

Kliiniline küsimus nr 15

Kas enneaegsetel vastsündinutel ravitulemi parandamiseks kasutada esmasel stabiliseerimisel ruumiõhku võrreldes kõrgema sissehingatava hapniku kontsentratsiooniga (FiO_2)?

Tulemusnäitajad: lapse peamised tulemusnäitajad, hingamistoetuse kestus, oksüdatiivse stressi markerid

Kokkuvõte

On teada, et elustamisel/esmase hingamistoetusel madalama sissehingatava hapniku kontsentratsiooni kasutamine võrreldes kõrgemaga langetab ajalistel vastsündinutel suremust ja tõsise haigestumise riski. Optimaalne FiO_2 enneaegsete vastsündinute (<32 GN) esmaseks stabiliseerimiseks on teadmata.

Lähtudes leitud tõendusmaterjalist (3 ravijuhendit ja 2 metaanalüüsi), tuleks enneaegsetel vastsündinutel alustada esmast stabiliseerimist madala FiO_2 -ga (0.21-0.3) ning tiitrida seda üles või alla vastavalt produktaalsele saturatsiooninäidule. Sünnijärgsel üleminekufaasil peaks pulssoksümeetriale mõõdetud saturatsioonid paremal randmel tõusma järk-järgult 60%-lt kuni 80%-ni umbes 5 minuti jooksul peale sünni ning jõudma >85%-ni umbes 10. eluminutiks. Uus 2015. aastal avaldatud Euroopa elustamisjuhised soovivad tiitrida vastavalt FiO_2 -te, et saavutada produktaalne saturatsiooninäit, mis vastab ajaliste tervete vastsündinute varajase sünnijärgse saturatsiooniväärtuse 25. tsentiilile (vt tabel).

Metaanalüüsides ei leitud statistilist erinevust suremuses/haigestumises (BPD, IVH) madala FiO_2 rühmas võrreldes kõrgema FiO_2 -ga. Samas tunnustavad mõlema metaanalüüsi autorid, et nende andmed ei ole piisavalt kõrge tõenduspõhisusega ning vajalikud on edaspidi suured, hea kvaliteediga randomiseeritud kontrolluuringud, et tuua antud probleemid selgust.

2014. aastal avaldatud RCT-s ei leitud enneaegsetel vastsündinutel, keda oli esmaselt stabiliseeritud 30% või 65% hapnikuga, erisusi BPD esinemissageduse ja oksüdatiivse stressi markerite osas, järeldati, et 30% FiO_2 on sama ohutu, kui 65% FiO_2 . 2015. a avaldatud RCT-s uuriti erinevusi ruumiõhuga või 100% hapnikuga elustatud enneaegsetel vastsündinutel oksüdatiivse stressi markerite osas. Leiti, et ruumiõhuga elustatud vastsündinutel esines 12 tunni vanuses vähem proteiinide oksüdatsiooni ning AOPP ja IsoP tõus oli vähem väljendunud 2 ja 12 elutunni vahel.

Ravijuhendid

Soovitused antud küsimuses on käsitletud kolmes ravijuhendis.

1) European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 alapeatükis Resuscitation of newborns in delivery room – soovitused põhinevad International Consensus on CPR science with Treatment Recommendation (CoSTR2), mis omakorda põhinevad erinevatel elustamise teematistel süstemaatilistel ülevaadetel, mille on läbi analüüsinud eriala eksperdid.

Elustamist vajava vastsündinu puhul tuleb kiirelt platsentaarlinge asendada pulmonaalse gaasivahetusega. Ajalooliselt arvati, et kõrges kontsentratsioonis hapniku manustamine hüpoksilistele kudedele võib vähendada anaeroobsetest protsessidest tekkiva rakukahjustuse ulatust. Viimase 30 aasta jooksul on tuvastatud "hapniku paradoks" – rakkude ja kudede kahjustuse suurenemine kõrge hapnikukontsentratsiooni foonil ning on

[Type text]

põhjalikult uuritud seoseid vabade radikaalide, antioksidantide ning apoptoosi ning reperfusioonikahjustuse vahel. Nende teadmiste foonil on selge, et ka lühiaegne kõrge kontsentratsioonis lisahapniku manustamine ei ole ohutu. Randomiseeritud uuringud asfüksias sündinud vastsündinutel viitavad, et ruumiõhu kasutamine elustamisel on vähemalt sama hea efektiga, kui mitte isegi parem võrreldes 100% hapniku manustamisega, vähemalt lühiajalises perspektiivis.

Nii loomakatsetest kui inimuuringutes on tõendusmaterjali, et hüperokseemia üksi põhjustab rakulisel tasemel kahjustust nii ajule kui teistele organitel, eriti asfüksia järgselt. Loomakatsete põhjal on risk kõrgeim enneaegsele ajule aju kasvuspurdi ajal (u 20GN kui 3 eluaastani). Eriti suur kahjustav mõju on gliia eelrakkudele ning müelinisatsioonile.

Uuringutes on selgunud, et pulmonaalne vaskulaarne resistentsus langeb veidi kiiremini, kui kasutada stabiliseerimisel hapnikku, kuid selle hinnaks on kõrgem reaktiivsete hapnikuosakeste teke, mis langetab hiljem pulmonaalarterite vasorelaksatsiooni potentsiaali.

On avaldatud mitmeid uuringuid oksümeetria näitude kohta vahetult peale sünni. Kasutades peale 2000. aastat valmistatud tehnikat, saab usaldusväärse saturatsiooninäidu 2 minuti jooksul sünnist enam kui 90% ajalitest vastsündinutest, >80% enneaegsetest ning 80-90% vastsündinutest, kes vajasisid elustamist. Tervetel ajalistel vastsündinutel (mere tasemel) on $SpO_2 \sim 60\%$ sünnituse ajal, mis tõuseb >90% 10. eluminutiks. 25 protsentiil on ~40% sünnil ning ~80% 10. eluminutil. SpO_2 väärtused on madalamad keisrilõike teel sündinud lastel ning neil, kes on sündinud kõrgmägedes. Enneaegsetel vastsündinutel võib minna kauem aega, et saavutada $SpO_2 > 90\%$. Kõrgema FiO_2 -ga lisahapniku manustamisel esines enam $SpO_2 > 95\%$, isegi kui protokoll oli lisatud FiO_2 langetamine vastavalt SpO_2 väärtusele.

Soovitused: Ajalistel vastsündinutel soovitatakse alustada positiivse rõhuga ventilatsiooni ruumiõhuga ning kõrgemat hapniku kontsentratsiooni tuleks kasutada juhul, kui vaatama adekvaatsele ventilatsioonile ei parane südame löögisagedus või saturatsiooniväärtus. Kuna paljud enneaegsed vastsündinud (<32 GN) ei saavuta eesmärgiks seatud saturatsiooni ruumiõhuga, siis soovitatakse manustada ruumiõhu ja hapniku segu (Blended oxygen and air), tiitrides seda vastavalt pulssoksümeetria näidule. Tuleb vältida nii hüperokseemiat kui hüpokseemiat. Kui hapnikublender ei ole kättesaadav, tuleb elustamist alustada ruumiõhuga.

European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010: Richmond S, Wyllie J. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 7. Resuscitation of babies at birth. Resuscitation 81 (2010) 1389–1399

2) European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 alapeatükis Resuscitation and support of transition of babies at birth of newborns.

Soovitused: Alla < 35 GN sündinud enneaegsete vastsündinute elustamist sünnil tuleb alustada madal FiO_2 -ga (0.21-0.3). FiO_2 -te tuleb tiitrida vastavalt üles- või allapoole, et saavutada preduktaalne saturatsiooninäit, mis vastab ajaliste tervete vastsündinute varjase saturatsiooniväärtuse 25. tsentiilile.

[Type text]

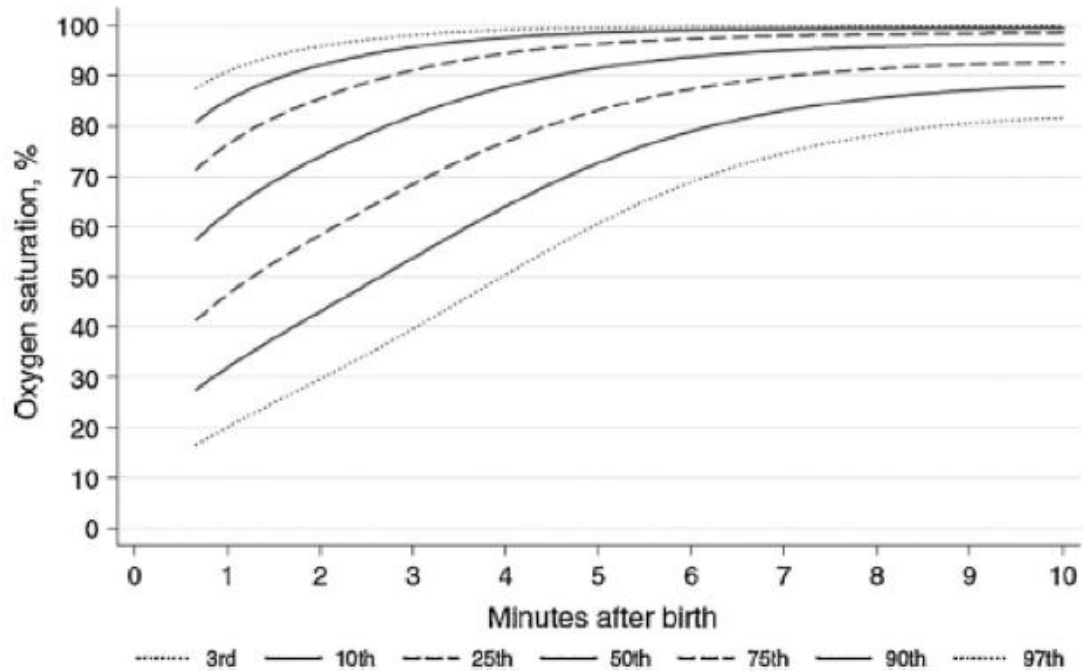


Fig. 7.4. Oxygen saturations (3rd, 10th, 25th, 50th, 75th, 90th, and 97th SpO₂ percentiles) in healthy infants at birth without medical intervention. Reproduced with permission from.¹⁵⁷

157. Dawson JA, Kamlin CO, Vento M, et al. Defining the reference range for oxygen saturation for infants after birth. *Pediatrics* 2010;125:e1340–7.

European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Wyllie J, Bruinenberg J, Roehr CC, Rüdiger M, Trevisanuto D, Urlesberger B. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 7. Resuscitation and support of transition of babies at birth. *Resuscitation* 95 (2015) 249-263

3) *European Guidelines on the Management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants – 2013 update.*

Soovitused põhinevad aastatel 2007 – 2012 ilmunud tõendusmaterjalil (Cochrane'i andmebaas), millele on hinnangu andnud Euroopa neonatoloogia ekspertide konsensus. Uuringutel on selgunud, et esmane stabiliseerimine 100% hapnikuga võrreldes ruumiõhuga tõstab ajaliste ning suurte enneaegsete vastsündinute suremust. 100% hapnik võib olla kahjustav ka enneaegsetele vastsündinutele ning soovitatakse kasutada blenderit lisahapniku tiitrimiseks vastavalt saturatsiooniväärtustele (vasatavalt lapse sünnijärgsele vanusele). Sünnijärgsel üleminekufaasil peaks pulssoksümeetriall mõõdetud saturatsioonid paremal randmel tõusma järk-järgult 60%-lt kuni 80%-ni umbes 5 minuti jooksul peale sündi ning jõudma >85%-ni umbes 10. eluminutiks.

Soovitused: elustamise käigus kasutatava hapniku kontsentratsioon peab olema kontrollitud läbi hapnikublenderi kasutamise. FiO₂ 21- 30% on piisav (appropriate) esmase stabiliseerimise käigus ning seda tuleks reguleerida üles- või allapoole vastavalt produktaalsele pulssoksümeetri näidule, mis annab infot saturatsiooni ja südame löögisageduse kohta. (B)

[Type text]

Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, Saugstad OD, Simeoni U, Speer CP, Vento M, Halliday HL; European Association of Perinatal Medicine. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants--2013 update. *Neonatology*. 2013;103(4):353-68.

Süsteematilised ülevaated

Enneaegse vastsündinu elustamise/esmase stabiliseerimise aegse optimaalse FiO_2 kohta leiti ajavahemikul 2010- 2015 kaks meta- analüüsi.

I. Brown J.V.E et al avaldasid 2012. a süstemaatilise ülevaate ja meta-analüüsi, et määrata kindlaks madalama (0.21-0.5) ja kõrgema (> 0.5) FiO_2 mõju enneaegsete vastsündinute esmasel stabilisatsioonil sünnitustoas nende suremusele ja haigestumusele.

Analüüsi kaasati 6 RCT-d, kus kokku osales 484 patsienti, enamik neist enneaegsed vastsündinud < 32 rasedusnädalast. Üks uuring oli quasi-randomiseeritud, ühes uuringus ei olnud grupeerimise põhimõtteid avaldatud. Uurijad ja raviarst olid teadlikud interventsioonidest 5 RCT puhul. Algselt leiti oluliselt madalam suremuse risk madalama FiO_2 rühmas (RR 0.65 (95%CI 0.43 – 0.98), kuid see efekt kadus, kui teostati analüüs nende 4 uuringu põhjal, mille puhul oli teada adekvaatne info randomiseerimise kohta (RR 1.0 (95% CI 0.45-2.24). Ükski uuring ei hinnanud interventsioonide mõju psühhomotoorsele arengule.

Järeldused: antud uuring ei anna tugevat tõendus põhisust, et madalama FiO_2 kasutamine enneaegsete vastsündinute esmase stabilisatsiooni käigus omaks kasu või kahju võrreldes kõrge FiO_2 kasutamisega. Vajalikud on suured, head kvaliteediga randomiseeritud uuringud.

II. 2014. aastal avaldatud süstemaatilisse ülevaatesse ja metaanalüüsi kaaasati 10 randomiseeritud uuringut (avaldatud ajavahemikul 1995 – 2013), milles osales kokku 677 vastsündinut (<32 GN), kes vajasis sünnitustoas elustamist madala (0.21 – 0.3, 321 last) või kõrge (0.6 – 1.0, 356 last) FiO_2 -ga. Uuringud, kus elustamise aegne FiO_2 oli vahemikus 0.31 – 0.59, jäeti välja. Esmaseks tulemiks oli suremus, teisane tulem BPD/krooniline kopsuhaigus ja IVH ≥ 2 . aste.

Tulemused: Olulist erinevust suremuses madala ja kõrge FiO_2 kasutamisel ei ilmnenu. Suremus oli madala FiO_2 grupis 6.5% ja kõrge FiO_2 grupis 9.8%, RR 0.62 (95%CI 0.37-1.04, $I^2=0\%$, $P_{\text{heterogeneity}} = 0.88$). Gruppide vahel ei tulnud välja olulist erinevust BPD või IVH esinemissageduse osas. BPD esinemissagedus oli madala ja kõrge FiO_2 rühmas vastavalt 25.8 ja 26.8%, RR 1.11 (95%CI 0.72-1.68), $I^2 = 46\%$, $P_{\text{heterogeneity}} = 0.06$. IVH esinemissagedus oli vastavalt 9.0 ja 10.0% madala ja kõrge FiO_2 grupis, RR 0.90 (95% CI 0.53 – 1.53), $I^2 = 8.7\%$, $P_{\text{heterogeneity}} = 0.36$.

Ükski kaasatud RCT ei sisaldanud pikemajalise follow-up-i andmeid, seega ei saa antud metaanalüüsist teha lõplikke järeldusi. Analüüsi kaastatud andmed on ebapiisavad, et kindlalt väita, kas kõrge või madala FiO_2 kasutamine mõjutab oluliselt enneaegsete laste ravitulemit.

Kuniks on olemas andmed paramini disainitud RCT-dset, soovivad antud meta-analüüsi autorid alustada elustamist/esmast stabiliseerimist madala (0.21 - 0.3) FiO₂-ga ning dünaamiliselt reguleerida FiO₂ vasatavalt pulss-oksümeetriaal määratus SpO₂ väärtusele saavutamaks produktaalse SpO₂ eesmärki.

Muud uuringud (RCT-d)

Otsingutel leiti 2 randomiseeritud kontrolluuringut, mis on avaldatud vastavalt 2014. ja 2015. aastal ning ei ole leidnud käsitlemist eelnevalt mainitud ravijuhendites ja meta-analüüsides.

I Rook D et al avaldasid 2014. a topelt-pimeda, randomiseeritud kontrolluuringu, mille eesmärgiks oli tõestada, et enneaegsete laste elustamisel 30% FiO₂ kasutamine põhjustab vähem oksüdatiivset stressi ja seostub parema kliinilise tulemusega kui 65% FiO₂ kasutamine. Uuringusse värvati Hollandis Rotterdamis III astme NICU-st 193 enneaegset vastsündinut <32 GN, kes randomiseeriti kahte madala ja kõrge FiO₂ gruppi – elustamist alustati vastavalt 30% või 65% hapnikuga ning järgnevalt reguleeriti FiO₂-te vastavalt saturatsiooninäidule, elustamist juhtiv arst ei olnud teadlik, kummas grupis laps oli. Esmaseks tulemiks oli BPD hinnatud post-menstruaalvanuses 36 GN. Sekundaarseteks tulemiteks olid suurem, elustamise aegsed näitajad, olulised neonataalsed haigestumised, elulemus ilma BPD-ta ja oksüdatiivse stressi markerid.

Tulemused: vastsündinute mediaangestatsioonivanus oli 28^{6/7} GN (IQR 25^{5/7} – 30^{3/7} GN). BPD esinemissagedus ei erinenud oluliselt madala ja kõrge FiO₂ rühma vahel (24% vs 17%; p=0.15). FiO₂ reguleeriti mõlemas rühmas keskmiselt 40%-ni 7. minutiks madala FiO₂ ja 11. minutiks kõrge FiO₂ rühmas. Kõrgema hapniku rühmas oli SpO₂ kõrgem 3, 4 ja 5. minutil (p<0.05) ja SpO₂ 88% saavutati kiiremini (p=0.001), kui madala hapniku rühmas. Mõlemas rühmas umbes 26% vastsündinutest transporditi NICU-sse ruumiõhuga. Oksüdatiivse stressi markerite osas ei leitud rühmade vahel erisusi.

Uuringust järeldati, et esmane stabiliseerimine 30% hapnikuga on sama ohutu kui 60% hapnikuga ning ei esine erisusi BPD esinemissageduse ning oksüdatiivse stressi markerite (glutatiooni kontsentratsioon ja sünteesi kiirus 2. elupäeval; proteiinidega mitte seotud raud 24 tunni jooksul peale sündi; uriini oksüdatiivse stressi markerid) osas.

II 2015. a avaldatud RCT (Tataranno ML et al.) eesmärgiks oli võrrelda oksüdatiivse stressi markereid enneaegsetel vastsündinutel, kes randomiseeriti sünnieelselt esmaseks stabiliseerimiseks 100% hapnikuga või ruumiõhuga, mida tiitriti vastavalt rahvusvaheliselt soovitatule produktaalsele saturatsiooninäidule. Tegemist on hetkel veel käimasoleva suure kliinilise uuringu Targeted Oxygen for the Resuscitation of Preterm infants and their Developmental Outcomes (TO2RPIDO) alauuringuga, kuhu värvati vastsündinuid Austraaliast, Malaisiast ja Katarrist detsembrist 2009 – juuni 2014. Antud uuringu vastsündinud olid juhuslikult värvatud kahest Austraalia NICU-st.

Analüüse koguti sünnil, 2 ja 12 tunni vanuses 119-lt <32 GN vastsündinult, kes olid randomiseeritud elustamiseks 100% hapniku (n=60) või 21% hapniku (n=59) rühma. Kõrgtundlik vedelik-kromatograafia (HPLC) meetodil mõõdeti oksüdatiivse stressi markereid – NPBI (proteiinidega mitte-seotud raud, pro-oksüdantide taseme marker, süsteemse hüpoksia marker) AOPP (advanced oxidative protein products, oksüdatiivsest stressist tingitud sekundaarse proteiini kahjustuse marker) ja IsoP (isoprostaanid, lipiidide kahjustuse marker).

[Type text]

Tulemused: 100% hapniku rühmas leiti statistiliselt oluliselt kõrgemad AOPP tasemed 12 tunni vanuses ($p < 0.05$). Kahe- ja 12 tunni vanuses oli AOPP ($p = 0.004$) ning IsoP ($p = 0.032$) tase oluliselt tõusnud 100% hapnikku saanud laste rühmas.

Järeldati, et esmane elustamine ruumiõhuga võrreldes 100% hapnikuga seostub madalama proteiinide oksüdatsiooniga 12 tunni vanuses ning madalamas AOPP ja IsoP taseme tõusus 2 ja 12 tunni vahel. Vajalik on kliiniline korrelatsioon, et edaspidi optimiseerida hapniku kasutamist enneaegsetel vastsündinutel.

Viited

Background: Emerging evidence suggests that initiating delivery room respiratory support or resuscitation for term infants using lower rather than higher concentrations of oxygen reduces mortality and the risk of serious morbidity. Uncertainty exists with regard to applicability of this strategy for preterm infants who have different underlying reasons for respiratory distress and risks for harm at birth than term infants.

Methods: We performed a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials to determine the effect on mortality and morbidity of using lower (21– 50%) versus higher (.50%) oxygen concentrations for delivery room transition support of preterm infants.

Results: We identified six randomised controlled trials in which a total of 484 infants participated. Most participants were preterm infants born before 32 weeks' gestation. One trial was quasi-randomised and in one trial allocation concealment was not described. Clinicians and investigators were aware of the interventions in all but one trial. Meta-analyses found a statistically significant reduction in the risk of death pooled risk ratio 0.65 (95% confidence interval 0.43, 0.98), but this effect disappeared when only the four trials with adequate allocation concealment were included [pooled risk ratio 1.0 (95% confidence interval 0.45, 2.24)]. None of the trials has evaluated any neuro-developmental outcomes.

Conclusions: The available trial data do not provide strong evidence that using lower versus higher oxygen concentrations for delivery room transition support for preterm infants confers important benefits or harms. Lack of allocation concealment and blinding of clinicians and assessors are the major sources of bias in the existing trials. Further, large, good-quality trials are needed to resolve on-going uncertainties and inform clinical practice.

Brown JVE, Moe-Byrne T, Harden M, McGuire W (2012) Lower versus Higher Oxygen Concentration for Delivery Room Stabilisation of Preterm Neonates: Systematic Review. PLoS ONE 7(12): e52033. doi:10.1371/journal.pone.0052033

[Type text]

Table 3. Characteristics of included studies.

Study (year)	Setting	Method	Participants	Comparisons	Oxygen adjustment criteria	C
Harling (2005) [17]	Single centre; Liverpool, UK	RCT	<31 weeks gestation	50% (N = 26) versus 100% oxygen (N = 26). No routine SpO ₂ monitoring.	Both groups: Fixed oxygen concentration delivered for duration of resuscitation until cardio respiratory stability achieved and surfactant given.	C B l t
Saugstad (1998) [18]	11 centres in India, Egypt, Philippines, Estonia, Spain, Norway	Quasi-RCT (alternate date of birth)	<37 weeks gestation	Air (N = 75) versus 100% oxygen (N = 72). No routine SpO ₂ monitoring.	Lower group: Oxygen level increased to 100% if infant unresponsive after 90 seconds.	C p n o d a
Lundström (1995) [19]	Single centre; Copenhagen, Denmark	RCT	<33 weeks gestation	Air (N = 34) versus 80% oxygen (N = 6). No routine SpO ₂ monitoring.	Lower group: FIO ₂ increased in 0.1 increments after one minute in response to heart rate remaining 'below normal'.	C n R l t
Vento (2009) [20]	2 centres; Valencia, Spain	RCT	≤28 weeks gestation	30% (N = 37) versus 90% oxygen (N = 41).	Both groups: FIO ₂ titrated to achieve target saturations, 60–90 seconds allowed for response after each change. If heart rate ≤60 beats per minute for >30 s, oxygen concentration increased to 100%	C n n p n o B d v s t h
Wang (2008) [21]	2 centres; San Diego and Santa Clara, USA	RCT	<32 weeks gestation	Air (N = 18) versus 100% oxygen (N = 23).	Lower group: FIO ₂ increased to 1.0 if persistent bradycardia or chest compression or medication required. FIO ₂ was increased in 0.25 increments if SpO ₂ < 70% at 3 min or < 85% at 5 min of life Higher group: Decreased FIO ₂ at 5 min if SpO ₂ > 95%	C n n d v
Rabi (2011) [22]	Single-centre; Calgary, Canada	RCT	≤32 weeks gestation	Air (N = 34) versus 100% (N = 72).	Lower group: FIO ₂ titrated in increments of up to 0.2 every 15 s to achieve and maintain target saturations (85%–92%).	C n p n s d v h

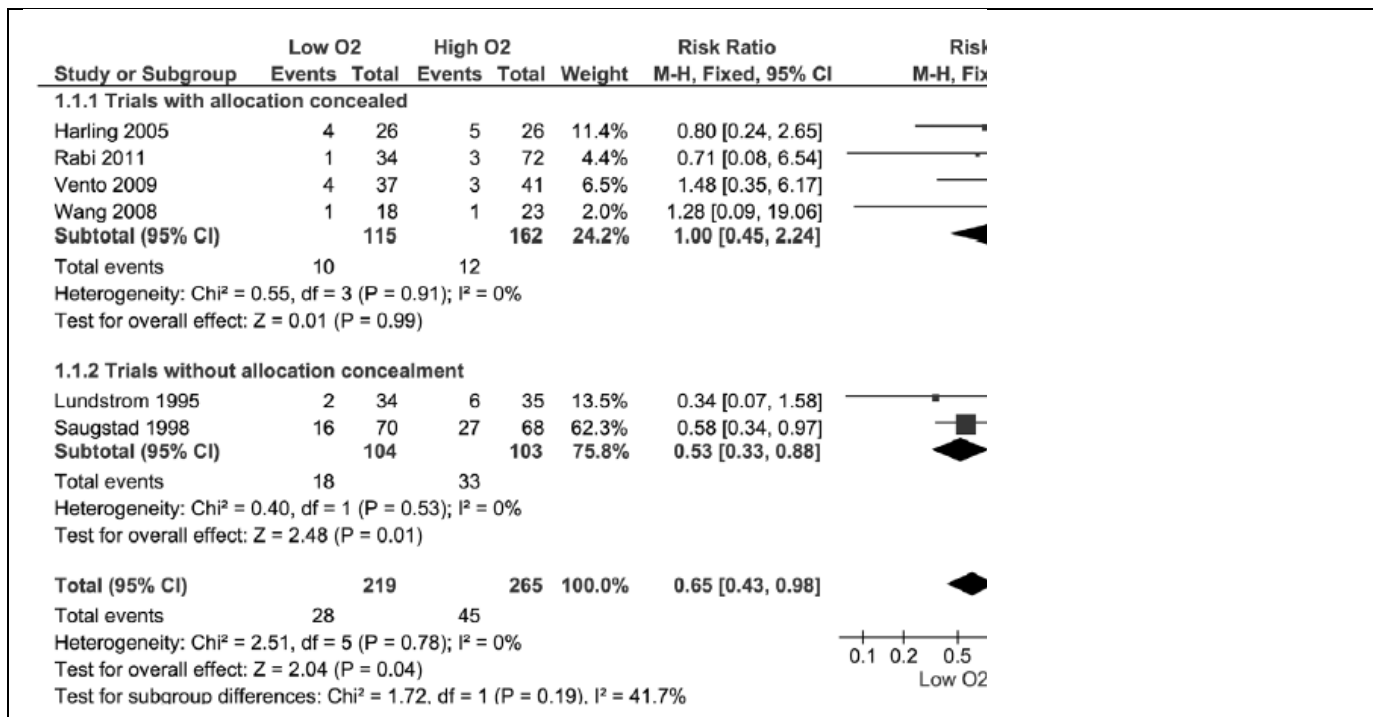


Figure 2. Meta-analysis of effect on mortality prior to hospital discharge.
doi:10.1371/journal.pone.0052033.g002

Table 5. Apgar scores (time after birth): median and inter-quartile range (if available).

Study	1 minute		5 minutes		10 minutes	
	high	low	high	low	high	low
Harling 2005 [17]	6.5(1-10)	5(2-9)	8(3-10)	8(3-10)	NR	NR
Saugstad 1998 [18]	4.4(1.6)*	4.3(1.9)*	7.3(1.9)*	7.3(1.7)*	7.8(1.8)*	8.0(1.4)*
Lundstrom 1995 [19]	8(3-10)	8(4-10)	10(6-10)	10(8-10)	NR	NR
Vento 2009 [20]	6(2-8)	5(2-7)	8(5-9)	8(5-9)	NR	NR
Wang 2008 [21]	4	5	9	8	7	8
Rabi 2011 [22]	7	6	8	7	NR	NR

NR = not reported, * mean (standard deviation).
doi:10.1371/journal.pone.0052033.t005

Table 6. Neonatal morbidity outcomes.

Outcome	N = trials (participants)
Endotracheal intubation	3 (225)
Surfactant replacement	3 (188)
Reached target oxygen saturation by:	
3 minutes	1 (106)
5 minute	2 (184)
8 minutes	1 (106)
10 minutes	3 (231)
CLD or BPD	3 (223)
ROP	3 (199)
NEC	3 (199)
Severe IVH	4 (240)

doi:10.1371/journal.pone.0052033.t006

Table 7. Duration of care and admission.

Duration of:	N = Trials (participants)	WMD (95% CI) days
Mechanical ventilation	2 (147)	-1.4 (-6.6, 3.9)
Supplemental oxygen	1 (78)	-16 (not reported)
Hospital stay	2 (180)	-5.0 (-6.9, -3.2)

doi:10.1371/journal.pone.0052033.t007

ABSTRACT

Aim: The optimal initial fraction of oxygen (iFiO2) for

Saugstad OD, Aune D, Aguar M, Kapadia V, Finer

[Type text]

resuscitating/stabilising premature infants is not known. We aimed to study currently available information and provide guidelines regarding the iFiO₂ levels needed to resuscitate/stabilise premature infants of ≤32 weeks' gestation.

Methods: Our systematic review and meta-analysis studied the effects of low and high iFiO₂ during the resuscitation/stabilisation of 677 newborn babies ≤32 weeks' gestation.

Results: Ten randomised studies were identified covering 321 infants receiving low (0.21–0.30) iFiO₂ levels and 356 receiving high (0.60–1.0) levels. Relative risk for mortality was 0.62 (95% CI: 0.37–1.04, I² = 0%, pheterogeneity = 0.88) for low versus high iFiO₂ ; for bronchopulmonary dysplasia, it was 1.11 (95% CI: 0.73–1.68, I² = 46%, pheterogeneity = 0.06); and for intraventricular haemorrhage, it was 0.90 (95% CI: 0.53–1.53, I² = 9%, pheterogeneity = 0.36).

Conclusion: These data show that reduced mortality approached significance when a low iFiO₂ (0.21–0.30) was used for initial stabilisation, compared to a high iFiO₂ (0.60–1.0). There was no significant association for bronchopulmonary dysplasia or intraventricular haemorrhage when comparing low and high iFiO₂. Based on present data, premature babies ≤32 weeks' gestation in need of stabilisation in the delivery room should be given an iFiO₂ of 0.21–0.30.

N, Vento –M. Systematic review and meta-analysis of optimal initial fraction of oxygen levels in the delivery room at ≤32 weeks. *Acta Pædiatrica*;103:744–751. DOI:10.1111/apa.12656

Table 1 Basic characteristics of the included and excluded randomised studies according to the initial inspiratory fraction of oxygen (FiO₂) employed in the delivery room

Study	Blinded	GA weeks	Low iFiO ₂	High iFiO ₂	Mortality definition
Included studies					
Lundstam (6)	No	24–32	0.21	0.80	Before discharge
Vento (10)	No	24–28	0.30	0.90	<28 days
Wang (8)	Yes	23–32	0.21	1.0	<28 days
Rabi (14)	Yes	≤32	0.21	1.0	Before discharge
See (22)	No	<31	0.21	1.0	Before discharge
Rook (21)	Yes	<32	0.30	0.65	<36 weeks'
Amanian (13)	No	29–34	0.30	1.0	Not specified
Kumar (23)	Yes	<32	0.21	1.0	<28 days
Agar (24)	Yes	<30	0.30	0.60	Before discharge
Kapadia (15)	No	<35	0.21	1.0	Before discharge
Excluded studies					
Haring (11)	No	<31	0.50	1.0	Not specified
Ezaki (12)	Yes	<35	Unknown	1.0	Not specified

GA = Gestational age.

Only enrolled infants with a gestational age <33 weeks are included in this review from studies referenced (12,13) and (15).

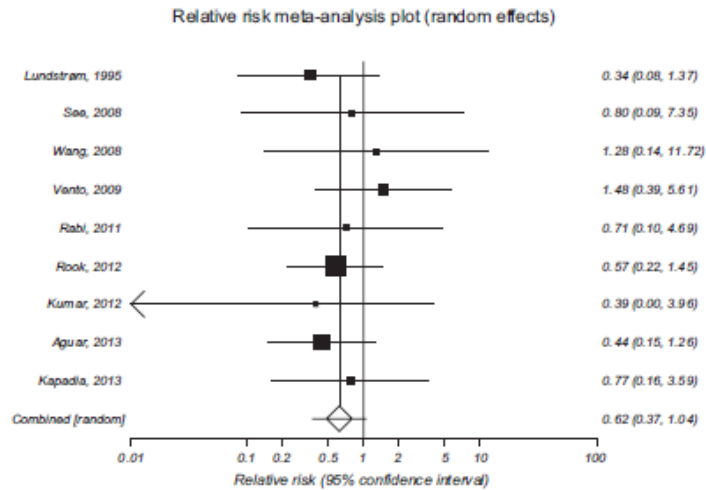


Figure 1 Random effects forest plot with summary relative risk (RR) and 95% confidence intervals of mortality and the combined values comparing low (0.21–0.30) versus high (0.60–1.00) initial inspiratory fraction of oxygen for resuscitation/stabilisation of preterm infants ≤ 32 weeks' gestational age. RR < 1 favours low oxygen.

Table 2 Primary and secondary outcome in included randomised studies comparing low (0.21–0.30) versus high (0.60–1.00) initial inspiratory fraction

Study	Death		BPD		IVH
	Low	High	Low	High	
Lundström (6) *	2/34	6/35	5/34	2/35	2/34
Vento (10) *	4/37	3/41	6/37	13/41	7/37
Wang (8) *	1/18	1/23	7/18	3/23	2/18
Rabi (14)	1/34	3/72	18/33	41/69	
See (22)†	1/20	1/16	4/20	3/16	0/20
Rook (21)†	6/99	10/94	23/99	14/94	8/99
Kumar (23)†	0/5	1/6	3/5	1/6	1/5
Aguar (24)†	4/34	7/26	10/34	6/26	11/34
Armenian (13)	0/14	0/13			
Kapadia et al. (15)†	2/26	3/30	3/26	11/30	4/26
Total	21/321	35/356	79/306	91/340	24/239
%	6.5	9.8	25.8	26.8	10.0

BPD = Bronchopulmonary dysplasia; IVH = Intraventricular haemorrhage.

*IVH > grade 2.

†IVH \geq grade 2.

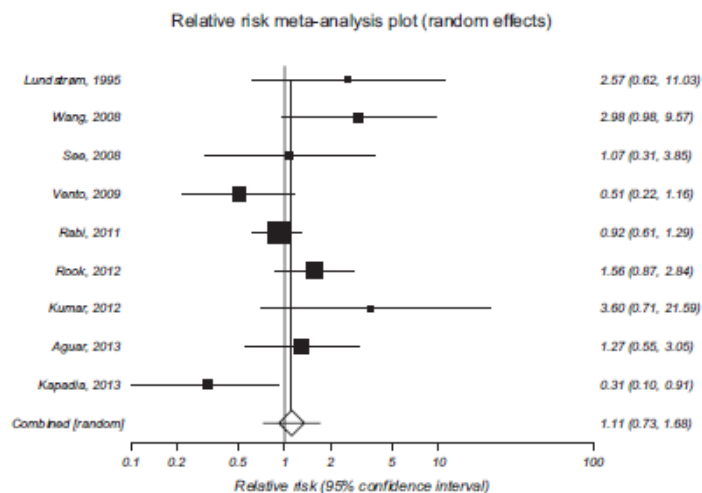


Figure 2 Random effects forest plot with summary relative risk (RR) and 95% confidence intervals of bronchopulmonary dysplasia (BPD) and comparing the use of low (0.21–0.30) versus high (0.60–1.00) initial inspiratory fraction of oxygen for resuscitation/stabilisation of preterm infants ≤ 32 weeks' gestational age in the delivery room. RR < 1 favours low oxygen.

[Type text]

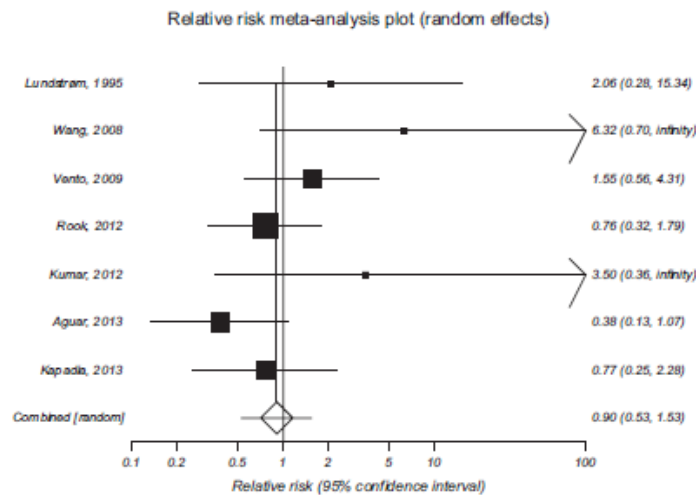


Figure 3 Random effects forest plot with summary relative risk (RR) and confidence intervals of intraventricular haemorrhage (IVH) and the use of low (0.21–0.30) versus high (0.60–1.00) initial inspiratory fraction of oxygen for resuscitation/stabilisation of preterm infants <32 weeks' delivery room. RR <1 favours low oxygen.

Objective To test the hypothesis that an initial fraction of inspired oxygen (FiO₂) of 30% during resuscitation of preterm infants results in less oxidative stress and is associated with improved clinical outcomes compared with an FiO₂ of 65%.

Study design Preterm infants of gestational age <32 weeks (n = 193) were randomized to start resuscitation with either 30% oxygen (low-oxygen group) or 65% oxygen (high-oxygen group), after which the FiO₂ was adjusted based on oxygen saturation values. The primary outcome was bronchopulmonary dysplasia (BPD) assessed at 36 weeks postmenstrual age. Secondary outcomes included major neonatal illnesses and markers of oxidative stress.

Results The median gestational age of included infants was 286/7 weeks (IQR, 265/7–303/7 weeks). The incidence of BPD was not significantly different between the low-oxygen and high-oxygen groups (24% vs 17%; P = .15). The FiO₂ in both groups was adjusted to a mean of 40% by 7 minutes in the low-oxygen group and by 11 minutes in the high-oxygen group. No differences in markers of oxidative stress were noted between groups.

Conclusion Initial supplementation of preterm infants with 30% oxygen during the fetal-to-neonatal transition is as safe as 65% oxygen, with no differences in oxidative stress markers or BPD.

ABSTRACT

Aim: The starting fraction of inspired oxygen for preterm resuscitation is a matter of debate, and the use of room air in full-term asphyxiated infants reduces oxidative stress. This study compared oxidative stress in preterm infants randomised for resuscitation with either 100% oxygen or room air titrated to internationally recommended levels of preductal oxygen saturations.

Methods: Blood was collected at birth, two and 12 hours of age from 119 infants

Rook D, Schierbeek H, Vento M, Vlaardingerbroek H, MD, van der Eijk AC, Longini M, Buonocore G, Escobar J, van Goudoever JB, Vermeulen MJ. Resuscitation of Preterm Infants with Different Inspired Oxygen Fractions. *J Pediatr* 2014;164:1322-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.02.019>

Tataranno ML, Oei JL, Perrone S, Wright IM, Smyth JP, Lui K, Tarnow-Mordi WO, Longini M, Proietti F, Negro S, Saugstad OD, Buonocore G. Resuscitating preterm infants with 100% oxygen is associated with higher

[Type text]

<p><32 weeks of gestation randomised to resuscitation with either 100% oxygen (n = 60) or room air (n = 59). Oxidative stress markers, including advanced oxidative protein products (AOPP) and isoprostanes (IsoP), were measured with high-performance liquid chromatography and mass spectrometry.</p> <p>Results: Significantly higher levels of AOPP were found at 12 hours in the 100% oxygen group (p < 0.05). Increases between two- and 12-hour AOPP (p = 0.004) and IsoP (p = 0.032) concentrations were significantly higher in the 100% oxygen group.</p> <p>Conclusion: Initial resuscitation with room air versus 100% oxygen was associated with lower protein oxidation at 12 hour and a lower magnitude of increase in AOPP and IsoP levels between two and 12 hours of life. Correlations with clinical outcomes will be vital to optimise the use of oxygen in preterm resuscitation.</p>	<p>oxidative stress than room air. <i>Acta Pædiatrica</i> 2015; 104:759-765 DOI:10.1111/apa.13039</p>
--	---

Otsingud	
Kuupäev	30.04.2015
Andmebaas	Pubmed
Otsingusõnad	Premature infant, premature infants, saturation range, oxymetry, oxygen saturation, supplemental oxygen (delivery room, at birth), oxygen therapy (delivery room, at birth), inspired oxygen fraction, automated FiO2-SpO2 system
Filtrid	5 years, review, systematic review, meta-analyse, randomized controlled trial, english language
Vasteid	262
Sobivaid	1 ravijuhend, 6 metaanalüüsi, 7 artiklit

Muu leitud tõendusmaterjal:

Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, Saugstad OD, Simeoni U, Speer CP, Vento M, Halliday HL; European Association of Perinatal Medicine. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants--2013 update. *Neonatology*. 2013;103(4):353-68.

European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Wyllie J, Bruinenberg J, Roehr CC, Rüdiger M, Trevisanuto D, Urlesberger B. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 7. Resuscitation and support of transition of babies at birth. *Resuscitation* 95 (2015) 249-263