

Arbetsgruppen avråder från rutinmässig användning av inhalationssteroider till för tidigt födda barn för att förebygga eller behandla bronkopulmonell dysplasi (BPD).

Huvudmotivet för att använda inhalationssteroider i stället för systemsteroider på dessa indikationer är att minska risken för systemiska biverkningar.

Tidig behandling med inhalationssteroider (start de första två levnadsveckorna).

En uppdaterad systematisk översikt och metaanalys år 2017 (10 studier omfattande 1644 barn) visade en riskreduktion för det sammansatta utfallet död eller BPD (definierat som syrgasbehov vid 36 veckor) vid användning av inhalationssteroider versus placebo och behandlingsstart före två veckors ålder (relativ risk 0,86; 95% konfidensintervall 0,75-0,99; $P=0,04$) [1]. Man fann en mer påtaglig riskreduktion för utfallet BPD vid 36 veckor hos överlevande barn (relativ risk 0,76; 95% konfidensintervall 0,63-0,93; $P=0,005$). För utfallet död eller BPD var antalet barn som skulle behöva behandlas för att få ett extra barn med gynnsamt utfall 17 med ett extremt stort konfidensintervall från 9 till oändligheten. Motsvarande antal barn för utfallet BPD hos överlevande var 14 med konfidensintervall 8-50.

Shinwell uppdaterade 2018 [2] sin tidigare metaanalys från 2016 [3] för att nu inkludera alla 17 publicerade studier med inhalationssteroider (1807 barn), både med behandlingsstart före och efter 7 dagars ålder, och kom till ungefär samma slutsats som ovan, nämligen en liten men signifikant minskning av det kombinerade utfallet död eller BPD, en mer påtaglig minskning av utfallet BPD hos överlevande och ingen effekt på död ensamt.

Den största bidragande studien publicerades 2015 av Bassler och medarbetare [4]. I studien ingick 863 barn i nio länder födda efter 23 till 27 graviditetsveckor. Barnen lottades till att få inhalationer med budesonid eller placebo från första levnadsdygnet tills de inte längre behövde extra syrgas eller andningsstöd, alternativt hade uppnått en postmenstruell ålder på 32 veckor. Behandlingstiden blev i medeltal 34 dagar för budesonid och 36 dagar för placebo. BPD definierat som behov av extra syrgas hos överlevande barn vid 36 veckors postmenstruell ålder var mindre vanligt förekommande i budesonidgruppen (28%) än i placebogruppen (38%) (relativ risk 0,74; 95% konfidensintervall 0,60-0,91; $P=0,004$), men vid denna tidpunkt hade en större andel barn avlidit i budesonidgruppen (17%) än i behandlingsgruppen (14%). När man följde upp barnen vid 18 till 22 månaders korrigerad ålder såg man inga skillnader mellan grupperna avseende cerebral pares, syn- eller hörselnedsättning eller andra kognitiva, motoriska eller psykologiska funktioner [5]. Efter 36 veckors postmenstruell ålder hade emellertid ytterligare ett antal barn avlidit med tydlig övervikt för budesonidgruppen, så att skillnaden (20% vs. 14,5%) nu var statistiskt signifikant ($P=0,04$). Den ökade dödligheten i budesonidgruppen var ett oväntat fynd utan någon säker förklaring och gör det svårt att tolka nettoeffekten av behandlingen.

Behandling med inhalationssteroider efter den första levnadsveckan.

Nelin och Rogan har sammanfattat tidigare studier av behandling med inhalationssteroider hos kroniskt ventilerade patienter (8 studier av sammanlagt 233 patienter med ålder vid inklusion från 8 till 60 dagar)[6]. Några av studierna visade korttidseffekter med förbättrad oxygenering och lungmekanik, men endast två studier kunde visa att inhalationssteroider faciliterade extubering.

En jämförelse mellan användning av systemiska steroider eller inhalationssteroider hos intuberade barn med behandlingsstart mellan 12 och 21 dagars ålder (3 studier, $n=431$) visade ingen fördel för inhalationssteroider avseende död eller BPD, tid i respirator, tid med extra syrgas eller systemiska biverkningar [7].

Sammanfattning.

Evidensläget är svårvärderat. Tidig behandling med inhalationssteroider kan liksom tidig systemisk steroidbehandling reducera risken för BPD, men den ökade dödligheten i steroidgruppen i den hittills största inhalationsstudien [4,5] är oroande, eftersom en rekommendation om profylax innebär att majoriteten av de extremt underburna barnen kommer att exponeras. Senare behandling med inhalationssteroider med avsikt att minska behovet av andningsstöd saknar evidens, men kan övervägas i enskilda fall. Utifrån rådande evidensläge kan rutinmässig behandling med inhalationssteroider inte rekommenderas på någon av dessa båda indikationer.

Det optimala administrationssättet för inhalationssteroider vid olika varianter av andningsstöd är dåligt studerat. Utifrån absorptionsdata från äldre barn med astma och utifrån vad vi vet om omogen läkemedelsomsättning kan man befara att nuvarande dosering av inhalationssteroider till för tidigt födda barn innebär en risk för systemeffekter [8].

1. Shah VS, Ohlsson A, Halliday HL, et al. Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in very low birth weight preterm neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 1. Art. No.: CD001969.
2. Shinwell ES. Are inhaled steroids safe and effective for prevention or treatment of bronchopulmonary dysplasia? *Acta Pædiatr* 2018; 107: 554–556.
3. Shinwell ES, Portnov I, Meerpohl JJ, et al. Inhaled corticosteroids for bronchopulmonary dysplasia: a meta-analysis. *Pediatrics* 2016;138(6):e20162511.
4. Bassler D, Plavka R, Shinwell ES, et al., for the NEUROSIS Trial Group. Early inhaled budesonide for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 2015; 373(16):1497–506.
5. Bassler D, Shinwell ES, Hallman M, et al., for the Neonatal European Study of Inhaled Steroids Trial Group. Long term effects of inhaled budesonide for bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*. 2018; 378(2):148-157.
6. Nelin LJ, Logan JW. The use of inhaled corticosteroids in chronically ventilated preterm Infants. *Semin Fetal Neonatal Med* 2017; 22:296-301.
7. Shah SS, Ohlsson A, Halliday HL, Shah VS. Inhaled versus systemic corticosteroids for the treatment of bronchopulmonary dysplasia in ventilated very low birth weight preterm infants. *Cochrane Database* 2017, Issue 10. Art. No.: CD002057.
8. Samiee-Zafarghandy S, van den Anker JN. Use of inhaled steroids to prevent bronchopulmonary dysplasia: a matter of debate. *Arch Dis Child* 2018. doi:10.1136/archdischild-2018-316132

I utarbetandet av denna rekommendation har deltagit (i bokstavsordning): Lars Björklund (Skåne), Kajsa Bohlin (Stockholm), Kristina Bry (Göteborg), Aijaz Farooqi (Umeå), Anders Flisberg (Göteborg), Ola Hafström (Göteborg), Cecilia Hagman (Skåne), Baldvin Jónsson (Stockholm), Malin Kjellberg (Stockholm), Per Odelberg-Johnson (Linköping), Richard Sindelar (Uppsala) och Petra Um Bergström (Stockholm).

Godkänd av Svenska Neonatalföreningens styrelse 190614