

ĐIỀU TRỊ CAFFEINE KÉO DÀI CHO NGỪNG THỞ Ở TRẺ SINH NON VỪA

Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên MoCHA

Waldemar A. Carlo, MD; Eric C. Eichenwald, MD; Benjamin A. Carper, MS

Ths.BSNT Phạm Thị Minh Thủy dịch

Tầm quan trọng: Việc nằm viện ở trẻ sinh non vừa thường kéo dài thường do phải chờ tình trạng ngưng thở sinh non cải thiện sau khi ngưng caffeine.
Mục tiêu: Đánh giá liệu kéo dài điều trị caffeine có giúp giảm thời gian nằm viện không.
Thiết kế, địa điểm và đối tượng: Từ tháng 2/2019 đến tháng 12/2022, một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên được thực hiện tại 29 bệnh viện ở Mỹ. Các trẻ được chọn là trẻ sinh từ 29 đến 33 tuần tuổi thai, đang được điều trị caffeine ở tuổi thai sau sinh 33 đến 35 tuần, và đã bú đủ lượng ăn (≥ 120 mL/kg/ngày), có kế hoạch ngưng caffeine. Theo dõi được hoàn tất vào ngày 20/3/2023.
Can thiệp: Trẻ được chia ngẫu nhiên dùng caffeine citrate đường uống (10 mg/kg/ngày) hoặc giả dược đến 28 ngày sau xuất viện.
Kết quả chính và các chỉ số đánh giá Kết quả chính: số ngày nằm viện sau ngẫu nhiên. Kết quả phụ gồm: số ngày để đạt trưởng thành sinh lý (hết ngưng thở ≥ 5 ngày liên tiếp, bú đủ qua đường miệng, ra khỏi lồng ấp ≥ 48 giờ), tuổi thai sau sinh khi xuất viện, số lần tái nhập viện, số lần đi khám cấp cứu hoặc khám bệnh, các biến cố an toàn và tử vong.
Kết quả: Tổng cộng 827 trẻ được ngẫu nhiên (416 dùng caffeine, 411 dùng giả dược; tuổi thai trung vị: 31 tuần; 51% là bé gái). Việc điều trị không làm thay đổi thời gian nằm viện sau ngẫu nhiên (trung vị: 18,0 ngày ở nhóm caffeine so với 16,5 ngày ở nhóm giả dược; chênh lệch trung vị hiệu chỉnh: 0 ngày; KTC 95%: -1,7 đến 1,7 ngày). Thời gian đạt trưởng thành sinh lý không khác biệt. Tuy nhiên, nhóm caffeine hết ngưng thở sớm hơn (trung vị 6 ngày so với 10 ngày; chênh lệch trung vị hiệu chỉnh: -2,7 ngày; KTC 95%: -3,4 đến -2,0). Không có sự khác biệt về số ngày để bú đầy đủ hoặc các lần tái khám, tái nhập viện. Không có khác biệt đáng kể về biến cố bất lợi giữa hai nhóm.
Kết luận và ý nghĩa: Ở trẻ sinh non trung bình, tiếp tục điều trị caffeine so với giả dược không rút ngắn thời gian nằm viện . Dù caffeine giúp trẻ hết ngưng thở sớm hơn, việc đạt bú sữa đầy đủ vẫn là yếu tố chính quyết định thời điểm xuất viện.

- Ngưng thở do sinh non là một trong những rối loạn phổ biến nhất ở trẻ sinh non vừa , và tình trạng ngưng thở chưa dứt cùng với việc chưa bú được qua đường miệng là những nguyên nhân hàng đầu kéo dài thời gian nằm viện. Caffeine và các dẫn xuất methylxanthine khác rất hiệu quả trong việc giảm ngưng thở nhưng có thể gây tác dụng phụ, vì vậy chỉ nên dùng trong thời gian cần thiết. Hiện còn thiếu bằng chứng về hiệu quả và độ an toàn của việc tiếp tục điều trị caffeine sau khi tình trạng ngưng thở đã cải thiện. Một phân tích tổng hợp năm 2024 (3 thử nghiệm, 392 trẻ sinh non) cho thấy dữ liệu còn hạn chế về lợi ích và nguy cơ của các chiến lược ngừng caffeine khác nhau, đồng thời kêu gọi nghiên cứu thêm về tác động ngắn và dài hạn.
- Do chưa rõ thời điểm tối ưu để ngưng caffeine ở trẻ sinh non, nên thực hành hiện nay có sự khác biệt rất lớn giữa các bệnh viện. Một nghiên cứu đoàn hệ lớn gồm 81.110 trẻ <35 tuần tuổi thai tại 304 đơn vị hồi sức sơ sinh cho thấy thời điểm ngừng caffeine dao động từ 32 đến 37 tuần, và việc ngừng trễ liên quan đến tuổi thai sau sinh (postmenstrual age - PMA) sớm hơn lúc xuất viện. Tại các bệnh viện có thực hành ngưng caffeine trước khi xuất viện, thông thường trẻ sẽ được theo dõi từ 5 đến 10 ngày sau ngưng do nồng độ caffeine điều trị vẫn còn trong máu trong thời gian này, có thể che giấu tình trạng kiểm soát hô hấp chưa trưởng thành. Điều này có khả năng làm chậm thời gian xuất viện.
- Ngoài ra, trẻ sinh non cũng có nguy cơ cao bị ngưng thở sau xuất viện. Về lý thuyết, việc tiếp tục dùng caffeine cho đến khi xuất viện và sau đó có thể giúp giảm thời gian nằm viện, số lần tái nhập viện hoặc đi khám do nghi ngờ ngưng thở do sinh non. Tuy nhiên, bằng chứng hiện tại vẫn chưa rõ ràng về lợi ích và rủi ro của việc kéo dài điều trị caffeine sau khi xuất viện.
- Thử nghiệm này được thiết kế để kiểm định giả thuyết rằng ở trẻ sinh non trung bình có kế hoạch ngưng caffeine, việc tiếp tục dùng caffeine đến 28 ngày sau xuất viện (so với giả dược) sẽ giúp rút ngắn số ngày từ lúc ngẫu nhiên đến khi xuất viện. Các giả thuyết phụ bao gồm: liệu tiếp tục dùng caffeine có làm giảm tỷ lệ tái nhập viện hay các lần đi khám cấp cứu, khám bác sĩ, hoặc khám ngoài giờ không.

➤ Đối tượng nghiên cứu

Trẻ sinh ở tuổi thai từ 29 tuần 0 ngày đến 33 tuần 6 ngày được chọn nếu đáp ứng đủ các tiêu chí sau:

1. Ở tuổi thai sau sinh (postmenstrual age - PMA) từ 33 tuần 0 ngày đến 35 tuần 6 ngày tại thời điểm ngẫu nhiên;
2. Đang dùng caffeine và có kế hoạch ngưng điều trị;
3. Đang bú qua đường miệng hoặc ống với tổng lượng ăn ≥ 120 mL/kg/ngày;
4. Có khả năng bắt đầu thuốc nghiên cứu trong vòng 72 giờ sau khi ngưng caffeine.

➤ Các tiêu chí loại trừ:

- Đang được hỗ trợ hô hấp (oxy bổ sung, ống mũi, CPAP, hoặc thở máy);
- Được chỉ định theo dõi ngưng thở bằng máy vì bệnh lý nền hoặc tiền sử gia đình (như anh chị em từng bị hội chứng đột tử sơ sinh);
- Cha mẹ yêu cầu theo dõi ngưng thở tại nhà;
- Bệnh tim bẩm sinh nặng (ngoại trừ thông liên nhĩ, thông liên thất, còn ống động mạch);
- Bệnh thần kinh cơ ảnh hưởng hô hấp;
- Dị tật bẩm sinh lớn hoặc rối loạn di truyền;
- Dự định chuyển viện đến nơi không thuộc hệ thống nghiên cứu NRN.

➤ Can thiệp

Trẻ được ngẫu nhiên vào một trong hai nhóm:

- **Nhóm caffeine:** tiếp tục dùng caffeine citrate qua đường ruột (10 mg/kg/ngày, tương đương 5 mg/kg caffeine base).
- **Nhóm giả dược:** dùng một dung dịch có thành phần giống hệt trừ caffeine.

Thuốc được dùng mỗi ngày trong thời gian nằm viện và tiếp tục 28 ngày sau xuất viện.

➤ Chi tiết điều trị

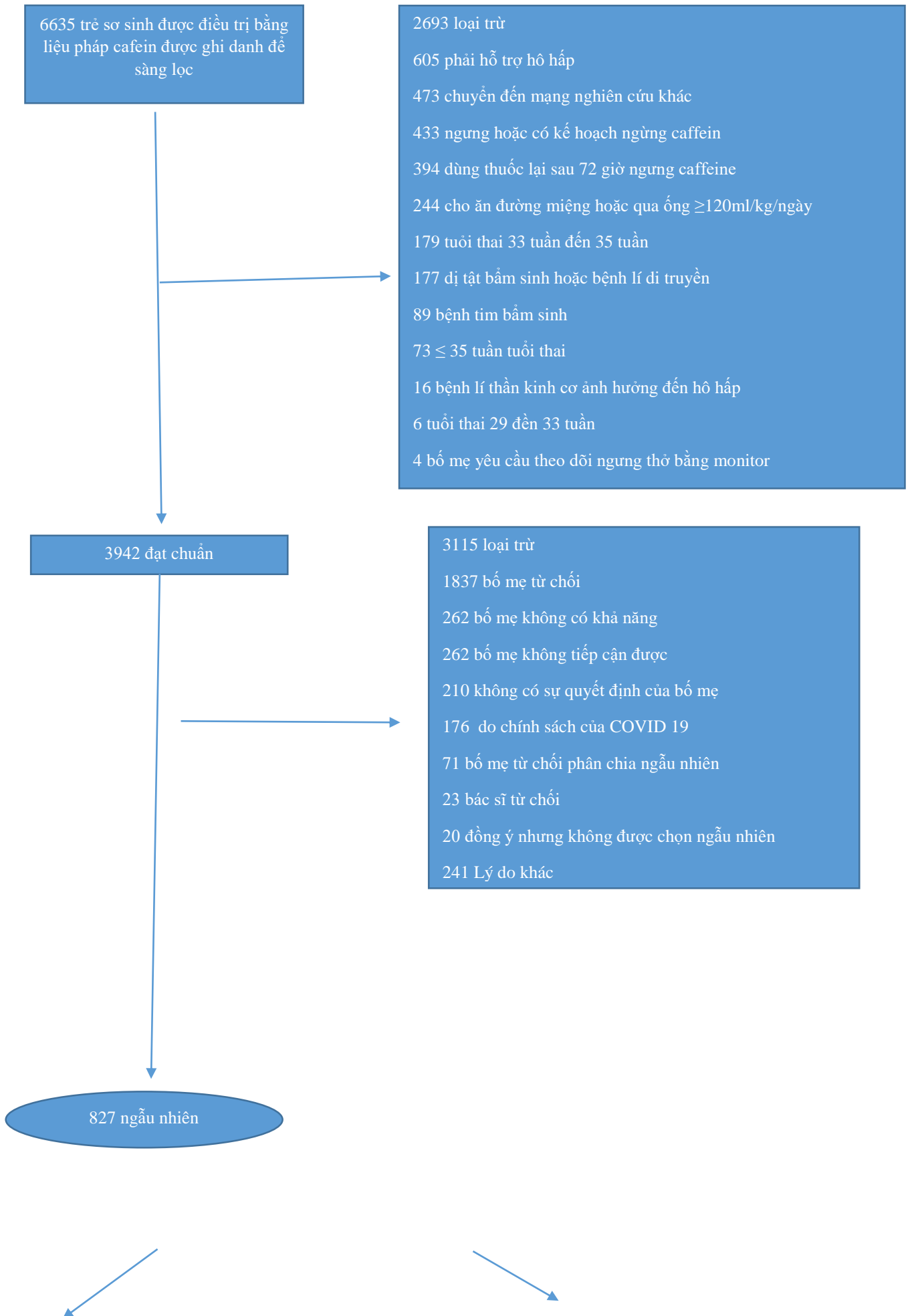
Liều dùng trong viện được điều chỉnh hàng tuần theo cân nặng. Sau ngẫu nhiên, các sự kiện ngưng thở được đánh giá bởi bác sĩ sơ sinh điều trị, dựa trên tài liệu theo dõi lâm sàng và máy giám sát tại mỗi trung tâm. Nếu bác sĩ điều trị quyết định rằng ngưng thở tái phát cần điều trị caffeine, caffeine “ngoài nghiên cứu” (open-label) được phép sử dụng và thuốc nghiên cứu sẽ tạm ngừng.

Trẻ còn nằm viện đến 44 tuần PMA sẽ được ngưng thuốc nghiên cứu. Khi trẻ đủ điều kiện xuất viện, cha mẹ được cấp 28 lọ thuốc nghiên cứu uống, liều tính theo cân nặng. Thuốc có thể uống bất kỳ thời điểm nào trong ngày nếu cách nhau ít nhất 12 giờ. Cha mẹ được hướng dẫn ghi lại thông tin dùng thuốc hằng ngày.

Sau xuất viện, nhân viên nghiên cứu gọi điện theo dõi vào các thời điểm: trong vòng 72 giờ, tuần 1, 2, 3, 4, 6 và 8. Họ ghi nhận:

1. Trẻ có uống thuốc hay không mỗi ngày;
2. Số lần khám bệnh và nhập viện;
3. Cân nặng ghi nhận tại các lần khám sức khỏe hoặc khi bệnh;
4. Liều thuốc bị bỏ lỡ;
5. Thuốc mới được kê.

Sơ đồ nghiên cứu trẻ sinh non vừa được xuất viện với caffeine tại nhà để thử nghiệm



416 ngẫu nhiên điều trị caffeine
391 được nhận can thiệp ngẫu nhiên (tại nhà)
25 không nhận điều trị ngẫu nhiên
12 chuyển đến cơ sở khác
12 rút lui sau điều trị ngẫu nhiên
1 còn ở bệnh viện đến 48 tuần

Sau xuất viện
33 mất theo dõi
13 rút lui sau xuất viện
1 tử vong sau xuất viện

416 bao gồm phân tích chính

411 ngẫu nhiên với giả dược
397 được nhận can thiệp ngẫu nhiên
14 không nhận điều trị ngẫu nhiên
7 chuyển đến cơ sở khác
6 rút lui sau điều trị ngẫu nhiên
1 vẫn còn ở bệnh viện đến 48 tuần

Sau khi xuất viện
35 mất theo dõi
11 rút lui sau xuất viện

411 bao gồm phân tích chính

ĐẶC ĐIỂM BAN ĐẦU CỦA MẸ VÀ TRẺ

Các đặc điểm nhân khẩu học và lâm sàng ban đầu của mẹ và trẻ tương đương nhau ở cả hai nhóm

- Tuổi thai trung vị: 31 tuần (IQR 30,3–32,1);
- Cân nặng sơ sinh trung vị: ~1500–1580g;
- Tỷ lệ nữ: khoảng 51.2%
- Phần lớn các bà mẹ là người da trắng (~66%);
- Khoảng một nửa có bảo hiểm y tế tư nhân và một nửa dùng bảo hiểm công;
- Tỷ lệ từng dùng CPAP, thở oxy và thở áp lực dương đều giống nhau (~80%, ~83%);
- Tuổi thai sau sinh tại thời điểm ngẫu nhiên: khoảng 34,4–34,5 tuần;
- Cân nặng tại thời điểm ngẫu nhiên: ~1945–1950g.

KẾT QUẢ CHÍNH

Số ngày nằm viện	<p>Số ngày nằm viện kể từ khi ngẫu nhiên đến khi xuất viện không khác biệt giữa hai nhóm:</p> <ul style="list-style-type: none">• Nhóm caffeine: trung vị 18,0 ngày (IQR 10–30);• Nhóm giả dược: trung vị 16,5 ngày (IQR 10–27);• Chênh lệch trung vị hiệu chỉnh: 0 ngày;• KTC 95%: –1,7 đến 1,7 ngày;• P > 0,99.
Trưởng thành sinh lý	<ul style="list-style-type: none">• Số ngày để đạt trưởng thành sinh lý:<ul style="list-style-type: none">○ Caffeine: 14,0 ngày (IQR 7–24);○ Giả dược: 15,0 ngày (IQR 8–24);○ Chênh lệch trung vị hiệu chỉnh: –1 ngày;○ KTC 95%: –2,4 đến 0,4. <p>Không có khác biệt có ý nghĩa thống kê.</p>
Thời gian hết ngưng thở	<ul style="list-style-type: none">• Trẻ dùng caffeine hết ngưng thở sớm hơn:<ul style="list-style-type: none">○ Caffeine: trung vị 6,0 ngày (IQR 5–15,5);○ Giả dược: 10,0 ngày (IQR 5–18);○ Chênh lệch trung vị hiệu chỉnh: –2,7 ngày;○ KTC 95%: –3,4 đến –2,0.
Ra khỏi lồng ấp và bú đủ sữa	<ul style="list-style-type: none">• Số ngày để ra khỏi lồng ấp ≥ 48 giờ liên tục:<ul style="list-style-type: none">○ Nhóm caffeine: trung vị 2,0 ngày (IQR 2–5);○ Nhóm giả dược: trung vị 2,0 ngày (IQR 2–5);

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Chênh lệch trung vị: 0 ngày (KTC 95%: 0 đến 0) → Không khác biệt. • Số ngày để đạt ăn ≥ 140 mL/kg/ngày hoặc tăng cân ổn định với lượng ăn < 140 mL/kg/ngày trong ≥ 48 giờ: <ul style="list-style-type: none"> ○ Caffeine: 7,5 ngày (IQR 2–20); ○ Giả dược: 6,0 ngày (IQR 2–17); ○ Chênh lệch trung vị: 0 ngày (KTC 95%: –0,1 đến 0,1) → Không khác biệt.
Tác dụng phụ và sự kiện bất lợi trong viện	<ul style="list-style-type: none"> • Tăng nhịp tim (≥ 200 lần/phút): <ul style="list-style-type: none"> ○ Caffeine: 8,5% (35/414); ○ Giả dược: 3,6% (15/411); ○ Nguy cơ tương đối (RR): 2,43 (KTC 95%: 1,34 đến 4,25) → Tăng rõ rệt ở nhóm caffeine. • Tăng huyết áp cần điều trị: rất hiếm (0,5% ở caffeine, 0,2% ở giả dược). • Dùng thuốc chống trào ngược: 7,2% (caffeine) vs 5,8% (giả dược) → không khác biệt rõ. • Không ăn được > 24 giờ (NPO): 1,4% (caffeine) vs 3,4% (giả dược) → xu hướng giảm ở nhóm caffeine.
Sự kiện bất lợi nặng trong viện	<ul style="list-style-type: none"> • Cân nặng tại thời điểm xuất viện: <ul style="list-style-type: none"> ○ Caffeine: 2585g; ○ Giả dược: 2659g; ○ Chênh lệch trung bình: –74g (KTC 95%: –148 đến –1g) → Nhẹ hơn ở nhóm caffeine. • Tăng cân trung bình từ lúc ngẫu nhiên đến xuất viện: <ul style="list-style-type: none"> ○ Caffeine: 28,9 g/ngày; ○ Giả dược: 32,2 g/ngày; • Chênh lệch: –3 g/ngày (KTC 95%: –5 đến –2) → thấp hơn ở nhóm caffeine
Ngưng thở hoặc nhịp tim chậm đáng kể sau ngẫu nhiên	<ul style="list-style-type: none"> • Xảy ra ít hơn rõ rệt ở nhóm caffeine: <ul style="list-style-type: none"> ○ Caffeine: 4/414 (1,0%); ○ Giả dược: 18/410 (4,4%); ○ Nguy cơ tương đối hiệu chỉnh: 0,22 (KTC 95%: 0,07 đến 0,65). • Số trẻ cần dùng lại caffeine “ngoài nghiên cứu”: <ul style="list-style-type: none"> ○ Caffeine: 2 trẻ (0,5%);
KẾT QUẢ SAU XUẤT VIỆN (POSTDISCHARGE OUTCOMES)	

Tái nhập viện vì mọi nguyên nhân	<ul style="list-style-type: none"> • Nhóm caffeine: 24 trẻ (6%); • Nhóm giả dược: 25 trẻ (6%); • Chênh lệch nguy cơ hiệu chỉnh: -0,16% (KTC 95%: -3,49 đến 3,18); • Nguy cơ tương đối (RR): 0,97 (KTC 95%: 0,56 đến 1,67) → không có khác biệt có ý nghĩa.
Khám bệnh vì mọi lý do (tại phòng khám, cấp cứu, hoặc cơ sở y tế khẩn cấp)	<ul style="list-style-type: none"> • Nhóm caffeine: 89 trẻ (23%), với 126 lượt khám; • Nhóm giả dược: 77 trẻ (19%), với 106 lượt khám; • Chênh lệch nguy cơ hiệu chỉnh: 3,38% (KTC 95%: -2,26 đến 9,01); • Nguy cơ tương đối: 1,18 (KTC 95%: 0,89 đến 1,52) → không khác biệt có ý nghĩa.
Khám bệnh liên quan đến ngưng thở hoặc sự kiện đáng lo ngại thoáng qua (ALTE/BRUE)	<ul style="list-style-type: none"> • Nhóm caffeine: 22 trẻ (6%); • Nhóm giả dược: 29 trẻ (7%); • Chênh lệch nguy cơ: -1,67% (KTC 95%: -5,07 đến 1,73); • Nguy cơ tương đối: 0,77 (KTC 95%: 0,44 đến 1,31) → không khác biệt.
Tăng cân sau xuất viện	<ul style="list-style-type: none"> • Tăng cân trung bình từ lúc ngẫu nhiên đến 8 tuần sau xuất viện: <ul style="list-style-type: none"> ○ Nhóm caffeine: 26,9 g/ngày (SD 6,2); ○ Nhóm giả dược: 26,7 g/ngày (SD 8,1); ○ Chênh lệch trung bình hiệu chỉnh: -2 g/ngày (KTC 95%: -4 đến 1) → không khác biệt.
Tính tuân thủ điều trị sau xuất viện	<ul style="list-style-type: none"> • Tỷ lệ trung bình các liều thuốc được dùng tại nhà: <ul style="list-style-type: none"> ○ Caffeine: 79,5% (SD 2,9%); ○ Giả dược: 87,6% (SD 2,4%); ○ P < 0,001 → nhóm caffeine dùng thuốc ít hơn, chủ yếu do vài trường hợp dùng không đều (outliers).

Đây là một thử nghiệm ngẫu nhiên, đối chứng giả dược, cho thấy việc kéo dài điều trị caffeine không làm giảm số ngày nằm viện từ lúc ngẫu nhiên đến khi xuất viện ở trẻ sinh non trung bình.

➤ Những điểm mạnh của nghiên cứu bao gồm:

- Cỡ mẫu lớn;
- Thiết kế đa trung tâm;
- Đo lường các kết cục có ý nghĩa lâm sàng rõ rệt;
- Phân nhóm ngẫu nhiên mù hoàn toàn.

Giải thích về kết quả chính

Thời gian ra khỏi lồng ấp, thời gian đạt bú đủ qua đường miệng và trưởng thành sinh lý không khác biệt giữa hai nhóm.

Dù trẻ trong nhóm caffeine hết ngưng thở sớm hơn, nhưng tuổi đạt bú đầy đủ lại lớn hơn tuổi hết ngưng thở, tức là việc đạt đủ ăn vẫn là yếu tố chính quyết định ngày xuất viện, chứ không phải hết ngưng thở. Điều này lý giải vì sao kéo dài caffeine không giúp rút ngắn thời gian nằm viện.

Liều caffeine có thể chưa đủ mạnh

Liều caffeine citrate được sử dụng là 10 mg/kg/ngày – là liều khuyến nghị tiêu chuẩn của FDA, nhưng có thể kém hiệu quả hơn liều cao hơn. Một phân tích tổng hợp gần đây cho thấy liều 20 mg/kg/ngày hiệu quả hơn trong việc giảm ngưng thở.

Ở tuổi thai càng lớn (tiệm cận đủ tháng), tốc độ thải caffeine tăng lên, do đó liều cao hơn có thể phù hợp hơn.

So sánh với các nghiên cứu trước

Kết quả là phù hợp với ba nghiên cứu ngẫu nhiên trước đây (n=259 trẻ), trong đó caffeine kéo dài sau 34–37 tuần PMA giúp giảm các đợt giảm oxy ngắt quãng.

HẠN CHẾ (LIMITATIONS)

Nghiên cứu này có một số hạn chế:

1. **Dừng sớm vì vô ích (futility):** Việc dừng thử nghiệm sớm làm giảm tổng cỡ mẫu và có thể khiến không phát hiện được các khác biệt nhỏ nhưng có ý nghĩa lâm sàng. Tuy nhiên, số trẻ được đưa vào phân tích vẫn đủ để loại trừ những khác biệt đáng kể về mặt thống kê và lâm sàng ở kết cục chính.
2. **Không sử dụng máy đo ngưng thở tiêu chuẩn:** Tình trạng ngưng thở được đánh giá dựa trên ghi chép lâm sàng và theo dõi thông thường tại các trung tâm, thay vì đo đặc khách quan bằng đa ký hoặc thiết bị chuyên biệt. Điều này phản ánh thực tế lâm sàng phổ biến, nhưng có thể làm giảm độ chính xác của chẩn đoán.
3. **Không đủ cỡ mẫu để đánh giá chắc chắn các biến cố hiếm:** Ví dụ như co giật, loạn nhịp tim, đột tử sau sinh, hay tái nhập viện hiếm gặp. Những kết cục này cần các nghiên cứu lớn hơn để khẳng định.
4. **Không đánh giá tác động lâu dài:** Caffeine có thể ảnh hưởng đến phát triển thần kinh dài hạn, cả tích cực lẫn tiêu cực. Do đó, cần có các nghiên cứu theo dõi sau xuất viện lâu hơn để đánh giá toàn diện lợi ích và nguy cơ.

Trong nghiên cứu hiện tại, nhóm caffeine đạt trạng thái “không ngưng thở” sớm hơn – phù hợp với nhận định rằng ngưng thở và giảm oxy thường xảy ra đồng thời.

Tầm quan trọng của nghiên cứu

Nghiên cứu này là tiến bộ đáng kể so với các nghiên cứu trước, vì:

- Được thiết kế có đủ cỡ mẫu để đánh giá kết cục lâm sàng;
- So sánh trực tiếp caffeine và giả dược trong thực hành lâm sàng;
- Có thể kết luận rõ hơn so với các nghiên cứu quan sát trước đó.

Mặc dù caffeine có thể gây một số tác dụng phụ đường tiêu hóa, nhưng nghiên cứu này không ghi nhận khác biệt có ý nghĩa về các biến cố bất lợi nghiêm trọng giữa hai nhóm.

Tình trạng nhịp tim nhanh và tăng cân ít hơn ở nhóm caffeine chỉ là tạm thời.

- Trong thử nghiệm ngẫu nhiên này trên các trẻ sinh non trung bình, việc tiếp tục điều trị caffeine đến 28 ngày sau xuất viện không giúp rút ngắn thời gian nằm viện so với giả dược, mặc dù giúp hết ngưng thở sớm hơn.
- Ngoài ra, việc kéo dài caffeine cũng không giảm tỷ lệ tái nhập viện, khám bệnh, hay sự kiện ngưng thở sau xuất viện.
- Điều này cho thấy, trong nhóm trẻ sinh non từ 29–33 tuần tuổi thai đang cải thiện ngưng thở, việc ngưng caffeine trước xuất viện là an toàn và hợp lý, trừ khi có các chỉ định cụ thể để tiếp tục.

1. Eichenwald EC, Watterberg KL, Aucott S, et al; Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Apnea of prematurity. *Pediatrics*. 2016;137(1):e20153757. doi:10.1542/peds.2015-3757
2. Eichenwald EC, Blackwell M, Lloyd JS, Tran T, Wilker RE, Richardson DK. Inter-neonatal intensive care unit variation in discharge timing: influence of apnea and feeding management. *Pediatrics*. 2001;108(4):928-933. doi:10.1542/peds.108.4.928
3. Walsh MC, Bell EF, Kandefers S, et al. Neonatal outcomes of moderately preterm infants compared to extremely preterm infants. *Pediatr Res*. 2017;82 (2):297-304. doi:10.1038/pr.2017.46
4. Henderson-Smart DJ, De Paoli AG. Methylxanthine treatment for apnoea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010 (12):CD000140. doi:10.1002/14651858.CD000140.pub2
5. Davis PG. When to start and stop caffeine and why respiratory status matters. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020;25(6):101175. doi:10.1016/j.siny.2020.101175
6. Urru SA, Geist M, Carlinger R, Bodrero E, Bruschetini M. Strategies for cessation of caffeine administration in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024;7(7):CD015802. doi:10.1002/14651858.CD015802.pub2
7. Ji D, Smith PB, Clark RH, et al. Wide variation in caffeine discontinuation timing in premature infants. *J Perinatol*. 2020;40(2):288-293. doi:10.1038/s41372-019-0561-0
8. Subhani M, Katz S, DeCristofaro JD. Prediction of postdischarge complications by pre-discharge event recordings in infants with apnea of prematurity. *J Perinatol*. 2000;20(2):92-95. doi:10.1038/sj.jp.7200320
9. Ramanathan R, Corwin MJ, Hunt CE, et al; Collaborative Home Infant Monitoring Evaluation (CHIME) Study Group. Cardiorespiratory events recorded on home monitors. *JAMA*. 2001;285(17): 2199-2207. doi:10.1001/jama.285.17.2199
10. What is a serious adverse event? US Food and Drug Administration. Accessed March 26, 2025. <https://www.fda.gov/safety/reporting-seriousproblems-fda/what-serious-adverse-event>
11. Cotten CM, Oh W, McDonald S, et al; NICHD Neonatal Research Network. Prolonged hospital stay for extremely premature infants: risk factors, center differences, and the impact of mortality on selecting a best-performing center. *J Perinatol*. 2005;25(10):650-655. doi:10.1038/sj.jp.7211369
12. Edwards L, Cotten CM, Smith PB, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. Inadequate oral feeding as a barrier to discharge in moderately preterm infants. *J Perinatol*. 2019;39(9):1219-1228. doi:10.1038/s41372-019-0422-x
13. Carlos C, Hageman J, Pellerite M, et al. Neonatal intensive care unit discharge of infants with cardiorespiratory events: tri-country comparison of academic centers. *J Neonatal Perinatal Med*. 2015; 8(4):307-311. doi:10.3233/NPM-15814077
14. Lodha A, Seshia M, McMillan DD, et al; Canadian Neonatal Network. Association of early caffeine administration and neonatal outcomes in very preterm neonates. *JAMA Pediatr*. 2015;169(1):33-38. doi:10.1001/jamapediatrics.2014.2223
15. Rhein LM, Dobson NR, Darnall RA, et al; Caffeine Pilot Study Group. Effects of caffeine on intermittent hypoxia in infants born prematurely: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2014;168 (3):250-257. doi:10.1001/jamapediatrics.2013.4371
16. Dobson NR, Rhein LM, Darnall RA, et al; Caffeine Study Group. Caffeine decreases intermittent hypoxia in preterm infants nearing term-equivalent age. *J Perinatol*. 2017;37(10):1135-1140. doi:10.1038/jp.2017.82
17. Oliphant EA, McKinlay CJ, McNamara D, Cavadino A, Alsweiler JM. Caffeine to prevent intermittent hypoxaemia in late preterm infants: randomised controlled dosage trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2023;108(2):106-113. doi:10.1136/archdischild-2022-324010

18. Hunt CE, Brouillette RT. Methylxanthine treatment in infants at risk for sudden infant death syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 1988;533(1):119-126. doi:[10.1111/j.1749-6632.1988.tb37239.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1988.tb37239.x)
19. Ducrocq S, Biran-Mucignat V, Boelle PY, Lebas F, Baudon JJ, Gold F. Apnées tardives du prématuré: facteurs de risque, traitement ambulatoire par citrate de caféine [Apnea of prematurity: risk factors and ambulatory treatment with caffeine citrate]. *Arch Pediatr.* 2006;13(10):1299-1304. doi:[10.1016/j.arcped.2006.06.016](https://doi.org/10.1016/j.arcped.2006.06.016)
20. Gama B, von Hafe M, Vieira R, Soares H, Azevedo I, Rocha G. Gastrointestinal effects of caffeine in preterm infants: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2024;109(6):670-676. doi:[10.1136/](https://doi.org/10.1136/)