

Autor(id):

Küsimus: Kas enneaegse vastsündinu esmasel stabiliseerimisel manustada ravitulemi parandamiseks kofeiini võrreldes kofeiini mittemanustamisega?

Kontekst:

Bibliograafia:

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	enneaegse vastsündinu esmasel stabiliseerimisel kofeiini	mitte	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		

Suremus enne haiglast väljakirjutamist, kofeiin kõrges doosis (LD > 20 mg/kg/die, MD >10 mg/kg/die) vs kofeiin madalas doosis (LD <=20 mg/kg/die, MD <=10 mg/kg/die)^a

4 ^{1,b}	juhuslikustatud uuringud	väike	suur ^{c,d}	väike	suur ^c	puudub ^d	27/319 (8.5%)	32/326 (9.8%)	suhteline risk (RR) 0.85 (0.53 to 1.38)	15 vähem / 1,000 (46 vähem to 37 rohkem)	⊕⊕○○ Madal ^{c,d}	CRITICAL
------------------	--------------------------	-------	---------------------	-------	-------------------	---------------------	---------------	---------------	---	--	------------------------------	----------

Suremus haiglas, kofeiin kõrges säilitusdoosis (10-20 mg/kg/päevas) vs kofeiin madalas säilitusdoosis (5-10 mg/kg/päevas)

8 ²	juhuslikustatud uuringud	suure ^e	väike	väike	suur ^f	puudub	41/525 (7.8%)	56/539 (10.4%)	suhteline risk (RR) 0.74 (0.51 to 1.09)	27 vähem / 1,000 (51 vähem to 9 rohkem)	⊕⊕○○ Madal ^{e,f}	CRITICAL
----------------	--------------------------	--------------------	-------	-------	-------------------	--------	---------------	----------------	---	---	------------------------------	----------

Bronhopulmonaalne düsplaasia 36 nädalat PMA, kofeiin kõrges doosis (LD > 20 mg/kg/die, MD > 10 mg/kg/die) vs kofeiin madalas doosis (LD <= 20 mg/kg/die, MD <= 10 mg/kg/die)^a

4 ¹	juhuslikustatud uuringud	väike	suur ^c	väike	suur ^c	puudub	80/319 (25.1%)	108/326 (33.1%)	suhteline risk (RR) 0.76 (0.60 to 0.96)	80 vähem / 1,000 (133 vähem to 13 vähem)	⊕⊕○○ Madal ^c	CRITICAL
----------------	--------------------------	-------	-------------------	-------	-------------------	--------	----------------	-----------------	---	--	----------------------------	----------

Bronhopulmonaalne düsplaasia, kofeiin kõrges säilitusdoosis (10-20 mg/kg/päevas) vs kofeiin madalas säilitusdoosis (5-10 mg/kg/päevas)

9 ²	juhuslikustatud uuringud	suur ^d	väike	väike	suur ^f	puudub	165/531 (31.1%)	223/553 (40.3%)	suhteline risk (RR) 0.79 (0.68 to 0.91)	85 vähem / 1,000 (129 vähem to 36 vähem)	⊕⊕○○ Madal ^{d,f}	CRITICAL
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------------------	--------	-----------------	-----------------	---	--	------------------------------	----------

Bronhopulmonaalne düsplaasia, varajane kofeiinravi alustamine (2 elupäeva jooksul) vs hiline alustamine (>=3 päeva)

1 ³	juhuslikustatud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	8/44 (18.2%)	17/46 (37.0%)	šansside suhe (OR) 0.379 (0.143 to 0.964)	188 vähem / 1,000 (292 vähem to 9 vähem)	⊕⊕⊕⊕ Kõrge	CRITICAL
----------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	--------------	---------------	---	--	---------------	----------

Bronhopulmonaalne düsplaasia varajane (< 3 päeva) vs hiline (>= 3 päeva) kofeiinravi alustamine^a

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	enneaegse vastsündinu esmasel stabiliseerimisel kofeiini	mitte	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
5 ⁴	vaatlusuuringud	väga suur ^h	suur ⁱ	väike	väike	puudub	7578/36851 (20.6%)	8909/26198 (34.0%)	šansside suhe (OR) 0.69 (0.64 to 0.75)	78 vähem / 1,000 (92 vähem to 61 vähem)	⊕○○○ Väga madal ^{h,i}	CRITICAL

Bronhopulmonaalne düsplaasia, kofeiinravi kõrge vs standard doosi^l

3 ⁴	juhuslikustatud uuringud	väike	väike	suur ^k	suur ^l	puudub	65/213 (30.5%)	88/219 (40.2%)	šansside suhe (OR) 0.65 (0.43 to 0.97)	98 vähem / 1,000 (178 vähem to 7 vähem)	⊕⊕○○ Madal ^{k,l}	CRITICAL
----------------	--------------------------	-------	-------	-------------------	-------------------	--------	----------------	----------------	--	---	------------------------------	----------

IVH, kofeiinravi alustamine < 3 päeva vs >=3 päeva vanuses

4 ⁵	vaatlusuuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	880/16658 (5.3%)	1199/15624 (7.7%)	suhteline risk (RR) 0.68 (0.63 to 0.75)	25 vähem / 1,000 (28 vähem to 19 vähem)	⊕⊕○○ Madal	CRITICAL aa
----------------	-----------------	-------	-------	-------	-------	--------	------------------	-------------------	---	---	---------------	--------------------

PVL, kofeiinravi alustamine < 3 päeva vs >=3 päeva vanuses

2 ⁵	vaatlusuuringud	väike	suur ^l	väike	suur ^l	puudub	235/14618 (1.6%)	305/14592 (2.1%)	suhteline risk (RR) 0.76 (0.65 to 0.91)	5 vähem / 1,000 (7 vähem to 2 vähem)	⊕○○○ Väga madal ^l	CRITICAL
----------------	-----------------	-------	-------------------	-------	-------------------	--------	------------------	------------------	---	--	---------------------------------	----------

Apnoe hood, kofeiin kõrges doosis (LD > 20 mg/kg/die, MD > 10 mg/kg/die) vs kofeiin madalas doosis (LD <= 20 mg/kg/die, MD <= 10 mg/kg/die)

3 ¹	juhuslikustatud uuringud	väike	suur ^m	suur ⁿ	väike	puudub	MD -5,68 (-6,15, -5,22), Kõrge kofeiini doosi rühmas n=282 ja madala doosi rühmas n=289, p<0.00001, kõrge heterogeensus 95%				⊕⊕○○ Madal ^{m,n}	OLULINE
----------------	--------------------------	-------	-------------------	-------------------	-------	--------	---	--	--	--	------------------------------	---------

AOP esinemine kofeiinravi varajase alustamise puhul (2 elupäeva jooksul) vs hilise alustamisega (>=3 päeva)^o

13 ^p	juhuslikustatud uuringud	väike	väike	suur ⁿ	väike	puudub	3/44 (6.8%)	15/46 (32.6%)	šansside suhe (OR) 0.151 (0.040 to 0.569)	258 vähem / 1,000 (307 vähem to 110 vähem)	⊕⊕⊕○ Mõõdukas ⁿ	OLULINE
-----------------	--------------------------	-------	-------	-------------------	-------	--------	-------------	---------------	---	--	-------------------------------	---------

Ekstubatsiooni ebaõnnestumine, kofeiin kõrges doosis vs kofeiin madalas doosis (LD > 20 mg/kg/die, MD > 10 mg/kg/die) vs kofeiin madalas doosis (LD <= 20 mg/kg/die, MD <= 10 mg/kg/die)

3 ¹	juhuslikustatud uuringud	väike	väike	suur ⁿ	suur ^q	puudub	36/196 (18.4%)	73/202 (36.1%)	suhteline risk (RR) 0.51 (0.36 to 0.71)	177 vähem / 1,000 (231 vähem to 105 vähem)	⊕⊕○○ Madal ^{n,q}	OLULINE x
----------------	--------------------------	-------	-------	-------------------	-------------------	--------	----------------	----------------	---	--	------------------------------	------------------

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kausus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	enneaegse vastsündinu esmasel stabiliseerimisel kofeiini	mitte	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		

Kunstliku ventilatsiooni kestvus, kõrge kofeiini doos (LD > 20 mg/kg/die, MD >10 mg/kg/die) vs madal kofeiini doos (LD <=20 mg/kg/die, MD <=10 mg/kg/die)

5 ¹	juhuslikustatud uuringud	väike	väike ^e	suur ⁿ	väike	puudub	MD -1.69 (-2.13, -1.25). Kõrge doosi rühmas n=359, madala doosi rühmas n=368, p<0.0001, heterogeensus 70%			⊕⊕⊕○ Mõõdukas ^{n,f}	CRITICAL x
----------------	--------------------------	-------	--------------------	-------------------	-------	--------	---	--	--	---------------------------------	-------------------

Surfaktandi kasutamine, varajane (alustatud <3 elupäeva) vs hiline alustamine (>= 3 elupäeva)

5 ⁵	vaatlusuuringud	väike	suur ^s	väike	väike	puudub	12664/20464 (61.9%)	10872/16919 (64.3%)	suhteline risk (RR) 0.98 (0.94 to 1.02)	13 vähem / 1,000 (39 vähem to 13 rohkem)	⊕○○○ Väga madal ^h	CRITICAL
----------------	-----------------	-------	-------------------	-------	-------	--------	---------------------	---------------------	---	--	---------------------------------	----------

PDA, kofeiinravi varajane (alustatud <3 elupäeva) vs hiline alustamine (>= 3 elupäeva)

4 ⁵	vaatlusuuringud	väike	suur ^r	suur ⁿ	väike	puudub	3688/20410 (18.1%)	3737/16852 (22.2%)	suhteline risk (RR) 0.71 (0.60 to 0.84)	64 vähem / 1,000 (89 vähem to 35 vähem)	⊕○○○ Väga madal ^{n,t}	OLULINE v
----------------	-----------------	-------	-------------------	-------------------	-------	--------	--------------------	--------------------	---	---	-----------------------------------	------------------

Kopsude kunstlik ventilatsioon, varajane (alustatud <3 elupäeva) vs hiline alustamine (>= 3 elupäeva)

3 ⁵	vaatlusuuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	4852/5875 (82.6%)	1946/2317 (84.0%)	suhteline risk (RR) 0.98 (0.96 to 1.00)	17 vähem / 1,000 (34 vähem to 0 vähem)	⊕⊕○○ Madal	CRITICAL
----------------	-----------------	-------	-------	-------	-------	--------	-------------------	-------------------	---	--	---------------	----------

PDA kirurgiline ravi, kofeiinravi varajane (alustatud <3 elupäeva) vs hiline alustamine (>= 3 elupäeva)

2 ⁵	vaatlusuuringud	väike	väike	suur ⁿ	väike	puudub	201/3889 (5.2%)	149/1352 (11.0%)	suhteline risk (RR) 0.41 (0.18 to 0.90)	65 vähem / 1,000 (90 vähem to 11 vähem)	⊕○○○ Väga madal ^h	OLULINE
----------------	-----------------	-------	-------	-------------------	-------	--------	-----------------	------------------	---	---	---------------------------------	---------

ROP, kofeiinravi varajane (alustatud <3 elupäeva) vs hiline alustamine (>= 3 elupäeva)

5 ⁵	vaatlusuuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	4886/20464 (23.9%)	5472/16919 (32.3%)	suhteline risk (RR) 0.85 (0.83 to 0.88)	49 vähem / 1,000 (55 vähem to 39 vähem)	⊕⊕○○ Madal	CRITICAL z
----------------	-----------------	-------	-------	-------	-------	--------	--------------------	--------------------	---	---	---------------	-------------------

NEC, kofeiinravi varajane (alustatud <3 elupäeva) vs hiline alustamine (>= 3 elupäeva)

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	enneaegse vastündinu esmasel stabiliseerimisel kofeiini	mitte	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
5 ^s	vaatlusuuringud	väike	suur ^s	väike	väike	puudub	1626/20646 (7.9%)	1355/16919 (8.0%)	suhteline risk (RR) 1.03 (0.90 to 1.18)	2 rohkem / 1,000 (8 vähem to 14 rohkem)	⊕○○○ Väga madal ^s	CRITICAL y

Raske neuroloogiline puue 18-24 kuu korrigeeritud vanuses, varajane manustamine (2 päeva jooksul) vs hiline manustamine (>2 päeva)

1 ⁶	vaatlusuuringud	suur ^u	väike	väike	väike	puudub	Varajast ravi saanute grups (N= 1545) n=230 (14,9%), hilist ravi saanute grups (N=563) n=118 (21,2%) aOR(95% CI)=0.68 (0.50-0.94), stat. oluline tulemus				⊕○○○ Väga madal ^u	CRITICAL w
----------------	-----------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	--	--	--	--	---------------------------------	---------------

Neuroloogiline puue, 18-24 kuu korrigeeritud vanuses, varajane manustamine (2 päeva jooksul) vs hiline manustamine (>2 päeva)

1 ⁶	vaatlusuuringud	suur ^u	väike	väike	väike	puudub	Varajast kofeiinravi saanute grups (N=1545) n=740 (48,1%), hilist kofeiinravi saanute grups (N=563), n=304 (54,7%), aOR (95% CI)0.86 (0.67-1.11).				⊕○○○ Väga madal ^u	CRITICAL
----------------	-----------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	---	--	--	--	---------------------------------	----------

Bayley-III Congitive score 2 a vanuses, kofeiini kõrge vs standard doos

1 ⁷	vaatlusuuringud	suur ^d	väike	väike	väike	puudub	Kõrge doosi grups (N=19) skoor 86.1+/-12.8, standard doosi grups (N=23) 88.0+/- 8.4, p=0.55				⊕○○○ Väga madal ^d	CRITICAL
----------------	-----------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	---	--	--	--	---------------------------------	----------

Kognitiive puue (MDI <70) 2 a vanuses, kofeiin kõrge vs standard doos

1 ⁷	vaatlusuuringud	suur ^d	väike	väike	väike	puudub	Kõrge doosi grups (N=19) n=2 (11%), standard doosi grups (N=23) n=0, p=0.20				⊕○○○ Väga madal ^d	CRITICAL
----------------	-----------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	---	--	--	--	---------------------------------	----------

Motoorne puue (PDI < 70) 2 a vanuses, kofeiin kõrge vs standard doos

1 ⁷	vaatlusuuringud	suur ^d	väike	väike	väike	puudub	Kõrge doosi grups (N=19) n=2 (11%), standard doosi grups (N=23) n=2 (9%), p=1.				⊕○○○ Väga madal ^d	CRITICAL
----------------	-----------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	--	--	--	--	---------------------------------	----------

Tserebraalparalüüs 2 a vanuses, kofeiin kõrge vs standard doos

1 ⁷	vaatlusuuringud	suur ^d	väike	väike	väike	puudub	Kõrge doosi grups (N=19) n=3 (16%), standard doosi grups (N=23) n=2 (9%), p=0.32.				⊕○○○ Väga madal ^d	CRITICAL
----------------	-----------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	---	--	--	--	---------------------------------	----------

Motoorse arengu hilinemine (PDI <85) 2 a vanuses, kofeiin kõrge vs standard doos

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kausus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	enneaegse vastsündinu esmasel stabiliseerimisel kofeiini	mitte	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
1 ⁷	vaatlusuuringud	suur ^d	väike	väike	väike	puudub	Kõrge doosi grupis (N=19) n=7 (37%), standard doosi grupis (N=23) n=6 (26%), p=0.38.				⊕○○○ Väga madal ^l	CRITICAL

Kognitiivse arengu hiline mine (MDI < 85) 2 a vanuses, kofeiin kõrge vs standard doos

1 ⁷	vaatlusuuringud	suur ^d	väike	väike	väike	puudub	Kõrge doosi grupis (N=19) n=6 (32%), standard doosi grupis (N=23) n=5 (22%), p=0.50.				⊕○○○ Väga madal ^l	CRITICAL
----------------	-----------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	--	--	--	--	---------------------------------	----------

Motoorse arengu hiline mine 5 a vanuses, kofeiin kõrges vs standard doosis

1 ⁷	vaatlusuuringud	suur ^d	väike	väike	väike	puudub	Kõrge doosi grupis (N=21) n=13 (65%), standard doosi grupis (N=25) n=20 (83%), p=0.16				⊕○○○ Väga madal ^l	CRITICAL
----------------	-----------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	---	--	--	--	---------------------------------	----------

Motoorse arengu puue 5 a vanuses, kofeiin kõrges vs standard doosis

1 ⁷	vaatlusuuringud	suur ^d	väike	väike	väike	puudub	Kõrge doosi grupis (N=21) n=12 (60%), standard doosi grupis (N=25) n=15 (63%), p=1.				⊕○○○ Väga madal ^l	CRITICAL
----------------	-----------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	---	--	--	--	---------------------------------	----------

Kognitiivse arengu hiline mine 5 a vanuses, kofeiin kõrges vs standard doosis

1 ⁷	vaatlusuuringud	suur ^d	väike	väike	väike	puudub	Kõrge doosi grupis (N=21) n=7 (33%), standard doosi grupis (N=25) n=11 (44%), p=0.55.				⊕○○○ Väga madal ^l	CRITICAL
----------------	-----------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	---	--	--	--	---------------------------------	----------

Kognitiivse arengu puue 5 a vanuses, kofeiin kõrges vs standard doosis

1 ⁷	vaatlusuuringud	suur ^d	väike	väike	väike	puudub	Kõrge doosi grupis (N=21) n=2 (10%), standard doosi grupis (N=25) n=1 (4%), p=0.59.				⊕○○○ Väga madal ^l	CRITICAL
----------------	-----------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	---	--	--	--	---------------------------------	----------

CI: confidence interval; OR: odds ratio; RR: risk ratio

Selgitused

- Kofeiini küllastusdoos varieerus 80-20 mg/kg/päevas ja säilitusdoos 20-3 mg/kg päevas.
- kui palju patsiente ühes ja teises rühmas, kus läbi viidud uuringud MUUTA
- Laiad usaldusvahemikud, ühe uuringu tulemused vastassuunalised (McPherson). Vanus uuringutesse kaasamisel varieerus (24 tundi-10 päeva).
- Osades kaasatud uuringutes olid osad tulemused esitamata.

- e. mitmete uuringute vigade risk teadmata
- f. laiad usaldusvahemikud, 2 uuringut erisuunalised
- g. varajane <3 päeva, hiline >=3 päeva (võis varieeruda mõne üksiku uuringuga varajase kofeiinravi alustamine keskm <=1 h vanuses vs hiline keskm. 12 h vanuses, Katheria et al 2015).
- h. confounding was not addressed (for unadjusted analyses)
- i. lai variatsioon, CI ei kattunud; kõrge statist. heterogeensus I=97%
- j. kõrge või madal doos vastavalt, kuidas uuringus oli kõrge ja madal defineeritud
- k. Erinevused interventsioonides: kofeiinravi alustamine erinevates postnataalsetes vanustes ja doosides
- l. Väike valim
- m. kõrge heterogeensus I= 95%
- n. surrogaattulemusnäitaja
- o. Küllastusdoos 20 mg/kg, säilitusdoos 10 mg/kg, jätkates kuni 36 GN
- p. N=100, <= 35 GN ja <=1500g , 2015-2017
- q. laiad usaldusvahemikud, 1 uuring suure osakaaluga
- r. 1 uuring erines teistest (McPherson et al 2015, kus väiksem GA), aga sellel vähe kaalu
- s. erisuunalised tulemused erinevates uuringutes
- t. kõrge statistiline heterogeensus I2=91%
- u. Varajases grupis olid kõrgemad Apgar hinded, kõrgem sünnikaal, vähem SGA, vähem postnataalseid steroide.

Viited

- 1.Brattström, P, Russo, C, Ley, D, et al, . High-versus low-dose caffeine in preterm infants: a systematic review and meta-analysis.Acta Paediatrica; 2019.
- 2.Chen, J, Jin, L, Chen, X. Efficacy and safety of different maintenance doses of caffeine citrate for treatment of apnea in premature infants: a systematic review and meta-analysis.Biomed Res Int; 2018.
- 3.Sajjadian, N, Taheri, PA, Jabbari, M. Is Early Caffeine Safe and Effective in Premature Neonates? A Clinical Trial.International Journal of Pediatrics; 2022.
- 4.Pakvasa, MA, Saroha, V, Patel, RM. Optimizing Caffeine Use and Risk of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants: A Systematic Review, Meta-analysis, and Application of Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation Methodology.Clinical Perinatology; 2018.
- 5.Kua, KP, Lee, SW. Systematic review of meta-analysis of clinical outcomes of early caffeine therapy in preterm neonates.British Journal of Clinical Pharmacology; 2017.
- 6.Lodha, A, Entz, R, Synnes, A, et al, . Early caffeine administration and neurodevelopmental outcomes in preterm infants..Pediatrics; 2019.
- 7.McPherson, C, Lean, RE, Cyr, PEP, et al, . Five-year outcomes of premature infants randomized to high or standard loading dose caffeine.J Perinatol; 2022.