

PÓŹNE I WCZESNE PODAWANIE KOFEINY

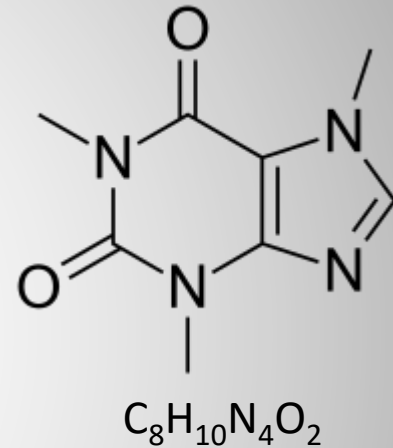
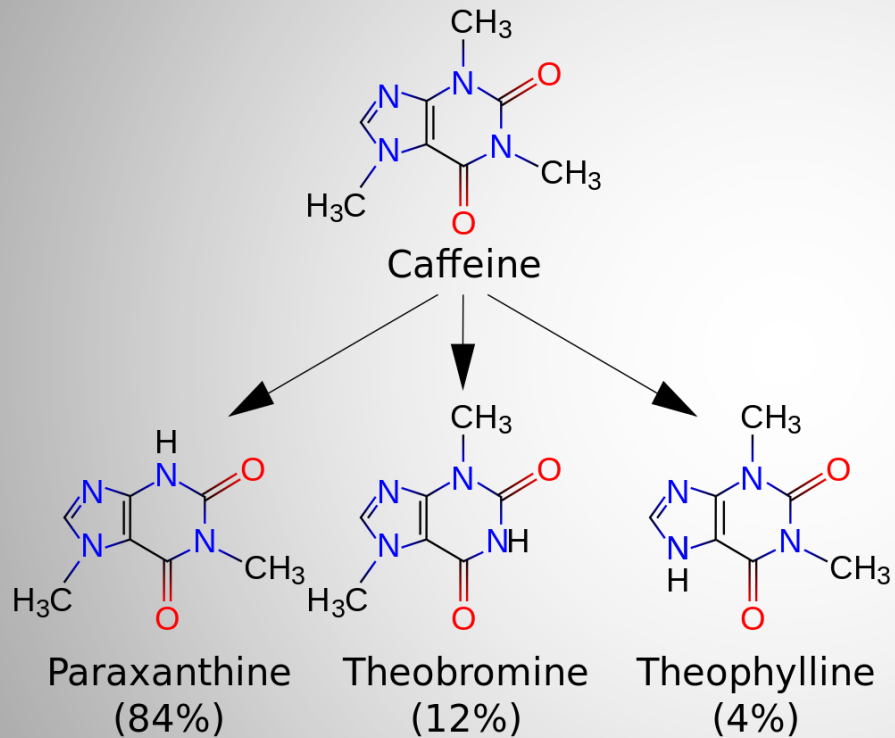
M.K.Borszewska-Kornacka

Klinika Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka WUM

Konflikt interesów

CHIESI POLSKA
Abbvie POLSKA
GSK

Wprowadzenie - kofeina



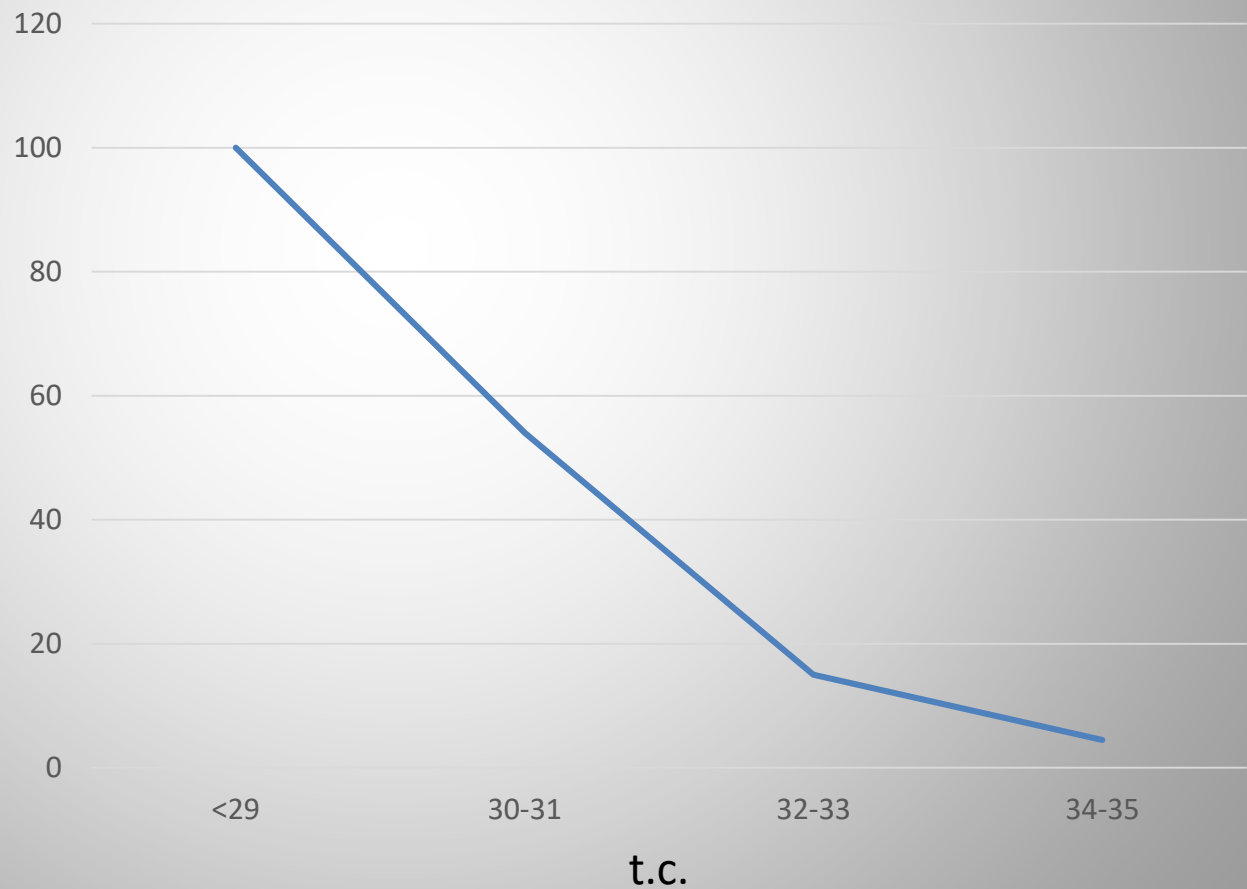
Cytrynian kofeiny



CZĘSTOŚĆ BEZDECHÓW

Dojrzałość t.c	Częstość bezdechów %
<29	100
30-31	54
32-33	15
34-35	7

Częstość bezdechów (%)



Cytrynian kofeiny

1. Zmniejszenie częstości występowania bezdechów
2. Skrócenie czasu stosowania inwazyjnej i nieinwazyjnej wentylacji
3. Skrócenie czasu tlenoterapii
4. Zmniejszenie liczby transfuzji koncentratu krwinek czerwonych
5. Zmniejszenie odsetka stosowania steroidów w leczeniu dysplazji oskrzelowo-płucnej

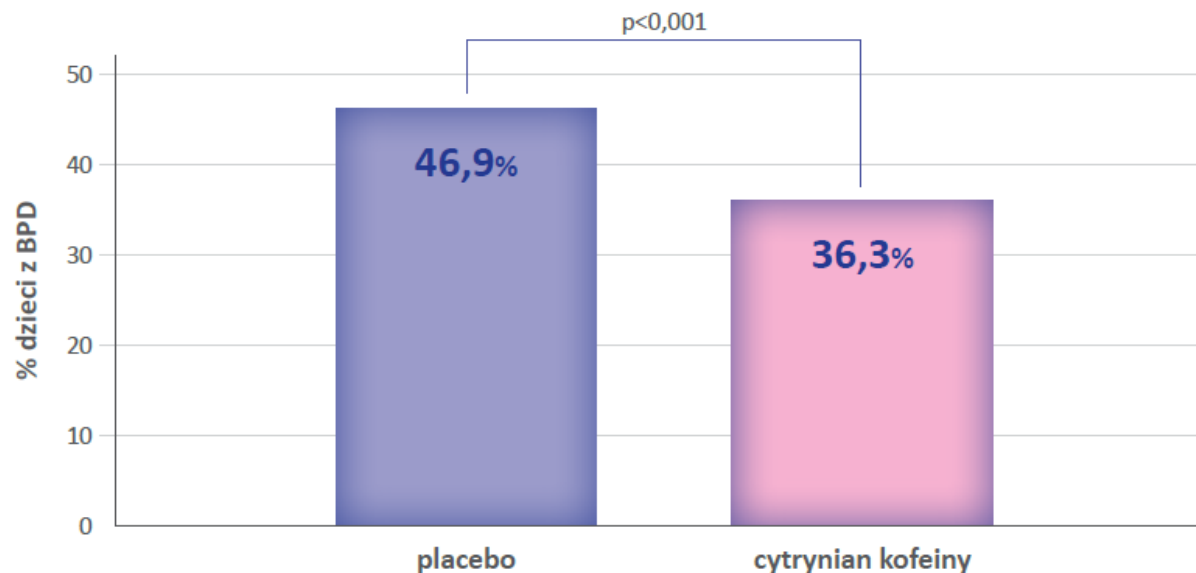
Cytrynian kofeiny-CAP

- W dotychczasowych badaniach wykazano korzystny wpływ cytrynianu kofeiny na:
 - zmniejszenie częstości BPD
 - zmniejszenie częstości PDA
 - zmniejszenie częstości ROP
- Poprawa parametrów funkcji motorycznych, poznawczych i ogólnorozwojowych w 18 m.ż. i 5 r.ż, 11 r.ż.

Schmidt B et al. NEJM (2006); Schmidt B et al. NEJM (2007); Doyle LW et al. J Pediatr (2014); Doyle LW, et al.. J Pediatr. (2014) Pediatrics 2018,141:1-

Wczesna ocena

Znamienne zmniejszenie częstości dysplazji oskrzelowo-płucnej



Po podaniu cytrynianu kofeiny odnotowano znamienne zmniejszenie częstości BPD u wcześniaków z masą urodzeniową 500–1250 g (wynik krótkoterminowy do chwili wypisu ze szpitala).

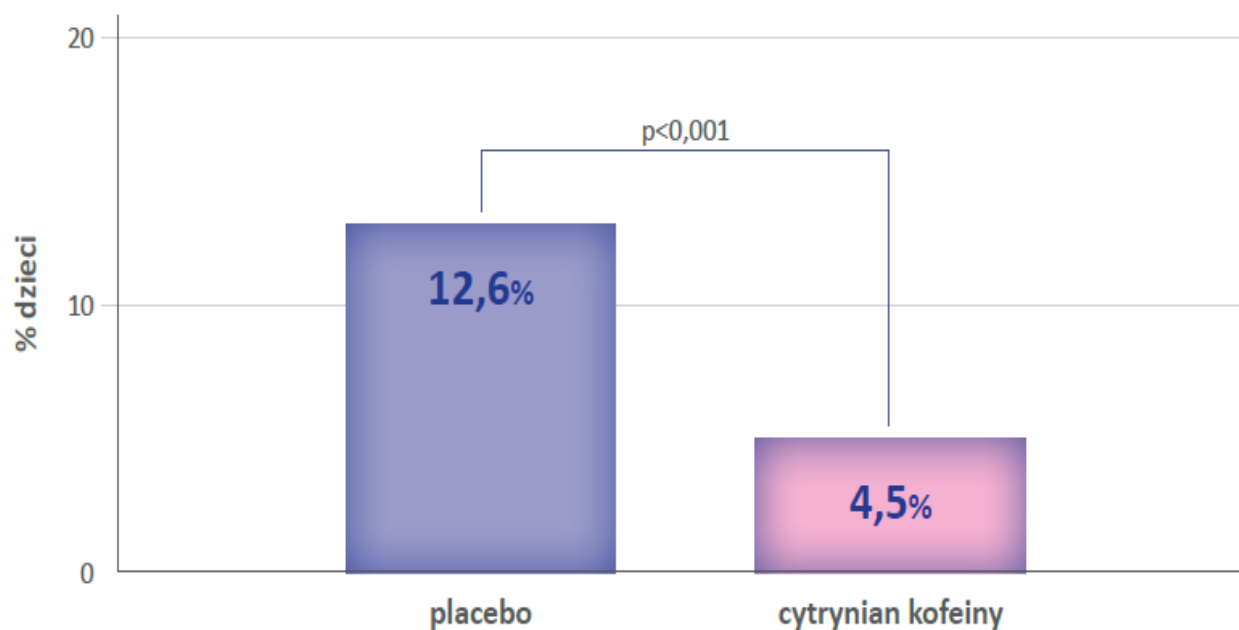
Odsetki podano w odniesieniu do liczby dzieci żywych w wieku postmenstruacyjnym 36 tyg.
(n=963 w grupie kofeiny i n=954 w grupie placebo)

Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, Solimano A, Tin W, for the Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Caffeine therapy for apnea of prematurity. N Engl J Med. 2006 May 18;354(20):2112-21.

Wczesna ocena

Znamienne zmniejszenie liczby chirurgicznych interwencji zamykania przetrwałego przewodu tętniczego

Odsetek pacjentów, u których chirurgicznie zamykano przetrwały przewód tętniczy*



*Nie uwzględniono dzieci, u których przeprowadzono chirurgiczne zamknięcie przetrwałego przewodu tętniczego PRZED randomizacją (N=5 w grupie kofeiny i N=1 w grupie placebo)

Ocena w wieku skorygowanym 18-21 miesięcy

Znacząco większa szansa na przeżycie bez powikłań neurorozwojowych

Porównanie powikłań wcześniactwa w grupach pacjentów leczonych cytrynianem kofeiny i placebo

	Cytrynian kofeiny	Placebo	Wartość p
Zgon lub przeżycie z niepełnosprawnością	40,20% (377/937)	46,20% (431/932)	p=0,008
Porażenie mózgowe	4,40% (40/909)	7,30% (66/901)	p=0,009
Opóźnienie rozwoju funkcji poznawczych	33,80% (293/867)	38,30% (329/858)	p=0,04
Ciężka retinopatia wcześniaków	5,10% (49/965)	7,90% (75/955)	p=0,01

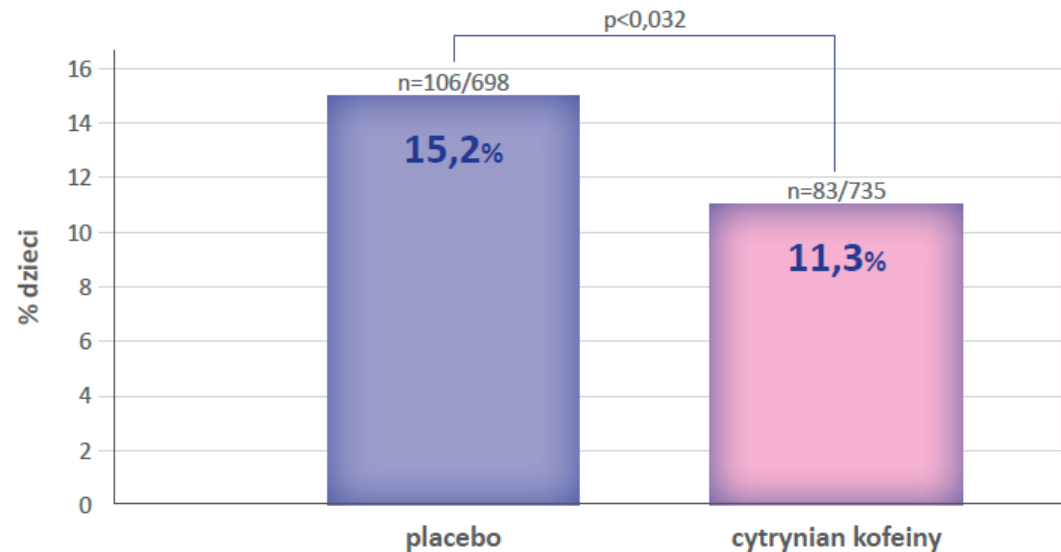
W porównaniu do placebo, zastosowanie cytrynianu kofeiny u wcześniaków z masą urodzeniową 500–1250 g, skutkowało znacznym zmniejszeniem wskaźnika zaburzeń neurorozwojowych (ocena w wieku skorygowanym 18–21 mies.)

Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, Solimano A, Tin W, Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. N Engl J Med. 2007 Nov 8;357(19):1893-902.

Ocena w 5 roku życia

Znamienne zmniejszenie częstości występowania dyspraksji rozwojowej

Częstość występowania dyspraksji rozwojowej



Ponieważ dyspraksja występuje częściej niż mózgowe porażenie dziecięce, jest to ważna dodatkowa korzyść wynikająca ze stosowania cytrynianu kofeiny

Terapia cytrynianem kofeiny wiązała się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia dyspraksji rozwojowej (OR 0,71*, p=0,032)

*Iloraz szans skorygowany względem następujących zmiennych: wiek ciążowy, płeć, ciąża mnoga, steroidoterapia prenatalna, edukacja matki oraz efekt ośrodka.

Doyle LW, Schmidt B, Anderson PJ, Davis PG, Moddemann D, Grunau RE, O'Brien K, Sankaran K, Herlenius E, Roberts R; Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Investigators. Reduction in developmental coordination disorder with neonatal caffeine therapy. *J Pediatr.* 2014 Aug;165(2):356-359.e2. Epub 2014 May 17.

W grupie otrzymującej cytrynian kofeiny w leczeniu bezdechu wcześniaków rzadziej obserwowano zaburzenia ruchowe w wieku 11 lat

Wyniki analizy zaburzeń funkcjonowania

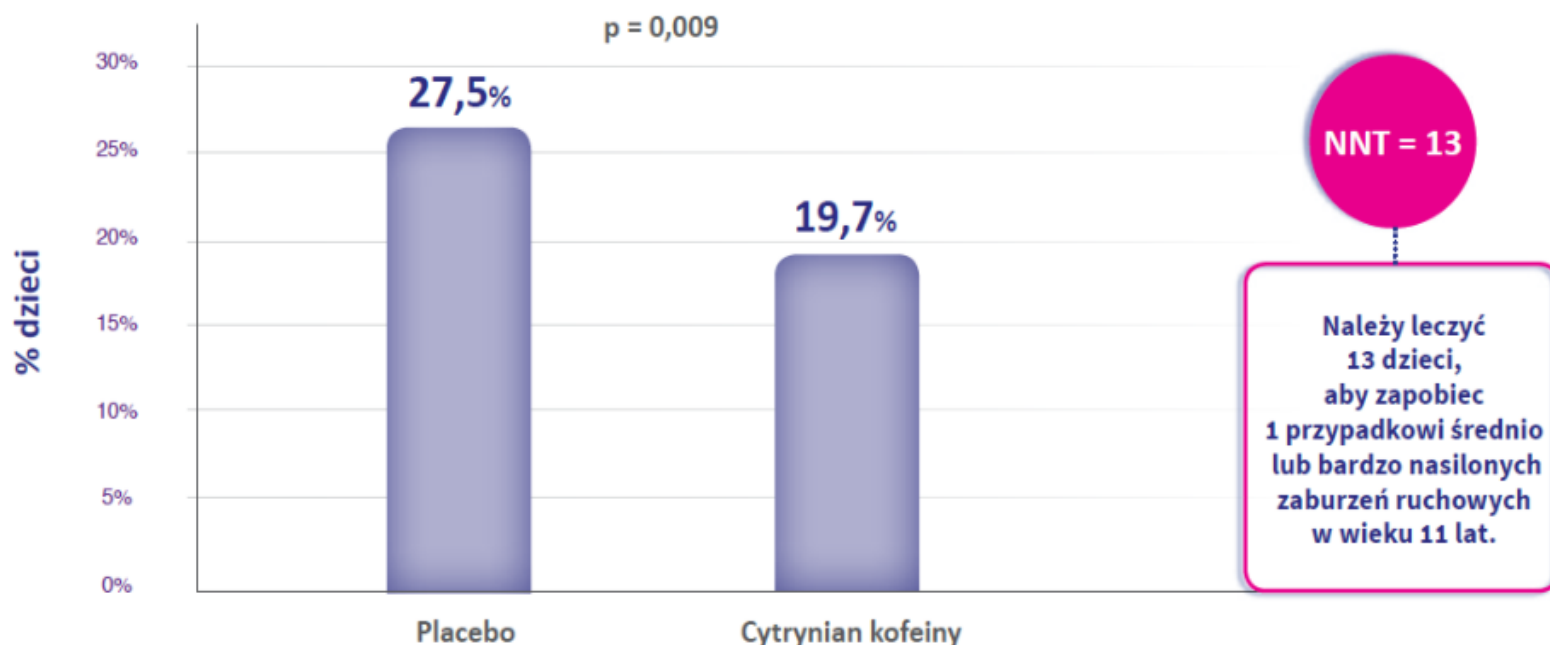
WYNIK	Grupa/Liczba badanych (%)		OR (95% CI)		p	Skorygowany OR (95% CI)*
	Kofeina	Placebo	Nieskorygowany	Skorygowany względem ośrodka		
Zaburzenia funkcjonowania, n (%)	145/457 (31,7)	174/463 (37,6)	0,77 (0,59–1,01)	0,78 (0,59–1,02)	0,07	0,79 (0,60–1,04)
SKŁADOWE						
Zaburzone zdolności do nauki						
1 lub więcej z 4 testów	66/458 (14,4)	61/462 (13,2)	1,11 (0,76–1,61)	1,11 (0,77–1,61)	0,58	1,19 (0,82–1,74)
Rozumienie zdań	24/450 (5,3)	11/454 (2,4)	2,27 (1,10–4,69)	1,88 (0,90–3,91)	0,09	2,05 (1,00–4,20)
Czytanie	26/455 (5,7)	14/461 (3,0)	1,94 (1,00–3,76)	1,71 (0,93–3,12)	0,08	1,46 (0,77–2,78)
Literowanie	30/455 (6,6)	21/461 (4,6)	1,48 (0,83–2,62)	1,30 (0,75–2,27)	0,35	1,42 (0,80–2,53)
Zadania arytmetyczne	58/469 (12,4)	50/472 (10,6)	1,19 (0,80–1,78)	1,24 (0,82–1,85)	0,30	1,30 (0,87–1,94)
Zaburzenia ruchowe	90/457 (19,7)	130/473 (27,5)	0,65 (0,48–0,88)	0,66 (0,48–0,90)	0,009	0,67 (0,49–0,93)
Zaburzenia zachowania	52/476 (10,9)	40/481 (8,3)	1,35 (0,88–2,09)	1,32 (0,85–2,07)	0,22	1,36 (0,87–2,14)

OR – iloraz szans

* Skorygowany względem wieku ciążowego, płci, steroidoterapii prenatalnej, ciąży mnogiej, poziomu wykształcenia rodzica/opiekuna.

W grupie otrzymującej cytrynian kofeiny w leczeniu bezdechu wcześniaków rzadziej obserwowano zaburzenia ruchowe w wieku 11 lat

Dzieci z zaburzeniami ruchowymi*



* Zaburzenia ruchowe definiowano jako punktację w skali M-ABC poniżej 5 percentyla.

Schmidt B. i wsp. Academic Performance, Motor Function, and Behavior 11 Years After Neonatal Caffeine Citrate Therapy for Apnea of Prematurity: An 11-Year Follow-up of the CAP Randomized Clinical Trial. JAMA Pediatr 2017; 171 (6): 564–572, doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.0238.

CO DO KOŃCA NIE JEST JASNE?

- WYŻSZE CZY STANDARDOWE DAWKI NASYCAJĄCE I PODTRZYMUJĄCE
- CZAS ROZPOCZĘCIA LECZENIA
- DEFINICJA WCZESNEJ PODAŻY

PODAŻ CYTRYNIANU KOFEINY

- Istnieją przekonujące dowody na większą skuteczność wcześniejszego rozpoczynania leczenia kofeiną, w stosunku do leczenia opóźnionego (metaanaliza Park z 2015r*)
- Opublikowane badania różnią się definicją „wczesnego” leczenia:
 - najczęściej są to **pierwsze 3 dni życia** (uwaga: w literaturze określane jako „Day 0-2”; gdzie dzień 0 = dzień urodzenia)
- Brak szczegółowych zaleceń odnośnie czasu rozpoczynania leczenia kofeiną
- Praktyka codzienna w naszym kraju wskazuje na częste rozpoczynanie leczenia **już w 1 dobie**
- Brak jak dotąd opracowań naukowych porównujących tak zdefiniowane wczesne leczenie z leczeniem opóźnionym

DLACZEGO WCZESNA PODAŻ

- Lodha A et al. JAMA Pediatr 2015 ;169:33-8

< 33 t.c - **2 doba życia**

„In very preterm neonates, early (prophylactic) caffeine use was associated with a reduction in the rates of death or bronchopulmonary dysplasia and patent ductus arteriosus. No adverse impact on any other outcomes was observed”

DLACZEGO WCZESNA PODAŻ

Patel RM et al. . Early caffeine therapy and clinical outcomes in extremely preterm infants. J Perinatol. 2013;33:134–140

„Early caffeine therapy (initiated within 3 d of life) was associated with decreased incidence of the composite outcome of death or BPD adjusted odds ratio (AOR: 0.26, 95%CI: 0.09-0.70), PDA requiring treatment (AOR: 0.28, 95%CI: 0.10-0.73), and duration of mechanical ventilation”

DLACZEGO WCZESNA PODAŻ

- Katheria AC et al. A Pilot Randomized Controlled Trial of Early versus Routine Caffeine in Extremely Premature Infants. Am J Perinatol. 2015;32:879–886.

*„Early initiation of caffeine therapy (**within 2 h of age**) in non-intubated preterm infants was not associated with a reduction in the need for intubation or vasopressors by 12 h of age. However, it was associated with improved hemodynamic status as measured by blood pressure and superior vena cava flow”*

Shifting the boundaries for early caffeine initiation in neonatal practice: results of a prospective, multicenter study on very preterm infants with respiratory distress syndrome

Borszewska-Kornacka MK, Hożejowski R, Rutkowska M, Lauterbach R PLOS One . 2017

- Cel badania:
 - porównanie wyników leczenia kofeiną rozpoczętego wcześniej (w 1 dobie życia) i późno (w ≥ 2 dobie życia)
- Schemat badania:
 - analiza danych zebranych w prospektywnym, wieloośrodkowym badaniu obserwacyjnym NeoPro, mającym ocenić adherencję do Wytycznych Leczenia ZZO z 2013 r.
- Pacjenci/ośrodki:
 - 888 pacjentów leczonych kofeiną
 - 47 OITN (III stopnia – 42, II stopnia – 5)

Pacjenci - kryteria

- Kryteria włączenia:
 - wiek ciążowy ≤ 32 tyg.
 - rozpoznanie ZZO bez względu na stopień ciężkości zmian radiologicznych
 - konieczność leczenia surfaktanten
- Kryteria wyłączenia:
 - Wady wrodzone klinicznie istotne

Podstawy końcowe analizy

- Główne:
 - łączny czas trwania wsparcia oddechowego
 - Częstość dysplazji oskrzelowo-płucnej (BPD)
 - Częstość występowania przetrwałego przewodu tętniczego (PDA)
- Dodatkowe
 - Umieralność w trakcie hospitalizacji
 - Częstość krwawień około-dokomorowych (IVH)
 - Częstość leukomalacji okołokomorowych (PVL)

Metody statystyczne

- Ponieważ badanie nie było randomizowane, w analizie zastosowano metodę *Propensity Score Matching* – PSM
- PSM:
 - funkcjonuje w Polsce pod anglojęzyczną nazwą
 - wykorzystywana jest w badaniach obserwacyjnych, retrospektywnych, stanowiących alternatywę dla badań eksperymentalnych
 - ma za zadanie naśladować działanie mechanizmu losowego stosowanego w eksperymentach

Propensity Score Matching - PSM

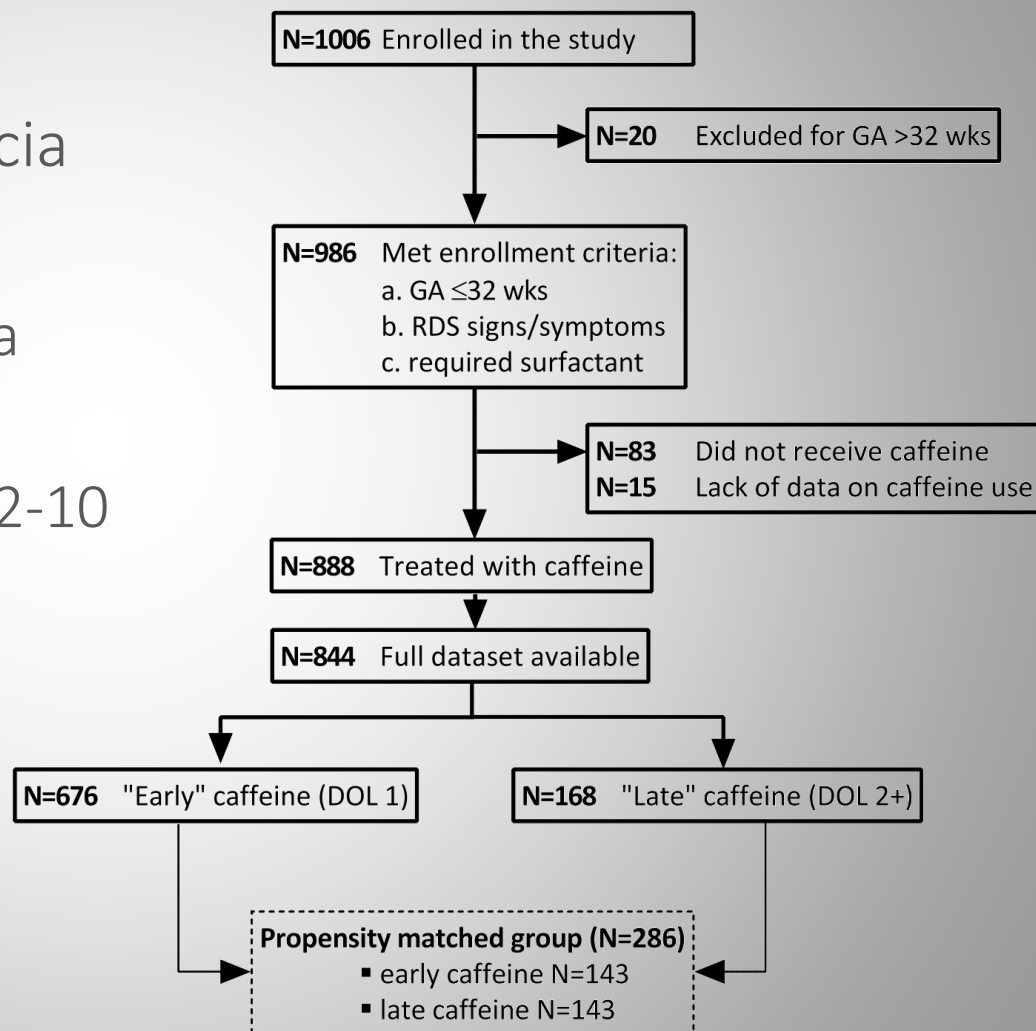
- Technika PSM jest narzędziem, które – w dużym uproszczeniu – pozwala dobrać grupę kontrolną tak, by była ona możliwie jak najbardziej podobna do grupy eksperymentalnej.
- PSM ma za zadanie naśladować działanie mechanizmu losowego stosowanego w eksperymentach.
- Dla każdego pacjenta z gr. badanej dobieramy pacjenta z gr. kontrolnej, o w miarę identycznej charakterystyce klinicznej, różniącego się jedynie cechą którą badamy (w tym wypadku „wczesnym” lub „późnym” leczeniem kofeiną)

PSM w analizie danych z NeoPro

- Badane kohorty („wczesną” i „późną” kofeinę) dopasowano metodą PSM, pod względem następujących cech klinicznych:
 - wiek ciążowy
 - wiek pourodzeniowy
 - urodzeniowa masa ciała
 - sposób urodzenia (siłami natury/cc)
 - punktacja Apgar w 5 min.
 - stosowanie steroidoterapii prenatalnej
 - konieczność intubacji na S. Porodowej
- Udało się znaleźć odpowiednie „dopasowanie” dla **286 wcześniaków** (2 x 143 dzieci)

Wyniki – badana grupa pacjentów

- Mediana czasu rozpoczęcia leczenia kofeiną:
 - „wczesne”: 1 doba życia
 - „późne”: 4 doba życia
(przedz. międzykwart.: 2-10 dni)



Charakterystyka grup „wczesnej” i „późnej” kofeiny

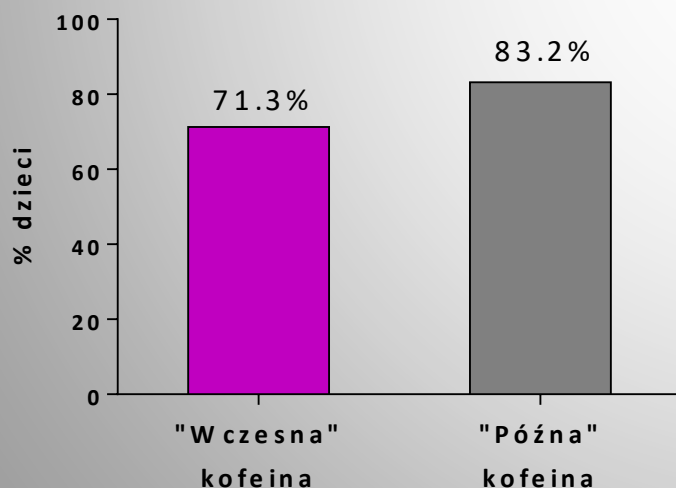
Characteristics	All infants			Propensity-matched infants		
	Early caffeine N=676	Late caffeine N=168	P value	Early caffeine N=143	Late caffeine N=143	P value
GA, weeks						
Mean $\pm$ SD	28.2 $\pm$ 2.2	28.5 $\pm$ 2.4	0.0680	28.6 $\pm$ 2.1	28.5 $\pm$ 2.4	0.9618
Median (IQR)	28 (27-30)	29 (27-30)		29 (27-30)	29 (27-30)	
Birth weight, g						
Mean $\pm$ SD	1118 $\pm$ 357	1155 $\pm$ 404	0.4397	1174 $\pm$ 357	1168 $\pm$ 406	0.8190
Median (IQR)	1090 (840-1345)	1100 (845-1455)		1130 (895-1450)	1100 (850-1485)	
Sex						
Male, n (%)	364 (54.3)	88 (53.0)	0.8277	77 (53.8)	76 (53.8)	1.0000
Place of birth						
Inborn, n(%)	576 (88.9)	147 (90.7)	0.5899	129 (90.2)	133 (93.0)	0.5223
Outborn, n(%)	72 (11.1)	15 (9.3)		14 (9.8)	10 (7.0)	
Mode of delivery						
C-section, n(%)	533 (79.6)	134 (80.7)	0.8194	111 (77.6)	115 (80.4)	0.6631
Vaginal birth, n(%)	137 (20.4)	32 (19.3)		32 (22.4)	28 (19.6)	
Apgar at 5 min.						
Mean $\pm$ SD	6.5 $\pm$ 1.9	6.5 $\pm$ 2.3	0.6388	6.6 $\pm$ 2.1	6.5 $\pm$ 6.5	0.9543
Median (IQR)	7 (6-8)	7 (6-8)		7 (6-8)	7 (6-8)	
Antenatal steroid use						
N (%)#	550 (82.3)	118 (71.5)	0.0026	106 (74.1)	106 (74.1)	1.0000
Intubation in the DR						
N (%)	349 (52.2)	91 (54.2)	0.7058	76 (53.1)	77 (53.8)	1.0000
Caffeine therapy, days						
Mean $\pm$ SD	37.8 $\pm$ 23.3	24.8 $\pm$ 19.3	0.0000	35.1 $\pm$ 25	24.3 $\pm$ 19.7	0.0000
Median (IQR)	35 (20-52)	21.5 (9.8-36)		31 (19-48)	21 (9-35)	

Wyniki – punkty końcowe pierwszorzędowe

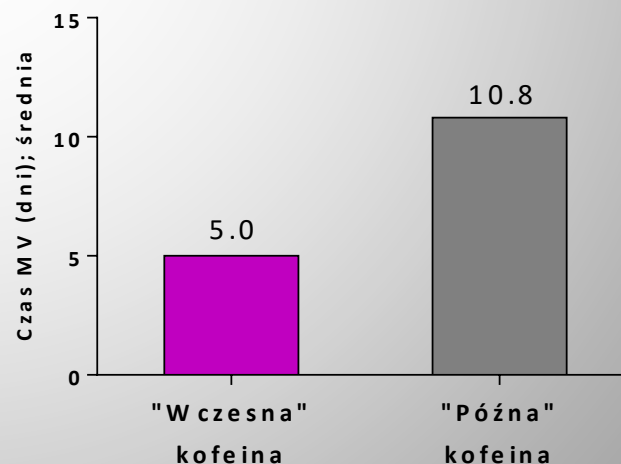
- Wsparcie oddechowe:

- mniejsza konieczność wentylacji mechanicznej w grupie „wczesnej” kofeiny (71% vs. 83%; $p=0.0165$)
- krótszy czas wentylacji mechanicznej w grupie „wczesnej” kofeiny (średnia 5 ± 11 dni vs. 10.8 ± 14.6 dni)

Konieczność wentylacji mechanicznej

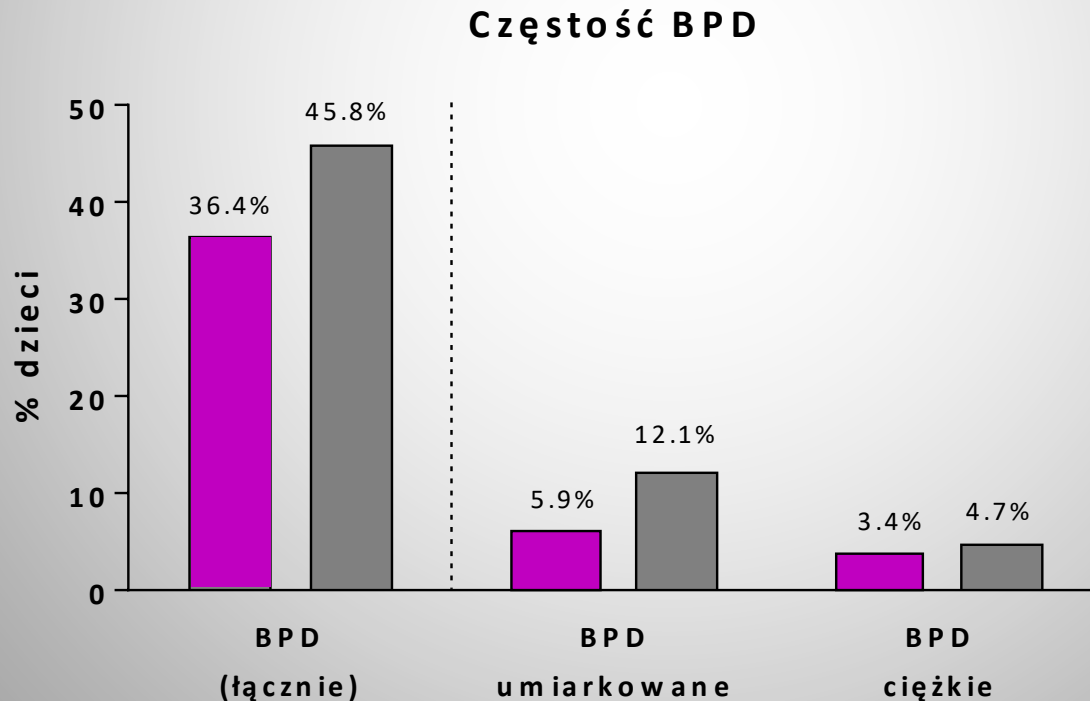


Czas wentylacji mechanicznej (dni)



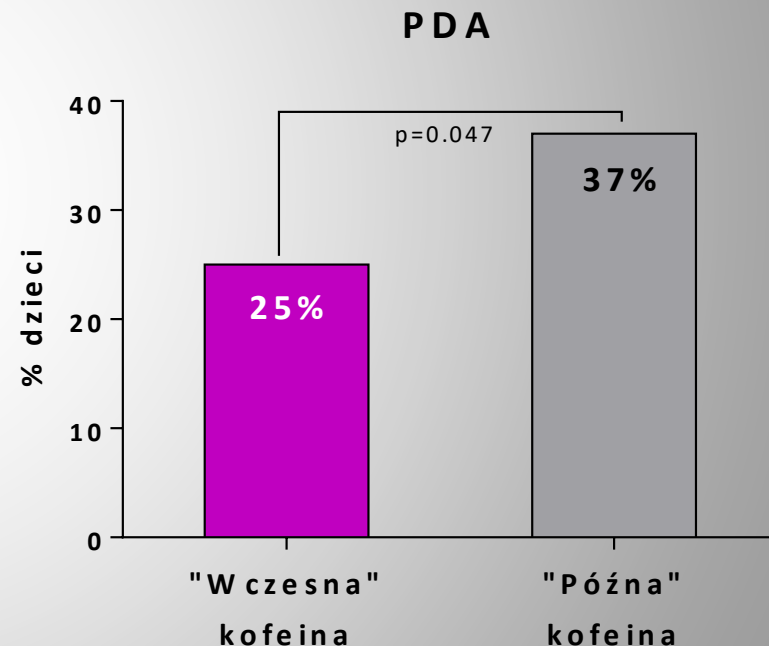
Wyniki – punkty końcowe pierwszorzędowe

- Dysplazja oskrzelowo-płucna:
 - nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic
 - wartości liczbowe korzystniejsze dla „wczesnej” kofeiny



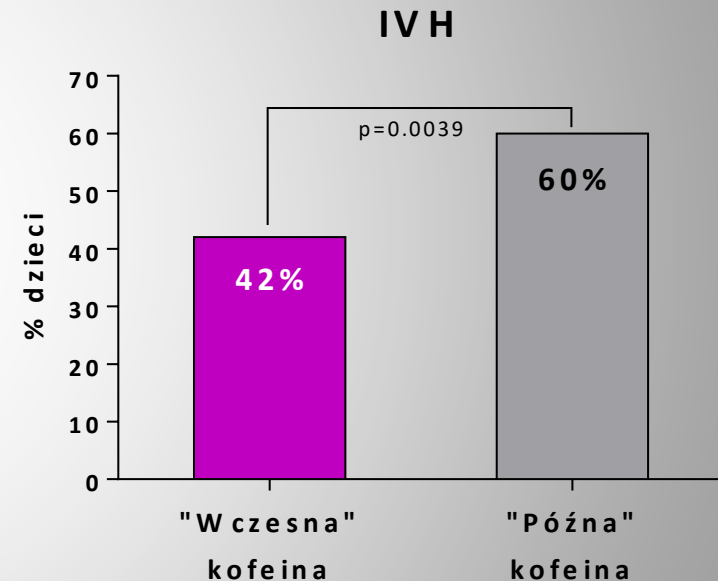
Wyniki – punkty końcowe pierwszorzędowe

- Przetrwały przewod tętniczy:
 - w grupie wczesnej kofeiny **istotnie rzadziej** obserwowano przetrwały przewod tętniczy (25% vs 37%, $p=0.0427$)
 - ryzyko PDA było **o 44% mniejsze** w grupie wczesnej kofeiny (OR 0.56, 95% CI 0.34-0.95)



Punkty końcowe drugorzędowe

- Krwawienia około-dokomorowe:
 - w grupie wczesnej kofeiny IVH występowały **istotnie rzadziej** (42% vs 60%; $p=0.0039$)
 - ryzyko IVH było **zredukowane o 52%** (OR 0.48, 95% CI 0.29 – 0.77)
 - nie było różnic w zakresie krwawień ciężkich (3 i 4 stopnia)



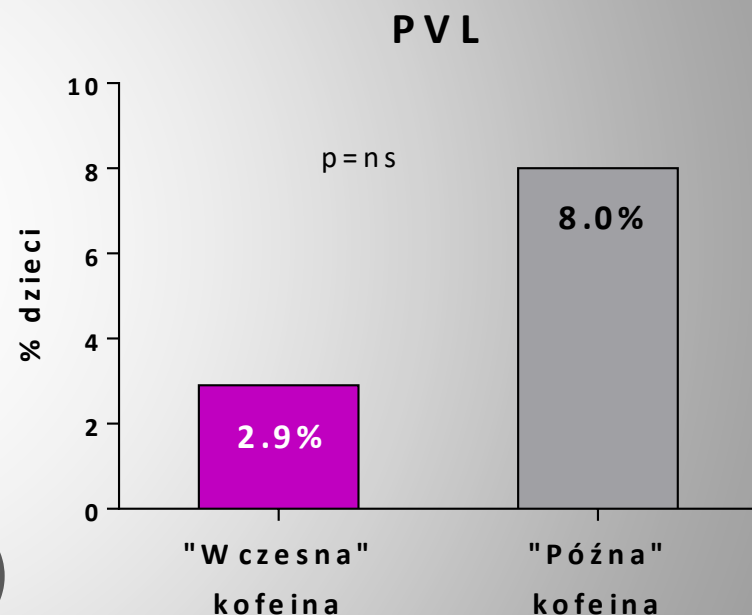
Punkty końcowe drugorzędowe c.d.

- Leukomalacie okołokomorowe:

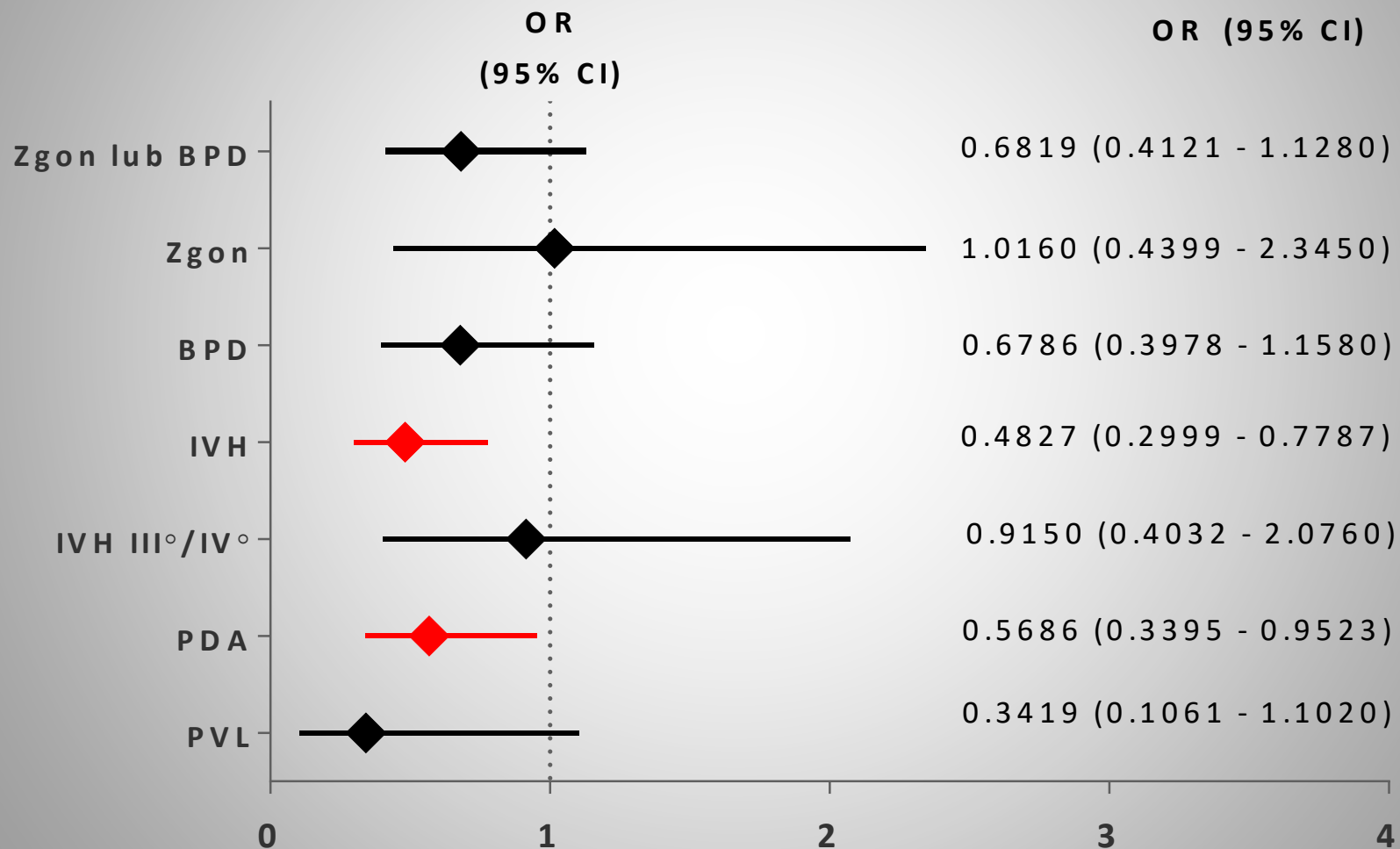
- trend w kierunku mniejszej częstości w grupie wczesnej kofeiny (2.9% vs. 8%; $p=0.06$)

- Umieralność szpitalna:

- brak różnic pomiędzy grupami (8.5% vs. 8.6%; $p=ns$)



Badane punkty końcowe - zestawienie



Wnioski

- Ze względu na korzyści kliniczne zalecane jest rozpoczynanie terapii kofeiną w ciągu pierwszych 24 h życia.
- Dzieci wcześnie leczone kofeiną rzadziej wymagają wentylacji mechanicznej i mają mniejsze ryzyko krwawień okołodokomorowych i przetrwałego przewodu tętniczego.

Podsumowanie korzyści z wczesnego leczenia

- I. Mniejsze zapotrzebowanie na wentylację inwazyjną i krótszy czas wentylacji
- II. Mniejsze ryzyko krwawień okołodokomorowych (IVH)
- III. Mniejsze ryzyko przetrwałego przewodu tętniczego (PDA)



Dziękuję za uwagę !