

Necrotiserende enterocolitt

- en kvalitetskontroll-studie

Monica Bjørnskau Grimsrud

Veiledere

Thor Willy Ruud Hansen & Arild Rønnestad

Nyfødtseksjonen, Barneklubben,

Rikshospitalet



Profesjonsstudiet i medisin,
Universitetet i Oslo
Kull V-04, Februar 2009

Necrotiserende Enterocolitt hos premature nyfødte

– en kvalitetskontroll-studie

Innhold:

Forord	3
Abstract	4
Innledning.....	5
Metode.....	13
Studiedesign	13
Utvalget av pasienter	14
Variabler	15
Registrering av variabler	15
Behandling av innhentede data	16
Resultater.....	18
Deskriptiv analyse case vs. kontroll	18
Deskriptiv analyse av årsgruppene 95-99 vs. 06-07	19
Diskusjon.....	20
Tabeller.....	25
Litteraturhenvisninger	33

Forord

Stor interesse for nyfødttmedisin gjorde at dette var området jeg ønsket å skrive min oppgave innen. Temaet kom fram etter diskusjon med mine veiledere om ulike forslag, hvor det å undersøke forholdene rundt necrotiserende enterocolitt virket som en interessant og givende oppgave. Kartlegging og undersøkelse av diverse faktorer rundt nyfødte som har fått denne sykdommen, ville kanskje kunne bidra til å belyse enkelte viktige forhold? Og dette vil kanskje igjen kunne bidra til økt bevissthet rundt ting som kan virke bidragsgivende for utvikling av sykdommen? Perspektivet på dette som en kvalitetsstudie i tillegg til det rent teoretiske, var noe av det som bidro til valget av tema.

Jeg har fått hjelp og bidrag av flere gjennom arbeidet med denne oppgaven. Først og fremst mine veiledere professor Thor Willy Ruud Hansen og seksjonssjef Arild Rønnestad, begge overleger ved Nyfødtsseksjonen, Barneklubben, Rikshospitalet. De har bidratt til en stor del av prosjektet. I tillegg har jeg fått god hjelp til den statistiske analysen av Jo Røislien ved Institutt for Biostatistikk. Til utarbeidelse av en database for registrering av variablene har jeg fått hjelp av rådgiver Ishtiaq Khushi ved kontor for klinisk forskning ved forskningsstøtteavdelingen, Rikshospitalet.

Jeg vil få rette en stor takk til alle som har hjulpet og bidratt til denne studien og oppgaven.

Oslo februar 2009

Abstract

Background. Necrotizing enterocolitis is a severe gastrointestinal disease affecting newborn, especially premature, infants. Much about the etiology and pathophysiology of NEC is still unclear, but it seems to be multifactorial. Research and clinical studies have come up with many hypotheses about risk factors, some of them contradictory.

Objectives. To investigate risk factors for necrotizing enterocolitis (NEC) and if there are any differences between the patients with this disease in 1995-1999 versus 2006-2007.

Methods. A retrospective case-control study of necrotizing enterocolitis in newborn infants born at Rikshospitalet during 1995-1999 and 2006-2007. Controls were matched according to gestational age; two controls per case. The two time-groups were also investigated against each other. Descriptive analyses with Mann-Whitney and Fisher's exact tests were used, as well as univariate Cox regression model for analyses of the risk factors.

Results. Some of the factors related to feeding showed statistically significant differences between the case- and control-groups. These factors were whether the patient has achieved to be 50% or 100% enterally fed or received breast milk fortifier before symptoms of NEC appeared, compared to the control-group. We also found statistically significant differences between NEC-patients in 1995-1999 versus 2006-2007 regarding factors related to feeding. There was a clear tendency to differences in the postnatal age at which for amino acids and lipids were started, with a much later start-up time for the group from 95-99. There were also significant differences in the maximumdose of amino acids, higher doses being given in the 95-99-group. In addition to the differences in factors related to feeding, we also found statistic significant differences between the group from 95-99 and the group from 06-07 in the number of patients who received antenatal steroids, the number of patients who died and the number of patients who developed IVH, with most patients with these factors in the group from 06-07. The birth weight and the minimum weight also shoved statistically significant differences, with lower weights in the group from 06-07.

Conclusions. The study is too small to allow for unequivocal conclusions, but based on our findings regarding feeding, a reasonable question appears to be whether feeding strategies may be an important factor which can influence the development of necrotizing enterocolitis.

Innledning

Necrotiserende enterocolitt (NEC) er en av de vanligste gastrointestinale akutttilstandene hos nyfødte, særlig premature, barn. Nekrotiserende vil si at deler av tarmen får for lite blodtilførsel og nekrotiserer – dør. Enterocolitt forteller at lokalisasjonen er i tynntarmen (entero) og tykktarmen (colon) og at tilstanden arter seg som en betennelse; endelsen –itt¹. På tross av at det er en av de vanligste gastrointestinale akutttilstander hos nyfødte, er tilstanden likevel forholdsvis sjelden. Tall fra USA viser at 0,7/1000 levende fødte rammes². Men det er høyere forekomst av NEC blant premature; 1-5 %² av alle premature blir rammet av sykdommen, og av tilfellene med NEC, ses over 90 % hos premature barn³. NEC er forbundet med høy morbiditet og mortalitet. Mellom 15 og 30 % av barna som rammes av tilstanden dør³. Blant de som overlever er det vist økt forekomst av nevrologiske utviklingsmessige forstyrrelser, spesielt de av barna som har overlevd NEC stadium II eller III og blitt behandlet kirurgisk⁴. Når tilstanden presenterer seg, avhenger av barnets gestasjonsalder. Det ser ut til å være en invers sammenheng mellom gestasjonsalder og tid til symptomdebut; jo mer prematurt et barn er, jo lengre tid tar det fra barnet blir født og til det utvikler NEC⁵. Mens det kan ta flere uker før premature barn utvikler symptomer på NEC, vil terminbarn kunne få symptomer i løpet av de første timene til dagene etter fødselen⁵. Når barn født ved termin utvikler sykdommen, er det som regel en underliggende sykdom eller medfødte anomalier som predisponerer for utvikling av sykdommen, blant annet medfødt hjertefeil^{6,3}.

NEC kan ramme hele tarmen, men hos de premature er de områdene av tarmen som oftest rammes jejunum og ileum. Hos terminbarn ser det derimot ut til at affeksjonen oftere er av colon⁷. NEC viser seg både med gastrointestinale og systemiske tegn og symptomer. Diagnosen baserer seg på klinisk mistanke, og støttes av radiologiske og laboratoriemessige funn⁵. I de tidlige fasene av sykdommen er sykdomstegnene uspesifikke. Dette gjør diagnosen utfordrende å stille, og kan være vanskelig å skille fra sepsis. Bell og medarbeidere utarbeidet i 1978 et system for klinisk gradering av NEC⁸. Retningslinjer for hvordan man skal behandle NEC baserer seg på denne inndelingen^{3,5}. Behandlingen går først og fremst ut på tarm-hvile, dvs. ingen næring gjennom tarmen. I tillegg kommer antibiotikabehandling og eventuelt ventilasjons- og sirkulasjonsbehandling. Kirurgi må vurderes, i hvert fall ved stadium III. I en systematisk oversiktsartikkel i Archives of Pediatrics i juni 2007 konkluderer Scultze et al⁴ med at de barna som har krevd kirurgisk behandling for sin NEC, er mer utsatt for nevrologiske utviklingsforstyrrelser senere i livet sammenliknet med de barna som ble

medisinsk behandlet. De finner i denne studien at generelt er barna med NEC stadium II eller høyere mer utsatt for slike utviklingsforstyrrelser, og at risikoen er økt ved kirurgisk behandling.



Figur 1⁹. Pneumatosis intestinalis ved NEC.



**Figur 2¹⁰. Deler av tarm rammet av NEC.
Det ses flekkvise områder med nekrose.**

NEC-stadier etter Bells graderingssystem⁶:

NEC stadium I = mistenkt sykdom

- Stadium IA
 - milde systemiske tegn
 - milde gastrointestinale tegn
 - ikke-spesifikke (diffus distensjon) eller normale radiologiske tegn
- Stadium IB
 - som IA, pluss blodig avføring

NEC stadium II = definitiv sykdom

- Stadium IIA
 - Mildt dårlig barn
 - milde systemiske tegn som i stadium I
 - alle gastrointestinale tegnene som i stadium I, i tillegg fravær av tarmlyder og palpasjonsømheter
 - Radiologiske funn av ileus og/eller pneumatosis intestinalis (luft i tarmveggene)(se Figur 1)
- Stadium IIB
 - Moderat dårlig barn
 - moderate systemiske tegn, som mild metabolsk acidose og mild trombocytopeni
 - alle gastrointestinale tegnene som i stadium I, i tillegg definitiv palpasjonsømheter, mulig erythem/misfarging og/eller palpabel oppfylning i nedre høyre kvadrant
 - radiologisk ses portvene-luft med/uten ascites

NEC stadium III = avansert NEC, alvorlig sykdom med risiko for progresjon og behov for kirurgisk intervensjon

- Stadium IIIA
 - alvorlig NEC med **intakt tarm**
 - alle de ovenfor nevnte tegnene til stede, i tillegg til hypotensjon, bradykardi, respirasjonssvikt, alvorlig metabolsk acidose, koagulopati og/eller neutropeni
 - abdominal-undersøkelse viser markert distensjon med tegn på generalisert peritonitt
 - radiologiske undersøkelser viser definitiv ascites
- Stadium IIIB
 - alvorlig dårlig barn med **perforert tarm**
 - kirurgi må vurderes

Sykdommens patofysiologi og årsaksforhold er fremdeles uklare, men det er flere hypoteser om ulike faktorer som kan spille inn. De viktigste kjente risikofaktorene er prematuritet og lav fødselsvekt. Her ligger og flere av hypotesene om årsaksforhold, da premature barn har flere umodne funksjoner. Blant patogenetiske forhold er det antatt at umoden tarmfunksjon i form av umoden tarmmotilitet, ufullstendig fordøyelse og absorpsjon, nedsatt barrierefunksjon i tarmen, umoden regulering av sirkulasjonsforholdene i tarmen samt abnormal bakterieflora kan spille en rolle³. I tillegg til dette er forhold som enteral ernæring, hypoksisk-iskemisk skade, proinflammatoriske cytokiner og ulike neonatale komplikasjoner antatt å kunne spille inn^{3,11}. Det er også visse holdepunkter for at det kan være en genetisk predisposisjon for å utvikle NEC¹².

En av årsaksfaktorene som man mener spiller en viktig rolle for utviklingen av NEC, er umoden tarmfunksjon hos disse barna. En viktig faktor for å fremme modning og utviklingen av tarmens funksjoner er enteral næring. Det er i flere studier reist spørsmål om hvorvidt dette gjør at tidlig oppstart av enteral ernæring er gunstig for å fremme tarmmodningen, eller om det kan føre til en økt risiko for NEC. Over 90 % av barna med NEC har fått enteral ernæring^{3,13}. Dette har gjort sitt til at flere har sett på om måten barna får næringen på kan ha betydning for risikoen for utvikling av NEC. En nylig publisert studie i *European Journal of Clinical Nutrition*¹⁴, konkluderer med at tidlig enteral ernæring ikke øker risikoen for utvikling av NEC, og peker på tilsvarende funn i studier fra McClure (2001), Davey et al. (1994) og Flidel-Rimon et al (2004). Enteral ernæring forbedrer funksjonen til fordøyelsesenzymer, fremmer aktiviteten til fordøyelseshormoner og øker blodstrømmen og motiliteten i tarmen hos premature barn¹⁴. I motsetning til denne studien trekker Pietz et al frem betydningen av sen enteral ernæring for å beskytte for utviklingen av NEC¹⁵. Dette viser noe av den uklarheten som ligger rundt forståelsen av NEC og dennes risikofaktorer.

Hvor vidt barnet får den enterale ernæringen i form av morens egen bryst-melk, bank-melk eller morsmelkserstatning (formula-milk), er i flere studier vist å ha betydning for risikoen for NEC. Det er særlig morsmelk versus morsmelkserstatning som er vist å ha sterk betydning for forekomsten. Sisk et al så i en studie i Nord-California på om betydningen av mengde morsmelk i forhold til morsmelkserstatning hadde en sammenheng med utviklingen av NEC¹⁶. De peker på tidligere funn av at 100 % morsmelk er vist å være beskyttende i forhold til NEC. Ofte er imidlertid morens egen melkeproduksjon ikke stor nok, noen steder har man ikke har tilgang på bank-melk. I slike tilfeller vil barnet få større eller mindre mengder

morsmelkserstatning i tillegg til morsmelk. I studien fant Sisk et al at det var en sammenheng mellom mengde morsmelk og utviklingen av NEC, der de som fikk en andel morsmelk i forhold til morsmelkserstatning på minst 50 % hadde 6 ganger mindre forekomst av NEC enn ved mormelksandel på under 50 %¹⁶. Dette har nok sammenheng med at morsmelk inneholder Ig-A, som vil beskytte tarmcellene mot invasive bakterier, og oligofruktose, som fremmer replikasjon av bifidobacteria og hemmer patogene bakterier⁵.

I forhold til morsmelk, er det forskjell på sammensetningen i melken fra mor til terminbarn versus premature barn. Det er blant annet sett fravær av IL-10, som nedregulerer inflammasjon, men produksjon av proinflammatoriske cytokiner i melk fra mødre til VLBW¹ med NEC¹¹. Det er også pekt på at pasteuriseringen av bank-melk gjør visse cytokiner mer ustabile, og dermed bidrar til at bank-melk ikke er like bra som morens egen melk¹¹. Norge er imidlertid et av de få landene i Europa der man ikke pasteuriserer denne melken.

Det har i det siste vært diskutert om probiotika kan brukes som en beskyttelse mot NEC. Bifidobacteria og Lactobacillus dominerer tarmens mikrobiota fra rundt 10 dager postnatalet hos et terminbarn. Disse bakteriestammene er viktige for å hindre kolonisering med patogene bakterier. Det er imidlertid lavere andel av disse hos premature barn, og spesielt påvirkes andelen negativt av morsmelkserstatning i stedet for morsmelk, da det som nevnt er faktorer som fremmer vekst av Bifidobacteria i morsmelk. Probiotika ses som en mulig forebyggende strategi for NEC, men da man foreløpig vet for lite om effekten og sikkerheten ved slik bruk, kan man ikke anbefale en slik behandling¹⁷.

Hvor raskt man skal trappe opp den enterale ernæringen er ytterligere et aspekt ved ernæring som diskuteres i forhold til risikoen for å utvikle NEC. Man finner ulike regimer på nyfødtafdelinger rundt om, og hvorvidt rask eller langsom opptrapping av enteral ernæring er best, foreligger det til nå for små studier på. I en systematisk oversiktsartikkel fra Cochrane ser de på studier i forhold til rask versus sakte opptrapping av enteral ernæring og betydningen av dette som årsaksmoment til NEC. Man oppsummerer der med at det i studiene de har tatt for seg, virker å være noe evidens for at det er fordeler med en raskere opptrapping i forhold til risikoen for NEC, men det er behov for større multisenter-undersøkelser med sammenligning av opptrappingshastigheten for å kunne avgjøre dette ordentlig¹⁸.

¹ VLBW = very low birth weight; fødselsvekt < 1500 g

NEC må skilles fra spontan intestinal perforasjon (SIP), som er en annen tilstand med et annet klinisk sykdomsbilde. SIP er en multifaktoriell tilstand som ses hos de skjøre barna med ekstremt lav fødselsvekt (ELBW); <1000g. Barn med SIP utvikler tilstanden tidligere; 7-10 dager etter fødselen, og har ofte en blåaktig farge på magen¹⁹. Ved radiologisk undersøkelse vil man se fravær av pneumatosis intestinalis, og det kan være luftfri abdomen¹⁹.

Premature barn er utsatt for en rekke komplikasjoner som følge av at de er født før kroppen er fullt modnet. Det er særlig slike forhold i kroppen som modnes helt mot slutten av fosterperioden, som vil kunne rammes når et barn fødes for tidlig. Jo mer prematurt et barn er, jo flere funksjoner/organer i kroppen vil være umodne. Blant de umodne funksjonene man ser hos premature, er lungenes surfaktantproduksjon. Dette er en årsak til at man ofte gir tilskudd av antenatale steroider til mødre hvor det er risiko eller sannsynlighet for prematur fødsel. Steroidene bidrar til å øke surfaktantproduksjonen i tillegg til at de fører til en generell aksellerasjon av modningsprosessen hos de premature barna. Derfor kan de også være assosiert med nedsatt risiko for de alvorlige tilfellene av intraventrikulær blødning (IVH) og periventrikulær leukomalaci (PVL)²⁰. Det er usikkert om slike steroider vil kunne ha betydning for utviklingen av NEC.

I fosterperioden får barnet sin oksygen- og næringstilførsel fra moren via morkaken. Av dette forstår man at forhold som kompliserer eller vanskeliggjør denne overførselen, vil kunne gi ugunstige forhold for fosteret. Det kan være forhold hos moren, som gjennom den nære tilknytningen til fosteret også vil påvirke dette. Slike forhold kan være underernæring hos mor, for eksempel i form av spiseforstyrrelse. Det kan være maternell hypoksi i form av cyanotisk hjertesykdom eller kronisk respirasjonssykdom. Eller det kan være bruk av røyk, alkohol eller andre stoffer. For eksempel vil sigarettbruk føre til nedsatt mengde oksygen til fosteret. I tillegg til forhold hos moren, vil forhold som påvirker overførselen fra mor til foster gjennom placenta kunne gi ugunstige forhold for fosteret. Det kan dreie seg om nedsatt perfusjon; enten utero-placentalt eller føto-placentalt. Det vanligste er utero-placentalt, og det kan man blant annet se hvis mor har diabetes, ved flerlinger og ved inadekvat trofoblastinvasjon²¹. Alle disse forholdene vil føre til ugunstige vekstforhold for fosteret, og kan føre til intrauterin vekstretardasjon.

Hos 30-40 % av barn født før termin, har det skjedd en for tidlig ruptur av fosterhinnen; PPRM (premature prolonged rupture of the membranes)²². Man kan stille seg spørsmålet om dette kan være en bidragende risikofaktor for utvikling av NEC.

En del gravide opplever infeksjoner i løpet av svangerskapet. I tillegg er det en del som utvikler svangerskapsforgiftning – preeklampsi, og HELLP-syndrom. Både infeksjoner før og etter fødselen vil kunne affisere barnet negativt.

Når barnet ligger i mors mage, foregår som nevnt oksygenutvekslingen gjennom placenta. Først etter fødselen når trykket i lungene synker, begynner barnet å puste med lungene, og gjennom denne måten skaffe til veie oksygen og kvitte seg med karbondioksid. På grunn av det høye trykket i lungekretsløpet i fosterperioden, vil det meste av blodet fra høyre hjertekammer gå gjennom ductus arteriosus til aorta. Ductus arteriosus vil normalt lukke seg etter fødselen når barnet begynner å puste, men det er et komplekst samspill av faktorer som fører til lukking av kanalen. Noen faktorer fremmer konstriksjon av kanalen, andre motvirker det. Hos en del premature barn lukker ikke kanalen seg som normalt. Hos disse barna synes prostaglandiner å være den viktigste årsaken til at kanalen forblir åpen²³. De eneste medikamentene som for tiden er godkjent for behandling av persisterende ductus arteriosus (PDA), er hemmere av prostaglandinproduksjonen, som Indometacin og Ibuprofen²³. Slike hemmere av prostaglandinproduksjonen vil også påvirke prostaglandinproduksjonen andre steder i kroppen enn bare i ductus. I tarmen er prostaglandiner viktige for tarmens barrierefunksjon. Det er sett en sammenheng mellom Indometacin og spontan perforasjon av tarmen (SIP)³. Det er usikkert om dette kan spille en rolle også for utvikling av NEC. Man kunne tenke seg det kunne være en risikofaktor via for eksempel konstriksjon av de mesenteriale blodårene. Imidlertid fant man i en studie fra Israel i 2004, ingen signifikant økt risiko for NEC ved Indometacin-behandling²⁴.

Som beskrevet er fremdeles mye av patofysiologien rundt NEC usikker, men det er en del forhold man mistenker kan bidra til sykdommen. Enkelte av faktorene som er antatt å kunne bidra, har imidlertid vist forskjellige utfall i ulike kliniske studier.

Det har de senere årene virket å være en økt forekomst av nekrotiserende enterocolitt, NEC, ved Rikshospitalet. Det er uklart hva som har ført til denne tilsynelatende økningen av antall tilfeller med NEC, og om det i det hele tatt er en reell økning. Man kan stille spørsmål ved om

økt kunnskap og bedre muligheter til å redde stadig flere premature med lav fødselsvekt ville kunne gi økt antall overlevende premature og at dette i seg selv ville kunne forklare et økt antall tilfeller av NEC. Tall for sykkeligheten hos de premature (CRIB-score) tyder imidlertid ikke på at det har vært en stor økning av sykkeligheten i disse årene. Man må derfor spørre om det er en reell økning i antallet NEC-tilfeller, eller om det bare er noe man får inntrykk av. Mine veiledere har fremmet hypoteser om at endret ernæringsregime kan ha noe å si for det de ser som en økning i antallet med NEC. Man har ønsket å se på forhold som kunne tenke seg å forklare den tilsynelatende økte forekomsten av NEC ved Rikshospitalet de senere årene.

Jeg har i denne studien forsøkt å se på faktorer som kan tenkes å være risikofaktorer for utvikling av NEC. Disse faktorene har jeg sett på i forhold til NEC-tilfeller ved Rikshospitalet. Jeg har særlig fokusert på forhold som passer med noen av de etablerte hypotesene omkring årsaksforhold for NEC. I tillegg har jeg forsøkt å se om jeg kunne finne noen nye mulige forklaringsmodeller for den antatte økningen av NEC ved Rikshospitalet i de senere år.

Metode

Vi søkte høsten 2007 personvernombudet ved Rikshospitalet om godkjenning av prosjektet. Vi mottok tilrådning til innsamling og databehandling av personopplysninger til denne kvalitetsstudien 10.12.2007. Personvernombudet vurderte at den planlagte databehandlingen vi ville gjøre i studien falt inn under helsepersonellovens § 26: *Den som yter helsehjelp, kan gi opplysninger til virksomhetens ledelse når dette er nødvendig for å kunne gi helsehjelp, eller for internkontroll og kvalitetssikring av tjenesten. Opplysningene skal så langt det er mulig, gis uten individualiserende kjennetegn.*

Jeg forsøkte å sette meg godt inn i forhold som det ville være viktig å kjenne til i forhold til studien. Jeg leste om normalfysiologien ved svangerskap og fødsel, og forhold som er særlig påvirket hos de premature barna i aktuelle fagbøker. Gjennom søk i Pubmed og Cochrane på ”necrotizing enterocolitis” søkte jeg opp artikler fra en del studier som er gjort vedrørende forhold rundt NEC, og forsøkte å sette meg godt inn i hva som har kommet fram i ulike studier på dette området tidligere. Jeg leste også artikler om NEC fra tidsskrifter som jeg fikk av mine veiledere. Jeg fokuserte først og fremst på studier i forhold til risikofaktorer og patofysiologien bak utviklingen av NEC, da dette er hovedessensen i min studie. For å forsøke å forstå enda mer av sykdommen, leste jeg også en artikkel om utfall av behandling av premature med NEC. Gjennom å sette meg inn i normalfysiologien, patofysiologien og tidligere studier og artikler på området, fikk jeg innblikk i hypoteser om årsaksforhold, samt resultater som har kommet ut av ulike kliniske studier om NEC.

Studiedesign

Studien ble foretatt som en case-control-studie, hvor caser var nyfødte med NEC fra to perioder. Den ene perioden tok for seg årene 1995-1999, den andre perioden tok for seg årene 2006 og 2007. Casene fra begge periodene ble samlet i en stor gruppe som var case-gruppen. Kontroller ble funnet ved å ”matche” på gestasjonsalder, og vi matchet to til en, dvs. to kontroller per case. Den ene kontrollen ble funnet innen tidsrommet casen ble født og to uker frem i tid, den andre kontrollen ved å gå tilsvarende bakover i tid. Hvis man ikke fant noen ”matchende” kontrollpasient innen de første to ukene fra casepasientens fødselsdag, ble søket utvidet med to uker i annenhver retning fra casepasientens fødselsdag inntil man hadde funnet to kontrollpasienter.

Den variabelen man velger å matche på i forhold til å finne kontrollpasienter, kan man ikke måle effekten av i ettertid. Vi har derfor valgt å matche på gestasjonsalder, da dette er en av de relativt sikre risikofaktorene for å få NEC. Risikoen øker inverst med gestasjonsalderen. Ved kun å matche på denne ene variabelen, og ikke i tillegg matche på for eksempel vekt og kjønn, kan vi se på effektene av disse variablene og om de ser ut til å ha noen betydning for risikoen for å få NEC.

I studien ønsket vi også å sammenligne pasienter fra to forskjellige årsperioder. Det er bakgrunnen for utvalget av pasienter fra de to tidsperiodene 1995-1999 og 2006-2007.

Utvalget av pasienter

I utvalget av caser og kontroller i denne studien måtte det gjøres noen begrensninger. Da vi var interessert i å se på risikofaktorer for å få NEC, var vi avhengige av å kunne måle de ulike faktorene og ha kontroll på om og hvordan disse faktorene hadde vært for den enkelte pasient. I tillegg var det viktig å forsøke å unngå for mange konfunderende faktorer så langt man hadde mulighet til å kontrollere disse. Av den grunn kunne vi i studien bare inkludere pasienter som var født på Rikshospitalet og fikk NEC i løpet av sitt første opphold. Pasienter født andre steder som ble overflyttet Rikshospitalet når de fikk sykdommen NEC, ville vi ikke kunne inkludere, da vi ikke vet hva som har skjedd med disse pasientene i forhold til behandling o.l. ved det sykehuset de kommer fra. Slik informasjon har vi ikke tilgang til. I tillegg til at pasienten måtte være født ved Rikshospitalet, kunne vi kun inkludere pasienter som fikk NEC i løpet av sitt første opphold. Begrunnelsen blir som ved født på annet sykehus; at vi ikke har kontroll på forhold/faktorer som pasienten har blitt ”utsatt for” f.eks. hjemme. På samme måte som det var viktig at casepasientene var født på Rikshospitalet og fikk NEC i sitt første opphold, var dette også viktig for kontrollpasientene. Dette for å kunne undersøke om ulike faktorer er risikofaktorer. Kontrollpasientene måtte altså være født på Rikshospitalet og man så på deres første opphold.

I utgangspunktet hadde vi tenkt å bruke to tidsperioder, hver på to år. Vi foreslo først en gruppe fra 1996 og 1997 og en annen gruppe fra 2006 og 2007. På bakgrunn av hypotesene om endring i ernæringsregime som en mulig viktig faktor, samt om det er en reell endring i forekomst av NEC, var det ønskelig å velge to tidsperioder med noe tidsavstand. Under søket av pasienter, fant vi imidlertid ut at det ikke var mulig å gjøre det på denne måten. I forhold til

begrensningene i hvem som kunne inkluderes i studien, ville vi ved denne første tenkte gruppeinndelingen kun få én pasient i gruppen fra 96-97. Gruppen 06-07 så det imidlertid ut som at kunne bli en akseptabel størrelse på for å kunne utføre studien. Vi valgte av den grunn å utvide gruppen fra 90-tallet til å inkludere pasienter fra 1995-1999. Fordelingen av de inkluderte og ekskluderte pasienter til studien vises i tabell 1.

Variabler

Gjennom mitt bakgrunnsarbeid med å sette meg inn i forholdene for den aktuelle normal- og patofysiologien, samt lese artikler vedrørende studier om årsaksforhold/risikoforhold for NEC, fikk jeg dannet meg et bilde av hva slags hypoteser som til nå er lansert om mulige risikoforhold for sykdommen. Ved hjelp av dette og nyttig informasjon om klinisk erfaring og kunnskap fra mine veiledere kom vi fram til hvilke variabler som skulle tas med i studien. I utvalget la vi vekt på å forsøke å få med variabler som man har hypoteser om at kan spille en risiko for NEC, samt at det skulle være praktisk mulig å få tak i informasjon om denne variabelen. Vi diskuterte også hvordan de ulike variablene burde registreres, bl.a. hva slags mål som skulle brukes på enkelte av variablene.

Registrering av variabler

Til registrering av variablene fikk vi hjelp av Ishtiaq Khushi som laget en Access-database. Informasjon om de enkelte variablene ble funnet ved å lete i journalene til de inkluderte pasientene. For pasientene fra 1995-1999 betydde dette å lete i papirjournaler, mens det for pasientene fra 2006-2007 innebar lesing/søk i de elektroniske/skannede journalene.

For noen av variablene har verdien av variabelen måttet beregnes, slik at denne kom ut med det målet vi ville bruke. Dette gjelder særlig innenfor ernæringsområdet, der det bl.a. har blitt brukt to forskjellige ”løsninger” for aminosyrer; Vaminolac og Pedamix. Disse løsningene inneholder varierende andel aminosyrer i tillegg til andre ting, og det var derfor nødvendig å gjøre utregninger for å få tak i mengden rene aminosyrer, som vi var interessert i. Det samme gjelder for lipider, der man kan gi ulik konsentrasjon av lipider. Slike beregninger var viktige i forhold til beregning av maxdosering og når denne var gitt.

Både i forhold til ernæringen og i forhold til symptomstart for NEC var vi interessert i pasientens vekt. Det var imidlertid ikke alltid vekten var oppgitt for den aktuelle dagen. Måten vi løste dette på, var å bruke pasientens siste oppgitte vekt før den aktuelle hendelsen.

Enkelte variabler omhandlet forhold som fant sted i etterkant av hendelsen NEC, og vil derfor ikke kunne analyseres med tanke på risikoforhold for sykdommen. Men flere slike variabler bidro til enklere registrering av andre variabler, og mer sikkerhet i de variablene som ble registrert. Blant annet bidro informasjonen om behandlingen av NEC-tilfellene til at det ved uklarhet om NEC-symptomstart, ble benyttet tidspunktet for start av den medisinske behandlingen. Videre ga informasjon om funnene ved den kirurgiske behandlingen av NEC til at vi kunne differensiere NEC fra SIP og også avklare om noen pasienter hadde fått feil diagnose. Dette gjorde at eventuelle feildiagnostiserte pasienter ville bli oppdaget.

Selv om det ikke sier noe om risikoforholdene for NEC, vil de ulike variablene likevel være interessante med tanke på sammenligning av om det er forskjeller mellom de ulike gruppene; både caser vs. kontroller, og årsgruppene 95-99 vs. 06-07.

Behandling av innhentede data

De registrerte variablene i Access-databasefilen ble overført til en Excel-fil som deretter ble innhentet i SPSS versjon 16. Jeg fikk hjelp og veiledning av Jo Røislien ved Institutt for Biostatistikk til hvordan jeg kunne bruke programmet til dataene i denne studien, samt hvordan analysene burde foretas. I tillegg lærte jeg en del om begrensningene til den statistiske analysen av så små utvalg som i studien her, samt begrensningene til de ulike statistiske testene i forhold til slike små utvalg, og hvilke alternative tester man da heller burde benytte.

I det innhentede materialet var det flere alternativer til hvordan man kunne studere dataene. Det er en stor case-gruppe og en stor kontroll-gruppe, men det er samtidig caser fra to perioder og tilsvarende med kontroller.

En deskriptiv analyse av de ulike innsamlete faktorene ble foretatt ved hjelp av deskriptiv analyse-funksjonen i SPSS, krysstabeller, box-plots og de statistiske testene Mann-Whitney og Fisher's exact test. Den deskriptive analysen sier ikke noe om hvorvidt hendelsen har

inntruffet før eller etter NEC, men kun om den har inntruffet i løpet av oppholdet eller ikke, og om det der er noen forskjell mellom gruppene man sammenligner. Det ble foretatt én deskriptiv analyse av den totale case-gruppen vs. den totale kontroll-gruppen, og én av gruppen pasienter fra 95-99 vs. gruppen fra 06-07. På bakgrunn av mine veilederes hypoteser om endret ernæringsregime som en mulig viktig faktor, ble den deskriptive analysen av ernæringsvariablene mellom årsgruppene foretatt på to måter. Vi foretok én deskriptiv analyse av ernæringsvariablene hvor alle pasientene fra de to årsgruppene var inkludert. I tillegg foretok vi en deskriptiv analyse av disse variablene hvor vi kun inkluderte pasienter med NEC fra de to årsgruppene.

For å kunne teste om en faktor kan tenkes å være en risikofaktor for en hendelse, må denne faktoren inntreffe før hendelsen. Videre må man kunne teste faktoren opp mot en kontrollgruppe hvor den aktuelle hendelsen ikke har inntruffet. Hendelsen vi ønsket å se på risikofaktorer i forhold til, var i dette tilfellet NEC. For casepasientene ble derfor NEC-symptomstart et naturlig endepunkt. Problemet ved testing av risikofaktorer for en hendelse, er at man må teste det opp mot noe. Vi hadde en kontrollgruppe som vi kunne teste opp mot, men spørsmålet ble hva slags endepunkt som ble riktig å bruke. Etter forslag om å bruke den totale liggetiden som endepunkt for kontrollpasientene, ble dette grundig diskutert med flere statistikere ved Institutt for Biostatistikk. Konklusjonen ble at dette lot seg gjøre.

For å analysere de ulike faktorene med tanke på risiko for utvikling av NEC, ble dermed endepunkt for casene satt som liggetid frem til NEC, mens det for kontrollene ble satt som den totale liggetiden ved det første oppholdet. Den statistiske metoden som ble benyttet var Cox univariat regresjonsanalyse. Ved hjelp av denne analysen, ble ulike faktorer testet i forhold til om de kunne være prediktorer, risikofaktorer, for NEC. Man testet da om prediktorene hadde forekommet før NEC-symptomstart hos case-pasientene opp mot om prediktorene hadde forekommet noen gang hos kontrollpasientene. I risikoanalysen analyserte vi den totale case-gruppen opp mot den totale kontroll-gruppen.

Resultater

Innleggelser nyfødt intensiv

Antall innleggelser og antall innlagte pasienter med NEC på nyfødt intensivavdelingen ved Rikshospitalet vises i tabell 2.

Deskriptiv analyse case vs. kontroll

Studiegruppen besto av totalt 10 casepasienter og 20 kontrollpasienter. Den deskriptive analysen av casene vs. kontrollene viser for kategoriske variabler om de har inntruffet eller ikke, og for kontinuerlige variabler vises gjennomsnittet. Dette vises for hver av de to gruppene; case og kontroll. I denne analysen er det ikke gjort noen forskjell på om den enkelte variabel har inntruffet før eller etter NEC, her ser man på hele pasientforløpet. P-verdien som kommer frem i denne analysen sammenligner gruppene og forteller om det er noen forskjell mellom case- og kontrollgruppen. Når det gjelder de kategoriske variablene, viser p-verdien om det er noen forskjell mellom gruppene i forhold til om variabelen har inntruffet eller ikke. I forhold til kontinuerlige variabler, viser p-verdien om det er noen forskjell mellom gjennomsnittene av variablene i de to gruppene.

Det er få statistisk signifikante forskjeller mellom disse to gruppene (tabell 3). Der vi har dette, er i forhold til pressorbehandling, percutan CVK samt insulin.

To ting å trekke frem, er at det er ikke er noen forskjell mellom gruppene i tiden for vannavgang før fødsel, men at det her også er begrenset hvor mange pasienter det var slik opplysning hos. I tillegg var det blant kontrollene 3 pasienter som på noe tidspunkt utviklet symptomer som ga mistanke om NEC, uten at de fikk diagnosen.

Risikoanalyse case vs. kontroll

I risikoanalysen (tabell 4) vurderes om en variabel kan sies å være en prediktor for NEC. Her har vi sett på andelen av NEC-pasienter med den enkelte prediktoren før symptomstart på NEC i forhold til andelen kontrollpasienter med variabelen. Det er få statistisk signifikante funn i analysen av variabler som prediktorer for NEC. Der vi har slike funn, er hovedsakelig i forhold til ernæringen. Det gjelder ernæringsforsterkning, 50 % enteralt ernært, 100 % enteralt ernært og 50 eller 100% enteralt ernært i tillegg til om pasienten har tatt igjen sin fødselsvekt. Prediktoren 50 % enteralt ernært (50% FEE) betyr om pasienten har oppnådd å bli 50 %

enteralt ernært før utvikling av NEC-symptomer. Tilsvarende betyr 100 % enteralt ernært (100% FEE) om pasienten har oppnådd å bli fullt enteralt ernært før utvikling av symptomer på NEC.

Prediktoren 50 % eller 100% FEE inkluderer alle NEC-pasientene som oppnådde å bli 50 eller 100 % enteralt ernært før de utviklet symptomer på NEC, samt alle kontrollpasientene som oppnådde dette noen gang. Denne variabelen får med de av pasientene som kun nådde 50 % FEE i tillegg til de som med én gang nådde 100 % FEE før symptomer på NEC.

Deskriptiv analyse av årsgruppene 95-99 vs. 06-07

I den deskriptive analysen av de to årsgruppene i forhold til hverandre (95-99 vs. 06-07), skilte vi ikke på om den enkelte variabel hadde inntruffet før eller etter symptomstart på NEC. Vi så på hele pasientforløpet og om det var noen forskjell mellom årsgruppene. I forhold til de kategoriske variablene, vises her om de inntraff eller ikke, og for kontinuerlige variabler vises gjennomsnittet av variabelen.

Ved denne analysen, ble det funnet klare forskjeller på enkelte variabler. Gestasjonsalderen var vårt matchingkriterium, men ble tatt med i den deskriptive analysen av årsgruppene for å vise fordelingen basert på årene. De variablene som kommer ut med statistisk signifikante forskjeller er gestasjonsalder, fødselsvekt, antall som døde, om det ble gitt antenatale steroider, tiden fra vannavgang til fødsel samt minimumsvekt (tabell 5). I tillegg er det flere statistisk signifikante forskjeller innen ernæringsområdet; det gjelder om det er gitt lipider, postnatal alder for oppstart av henholdsvis aminosyrer og lipider samt maxdosen av aminosyrer som har vært gitt (tabell 6). Resultatene viser at man i gruppen 95-99 startet med både aminosyrer og lipider senere enn man gjorde i gruppen 06-07 og maxdosen med aminosyrer var høyere i gruppen 95-99 enn i 06-07-gruppen. Figur 3 og 4 viser den postnatale alderen i dager for oppstarten av aminosyrer og lipider. Selv om det ikke er statistisk signifikant, virker det å være en sterk tendens til at alderen for maxdosering av lipider var lavere i årsgruppen 06-07.

På bakgrunn av hypotesene om endret ernæringsregime som en mulig viktig forskjell mellom årsgruppene, ble variablene innen dette området også analysert i forhold til kun NEC-

pasientene i de to årsgruppene (tabell 7). Det er statistisk signifikante forskjeller mellom NEC-pasientene i 95-99 vs. 06-07 for variablene postnatal alder i dager for oppstart av henholdsvis aminosyrer og lipider, samt maxdosen av aminosyrer som har vært gitt. Resultatene viser også her at man i gruppen 95-99 startet senere med lipider og aminosyrer enn i 06-07 og at maxdosen av aminosyrer var høyere i 95-99-gruppen.

Diskusjon

Studien vår viser statistisk signifikante forskjeller mellom case- og kontrollgruppen i forhold til pressorbehandling, perkutan CVK og om pasienten har fått insulin i den deskriptive analysen. Risikoanalysen viser imidlertid ikke at disse variablene er statistisk signifikante risikofaktorer for NEC. Dette kan vise at pasienter med NEC har større behov for behandling med perkutan CVK, pressor og insulin enn pasienter uten NEC.

Den deskriptive analysen av årsgruppene i forhold til hverandre, viser forskjeller på flere variabler relatert til ernæring, samt vekt, om pasienten døde, antenatale steroider og vannavgangstid før fødsel.

Risikoanalysen viser statistisk signifikante forskjeller på variabler knyttet til ernæring. Det gjelder om pasienten henholdsvis har tatt igjen fødselsvekten, fått ernæringsforsterkning og blitt 50 % eller 100 % enteralt ernært.

I følge veilederne har det vært en økning i NEC-tilfeller ved Rikshospitalet de senere årene. Tallene fra antall innleggelser, og antallet NEC-pasienter, ved nyfødt intensiv ved Rikshospitalet, kan tyde på at det har vært en liten økning i antallet pasienter med NEC. Om man ser tallene fra alle årene, virker det å kunne være en liten forskjell før og etter 1999. I tillegg virker det å være en del flere NEC-pasienter de siste to årene (06-07). Det er imidlertid små tall, så det er nok ingen statistisk signifikant forskjell, men det er en tendens.

Veilederne hadde selv noen forhåndshypoteser om at en av årsakene til den antatte økningen kunne være endret ernæringsregime. I studien er det faktisk ernæringsområdet som er det området som skiller seg ut hvor det virker å være noe å finne. Vi ser særlig en forskjell i flere av ernæringsvariablene mellom gruppen 95-99 og gruppen 06-07.

Vi ser bl.a. at alderen for start av aminosyrer og lipider er betraktelig forskjellig mellom de to periodene, og at det her er en statistisk signifikant forskjell. Det er også en klar forskjell i maxdoseringen av aminosyrer som har vært gitt. Disse forskjellene bekrefter at det har vært en klar endring i ernæringsregime fra den første til den siste årsgruppen. Mens man på 90-tallet ventet til barnet var flere dager før man startet med aminosyrer og lipider, ble dette i 06-07 gitt i løpet av de første par levedøgn. Alderen for maxdosering av aminosyrer og lipider er ikke statistisk signifikant forskjellig mellom de to periodene, enten man ser på alle pasientene eller kun NEC-pasientene. Det kan likevel virke å være en tendens til at alderen er høyere i gruppen fra 90-tallet. Funnene viser at man i 06-07 ga aminosyrer og lipider tidligere og at man nådde maxdoseringen ved en tidligere levealder. Dette kan muligens bidra til økt risiko for NEC.

Mellom casegruppen og kontrollgruppen virker det ikke å være like klare funn på ernæringen i forhold til aminosyrer og lipider. Imidlertid viser det seg at prediktorene om enteral ernæring er statistisk signifikante som risikofaktorer for NEC i denne studien. Både 50 % enteralt ernært og fullt enteralt ernært kommer i denne studien ut som signifikante risikofaktorer, også om man slår disse sammen og ser på enten 50% eller 100% enteralt ernært. Dette kan bygge opp om kunnskapen fra litteraturen om at 90 % av NEC-pasienter har vært enteralt ernært, og studien til Pietz et al¹⁵ om at sen oppstart av enteral ernæring beskytter mot NEC.

Ernæringsforsterkning kommer også ut som en statistisk signifikant risikofaktor i studien. Dette er noe som kan henge sammen med funnene av enteral ernæring som risikoforhold.

Fødselsvekten er ikke signifikant lavere hos casepasientene i vår studie. Dette kan forklares av det begrensede antallet pasienter i studien, eller at det ikke nødvendigvis er en sterk risikofaktor for sykdommen. Fødselsvekten kommer imidlertid ut å være statistisk signifikant forskjellig mellom de to årsgruppene (95-99 vs. 06-07). Det er en klar tendens til at fødselsvekten er lavere i den nyeste årsgruppen. Minimumsvekten er også statistisk signifikant lavere i den nyeste årsgruppen. Dette henger nok sammen med den nevnte forskjellen i fødselsvekt.

Det er kjent at man av naturlige årsaker går ned noe i vekt etter fødselen, for deretter å gå opp. Variabelen *tatt igjen fødselsvekten* undersøker når pasienten har tatt igjen fødselsvekten sin i forhold til NEC-symptomstart. I forhold til kontrollpasientene er denne variabelen statistisk signifikant som risikofaktor for NEC. Dette kan henge sammen med de statistisk signifikante

funnene av enteral ernæring og ernæringsforsterkning, og således være faktorer som sammen peker i retning av funnene i studien til Pietz et al¹⁵. Det er imidlertid mulig at mange av kontrollpasientene skrives ut før de når fødselsvekten igjen, og dermed vil trekke analysen av denne variabelen ned.

Noen forskjell på de to melketypene morsmelk og bankmelk lot seg ikke påvise i studien, da det ikke alltid er like konsekvent oppført om det er det ene eller andre i forordningstabellene i journalen. Dette har likevel ikke så stor klinisk relevans i studien da man, som nevnt, i Norge ikke pasteuriserer bankmelken.

Vi ser at omtrent halvparten av pasientene i både NEC-populasjonen og i kontrollgruppen utviklet PDA. Det var altså ingen forskjell mellom gruppene, men det viser at PDA er en relativt vanlig diagnose hos premature barn, og har sin naturlige forklaring i prematuriteten. Ingen av NEC-pasientene ble behandlet for sin PDA før symptomstart på NEC. Spørsmålet om Indomethacin som mulig risikofaktor for utvikling av NEC, slik det synes å være det for SIP³, kunne derfor ikke undersøkes i vårt materiale.

Surfactant har blitt gitt til 8 (80%) av NEC-pasientene i studien og 14 (70%) av kontrollpasientene. Alle NEC-pasientene hadde fått dette før symptomstart på NEC, og statistisk kommer det ikke fram som noen risikofaktor om man hadde fått surfactant eller ikke i forhold til utviklingen av NEC.

Vi fant ikke noen sammenheng mellom verken svangerskapsinfeksjoner og -komplikasjoner, eller vannavgangstid og NEC. Imidlertid kom tiden for vannavgang før fødselen ut som en statistisk signifikant forskjell når man så på det totale pasientmaterialet fordelt på årsgruppene. Det er viktig å ta med i betraktningen at tidspunktet for vannavgang ikke var notert i alle journalene. Antallet med svangerskapsinfeksjoner og – komplikasjoner var relativt beskjedent i studien. Det blir derfor vanskelig å si noe om disse forholdene som risiko for senere utvikling av NEC.

Fem (50%) av NEC-pasientene døde, mens fire (20%) av kontroll-pasientene led samme skjebne. Denne tilsynelatende forskjellen er ikke statistisk signifikant, men viser i hvert fall hvor alvorlig sykdommen nekrotiserende enterocolitt kan være. Det er imidlertid en statistisk signifikant forskjell mellom hvor mange som døde i årsgruppen 95-99 vs. 06-07.

På tross av at NEC er en av de vanligste akutte gastrointestinale tilstandene hos nyfødte, særlig premature barn, er det totale antallet pasienter med denne tilstanden i Norge årlig ikke så veldig stort. Antallet pasienter i vår studie er relativt lavt, og derfor blir teststyrken i våre sammenligninger begrenset. På bakgrunn av dette kan vi ikke trekke noen store konklusjoner av funnene i denne studien. Problemet i forhold til pasienter i studien er, som tidligere beskrevet, at vi for å se på risikoforholdene for NEC bare kunne inkludere NEC-pasienter som hadde blitt født på Rikshospitalet og hadde fått NEC i sitt første opphold der. Dette er med på å redusere det allerede begrensede antallet pasienter med denne tilstanden ytterligere. For å få et bedre sammenligningsgrunnlag valgte vi å bruke to kontrollpasienter per casepasient.

Mange av pasientene som utvikler NEC på sykehus andre steder i Helse Sør-Øst, blir overflyttet til Rikshospitalet til kirurgisk behandling. Det kan derfor tenkes at en mulighet til økning i antallet NEC-pasienter på Rikshospitalet kan skyldes forhold og faktorer ved sykehuset pasienten kommer fra.

En problemstilling som også dukket opp, og indirekte kan være med på å påvirke studien, er at det ikke var mulig å finne journalene til alle pasientene. Noen pasienter måtte derfor ekskluderes. Det gjaldt én casepasient og to kontrollpasienter. Dette var en casepasient fra 1997, altså den første gruppen i studien, hvor det i utgangspunktet var få pasienter. Hvis denne NEC-pasientens sykehistorie inneholdt momenter som gikk i samme retning som andre tilsynelatende trender i studien, kan eksklusjonen av denne pasienten bidra til å svekke analysene.

I arbeidet med studien har det vært gjentatte diskusjoner rundt hva slags analyse man skulle benytte i forhold til risiko for NEC. Valget falt til slutt på Cox regresjonsanalyse. I etterkant av analysen, påpekte imidlertid Jo Røislien at det nok kunne vært mer hensiktsmessig å benytte en annen statistisk analyse enn Cox regresjonsanalyse. Tidsbegrensning gjorde imidlertid ikke dette mulig.

Målet ved studien har ikke vært å fremsette store konklusjoner om risikofaktorer til NEC og forklaring av utviklingen av NEC-tilfeller ved Rikshospitalet. Men det hadde vært interessant å se om man kunne finne noe på enkelte områder som kunne være med på å støtte opp om hypoteser om årsaksforhold og risikofaktorer for NEC.

Årsaksforholdene og patofysiologien til necrotiserende enterocolitt synes komplekse, og det er begrenset hva en såpass liten studie som vår kan finne ut. Studien har noen funn som kan finne støtte i tidligere lanserte hypoteser om risikoforhold. Det er imidlertid mange av hypotesene som ikke gir seg utslag i vår studie. Problemet med å studere risikoforholdene for en sykdom som NEC i Norge, er det relativt beskjedne antallet sykdomstilfeller. Imidlertid vil oppmerksomhet på, og kartlegging av antatte risikofaktorer fra større utenlandske studier kanskje kunne være med på å øke kunnskapen om og forebyggingen av denne alvorlige sykdommen blant nyfødte i Norge.

Tabeller

Inkluderte og ekskluderte pasienter i studien;

År	Inkluderte pas.	Ekskluderte pas.	Eksklusjonsårsak
1995	0	0	
1996	0	1	Annet fødested enn RH
1997	1	2	Pas. 1; Annet fødested enn RH + NEC i 2. opphold Pas. 2; Journal ikke funnet
1998	0	0	
1999	2	3	Alle; Annet fødested enn RH
2006	3	4	Alle; Annet fødested enn RH
2007	4	3	Pas. 1; NEC i 4. opphold Pas. 2 og 3; annet fødested enn RH
Totalt	10	13	

Fordelt på årsgruppene:	Inkluderte pas.	Ekskluderte pas.	Totalt:
1995-1999;	3	6	9
2006-2007;	7	7	14

Tabell 1: Tabellen viser antall inkluderte og ekskluderte pasienter for hvert av årene som er inkludert i studien. I tillegg vises eksklusjonsårsak for de ekskluderte pasientene.

Nyfødt intensiv, Rikshospitalet.

År	Antall innleggelser	Antall pas. med NEC	Andel pas. med NEC
1995	732	0	0
1996	770	1	0,001
1997	731	3	0,004
1998	787	0	0
1999	743	5	0,007
2000	699	6	0,009
2001	681	4	0,006
2002	723	2	0,003
2003	670	5	0,007
2004	748	0	0
2005	752	5	0,007
2006	717	7	0,01
2007	768	7	0,009
Total	9521	45	

Tabell 2: Tabellen viser antall innleggelser ved nyfødt intensivavdelingen ved Rikshospitalet for hvert av årene 1995-2007, samt antall innlagte pasienter med NEC disse årene.

Deskriptiv tabell case vs. kontroll:

Variabel	NEC-gruppe n=10	Kontroll-gruppe n=20	p-verdi
GA i dager	187 ¹ (162-282) ²	191 (162-282)	0,43 ³
FV i gram	771 (535-1090)	992 (490-2850)	0,52 ³
Singelton	7 [70] ⁴	12 [60]	0,70 ⁵
Døde	5 [50]	4 [20]	0,115 ⁵
Chorioamnionitt	1 [10]	2 [10]	1,0 ⁵
Preeklampsi	0 [0]	3 [15]	0,53 ⁵
HELLP	0 [0]	0 [0]	
Abruptio placentae	0 [0]	0 [0]	
Antenatale steroider	9 [90]	18 [90]	1,0 ⁵
Vannavgang før fødsel i dager	2,38 (0-8)*	1,20 (0-5)**	0,65 ³
Vaginal forløsning	7 [70]	10 [50]	0,44 ⁵
Gutt	4 [40]	10 [50]	0,71 ⁵
PDA	5 [50]	10 [50]	1,0 ⁵
IVH	5 [50]	11 [55]	1,0 ⁵
Høyeste IVH-grad (1-4)	2,6 (2-4)	2,4 (1-4)	0,64 ³
i.v. steroider	2 [20]	3 [15]	1,0 ⁵
Pressorbeh.	9 [90]	8 [40]	0,017 ⁵
Pressorbeh.x 2	5 [50]	2 [10]	0,026 ⁵
Pressorbeh. x >=3	3 [30]	1 [5]	0,095 ⁵
Surfactant	8 [80]	14 [70]	0,68 ⁵
Fototerapi	10 [100]	16 [80]	0,27 ⁵
SAG	8 [80]	12 [60]	0,42 ⁵
Antall SAG	4,8 (1-19)	2,4 (1-6)	0,49 ³
Respiratorbeh.	10 [100]	16 [80]	0,27 ⁵
Respiratorbeh. x 2	6 [60]	7 [35]	0,26 ⁵
Respiratorbeh. x >=3	1 [10]	3 [15]	1,0 ⁵
Minimumsvekt i gram	634 (435-908)	897 (428-2550)	0,29 ³
Nådd fødselsvekten igjen	8 [80]	9 [45]	0,12 ⁵
NAK	8 [80]	13 [65]	0,68 ⁵
NVK	9 [90]	17 [85]	1,0 ⁵
Percutan CVK	5 [50]	2 [10]	0,026 ⁵
Utviklet NEC-symptomer	10 [100]	3 [15]	
Fått aminosyrer	10 [100]	18 [90]	0,54 ⁵
Alder start aminosyrer i dager	1,6 (0-7)	0,9 (0-5)	0,70 ³
Alder maxdose aminosyrer i dager	15,5 (3-51)	7,8 (0-21)	0,14 ³
Maxdose aminosyrer (g/kg/døgn)	4,1 (1,1-9,7)	2,9 (0,2-8,1)	0,39 ³
Varighet aminosyrer i dager	26,1 (6-47)	15,7 (0-60)	0,058 ³
Fått lipider	10 [100]	14 [70]	0,074 ⁵
Alder start lipider i dager	3,6 (0-17)	0,9 (0-3)	0,93 ³
Alder maxdose lipider i dager	15,9 (3-60)	9,2 (2-47)	0,13 ³
Maxdose lipider (g/kg/døgn)	2,9 (2-4,5)	3,1 (1,3-4,3)	0,60 ³
Varighet lipider i dager	26,2 (3-47)	16,4 (2-57)	0,16 ³
Fått insulin	8 [80]	5 [25]	0,007 ⁵
Alder start insulin i dager	6,8 (0-26)	5,2 (2-15)	1,0 ³
Alder maxdose insulin i dager	7,5 (1-26)	8,4 (3-15)	0,55 ³
Maxdose insulin (IE/kg/time)	0,3 (0,03-0,9)	0,2 (0,1-0,3)	0,87 ³
Fått bankmelk/morsmelk	10 [100]	19 [95]	1,0 ⁵
Alder start bankmelk/morsmelk	0,1 (0-1)	0,26 (0-2)	0,62 ³
Nådd 50%FEE	7 [70]	14 [70]	1,0 ⁵
Nådd FEE	6 [60]	14 [70]	1,0 ⁵

¹; gjennomsnitt ²;(min-max), ³; Mann-Whitney U-test, ⁴; [%], ⁵; Fisher exact test, *n=8, **n=10

Tabell 3: Tabellen viser de ulike variablene blant casene vs. kontrollene og p-verdier for om det er noen statistisk signifikant forskjell mellom gruppene.

Prediktorer for NEC:

Prediktorer	%	Univariat Cox Regresjon		
		i NEC-populasjonen med prediktoren	RR	95 % KI
Positiv blodkultur	20	4,66	0,57-38,31	0,15
Sepsis	20	4,66	0,57-38,31	0,15
PDA	50	1,05	0,28-3,98	0,94
PDA-kirurgi	0	0,03	0,00-12,64	0,26
PDA-med.beh.	0	0,02	0,00-5,69	0,18
min-vekt	100	0,05	0,00-3039,78	0,58
høyeste ivh-grad	40	2,59	0,72-9,39	0,15
i.v. Steroider	0	27,72	0,02-33917,47	0,36
Surfactant	80	1,70	0,34-8,48	0,52
tar igjen fødselsvekten	30	5,79	1,40-23,86	0,015
pressorbeh.	40	0,91	0,26-3,23	0,88
sag	30	0,5	0,11-2,35	0,38
respiratorbeh.	80	1,81	0,37-8,91	0,47
fotobeh.	100	0,04	0,00-44,16	0,36
NAK	80	0,64	0,14-3,04	0,58
NVK	90	1,04	0,13-8,34	0,97
CVK	20	0,79	0,17-0,79	0,76
aminosyrer	90	1,35	0,17-10,72	0,78
maxdose aminosyrer	60	3,11	0,87-11,17	0,08
lipider	70	2,5	0,62-10,00	0,2
maxdose lipider	60	2,74	0,75-9,94	0,13
morsmelk eller bankmelk	90	2,6	0,32-21,28	0,37
morsmelkerstatning	0	24,64	0,01-121608,57	0,46
ernæringsforsterkning	40	4,12	1,11-15,35	0,04
insulin	50	0,69	0,20-2,38	0,55
maxdose insulin	50	0,69	0,20-2,38	0,55
50 % FEE	50	4,19	1,16-15,17	0,03
100 % FEE	30	26,27	3,14-219,84	0,003
50 % eller 100 % FEE	50	8,03	1,86-34,64	0,005
flerling	30	1,21	0,31-4,71	0,78
chorioamnionitt	10	1,26	0,16-10,02	0,83
antenatale steroider	90	0,89	0,11-7,05	0,91
preeklampsi	0	25,11	0,01-74150,06	0,43
HELLP	0	0	0	0
abruptio placentae	0	0	0	0
sectio forløsning	30	1,97	0,51-7,62	0,32
gutt	40	1,62	0,45-5,80	0,46

Tabell 4: Tabellen viser mulige prediktorer for NEC. Disse er analysert i forhold til om prediktorene har forekommet hos NEC-pasientene før NEC-symptomstart i forhold til om de har forekommet hos kontrollpasientene noen gang.

Deskriptiv tabell årsgruppene totalt sett;

Variabel	År 95-99 (n=9)	År 06-07 (n=21)	p-verdi
GA i dager	224,8 ¹ (183-282) ²	174,1 (162-193)	<0,001 ³
FV i gram	1420,6 (750-2850)	703,3 (490-1080)	<0,001 ³
Singelton	4 [44,4] ⁴	15 [71,4]	0,23 ⁵
Døde	0 [0]	9 [42,9]	0,03 ⁵
Antenatale steroider	6 [66,7]	21 [100]	0,02 ⁵
Vannavgang før fødsel i dager	3,33 (0-8)*	0,92 (0-6)**	0,02 ³
Vaginal forløsning	3 [33,3]	14 [66,7]	0,12 ⁵
Gutt	4 [44,4]	10 [47,6]	1,0 ⁵
PDA	2 [22,2]	13 [61,9]	0,11 ⁵
IVH	1 [11,1]	15 [71,4]	0,004 ⁵
Høyeste IVH-grad	2 (2-2)	2,47 (1-4)	0,74 ³
Pressorbeh	5 [55,6]	12 [57,1]	1,0 ⁵
Surfactant	5 [55,6]	17 [81]	0,2 ⁵
Fototerapi	8 [88,9]	18 [85,7]	1,0 ⁵
SAG	6 [66,7]	14 [66,7]	1,0 ⁵
Antall SAG	4,5 (1-19)	2,9 (1-7)	0,52 ³
Respiratorbeh	6 [66,7]	20 [95,2]	0,07 ⁵
Minimumsvekt i gram	1236,8 (641-2550)	597,8 (428-976)	0,001 ³
Nådd fødselsvekten igjen	3 [33,3]	14 [66,7]	0,12 ⁵
Perkutan CVK	2 [22,2]	5 [23,8]	1,0 ⁵
Utviklet NEC-symptomer	3 [33,3]	10 [47,6]	0,69 ⁵
NEC	3 [33,3]	7 [33,3]	1,0 ⁵

1; gjennomsnitt, 2; (min-max), 3; Mann-Whitney U-test, 4; [%], 5; Fishers exact test, *n=6, **n=12

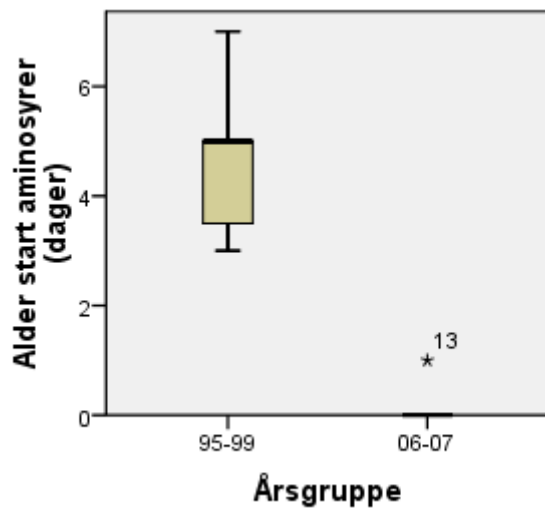
Tabell 5: Tabellen viser deskriptiv analyse av ulike variabler mellom de to årsgruppene 1995-1999 og 2006-2007 når man ser alle pasientene i disse årsgruppene under ett.

Deskriptiv tabell årsgruppene totalt sett, i forhold til ernæring;

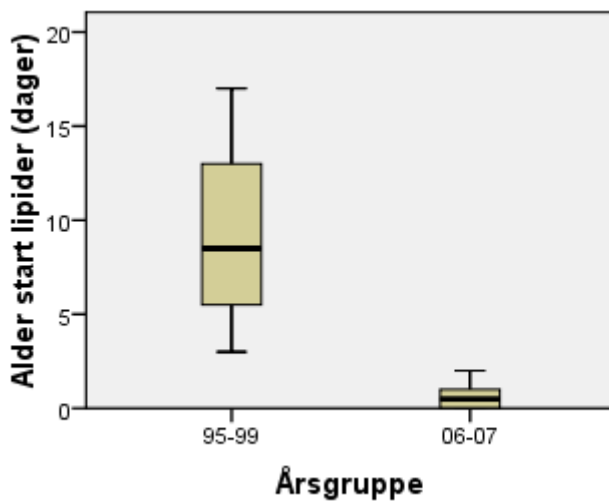
Variabel	År 95-99 (n=9)	År 06-07 (n=21)	p-verdi
Fått aminosyrer	7 [77,8] ¹	21 [100]	0,08 ²
Alder start aminosyrer i dager	4,57 ⁴ (3-7) ⁵	0,05 (0-1)	<0,001 ³
Alder maxdose aminosyrer i dager	14,57 (3-51)	9,19 (0-31)	0,50 ³
Maxdose aminosyrer (g/kg/døgn)	6,34 (1,35-9,65)	2,31 (0,17-5,36)	0,005 ³
Variget aminosyrer i dager	11,86 (0-30)	21,95 (1-60)	0,11 ³
Fått lipider	4 [44,4]	20 [95,2]	0,005 ²
Alder start lipider i dager	9,25 (3-17)	0,55 (0-2)	0,001 ³
Alder maxdose lipider i dager	24,25 (5-60)	9,55 (2-47)	0,06 ³
Maxdose lipider (g/kg/døgn)	2,81 (1,95-4,53)	3,03 (1,34-4,26)	0,64 ³
Varighet lipider i dager	21 (4-45)	20,4 (2-57)	0,73 ³
Fått insulin	2 [22,2]	11 [52,4]	0,23 ²
Alder insulin start i dager	3,5 (1-6)	6,64 (0-26)	0,77 ³
Alder maxdose av insulin i dager	3,5 (1-6)	8,64 (3-26)	0,43 ³
Maxdose insulin (IE/kg/time)	0,24 (0,16-0,31)	0,24 (0,03-0,9)	0,52 ³
Fått bankmelk/morsmelk	9 [100]	20 [95,2]	1,0 ²
Alder start bankmelk/morsmelk	0,33 (0-2)	0,15 (0-2)	0,39 ³
Fått 50%FEE	5 [55,6]	16 [76,2]	0,39 ²
Alder 50% FEE	9,8 (1-32)	10,12 (3-38)	0,34 ³
Fått FEE	4 [44,4]	16 [76,2]	0,12 ²
Alder FEE	14,75 (0-46)	20,69 (6-53)	0,28 ³
NAK	5 [55,6]	16 [76,2]	0,39 ²
Alder NAK	0 (0-0)	0,06 (0-1)	0,58 ³
NVK	7 [77,8]	19 [90,5]	0,56 ²
Alder NVK	0 (0-0)	0,05 (0-1)	0,54 ³

1; [%], 2; Fishers exact test, 3; Mann-Whitney U-test, 4; gjennomsnitt, 5; (min-max)

Tabell 6: Tabellen viser deskriptiv analyse av variabler relatert til ernæring mellom de to årsgruppene 1995-1999 og 2006-2007 når man ser alle pasientene i disse årsgruppene under ett.



Figur 3: Figuren viser postnatal alder i dager for når barnet begynte med aminosyrer. Her er alle pasientene i studien inkludert (både caser og kontroller som har hatt denne variabelen), fordelt på årsgrupper.



Figur 4: Figuren viser postnatal alder i dager for når barnet begynte med lipider. Her er alle pasientene i studien inkludert (både caser og kontroller som har hatt denne variabelen), fordelt på årsgrupper.

Deskriptiv tabell årsgruppene NEC, i forhold til ernæring;

Variabel	NEC 95-99 (n=3)	NEC 06-07 (n=7)	p-verdi
Fått aminosyrer	3 [100] ¹	7 [100]	1,0 ²
Alder start aminosyrer i dager	5,33 ³ (4-7) ⁴	0,00 (0-0)	0,003 ²
Alder maxdose aminosyrer i dager	27,33 (10-51)	10,43 (3-31)	0,087 ²
Maxdose aminosyrer (g/kg/døgn)	9,02 (8,38-9,65)	2,01 (1,11-3,33)	0,017 ²
Variget aminosyrer i dager	24,67 (16-30)	26,71 (6-47)	0,82 ²
Fått lipider	3 [100]	7 [100]	1,0 ²
Alder start lipider i dager	11,33 (8-17)	0,29 (0-1)	0,01 ²
Alder maxdose lipider i dager	30,67 (11-60)	9,57 (3-31)	0,09 ²
Maxdose lipider (g/kg/døgn)	2,97 (1,95-4,53)	2,82 (2,0-3,76)	0,73 ²
Varighet lipider i dager	26,67 (13-45)	26,0 (3-47)	0,82 ²
Fått insulin	2 [66,7]	6 [85,7]	0,51 ²
Alder insulin start i dager	3,5 (1-6)	7,83 (0-26)	0,87 ²
Alder maxdose av insulin i dager	3,5 (1-6)	8,83 (3-26)	0,50 ²
Maxdose insulin (IE/kg/time)	0,24 (0,16-0,31)	0,28 (0,03-0,9)	0,44 ²
Fått bankmelk/morsmelk	3 [100]	7 [100]	1,0 ²
Alder start bankmelk/morsmelk	0,33 (0-1)	0,0 (0-0)	0,13 ²
Fått 50%FEE	2 [66,7]	5 [71,4]	0,89 ²
Alder 50% FEE	18 (4-32)	12,6 (5-38)	0,70 ²
Fått FEE	1 [33,3]	5 [71,4]	0,29 ²
Alder FEE	46 (46-46)	19,8 (7-42)	0,14 ²
NAK	2 [66,7]	6 [85,7]	0,51 ²
Alder NAK	0 (0-0)	0 (0-0)	1,0 ²
NVK	3 [100]	6 [85,7]	0,51 ²
Alder NVK	0 (0-0)	0 (0-0)	1,0 ²

1; [%], 2; Mann-Whitney U-test 3; gjennomsnitt 4; (min-max)

Tabell 7: Tabellen viser deskriptiv analyse av variabler relatert til ernæring mellom de to årsgruppene 1995-1999 og 2006-2007 når man kun ser på pasientene med NEC i de to årsgruppene.

Litteraturhenvisninger

- ¹ Pasienthåndboka [homepage on the internet]. Norsk Helseinformatikk AS, Trondheim, Norway; [updated 2007 May 21; cited 2009 Feb 17]. Available from: <http://www.pasienthandboka.no/default.asp?mode=document&documentid=22604>
- ² Llanos AR, Moss ME, Pinzon MC, Dye T, Sinkin RA and Kendig JW. Epidemiology of neonatal necrotizing enterocolitis. *Pediatr Perinat Epidemiol* 2002; 16: 342-349.
- ³ Lin PW, Stoll BJ. Necrotizing enterocolitis. *Lancet* 2006;368:1271-1283.
- ⁴ Schultze SM, Deshpande GC, Patole SK. Neurodevelopmental Outcomes of Very Low-Birth-Weight Infants With Necrotizing Enterocolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161:583-590.
- ⁵ Springer SC, Annibale D. Necrotizing enterocolitis. *Emedicine*, [cited 08.06.2006]. Updated 2008 Oct 24. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/977956-overview>
- ⁶ Ostlie DJ, Spilde TL, St Peter SD, Sexton N, Miller KA, Sharp RJ et al. Necrotizing enterocolitis in full-term infants. *J Pediatr Surg* 2003; 38:1039-1042.
- ⁷ Maayan-Metzger A, Itzchak A, Mazkereth R, Kuint J. Necrotizing Enterocolitis in Full-Term Infants: Case-Control Study and Review of the Literature. *J Perinatol* 2004; 24: 494-499; doi:10.1038/sj.jp.7211135
- ⁸ Bell MJ. Neonatal necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med* 1978; 298:281-82.
- ⁹ National Women's Health at Auckland City Hospital [homepage on the internet]. Auckland, New Zealand; [updated 2008 Nov 28; cited 2009 Feb 3]. Available from: <http://www.adhb.govt.nz/newborn/teachingresources/radiology/nec.htm>
- ¹⁰ Hunter CJ, Choksi N, Ford HR. Evidence vs experience in the surgical management of necrotizing enterocolitis and focal intestinal perforation. *J Perinatol* 2008; 28, S14-S17; doi: 10.1038/jp.2008.44.
- ¹¹ Grave GD, Nelson SA, Walker WA, Moss RL, Dvorak B, Hamilton FA, Higgins R et al. New Therapies and Preventive Approaches for Necrotizing Enterocolitis: Report of a Research Planning Workshop. *Pediatr Res* 2007 Oct; 62(4): 510-14.
- ¹² Bhandari V, Bizarro MJ, Shetty A, Zhong X, Page GP, Ment LR et al. Familial and Genetic Susceptibility to Major Neonatal Morbidities in Preterm Twins. *Pediatrics* 2006; 117: 1901-1906.
- ¹³ Berseth CL. Feeding strategies and necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Pediatr* 2005; 17: 170-73.
- ¹⁴ Celik FÇ, Aygun C, Çetinoglu E. Does early enteral feeding of very low birth weight infants increase the risk of necrotizing enterocolitis? *Eur J Clin Nutr* 2007; online publikasjon 28.11.2007; doi:10.1038/sj.ejcn.1602957.
- ¹⁵ Pietz J, Achanti B, Lilien L, Stepka EC, Mehta SK. Prevention of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants: A 20-Year Experience. *Pediatrics* 2007;119; e164-e170. Epub 2006 Dec 4; doi:10.1542/peds.2006-0521
- ¹⁶ Sisk PM, Lovelady CA, Dillard RG, Gruber KJ, O'Shea TM. Early human milk feeding is associated with a lower risk of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Perinatol* 2007; 27: 428-433. doi:10.1038/sj.jp.7211758; published online 19 April 2007.
- ¹⁷ Hunter CJ, Upperman JS, Ford HI, Camerini V. Understanding the Susceptibility of the Premature Infant to Necrotizing Enterocolitis (NEC). *Pediatr Res* 2008; 40(2): 117-123.
- ¹⁸ Kennedy KA, Tyson JE. Rapid versus slow rate of advancement of feedings for promoting growth and preventing necrotizing enterocolitis in parenterally fed low-birth-weight infants *Cochrane DB syst rev* 2007;opdatering av artikkel fra 1998; 4: No.: CD001241. DOI: 10.1002/14651858.CD001241.
- ¹⁹ Ragouilliaux CJ, Keeney SE, Hawkins HK, Rowen JL. Maternal Factors in Extremely Low Birth Weight Infants Who Develop Spontaneous Intestinal Perforation. *Pediatrics* 2007; 120:e1458-e1464; originally published online 2007 Nov 12; doi:10.1542/peds.2006-2804.
- ²⁰ Polin RA, Yoder MC, Burg FD. *Workbook in Practical Neonatology*, 3rd ed. W.B. Saunders Company; 2004. Chapter 8. Respiratory Distress Syndrome: p. 163.
- ²¹ Monga A, Baker PN. *Obstetrics by ten teachers*. 18th ed. Hodder Arnold; c2006. Chapter 13, Disorders of placentation; p. 164-66.
- ²² Jazayeri A, Galan H. Premature rupture of membranes. *Emedicine*. [cited 07.08.2006]. Updated 2008 Sep 9. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/261137-overview>
- ²³ Chorne N, Jegatheesan P, Lin E, Shi R, Clyman RI. Risk Factors for Persistent Ductus Arteriosus Patency during Indomethacin Treatment. *J Pediatr* 2007; 151: 629-634.
- ²⁴ Dollberg S, Luskay A, Reichman B. Patent Ductus Arteriosus, Indomethacin and Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants: A population-Based Study. *J Pediatr Gastr Nutr*; 2005; 40: 184-188.