

Rekommendationer för hypotermibehandling av asfyktiska nyfödda barn från BLF:s Neonatalsektion.

Bakgrund

Flera internationella randomiserade multicenterstudier som publicerades 2005 visade positiva effekter av hypotermibehandling till svårt asfyktiska nyfödda barn (1-3). Effekten av hypotermi får bedömas som måttlig, då "number needed to treat" (NNT) var 6, dvs för att förbättra prognos hos 1 barn behöver 6 barn behandlas. Ett flertal frågor om hypotermibehandling kvarstår dock, bl.a. vad som är optimal temperatur och duration av hypotermi, samt om olika sätt att kyla barnet har betydelse för resultatet. Multicenterstudierna använde olika kylmetoder och hade något olika måltemperatur, men jämförbara resultat. Studierna använde i stort sett samma inklusionskriterier, förutom att den ena studien (1) även använde s.k. amplitudintegrerat EEG (aEEG) för selektion av barn med hög risk.

För närvarande pågår förutom dessa publicerade studier, minst tre stora internationella randomiserade studier av effekten av måttlig hypotermi vid hypoxisk-ischemisk encefalopati. Rekryteringen av patienter till TOBY-studien (total body cooling, engelsk multicenterstudie) där ett antal svenska neonatalavdelningar har deltagit avslutades den 30 november 2006. Studiens resultat presenteras i slutet av 2008. I ICE-studien (Infant Cooling Evaluation) ingår centra i Australien, Nya Zeeland och Kanada.

I väntan på resultatet från dessa studier har neonatalsektionen inom BLF gett en arbetsgrupp bestående av 6 neonatologer från 4 regionssjukhus i uppdrag att ta fram nationella riktlinjer för hypotermibehandling av nyfödda barn utsatta för svår asfyxi. Strikta indikationer för vilka barn som ska behandlas och krav på tillgängliga medicinska resurser vid behandlande kliniker är en förutsättning för ett säkert införande av denna nya behandling som vid en internationell konsensusworkshop våren 2005 bedömts som en s.k. "evolving therapy" (4). Följaktligen rekommenderar neonatalsektionen att behandlingen i syfte att utveckla kompetens och erfarenhet under en utvecklings- och utvärderingsperiod centraliseras till ett fåtal sjukhus i landet, företrädesvis till universitetssjukhusen. Rekommendationerna är i linje med de som American Academy of Pediatrics och andra föreslog våren 2006 (5-7). Rapportering av eventuella biverkningar samt uppföljning av barnen på kortare och på längre sikt är mycket viktigt och bör pågå åtminstone till tidig skolålder. Registrering av kylbehandlade barn kommer att kopplas till det Perinatala Kvalitetsregistret-PNQ. Inom varje region bör regionsjukhusen i samråd med övriga neonatalavdelningarna komma överens om hur diagnostik, transport och initial behandling ska utföras på ett patientsäkert sätt. Även kostnaderna för transporter och centraliserad behandling bör diskuteras regionalt. Den kylutrustning som nu finns i Sverige är enbart godkänd för forskningssyfte. En ny interventionsstudie är under planering och de center som deltagit i TOBY kommer troligtvis att delta också i den.

På behandlande enhet/klinik skall följande resurser finnas:

- Erfarenhet av IVA-vård till svårt sjuka nyfödda.
- Neonatal bakjournskompetens dygnet runt.
- Kunskap om hypotermibehandling och kylutrustning. Olika apparaturer finns för hypotermibehandling och en adekvat utbildning av all berörd personal på den apparatur man använder är en förutsättning för säker behandling.
- aEEG registrering. Kompetens att tolka kurvor dagtid och jourtid alternativt organiserat externt stöd för tolkning av kurvor.
- Möjlighet till diagnostiskt EEG dagtid.

- Övervakning med kontinuerlig rektal temperaturmätning.
- Ultraljud hjärna.
- MRI under de första levnadsveckorna.
- Rutiner för uppföljning av barnets utveckling.

Behandlingskriterier för hypotermibehandling efter perinatal asfyxi hos nyfödda barn med gestationsålder ≥ 36 veckor.

Hypotermi är inte aktuellt som behandling till:

- barn som befaras behöva kirurgisk behandling inom de första 3 dagarna.
- barn med svår missbildning som indikerar dålig framtida prognos.
- barnet är mer än 6 timmar gammal innan kylbehandling kan startas.

Hypotermibehandling övervägs för barn om:

A. Minst ett av följande fyra kriterier är uppfyllt:

- Apgar mindre än eller lika med 5 vid 10 minuter.
- Pågående hjärt-lung-räddning (inkluderande maskventilation) vid 10 minuters ålder.
- pH lägre än 7,0 under de första 60 minuterna (gäller navelartär eller barnets blod (art el. kap)).
- Base excess mindre än eller lika med minus 16 under de första 60 minuterna

Om något av dessa kriterier är uppfyllt och barnet är respiratoriskt och kardiovaskulärt stabiliserat, påbörjas rektal temperaturmätning och barnet bedöms avseende neurologisk påverkan under den första levnadstimmen.

B. Anfall ("kramper") eller tecken på måttlig till svår encefalopati vilket här definieras av:

- förändrad vakenhetsgrad (letargi, stupor eller koma) och
- förändrad tonus; hypoton, helt slapp eller opistotonus och
- påverkan på primitiva reflexer (svag eller avsaknad av sugreflex /mororeflex).

Har barnet uppfyllt A och B kriterierna påbörjas kylning av barnet

Före behandlingsstart skall åtgärdbara komplikationer och komplicerande faktorer som acidosis, hypoglykemi, hypotension och infektion uteslutas alternativt påbörja behandlas. Innan kylning startas skall föräldrarna informeras muntligt och skriftligt att den evidens behandlingen baseras på inte är stark nog att klassa den som en etablerad metod och att professionen betraktar den som en lovande behandling under utveckling. Se bifogad Föräldrainformation.

aEEGs roll

Amplitudintegrerat EEG (aEEG) **bör** snarast kopplas men skall inte fördröja starten av kylningen.

OBS

- aEEG ingår således inte i kriterierna för inledning av hypotermi.
- Tolknings av aEEG kurvan kan försvåras om antikonvulsiv behandling givits innan uppkoppling av barnet (amplituden kan bli nedpressad).

Efter tolkning av aEEG /och ev EEG kan en samlad bedömning göras av klinik och neurofysiologi. En normalisering av ett initialt avvikande aEEG utgör inte skäl att avbryta hypotermibehandlingen. I enstaka fall, om aEEG är helt normalt och tillsammans med barnets klinik (bedömt av läkare med stor vana att bedöma barn med encefalopati) entydigt talar för en god prognos, kan man överväga att avsluta kylbehandlingen.

Nedkylningen skall eljest pågå i 72 timmar och endast avbrytas om barnets prognos bedöms för dålig för att fortsätta intensivvård.

aEEG är patologiskt om det föreligger:

- iktal aktivitet med eller utan påverkan på bakgrundsaktiviteten.
- måttligt påverkad bakgrundsaktivitet (kurvans övre del $> 10\mu\text{V}$, kurvans nedre del $< 5\mu\text{V}$).
- svårt påverkad bakgrundsaktivitet (kurvans övre del $< 10\mu\text{V}$, kurvans nedre del $< 5\mu\text{V}$).
- burst-suppression mönster.
- isoelektriskt mönster.

När amplitudkriterier används måste man vara medveten om att flera faktorer kan påverka amplituden bl.a. interelektroavstånd (ökat avstånd mellan elektroder ger högre amplitud) samt risk för att t.ex. EKG registreras med EEG-signalen om denna är kraftigt deprimerad. EKG kan då lyfta aEEG kurvan 4-5 μV . Man måste därför också bedöma "rå-EEG" utseendet och se om detta stämmer med aEEG kurvans läge.

För tolkningshjälp av aEEG kurvor finns exempel på typkurvor i bilaga 1.

Praktiskt genomförande :

1. Kylning

Kylning skall startas så fort som möjligt, senast 6 timmar efter partus. Observera att nedkylningen inte skall påbörjas under återupplivningen efter födelsen, utan först när tillståndet stabiliserats.

Måltemperatur skall vara en rektal temperatur på 33,0-34,0° C vid generell hypotermi och 34-35° C vid selektiv huvudkylning med mild systemisk hypotermi. Kyltiden är 72 timmar, och följs av en långsam uppvärmning till normal temperatur.

Barnets temperatur registreras varje timme i 4 dagar och registreras i protokollet. Se bilaga 3.

2. Anfall ("kramper")

Behandling av kramper följer förslaget till nationellt vårdprogram (8) och lokala rutiner.

3. Ventilation

Följer barnets behov. Upprätthåll normoventilation, observera risk för pulmonell hypertension hos kylda barn.

4. Kardiovaskulärt understöd

Det är vanligt att pulsen sjunker och att blodtrycket stiger under kylning. Tänk således på att normal hjärtfrekvens kan indikera smärta hos barnet.

Upprätthåll medelblodtryck inom normalområdet.

5. Analgesi och sedering

Stress kan inverka negativt på den terapeutiska effekten av kylning. Både kylning samt vanliga neonatala åtgärder i en intensivvårdssituation skapar också en stressituation för barnet.

6. Utredning av organpåverkan av asfyxi

Hjärt- lung-, lever-, njur-, benmärgspåverkan utreds enligt lokala rutiner och de nationella riktlinjerna (9) för barn med encefalopati

7. Nutrition

Vätska ges i underhållsdos med 10% glukoslösning, vid behov elektrolyttillskott. Om barnets tillstånd medger sker försiktig tillmatning plus TPN.

8. Uppvärmning

Kylning avslutas efter 72 timmar.

Den rektala temperaturen skall därefter höjas med som mest 0,5 ° C per timme tills normal kroppstemperatur uppnås ($37 \pm 0,2^\circ \text{C}$).

OBS. Barnets temperatur måste följas i ytterligare 24 timmar efter kylbehandlingen avslutats. Detta för att undvika rebound hypertermi som i sig kan ge skada eller förvärra en befintlig skada.

Protokoll :

Utöver sedvanliga kliniska rutiner monitoreras:

Rektal temperatur mäts kontinuerligt och registreras varje timme i 4 dygn. Protokoll medföljer som bilaga 3.

Encefalopatibedömning dagligen. Bilaga 2.

Uppföljning :

MRI innefattande minst T1W, T2W, 3D-sekvenser och om möjligt diffusions-tensor imaging görs dag 5-14

Barnets neuromotoriska utveckling bedöms i enlighet med lokala rutiner. Vid 30 månaders görs en kognitiv bedömning av barnpsykolog med Bayley III. Vid samma tillfälle bör en kvantifierad neuropediatrik bedömning göras, t ex Amiel-Tison e dyl. Hjärnstamsaudiometri görs vid 30 månaders ålder

Checklista:

Ingen kontraindikation föreligger.

Barnet uppfyller A och B kriterierna.

Akuta behandlingsbara komplikationer/differentialdiagnoser behandlas.

Diskutera barnets tillstånd med föräldrar och de behandlingsalternativ som kan erbjudas. Be om skriftligt samtycke.

Starta kylning så fort som möjligt.

Starta aEEG registrering så fort som möjligt, dock ej nödvändigt före kylning påbörjas.

Följ rektaltemperatur kontinuerligt och registrera temperaturen varje timma tills kylning är avslutad samt under ytterligare 24 timmar.

Kyl patienten i 72 timmar.

Genomför MRI mellan dag 5-14.

Neonatalsektionens arbetsgrupp för hypotermibehandling

Mats Blennow, docent, överläkare, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

Uwe Ewald, professor, verksamhetschef, Akademiska Barnsjukhuset, Uppsala

Vineta Fellman, professor, överläkare, Universitetssjukhuset i Lund

Anders Flisberg, överläkare, Drottning Silvias Barn- och Ungdomssjukhus, Göteborg

Lena Hellström-Westas, docent, överläkare Universitetssjukhuset i Lund

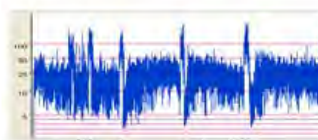
Klara Thiringer, docent, överläkare, Drottning Silvias Barn- och Ungdomssjukhus, Göteborg

Referenser

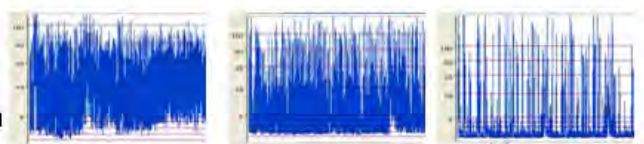
1. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Edwards AD, Ferriero DM, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy; multicenter randomised trial. *Lancet* 2005;365:663-70.
2. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkrantz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF et al. Whole body hypothermia for neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *N.Engl.J Med.* 2005;353:1574-84.
3. Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, Hulsey TC, Bass WT et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: Efficacy outcomes. *Pediatr Neurol* 2005; 32; 11-17
4. Higgins RD, Raju TNK, Perlman J, Azzopardi DV, Blackmon LR et al. Hypothermia and perinatal asphyxia: Executive summary of the National Institute of Child Health and Human Development workshop *J Pediatr* 2006; 48: 70-75
5. Blackmon LR, Stark AR. Hypothermia: A neuroprotective therapy for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2006; 117; 942-48
6. Perlman JM. Summary proceedings from the neurology group on hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2006; 117; S28-S33
7. Edwards AD, Azzopardi DV. Therapeutic hypothermia following perinatal asphyxia. *Arch Dis Child* 2006; 91: F127-131
8. Hellström-Westas L, Blennow M, Åmark P, Rosén I Neonatala kramper och epileptiska anfall hos nyfödda. Förslag till nationellt vårdprogram *Läkartidningen* 2006;17:1320-24
9. Blennow M, Tunell R et al. Neonatal asfyxi. SFOG rapport nr 35 andra upplagan, Stockholm. 1999.

Riktlinjer för initial aEEG-tolkning med TOBY kriterier

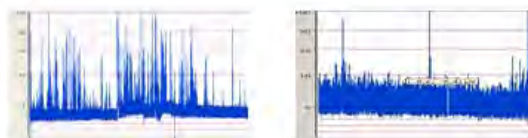
- **Kontinuerlig bakgrund**
(min. nivå > 5 μV och max. nivå >10 μV)
med enstaka anfall



- **Måttligt deprimerad aktivitet**
(min.nivå < 5 μV men
max. nivå >10 μV)



- **Deprimerad aktivitet**
(max. nivå < 10 μV)



- **Kontinuerlig anfallsaktivitet**

