

Videnskabelig Leder

Caffeincitrat til præterme børn

Bo Mølholm Hansen^{1, 2}

Ugeskr Læger 2024;186:V205173. doi: 10.61409/V205173

Caffeincitrat er et af de mest udbredte lægemidler inden for neonatologien. Det administreres typisk til præterme børn født før 32 gestationsuger med en vedligeholdelsesdosis på 5-10 mg pr. kg legemsvægt dagligt – en dosering, der svarer til, at en person på 70 kg indtager 2-4 kopper kaffe. Halveringstiden er dog betydeligt længere hos de præterme børn. Behandlingen strækker sig ofte over flere uger.

I et nyligt publiceret systematisk review fra Cochrane Library analyseres evidensen for behandling af præterme børn med methylxanthiner, som omfatter aminophyllin, theophyllin og koffein [1]. Methylxanthiner blokerer adenosinreceptorer og virker primært som centralnervesystemsstimulerende midler. Caffeincitrat er godkendt til behandling af præterme børn for primære apnøer. Hovedbudskabet i reviewet er, at i sammenligning med ingen behandling eller placebo er det sandsynligt, at methylxanthiner reducerer risikoen for apnøer, respiratorbehandling og bronkopulmonal dysplasi – en lungelidelse blandt præterme børn – samt at der ikke er effekt på risikoen for død før udskrivelsen fra hospitalet. Derudover konkluderer forfatterne, at det er sandsynligt, at behandling med koffein mindsker risikoen for det kombinerede udfald »død eller betydelige udviklingsforstyrrelser ved 18-24-månedersalderen«. Reviewet omfatter 18 randomiserede studier med i alt 2.705 børn, hvoraf flertallet af studierne stammer fra 1980'erne og 1990'erne (14 studier). Hovedparten af børnene stammer fra det internationale »Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity Trial«, CAP-studiet, som inkluderede 2.006 børn [2].

Præterme børn har en umoden hjerne, og en særlig udfordring er respirationscenteret. Præmaturitetsapnøer, pauser i vejrtrækningen på mere end 20 s eller kortere pauser ledsaget af bradykardi eller farveskift (blå eller bleg) udgør en alvorlig problemstilling. Forekomsten af præmaturitetsapnøer stiger med faldende gestationsalder; næsten alle børn født før 28-30 gestationsuger udvikler apnøer, mens de meget sjældent opstår blandt børn født efter 34-35 gestationsuger. Når respirationscenteret modnes, forsvinder tendensen til apnøer, hvilket kan tage mange uger afhængigt af barnets gestationsalder. Ved symptomgivende apnø benyttes fysisk stimulation og eventuelt ventilation med maske. Ved udtalt tendens til apnøer kan respiratorbehandling være indiceret. Continuous positive airway pressure (CPAP) understøtter barnets egen vejrtrækning og har også en effekt på præmaturitetsapnøer; herudover har

methylxanthiner en central rolle og har været anvendt siden 1970'erne.

Neonatologien har en særlig udfordring, når man behandler præterme børn med lægemidler: Er de umiddelbare fordele ved behandlingen potentielt forbundet med ugunstige langsigtede konsekvenser? Den umodne hjerne er følsom, og skadelige påvirkninger viser sig nogle gange først senere i barnets udvikling. I 1980'erne og 1990'erne blev den kliniske effekt af methylxanthiner på præmaturitetsapnøer bekræftet. Brugen af methylxanthiner var udbredt, hvilket var grundlaget for CAP-studiet, der blev designet til at undersøge langtidseffekterne af koffein. Præterme børn blev inkluderet i løbet af deres første ti levedøgn, og død eller betydelige udviklingsforstyrrelser ved toårsalderen var studiets kombinerede endemål. Det randomiserede studie var dobbeltblindet og viste, at koffein reducerede risikoen for det kombinerede endemål. Eventuelle potentielle negative effekter blev således opvejet af de positive. Ved senere opfølgning af kohorten ved både fem- og 11-årsalderen blev der heller ikke påvist negative effekter [3].

Resultaterne fra CAP-studiet, publiceret i 2007, har nok medført en mere liberal brug af koffein, herunder også en højere dosering end den, der blev undersøgt i studiet. Korttidseffekterne er rimeligt dokumenteret, men kan resultaterne fra CAP-studiet overføres, når man anvender en højere dosering af koffein [4]? Det systematiske review understøtter og validerer den aktuelle danske tilgang til behandlingen. Det var bestilt af World Health Organization (WHO), og som noget nyt indgår behandling med koffein nu i de nye WHO-anbefalinger fra 2022 vedr. behandling og pleje af præterme børn [5].

Korrespondance Bo Møhlholm Hansen, 1) Børne- og Ungeafdelingen, Københavns Universitetshospital – Nordsjællands Hospital – Hillerød, 2) Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet. E-mail: bo.moelholm.hansen@regionh.dk

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med lederen på ugeskriftet.dk

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

REFERENCER

1. Marques KA, Bruschetti M, Roehr CC et al. Methylxanthine for the prevention and treatment of apnea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;10(10):CD013830. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013830.pub2>
2. Schmidt B, Roberts RS, Davis P et al. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med.* 2007;357(19):1893-902. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa073679>
3. Mürner-Lavanchy IM, Doyle LW, Schmidt B et al. Neurobehavioral outcomes 11 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity. *Pediatrics.* 2018;141(5):e20174047. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-4047>
4. Schmidt B. Caffeine for apnea of prematurity: too much or too little of a good thing. *J Pediatr.* 2023;259:113488. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2023.113488>
5. World Health Organization. WHO recommendations for care of the preterm or low-birth-weight infant,

2022. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240058262> (16. apr 2024).