandlingstrapp. Dersom en pasient har alvorlig respirasjonssvikt får de ofte respirator eller HFV initialt, og overgang til CPAP ved ekstubering. HFNC og oksygentilskudd er ofte siste ledd før respirasjonsstøtten seponeres. En RCT gjennomført av Collins et al undersøkte om HFNC kunne være et likeverdig alternativ til CPAP etter ekstubering fra respirator (43). Studien konkluderte med at det ikke var signifikante forskjeller i ekstubasjonssvikt eller forekomst av BPD mellom HFNC- og CPAP-gruppen, men at det var behov for flere studier spesielt i den ekstremt premature populasjonen (43). En RCT fra 2020 konkluderte med mer behandlingssvikt ved bruk av HFNC sammenlignet med CPAP som respirasjonsstøtte etter ekstubering hos barn født før GA 34 (44). Fortsatt foreligger det usikkerhet om HFNC kanskje vil bli benyttet mer i fremtiden der CPAP benyttes i dag.

6.1 Styrker og svakheter

Styrken til denne studien er at den inkluderer alle premature barn født før uke 32 innlagt Nyfødt Intensiv UNN Tromsø i en tiårsperiode. Dette gir unik informasjon om lungesykdom ved Nyfødt Intensiv UNN Tromsø og hvilken behandling disse barna får. En retrospektiv studie som denne gir et viktig bilde av den pulmonale morbiditeten i den meget og ekstremt premature populasjonen i Finnmark, Troms og Ofoten.

En retrospektiv studie basert på gjennomgang av journaler vil i sitt design ha svakheter. Da data er hentet fra journalnotater kan man ikke ha kontroll på om de er registrert riktig av kliniker. Dette kan føre til unøyaktig registrering og manglende data. I denne oppgaven var ikke behandling med BiPAP og HFNC nøyaktig registrert for årene 2009-2013. Hos noen pasienter var det sprikende informasjon angående behandling med surfaktant. Flere barn som skulle hatt BPD-diagnose fikk det ikke registrert i journalsystemet. Dette gjorde at studien måtte definere hvem som skulle ha BPD-diagnosen basert på kliniske kriterier. Tall for oksygenbehandling ble registrert, men dokumentasjonen fremsto noe tilfeldig og tallene er derfor ikke presentert i denne oppgaven.

I denne studien er det ikke gjort forskjell på alvorlighetsgraden av BPD, og derfor er BPD-populasjonen heterogen. Dette betyr at BPD per definisjon i denne oppgaven inkluderer både alvorlig, kronisk lungesyke barn og barn med lett redusert lungefunksjon ved PMA 36 uker som senere aldri fikk behov for ventilasjonsstøtte.

Oppgaven er en prevalensstudie, noe som gjør at man ikke kan konstatere direkte kausalitet eller assosiasjoner relatert til variabler i tid for tiårsperioden. Derfor kan man ikke si noe sikkert om årsakene til lungesykdom, behandling gitt, eller behandlingsslengde. Som oppgaven presenterer, er det likevel mulig å se på forekomster og assosiasjoner mellom variabler i denne populasjonen.

Til slutt, det var kun 12 barn i populasjonen som fikk diagnosen pneumothorax noe som gjør det utfordrende å tolke risikofaktorer og behandling i denne undergruppen.

6.2 Mulige implikasjoner av funnene

Studien kan brukes av andre til sammenligning av forekomst av lungesykdom og behandling i aktuell populasjon. Oppgaven bidrar med nyttig kunnskap til Nyfødt Intensivseksjon UNN Tromsø, som videre kan føre til refleksjon og diskusjon rundt pasientpopulasjonens karakteristika og behandlingen som gis til denne.

7 Konklusjon

Lungesykdom er vanlig, til dels utfordrende og alvorlig for barn født før 32. svangerskapsuke. Av 268 barn inkludert i denne studien ble 199 (74,3 %) diagnostisert med RDS og tolv (4,5 %) med pneumothorax. Sekstifem av 244 (26,6 %) overlevende utviklet BPD, per definisjon diagnostisert ved PMA 36 uker. Forekomsten av RDS, BPD og pneumothorax i denne studien sammenfaller med lignende studier, men med noe høyere forekomst av BPD blant ekstremt premature. Studier som har sett på trender for BPD har vist økende forekomst blant ekstremt premature siste år. Andel barn med RDS og BPD økte ved fallende GA ved fødsel som funnet i sammenlignbare studier. Pneumothorax debuterte i løpet av de første levedøgn av barnets liv, funn som støttes av andre.

Behandlingen som gis de lungesyke barna i denne studien følger samme tendenser som funnet i andre studier. Tilnærmet alle barna ble behandlet med CPAP noe som viser den sentrale rollen respirasjonsstøtten har fått i behandlingen av barn født før GA 32 uker. Ekstremt premature barn hadde større behov for alle former for pustestøtte sammenlignet med meget premature, noe som er kjent fra tidligere. Barna med BPD ble behandlet mer og lengre med respirator, lengre med CPAP og fikk hyppigere HFV. Ekstremt premature, barn med BPD og RDS fikk mer behandling med surfaktant, postnatale steroider og ble hyppigere intubert rett etter fødsel. Det var høyere forbruk av postnatale steroider i denne studien sammenlignet med internasjonale studier.

BPD diagnosens utfordringer er kommet frem i denne oppgaven, og det bør rettes økt fokus på en felles forståelse av tilstanden. Videre er det behov for flere studier på optimal behandlingens lengde av den respirasjonsstøttende behandlingen som gis premature, ikke bare valg av type respirasjonsstøtte. Oppgaven bidrar med økt fokus på respirasjonsproblemer og behandling av barn født før GA 32 uker ved en nyfødt intensivavdeling.

Referanser:

1. Stensvold HJ, Klingenberg C, Stoen R, Moster D, Braekke K, Guthe HJ, et al. Neonatal Morbidity and 1-Year Survival of Extremely Preterm Infants. *Pediatrics*. 2017;139(3).
2. Rønnestad A, Stensvold HJ, Knudsen LMM. Norsk nyfødtmedisinsk kvalitetsregister - Årsrapport for 2018 med plan for forbedringstiltak. Oslo: Oslo universitetssykehus Rikshospitalet; 2019.
3. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA*. 2015;314(10):1039-51.
4. Myrhaug HT, Brurberg KG, Hov L, Håvelsrud K, Reinart LM. Prognose for og oppfølging av ekstremt premature barn: En systematisk oversikt. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2017.
5. Michelsen T, Bergøy Ø, Ellingsen L, Klingenberg C, Lang A, Morken NH, et al. Preterm fødsel. Norsk gynekologisk forening Veileder i fødselshjelp (2020). ePub. ISBN 978-82-692382-0-4. [hentet 16. mai 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-gynekologisk-forening/veiledere/veileder-i-fodsels-hjelp/preterm-fodsels-hjelp/>.
6. Henriksen TB, Qvist N. Neonatologi. In: Lissauer T, Clayden G, Nygaard U, Schmiegelow K, editors. *Pædiatri*. 2. udg. ed. København: FADL's Forlag; 2016. p. 54-90.
7. Engle WA. Age Terminology During the Perinatal Period. *AAP Policy*. 2004;114(5):1362-4.
8. Rubarth LB, Quinn J. Respiratory Development and Respiratory Distress Syndrome. *Neonatal Netw*. 2015;34(4):231-8.
9. Sadler TW, Langman J. Respiratory system. *Langman's Medical Embryology*. 13th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2015. p. 218-24.
10. Greenough A, Milner AD, Hannam S, Fox GF, Turowski C, Davenport M, et al. Pulmonary diseases of the newborn. In: Rennie JM, editor. *Rennie & Robertson's Textbook of Neonatology*. 5th ed. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2012. p. 445-616.
11. Klingenberg C. Metodebok i nyfødtmedisin. 6th ed. Tromsø: Universitetssykehuset Nord-Norge; 2019. [hentet 29. april 2021]. Tilgjengelig fra: <https://unn.no/fag-og-forskning/metodeboker/metodebok-i-nyfodtmedisin>.
12. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3:CD004454.
13. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Te Pas A, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update. *Neonatology*. 2019;115(4):432-50.
14. Davidson LM, Berkelhamer SK. Bronchopulmonary Dysplasia: Chronic Lung Disease of Infancy and Long-Term Pulmonary Outcomes. *J Clin Med*. 2017;6(1).
15. Coalson JJ. Pathology of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 2006;30(4):179-84.
16. Vento M, Moro M, Escrig R, Arruza L, Villar G, Izquierdo I, et al. Preterm resuscitation with low oxygen causes less oxidative stress, inflammation, and chronic lung disease. *Pediatrics*. 2009;124(3):e439-49.
17. Payne NR, LaCorte M, Karna P, Chen S, Finkelstein M, Goldsmith JP, et al. Reduction of bronchopulmonary dysplasia after participation in the Breathsavers Group of the Vermont Oxford Network Neonatal Intensive Care Quality Improvement Collaborative. *Pediatrics*. 2006;118 Suppl 2:S73-7.

18. Jensen EA, Dysart K, Gantz MG, McDonald S, Bamat NA, Keszler M, et al. The Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants. An Evidence-based Approach. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(6):751-9.
19. Bancalari E, Jain D. Bronchopulmonary Dysplasia: Can We Agree on a Definition? *Am J Perinatol.* 2018;35(6):537-40.
20. Bhatia R, Davis PG, Doyle LW, Wong C, Morley CJ. Identification of pneumothorax in very preterm infants. *J Pediatr.* 2011;159(1):115-20 e1.
21. Raimondi F, Rodriguez Fanjul J, Aversa S, Chirico G, Yousef N, De Luca D, et al. Lung Ultrasound for Diagnosing Pneumothorax in the Critically Ill Neonate. *J Pediatr.* 2016;175:74-8 e1.
22. Murphy MC, Heiring C, Doglioni N, Trevisanuto D, Blennow M, Bohlin K, et al. Effect of Needle Aspiration of Pneumothorax on Subsequent Chest Drain Insertion in Newborns: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2018;172(7):664-9.
23. Cools F, Offringa M, Askie LM. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(3):Cd000104.
24. Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Late (> 7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;10(10):Cd001145.
25. Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Early (< 8 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;10(10):Cd001146.
26. Ezz-Eldin ZM, Hamid TA, Youssef MR, Nabil Hel D. Clinical Risk Index for Babies (CRIB II) Scoring System in Prediction of Mortality in Premature Babies. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(6):SC08-11.
27. Parry G, Tucker J, Tarnow-Mordi W, Group UKNSSC. CRIB II: an update of the clinical risk index for babies score. *Lancet.* 2003;361(9371):1789-91.
28. Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. The continuing value of the Apgar score for the assessment of newborn infants. *N Engl J Med.* 2001;344(7):467-71.
29. Nasjonalt servicemiljø for medisinske kvalitetsregistre. Norsk nyfødmedisinsk kvalitetsregister [Internett]. Tromsø: Nasjonalt servicemiljø for medisinske kvalitetsregistre; 2021 [hentet 26. mai 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.kvalitetsregistre.no/register/skade-og-intensiv-barn/norsk-nyfodtmedisinsk-kvalitetsregister>.
30. Rubaltelli FF, Bonafè L, Tangucci M, Spagnolo A, Dani C. Epidemiology of Neonatal Acute Respiratory Disorders: A Multicenter Study on Incidence and Fatality Rates of Neonatal Acute Respiratory Disorders According to Gestational Age, Maternal Age, Pregnancy Complications and Type of Delivery. *Biology of the Neonate.* 1998;74(1):7-15.
31. Farstad T, Bratlid D, Medbo S, Markestad T, Norwegian Extreme Prematurity Study G. Bronchopulmonary dysplasia - prevalence, severity and predictive factors in a national cohort of extremely premature infants. *Acta Paediatr.* 2011;100(1):53-8.
32. Vanhaesebrouck P, Allegaert K, Bottu J, Debauche C, Devlieger H, Docx M, et al. The EPIBEL study: outcomes to discharge from hospital for extremely preterm infants in Belgium. *Pediatrics.* 2004;114(3):663-75.
33. Anderson JG, Baer RJ, Partridge JC, Kuppermann M, Franck LS, Rand L, et al. Survival and Major Morbidity of Extremely Preterm Infants: A Population-Based Study. *Pediatrics.* 2016;138(1).
34. Duong HH, Mirea L, Shah PS, Yang J, Lee SK, Sankaran K. Pneumothorax in neonates: Trends, predictors and outcomes. *J Neonatal Perinatal Med.* 2014;7(1):29-38.

35. Vliegenthart RJS, van Kaam AH, Aarnoudse-Moens CSH, van Wassenaer AG, Onland W. Duration of mechanical ventilation and neurodevelopment in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019;104(6):F631-f5.
36. Baker CD. Long-term ventilation for children with chronic lung disease of infancy. *Curr Opin Pediatr.* 2019;31(3):357-66.
37. Bamat N, Jensen EA, Kirpalani H. Duration of continuous positive airway pressure in premature infants. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016;21(3):189-95.
38. Network SSGotEKSNNR, Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, et al. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med.* 2010;362(21):1970-9.
39. Dunn MS, Kaempf J, de Klerk A, de Klerk R, Reilly M, Howard D, et al. Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates. *Pediatrics.* 2011;128(5):e1069-76.
40. Roberts CT, Owen LS, Manley BJ, Froisland DH, Donath SM, Dalziel KM, et al. Nasal High-Flow Therapy for Primary Respiratory Support in Preterm Infants. *N Engl J Med.* 2016;375(12):1142-51.
41. Ancel P-Y, Goffinet F, Kuhn P, Langer B, Matis J, Hernandorena X, et al. Survival and Morbidity of Preterm Children Born at 22 Through 34 Weeks' Gestation in France in 2011: Results of the EPIPAGE-2 Cohort Study. *JAMA Pediatr.* 2015;169(3):230-8.
42. Cheong JLY, Doyle LW. Long-term effects of postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia: Balancing the risks and benefits. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2019;24(3):197-201.
43. Collins CL, Holberton JR, Barfield C, Davis PG. A randomized controlled trial to compare heated humidified high-flow nasal cannulae with nasal continuous positive airway pressure postextubation in premature infants. *J Pediatr.* 2013;162(5):949-54.e1.
44. Uchiyama A, Okazaki K, Kondo M, Oka S, Motojima Y, Namba F, et al. Randomized Controlled Trial of High-Flow Nasal Cannula in Preterm Infants After Extubation. *Pediatrics.* 2020;146(6).

Vedlegg

Vedlegg 1



UNIVERSITETSSYKEHUSET NORD-NORGE
DAVVI-NOROGGA UNIVERSITEHTABUOHCEVIESSU



Claus Klingenberg
Barne- og ungdomsavdelingen

Deres ref.: Vår ref.: Saksbehandler/dir.tlf.: Dato:
2020/4781 2020/4781 Kristin Andersen/77626506 11.5.2020

ANBEFALING – BEHANDLING AV PERSONOPPLYSNINGER

Det vises til Meldeskjema for forsknings- og kvalitetsprosjekt og annen aktivitet som medfører behandling av personopplysninger mottatt 26.4.2020.

Meldingen gjelder prosjektet:

Nr. 02496

Navn på prosjektet: *En populasjonsbasert studie av lungesykdom hos barn født før uke 32 i perioden 2009-2018, i Troms og Finnmark*

Prosjektperiode: *24.5.2020 – 30.6.2021*

Prosjektet er et **kvalitetsprosjekt** hvor Universitetssykehuset Nord-Norge HF er dataansvarlig.

Formål: *«Formålet med prosjektet er å studere og kartlegge omfanget av lungesykdom hos premature barn født før svangerskapsuke 32, i Troms og Finnmark i tidsperioden 2009-2018.»*

Prosjektet er ikke samtykkebasert. Manglende samtykke er begrunnet med: *«Dette er et populasjonsbasert retrospektivt kvalitetsprosjekt der man ønsker å se på grad av lungesykdom og behandling av denne hos for tidlig fødte barn (født før uke 32) som alle har vært behandlet på Nyfødt Intensiv UNN. Alle pasienter i denne gruppen (født før uke 32) er sentralisert i Troms og Finnmark til behandling på UNN.*

For at prosjektet skal ha verdi må vi ha med alle; dvs nærmere 250 barn. Av disse er kanskje 5% døde, en del vil ha funksjonshemming og en del vil ha flyttet ut av våre region.

Ved et krav om samtykke fra så mange foreldre ville vi antagelig ikke fått med mere enn 2/3 maksimalt, noe som i høy grad ville redusert nytten av kvalitetsprosjektet. I tillegg oppfatter vi dette som kvalitetssikring av den helsetjenesten vi tilbyr på Nyfødt Intensiv UNN.»

Postadresse:
UNN HF
9038 TROMSØ

Personvernombudet
Avdeling: Kvalitets- og utviklingssenteret
Besøksadr.: G-fløya (PET-senteret) 10. et.

Telefon: 77 62 60 00
Internett: www.unn.no
E-post: personvernombudet@unn.no

Personvernombudet (PVO) har vurdert prosjektet, og finner at behandlingen av personopplysningene har hjemmel i Personvernforordningen artikkel 6.1.e), artikkel 9.2. h) og artikkel 9.3. Nasjonalt rettsgrunnlag er pasientjournalloven § 6 andre ledd og helsepersonelloven § 26.

PVO forutsetter at prosjektet gjennomføres i tråd med de opplysningene som er gitt, samt i henhold til Personopplysningsloven og Helseregisterloven med forskrifter. Videre forutsettes det at data anonymiseres etter prosjektavslutning ved at kodelista slettes.

PVO har på bakgrunn av tilsendte meldeskjema med vedlegg registrert prosjektet og opprettet et eget område (mappe) på \\hn.helsenord.no\UNN-avdelinger\Forskning (O:) med navn **02496** hvor all data i forbindelse med prosjektet skal lagres. I tillegg er det opprettet et område på \\hn.helsenord.no\UNN-avdelinger\Forskning\Key med navn **02496N** hvor nøkkelfil skal oppbevares. Tilgang til dette området er begrenset til kun å omfatte prosjektleder og den/de som prosjektleder oppgir. PVO vil ha tilgang til området.

Sluttdatoen som var oppgitt i meldeskjemaet 31.5.2023 er endret til endret iht. tidsplan i prosjektbeskrivelsen til masterstudenten. Slettedato er satt to år etter sluttdato.

PVO gjør oppmerksom på at dersom registeret (data lagret på O:) skal brukes til annet formål enn det som er nevnt i meldingen, må dette meldes særskilt.

PVO skal ha melding når prosjektet er avsluttet og når registeret er slettet. PVO skal ha melding hvert 3. år inntil prosjektet er slutt.

Med hjemmel i Personvernforordningens artikkel 39, anbefaler PVO at behandlingen kan iverksettes.

Med vennlig hilsen

UNIVERSITETSSYKEHUSET NORD-NORGE HF

For Personvernombudet

Kristin Andersen

Kopi: Klinikksjef Elin Gullhav

Sammendrag av kunnskapsevalueringer av artikler på referanselisten

Referanse: Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. JAMA. 2015;314(10):1039-51.			Studiedesign: Prevalensstudie
Formål	Materiale og metode	Resultater	Grade: Dokumentasjonsnivå – kvalitet (grade) III/IV – Svak anbefaling (lav)
			Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
<p>Å undersøke 20-årige trender i neonatal behandling, morbiditet og mortalitet blant ekstremt premature barn født ved Neonatal Research Network (NRN) sine sykehus.</p> <p>Konklusjon</p> <p>Blant ekstremt premature barn født ved 26 amerikanske sykehus i en 20 års periode ble det funnet mange endringer i maternale og neonatale behandlingsmetoder, og reduksjon i forekomsten av flere alvorlige sykdommer og komplikasjoner, med unntak av BPD der det var en økt forekomst. Overlevelse økte mest blant barn født ved GA 23-24 uker og overlevelse uten alvorlig morbiditet økte mest blant barn født ved GA 25-28 uker.</p> <p>Land</p> <p>USA</p> <p>År innsamling</p> <p>1993 - 2012</p>	<p>Populasjon: Totalt 34 636 inkludert fra 26 sykehus, 8 sykehus alle 20 år med totalt 18 236 deltagere.</p> <p>Data og inklusjonskriterier: Barn født ved National Research Networks (NRN) sykehus mellom 1993-2012 med gestasjonsalder (GA) 22+0 – 28+6 dager med fødselsvekt 401-1500 gram. For 1993-2007 ble alle med fødselsvekt 401-1500 g inkludert. Fra 2008 – 2012 ble barn med 401 – 1000 g inkludert. Data ble samlet inn prospektiv fra svangerskap til barnet ble utskrevet eller ble 120 dager gammel. Barn som døde innen de første 12 timer av livet ble inkludert i analyser av mortalitet. Morbiditeter diagnostisert under første innleggelse ble registrert på barn som levde mer enn 12 timer.</p> <p>Utfall: Fokus på endringer over tid i maternale og neonatal behandlingspraksis, neonatal morbiditet og mortalitet. Følgende variabler ble registrert: mors alder, etnisitet, prenatal omsorg, insulinavhengig diabetes, hypertensjon, multiple svangerskap, fødselsdefekter, barnets GA, fødselsvekt, SGA/AGA/LGA, bruk av antenatale steroider, antenatal antibiotika, forløsning med keisersnitt, resuscitering, surfaktantbehandling, postnatale steroider, type respirasjonsstøtte. Morbiditet som ble registrert: necrotiserende enterocolitt (NEC), sepsis innen 72 timer eller etter 72 timer, intrakranial blødning, cystisk periventriculær leukomalacia (PVL), retinopati (ROP), bronkopulmonal dysplasi (BPD) – definert ved oksygenbruk ved 36 uker PMA. I tillegg ble overlevelse ved utskrivelse og overlevelse uten alvorlige komplikasjoner registrert.</p> <p>Statistiske metoder: Deskriptiv analyse ble gjennomført i fire 5-årsperioder (1993-1997, 1998-2002, 2003-2007, 2008-2012) og for første (1993) og siste år av studien (2012). Endringer ble studert med lineære og logistiske modeller. Poisson regresjon benyttet til å finne relativ risiko (RR) og 95 % konfidensintervall. P-verdier for trender ble funnet ved hjelp av Score, Wald X² eller F-test.</p>	<p>Viktige funn:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Majoriteten som levde mer enn 12 timer mottok behandling med konvensjonell respirator. I 2002 fikk 90 % av barn behandling med konvensjonell respirator sammenlignet med 82 % i 2012. - Behandling med HFV økte fra 30 % i 2002 til 41 % i 2007 (P<0,001). Ingen signifikant endring i bruk av respirator fra 2008 til 2012. - Bruk av CPAP uten ventilering økte fra 7 % til 11 % fra 2002 til 2012 (p<0,001). - Få barn født før GA 25 uker fikk nasal SIMV eller CPAP uten først å ha mottatt konvensjonell respirator. - Bruk av antenatale kortikosteroider steg fra 2003 til 2006 fra 24 % til 74 % (p<0,001) før det stabiliserte seg frem mot 2012 der hele 87 % av barna ble behandlet med antenatale steroider. - Intubasjon ved resuscitering gikk ned fra 80 % i 1993 sammenlignet med 65 % i 2012 (p<0,001). - Surfaktant ble gitt til 60 % i 1993 sammenlignet med 78 % i 2003, etter dette gikk bruken av surfaktant sakte ned blant barn født til GA 27-28 uker. - Bruken av postnatale steroider var 8 % i 2004 og holdt seg på dette nivået frem til 2012. I 1996 ble postnatale steroider gitt til hele 41 %. - Forekomsten av alle andre morbiditeter (se materiale og metode) unntatt BPD gikk ned fra 1993-2012. - BPD diagnosen økte fra 32 % i 1993 til 45 % i 2000 (RR 1.05 (95 % KI 1.04-1.06)) til 40 % i 2008. Fra 2009 til 2012, økte BPD raten blant barn født ved GA 26 uker (50 % til 55 %, p<0,001) og ved GA 27 uker (33 % til 40 %, P=0,007), men ikke for de andre. - For åtte av sentrene økte forekomsten av BPD fra 2009 til 2012 for alle GA, med unntak av barn født til GA 28 uker. - Overlevelseshraten økte med stigende GA ved fødsel. Overlevelseshraten gikk opp mellom 2009 og 2012 for barn født ved GA 23 uker (27 % til 33 %, RR 1.09, 95 % KI 1.05-1.14) og 24 uker (63 % til 65 %, RR 1.05 (95 % KI 1.03-1.07)). - Overlevelse uten stor morbiditet økte med om lag 2 % per år for barn som ble født til GA 25-28 uker, med ingen endringer for barn født til GA 22-24 uker. 	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Er problemstillingen i studien klart formulert? Ja • Er en prevalensstudie velegnet til å besvare problemstillingen? Ja • Er populasjonen som utvalget er tatt fra, klart definert? Ja, men dette er en sykehusbasert og ikke populasjonsbasert studie. • Ble utvalget inkludert på en tilfredsstillende måte? Ja • Var inklusjonskriteriene klart definert? Ja • Er det gjort rede for om respondentene skiller seg fra dem som ikke har respondert? Fremkommer uklart. • Var responsraten høy nok? Ja. Åtte sentre deltok alle 20 år, og av de inkluderte barna var det kun 53 % som ble inkludert alle 20 år. Likevel mener jeg svarprosenten er høy nok da populasjonen er stor (N=18 236). • Bruker studien målemetoder som er pålitelige (valide) for det man ønsker å måle? Ja • Er datainnsamlingen standardisert? Ja • Er dataanalysen standardisert? Ja • Hva er resultatene i denne studien? Se resultater, mange funn. • Kan resultatene skyldes tilfeldigheter? Nei, oppgis P-verdier og konfidensintervall. Mange statistisk signifikante resultater. • Kan resultatene overføres til praksis? Ja, men en prevalensstudie sier lite om kausalitet, og er i sitt design deskriptivt. Funnene gjelder for den aktuelle populasjonen. Å ha kjennskap til trender innen den neonatale omsorgen er svært verdifullt også i klinisk praksis. • Sammenfaller resultatene i denne studien med resultater i andre tilgjengelige studier? Ja • Har resultatene plausible biologiske forklaringer? Ja <p>Hva diskuterer forfatterne som:</p> <p>Styrke: Tidligere ikke vært gjort lignende studier på trender innen tema. Mange barn inkludert og strenge krav til kriterier for prospektiv datainnsamling.</p> <p>Svakhet: Sykehusbasert og ikke populasjonsbasert studie. Selv om studien er stor er den ikke representativ for hele den amerikanske premature befolkningen. Det ble samlet inn lite informasjon om barn som døde innen 12 timer. Det var ikke mulig å evaluere potensielle diagnostiske variabler på tvers av studiesteder for eksempel hvordan kraniale ultralydundersøkelser eller øyeundersøkelser ble tolket. Da dette er en prevalensstudie kan man kun si noe om assosiasjoner, ikke årsaks-virkningsforhold.</p>

Referanse: Farstad T, Bratli D, Medbo S, Markestad T, Norwegian Extreme Prematurity Study G. Bronchopulmonary dysplasia - prevalence, severity and predictive factors in a national cohort of extremely premature infants. Acta Paediatr. 2011;100(1):53-8.			Studiedesign: Prevalensstudie																																																																																																																														
Formål			Grade: Dokumentasjonsnivå – kvalitet (grade)	III/IV – Svak anbefaling (lav)																																																																																																																													
Materiale og metode			Diskusjon/kommentarer/sjekkliste																																																																																																																														
<p>Formål</p> <p>Å studere prevalensen og prediktive faktorer for bronkopulmonal dysplasi (BPD) i en kohort av premature barn med høy forekomst av behandling med surfaktant og prenatal steroider.</p>			<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Er problemstillingen i studien klart formulert? Ja. Må kommenteres at det er noe dårlig sammenheng mellom formål og konklusjon. • Er en prevalensstudie velegnet til å besvare problemstillingen? Ja • Er populasjonen som utvalget er tatt fra, klart definert? Ja • Ble utvalget inkludert på en tilfredsstillende måte? Ja, men må diskuteres da både GA 22+0-27+0 og fødselsvekt 500-999 g ble inkludert. Dette gir færre pasienter i > GA 28, og disse har meget lav fødselsvekt, som gir et lite representativt bilde for barn født > GA 28 uker. Samtidig er dette forståelig mtp formålet. • Var inklusjonskriteriene klart definert? Ja. • Er det gjort rede for om respondentene skiller seg fra dem som ikke har respondert? Ja. Artikkelen gir rede for årsaken til frafall. • Var responseraten høy nok? Frafallsanalyser? Ja. 377 av 462 (82 %) ble inkludert. • Bruker studien målemetoder som er pålitelige (valide) for det man ønsker å måle? Ja • Er datainnsamlingen standardisert? Ja datainnsamlingen fremkommer standardisert og lik for alle inkluderte. • Er dataanalysen standardisert? Ja • Hva er resultatene i denne studien? Se resultater • Kan resultatene skyldes tilfeldigheter? Nei, det oppgis P-verdier og konfidensintervall for viktige funn. • Kan resultatene overføres til praksis? Usikkert, for å si noe om direkte assosiasjoner mellom de prediktive faktorene og BPD er det behov for RCT-er. • Sammenfaller resultatene i denne studien med resultater i andre tilgjengelige studier? Ja. • Har resultatene plausible biologiske forklaringer? Ja 																																																																																																																														
<p>Konklusjon</p> <p>BPD er fortsatt en alvorlig komplikasjon til ekstrem prematuritet på tross av behandling med prenatal steroider og surfaktant. Om assosiasjonen mellom BPD og behandling med surfaktant og av persistent ductus arteriosus forklares av alvorlighetsgraden av tidlig lungesykdom eller om det foreligger en årsakssammenheng bør studeres i en RCT.</p>			<p>Hovedfunn: Av 377 barn var det 170 barn (45,1 %) som fikk diagnosen moderat eller alvorlig BPD. Blant barn med GA 22-25 var det 67,3 % som utviklet BPD sammenlignet med 36,6 % blant barn ved GA 26-30. 23 barn (7,0 %) ble skrevet ut med O2-behandling. Barn med moderat og alvorlig BPD var mer premature, hadde lavere APGAR-score og høyere CRIB-score. Moderat og alvorlig BPD ble diagnostisert hos 81,8 %, 79,4 %, 60,7 %, 22,2 %, og 37,8 % i hhv GA 22/23, 24, 25, 26 og 27. I gruppen med GA 22-25 utviklet omlag 80 % av barna moderat eller alvorlig BPD. Funnet at kun behandling for persisterende ductus arteriosus og postnatale systemiske steroider var en mulig risikofaktor for BPD i denne gruppen. Overordnet var BPD vanligere hos gutter, men å være jente var ikke beskyttende faktor hos barn med GA 22-25. Jentebarn hadde en signifikant lavere OR for å utvikle moderat og alvorlig BPD. Bifunn: Hos barn født til GA 26+0-30+0 var ventilering med konsvensjonell respirator ved 24 timer og 7 dager var signifikant assosiert med utvikling av moderat og alvorlig BPD, men kun i univariabel analyse og ikke i multivariabel analyse. Av de 377 barna fikk 133 (35 %) systemisk postnatale steroider, gitt ved median 18 dager. Barn som fikk denne behandlingen var lettere og født ved tidligere GA.</p>																																																																																																																														
<p>Land</p> <p>Norge</p>			<p>Table 4 Univariante and multivariate logistic regression analyses with odds ratio (OR) and confidence intervals (CI) of the relation between possible risk factors and the development of moderate and severe bronchopulmonary dysplasia in extremely premature infants.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Variable</th> <th colspan="2">GA 22-25 wks</th> <th colspan="2">GA 26-30 wks</th> <th colspan="2">Multivariate N = 240</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>OR (95% CI)</th> <th>n</th> <th>OR (95% CI)</th> <th>n</th> <th>OR (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Female gender</td> <td>46/104</td> <td>0.71 (0.31-1.61)</td> <td>126/273</td> <td>0.42 (0.25-0.71)***</td> <td>113/240</td> <td>0.50 (0.28-0.92)*</td> </tr> <tr> <td>Maternal infection</td> <td>46/104</td> <td>1.20 (0.52-2.76)</td> <td>60/273</td> <td>0.50 (0.26-0.96)*</td> <td>51/240</td> <td>0.52 (0.25-1.11)</td> </tr> <tr> <td>Prenatal steroids</td> <td>92/103</td> <td>1.81 (0.51-6.42)</td> <td>236/266</td> <td>0.88 (0.40-1.91)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Growth retardation (SGA)</td> <td>6/104</td> <td></td> <td>87/273</td> <td>1.45 (0.86-2.46)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Any surfactant treatment</td> <td>99/101</td> <td></td> <td>198/259</td> <td>3.84 (1.84-7.99)***</td> <td>179/240</td> <td>2.56 (1.00-6.58)</td> </tr> <tr> <td>DR surfactant only</td> <td>28/101</td> <td>0.88 (0.35-2.20)</td> <td>52/273</td> <td>1.21 (0.66-2.27)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>NCU surfactant only</td> <td>27/101</td> <td>0.66 (0.26-1.65)</td> <td>81/273</td> <td>1.19 (0.68-2.05)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>DR and NCU surfactant</td> <td>44/101</td> <td>1.68 (0.72-3.93)</td> <td>65/273</td> <td>2.03 (1.15-3.60)**</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>CPAP at 24 h</td> <td>9/104</td> <td>0.58 (0.14-2.30)</td> <td>124/273</td> <td>0.48 (0.29-0.79)***</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ventilator at 24 h</td> <td>95/104</td> <td>1.73 (0.43-6.92)</td> <td>149/273</td> <td>2.03 (1.15-3.60)**</td> <td>132/240</td> <td>0.86 (0.41-1.82)</td> </tr> <tr> <td>Only CPAP</td> <td></td> <td></td> <td>121/273</td> <td>0.48 (0.29-0.79)***</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ventilator at day 7</td> <td></td> <td></td> <td>44/273</td> <td>4.50 (2.17-8.52)***</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Circulatory support</td> <td>68/99</td> <td>1.00 (0.40-2.47)</td> <td>115/251</td> <td>2.84 (1.56-4.46)***</td> <td>111/240</td> <td>1.76 (0.95-3.25)</td> </tr> <tr> <td>Treated PDA</td> <td>45/104</td> <td>2.94 (1.20-7.19)*</td> <td>54/273</td> <td>3.93 (1.60-5.39)***</td> <td>45/240</td> <td>2.20 (1.05-4.63)*</td> </tr> <tr> <td>Postnatal steroids</td> <td>68/104</td> <td>3.25 (1.37-7.69)**</td> <td>57/272</td> <td>4.14 (2.24-7.64)***</td> <td>51/240</td> <td>2.50 (1.22-5.11)*</td> </tr> <tr> <td>Postnatal infection</td> <td>73/104</td> <td>1.79 (0.74-4.29)</td> <td>47/273</td> <td>0.87 (0.45-1.69)</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>DR = delivery room, NCU = neonatal intensive care unit, CPAP = continuous positive airway pressure, PDA = patent ductus arteriosus. *p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001. *Includes infants only on CPAP or supplemental oxygen during entire hospital stay.</p>		Variable	GA 22-25 wks		GA 26-30 wks		Multivariate N = 240		n	OR (95% CI)	n	OR (95% CI)	n	OR (95% CI)	Female gender	46/104	0.71 (0.31-1.61)	126/273	0.42 (0.25-0.71)***	113/240	0.50 (0.28-0.92)*	Maternal infection	46/104	1.20 (0.52-2.76)	60/273	0.50 (0.26-0.96)*	51/240	0.52 (0.25-1.11)	Prenatal steroids	92/103	1.81 (0.51-6.42)	236/266	0.88 (0.40-1.91)			Growth retardation (SGA)	6/104		87/273	1.45 (0.86-2.46)			Any surfactant treatment	99/101		198/259	3.84 (1.84-7.99)***	179/240	2.56 (1.00-6.58)	DR surfactant only	28/101	0.88 (0.35-2.20)	52/273	1.21 (0.66-2.27)			NCU surfactant only	27/101	0.66 (0.26-1.65)	81/273	1.19 (0.68-2.05)			DR and NCU surfactant	44/101	1.68 (0.72-3.93)	65/273	2.03 (1.15-3.60)**			CPAP at 24 h	9/104	0.58 (0.14-2.30)	124/273	0.48 (0.29-0.79)***			Ventilator at 24 h	95/104	1.73 (0.43-6.92)	149/273	2.03 (1.15-3.60)**	132/240	0.86 (0.41-1.82)	Only CPAP			121/273	0.48 (0.29-0.79)***			Ventilator at day 7			44/273	4.50 (2.17-8.52)***			Circulatory support	68/99	1.00 (0.40-2.47)	115/251	2.84 (1.56-4.46)***	111/240	1.76 (0.95-3.25)	Treated PDA	45/104	2.94 (1.20-7.19)*	54/273	3.93 (1.60-5.39)***	45/240	2.20 (1.05-4.63)*	Postnatal steroids	68/104	3.25 (1.37-7.69)**	57/272	4.14 (2.24-7.64)***	51/240	2.50 (1.22-5.11)*	Postnatal infection	73/104	1.79 (0.74-4.29)	47/273	0.87 (0.45-1.69)		
Variable	GA 22-25 wks		GA 26-30 wks			Multivariate N = 240																																																																																																																											
	n	OR (95% CI)	n	OR (95% CI)	n	OR (95% CI)																																																																																																																											
Female gender	46/104	0.71 (0.31-1.61)	126/273	0.42 (0.25-0.71)***	113/240	0.50 (0.28-0.92)*																																																																																																																											
Maternal infection	46/104	1.20 (0.52-2.76)	60/273	0.50 (0.26-0.96)*	51/240	0.52 (0.25-1.11)																																																																																																																											
Prenatal steroids	92/103	1.81 (0.51-6.42)	236/266	0.88 (0.40-1.91)																																																																																																																													
Growth retardation (SGA)	6/104		87/273	1.45 (0.86-2.46)																																																																																																																													
Any surfactant treatment	99/101		198/259	3.84 (1.84-7.99)***	179/240	2.56 (1.00-6.58)																																																																																																																											
DR surfactant only	28/101	0.88 (0.35-2.20)	52/273	1.21 (0.66-2.27)																																																																																																																													
NCU surfactant only	27/101	0.66 (0.26-1.65)	81/273	1.19 (0.68-2.05)																																																																																																																													
DR and NCU surfactant	44/101	1.68 (0.72-3.93)	65/273	2.03 (1.15-3.60)**																																																																																																																													
CPAP at 24 h	9/104	0.58 (0.14-2.30)	124/273	0.48 (0.29-0.79)***																																																																																																																													
Ventilator at 24 h	95/104	1.73 (0.43-6.92)	149/273	2.03 (1.15-3.60)**	132/240	0.86 (0.41-1.82)																																																																																																																											
Only CPAP			121/273	0.48 (0.29-0.79)***																																																																																																																													
Ventilator at day 7			44/273	4.50 (2.17-8.52)***																																																																																																																													
Circulatory support	68/99	1.00 (0.40-2.47)	115/251	2.84 (1.56-4.46)***	111/240	1.76 (0.95-3.25)																																																																																																																											
Treated PDA	45/104	2.94 (1.20-7.19)*	54/273	3.93 (1.60-5.39)***	45/240	2.20 (1.05-4.63)*																																																																																																																											
Postnatal steroids	68/104	3.25 (1.37-7.69)**	57/272	4.14 (2.24-7.64)***	51/240	2.50 (1.22-5.11)*																																																																																																																											
Postnatal infection	73/104	1.79 (0.74-4.29)	47/273	0.87 (0.45-1.69)																																																																																																																													
<p>År data innsamling</p> <p>Januar 1999 – desember 2000</p>			<p>Hva diskuterer forfatterne som:</p> <p>Styrke: Mild BPD er ikke inkludert i risikoanalyser, dette da mild ikke sees på som like alvorlig som moderat og alvorlig BPD, og vanligvis gir langt bedre lungekapasitet sammenlignet med moderat og alvorlig BPD.</p> <p>Svakhet: Ikke mulig å si noe om direkte årsaksforhold mellom behandling med surfaktant, postnatale steroider og behandling av PDA i en prevalensstudie.</p>																																																																																																																														

Referanse: Madeleine C. Murphy, MB, MRCPI; Christian Heiring, MD; Nicoletta Doglioni, MD, PhD; Daniele Trevisanuto, MD; Mats Blennow, MD, PhD; Kajsa Bohlin, MD, PhD; Gianluca Lista, MD, PhD; Iliaria Stucchi, MD; Colm P. F. O'Donnell, MB, PhD. Effect of Needle Aspiration of Pneumothorax on Subsequent Chest Drain Insertion in Newborns.		Studiedesign: RCT																																																																																																													
		Grade: dokumentasjonsnivå – kvalitet (grade)	Ib – Sterk anbefaling (høy)																																																																																																												
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste																																																																																																												
A undersøke om behandling med nødthoracocentese av pneumothorax diagnostisert ved rtg. thorax resulterer i færre thoraxdren innsatt innen 6 timer etter diagnosetidspunktet hos nyfødte.	Rekruttering deltakere: NORD (needle or drain) studien gjennomført på 5 ulike europeiske sykehus. Foreldre ble spurt om samtykke når det var praktisk mulig. Inklusjon: Nyfødte med radiologisk diagnostisert pneumothorax som fikk behandling med respirasjonstøtte (endothrale ventilasjon, CPAP eller O2 behandling > 40 % for å sikre saturasjon > 90 %) og behandlende lege som aktivt ville behandle pneumothorax. Eksklusjon: Ikke behov for behandling, drenering før rtg thorax, barn uten respiratorisk distress og dersom det forelå pulmonar hypoplasi. Datagrunnlaget: 213 spebarn fikk diagnosen. 76 ble randomisert. 6 av 76 ble ekskludert. Totalt 33 randomisert til nødthoracocentese, 37 til thoraxdren. Utfall og validering: Primære: Thoraxdren satt inn 6 timer etter diagnose. Sekundære: Thoraxdren satt inn senere under innleggelsen, antall thoraxdren lagt, tid thoraxdren var innsatt, varighet av endothrale ventilering, varighet av respiratorisk støtte, pleuravæske relatert til thoraxdren, påvist nosokomial infeksjon relatert til thoraxdren, positiv blodkultur i løpet av oppholdet, varighet av hospitalisering, overlevelse uten utvikling av BPD (definert som O2 behandling på 28. dag av livet) og overlevelse uten BPD36 (definert med O2 behandling ved 36 uker GA) og død før utskrivelse. Eksponeringsvariabler: - Behandling med nødthoracocentese/nål-aspirasjon - Behandling med thoraxdren	Hovedfunn: Færre barn som initialt ble behandlet med nødthoracocentese fikk thoraxdren innsatt i løpet av de første 6 timene (55 % (18 av 33) vs 100 % (37 av 37), RR 0,55, 95 % KI 0,40 – 0,75. NNT 2) og i løpet av den totale hospitaliseringen (NNT 3). Dette med statistisk signifikante funn. Table 2. Enrolled Infants Who Had a Chest Drain Inserted <table border="1"><thead><tr><th>Variable</th><th>Needle Aspiration</th><th>Chest Drain</th><th>Relative Risk (95% CI)</th></tr></thead><tbody><tr><td>Chest drain within 6 h*</td><td>18/33 (55)</td><td>37/37 (100)</td><td>0.55 (0.40-0.75)</td></tr><tr><td>GA <32 wk</td><td>12/17 (71)</td><td>22/22 (100)</td><td>0.71 (0.52-0.96)</td></tr><tr><td>GA ≥32 wk</td><td>6/16 (38)</td><td>15/15 (100)</td><td>0.38 (0.20-0.71)</td></tr><tr><td>Chest drain during hospitalization</td><td>23/33 (70)</td><td>37/37 (100)</td><td>0.70 (0.56-0.87)</td></tr><tr><td>GA <32 wk</td><td>14/17 (82)</td><td>22/22 (100)</td><td>0.82 (0.66-1.03)</td></tr><tr><td>GA ≥32 wk</td><td>9/16 (56)</td><td>15/15 (100)</td><td>0.56 (0.37-0.87)</td></tr></tbody></table> Ingen andre sekundære utfall var statistisk signifikante. Table 3. Other Secondary Outcomes* <table border="1"><thead><tr><th>Variable</th><th>Needle Aspiration (n = 33)</th><th>Chest Drain (n = 37)</th><th>Relative Risk (95% CI)</th><th>Absolute Difference (95% CI)</th></tr></thead><tbody><tr><td>No. of chest drains inserted, median (IQR)</td><td>1 (0 to 2)</td><td>1 (1 to 2)</td><td>NA</td><td>0 (-1 to 0)</td></tr><tr><td>Duration of chest drain in situ, median (IQR), h</td><td>49 (0 to 96)</td><td>60 (44 to 108)</td><td>NA</td><td>-11 (-48 to 0)</td></tr><tr><td>Duration of endotracheal ventilation, median (IQR), d</td><td>2 (0 to 6)</td><td>2 (1 to 5)</td><td>NA</td><td>0 (-2 to 1)</td></tr><tr><td>Duration of respiratory support, median (IQR), d</td><td>5 (3 to 12)</td><td>6 (3 to 40)</td><td>NA</td><td>-1 (-5 to 1)</td></tr><tr><td>Pleural effusion related to chest drain, No. (%)</td><td>0</td><td>1 (3)</td><td>NA</td><td>NA</td></tr><tr><td>Proven nosocomial infection related to chest drain, No. (%)</td><td>0</td><td>1 (3)</td><td>NA</td><td>NA</td></tr><tr><td>Positive blood cultures during stay, No. (%)</td><td>2 (6)</td><td>3 (8)</td><td>0.75 (0.13 to 4.20)</td><td>NA</td></tr><tr><td>Duration of hospital stay, median (IQR), d</td><td>12 (4 to 40)</td><td>31 (18 to 67)</td><td>NA</td><td>-19 (-33 to -6)</td></tr><tr><td>Survival without BPD, No./total No. (%)</td><td>3/17 (18)</td><td>9/22 (41)</td><td>1.39 (0.92 to 2.10)</td><td>NA</td></tr><tr><td>Survival without chronic lung disease, No./total No. (%)</td><td>4/17 (24)</td><td>11/22 (50)</td><td>1.52 (0.93 to 2.50)</td><td>NA</td></tr><tr><td>Death before hospital discharge, No. (%)</td><td>7 (21)</td><td>2 (5)</td><td>3.92 (0.87 to 17.58)</td><td>NA</td></tr><tr><td>Exploratory Outcome</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Endotracheal ventilation during stay, No./total No. (%)</td><td>19/33 (58)</td><td>30/37 (81)</td><td>0.71 (0.51 to 0.99)</td><td>NA</td></tr><tr><td>GA <32 wk</td><td>14/17 (82)</td><td>19/22 (86)</td><td>0.95 (0.72 to 1.26)</td><td>NA</td></tr><tr><td>GA ≥32 wk</td><td>5/16 (31)</td><td>11/15 (73)</td><td>0.43 (0.19 to 0.94)</td><td>NA</td></tr></tbody></table>	Variable	Needle Aspiration	Chest Drain	Relative Risk (95% CI)	Chest drain within 6 h*	18/33 (55)	37/37 (100)	0.55 (0.40-0.75)	GA <32 wk	12/17 (71)	22/22 (100)	0.71 (0.52-0.96)	GA ≥32 wk	6/16 (38)	15/15 (100)	0.38 (0.20-0.71)	Chest drain during hospitalization	23/33 (70)	37/37 (100)	0.70 (0.56-0.87)	GA <32 wk	14/17 (82)	22/22 (100)	0.82 (0.66-1.03)	GA ≥32 wk	9/16 (56)	15/15 (100)	0.56 (0.37-0.87)	Variable	Needle Aspiration (n = 33)	Chest Drain (n = 37)	Relative Risk (95% CI)	Absolute Difference (95% CI)	No. of chest drains inserted, median (IQR)	1 (0 to 2)	1 (1 to 2)	NA	0 (-1 to 0)	Duration of chest drain in situ, median (IQR), h	49 (0 to 96)	60 (44 to 108)	NA	-11 (-48 to 0)	Duration of endotracheal ventilation, median (IQR), d	2 (0 to 6)	2 (1 to 5)	NA	0 (-2 to 1)	Duration of respiratory support, median (IQR), d	5 (3 to 12)	6 (3 to 40)	NA	-1 (-5 to 1)	Pleural effusion related to chest drain, No. (%)	0	1 (3)	NA	NA	Proven nosocomial infection related to chest drain, No. (%)	0	1 (3)	NA	NA	Positive blood cultures during stay, No. (%)	2 (6)	3 (8)	0.75 (0.13 to 4.20)	NA	Duration of hospital stay, median (IQR), d	12 (4 to 40)	31 (18 to 67)	NA	-19 (-33 to -6)	Survival without BPD, No./total No. (%)	3/17 (18)	9/22 (41)	1.39 (0.92 to 2.10)	NA	Survival without chronic lung disease, No./total No. (%)	4/17 (24)	11/22 (50)	1.52 (0.93 to 2.50)	NA	Death before hospital discharge, No. (%)	7 (21)	2 (5)	3.92 (0.87 to 17.58)	NA	Exploratory Outcome					Endotracheal ventilation during stay, No./total No. (%)	19/33 (58)	30/37 (81)	0.71 (0.51 to 0.99)	NA	GA <32 wk	14/17 (82)	19/22 (86)	0.95 (0.72 to 1.26)	NA	GA ≥32 wk	5/16 (31)	11/15 (73)	0.43 (0.19 to 0.94)	NA	Sjekkliste: - Er formålet klart formulert? Ja - Hvem er inkludert/ekskludert? Se material og metode. - Var gruppene like ved starten? Ja - 37 vs 33 - Randomiseringsprosedyre? Bruk av «tilfeldig-tall-tavle» for randomisering til thoraxdren eller nødthoracocentese. Randomisering justert for GA og kjønn. Behandling lagt i tilfeldig seglede konvolutter. - Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? Nei. Vanskelig å gjennomføre pga behandlingens form. - Ble gruppene behandlet likt utover «intervensjonen»? Ja - Primære endepunktet – validert? Ja - Ble deltakerne gjort rede for på slutten av studien? Ja - Er resultatene presise? Ja - Kan resultatene overføres til praksis? Ja. - Ble alle utfallsmål vurdert? Ja - Er fordelene verdt ulemper/kostnader? Mest sannsynlig, funnet NNT 2, som er god effekt av behandling - Annent litteratur som styrker resultatene? Andre studier har vist at nødthoracocentese reduserer behovet for thoraxdren. Ingen identiske studier til sammenligning. - Har resultatene plausible forklaringer? Ja Hva diskuterer forfatterne som: - Styrker: Den første studien som undersøker nødthoracocentese vs thoraxdren hos symptomatisk og radiologisk diagnostisert pneumothorax, en unik populasjon. Barna inkludert var tilstrekkelig syke til å studere effekt. Multisentertilnærmingen øker generaliserbarheten. - Svakheter: Helsepersonell ble ikke blindet for behandlingen som øker risikoen for performance bias. Det var ikke spesifisert kriterier for innsattelse av thoraxdren hos de som initialt ble behandlet med nødthoracocentese, derfor kan deltagerne fått satt inn dren på ulik noe indikasjon avhengig av klinikerens vurdering. Det ble ikke tatt kontroll rtg etter aspirasjon for å unngå forsinkelse til thoraxdren. Var ikke ønskelig å avdekke asymptomatisk luft som ville stille klinikerne i en situasjon der thoraxdren måtte vurderes. Lite populasjonsutvalg på 70, gir redusert muligheten for å si noe om statistiske signifikans til sekundære utfall. Ikke gjort forskjell på type nål til nødthoracocentese eller dren.
Variable	Needle Aspiration	Chest Drain	Relative Risk (95% CI)																																																																																																												
Chest drain within 6 h*	18/33 (55)	37/37 (100)	0.55 (0.40-0.75)																																																																																																												
GA <32 wk	12/17 (71)	22/22 (100)	0.71 (0.52-0.96)																																																																																																												
GA ≥32 wk	6/16 (38)	15/15 (100)	0.38 (0.20-0.71)																																																																																																												
Chest drain during hospitalization	23/33 (70)	37/37 (100)	0.70 (0.56-0.87)																																																																																																												
GA <32 wk	14/17 (82)	22/22 (100)	0.82 (0.66-1.03)																																																																																																												
GA ≥32 wk	9/16 (56)	15/15 (100)	0.56 (0.37-0.87)																																																																																																												
Variable	Needle Aspiration (n = 33)	Chest Drain (n = 37)	Relative Risk (95% CI)	Absolute Difference (95% CI)																																																																																																											
No. of chest drains inserted, median (IQR)	1 (0 to 2)	1 (1 to 2)	NA	0 (-1 to 0)																																																																																																											
Duration of chest drain in situ, median (IQR), h	49 (0 to 96)	60 (44 to 108)	NA	-11 (-48 to 0)																																																																																																											
Duration of endotracheal ventilation, median (IQR), d	2 (0 to 6)	2 (1 to 5)	NA	0 (-2 to 1)																																																																																																											
Duration of respiratory support, median (IQR), d	5 (3 to 12)	6 (3 to 40)	NA	-1 (-5 to 1)																																																																																																											
Pleural effusion related to chest drain, No. (%)	0	1 (3)	NA	NA																																																																																																											
Proven nosocomial infection related to chest drain, No. (%)	0	1 (3)	NA	NA																																																																																																											
Positive blood cultures during stay, No. (%)	2 (6)	3 (8)	0.75 (0.13 to 4.20)	NA																																																																																																											
Duration of hospital stay, median (IQR), d	12 (4 to 40)	31 (18 to 67)	NA	-19 (-33 to -6)																																																																																																											
Survival without BPD, No./total No. (%)	3/17 (18)	9/22 (41)	1.39 (0.92 to 2.10)	NA																																																																																																											
Survival without chronic lung disease, No./total No. (%)	4/17 (24)	11/22 (50)	1.52 (0.93 to 2.50)	NA																																																																																																											
Death before hospital discharge, No. (%)	7 (21)	2 (5)	3.92 (0.87 to 17.58)	NA																																																																																																											
Exploratory Outcome																																																																																																															
Endotracheal ventilation during stay, No./total No. (%)	19/33 (58)	30/37 (81)	0.71 (0.51 to 0.99)	NA																																																																																																											
GA <32 wk	14/17 (82)	19/22 (86)	0.95 (0.72 to 1.26)	NA																																																																																																											
GA ≥32 wk	5/16 (31)	11/15 (73)	0.43 (0.19 to 0.94)	NA																																																																																																											
Konklusjon																																																																																																															
Nødthoracocentese reduserer frekvensen av thoraxdren som gis til nyfødte med symptomgivende pneumothorax diagnostisert med rtg thorax. Nødthoracocentese bør brukes som initial behandlingsmetode for drenering av radiologiske bekrefte tilfeller av symptomatisk pneumothorax hos nyfødte.																																																																																																															
Land																																																																																																															
EU: Irland, Danmark, Italia, Sverige																																																																																																															
År innsamling																																																																																																															
07.10.2013 – 21.12.2016																																																																																																															

Referanse: Network SSGotEKSNNR, Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, et al. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. N Engl J Med. 2010;362(21):1970-9.		Studiedesign: RCT																																																																																																																																				
		Grade: dokumentasjonsnivå – kvalitet Ib – Sterk anbefaling (grade) (høy)																																																																																																																																				
Formål	Materiale og metode	Resultater																																																																																																																																				
Å sammenligne tidlig CPAP med tidlig surfaktant som strategi for initialbehandling av ekstremt premature barn.	Rekruttering deltakere: Surfactant, Positive Pressure, and Oxygenation Randomized Trial (SUPPORT) studien ble gjennomført i som en del av Neonatal Research Network i regi av Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. Skriftlig samtykke ble innhentet fra foresatte. I multisenterstudien ble barn initialt randomisert til behandling med forskjellig oksygensaturasjonsmål og deretter til å motta CPAP- eller surfaktantbehandling. Benyttet 2-til-2 faktorielt design.	Hovedfunn: Det var ingen signifikant forskjell på primære utfall mellom CPAP- og surfaktant-gruppen. Det var heller ikke signifikant forskjell mellom gruppene når BPD ble definert ved alle typer respirasjonsstøtte (inkl oksygentilskudd) ved PMA 36.																																																																																																																																				
Konklusjon	Inklusjons-/eksklusjonskriterier: Født ved GA 24+0 – 27+6, uten medfødte malformasjoner. Skulle være tatt beslutning om fullstendig resuscitering av barnet.	Bi-funn: Flere barn i CPAP- enn surfaktant-gruppen var i live og uten behov for mekanisk ventilasjon ved dag 7 (P=0,01). CPAP-gruppen hadde behov for færre dager på kovensjonell respirator enn de i surfaktantgruppen (P=0,03) uten økt risiko for alvorlige neonatale komplikasjoner.																																																																																																																																				
CPAP bør vurderes som et alternativ til intubasjon og surfaktant hos ekstremt premature som initialbehandling.	Datagrunnlaget: 1316 ble inkludert, 565 født til GA 24+0 – 25+6 og 751 til 26+0 – 27+6. 654 randomisert til SpO2 85-89 %, av disse 336 til CPAP, og 318 til surfaktant. 662 randomisert til SpO2 91-95 %, av disse 327 til CPAP og 335 til surfaktant. Totalt 663 til CPAP og 653 til surfaktant.																																																																																																																																					
Land	Utfall: Primære: Død eller BPD ved PMA 36 (definert ved behov for > 30 % oksygen eller positivt trykk ved PMA 36, eller behov for O2 etter PMA36 etter forsøk på seponering)																																																																																																																																					
USA	Sekundære: BPD ved PMA 36 (definert ved behov for alle typer respirasjonsstøtte, inkl. oksygen, ved PMA 36), død, pneumothorax, intraventrikulær blødning, behov for brystkompresjoner eller adrenalin ved resuscitering.																																																																																																																																					
År innsamling	Eksponeeringsvariabler: 2-til2 faktorielt design: 1. Oksygensaturasjonsmål 85 – 89 % eller 91 – 95 % 2. Deretter randomisering til tidlig CPAP eller surfaktant gitt med endotrakeal tube.																																																																																																																																					
Februar 2005 – februar 2009	Angitt predefinerte kriterier for når barna som fikk CPAP skulle intuberes. Barn som ble intubert innen 48 timer etter fødsel fikk surfaktant. Det forelå predefinerte kriterier når barna i CPAP gruppen skulle ekstubereres. Etter tre intubasjoner, skulle barna behandlet etter de lokale retningslinjene ved sykehuset de var innlagt. Barna som fikk surfaktant ble intubert rett etter fødsel, og lagt på respirator. Ekstubering kunne gjennomføres innen 24 timer dersom de oppfylte predefinerte, og behandling ble da gitt etter lokale retningslinjer ved sykehuset.																																																																																																																																					
	Statistiske metoder: Intention to treat analyser. Til avdekking av justert relativ risiko ble Poisson regresjon benyttet. Lineære modeller benyttet for å si noe om gjennomsnitt og standardavvik. P-verdi < 0,05 ble satt som statistisk signifikans.																																																																																																																																					
		Table 3. Selected Prespecified Outcomes.*																																																																																																																																				
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Outcome</th> <th>CPAP (N=663)</th> <th>Surfactant (N=653)</th> <th>Relative Risk with CPAP (95% CI)</th> <th>Difference in Means (95% CI)</th> <th>Adjusted P Value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BPD or death by 36 wk of postmenstrual age — no. (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Physiological definition of BPD†</td> <td>317 (47.8)</td> <td>333 (51.0)</td> <td>0.95 (0.85 to 1.05)</td> <td></td> <td>0.30</td> </tr> <tr> <td>BPD defined by need for supplemental oxygen</td> <td>323 (48.7)</td> <td>353 (54.1)</td> <td>0.91 (0.83 to 1.01)</td> <td></td> <td>0.07</td> </tr> <tr> <td>BPD by 36 wk of postmenstrual age — no./total no. (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Physiological definition of BPD†</td> <td>223/569 (39.2)</td> <td>219/539 (40.6)</td> <td>0.99 (0.87 to 1.14)</td> <td></td> <td>0.92</td> </tr> <tr> <td>BPD defined by need for supplemental oxygen</td> <td>229/569 (40.2)</td> <td>239/539 (44.3)</td> <td>0.94 (0.82 to 1.06)</td> <td></td> <td>0.32</td> </tr> <tr> <td>Death by 36 wk of postmenstrual age — no. (%)</td> <td>94 (14.2)</td> <td>114 (17.5)</td> <td>0.81 (0.63 to 1.03)</td> <td></td> <td>0.09</td> </tr> <tr> <td>Need for supplemental oxygen — no. of days‡</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0.12</td> </tr> <tr> <td>Adjusted mean</td> <td>62.2±1.6</td> <td>65.3±1.6</td> <td></td> <td>-3.1 (-7.1 to 0.8)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Unadjusted median</td> <td>52</td> <td>56</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Interquartile range</td> <td>20 to 86</td> <td>27 to 91</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Need for mechanical ventilation — no. of days‡§</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0.03</td> </tr> <tr> <td>Adjusted mean</td> <td>24.8±1.0</td> <td>27.7±1.1</td> <td></td> <td>-3.0 (-5.6 to -0.3)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Unadjusted median</td> <td>10</td> <td>13</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Interquartile range</td> <td>2 to 32</td> <td>2 to 36</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Survival without need for high-frequency or conventional ventilation at 7 days — no./total no. (%)</td> <td>362/655 (55.3)</td> <td>318/652 (48.8)</td> <td>1.14 (1.03 to 1.25)</td> <td></td> <td>0.01</td> </tr> <tr> <td>Any air leak in first 14 days — no. (%)</td> <td>45 (6.8)</td> <td>48 (7.4)</td> <td>0.89 (0.6 to 1.32)</td> <td></td> <td>0.56</td> </tr> <tr> <td>Necrotizing enterocolitis requiring medical or surgical treatment — no./total no. (%)</td> <td>83/654 (12.7)</td> <td>63/636 (9.9)</td> <td>1.25 (0.92 to 1.71)</td> <td></td> <td>0.15</td> </tr> <tr> <td>Intraventricular hemorrhage grade 3 or 4 — no./total no. (%)¶</td> <td>92/642 (14.3)</td> <td>72/628 (11.5)</td> <td>1.26 (0.94 to 1.68)</td> <td></td> <td>0.12</td> </tr> <tr> <td>Postnatal corticosteroid therapy for BPD — no./total no. (%)</td> <td>47/649 (7.2)</td> <td>83/631 (13.2)</td> <td>0.57 (0.41 to 0.78)</td> <td></td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>Severe retinopathy of prematurity among survivors — no./total no. (%)</td> <td>67/511 (13.1)</td> <td>65/473 (13.7)</td> <td>0.94 (0.69 to 1.28)</td> <td></td> <td>0.71</td> </tr> </tbody> </table>	Outcome	CPAP (N=663)	Surfactant (N=653)	Relative Risk with CPAP (95% CI)	Difference in Means (95% CI)	Adjusted P Value	BPD or death by 36 wk of postmenstrual age — no. (%)						Physiological definition of BPD†	317 (47.8)	333 (51.0)	0.95 (0.85 to 1.05)		0.30	BPD defined by need for supplemental oxygen	323 (48.7)	353 (54.1)	0.91 (0.83 to 1.01)		0.07	BPD by 36 wk of postmenstrual age — no./total no. (%)						Physiological definition of BPD†	223/569 (39.2)	219/539 (40.6)	0.99 (0.87 to 1.14)		0.92	BPD defined by need for supplemental oxygen	229/569 (40.2)	239/539 (44.3)	0.94 (0.82 to 1.06)		0.32	Death by 36 wk of postmenstrual age — no. (%)	94 (14.2)	114 (17.5)	0.81 (0.63 to 1.03)		0.09	Need for supplemental oxygen — no. of days‡					0.12	Adjusted mean	62.2±1.6	65.3±1.6		-3.1 (-7.1 to 0.8)		Unadjusted median	52	56				Interquartile range	20 to 86	27 to 91				Need for mechanical ventilation — no. of days‡§					0.03	Adjusted mean	24.8±1.0	27.7±1.1		-3.0 (-5.6 to -0.3)		Unadjusted median	10	13				Interquartile range	2 to 32	2 to 36				Survival without need for high-frequency or conventional ventilation at 7 days — no./total no. (%)	362/655 (55.3)	318/652 (48.8)	1.14 (1.03 to 1.25)		0.01	Any air leak in first 14 days — no. (%)	45 (6.8)	48 (7.4)	0.89 (0.6 to 1.32)		0.56	Necrotizing enterocolitis requiring medical or surgical treatment — no./total no. (%)	83/654 (12.7)	63/636 (9.9)	1.25 (0.92 to 1.71)		0.15	Intraventricular hemorrhage grade 3 or 4 — no./total no. (%)¶	92/642 (14.3)	72/628 (11.5)	1.26 (0.94 to 1.68)		0.12	Postnatal corticosteroid therapy for BPD — no./total no. (%)	47/649 (7.2)	83/631 (13.2)	0.57 (0.41 to 0.78)		<0.001	Severe retinopathy of prematurity among survivors — no./total no. (%)	67/511 (13.1)	65/473 (13.7)	0.94 (0.69 to 1.28)		0.71
Outcome	CPAP (N=663)	Surfactant (N=653)	Relative Risk with CPAP (95% CI)	Difference in Means (95% CI)	Adjusted P Value																																																																																																																																	
BPD or death by 36 wk of postmenstrual age — no. (%)																																																																																																																																						
Physiological definition of BPD†	317 (47.8)	333 (51.0)	0.95 (0.85 to 1.05)		0.30																																																																																																																																	
BPD defined by need for supplemental oxygen	323 (48.7)	353 (54.1)	0.91 (0.83 to 1.01)		0.07																																																																																																																																	
BPD by 36 wk of postmenstrual age — no./total no. (%)																																																																																																																																						
Physiological definition of BPD†	223/569 (39.2)	219/539 (40.6)	0.99 (0.87 to 1.14)		0.92																																																																																																																																	
BPD defined by need for supplemental oxygen	229/569 (40.2)	239/539 (44.3)	0.94 (0.82 to 1.06)		0.32																																																																																																																																	
Death by 36 wk of postmenstrual age — no. (%)	94 (14.2)	114 (17.5)	0.81 (0.63 to 1.03)		0.09																																																																																																																																	
Need for supplemental oxygen — no. of days‡					0.12																																																																																																																																	
Adjusted mean	62.2±1.6	65.3±1.6		-3.1 (-7.1 to 0.8)																																																																																																																																		
Unadjusted median	52	56																																																																																																																																				
Interquartile range	20 to 86	27 to 91																																																																																																																																				
Need for mechanical ventilation — no. of days‡§					0.03																																																																																																																																	
Adjusted mean	24.8±1.0	27.7±1.1		-3.0 (-5.6 to -0.3)																																																																																																																																		
Unadjusted median	10	13																																																																																																																																				
Interquartile range	2 to 32	2 to 36																																																																																																																																				
Survival without need for high-frequency or conventional ventilation at 7 days — no./total no. (%)	362/655 (55.3)	318/652 (48.8)	1.14 (1.03 to 1.25)		0.01																																																																																																																																	
Any air leak in first 14 days — no. (%)	45 (6.8)	48 (7.4)	0.89 (0.6 to 1.32)		0.56																																																																																																																																	
Necrotizing enterocolitis requiring medical or surgical treatment — no./total no. (%)	83/654 (12.7)	63/636 (9.9)	1.25 (0.92 to 1.71)		0.15																																																																																																																																	
Intraventricular hemorrhage grade 3 or 4 — no./total no. (%)¶	92/642 (14.3)	72/628 (11.5)	1.26 (0.94 to 1.68)		0.12																																																																																																																																	
Postnatal corticosteroid therapy for BPD — no./total no. (%)	47/649 (7.2)	83/631 (13.2)	0.57 (0.41 to 0.78)		<0.001																																																																																																																																	
Severe retinopathy of prematurity among survivors — no./total no. (%)	67/511 (13.1)	65/473 (13.7)	0.94 (0.69 to 1.28)		0.71																																																																																																																																	
		* Plus-minus values are means ±SD. BPD denotes bronchopulmonary dysplasia, CI confidence interval, and CPAP continuous positive airway pressure. † The physiological definition of BPD includes, as a criterion, the receipt of more than 30% supplemental oxygen at 36 weeks, the need for positive-pressure support, or in the case of infants requiring less than 30% oxygen, the need for any supplemental oxygen at 36 weeks after an attempt at withdrawal of supplemental oxygen. ^{16,17} ‡ Data are for 1098 infants who survived to discharge, transfer, or 120 days; the maximum follow-up was 120 days. § This variable includes high-frequency ventilation and conventional ventilation. ¶ There are four grades of intraventricular hemorrhage; higher grades indicate more severe bleeding.																																																																																																																																				
		Diskusjon/kommentarer/sjekkliste																																																																																																																																				
		Sjekkliste: - Er formålet klart formulert? Ja - Hvem er inkludert/ekskludert? Se materiale og metode. - Var gruppene like ved starten? Ja, tilnærmet like: 663 til CPAP og 653 til surfaktant. Ingen signifikant forskjell for kjønn, fødselsvekt eller etnisitet i de to gruppene. - Randomiseringsprosedyre? Se material og metode. Randomisering tilpasset GA og sykehus, og ble gjennomført før fødsel. Benyttet dobbeltseglede konvolutter. Flerlinger ble randomisert til samme gruppe. - Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? Nei, vanskelig å gjennomføre. - Ble gruppene behandlet likt utover «intervensjonen»? Nei. Det ble gitt forskjellig SpO2-mål til de ulike gruppene. - Primære endepunktet – validert? Ja - Ble deltakerne gjort rede for på slutten av studien? Ja, fremstilles godt. Det er ikke kommentert forskjeller mellom de ulike saturasjonsmålgruppene. Det kan antas at dette ikke utgjorde noen stor forskjell, men er merkelig at det ikke kommenteres. - Er resultatene presise? Ja - Kan resultatene overføres til praksis? Ja - Ble alle utfallsmål vurdert? Ja - Er fordelene verdt ulemper/kostnader? Ja - Annen litteratur som styrker resultatene? Ja - Har resultatene plausible forklaringer? Ja Hva diskuterer forfatterne som: - Styrker: Inkluderer barn helt ned til GA 24. Randomiserer barna uavhengig av om de pustet spontant eller hadde RDS. Barna som fikk surfaktant ble behandlet med samme behandlingsprinsipper som majoriteten av sykehusene i «Neonatal Research Network», noe som øker generaliserbarheten til denne gruppen. - Svakheter: Ikke inkludert barn født før GA 24+0. Det høy rate av intubering og behandling med surfaktant i CPAP-gruppen, som betyr at mange i denne gruppen har fått surfaktant. Gjennomført mange sekundære analyser i etterkant av datainnsamlingen som øker risikoen for «post hoc nature» i analysen.																																																																																																																																				

Referanse: Roberts CT, Owen LS, Manley BJ, Froisland DH, Donath SM, Dalziel KM, et al. Nasal High-Flow Therapy for Primary Respiratory Support in Preterm Infants. N Engl J Med. 2016;375(12):1142-51.			Studiedesign: RCT																																																													
			Grade: dokumentasjonsnivå – kvalitet	Ib – Sterk anbefaling (høy)																																																												
			Diskusjon/kommentarer/sjekkliste																																																													
Formål	Materiale og metode	Resultater																																																														
<p>Å undersøke hypotesen om at behandling med HFNC ikke er dårligere enn CPAP som primær respirasjonsstøtte for premature barn med respiratorisk distress.</p>	<p>Rekruttering deltakere: Ni neonataleneheter i Australia og Norge deltok. Deltagernes foresatte måtte skrive under på skriftlig informert samtykke. Dersom antepartum samtykke ikke var mulig ble foreldrene bedt om samtykke så fort som mulig etter fødsel.</p> <p>Inklusjons-/eksklusjonskriterier: Premature barn født GA $\geq 28+0 - 36+6$, med alder mindre enn 24 timer, og som ikke hadde fått endotracheal ventilering eller behandling med surfaktant. I tillegg måtte behandelende lege ha bestemt seg for behandling med non-invasiv ventilasjonsstøtte, og ikke konvensjonell respirator.</p> <p>Barn ble ekskludert ved behov for akutt intubering eller respirator, om de hadde fått behandling med CPAP i mer enn 4 timer eller om de allerede oppfylte kriteriene for behandlingssvikt (se under). Barn med kjent medfødt malformasjon og diagnostisert pneumothorax ble ekskludert.</p> <p>Datagrunnlaget: 583 ble rekruttert initialt. 19 ble ekskludert som følge av manglende kvalifikasjon eller samtykke. Totalt 564 barn i studien. 278 ble randomisert til HFNC, 286 til CPAP.</p> <p>Utfall (outcome) validering:</p> <p>Primære utfall: Behandlingssvikt innen 72 timer etter randomisering. Behandlingssvikt ble definert ved maksimal behandlingssvikt med enten HFNC eller CPAP, eller oppfylte kriterier på alvorlig klinisk forverring. Barn som måtte intuberes eller hadde behov for respirator ble regnet som med behandlingssvikt.</p> <p>Sekundære utfall: Årsak til behandlingssvikt, behov for konvensjonell respirator i forløpet, nasal traume, andre komplikasjoner, eller andre mål på respirasjonsstøtte, behandlingssvikt, mm.</p> <p>Eksponeeringsvariabler:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Behandling med HFNC - Behandling med CPAP <p>Viktige konfunderende faktorer: Barna fikk ikke surfaktant noe som kan påvirke resultatene. Opp mot 50 % av de i HFNC-gruppen fikk en kort periode med CPAP-behandling.</p> <p>Statistiske metoder: Statistisk signifikans satt til $p < 0.05$. Primære og sekundære utfall analysert med Intention-to-treat-analyser. Kji-kvadrat for sammenligning av kategoriske data og Student T-test eller nonparametriske tester avhengig av normalfordeling av data.</p>	<p>Hovedfunn: Behandlingssvikt innen 72 timer inntraff hos 71 av 278 barn (25,5 %) i HFNC gruppen og hos 38 av 286 (13,3 %) i CPAP gruppen (risikodifferanse 12,5 prosentpoeng; 95 % KI 5,8-18,7; $P < 0,001$). Behandlingssvikt forekom signifikant hyppigere i HFNC-gruppen både hos de yngste (GA < 32) og eldste premature i populasjonen (GA > 32). Det var ingen signifikant forskjell i intubasjonsrate i løpet av de første 72 timene mellom de to gruppene ($p = 0,17$).</p>																																																														
Konklusjon	<p>Primær behandling med HFNC hos premature med symptomer på respiratorisk distress resulterte i høyere frekvens av behandlingssvikt sammenlignet med CPAP.</p>																																																															
Land	<p>Australia og Norge</p>																																																															
År innsamling	<p>27.05.13 – 16.06.15</p>																																																															
			<p>Table 2. Primary Outcome, Intubation within 72 Hours, and Outcomes in the Subgroup and Per-Protocol Analyses.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Outcome</th> <th>High-Flow Group (N = 278)</th> <th>CPAP Group (N = 286)</th> <th>Risk Difference (95% CI)*</th> <th>P Value</th> </tr> <tr> <td></td> <td>no./total no.</td> <td>no./total no.</td> <td>percentage points</td> <td></td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Primary intention-to-treat analysis</td> </tr> <tr> <td>Treatment failure within 72 hr</td> <td>71/278 (25.5)</td> <td>38/286 (13.3)</td> <td>12.3 (5.8 to 18.7)</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td> Gestational age <32 wk</td> <td>46/140 (32.9)</td> <td>27/149 (18.1)</td> <td>14.7 (4.8 to 24.7)</td> <td>0.004</td> </tr> <tr> <td> Gestational age ≥ 32 wk</td> <td>25/138 (18.1)</td> <td>11/137 (8.0)</td> <td>10.1 (2.2 to 18.0)</td> <td>0.01</td> </tr> <tr> <td>Intubation within 72 hr</td> <td>43/278 (15.5)</td> <td>33/286 (11.5)</td> <td>3.9 (-1.7 to 9.6)</td> <td>0.17</td> </tr> <tr> <td> Gestational age <32 wk</td> <td>30/140 (21.4)</td> <td>24/149 (16.1)</td> <td>5.3 (-3.7 to 14.3)</td> <td>0.25</td> </tr> <tr> <td> Gestational age ≥ 32 wk</td> <td>13/138 (9.4)</td> <td>9/137 (6.6)</td> <td>2.9 (-3.5 to 9.3)</td> <td>0.38</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Per-protocol analysis</td> </tr> <tr> <td>Treatment failure within 72 hr</td> <td>64/264 (24.2)</td> <td>36/279 (12.9)</td> <td>11.3 (4.8 to 17.8)</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>Intubation within 72 hr</td> <td>39/264 (14.8)</td> <td>33/279 (11.8)</td> <td>2.9 (-2.8 to 8.7)</td> <td>0.31</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Positive values favor the CPAP group, and negative values favor the high-flow group. Apparent discrepancies in some of the risk differences are due to rounding.</p>		Outcome	High-Flow Group (N = 278)	CPAP Group (N = 286)	Risk Difference (95% CI)*	P Value		no./total no.	no./total no.	percentage points		Primary intention-to-treat analysis					Treatment failure within 72 hr	71/278 (25.5)	38/286 (13.3)	12.3 (5.8 to 18.7)	<0.001	Gestational age <32 wk	46/140 (32.9)	27/149 (18.1)	14.7 (4.8 to 24.7)	0.004	Gestational age ≥ 32 wk	25/138 (18.1)	11/137 (8.0)	10.1 (2.2 to 18.0)	0.01	Intubation within 72 hr	43/278 (15.5)	33/286 (11.5)	3.9 (-1.7 to 9.6)	0.17	Gestational age <32 wk	30/140 (21.4)	24/149 (16.1)	5.3 (-3.7 to 14.3)	0.25	Gestational age ≥ 32 wk	13/138 (9.4)	9/137 (6.6)	2.9 (-3.5 to 9.3)	0.38	Per-protocol analysis					Treatment failure within 72 hr	64/264 (24.2)	36/279 (12.9)	11.3 (4.8 to 17.8)	<0.001	Intubation within 72 hr	39/264 (14.8)	33/279 (11.8)	2.9 (-2.8 to 8.7)	0.31
Outcome	High-Flow Group (N = 278)	CPAP Group (N = 286)	Risk Difference (95% CI)*	P Value																																																												
	no./total no.	no./total no.	percentage points																																																													
Primary intention-to-treat analysis																																																																
Treatment failure within 72 hr	71/278 (25.5)	38/286 (13.3)	12.3 (5.8 to 18.7)	<0.001																																																												
Gestational age <32 wk	46/140 (32.9)	27/149 (18.1)	14.7 (4.8 to 24.7)	0.004																																																												
Gestational age ≥ 32 wk	25/138 (18.1)	11/137 (8.0)	10.1 (2.2 to 18.0)	0.01																																																												
Intubation within 72 hr	43/278 (15.5)	33/286 (11.5)	3.9 (-1.7 to 9.6)	0.17																																																												
Gestational age <32 wk	30/140 (21.4)	24/149 (16.1)	5.3 (-3.7 to 14.3)	0.25																																																												
Gestational age ≥ 32 wk	13/138 (9.4)	9/137 (6.6)	2.9 (-3.5 to 9.3)	0.38																																																												
Per-protocol analysis																																																																
Treatment failure within 72 hr	64/264 (24.2)	36/279 (12.9)	11.3 (4.8 to 17.8)	<0.001																																																												
Intubation within 72 hr	39/264 (14.8)	33/279 (11.8)	2.9 (-2.8 to 8.7)	0.31																																																												
			<p>Viktige bifunn: Den vanligste årsaken til behandlingssvikt økt oksygenbehov med fraksjon på inspirert O₂ > 0,4. Behandlingssvikt som følge av akutt behov for intubering forekom hyppigere i CPAP-gruppen enn i HFNC-gruppen (18,4 % vs. 5,6 %, $P = 0,03$). Median behandlingsvarighet var en dag lenger i HFNC-gruppen enn i CPAP-gruppen. (4 vs 3 dager, $P = 0,005$). Barn i HFNC-gruppen hadde signifikant større sannsynlighet for å få oksygentilskudd i løpet av innleggelsen sammenlignet med CPAP-gruppen (78,1 % vs 69,6 %, $P = 0,02$). Nasal traume var signifikant vanligere i CPAP gruppen enn i HFNC-gruppen (18,5 % vs 8,3 %, $P < 0,001$).</p>																																																													
			<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? Ja • Hvem er inkludert/ekskludert? Se material og metode. • Var gruppene like ved starten? Ja, 278 vs 286. • Randomiseringsprosedyre Datagenerert randomiseringssekvens med variabel blokkstørrelse ble benyttet. Barna ble inndelt etter GA og studiested. Ble benyttet seglede konvolutter, som ble åpnet når inklusjonskriterier oppfylt. • Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? Nei, vanskelig gjennomførbart. • Ble gruppene behandlet likt utover «intervensjonen»? Ja • Primære endepunktet – validert? Ja • Ble deltakerne gjort rede for på slutten av studien? Ja • Er resultatene presise? Ja. • Kan resultatene overføres til praksis? Ja • Ble alle utfallsmål vurdert? Ja • Er fordelene verdt ulemper/kostnader? Ja • Annen litteratur som styrker resultatene? Oppgis at det er behov for flere studier på området. CPAP er kjent som god behandling. • Har resultatene plausible forklaringer? Ja. Kan muligens forklares av at CPAP utover et større press og dermed utvidelse av lungevevet ett HFNC. Dette kan spesielt ha betydning i en populasjon som ikke har fått surfaktant. <p>Hva diskuterer forfatterne som:</p> <p>-Styrker: Sterkt signifikante funn, studien måtte avbrytes grunnet den tydelige forskjellen mellom gruppene. Studien er unik ved at den så på HFNC vs CPAP initialt, i forskjell fra tidligere studier som har sett på HFNC vs CPAP etter ekstubering.</p> <p>-Svakheter: Ikke mulig med blinding. Over halvparten av barna i HFNC-gruppen fikk CPAP i en kort periode (median 1,6 time) før de ble randomisert, dette kan påvirke de sekundære utfallene.</p>																																																													

