

MEDISINSTUDIETS PROSJEKTOPPGAVE 2010

**GJENOPPLIVING AV NYFØDTE TERMIN-
OG PREMATURE BARN**

– HVA VET VI OM OPTIMAL FiO_2 ?



Skrevet av studmed. Siri Alvilde Haugen.

Kull H05 - UiO.

Veiledet av: Professor dr. med. Ola Didrik Saugstad.

Pediatrisk forskningsinstitutt, Rikshospitalet.

Sensor: Professor dr. med Rolf Lindemann.

Ullevål universitetssykehus.

Innhold

Innledning.....	3
Abstract (norsk).....	4
Abstract (English).....	4
Bakgrunn	5
Prematuritet	5
Føtal-nyfødtovergangen	5
Sirkulatoriske forandringer.....	5
Evaluering av nyfødte	7
Oksidativt stress ved gjenoppliving og ventilering av nyfødte	8
Komplikasjoner til oksygenbehandling.....	9
Gjenoppliving av nyfødte, historikk og gjeldende retningslinjer	10
Metode og materiale.....	12
Resultater, terminbarn	13
Beskrivelse av studiene	13
Kvalitet på studiene	15
Mortalitet i nyfødtperioden	15
Andre aktuelle utfall.....	16
Metaanalysene	17
Resultater, barn født prematurt.....	19
Beskrivelse av studiene	19
Kvalitet på studiene	20
Mortalitet.....	20
Andre aktuelle utfall.....	20
Diskusjon.....	22
Barn født til termin	23
Premature	24
Konklusjon	25
Barn født til termin.....	25
Premature	25
Referanser.....	26

Innledning

Hvert år fødes det mer enn 61.000 barn i Norge og 130 millioner på verdensbasis.¹ Overgangen fra tilværelsen in utero til livet utenfor livmoren er en av de største fysiske utfordringer mennesket blir utsatt for. Fra å være helt avhengig av mors kropp skal det nyfødte barnet nå klare seg på egen hånd. Denne overgangen mestres godt av de aller fleste nyfødte, men 5-10 %² av alle barn vil likevel ha behov for hjelp til å begynne å puste i løpet av de første minuttene etter fødselen. Dette betyr at det hvert år er flere tusen norske barn som mottar respirasjonsstøtte i sine første levementer, og at de retningslinjer som gjelder for gjenopplivingen er av stor betydning. Hypoksi i forbindelse med fødsel kan få katastrofale følger. WHO har estimert at 1,2 millioner nyfødte dør årlig grunnet fødselsasfyksi.³ I tillegg kommer alle de som overlever med sekveler. Det har derfor vært stort fokus på å korrigere hypoksi på en effektiv måte. I over 200 år har oksygenbehandling blitt brukt rutinemessig ved gjenoppliving av nyfødte⁴. Særlig ved overtrykksventilering har 100 % oksygen vært standardbehandling. I takt med at fokuset på evidensbasert medisin har økt har stadig nye ”sannheter” blitt satt på prøve. I nyere tid har det blitt økende bevis for at for mye oksygen kan ha uønskede effekter, og man begynte å spekulere i om romluft, som inneholder 21 % oksygen, kunne være vel så effektivt som rent (100 %) oksygen ved gjenoppliving av nyfødte.⁵ I denne oppgaven ønsker jeg å besvare spørsmålet; Hva gir lavest mortalitet ved gjenoppliving av nyfødte premature og terminbarn; romluft eller rent oksygen? I tillegg vil jeg oppsummere kjente effekter av oksygenbehandling hos nyfødte, samt diskutere mulige praktiske kliniske anvendelser av denne kunnskapen. Dette temaet har vært debattert i flere årtier, men er fremdeles høyaktuelt, ikke minst fordi det er ventet nye retningslinjer på området i løpet av utgangen av inneværende år.

Konklusjon:

For barn født til termin reduseres dødeligheten med over 30 % ved bruk av romluft i stedet for 100 % oksygen ved gjenoppliving. Romluft bør benyttes til overtrykksventilasjon hos denne gruppen. Høyere oksygenkonsentrasjoner bør brukes ved svikt i gjenoppliving og skal helst være tilgjengelig.

For premature ser det ut til å være trygt å starte gjenoppliving med lav FiO₂. På denne måten kan man redusere oksygenrelaterte komplikasjoner. Her er det behov for ytterligere data før man kan komme med en sikker anbefaling.

Forkortelser som er mye brukt i oppgaven:

AHA: American heart association

AR: Absolutt risiko

ARR: Absolutt risikoreduksjon

BPD: Bronkopulmonal dysplasi

ELBW: Ekstremt lav fødselsvekt

ELGAN: Nyfødt med ekstrem lav gestasjonsalder

FiO₂: Fraksjon inspirert O₂

HIE: Hypoksisk iskemisk encefalopati

HR: Hjerterate

ILCOR: International Liaison Committee on Resuscitations

KI: Konfidensintervall

NNT: Numbers needed to treat

RCT: Randomisert kontrollert studie

RDS: Respiratorisk distress syndrom

RL: Romluft

ROP: Prematuritetsretinopati.

RR: Relative risiko

SpO₂: Oksygenmetning

VLBW: Veldig lav fødselsvekt

Abstract (norsk)

Bakgrunn:

Svært mange barn har behov for gjenopplivning rett etter fødsel. Rutinemessig har 100% O₂ blitt benyttet hvis overtrykksventilering er nødvendig. Hyperoxi hos nyfødte gir vevsskade, både i form av økte nivåer av markører på oksidativt stress og i form av økt forekomst av BPD, ROP og leukemi. Det har derfor blitt foreslått at romluft burde benyttes i stedet for rent oksygen. Internasjonale retningslinjer spriker på dette området, og det er ikke kommet til noen internasjonal konsensus.

Problemstilling og metode:

Jeg ønsker å besvare spørsmålet: Hva gir lavest mortalitet ved gjenoppliving av nyfødte premature og terminbarn; romluft eller rent oksygen? Oppgaven er en litteraturstudie basert på systematiske søk i PubMed/MedLine og Cochrane.

Resultater og diskusjon:

Gjennomgang av tilgjengelig forskning viser at gjenopplivning av ellers friske terminbarn med romluft er bedre enn med 100 % O₂ med hensyn på mortalitet, mens betydningen for HIE er usikker. Det forskningsmessige grunnlaget er basert på studier med til dels betydelige designmessige mangler, i form av mangelfulle randomiseringsprosedyrer og blinding. Tross at antall studiedeltagere til sammen er høyt, og metaanalyser gir statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene, har disse manglene ført til at fagmiljøet har vært skeptiske til å endre presedens. For lungesyke terminbarn og for alvorlig premature er det fremdeles usikkert hva som er den ideelle oksygenkonsentrasjonen, og det ser ut til at det verken er rent oksygen eller romluft. Forskningen fokuserer nå på å finne den ideelle oksygeneringsmetoden for denne gruppen nyfødte.

Abstract (English)

Background:

Many neonates need resuscitation after birth and pure oxygen has routinely been used whenever positive pressure ventilation is necessary. Hyperoxia gives tissue damage, both as elevated levels of markers of oxidative stress and as higher rates of BPD, ROP and leukemia. The use of ambient air instead of pure oxygen has therefore been proposed. Guidelines do not agree on this point, and there is no international consensus.

Problem and method:

I wish to answer the question: Does room air or pure oxygen give the lowest mortality when used in resuscitation of newborn premature and term babies? This assignment is a literature study based on systematic searches in the PubMed/Medline and Cochrane databases.

Results and discussion:

A survey of the research field shows that with regards to mortality, resuscitation of the otherwise healthy term neonate is better done with ambient air than with pure oxygen, whilst the results for HIE are more unsure. The studies on which this conclusion is based have limitations regarding design, in terms of inadequate randomization and lack of blinding. This has led to reluctance in the profession when it comes to changing the precedence. Still, the number of participants in the studies is high and meta analysis shows statistically significant differences between the groups. What is the ideal oxygen concentration for term neonates with pulmonic diseases and premature newborns is still unclear, as it seems to be neither room air nor pure oxygen. Research now focuses on finding the ideal way to oxygenate this group.

Bakgrunn

Prematuritet

Prematuritet er definer som fødsel før 37. svangerskapsuke. Nedre grense for viabilitet er dynamisk, og blir stadig lavere. I Norge i dag regnes den for å være fra og med 23. svangerskapsuke. Det eksisterer ulike klassifiseringssystemer av premature, både etter vekt og etter gestasjonsalder. ICD-10⁶ har følgende klassifikasjon:

- Ekstremt lav fødselsvekt (ELBW): 999 gram eller mindre.
- Annen lav fødselsvekt: 1000-2499 gram.
- Ekstrem umodenhet (ELGAN): født før 28 fullgatte uker (196 dager)
- Annen pretermin fødsel: født etter 28 fullgatte, men før 37 fullgatte uker. (196-259 dager)

Overlevelsen i ekstremt lav gestasjonsalder-gruppen (ELGAN) har bedret seg det siste tiåret. Fra at 25 % av barna født i uke 24 overlevde i Europa tidlig på 90-tallet er tallet nå over 40 %.⁷ Interessant nok har morbiditeten i gruppen ikke blitt tilsvarende redusert, og andelen som dør på fødestuen har holdt seg relativt konstant på 15 %. Prevalensen av alvorlige komplikasjoner til prematuritet, slik som bronkopulmonal dysplasi (BPD), prematuritetsretinopati (ROP), sepsis, alvorlig intraventrikulær blødning og periventrikulær leukomalaci har ikke blitt redusert.⁸ Dette tross økt bruk av prenatale kortikosteroider og surfaktant, innføring av indometacinterapi og reduksjon i bruk av postnatale kortikosteroider. Det har derfor blitt foreslått at de intervensjoner som gjøres i de første minuttene etter fødsel av ELGANer har større betydning for morbiditet hos premature enn man tidligere har trodd. En av de intervensjonene som blir mest brukt ved gjenoppliving og stabilisering av nyfødte ELGANer er oksygenterapi i kombinasjon med ulike metoder for overtrykksventilering.

Føtal-nyfødtovergangen

Overgangen fra livet in utero til tilværelsen utenfor livmoren er en voldsom utfordring for mange av barnets organsystemer og fysiologiske prosesser.

Sirkulatoriske forandringer

Sirkulasjonen hos fosteret er dominert av høyt trykk i lungekretsløpet og lavt trykk i systemkretsløpet. Det høye lungetrykket skyldes vasokonstriksjon og redusert intratorakalt volum sammenliknet med den ekstrauterine tilstanden, mens det lave systemtrykket kan tilskrives placenta. Fosteret har to anatomiske forbindelser mellom lunge- og systemsirkulasjonen; foramen ovale mellom atriene og ductus arteriosus mellom pulmonalarterien og aorta. Som et resultat av de føtale trykkforholdene gir dette shunting av blod utenom lungekretsløpet både på atrie- og arterienivå, og kun 10 % av fosterets minuttvolum passerer gjennom lungene.⁹ Det intrauterine oksygentrykket er lavt. Det høyest oksygenerte føtale blodet hos fosteret finnes i navlesnorsvenen med en PO₂ opp mot 55 ± 7 mmHg (7,3±1 kPa).¹⁰ Når navlesnoren kuttet forsvinner den store placentære karsengen fra fosterets sirkulasjon. Dette fører til økt vaskulær motstand og dermed økt trykk i systemsirkulasjonen. Samtidig trekker barnet pusten for første gang. Økt intratorakalt volum sammen med økt oksygentensjon i pulmonalt blod virker sammen om å redusere pulmonal karmotstand og dermed blodtrykk.

Disse to forandringene reduserer høyre til venstre shuntingen i ductus arteriosus og gir økt blodstrøm gjennom lungene. Denne økte blodstrømmen resulterer i økt venøs tilbakestrømning til venstre forkammer og redusert blodflyt til høyre forkammer. Dermed endres trykkforholdene i forkamrene, og shuntingen over foramen ovale reduseres. Når trykket i venstre forkammer overskrider det i høyre forkammer lukkes foramen ovale.

Lungefysiologi ved fødsel til termin

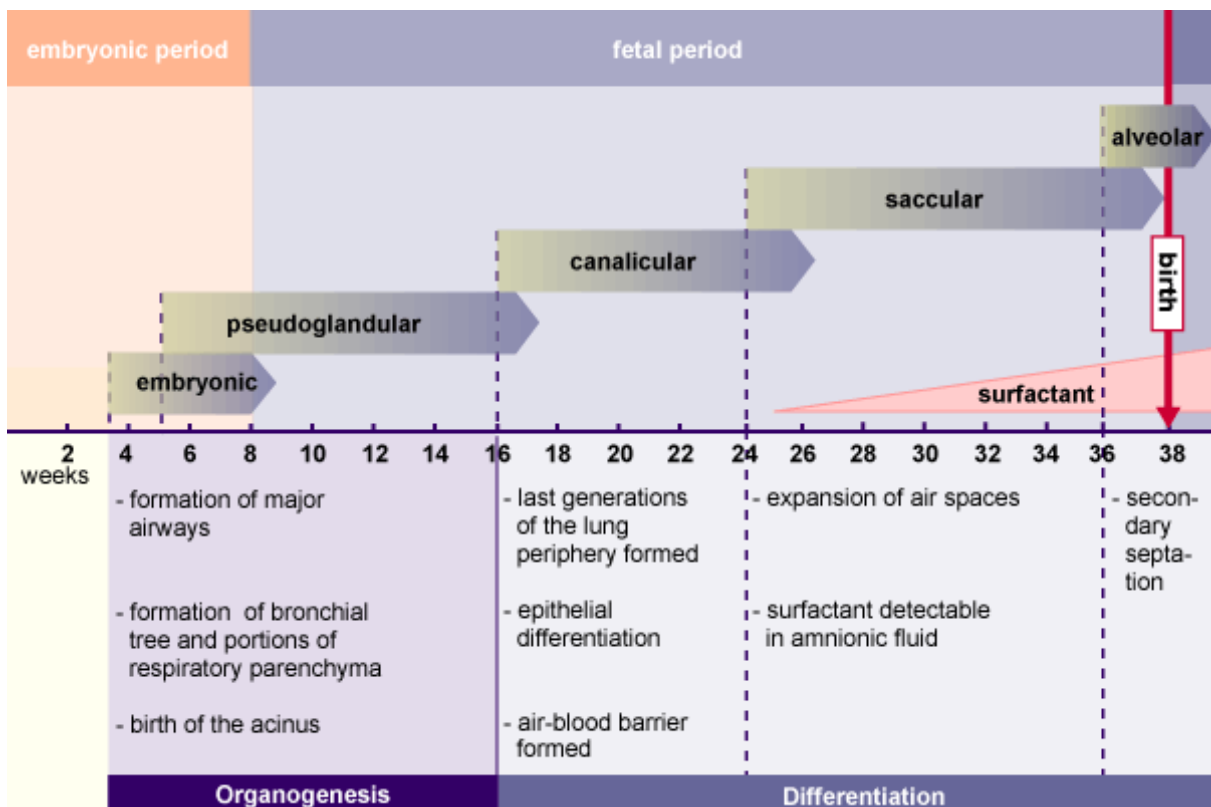
For å overleve etter fødselen, må neuronale og muskulære komponenter i respirasjonssystemet være utviklingsmessig avanserte og funksjonelle nok til å generere en rytme som tillater gassutveksling. Under fødselen er pustebevegelsene fullstendig hemmet. Etter fødsel er det nyfødte barnet helt avhengig av å etablere egenrespirasjon, og pustebevegelsene som har vært uregelmessige hos fosteret må bli regelmessige. I tillegg må de anatomiske forholdene på alveolenivå ligge til rette for en effektiv gassutveksling. Det gjør det normalt hos friske terminbarn. Etter fødsel vil alveolær hypoksi føre til en umiddelbar økning i ventilasjonen, fulgt av en påfølgende reduksjon. Høye oksygenkonsentrasjoner vil på den andre siden føre til en umiddelbar reduksjon i ventilasjonen med en påfølgende hyperventilering.¹¹

Lungefysiologi ved fødsel før termin

Det å fødes prematurt innebærer at lungene er umodne. Hvilket modenhetsnivå lungene er på avhenger av gestasjonsalder ved fødsel. For barn født i uke 24-26 vil lungene være sent i den kanalikulære fase (gjelder mange ELBW-nyfødte). For de som fødes etter uke 26 og før uke 32 (noen ELBW og alle VLBW-nyfødte) vil lungene befinne seg i tidlig sakkulære stadium. Når fødselen skjer i sen kanalikulær og tidlig sakkulær fase er det svært sannsynlig at barnet vil utvikle alvorlig respiratorisk distress syndrom. Det at de perifere luftveiene og celler av betydning for lungemodning er lite utviklet er en hovedårsak til dårlig surfaktantproduksjon og ikke-adekvat antioksidantrespons.¹²

Hos premature kan mekanismene som sikrer stabil egenrespirasjon være umodne.¹³ Studier viser at 60-70 % av barn født i svangerskapsuke 26-28 må intuberes og gis respirasjonsstøtte rett etter fødsel.¹⁴ Overgangen til det ekstrauterine livet vil uunngåelig være forbundet med oksidativt stress og setter den nyfødtes antioksidative kapasitet på prøve.¹⁵

Figur 1. Oversikt over lungemodning. Figur trykket med tillatelse fra OD Saugstad.



Vanskeligheter i føtal-nyfødtovergangen

Vanskeligheter i overgangen fra intra- til ekstrauterint liv sees hos ca 10 % av alle nyfødte. Både maternelle (preeklampsi, rusproblemer etc.) og føtale tilstander (prematuritet, flerlinger etc.) og ante- og intrapartum komplikasjoner kan gi økt risiko for problemer rett etter fødsel.¹⁶ Problemene kan skyldes¹⁷:

- Manglende respirasjonsinnsats, oftest grunnet hypoksi i hjernen eller redusert muskelfunksjon. Mangel på kraftig, regelmessig og spontan respirasjon etter fødsel gir redusert eliminering av lungevæske, dårlig lungeinflasjon og dårlig reduksjon i pulmonal vaskulær motstand.
- Blokkerte luftveier som hindrer barnet i å trekke pusten, og får samme fysiologiske konsekvenser for lungene som de man ser ved manglende respirasjonsinnsats. Luftveisobstruksjonen kan skyldes medfødte luftveisanomalier eller tilstedeværelse av mekonium eller slim i luftveiene.
- Redusert lungefunksjon, enten grunnet ekstrapulmonal årsak (pneumotorax eller pleuraeffusjon), pulmonal hypoplasi eller intrinsisk lungesykdom (prematuritet og våte lunger).
- Unormal hjerteanatomi og/eller funksjon.

Evaluering av nyfødte

I Norge blir alle nyfødte evaluert etter fødsel, for å vurdere blant annet hvor godt de har taklet overgangen fra foster til livet utenfor livmoren. Et mye brukt scoringssystem for å evaluere hvor godt nyfødte takler overgangen til livet utenfor livmoren er Apgar-systemet fra 1953, der det nyfødte ved ett og fem minutter etter fødsel får en score mellom null og 10.¹⁸

Tabell 1. Apgar-scoringssystemet

Score	Hjerterate	Pusting (rate og anstrengthet)	Refleksirritabilitet (ved nasopharynx-suging)	Tonus	Farge
0	Ingen	Puster ikke	Ingen	Ingen	Blek eller blå over det hele
1	<100	Langsom eller uregelmessig. Svak gråt	Kun ansiktsgrimaser	Flekterte lemmer. Lite aktiv bevegelse.	Normal sentral farge. Blålig på hender og føtter
2	>100	Normal rate, uanstrengt. Sterk gråt	Trekker seg unna, hoster eller nyser	God tonus, aktive bevegelser av lemmene.	Normal farge. Rosa hender og føtter

Scoringssystemet benyttes blant annet for å fange opp barn med tilstanden hypoxisk iskemisk encephalopati (HIE) en følgetilstand etter fødselsasfyksi. En utilsiktet konsekvens av Apgars scoringssystem har vært økt bruk av oksygen ved gjenoppliving, da systemet favoriserer barn med rosa hudfarge.

Pulsoksymetri ved evaluering av nyfødte

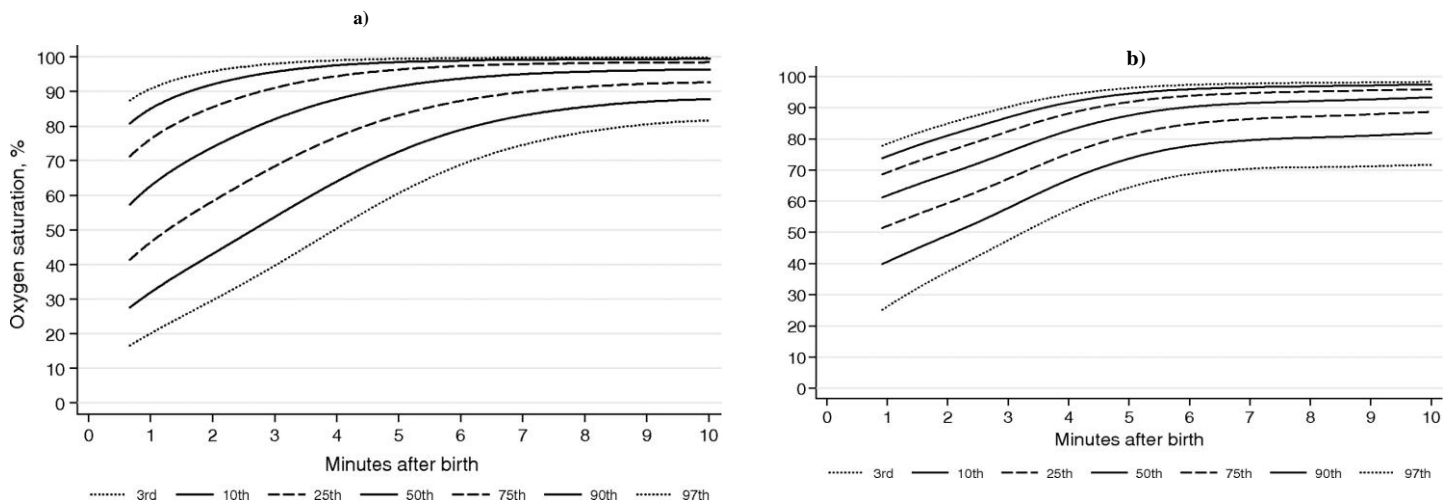
Nye internasjonale retningslinjer for gjenoppliving av nyfødte anbefaler bruk av arteriell preduktal pulsoksymetri til overvåking av oksygeneringsstatus av barnet.¹⁹ For at det skal være nyttig er det en forutsetning at utstyret kommer raskt på plass og gir sikre signaler og at normalverdier for oksygenmetning hos nyfødte finnes.

Oksygeneringsstatus hos friske nyfødte

Som tidligere nevnt er oksygenmetning hos fosteret lav, med en snittverdi rundt 43 %. Det har vært fokus for mye forskning og debatt hva som er normalverdier for oksygenmetning rett

etter fødsel og i de første minutter av livet. Ved kontinuerlig pulsoksymetriovervåking av friske barn født til termin har man funnet at det tar betydelig lengre tid å oppnå høye metningsverdier post- enn preduktalt.²⁰ En studie har vist at medianverdien for oksygenmetning var 63 % etter ett minutt og 90 % etter fem minutter.²¹ Det er vanskeligere å definere noen normalverdi for oksygenmetning hos de mest premature, da fødsel så tidlig ikke kan defineres som noen normalsituasjon og flertallet av disse barna mottar ulike former for ventilasjonsstøtte og oksygentilskudd.²² Figur 2 er hentet fra en fersk publikasjon og viser prosentlinjene for preduktal oksygenmetning i tiden rett etter fødsel for hele nyfødtegruppen og for gruppene født før 32. og 37. uke.²³ Felles for begge gruppene var at de ikke mottok noen form for medisinsk behandling annet enn varme og stimulering etter fødsel. For alle nyfødte er gjennomsnittlig SpO₂ 66, 73, 89 og 96 % etter henholdsvis ett, to, fem og ti minutter, for de premature født før uke 37 er tallene 62, 68, 86 og 94 %. Det er verdt å merke seg at prosentlinjen for alle nyfødte uten gjenoppliving, er så lav som 29 og 59 % etter ett og fem minutter.

Figur 2. Tre, 10, 25, 50, 75, 90 og 97 % prosentlinjer for SpO₂ hos a) alle nyfødte og b) nyfødte under 32 uker, begge uten medisinske intervensjoner etter fødsel.



Dawson, J. A. et al. Pediatrics 2010;125:e1340-e1347

Copyright ©2010 American Academy of Pediatrics

Oksidativt stress ved gjenoppliving og ventilering av nyfødte

Frie radikaler er høyreaktive molekyler som inneholder ett eller flere uparrede elektroner. De tar i mot eller donerer elektroner til andre molekyler i et forsøk på å omdannes til en mer stabil art. Oksygen-deriverte reaktanter blir samlet kalt reaktive oksygenarter, nitrogen-deriverte kalles reaktive nitrogenarter. Begge typer dannes stadig i organismen og ved overskuddsproduksjon er de en viktig årsak til celle- og vevsskade.¹² Frie radikaler reagerer med og oksiderer både lipider, proteiner og polysakkarider og de kan gi DNA-skade i form av fragmentering, basemodifisering og kjedebrudd. Denne skaden blir samlet omtalt som oksidativt stress. Det finnes flere enzymer og små molekyler med antioksidative egenskaper som beskytter mot frie radikaler. Disse stoffene er del av det antioksidative forsvarssystem. Det eksisterer en kritisk balanse mellom dannelse av frie radikaler og antioksidativt forsvar. Økt oksidativt stress har et vidt spekter av biologiske toksiske effekter.²⁴

Nyfødte, og særlig premature er antakelig mer sårbare for oksidativt stress enn barn og unge voksne. Årsakene til dette er at de nyfødte ofte:

1. Blir utsatt for høye oksygenkonsentrasjoner.
2. Har infeksjoner eller betennelser.
3. Har redusert antioksidativt forsvar, inkludert lavere nivåer av vitamin E, β -karoten, melatonin og sulfhydryl-grupper i plasma, lav plasmakonsentrasjon av metallbindende proteiner slik som ceruloplasmin og transferrin og redusert aktivitet av erytrocytt superoksid dismutase.
4. Har mer fritt jern, hvilket øker Fenton-reaksjonen som fører til dannelse av det svært toksiske hydroxylradikalet.

En moderat prooksidativ tendens assosiert med fødsel er en fordel for barnet, fordi det bidrar til aktivering av en rekke metabolske prosesser. Ved perinatal asfyksi og etter gjenoppliving dannes det derimot store mengder reaktive oksygen- og nitrogenarter som overvelder den nyfødtes antioksidative forsvar og gir skade på cellestrukturer og DNA. Det antioksidative forsvar modnes sent i svangerskapet, og dette gjør premature barn ekstra sårbare.²⁵

Komplikasjoner til oksygenbehandling

Oksidativt stress har blitt postulert å være involvert i flere tilstander hos nyfødte, og i 1988 lanserte Saugstad betegnelsen ”oxygen radical diseases of neonatology”. Inkludert i begrepet er bronkopulmonal dysplasi/kronisk lungesykdom, prematuritetsretinopati og nekrotiserende enterokolitt²⁶. Senere har det blitt klart at frie radikaler også er involvert i periventrikulær leukomalasi²⁷ samt i reguleringen av ductus arteriosus og den pulmonale sirkulasjonen.^{28,29} Stadig nye forskningsresultater viser skadelige resultater ved gjenopplivning med høy FiO_2 . I en studie publisert i 2009 undersøkte Fabian og medarbeidere hvordan blodflyt i cerebral cortex hos nyfødte rotter der unilateral cerebral iskemi var induert varierer med oksygenkonsentrasjonen i gassen som ble brukt ved gjenoppliving. De viste at blodfløten i den iskemiske cortex ble redusert ved gjenoppliving med 100 % oksygen, men ikke ved bruk av romluft. De viste også at hyperoksien gir redusert NO og økt O_2^- produksjon, og mener at hyperoksi ved gjenoppliving kan være av betydning for utviklingen av neonatal hypoksisk iskemisk hjerneskade.³⁰ Dette er bare en av flere studier som viser at hyperoksisk gjenoppliving av nyfødte dyr fører til inflammasjon og nekrose/apoptose i hjernen så vel som i andre organer. Kliniske studier som sammenlikner hyperoksisk og normoksisk gjenoppliving av nyfødte spedbarn har vist at hyperoksi gir vevsskade for eksempel i myokard og nyreparenkym³¹.

Bronkopulmonal dysplasi

Bronkopulmonal dysplasi (BPD) er en av hovedfaktorene som påvirker mortalitet og morbiditet hos ELGAN.³² Etiologien til BPD er ikke fullt ut kjent, men mange forskere har foreslått at frie radikaler spiller en nøkkelrolle for utvikling av sykdommen. Når umodent lungevev eksponeres for lange perioder med høye nivåer av oksygen vil dannelsen av frie radikaler påvirke både endoteliale og epiteliale cellebarrierer slik at det både induseres lungeødem og trigges mekanismer som fører til aktivering og akkumulering av inflammatoriske celler. Dessverre utvikles BPD også hos nyfødte som ikke har mottatt lengre perioder med høye oksygenkonsentrasjoner. Dette gjelder særlig de svært premature. Hos disse er det mulig at selv et lite oksygentilskudd over kort tid kan gi lungeskade sekundært til oksidering av spesifikke makromolekyler.³³

Prematuritetsretinopati

Prematuritetsretinopati (ROP) er den nest vanligste årsaken til blindhet hos barn i vesten. 50 000 barn blindes av denne tilstanden hvert år på verdensbasis.³⁴ Prematuritetsretinopati er en øyesykdom rammer barn født før termin og som er relatert til eksponering for

suprafysiologiske konsentrasjoner av oksygen. Patogenesen for ROP har to faser. I den første fasen fører hyperoksi til opphør av karrvekst i retina. Den andre fasen utløses av det økte metabolske behovet til den utviklende retina, som, sammen med kompromittert vaskulær tilførsel, fører til en relative hypoksi. Hypoksien fører til økte nivåer av VEGF som inducerer en patologisk neovaskularisering som til slutt strekker seg inn i corpus vitreum. En ny metaanalyse indikerer at den optimale oksygenbehandlingen for å unngå ROP ville være en relativ hypoksi under fase en og en høyere SpO₂ under fase to.³⁵

Barneleukemi

To studier, en fra Sverige³⁶ og en fra USA³⁷ har vist en assosiasjon mellom barnekreft, særlig lymfatisk leukemi og eksponering for ekstra oksygen ved fødsel. Selv noen få minutter med oksygentilskudd ser ut til å representere en risiko, i form av tre ganger økt odds for kreft. Omkring ett av syv tilfeller av barnekreft kunne vært unngått dersom oksygen ikke ble brukt ved gjenoppliving av nyfødte.³⁸

Aktuelle dyremodeller for kartlegging av konsekvenser av hyperoksi.

Det har de siste 25 årene blitt gjort en rekke dyreeksperimenter for å kartlegge responsen på hyperoksi. Man har blant annet sett på produksjonen av frie radikaler og andre markørstoffer, celleresponsen og vevsendringer etter hyperoksi. I tillegg har dyremodellene blitt brukt til å se på respons på gjenoppliving, på samme måte som man har gjort hos mennesker. Fordelen er at man har mulighet for mer kontrollerte forhold med økt detalj- og presisjonsnivå i målinger av blodtrykk, cerebral blodstrøm, tid til etablert egendreven sirkulasjon etc. En mye brukt dyremodell er nyfødte griseunger. Disse har en vekt og størrelse omtrent som nyfødte mennesker, og det er dermed mulig å benytte relativt like metoder for gjenoppliving og monitorering. Ulike eksperimentelle oppsett har benyttet ulike metoder for å inducere asfyksi/hypoksi og acidose hos dyremodellen. Solås et al.³⁹ (2004) kombinerte en induert metabolsk acidose hos grisunger med ligering av arteriell tilførsel til hjernen. Grisen ble deretter gjenopplivet med enten 100 % oksygen eller romluft. Rent oksygen ga statistisk signifikant raskere økning i blodtrykk og økt sirkulasjon i cerebral cortex sammenliknet med romluft. Det er usikkert om disse forskjellene betyr at rent oksygen er bedre enn romluft på disse endepunktene. Alternativt kan responsen på romluft være den fysiologiske, mens rent oksygen gir en reaksjon som skyter over mål og dermed gir økt cerebral skade. Solevåg et al.⁴⁰ (2010) induerte asfyksi og asystoli hos nyfødt gris, før de ble gjenopplivet med enten 21 eller 100 % oksygen. De viste at tid til spontan egsirkulasjon ikke var statistisk signifikant forskjellig mellom gruppene. Det var betydelig økt mortalitet (dog ikke statistisk signifikant) i den gruppen som ble gjenopplivet med rent oksygen. Forfatterne spekulerer i om dette kan ha en sammenheng med at det ble gitt 100 % oksygen i perioder på minst 30 minutter. I samsvar med i dette oppsettet har det blitt hevdet at dyremodellene gjennomgående har blitt utsatt for større oksygenbelastninger enn det som er vanlig i en gjenopplivings situasjon hos nyfødte. Dette kan tenkes å påvirke resultatene i en retning der forskjellene mellom gruppene virker større enn de virkelig er.⁴¹ Samtidig kan denne forstørrelsesglasseffekten bidra til å gjøre virkelige og viktige forskjeller synlige.

Gjenoppliving av nyfødte, historikk og gjeldende retningslinjer

Det er finnes flere kilder til retningslinjer for gjenoppliving av nyfødte rett etter fødsel. De nyeste og mest anerkjente internasjonale kildene er International Liaison Committee on Resuscitations (ILCOR) retningslinjen fra 2005 og WHO's retningslinjer fra 1998. Obladen⁴² oppsummerte i 2009 historien til bruk av oksygen i gjenopplivning av nyfødte. Oksygen ble introdusert i behandlingen av nyfødte for mer enn 200 år siden av den franske legen Chaussier i 1777. I løpet av få år var bruken av oksygen blitt vanlig i hele Europa, det ble til og med injisert intravenøst i navleavenen hos asfyksiske nyfødte.⁴³ Da ILCOR i 1992

publiserte sine første retningslinjer for gjenoppliving av nyfødte konkluderte de med at oksygen skulle brukes, at det er ikke var toksisk og at det ikke var noen grunn til å være bekymret. I retningslinjene av 1999 modifiserte de standpunktet noe og konkluderte med at man kunne bruke romluft dersom oksygen ikke var tilgjengelig ved fødsel, noe som er tilfellet for flertallet av fødsler på verdensbasis. Samtidig økte antallet studier som viste resultater som pekte i retning av romluft som den foretrukne gass hos terminbarn. (se under resultater og diskusjon). WHO endret standpunkt noe tidligere og skrev allerede i 1998⁴⁴ at romluft var å foretrekke som førstevalg ved basal gjenoppliving av nyfødte og at ekstra oksygen kun var nødvendig dersom den nyfødte ikke responderte på gjenoppliving med romluft. ILCOR kom med sine hittil nyeste retningslinjer i 2005.^{45 46} Her konkluderer de med at den optimale oksygenkonsentrasjonen for gjenoppliving av nyfødte ikke er kjent. De anbefaler fortsatt å bruke 100 % oksygen når det er behov for overtrykksventilering. De overlater derimot til den enkelte kliniker å vurdere hvorvidt de heller ønsker å starte gjenoppliving med lavere oksygenkonsentrasjoner eventuelt med romluft. Imidlertid presiseres det at ekstra oksygen bør være tilgjengelig og tas i bruk dersom gjenopplivingsforsøk med romluft ikke har gitt tilfredsstillende forbedring innen 90 sekunder. Dette vil i praksis si at ILCOR gir åpning for nasjonale, institusjonelle eller personlige fortolkninger og retningslinjer, og forklarer hvorfor ulike sykehus bruker alt fra 21 til 100 % oksygen og samtidig refererer til de samme retningslinjene. I perioden 2006 til 2009 var det en rekke land, deriblant Canada, Australia, Sverige, Finland, Storbritannia, Nederland, Belgia, Spania og Russland som endret sin praksis fra rent oksygen til romluft⁴⁷. I Norge praktiseres også en lavoksygen-tilnærming, men det finnes ingen nasjonale retningslinjer på området. ILCOR presiserte i retningslinjene av 2005 at spesielle hensyn må tas ved gjenoppliving av premature, da ”overdreven vevsoksygenering kan forårsake oksidativ skade og bør unngås, særlig hos premature nyfødte”. Både WHO og ILCOR er ventet å komme med nye retningslinjer i løpet av 2010, hvilket gjør dette temaet høyaktuelt. I en offentlig kommentar fra 2010 sier WHO at oppstart av gjenoppliving med romluft ikke er assosiert med noen uheldige effekter. Derimot sees en reduksjon i mortalitet sammenliknet med rent oksygen. I tillegg er romluft billigere og mer tilgjengelig enn rent oksygen. De poengterer at bruken av oksygen i stor grad bygger på historiske årsaker fremfor evidens. Likevel, presiserer de, bør oksygen være tilgjengelig som sikkerhet i tilfelle gjenoppliving med romluft ikke er tilstrekkelig.⁴⁸

Metode og materiale

Søkestrategier

Oppgaven baserer seg på systematiske søk i Pubmed/Medline/EMBASE-databasen og i Cochrane-library utført gjentatte ganger i tidsrommet 01.01.09 til 01.09.10 med søkeordene (neonate AND resuscitation) AND (oxygen OR room air), samt på gjennomgang av referanselister i aktuelle utvalgte artikler. Søket er begrenset bakover til 1959, til kun å gjelde mennesker og kun artikler på engelsk, norsk og tysk er inkludert. I tillegg er nasjonale retningslinjer og statistikker funnet via andre kilder og målrettede litteratursøk. Søkene er gjort med ujevne mellomrom, siste søk ble foretatt 01.09.10. Litteratur nyere enn dette er følgelig ikke inkludert. Alle søkeordene med unntak av "room air" er MeSH-termer. Forsøk på å skifte ut neonate med newborn eller infant (også MeSH-termer) ga ingen ytterligere treff.

Materiale

Søkene identifiserte totalt 1588 treff, hvorav 246 oversikter, 21 metaanalyser og 297 kontrollerte forsøk. Søk i Cochrane-databasene ga ingen tilleggstreff utover de som allerede var funnet i Medline/Pubmed.

Metode

Abstract til alle artikler der tittelen virket å være relevant er lest gjennom. Det ble identifisert publikasjoner på 15 aktuelle kontrollerte kliniske forsøk og en historisk sammenlikning samt fire aktuelle systematiske oversikter med metaanalyser. Alle originalartikler til kontrollerte forsøk ble nøye studert og vurdert ved hjelp av kunnskapssenterets metode⁴⁹, aktuell statistikk ble trukket ut og presenteres i tabellform. Artikkene er vurdert ut fra følgende punkter:

- Metode: Er det en tilfredsstillende randomiseringsprosess? Er deltakere og helsepersonell blindet for intervensjonen? Er gruppene behandlet likt med unntak av intervensjonen?
- Resultater: Er det definert klare endepunkter? Er resultatene presise? Er resultatene statistisk signifikante? Er alle deltakerne gjort rede for? Er resultatene analysert etter intention-to-treat-prinsippet?

De fire systematiske oversiktene ble grundig studert og tallmaterialet kritisk vurdert ved bruk av kunnskapssenterets sjekklister for oversiktsartikler.⁴⁷ Følgende kriterier har blitt vurdert:

- Metode: Er det klare kriterier for inklusjon av enkeltstudiene? Er det sannsynlig at alle relevante studier er funnet? Er risiko for bias på de enkelte studiene vurdert? Er analysen gjennomført på en tilfredsstillende måte?
- Resultater: Hvor presise er resultatene? Kan resultatene overføres til praksis? Ble alle viktige utfallsmål vurdert? Bør praksis endres som resultat av funnene?

I resultat- og diskusjonsdelen har jeg valgt å benytte $p < 0,05$ som grense for statistisk signifikant forskjell. For at presentasjonen av resultater og diskusjon skal være mulig å omsette til klinisk praksis er den delt i en del for terminbarn og en for premature.

Resultater, terminbarn

Beskrivelse av studiene

Det ble identifisert totalt 10 kontrollerte studier som sammenliknet effekten av gjenoppliving ved fødsel med 21 og 100 % O₂. Disse studiene rekrutterte i hovedsak barn født til eller nær termin. (Tabell 2).

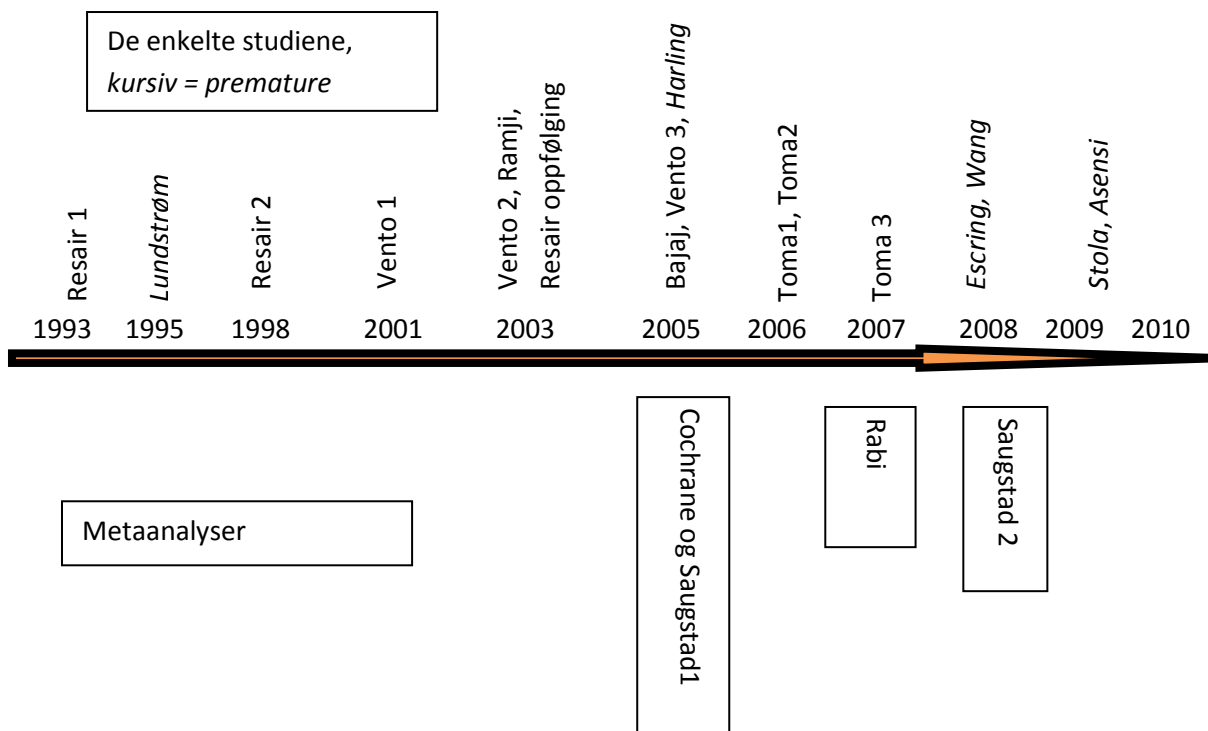
1. Den første studien er en pilotstudie (Resair-1), publisert i 1993.⁵⁰ Studien ble gjennomført på et tertiærsykehus i New Dehli, India og hadde 84 deltakere. Romluft (RL) n= 42, 100 % O₂ n= 42
2. Den andre studien var en multi-senterstudie, Resair 2⁵¹, gjennomført ved 10 senter i India, Egypt, Estland, Norge, Filippinene og Spania. Studien ble publisert i 1998 og omfattet 591 deltakere. RL n=280, 100 % O₂ n= 311.

Tabell 2. Oversikt over studier av terminbarn.

Studie	Land	Publisert	Utført	Antall inkluderte barn	Målte parametre	Langtids-oppfølgning
Resair 1	Design; Norge, utført i India	1993	April 90-mars 91	84 (romluft n=42, 100 % O ₂ n=42)	PaO ₂ , PaCO ₂ , pH og BE etter 10 og 30 minutter, puls, Apgar-score, varighet av assistert ventilasjon, HIE i første leveuke	nei
Resair 2	10 sentre i 6 land: India, Egypt, Estland, Norge, Filippinene og Spania	1998	Juni 94-mars 96	591 (romluft n=280, 100 % O ₂ n= 311)	Mortalitet dag 7 og 28, HIE, puls, Apgar-score, blodgasser, SpO ₂ , syrebase-status, tid til første åndedrett, varighet av gjenoppliving, gjenopplivingssvikt.	Ja, etter 18-24 mnd av pediater for å vurdere CP og utviklings-milepeler
Vento 1	Valencia, Spania	2001	Januar 99-desember 99	40 (romluft n=19, 100 % O ₂ n=21), friske kontroller. Evt 537. (romluft n=300, 100 % O ₂ n=237.)	Apgar-score ved 1, 5 og 10 minutter, pH, pO ₂ , pCO ₂ , tid til første skrik, tid til metning>90 % og til regelmessig egenrespirasjon, ulike markører på oksidativt stress ved flere tidspunkt. Ikke oppgitt mortalitet	Nei
Vento 2	Valencia, Spania	2003	Mars 00 - februar 01	151 randomisert, data tilgjengelig på 106 (romluft n=51, 100 % O ₂ n= 55), friske kontroller	Apgar-score ved 1, 5 og 10 minutter, pH, pO ₂ , pCO ₂ , tid til første skrik, tid til metning>90 % og til regelmessig egenrespirasjon, ulike markører på oksidativt stress ved flere tidspunkt. Ikke oppgitt mortalitet	Nei
Ramji	India	2003	April 95- mai 97	418 (romluft n=204, 100 % O ₂ n= 214)	Apgar-score ved 1, 5 og 10 minutter, tid til første skrik og første pust, varighet av gjenoppliving, behandlingssvikt, HIE, mortalitet, asfyksimortalitet.	Nei
Bajaj	India	2005	April 01- juni 02	204 (romluft n= 107, 100 % O ₂ n=97)	Apgar-score ved 1, 5 og 10 minutter, tid til pust og gråt, varighet av gjenoppliving, intubering, brystkompresjoner, HIE, mortalitet, blodgassanalyser	Nei
Vento 3	Valencia, Spania	2005		39 (romluft n=17, 100 % O ₂ n=22) Friske kontroller	Apgar-score ved 1, 5 og 10 minutter, pH, pO ₂ , pCO ₂ , tid til første skrik, tid til metning>90 % og til regelmessig egenrespirasjon, markører på oksidativt stress og myokard- og nyreskade ved ulike tidspunkt.	Nei
Toma 1	Romania	2006		54 termin (romluft n=27, 100 % O ₂ n=27)		
Toma 2	Romania	2006		44 termin (romluft n=20, 100 % O ₂ n=24)		
Toma 3	Romania	2007		56 termin (romluft n=30, 100 % O ₂ n=26)		

3. Den tredje studien ble utført ved ett sykehus i Valencia, Spania og ble publisert av Vento et al. i 2001⁵². Publikasjonen omhandler data på 40 deltakere, RL n= 19, 100 % O₂ n= 21 med friske kontroller. I en nyere metaanalyse er det gjort tilgjengelig data på totalt 537 randomiserte barn fra denne studien, RL n= 300, 100 % O₂ n= 237⁶³.
4. Den fjerde studien ble gjennomført på samme sted som den tredje, Vento 2⁵³, og ble publisert i 2003. 151 barn ble randomiser, data tilgjengelig på 106, RL n=51, 100 % O₂ n= 55), friske kontroller. I denne studien er ikke mortalitet oppgitt som et primærutfall og disse dataene er hentet fra metaanalyser.⁶¹
 1. Den femte studien var en indisk multi-senterstudie (fire sentre) og ble publisert av Ramji et al.⁵⁴ i 2003. Studien hadde 418 deltakere. RL n=204, 100 % O₂ n= 214.
 2. Den sjette studien var også fra India, men var en enkeltcenterstudie. Den omfattet 204 barn og ble publisert av Bajaj et al. i 2005.⁵⁵ RL n=107, 100 % O₂ n= 97.
 3. Den syvende studien var på ny en studie fra ett senter i Valencia, Spania og ble publisert av Vento et al. i 2005⁵⁶. Studien omfattet 39 deltakere. RL n=17, 100 % O₂ n= 22. Friske kontroller.
 4. Den åttende studien ble utført ved to sentre i Romania og publisert av Toma et al. i 2006⁵⁷. Totalt 54 deltakere ble randomisert. RL n=27, 100 % O₂ n=27.
 5. Toma et al. publiserte nok en studie i 2006⁵⁸. Denne hadde 44 deltakere. RL n=20, 100 % O₂ n=24.
 6. Den niende og hittil siste studien av terminbarn var ved Toma et al. i 2007⁵⁹. Også denne studien, som omfattet 56 barn var fra Romania. RL n=30, 100 % O₂ n=26.

Figur 3. Tidslinje over publikasjoner omtalt i denne oppgaven.



Kvalitet på studiene

Alle de 10 identifiserte studiene var kontrollerte kliniske forsøk, men kun seks av disse var strikt randomiserte. I fire av studiene var randomisering basert på om barnet var født på en partalls- eller oddetallsdag, og følgelig var disse studiene heller ikke blindet for intervensjonen.

Tabell 3. Kvalitet på studier av terminbarn

Studie	Land/år	Randomisering	Blinding	Studiedesign
Resair 1	India, 1993	Etter fødselsdag partall=romluft, oddetall=100 % O ₂)	Ingen	Pilotstudie, kvasirandomisert CT
Resair 2	11 sentre fra seks land, 1998	Etter fødselsdag partall=romluft, oddetall=100 % O ₂)	Ingen	Kvasirandomisert CT
Vento 1	Spania, 2001	JA	JA	RCT-men kun deler.
Vento 2	Spania, 2003	JA	JA	RCT
Ramji	India, 2003	Etter fødselsdag partall=romluft, oddetall=100 % O ₂)	Ingen	Kvasirandomisert-CT
Bajaj	India, 2005	Etter fødselsdag partall=romluft, oddetall=100 % O ₂)	Initialt nei, men blindet kontroll av HIE	Kvasirandomisert CT
Vento 3	Spania, 2005	JA	JA	RCT
Toma 1	Romania, 2006	JA	nei	RCT.
Toma 2	Romania, 2006	JA	nei	RCT
Toma 3	Romania, 2007	JA	nei	RCT

Heller ikke de tre studiene av Toma et al. var blindet. Med manglende blinding følger åpenbart en mulighet for bias, både i utføring og måling. I tre av studiene var alle deltakerne av gjenopplivningsteamet blindet for intervensjonen (Vento 1, 2 og 3) ved at en sykepleier kun hadde ansvar for å skru oksygenblenderen til enten 21 eller 100 % oksygen og at dette ble skjult for de andre medlemmene av teamet. Tallmaterialet til Vento 1 (de 573 nyfødte) er ikke publisert annet enn som en gjennomgang av en sykehusavdelings erfaring med bruk av romluft til

gjenoppliving. Tallene på mortalitet er hentet fra en senere metaanalyse⁶³, der data på den randomiserte andelen av pasienttilfellene var hentet fra forfatterens database.

Fire av studiene er i hovedsak utført ved sykehus i ikke-vestlige land (Resair1 og 2, Ramji og Bajaj). Dette kan medføre at kvaliteten på oppfølging og behandling både før, under og etter fødsel holder lavere kvalitet enn ved sykehusavdelinger her til lands. Det medfører også et annerledes morbiditets- og mortalitetspanorama enn her hjemme. Dermed er det mulig at resultatene fra disse studiene ikke er direkte overførbare til våre forhold. Studiene er likevel gode modeller for å studere effekten av intervensjonen (21 versus 100 % O₂) på relativ og absolutt innsidens av mortalitet, uavhengig av hvilken utgangsinnsidens man har. Dette bekreftes ved samsvarende resultater fra studier utført ved sentre i Europa (Vento 1, 2 og 3). I alle studiene ble dataene analysert etter intention-to-treat prinsippet.

Mortalitet i nyfødtp perioden

8 av de 10 studiene rapporterte mortalitet i nyfødtp perioden, mens de to siste studiene ikke hadde dette som primærutfall, og tall fra studiene er derfor hentet fra studienes databaser. Mortalitet i hver av studiene fordelt på mortalitet i romluftgruppen og gruppen som mottok rent oksygen (100 %) er vist i tabell 4. Det er en betydelig høyere mortalitet samlet i studiene som i hovedsak er gjennomført i ikke-vestlige land sammenliknet med de som er gjennomført i Europa.

Tabell 4. Mortalitet, terminbarn.

Studie	Antall deltakere	RL	100 % O ₂	N dødsfall RL	N dødsfall 100 % O ₂	AR i RL	AR i 100 % O ₂	RR	ARR	NNT
Resair 1	84(42/42)	42	42	3	4	0,071	0,095	0,750	0,024	42,000
Resair 2	591(280/311)	280	311	40	60	0,143	0,193	0,740	0,050	19,972
Vento 1	537(300/237)	300	237	1	7	0,003	0,030	0,113	0,026	38,164
Vento 2	106(51/55)	51	55	1	2	0,020	0,036	0,539	0,017	59,681
Ramji	418(204/214)	204	214	24	39	0,124	0,181	0,684	0,057	17,487
Bajaj	204(107/97)	107	97	17	17	0,159	0,175	0,907	0,016	61,053
Vento 3	39(17/22)	17	22	2	4	0,118	0,182	0,647	0,064	15,583
Toma 1	54(27/27)	27	27	0	0	0,000	0,000	1,000	0,000	
Toma 2	44(20/24)	20	24	0	0	0,000	0,000	1,000	0,000	
Toma 3	56(30/26)	30	26	1	2	0,033	0,077	0,433	0,044	22,941
Sum	2133	1078	1055	89	135	0,083	0,128	0,645	0,045	22,026

Studiene fra ikke-vestlige land vil derfor ha størst innflytelse på det samlede resultatet. Absolutt risikoreduksjon (ARR) derimot er relativt lik (0,016-0,057 og 0,016-0,064) for begge gruppen av studier. Relativ risiko (RR) har variert fra 0,907 til 0,433 i de ulike studiene. Samlet RR for alle studiene er 0,645. Total NNT er 22. Ingen av studiene har funnet høyere mortalitet i romluftsgruppen enn i gruppen som fikk rent oksygen.

Andre aktuelle utfall

Apgar-score

Syv av studiene rapporterte dette utfallet. Ingen klarte å vise klare forskjeller i Apgar-score mellom gruppene, selv om en studie viste signifikante forskjeller for enkelte tidspunkt (Resair1). Disse forskjellene ble ikke bekreftet i senere studier.

Tid til etablert egenrespirasjon/første gråt.

Flere av studiene (Resair2, Vento 1, 2 og 3 og Ramji) fant signifikant raskere gråt og/eller egenrespirasjon i romluftgruppen. Tid til første gråt var redusert med 0,4-1,0 minutter, mens tid til egenrespirasjon ble redusert med 0,4-1,5 minutter i de ulike studiene. To studier fant ingen signifikant forskjell mellom gruppene for tid til første gråt. (Resair 1 og Bajaj.)

HIE og langtidsutfall

Fire studier har tall på utviklingen av HIE, og ingen av disse viste noen signifikant forskjell mellom gruppene. Kun en av studiene har publisert data på utfall av langtidsoppfølging. Studien vurderte "unormal" utvikling ved 18-24 måneders alder, og var en oppfølging av deltakerne i Resair 2-studien. Det ble ikke funnet noen forskjell mellom romluft- og oksygengruppen. Dessverre var det stort frafall mellom del en av studien og oppfølgingstidspunktet (kun 7 av 10 sentre hadde oppfølging, og her møtte kun 66 % av de inviterte barna). Gruppen som møtte var relativt lik gruppen som ikke-møtte med tanke på karakteristika fra del en av studien. Likevel er det ikke mulig å konkludere sikkert basert på resultatene, i og med at muligheten for seleksjonsbias er såpass stor.

Tabell 5. Andre endepunkter, terminbarn.

Studie	Land/år	Apgar-score	Tid til etablert egenrespirasjon/første gråt	HIE	Langtids-utfall
Resair 1	India, 1993	1 min: lik mellom gruppene. 5 min: høyere i RL-gruppen. HR normalisert like raskt i gruppene.	Ingen signifikant forskjell mellom gruppene	Ingen forskjell mellom gruppene.	
Resair 2	11 sentre fra seks land, 1998	Ingen forskjell i HR. Ingen signifikant forskjell i Apgar-score. Signifikant flere med Apgar-score >7 ved 5 minutter i RL-gruppen.	I snitt 0,4 minutter kortere tid til første egenrespirasjon og til første gråt i romluftgruppen. (Statistisk signifikant)	Ingen statistisk signifikant forskjell mellom gruppene, tendens til mindre HIE i RL-gruppen	213 barn 91 i RL gruppen, 122 i 100 % gruppen. Ingen signifikant forskjell i CP eller somatisk og motorisk utvikling,
Vento 1	Spania, 2001	Ingen signifikant forskjell	Statistisk signifikant tidligere første gråt i RL-gruppen (0,5 minutter).		
Vento 2	Spania, 2003	Ingen forskjell mellom gruppene for 1, 5 og 10 minuttsscore.	Signifikant (1,5 minutter) raskere etablert egenrespirasjon i RL-gruppen.		
Ramji	India, 2003	Ingen signifikant forskjell	Statistisk signifikant tidligere første gråt i RL-gruppen(1,0 minutter).	Ingen statistisk signifikant forskjell mellom gruppene. Tendens til mindre HIE i RL-gruppen	
Bajaj	India, 2005	Ingen forskjell mellom gruppene for 1, 5 og 10 minuttsscore. HR normalisert vel så raskt i RL-gruppen.	Ingen signifikant forskjell mellom gruppene	Ingen forskjell mellom gruppene, OR for all HIE var 0,98	
Vento 3	Spania, 2005	Ingen signifikant forskjell	Statistisk signifikant tidligere første gråt i RL- gruppen(0,8 minutter)		

Metaanalysene

1. Den første metaanalysen kom i 2005 og ble gjort av the Cochrane Collaboration⁶⁰. Den omfattet fem studier som til sammen inkluderte 1302 nyfødte. Analysen viste signifikant redusert mortalitet i gruppen som ble gjenopplivet med romluft sammenliknet med gruppen som mottok rent (100 %) oksygen. En trend mot redusert risiko for HIE, ble også vist for gruppen som ble behandlet med romluft.
2. Den andre metaanalysen kom samme år, og ble utført av forskerne bak en del av de aktuelle studiene⁶¹. Konklusjonen her var at gruppen som ble behandlet med romluft hadde signifikant redusert mortalitet, høyere hjerterefrekvens etter 90 sekunder og bedret Apgar-score etter fem minutter. Det tok også i snitt 30 sekunder kortere tid til de trakk pusten selv for første gang.
3. Metaanalyse nummer tre ble publisert i 2007.⁶² Her konkluderer forfatterne med en signifikant redusert mortalitet etter en og fire uker i gruppen som ble gjenopplivet med romluft sammenliknet med oksygen gruppen.
4. Den hittil siste metaanalysen ble utført i 2008 av de samme forfatterne som i nummer to.⁶³ Metaanalysen omfatter 10 studier (totalt 2133 nyfødte), hvorav seks strikt randomiserte (totalt 384 nyfødte). Metaanalysen inkluderer subgruppeanalyse av de strikt randomiserte studiene. Risikoen for neonatal mortalitet var signifikant redusert i romluftsgruppen både i analysen av alle 10 studiene (RR 0,69, 95 % KI 0.54, 0.88), og i analysen av de strikt randomiserte (RR 0.32, 95% KI 0.12, 0.84). For alle studiene sett under ett var numbers needed to treat 25.

Tabell 6. Metaanalyser

Studie	Studie-gruppe	Evidens-nivå	Primærutfall	Nøkkresultater	Kommentarer
Saugstad et al. 2005	1737 nyfødte fra fem kontrollerte undersøkelser	Systematisk oversikt (nivå 1a)	1) Neonatal dødelighet	Signifikant reduksjon i neonatal dødelighet i RL gruppe (OR 0,57, 95 % CI 0,42-0,78) Terminbarn: (n=1502) OR 0,59 (95 % CI 0,4-0,87), premature: (n=235) OR 0,51 (95% CI 0,28-0,9)	Forfatterne av oversikten er også hovedforfattere i de enkelte studiene.
Tan et al. Cochrane 2005	1302 nyfødte fra fem kontrollerte undersøkelser	Cochrane systematisk oversikt (nivå 1a)	1) Død ved siste oppfølging 2) Neurologiske utfall ved 5 års alder	Poolet analyse viste signifikant reduksjon i dødelighet i RL-gruppen (RR 0,71, 95 % CI 0,54-0,94) NNT 20. Ingen signifikant forskjell i CP eller "unormal utvikling" mellom gruppene.	Benytter metodene til Cochrane-collaboration.
Rabi et al. 2007	2011 nyfødte fra syv kontrollerte studier	Systematisk oversikt (nivå 1a)	1) Mortalitet ved 1 uke og 1 måned 2) HIE	Statistisk signifikant reduksjon i dødelighet i RLgruppen etter 1 uke (OR 0,70, 95 % CI 0,5-0,98) og etter 1 måned (OR 0,63, 95 % CI 0,42-0,94). Forskjell i innsiden av grad II og III HIE var ikke statistisk signifikant (OR 0,86, 95 % CI 0,65-1,14)	Inneholder tall fra noen studier som ikke har vært ansett som robuste nok tidligere.
Saugstad et al. 2008	2134 nyfødte fra 10 kontrollerte studier.	Systematisk oversikt (nivå 1a)	1) Neonatal dødelighet 2) HIE	Statistisk signifikant reduksjon i neonatal dødelighet (RR 0,69 95 % CI 0,54-0,88) NNT 25. HIE grad II-III: Ikke statistisk signifikant forskjell mellom gruppene, RR 0,88 (95 % CI 0,72-1,08)	Inkluderer studier fra Romania. Subgruppe-analyse for strikt randomiserte.

Resultater, barn født prematurt

Beskrivelse av studiene

Det ble identifisert fem randomiserte kontrollerte studier som sammenliknet gjenoppliving med høy og lav FiO₂ av premature barn. I tillegg ble det identifisert en historisk sammenlikning. (Tabell 7.)

1. Den første randomiserte kontrollerte studien som sammenliknet gjenoppliving med høy og lav FiO₂ hos premature kom allerede i 1995⁶⁴. Studien, som var dansk, sammenliknet blodgjennomstrømningen i hjernen to timer etter fødsel hos barn født før uke 33 som mottok henholdsvis romluft og 80 % oksygen ved gjenoppliving.
2. Den andre publikasjonen (2005) er av Harling et al.⁶⁵ og baserer seg på en randomisert kontrollert studie av 54 barn født før uke 31. 26 av barna ble gjenopplivet med 50 % og 26 med 100 % O₂.
3. Den tredje studien var en spansk randomisert, kontrollert klinisk studie fra 2008⁶⁶ som omfattet 42 barn født før uke 29. Studien ønsket å avgjøre om gjenoppliving av ELGANer kunne initieres med 30 % O₂.
4. Den fjerde studien var en amerikansk studie⁶⁷, også denne fra 2008, som sammenliknet initiering av gjenoppliving av 41 nyfødte født før uke 29 med romluft og rent oksygen.
5. Den femte publikasjonen er også amerikansk⁶⁸. Den er basert på en historisk sammenlikning av resultater ved gjenoppliving før og etter at en avdeling i New York startet et nytt program. I programmet var det opp til pediateren hvilken FiO₂ som skulle benyttes til initiering av gjenoppliving av VLBW-nyfødte (<1500 gram).
6. Den sjettede, og hittil siste studien ble publisert i 2009. Dette var en to-senterstudie fra Spania⁶⁹, som randomiserte 78 ELGANer til gjenoppliving initiert med enten 30 eller 90 % FiO₂.

Tabell 7. Oversikt, studier av premature

Studie	Land	År	Antall inkluderte barn	Kommentar	Målte parametre
Lundstrøm	Danmark	1995	<33uker. 70. (21 % O ₂ n=34, 80 % O ₂ n=36)	Subgruppe på 24 barn ble monitorert med pulsoksymeter	Overlevelse, cerebral blodgjennomstrømning ved to timers alder, HIE, BPD, ROP, persisterende ductus arteriosus
Harling	Storbritannia	2005	<31 uker. 54. (50 % O ₂ n=26, 100 % O ₂ n=26.)		Ulike cytokiner, overlevelse, overlevelse uten BPD ved 36 uker.
Escring	Spania	2008	<29 uker. 42. (30 % O ₂ n= 19, 90 % O ₂ n= 23)	Benytter pulsoksymeter	HR, FiO ₂ hvert minutt, metning med mål 85 %, mortalitet, ROP, BPD.
Wang	USA, California	2008	<32 uker. 41 (21 % O ₂ n= 18, 100 % O ₂ n= 23)	Benytter pulsoksymeter	HR, FiO ₂ hvert minutt, metning med mål 95 %, Apgar-score ved 1, 5, 10 minutter, Blodgassnivåer etter gjenopplivning, mortalitet. ROP, BPD.
Stola	USA, New York	2009	VLBW (<1500 g) historisk gruppe n= 47, forsøksgruppe n= 53	Historisk sammenlikning. Benytter pulsoksymeter	Ventileringsmetode, FiO ₂ , pH, pCO ₂ , PaO ₂ , FiO ₂ initialt og etter 24 timer.
Asensi	Spania, to sentre	2009	24-28 uker, 78. 30 % O ₂ n= 37 90 % O ₂ n=41.	Benytter pulsoksymeter	Metning med mål 75 % ved 5 minutter og 85 % ved 10 minutter. Mortalitet, BPD ved 36 uker. Tid med respirasjonsstøtte og O ₂ tilskudd. Ulike markører på oksidativt stress.

Kvalitet på studiene

Fem av studiene var strikt randomiserte, kontrollerte, kliniske studier (Lundstrøm, Harling, Escring, Wang, Asensi). Kun en studie var fullstendig blindet for intervensjonen (Escring). I en annen studie (Asensi) var alle deltakere i resusiteringsteamet blindet med unntak av ansvarlig pediater, som sørget for at riktig FiO_2 ble benyttet i henhold til randomiseringen. En studie (Wang) benyttet videotaping av forsøket til å definere resultater av målevariabler ved ulike tidspunkter. En av studiene (Harling) benyttet blokkrandomisering, og det går ikke frem av artikkelen hvorvidt studien var blindet eller ikke. En studie (Stola) var en historisk sammenlikning av resultater ved en nyfødtafdeling før og etter endring av praksis. Denne studien var derfor verken randomisert, blindet eller standardisert. Alle studiene hadde få deltakere, og dette har åpenbare konsekvenser for den statistiske styrken på resultatene. Alle studiene analyserte dataene etter intention-to-treat prinsippet.

Tabell 8. Kvalitet på studier av premature

Studie	Land/år	Randomisering	Blinding	Design
Lundstrøm	Danmark 1995	Ja	NEI	RCT
Harling	Storbritannia 2005	JA –blokk-randomisering	NEI	RCT
Escring	Spania 2008	JA- datagenererte nummer i forseglet konvolutt	JA	RCT
Wang	USA, California 2008	JA	NEI	RCT
Stola	USA, New York 2009	NEI	NEI	Historisk sammenlikning.
Asensi	Spania, to sentre 2009	JA- datagenererte nummer i forseglet konvolutt	Delvis. Ansvarlig pediater ikke blindet	RCT

Mortalitet

Fem av de seks studiene rapporterte tall på mortalitet i nyfødtp perioden. Ingen av studiene fant noen statistisk signifikant forskjell i mortalitet mellom gruppene som mottok lave og høye oksygenkonsentrasjoner ved gjenoppliving. Det er såpass store forskjeller i design fra studie til studie at resultater på tvers av studiene ikke uten videre kan analyseres under ett. Det finnes derfor ikke metaanalyser for disse dataene.

Andre aktuelle utfall

I alle de seks studiene har det vært mulig å øke FiO_2 i gruppen som mottok lave oksygenkonsentrasjoner dersom barna ikke har nådd målene som ble satt til gjenopplivingen. Jevnt over har det vært en stor andel av barna som har trengt økte oksygentilskudd. Som vist i tabell 8 trengte alle barna i romluftgruppen til Wang økte oksygentilskudd, mens denne andelen var betraktelig mindre i andre studier. (Lundstrøm, Harling og Stola). Både Lundstrøm og Wang benyttet romluft som startgass, mens Harling og Stola benyttet høyere FiO_2 . De to spanske studiene hadde design som ikke tillot svikt i gjenoppliving, da de kontinuerlig målstyrte FiO_2 etter kliniske data. De viste at sluttforbruket av oksygen var signifikant lavere (oppgitt i gram/kg) i den gruppen som mottok lave oksygenkonsentrasjoner i starten av gjenopplivingen. En studie (Lundstrøm) viste en signifikant økt cerebral blodgjennomstrømning ved to-timers alder i gruppen som ble behandlet med romluft. I Stolas

historiske sammenlikning ble det vist at den FiO_2 som ansvarlig pediater valgte å starte gjenopplivingen med ble gradvis redusert fra 0,42 til 0,28 i løpet av den 12-månedersperioden forsøket varte. Dette er et tegn på økt tiltro til lavere oksygenkonsentrasjoner etter hvert som erfaringsgrunnlaget økte.

Asensi et. al viste i sin studie fra 2009 at både tid med oksygentilskudd og tid med ventilasjonsstøtte ble signifikant redusert i lav-oksygengruppen. De viste også en signifikant reduksjon i BPD i den samme gruppen. Denne reduksjonen var korrelert til økte nivåer av markører på oksidativt stress i høy-oksygengruppen.

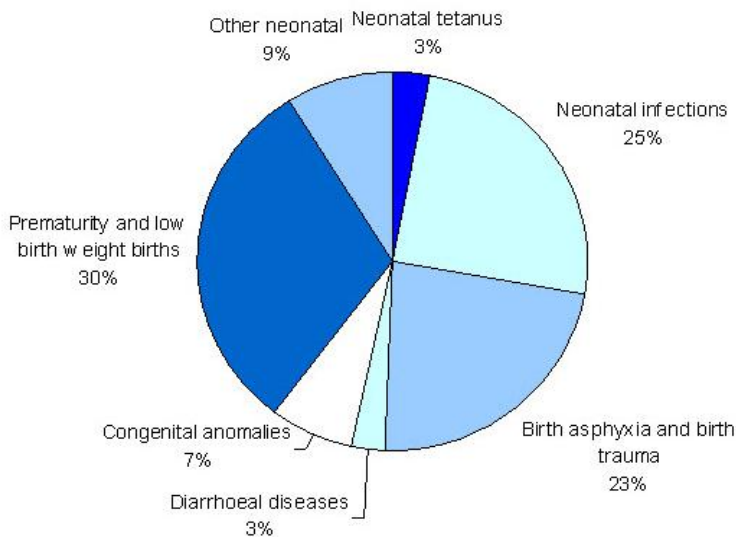
Tabell 9. Endepunkter, studier av premature

Studie	Land/år	Mortalitet	Svipt i gjenoppliving	Annet
Lundstrøm	Danmark 1995	Ingen signifikant forskjell i mortalitet.	9 av 34 barn i romluftsgruppen trengte ekstra oksygen (maksimalt 50 %)	Signifikant økt cerebral blodgjennomstrømning ved alder 2 timer i romluftsgruppen. Signifikant høyere HR ved 2 timer i romluftsgruppen. Signifikant lavere oksygenmetninger ved 3, 5 og 7 minutter i romluftsgruppen.
Harling	Storbritannia 2005	Ingen signifikant forskjell i mortalitet.	8 av 26 barn i 50 % O_2 gruppen trengte økte oksygenkonsentrasjoner.	Ingen forskjell i overlevelse uten BPD, ingen forskjell i målte cytokiner.
Escring	Spania 2008	Ingen signifikant forskjell i mortalitet.	Titring av FiO_2 tillater ikke svipt.	Tendens til mindre ROP og BPD ved utskriving ($p = 0,065$). Tendens til raskere stabilisering ($HR > 100$, $SpO_2 > 85\%$ og god respons på stimuli) i lav-oksygen-gruppen.
Wang	USA, California 2008	Ingen signifikant forskjell i mortalitet.	Alle i romluftsgruppen hadde behov for økt FiO_2 . Ingen forskjell i HR mellom gruppene	Ingen forskjell i Apgar-score. Ingen forskjell i ROP og BPD.
Stola	USA, New York 2009	Ikke oppgitt	I halvparten av tilfellene måtte oksygenkonsentrasjonen økes for å nå målene.	O_2 konsentrasjonen brukt initialt ble redusert fra 0,42 til 0,28 i løpet av 12 måneder. Signifikant lavere metning (95 % vs 99 %) ved overføring til NICU, signifikant lavere median FiO_2 ved 24 timer (0,25 vs 0,40)
Asensi	Spania, to sentre 2009	Ingen signifikant forskjell i mortalitet.	Titring av FiO_2 tillater ikke svipt.	Signifikant mindre BPD, kortere tid med ventilasjonsstøtte og færre dager med oksygenbehandling i lav-oksygengruppen. Signifikant økte nivåer av markører på oksidativt stress i høy-oksygengruppen.

Diskusjon

Å avgjøre hva som er riktig oksygenkonsentrasjon ved gjenoppliving av nyfødte er av stor betydning. Som tidligere beskrevet er fødselsasfyksi et stort problem, både i Norge og på verdensbasis. En endring av mortalitet i denne gruppen er derfor av stor klinisk betydning, også dersom reduksjonen kun er et par prosentpoeng. En forutsetning for at en

Figur 4. Neonatal mortalitet, WHO 2004⁶⁹



nedgang i mortalitet skal tilstrebes er at den ikke fører til en økning i alvorlig morbiditet. Det nyfødte barnet har hele livet foran seg dersom det redde, men det har også en lang kamp å kjempe dersom det redde til et liv med alvorlig sykdom eller skade. WHO har estimert at fem til 10 % av de 130 millioner barna som fødes hvert år trenger respirasjonsstøtte. Dette tilsvarer omtrent 6,5 millioner barn årlig. Likevel dør 1,2 millioner barn hvert år på grunn av fødselsasfyksi. Av

disse er brorparten barn fra ikke-industrialiserte land.⁷⁰ Teoretisk vil en intervensjon som reduserer asfyksirelatert dødelighet i gjenopplivingsgruppen med fem prosentpoeng, spare 325 000 barneliv hvert år. En del av asfyksidødsfallene i resursfattige områder skyldes manglende forsøk på gjenoppliving. Man kan spekulere i om man ved å anbefale gjenoppliving med romluft senker terskelen for å starte gjenopplivingsforsøk. Dersom det stemmer kan man ha muligheten til å redde enda flere, og gevinsten blir ytterligere forsterket. Det er ikke lett å gi noe eksakt tall på hvor mange barn man kan redde ved endret praksis i Norge. For det første finnes det ikke norske tall på innsidens av asfyksirelaterte dødsfall. For det andre er ikke resultatene direkte overførbare, i og med at en lavoksygenpraksis allerede praktiseres av de fleste norske barneleger. Jeg velger likevel å forsøke meg på en kvalifisert gjetning ut fra følgende forutsetninger:

Det fødes cirka 61 000 barn årlig. Av disse er det 3,9 % som har Apgar-score under 6 etter ett minutt.⁷¹ Neonatal dødelighet for alle nyfødte er 2,7 promille.⁷² Hvis vi antar at halvparten av denne dødeligheten er asfyksirelatert (i tråd med andre europeiske tall) tilsvarer dette 1,35 promille av 61 000 barn = 82 barn årlig. Hvis denne dødeligheten kan reduseres med 30 % tilsvarer det 25 barn årlig.

Alternativt kan vi basere oss på at 3,9 % av norske barn (Apgar-score 5 eller lavere) gjenopplives. Dødelighet i gruppen som gjenopplives med 100 % oksygen er, basert på studier i Europa, 3,8 %. Ved bruk av romluft er den 1,1 %. Hvis man antar at alle barn tidligere mottok 100 % oksygen og man nå bytter til romluft ville $61000 \times 0,039 \times 0,038 - 61000 \times 0,039 \times 0,011 = 38$ ekstra barn overleve hvert år. Dette er svært usikre og grove estimater. Likevel gir det en pekepinn på at det er mulig å redde flere barn, også i Norge. Som student kjenner man ikke et fagområde godt nok fra innsiden. En åpenbar svakhet i mitt arbeid er at jeg mangler praktisk erfaring i de situasjonene jeg skriver om. Jeg har ikke kjent tidspresset i gjenopplivings situasjonen på kroppen og har derfor dårlige forutsetninger for å kunne si noe om hvor enkelt det er å benytte de anbefalingene jeg har kommet med. På

samme måte er det først relativt nylig at jeg begynte å følge med i litteratur på området. Oppgaven er basert på systematiske søk og systematiske kvalitetsvurderinger av data og metode i de utvalgte studiene. Utvelgelsen av studiene har derimot ikke vært systematisk. Dette kan føre til at det er data jeg ikke har funnet, og som derfor ikke har blitt gjort regning med i presentasjonen. I noen tilfeller (Vento 2001, Toma) har det gått frem av andre publikasjoner at det finnes data jeg ikke har funnet i mitt litteratursøk. Jeg har da søkt å skaffe disse til veie på annen måte; enten ved å lete direkte etter artikkelen eller ved å kontakte forfatteren. De data som ble funnet slik har aldri vært publisert i noe internasjonalt tidsskrift, hvilket betyr at de ikke på forhånd har blitt gjennomgått av uavhengige fagpersoner. Dermed blir disse tallene mer usikre enn data hentet fra publiserte artikler.

Barn født til termin

Min gjennomgang av 10 enkeltstudier og fire metaanalyser har entydig vist en reduksjon i mortalitet blant de barn som mottok romluft ved gjennomliving på fødestuen sammenliknet med de som fikk rent oksygen. Denne reduksjonen er til stede så vel i de strikt randomiserte som i de kvasirandomiserte studiene. Funnet er også konsistent både for studier utført i industrialiserte- og ikke-industrialiserte deler av verden, forskjellen i absolutt mortalitet til tross. Et metodologisk problem for mange av studiene har vært manglende blinding. Det er lett å forestille seg at bias både i utføring og resultatangivelse kan påvirke utfallet av undersøkelsene. Dette gjelder særlig endepunkter som er ”myke” og dermed mer utsatt for subjektive synspunkter, slik som Apgar-score. Derimot har en subgruppeanalyse av strikt randomiserte, dobbeltblindede studier utført i Europa vist en reduksjon i mortalitet. (RR 0.32, 95% KI 0.12, 0.84) på lik linje med i hele tallmaterialet. Samme metaanalyse⁶⁹ fant at samlet for alle de 10 studiene var det en relativ risiko på 0,69 (95 % KI 0,54-0,88, NNT 25) for død i nyfødtp perioden. Dette tilsier at omtrent 350 000 dødsfall (beregnet ut fra 1,2 millioner asfyksirealterte dødsfall) kan unngås hvert år på verdensbasis dersom romluft ble brukt i stede for rent oksygen til initieringen av gjenoppliving. Reduksjonen i absolutt risiko tilsvarer en NNT på 25, hvilket betyr at for hvert 25. barn som gjenopplives med romluft vil ett liv være spart sammenliknet med om det ble brukt rent oksygen. Samtidig går det frem av studiene at man i noen tilfeller ikke når målet ved bruk av kun romluft, og at det i disse tilfellene har vært nødvendig å gi ekstra oksygentilskudd. Dette betyr at oksygentanken fremdeles har en rolle på fødestuen, men nå kun som back-up, ikke som standardbehandling. Romluft er billigere og mer tilgjengelig enn rent oksygen. Dette gjør det mye enklere å benytte for helsepersonell i mange deler av verden. Det er også slik at det er godt samsvar mellom de deler av verden med mye fødselsasfyksi og de med begrensede ressurser. Trygg gjenoppliving uten rutinemessig bruk av ekstra oksygen er derfor en stor fordel disse stedene.

Det er ikke funnet holdepunkter for økt morbiditet, verken neurologisk eller annen, etter gjenoppliving med romluft. Derimot er det vist en tendens til reduksjon i HIE blant barn i romluftsgruppen, både i enkeltstudier og i metaanalyser. Dette funnet er ikke statistisk signifikant, men tyder i hvert fall på at det ikke er økt fare for HIE ved bruk av romluft. De begrensede data som finnes på langtidsutfall tyder heller ikke på mer cerebral parese eller annen utviklingsfeil hos romluftsbarna.

Funnene i min oppgave er i samsvar med det som tidligere er vist i flere metaanalyser. Resultatene understøttes også av en rekke eksperimenter i dyremodeller. Det er tidligere vist at høye konsentrasjoner av inhalert oksygen gir en reduksjon i ventilasjon via en sløving av perifere kjemoreseptorer.⁷³ (Vento 2009) Hos asfyksiske nyfødte fungerer ofte sentrale respirasjonssentre allerede suboptimalt. Kombinert gir dette dårligere egenrespirasjon i oksygen gruppen. Dette samsvarer godt med at flere enkeltstudiene har vist en signifikant kortere tid til første gråt og/eller egenrespirasjon (i snitt 30 sekunder raskere) i gruppen som fikk romluft ved gjenoppliving sammenliknet med oksygen gruppen.

Flere av studiene har rapportert endepunkter som ikke har blitt trukket frem og diskutert i denne oppgaven. Rammene av oppgaven tillater ikke en fullstendig gjennomgang av temaet. Dermed tapes noe av dybden i fremstillingen, noe som er et problem for helhetsforståelsen av temaet. Flere av studiene (særlig de spanske) har rapportert tall for ulike markører på oksidativt stress. Ikke overraskende er det økte nivåer i gruppen som blir utsatt for høye oksygenkonsentrasjoner. Det som er mer overraskende er at nivåene holder seg høye også en lang tid etter at oksygeneksponeringen er ferdig. Dette funnet tyder på at selv kortvarig oksygeneksponering ved fødsel påvirker organismen i lang tid, noe som kan være med på å forklare den økte mortaliteten.

Premature

Ingen enkeltstudie så langt har klart å vise noen statistisk signifikant forskjell i mortalitet i nyfødtp perioden mellom gruppen som fikk lav og gruppen som fikk høy initial FiO_2 ved gjenoppliving. Årsakene til dette kan være enten at det faktisk ikke er noen forskjell, eller at studiene hver for seg har hatt for få deltakere, og dermed for liten statistisk kraft, til å vise en reell forskjell. Dette må klarlegges videre i fremtidige studier med flere deltakere. De studier som er gjort så langt har hatt til dels svært ulike metoder. Den initiale FiO_2 har variert fra 21-50 % i lav-oksygen gruppen og fra 80-100 % i høy-oksygen gruppen. Kriteriene for hva som er å anse som manglende respons på gjenopplivingsforsøket har også variert, både med tanke på krav til oksygenmetning og puls. Ekstra oksygen har derfor blitt gitt på ulike indikasjoner. Resultatene er derfor ikke direkte sammenliknbare på tvers av studiene, og en metaanalyse av mortalitetsdataene derfor ikke riktig. I en studie (Wang) fant man at det virket utrygt å initiere gjenopplivingen med romluft, da alle barna møtte kriteriene på svikt og fikk ekstra oksygen. Ingen av de andre studiene har vist liknende funn, men de har også basert seg på å starte gjenopplivingen med høyere FiO_2 enn romluft. Basert på resultatene fra de andre fem publikasjonene virker det som om initiering av gjenoppliving med lav oksygenkonsentrasjon er vel så trygt som å bruke høye konsentrasjoner. Som for terminbarna bør ekstra oksygen være tilgjengelig, og helst bør alle fødestuer ha tilgang på oksygenblandere, slik at man kan titrere oksygenkonsentrasjonen basert på barnets kliniske status. Den ideelle startkonsentrasjonen av oksygen er ennå ikke definert. Studiene har jevnt over holdt høy kvalitet og blitt utført ved høyspesialiserte avdelinger på sykehus i industrialiserte land. Dette er en fordel for norske forhold, da resultatene enkelt kan omsettes til vår kliniske hverdag med høyspesialisert utstyr og kompetanse. Resultatene blir imidlertid av mindre betydning for ikke-vestlige land med knappe ressurser og mindre velutstyrte fødestuer. For disse tilfellene hadde det vært best om man kunne konkludere ”Ja” eller ”Nei” til ekstra oksygen. Det ser det dessverre ikke ut til at man kan.

Det har også vært av interesse å se om man ved å benytte en lav FiO_2 i starten av gjenopplivingen kunne se noen endring i forekomst av sykdommer som er assosiert med oksidativt stress. De fleste studiene fant ingen statistisk signifikant forskjell i forekomsten av ROP eller BPD. Den nyeste studien (Asensi), derimot, fant en statistisk signifikant reduksjon i forekomst av BPD i lav-oksygen gruppen. Flere studier har dessuten rapportert at disse barna trengte færre dager på respirator og at de hadde redusert oksygenbehov etter ett døgn, sammenliknet med høy-oksygen gruppen. Men unntak av en studie (en historisk sammenlikning) var alle strikt randomisert, dog var kun to studier blindet (Estring, Asensi). Manglende blinding av studiene gir, som for studiene av terminbarn, en åpenbar mulighet for bias. Samtidig var metodene som ble brukt såpass strengt definerte at muligheten for skjevbehandling annet enn ulik oksygenkonsentrasjon var relativt liten. Totalt har 285 barn deltatt i studier som sammenlikner høy og lav FiO_2 til initiering av gjenoppliving av premature. Tallet har vist seg for lavt til å trekke klare konklusjoner, men studiene har vist at nye og større studier trengs, og at de med stor sannsynlighet er trygge å gjennomføre.

Konklusjon

Barn født til termin

Til dags dato har 2133 termin eller nær-terminbarn vært innrullert i totalt 10 studier som har sammenliknet gjenoppliving med romluft og rent oksygen. Flere metaanalyser har nådd samme konklusjon; *det er ikke funnet noen negative effekter av gjenoppliving med romluft* på noen av de endepunktene man har studert. Derimot har det blitt vist en statistisk og klinisk signifikant reduksjon i mortalitet i gruppen som har mottatt romluft. Denne økte overlevelsen synes ikke å føre med seg en økning i neurologisk morbiditet. Samtidig er det en stadig økende mengde data som viser negative effekter av selv kortvarige eksponeringer for høye oksygenkonsentrasjoner i nyfødtp perioden. Det er blant annet vist en økt forekomst av kronisk lungesykdom og ROP og mer celledskade i myokard og nyre i høyoksygen gruppene. Dessuten er det vist en assosiasjon mellom barnekreft og oksygentilskudd rett etter fødsel. Det er ventet nye retningslinjer i løpet av året, både fra ILCOR/AHA og fra WHO. Disse nye, internasjonale anbefalingene burde ta den nye kunnskapen til etterretning og anbefale at gjenoppliving av lungefriske terminbarn initieres med romluft når overtrykksventilering er nødvendig. Oksygen bør være tilgjengelig til bruk hos de barna der det ikke oppnås tilfredsstillende hjerterate eller oksygenering med romluft alene.

Premature

Forskningsgrunlaget for gjenoppliving av svært premature nyfødte er fremdeles begrenset. Basert på de få dataene man har til nå synes det å være trygt å initiere gjenoppliving av selv de mest premature med 30 % FiO₂. Det er ikke vist at dette på noen måte påvirker mortalitet eller morbiditet i nyfødtp perioden i negativ retning. Derimot er det vist at man ved å bruke 30 % FiO₂ som startpunkt og deretter målstyre FiO₂ etter metningsmål kan stabilisere barna raskere, og på et lavere FiO₂ nivå enn dersom man benytter høye oksygenkonsentrasjoner. Dermed får man redusert den totale mengde oksygen til barnet, med en teoretisk gevinst i form av redusert forekomst av ROP og BPD.

Det er et stort behov for videre forskning på dette området. Videre forskning burde fokusere på å klarlegge hvilken FiO₂ som er ideell for gjenoppliving av premature, samt hvilke algoritmer som bør brukes for titrering av FiO₂ mot et metningsmål hos den nyfødte. Det er for øyeblikket to studier i oppstartsfasen, en Europa/USA-basert (PRESOX) og en Australia-basert, som skal se på nettopp dette⁷⁴. PRESOX-studien blir en prospektiv, randomisert og blindet sammenlikning av målrettede oksygenstrategier ved gjenoppliving og stabilisering av ELBW-nyfødte på fødestuen. Den skal sammenlikne bruken av 21 og 60 % oksygen til å starte gjenopplivingen. SpO₂ skal i begge gruppene holdes innenfor normalområdet (mellom 65 % og 85 %) de første 10 minuttene etter fødsel. FiO₂ økes eller reduseres med 10 prosentpoeng for å holde SpO₂ i målområdet. Den Australia-baserte studien kommer til å randomisere nyfødte født før uke 31 til å starte gjenoppliving med enten 21 % eller 100 % oksygen. FiO₂ vil økes med 0,1 hvert minutt for å holde SpO₂ i målområdet. Målet for O₂metningen er at den skal være >65% ved 0-5 minutter, >80% ved 5-10 minutter og >85% etter 10 minutter. Planen er at hver av studiene skal omfatte >1200 nyfødte. Endepunktene man ønsker å kartlegge er særlig overlevelse i nyfødtp perioden og overlevelse uten signifikante neurologiske og utviklingsmessige problemer ved 2 års alder. Disse studiene vil forhåpentligvis bidra til å avklare den ideelle oksygeneringsmetoden for de yngste barna.

Konklusjon:

For barn født til termin reduseres dødeligheten med over 30 % ved bruk av romluft i stedet for 100 % oksygen ved gjenoppliving. Romluft bør benyttes til overtrykksventilasjon hos denne gruppen. Høyere oksygenkonsentrasjoner bør brukes ved svikt i gjenoppliving og skal helst være tilgjengelig.

For premature ser det ut til å være trygt å starte gjenoppliving med lav FiO₂. På denne måten kan man redusere oksygenrelaterte komplikasjoner. Her er det behov for ytterligere data før man kan komme med en sikker anbefaling.

Referanser

- ¹ World Health Organization. Neonatal and Perinatal Mortality: Country, Regional and Global Estimates. Geneva, Switzerland: WHO; 2006
- ² Niermeyer S., Kattwinkel, Van Reempts P et al. International Guidelines for neonatal resuscitation: an Excerpt From the Guidelines 2000 for Neonatal Resuscitation. *Pediatrics* 2000; **106**: e29.
- ³ World Health Organization, Lawn J, bulletin 2005.
- ⁴ Higgins RD., Bancalari E., Willinger M. et al. Executive summary of the workshop on oxygen in neonatal therapies: controversies and opportunities for research. *Pediatrics* 2007; **119**:790
- ⁵ (2005 American Heart Association (AHA) guidelines for cardiopulmonary resuscitation (CPR) and emergency cardiovascular care (ECC) of pediatric and neonatal patients: pediatric basic life support e989-1004;Davis et al. 1329-33)
- ⁶ <http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/?gp05.htm+p07>, 25.08.2010.
- ⁷ Vento M, Cheung PY, Aguar M: The First Golden Minutes of the Extremely-Low-Gestational-Age Neonate: A Gentle Approach. *Neonatology* 2009;95:286-298.
- ⁸ Morley CJ., Davis PG., Doyle LW. Et al. Nasal CPAP or intubation at birth of very preterm infants. *N Engl J Med* 2008;358:700-708.
- ⁹ Fernandes C. Physiologic transition from intrauterine to extrauterine life, version 17.3. UpToDate,sept 2009. 20.01.10 www.uptodate.com
- ¹⁰ Soothill PW., Nicolaidis KH., Rodeck CH. et al. Blood gases and acid-base status of the human second-trimester fetus. *Obstet Gynecol* 1986; 68:173
- ¹¹ Bookatz GB, Mayer CA, Wilson CG et al. Effect of supplemental oxygen on reinitiation of breathing after neonatal resuscitation in rat pups. *Pediatr Res* 2007;61:690-702.
- ¹² E. Gitto, S. Pellegrine, S D Arrigio, Oxidative stress in resuscitation and ventilation of newborns, *Eur Respir J* 2009; 34: 1461-1469.
- ¹³ Rigatto H. Control of breathing in fetal life and onset of breathing in the neonate, in Polin RA (ed) ; Fetal and Neonatal Physiology, ed 3. Philadelphia, Saunders-Elsevier, 2004, pp 890-900.
- ¹⁴ Morley CJ., Davis PG., Doyle LW. Et al. Nasal CPAP or intubation at birth of very preterm infants. *N Engl J Med* 2008;358:700-708.
- ¹⁵ Sola A, Rogido MR, Deulefeut R: Oxygen as a neonatal health hazard: a call for a détente in clinical practice. *Acta Paediatr* 2007;96:801-812.
- ¹⁶ American Academy of Pediatrics. Overview and principles of resuscitation. I: Textbook of Neonatal Resuscitation, 5th ed, Kattwinkel J. (Ed), American Academy of Pediatrics 2006.
- ¹⁷ Fernandes C. Physiologic transition from intrauterine to extrauterine life, version 17.3. UpToDate,sept 2009. 20.01.10 www.uptodate.com
- ¹⁸ Apgar V. A Proposal for a New Method of Evaluation of the Newborn Infant. *Current Researches in Anesthesia and Analgesia*, July-August, 1953, p260.
- ¹⁹ International Liaison Committee on Resuscitation Consensus on science with treatment recommendations for pediatric and neonatal patients: neonatal resuscitation. *Pediatrics* 2006;117:e978-e988.

-
- ²⁰ Toth B, Becker A, Seelbach-Gobel B. Oxygen saturation in healthy newborn infants immediately after birth measured by pulse oximetry. *Arch Gynecol Obstet* 2002;266:105-107.
- ²¹ Kamlin CO, O'Donnell CP, Davis PG et al. Oxygen saturation in healthy infants immediately after birth. *J Pediatr*; 2006;148:585
- ²² Asensi S, Asensi M, Izquierdo I et al. Preterm Resuscitation With Low Oxygen Causes Less Oxidative Stress, Inflammation, and Chronic Lung Disease. *Pediatrics* 2009; e439-449.
- ²³ Dawson J, Kamlin C, Vento M et al. Defining the Reference Range for Oxygen Saturation for Infants After Birth. *Pediatrics* 2010;125:e1340-e1347.
- ²⁴ Sarker AH, Watanabe S, Seki S, et al. Oxygen radical-induced single-strand DNA breaks and repair of damage in a cell-free system. *Mutat Res* 1995; 337: 88-95.
- ²⁵ Escrig R, Arruza L, Izquierdi I et al. Achievement of targeted saturation values in extremely low gestational age neonates resuscitated with low or high oxygen concentrations: A prospective, randomized trial. *Pediatrics* 2008;121:875-881
- ²⁶ Saugstad OD. Hypoxanthine as an indicator of hypoxia: its role in health and disease through free radical production. *Pediatr Res* 1988; 23: 143-150.
- ²⁷ Khwaya O, Volpe JJ. Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:F153-F161
- ²⁸ Archer SL, Peterson D, Nelson DP, et al. Oxygen radicals and antioxidants alter pulmonary vascular reactivity in the rat lung. *J Appl Physiol* 1989; 66: 102-111.
- ²⁹ Clyman RI, Saugstad OD, Mauray F. Reactive oxygen metabolites relax the lamb ductus arteriosus by stimulating prostaglandin production. *Circ Res* 1989; 64: 1-8.
- ³⁰ Fabian HR, Perez-Polo J, Kent TA. Perivascular nitric oxide and superoxide in neonatal cerebral hypoxia-ischemia. *Am J Physiol Heart and CircPhysiol*; 2008 295:H1809-14
- ³¹ Vento M, Sastre J, Asensi MA et al. Room-air resuscitation causes less damage to heart and kidney than 100% oxygen. *Am J Respi Crit Care Med*; 2005, 172:1393-1398.
- ³² Banks BA, Ischiropoulos H, McClelland M, et al. Plasma 3-nitrotyrosine is elevated in premature infants who develop bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*; 1998; 74: 281-288.
- ³³ Welty SE. Is oxidative stress the causal pathway to BPD? *NeoReviews*; 2000; e6-e10.
- ³⁴ Saugstad OD. Oxygen and retinopathy of prematurity. *JPerinat*; 2006 26; 46-50.
- ³⁵ Minghua L. Chen, Lei Guo, Lois E. H. Smith, et al. High or Low Oxygen Saturation and Severe Retinopathy of Prematurity: A Meta-analysis, *Pediatrics*; 2010 125: e1483-e1492.
- ³⁶ Naumburg E, Bellocco R, Cnattingius S et al. Supplementary oxygen and risk of childhood lymphatic leukaemia. *Acta Paediatr*; 2002; 91: 1328-33.
- ³⁷ Spector LG, Klebanoff MA, Feusner JH et al. Childhood cancer following neonatal oxygen supplementation. *J Pediatr* 2005; 147: 27-31.
- ³⁸ Paneth N. The evidence mounts against use of pure oxygen in newborn resuscitation. *J Pediatr* 2005; 147: 4-6.
- ³⁹ Solås AB, Kalous P, Saugstad OD. Reoxygenation with 100 or 21 % oxygen after cerebral hypoxemia-ischemia-hypercapnia in newborn piglets. *Biol Neonate* 2004; 85:105-111.

-
- ⁴⁰ Solevåg AL, Dannevig I, Nakstad B et al. Resuscitation of severely asphyctic newborn pigs with cardiac arrest by using 21 % or 100 % oxygen. *Neonatology*; 2010; 98: 64-72.
- ⁴¹ Ten VS, Matsukevich D. Room air or 100% oxygen for resuscitation of infants with perinatal depression. *Curr Opin Pediatr*;2009; 21: 188-193.
- ⁴² Obladen M. History of Neonatal Resuscitation – Part 2: Oxygen and other drugs. *Neonatology* 2009; 95:91-96.
- ⁴³ Vento M, Saugstad OD. Oxygen as a therapeutic agent. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2010, Vol 15, 4, 216-22
- ⁴⁴ WHO 1998: Basic newborn resuscitation: a practical guide WQ 450 98BA
- ⁴⁵The 2005 International Consensus Conference on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations Part 7: Neonatal Resuscitation. *Circulation*; 2005;112;III-91-III-99
- ⁴⁶2005 International Consensus Conference on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science Part 13: Neonatal Resuscitation Guidelines *Circulation*; 2005;112:IV-188-IV-195
- ⁴⁷ Saugstad OD. Resuscitation of newborn infants: from oxygen to room air. *TheLancet*; 2010. Published online DOI: 10.1016/S0140-673(10)60543-0.
- ⁴⁸ Pileggi Castro Souza C. Air versus oxygen for resuscitation of infants at birth: RHL commentary (last revised: 1 February 2010). The WHO Reproductive Health Library; Geneva: World Health Organization.
- ⁴⁹ Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2008. Sjekkliste for vurdering av en randomisert kontrollert studie (RCT) og sjekkliste for vurdering av en oversiktsartikkel. 25.08.2010 <http://www.kunnskapssenteret.no/Verktøy/2031.cms>
- ⁵⁰ Ramji S, Ahuja S, Thirupuram S et al. Resuscitation of Asphyctic Newborn Infants with Room Air or 100% Oxygen. *Pediatr Res*; 1993;34:809-812.
- ⁵¹ Saugstad OD, Rootwelt T, Aalen O. Resuscitation of asphyxiated newborn infants with room air or oxygen: an international controlled trial. The Resair 2 study. *Pediatrics*; 1998;102:e1.
- ⁵² Vento M, Aseni M, Sastre J et al. Resucitation with room air instead of 100% oxygen prevents oxidative stress in moderately asphyxiated term neonates. *Pediatrics*; 2001;107:642-647.
- ⁵³ Vento M, Asensi M, Sastre J et al. Oxidative stress in asphyxiated term infants resuscitated with 100% oxygen. *J Pediatr* 2003;142:240-246. Erratum in *J Pediatr* 2003;142:616.
- ⁵⁴Ramji S, Rasaily R, Mishra PK et al. Resuscitation of asphyxiated newborns with room air or 100% oxygen at birth: A multicenter clinical trial. *Indian Pediatrics*; 2003;40:510-517.
- ⁵⁵ Bajaj N, Udani RH, Nanvati RN, Room air vs. 100 per cent oxygen for neonatal resuscitation: A controlled clinical trial. *Jorn tropical pediatrics*; 2005;51:206-211.
- ⁵⁶ Vento M, Sastre J, Asensi MA et al. Room-air resuscitation causes less damage to heart and kidney than 100% oxygen. *Am J Respir Crit Care Med*; 2005;172:1393-1398.
- ⁵⁷ Toma AI, Nanea M, Schneider M et al. Efectele gazului folosit pentru reanimarea non-nasctului asupra hemodinamicii post-resuscitare (artikkel på rumensk, abstract på engelsk.) *Asfuxia perinatala, priul congres national de neonatologie*; 2006. 34-44.

-
- ⁵⁸ Toma AI, Sarbu A, Popescu O et al. Room air versus oxygen in the resuscitation of term infants. *E-PAS*; 2006;59:2860-201.
- ⁵⁹ Toma AI, Albu DF, Dambenau IM et al. 21% versus 100% oxygen in the resuscitation of term infants. *Paha, ESPR* 2007. Abstract.
- ⁶⁰ Tan A, Schultze A, O'Donnell CPF et al. Air versus oxygen for resuscitation of infants at birth. *Cochrane Database Syst Rev*; 2005;2.CD002273.
- ⁶¹ Saugstad OD, Ramji S, Vento M: Resuscitation of depressed newborn infants with ambient air or pure oxygen: a meta-analysis. *Biol Neonate*; 2005;87:27-34.
- ⁶² Rabi Y, Rabi D, Yee W: Room air resuscitation of the depressed newborn: a systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*; 2007;72:353-363.
- ⁶³ Saugstad OD, Ramji S, Soll R et al. Resuscitation of Newborn Infants with 21% or 100% Oxygen: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Neonatology* 2008;94:176-182.
- ⁶⁴ Lundstrøm KE, Pryds O, Greisen G. Oxygen at birth and prolonged cerebral vasoconstriction in preterm infants. *Arch Dis Child*; 1995;73:F81-F86
- ⁶⁵ Harling AE, Beresford BW, Vince GS et al. Does the use of 50 % oxygen at birth in preterm infants reduce lung injury? *Arch Dis Child Fetal Neonatal*; 2005;90:F401-F405
- ⁶⁶ Escrig R, Arruza L, Izquierdo I et al. Achievement of targeted saturation values in extremely low gestational age neonates resuscitated with low or high oxygen concentrations: A prospective, randomized trial. *Pediatrics*; 2008;121:875-881
- ⁶⁷ Wang CL, Anderson C, Leone TA et al. Resuscitation of preterm neonates by using room air or 100 % oxygen. *Pediatrics*; 2008;121:1083-1089.
- ⁶⁸ Stola A, Schulman J, Perlman J. Initiating delivery room stabilization/resuscitation in very low birth weight (VLBW) infants with an FiO₂ less than 100 % is feasible. *J Perinat*; 2009;29:540-552.
- ⁶⁹ Asensi S, Asensi M, Izquierdo I et al. Preterm Resuscitation With Low Oxygen Causes Less Oxidative Stress, Inflammation, and Chronic Lung Disease. *Pediatrics*; 2009; e439-449.
- ⁷⁰ WHO Library Cataloguing-in-Publication Data; The global burden of disease: 2004 update.
- ⁷¹ <http://mfr-nesstar.uib.no/mfr/> tabell F14. 29.09.2010
- ⁷² <http://www.ssb.no/dode/tab-2010-04-15-04.html> 29.09.2010
- ⁷³ Vento M, Cheung PY, Aguar M: The First Golden Minutes of the Extremely-Low-Gestational-Age Neonate: A Gentle Approach. *Neonatology*; 2009;95:286-298.
- ⁷⁴ Finer N, Saugstad OD, Vento M. Use of Oxygen for Resuscitation of the Extremely Low Birth Weight Infant. *Pediatrics*; 2010; 125: 389-391.