

Bruk og misbruk av steroider til nyfødte

Sammendrag

Bakgrunn. Stadig flere ekstremt premature overlever. En høy andel av disse får kronisk lungesykdom/bronkopulmonal dysplasi. Effekten av glukokortikoider til forebygging og behandling er positiv på kort sikt, men bivirkninger på kort og på lang sikt gir grunnlag for bekymring.

Metode. Artikkelen er basert på ikke-systematiske litteratursøk i Medline og Cochrane. Vi gir en oversikt over effekt og bivirkninger, med vekt på langtidseffekter, av glukokortikoider gitt i nyfødteperioden.

Resultater og fortolkning. På kort sikt er effekten av steroider ved bronkopulmonal dysplasi positiv, med redusert varighet av respiratorbehandling og redusert oksygenbehov ved 36 ukers alder (oddsratio 0,62–0,76). Overlevelsen ved 40 ukers svangerskapsalder er likevel ikke høyere på grunn av alvorlige bivirkninger. Når det gjelder langtidseffekter på den neurologiske utviklingen, er det en signifikant økning i risikoen for cerebral parese når man gir steroider tidlig (oddsratio 1,69), og signifikante effekter på risikoen for unormale neurologiske funn og kognitiv utvikling i samme størrelsesorden. På lungefunksjon, vekst og metabolske forhold senere i barnealderen er det ingen sikker effekt av tidlige steroider, selv om anslagene så langt er usikre. De alvorlige bivirkninger av glukokortikoider gitt til premature, uten samtidig effekt på overlevelsen, tilsier at behandlingen bare bør overveies ved meget alvorlig respiratoriskrevende lungesykdom og ikke før barnet er 2–3 uker gammelt.

Artikkelen er basert på prøveforelesning for den medisinske doktorgrad ved Universitetet i Oslo 2.2. 2006.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Ketil Størdal
ketil.stordal@c2i.net
Jon Lunde
Barneavdelingen
Sykehuset Østfold Fredrikstad
1602 Fredrikstad

I 1950 fikk Kendall, Hench og Reichstein nobelprisen i medisin eller fysiologi for beskrivelsen av binyrebarkhormonene og deres struktur og betydning. Allerede i 1950-årene ble steroidhormoner forsøkt brukt til nyfødte barn med åndenødssyndrom. I de to første randomiserte kliniske studiene omkring bruk av glukokortikoider ved kronisk lungesykdom hos nyfødte, i 1972, kunne man ikke dokumentere noen effekt (1, 2). Med stadig bedret overlevelse av ekstremt premature, bl.a. etter at surfaktant ble tatt i bruk i større skala fra 1990, ble ny interesse for steroidene vakt. Store randomiserte kliniske studier ble gjennomført frem til siste halvdel av 1990-årene, da de første bekymringsfulle rapportene omkring langtidsbivirkningene ble publisert (3, 4). I denne artikkelen tar vi for oss grunnlaget for bruk av steroider hos nyfødte og bivirkninger på kort og på lang sikt. Dessuten omtales eksisterende retningslinjer og uavklarte problemstillinger.

Metoder

Artikkelen er basert på ikke-systematiske litteratursøk i Medline og Cochrane-databasen. De mest relevante artikler ut fra forfatterens skjønnsmessig vurdering ble tatt med.

Ulike steroider

Glukokortikoider i klinisk bruk har ulike antiinflammatorisk effekt per vektenhet og forskjellig virkningsprofil og bivirkningsprofil. Den antiinflammatoriske effekt medieres gjennom regulering av transkripsjon av inflammasjonsmediatorer i cellekjernen foruten ikke-genomiske effekter knyttet til cellemembranen (5). Deksametason er det hyppigst brukte og mest potente glukokortikoidet. Andre glukokortikoider ser ut til å ha tilsvarende gode antiinflammatoriske effekter, mens hydrokortison (6) og metylprednisolon (7) sannsynligvis har en gunstigere bivirkningsprofil. Inhalasjonssteroider omtales ikke nærmere her.

Indikasjon for bruk

Den viktigste indikasjonen for å bruke systemiske steroider hos nyfødte har tradisjonelt vært forebygging eller behandling av bronkopulmonal dysplasi. For å forebygge ødem

i øvre luftveier ved ekstubering kan kortvarig forbehandling med steroider være aktuelt (8). Ved hypotensjon hos premature benyttes ofte hydrokortison, gjerne når volumbehandling og vasopressor ikke er tilstrekkelig (9). Endelig kan behandlingsrefraktær hypoglykemi behandles med glukokortikoider (10). For øvrig benyttes steroider ved sjeldne tilstander som hemangiomer, osteopetrose og hormonelle mangeltilstander, f.eks. adrenogenitalt syndrom.

Bronkopulmonal dysplasi

Den opprinnelige formen for bronkopulmonal dysplasi ble beskrevet hos barn behandlet med høye luftveistrykk og høye oksygenkonsentrasjoner – histologiske forandringer som fibrose i lungesepta, hypertrofi av glatt muskulatur og til dels plateepitelmetaplasti i bronkioler (11, 12). Tilstanden ses nå ofte med et mer progredierende forløp etter en periode med lite respiratoriske problemer hos ekstremt premature, og histologisk finner man gjerne mangelfull utvikling av lungalveolene (11).

Kort svangerskapslengde og lav fødselsvekt er de viktigste risikofaktorene for å utvikle bronkopulmonal dysplasi, og behov for høye luftveistrykk og høy fraksjon av oksygen i inhalasjonsluften er skadelig for de små luftveiene (13). En betennelsesprosess settes i gang, vist gjennom måling av betennelsesceller og -mediatorer i aspirat fra luftveiene (14). Infeksjon hos kvinnen (korioamnionitt) (15) og hos barnet etter fødselen (16) øker risikoen, og en metaanalyse tyder på at mikroben *Ureaplasma urealyticum* i luftveiene gir økt risiko for bronkopulmonal dysplasi (17). Premature som senere får denne tilstanden, har også lavere respons på ACTH-stimulering (18) og lavere basal kortisolsekresjon enn kontrollbarn (19), noe som kan tyde på at relativ binyrebarksvikt disponerer for tilstanden.

Hovedbudskap

- Glukokortikoider ble tidligere hyppig gitt til premature for forebygging eller behandling av kronisk lungesykdom
- På grunn av alvorlige bivirkninger gir behandlingen ingen bedret overlevelse
- Risikoen for senere uheldig neurologisk utvikling er økt, behandlingen bør derfor bare unntaksvis benyttes

Gjeldende definisjon av mild grad av bronkopulmonal dysplasi er behov for oksygentilførsel i perioden fra 28 dager etter fødselen til inntil 36 ukers postkonsepsjonell alder. Behov for 21–30 % oksygen ved 36 ukers postkonsepsjonell alder defineres som moderat grad av dysplasi, alvorlig grad er større oksygenbehov enn 30 % eller behov for kunstig ventilasjon. Radiologiske forandringer kan være til stede, men dette er ikke nødvendig (20). Fordi klinikere har ulike oppfatninger av hvilken oksygenmetning som er tilstrekkelig hos nyfødte, er definisjonen av bronkopulmonal dysplasi noe upresis (11).

I en stor norsk studie med alle premature født før 28 ukers svangerskapsalder i 1999/2000 hadde 33 % av de overlevende moderat til alvorlig grad av bronkopulmonal dysplasi (21). Ut fra amerikanske registre finnes bronkopulmonal dysplasi i mild grad hos 30 %, i moderat grad hos 30 % og i alvorlig grad hos 16 % av overlevende premature som er født før 32 ukers svangerskapsalder (20). Bronkopulmonal dysplasi står derfor for en vesentlig del av sykdommen hos dem som overlever etter prematur fødsel.

Kortsiktige bivirkninger

og dødelighet etter steroidbruk

Glukokortikoider har vært benyttet både til forebygging av bronkopulmonal dysplasi tidlig etter fødselen (oppstart < 96 timers alder) og til forebygging og behandling av tilstanden moderat tidlig (oppstart dag 7–14) og sent (> 3 ukers alder). Med få unntak er deksametason benyttet, i doser på 0,15–0,5 mg/kg/døgn og med behandlingsvarighet 4–42 dager (22–24).

Effekten av steroider sammenliknet med placebo på forekomsten av lungesykdommen ved 36 ukers alder og effekten på dødelighet har vært undersøkt i tre metaanalyser som omfatter 3 898 premature fordelt på 35 randomiserte studier (22–24). Studiene er gruppert etter tidspunkt for når steroidbehandlingen startet (tab 1). Risikoen for bivirkninger på kort sikt (hyperglykemi, hypertensjon, tarmløst og tarmporforasjon) er signifikant økt (tab 2). Total effekt på dødeligheten kan ikke påvises på kort sikt, til tross for at steroider gir en kortidsgevinst med raskere ekstuberering og lavere oksygenbehov (22–24).

Langtidseffekter –

nevrologisk utvikling og cerebral parese

Entusiasmen for å gi av steroider til prematurt fødte i begynnelsen av 1990-årene førte til en rask økning i bruken (25). Store randomiserte studier ga til en viss grad støtte for denne praksisen, men langtidsoppfølging av barna i de samme studiene manglet inntil 1998. Da viste en multisenterstudie fra Taiwan unormal nevrologisk utvikling ved to års alder hos 40 % av barn som hadde fått deksametason fra dag 1–28, sammenliknet med 17 % i placebogruppen ($p < 0,01$) (4).

Tabell 1 Effekt av kortikosteroider gitt til premature med bronkopulmonal dysplasi (22–24) tidlig (0–4 dager), moderat tidlig (7–14 dager) eller sent (> 3 ukers alder)

Utfall	Tidspunkt	RR (95 % KI)
Bronkopulmonal dysplasi ved 36 uker	Tidlig	0,69 (0,60–0,80)
	Moderat	0,62 (0,47–0,82)
	Sent	0,76 (0,58–1,00)
Dødelighet ved 28 dager	Tidlig	1,05 (0,90–1,22)
	Moderat	0,44 (0,24–0,80)
	Sent	
Dødelighet før utskrivning	Tidlig	1,02 (0,90–1,17)
	Moderat	0,66 (0,40–1,09)
	Sent	1,03 (0,71–1,51)

Tabell 2 Bivirkninger på kort sikt av steroider gitt til premature med bronkopulmonal dysplasi tidlig (0–4 dager), moderat tidlig (7–14 dager) eller sent (> 3 ukers alder)

Utfall	Tidspunkt	RR (95 % KI)
Hyperglykemi	Tidlig	1,36 (1,23–1,51)
	Moderat	1,51 (1,20–1,90)
	Sent	1,42 (0,97–2,07)
Hypertensjon	Tidlig	1,84 (1,54–2,21)
	Moderat	2,73 (1,25–5,95)
	Sent	2,61 (1,29–5,26)
Gastrointestinal blødning	Tidlig	1,90 (1,35–2,66)
	Moderat	1,74 (1,02–2,98)
	Sent	1,13 (0,74–1,73)
Infeksjon	Tidlig	1,01 (0,90–1,14)
	Moderat	1,35 (1,06–1,71)
	Sent	1,03 (0,77–1,40)

Senere har oppfølging av den samme kohorten vist signifikant dårligere motoriske ferdigheter, koordinering og kognitiv funksjon ved åtte års alder i steroidgruppen (26). Andre store randomiserte studier har gitt tilsvarende resultater (3, 27).

En metaanalyse av langtidseffekter på den nevrologiske utviklingen konkluderer med en signifikant økning i risikoen for cerebral parese når man gir steroider tidlig (oddsratio 1,69, 95 % KI 1,2–2,38), og det er signifikante effekter på risikoen for unormale nevrologiske funn og kognitiv utvikling i samme størrelsesorden (22). Hittil er det ikke vist signifikant økt risiko for nevrologiske sekveler av steroider gitt på et senere tidspunkt. Her er imidlertid antall barn som er fulgt opp vesentlig lavere og estimatene tilsvarende usikre (23, 24).

I de fleste randomiserte studier er det gitt anledning til å kunne gi steroider til placebogruppen etter klinisk skjønn etter at intervensjonen er avsluttet. Dette kan føre til underestimert av nytten av steroider ved bronkopulmonal dysplasi, men også av bivirkningene ved behandlingen. I en metaanalyse er det vist at forskjellen i forekomst av nevrologiske langtidseffekter er størst i studier med minst bruk av steroider i placebogruppen (28). Dersom bare de fire studie-

ne med minst grad av «forurensning» analyseres (< 30 % i placebogruppen har fått steroider), finner man cerebral parese hos 38 % i steroidgruppen sammenliknet med 14 % i kontrollgruppen (oddsratio 2,89, 95 % KI 1,96–4,27). Dette tilsvarer at av sju premature som får steroider, vil én av de seks overlevende utvikle cerebral parese. Dødeligheten i gruppen som helhet er ikke påvirket av behandlingen (28).

Mekanismene bak den ugunstige effekten av deksametason på sentralnervesystemet er omdiskutert, men det antas å være en direkte nevrotoksisk effekt og sannsynligvis også en svekkelse av beskyttende mekanismer mot effekten av hypoksi og hypoglykemi (29). Utviklingen av grå substans ser ut til å hemmes av deksametason (30), sannsynligvis gjennom inhibisjon av vekstfaktorer og økt apoptose (31).

Langtidseffekter – lungefunksjon

Ved fødsel lenge før termin settes lungenes gassvekslingsoppgave i gang før alveoldanningen har startet. Alveoler dannes tidligst fra uke 30, og utgjør ved fødselen et antall på ca. 50 millioner, som utvikler seg videre til ca. 300 millioner ved tre års alder (32, 33).

I dyremodeller gir glukokortikoider foruten stimulering av surfaktantproduksjonen

også raskere modning, med tynnere alveol-septa og mer modent kapillærmønster. Ny-danningen av alveolesepta ser imidlertid også ut til å bremses (34).

Lungevolumet hos premature med bronkopulmonal dysplasi normaliseres i løpet av de første leveår, mens luftveienes diameter og ekspiratoriske toppstrøms hastigheter normaliseres langsomt, om i det hele tatt hos barn med alvorlig grad av dysplasi. Bronkial obstruksjon, hyperinflasjon og økt bronkial reaktivitet er hyppig hos denne gruppen i ung voksen alder (35).

Langtidsoppfølging av lungefunksjonen viser ingen forskjell i symptomer, kliniske funn eller lungefunksjonsmålinger verken ved to eller åtte års alder mellom steroidbehandlede og kontrollpersoner (36, 37). I 13–17-årsalderen finner man heller ingen forskjell mellom gruppene (38), mens to undersøkelser viser signifikant bedre FEV₁ i skolealder i steroidgruppen (39, 40). Langtidsstudier av barn som har fått glukokortikoider i prematur alder tyder samlet sett verken på positiv eller negativ effekt på lungefunksjonen i barneårene eller ungdomstiden, selv om antallet etterundersøkte etter randomiserte studier så langt er lavt (n = 362).

Langtidseffekter – vekst

Glukokortikoidenes katabolske og hemmende effekt på veksten hos barn gjelder også de minste – systematisk måling med knemometri viser at lengdeveksten flater ut (41) og at vektøkningen avtar eller reverseres (42) under steroidbehandling. Imidlertid kan det se ut til at lengdeveksten raskt hentes inn (41), og langtidseffektene på veksten er ikke kjent.

Data på tilvekst i 2–17 års alder finnes i de samme studiene der man har undersøkt langtidseffekter på lungefunksjon (36–39, 43). Her er det ingen forskjell mellom steroidgruppen og placebogruppen når det gjelder lengdevekst, vekt og hodeomkrets, selv om premature generelt ligger lavere enn barn født til termin for disse tre målene.

Imidlertid tyder en ny stor undersøkelse på at barn som har fått fire ukers behandling med deksametason fra første levedøgn er signifikant lavere i åtteårsalderen enn dem som fikk placebo (26). En mulig tolking av dette funnet er at tidspunktet for steroidbehandling kan være kritisk for langtidseffekten på veksten. Flere studier og oppfølging over lengre tid er nødvendig for å gi sikrere kunnskap.

Langtidseffekter – mineralisme og blodtrykk

Mineraliseringen av beinvevet kan bli hemmet av langtidsbehandling med glukokortikoider. Beinmineraltettheten målt ved tre måneders korrigert alder hos premature med bronkopulmonal dysplasi behandlet med steroider var ikke signifikant forskjellig fra tettheten hos premature kontrollbarn uten bronkopulmonal dysplasi og steroider når

adekvat næringsinntak var sikret (44). En gruppe premature undersøkt da vekten hadde nådd 5 kg hadde signifikant lavere beinmineralinnhold og beintetthet enn kontrollbarn født til termin. Varigheten av gjennomgått steroidbehandling sammen med grad av prematuritet viste signifikant sammenheng med grad av reduksjon (45). Effekten på beinvevet utover de første levemåneder er, ut fra det vi kjenner til, ikke undersøkt.

Hypertensjon er en hyppig korttidsbivirkning av steroider, mens det i placebokontrollerte langtidsstudier ikke finnes holdpunkter for økt risiko for hypertensjon i 13–17-årsalderen (36, 38, 43). Eventuelle langtidseffekter på aterosklerose, insulinresistens eller koronarsykdom er så langt ikke undersøkt. Lav fødselsvekt og intrauterin vekstretardasjon har i epidemiologiske studier vist samvariasjon med risikoen for kardiovaskulær sykdom (46). Teorien om såkalt tidlig programmering av metabolismen i en sårbar fase tilsier at slike effekter bør undersøkes, og randomiserte studier bør inkludere mål på dette ved oppfølging i voksen alder.

Retningslinjer og konklusjon

Nyere retningslinjer for bruk av steroider i nyfødtp perioden er restriktive: Rutinemessig bruk frarådes, og bare unntaksvis gis det åpning for bruk – hos premature som får respiratorbehandling med behov for høyt inspirasjonstrykk eller høy fraksjon oksygen, der det er en forutsetning at foreldrene informeres og gir sitt samtykke (47, 48). Det argumenteres for å inkludere bare respiratortrengende premature etter at de er blitt 3–4 dager og å gi behandling med laveste dose og i kortest mulig tid (47). Det anbefales å gjøre randomiserte, kontrollerte studier omkring alternative antiinflammatoriske medikamenter i systemisk eller inhalert form (48). I denne sammenhengen skal nevnes en ny større studie omkring hydrokortisonbruk ved bronkopulmonal dysplasi, der man ikke kunne påvise noen ugunstig effekt på den neurologiske utvikling ved skolealder (49).

Følges disse retningslinjene opp i klinisk praksis? I Nord-Amerika nådde bruken av steroider hos alle overlevende premature med fødselsvekt 500–1 500 g en topp i 1996–98 (24–28%), for så å avta til 8% i 2003, etter at retningslinjer var publisert (50). Bruk av hydrokortison på grunn av hypotensjon medvirket til at en av fem i California fortsatt fikk steroider i 2003.

De kortsiktige positive effektene av steroider på oksygenbehov og ekstubering som klinikerne erfarer, har sannsynligvis vært en medvirkende årsak til den utstrakte bruken som har funnet sted i perioder. Systematiske studier viser at de kortsiktige effektene av postnatale steroider på lungemodningen oppveies av alvorlige bivirkninger, slik at dødeligheten totalt sett ikke endres.

På bakgrunn av erfaringene fra steroidstudiene er det også grunn til å reflektere over terapeutisk praksis i pediatrien i et større

perspektiv: Konsekvenser av ubehandlet sykdom må veies opp mot potensielle skadevirkninger av potente behandlingsformer som går langt utover observasjonstiden for selv de mest samvittighetsfullt utførte studier – langtidsoppfølging og livsløpsperspektiv bør være normen i kliniske studier med barn.

Litteratur

1. Baden M, Bauer CR, Colle E et al. A controlled trial of hydrocortisone therapy in infants with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1972; 50: 526–34.
2. Ewerbeck H, Helwig H, Reynolds JW et al. Treatment of idiopathic respiratory distress with large doses of corticoids. *Pediatrics* 1972; 49: 467–8.
3. Shinwell ES, Karplus M, Reich D et al. Early postnatal dexamethasone treatment and increased incidence of cerebral palsy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 83: F177–81.
4. Yeh TF, Lin YJ, Huang CC et al. Early dexamethasone therapy in preterm infants: a follow-up study. *Pediatrics* 1998; 101: E7.
5. Barnes PJ. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clin Sci (Lond)* 1998; 94: 557–72.
6. Heide-Jalving M, Kamphuis PJ, van der Laan MJ et al. Short- and long-term effects of neonatal glucocorticoid therapy: is hydrocortisone an alternative to dexamethasone? *Acta Paediatr* 2003; 92: 827–35.
7. Andre P, Thebaud B, Odievre MH et al. Methylprednisolone, an alternative to dexamethasone in very premature infants at risk of chronic lung disease. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1496–500.
8. Davis PG, Henderson-Smart DJ. Intravenous dexamethasone for extubation of newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; [4] CD000308.
9. Subhedar NV, Duffy K, Ibrahim H. Corticosteroids for treating hypotension in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; [1] CD003662.
10. Crofton PM, Midgley PC. Cortisol and growth hormone responses to spontaneous hypoglycaemia in infants and children. *Arch Dis Child* 2004; 89: 472–8.
11. Bancalari E, Claire N, Sosenko IR. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol* 2003; 8: 63–71.
12. Northway WH jr., Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. *Bronchopulmonary dysplasia*. *N Engl J Med* 1967; 276: 357–68.
13. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1723–9.
14. Pierce MR, Bancalari E. The role of inflammation in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 1995; 19: 371–8.
15. Jobe AH. Antenatal factors and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003; 8: 9–17.
16. Gonzalez A, Sosenko IR, Chandar J et al. Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less. *J Pediatr* 1996; 128: 470–8.
17. Schelonka RL, Katz B, Waites KB et al. Critical appraisal of the role of ureaplasma in the development of bronchopulmonary dysplasia with meta-analytic techniques. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 1033–9.
18. Watterberg KL, Scott SM. Evidence of early adrenal insufficiency in babies who develop bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1995; 95: 120–5.
19. Watterberg KL, Gerdes JS, Cook KL. Impaired glucocorticoid synthesis in premature infants developing chronic lung disease. *Pediatr Res* 2001; 50: 190–5.
20. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR et al. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2005; 116: 1353–60.
21. Markestad T, Kaarens PI, Ronnestad A et al. Early death, morbidity, and need of treatment among extremely premature infants. *Pediatrics* 2005; 115: 1289–98.

>>>

22. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early postnatal (< 96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD001146.
23. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Delayed (> 3 weeks) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD001145.
24. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Moderately early (7–14 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD001144.
25. Hack M, Fanaroff AA. Outcomes of children of extremely low birthweight and gestational age in the 1990's. *Early Hum Dev* 1999; 53: 193–218.
26. Yeh TF, Lin YJ, Lin HC et al. Outcomes at school age after postnatal dexamethasone therapy for lung disease of prematurity. *N Engl J Med* 2004; 350: 1304–13.
27. O'Shea TM, Kothadia JM, Klinepeter KL et al. Randomized placebo-controlled trial of a 42-day tapering course of dexamethasone to reduce the duration of ventilator dependency in very low birth weight infants: outcome of study participants at 1-year adjusted age. *Pediatrics* 1999; 104: 15–21.
28. Barrington KJ. The adverse neuro-developmental effects of postnatal steroids in the preterm infant: a systematic review of RCTs. *BMC Pediatr* 2001; 1: 1.
29. Grier DG, Halliday HL. Corticosteroids in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003; 8: 83–91.
30. Murphy BP, Inder TE, Huppi PS et al. Impaired cerebral cortical gray matter growth after treatment with dexamethasone for neonatal chronic lung disease. *Pediatrics* 2001; 107: 217–21.
31. Riva MA, Fumagalli F, Racagni G. Opposite regulation of basic fibroblast growth factor and nerve growth factor gene expression in rat cortical astrocytes following dexamethasone treatment. *J Neurochem* 1995; 64: 2526–33.
32. Hislop AA. Bronchopulmonary dysplasia: prenatal and postnatal influences. *Pediatr Pulmonol* 2001; suppl 23: 107–9.
33. Hislop AA. Bronchopulmonary dysplasia: pre- and postnatal influences and outcome. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 71–5.
34. Okajima S, Matsuda T, Cho K et al. Antenatal dexamethasone administration impairs normal postnatal lung growth in rats. *Pediatr Res* 2001; 49: 777–81.
35. Eber E, Zach MS. Neonatal chronic lung disease and its long-term consequences. *European Respiratory Monograph* 2002; 7: 99–115.
36. Lin YJ, Lin CH, Wu JM et al. The effects of early postnatal dexamethasone therapy on pulmonary outcome in premature infants with respiratory distress syndrome: a two-year follow-up study. *Acta Paediatr* 2005; 94: 310–6.
37. Mieskonen S, Eronen M, Malmberg LP et al. Controlled trial of dexamethasone in neonatal chronic lung disease: an 8-year follow-up of cardiopulmonary function and growth. *Acta Paediatr* 2003; 92: 896–904.
38. Jones RA. Randomized, controlled trial of dexamethasone in neonatal chronic lung disease: 13- to 17-year follow-up study: II. Respiratory status, growth, and blood pressure. *Pediatrics* 2005; 116: 379–84.
39. Gross SJ, Anbar RD, Mettelman BB. Follow-up at 15 years of preterm infants from a controlled trial of moderately early dexamethasone for the prevention of chronic lung disease. *Pediatrics* 2005; 115: 681–7.
40. Nixon PA, Washburn LK, Schechter MS et al. Follow-up study of a randomized controlled trial of postnatal dexamethasone therapy in very low birth weight infants: effects on pulmonary outcomes at age 8 to 11 years. *J Pediatr* 2007; 150: 345–50.
41. Gibson AT, Pearse RG, Wales JK. Growth retardation after dexamethasone administration: assessment by knemometry. *Arch Dis Child* 1993; 69: 505–9.
42. Vermont Oxford Network Steroid Study Group. Early postnatal dexamethasone therapy for the prevention of chronic lung disease. *Pediatrics* 2001; 108: 741–8.
43. Washburn LK, Nixon PA, O'Shea TM. Follow-up of a randomized, placebo-controlled trial of postnatal dexamethasone: blood pressure and anthropometric measurements at school age. *Pediatrics* 2006; 118: 1592–9.
44. Bolt RJ, van Weissenbruch MM, Roos JC et al. Body composition in infants with chronic lung disease after treatment with dexamethasone. *Acta Paediatr* 2002; 91: 815–21.
45. Kurl S, Heinonen K, Lämsimies E. Effects of prematurity, intrauterine growth status, and early dexamethasone treatment on postnatal bone mineralisation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 83: F109–11.
46. Lucas A. Programming by early nutrition: an experimental approach. *J Nutr* 1998; 128 (suppl 2): 401S–406S.
47. Grier DG, Halliday HL. Management of bronchopulmonary dysplasia in infants: guidelines for corticosteroid use. *Drugs* 2005; 65: 15–29.
48. Committee on Fetus and Newborn. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Pediatrics* 2002; 109: 330–8.
49. Rademaker KJ, Uiterwaal CS, Groenendaal F et al. Neonatal hydrocortisone treatment: neurodevelopmental outcome and MRI at school age in preterm-born children. *J Pediatr* 2007; 150: 351–7.
50. Walsh MC, Yao Q, Horbar JD et al. Changes in the use of postnatal steroids for bronchopulmonary dysplasia in 3 large neonatal networks. *Pediatrics* 2006; 118: e1328–35.

Manuskriptet ble mottatt 9.11. 2006 og godkjent 26.8. 2007. Medisinsk redaktør Åslaug Helland.