

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

### Bakgrund

Flera internationella randomiserade multicenterstudier har visat 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 som använde olika kylmetoder 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 bestående hjärnskador.

För närvarande pågår förutom dessa publicerade studier, minst tre stora internationella randomiserade studier av effekten av hypotermi vid hypoxisk-ischemisk encefalopati..

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 efter 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 konsensus-workshop 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.

### På behandlande enhet/klinik skall följande resurser finnas:

- Erfarenhet av intensivvård 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 dag- och jourtid, alternativt organiserat externt stöd för tolkning av kurvor.
- Möjlighet till diagnostiskt EEG dagtid.
- Övervakning med kontinuerlig rektal/esofagal temperaturmätning.
- Ultraljud hjärna.
- MRI under de första levnadsveckorna.

- Rutiner för uppföljning av barnets utveckling.

## Kriterier för hypotermibehandling efter perinatal asfyxi hos nyfödda barn med gestationsålder $\geq 36$ 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 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 vid 10 minuter mindre än eller lika med 5
  - Pågående hjärt-lung-räddning (inkl. maskventilation) vid 10 minuters ålder.
  - pH < 7,0 under de första 60 minuterna (arteriellt eller kapillärt blod).
  - Base excess mindre än eller lika med minus 16 under de första 60 minuterna

Om något av dessa kriterier är uppfyllt bedöms barnets neurologi.

### B. Kramper eller tecken på måttlig-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 ).

Närvaro av dessa symptom och tecken bedöms kontinuerligt under den första levnadstimmen och reflekterar måttlig till svår encefalopati om de kvarstår vid 60 minuters ålder.

### Om barnet uppfyllt kriterier A och B påbörjas kylning snarast efter 1 timmes ålder

Komplikationer och komplicerande faktorer som acidosis, hypoglykemi, hypotension och infektion behandlas enligt gängse rutiner.

Innan kylning startas skall föräldrarna informeras (se bifogad Föräldrainformation).

### Barn födda på sjukhus utan kylbehandling

På sjukhus där kylbehandling inte sker, avbryts aktiv uppvärmning då ovanstående inklusionskriterier är uppfyllda. Kontinuerlig övervakning av rektal eller esofagal temperatur påbörjas. Kontakt tas med det regionsjukhus där behandling kan ske för att arrangera snabb överföring. Målsättningen är att uppnå och upprätthålla en sänkning av barnets kroppstemperatur till 33,5-35,5 grader. Flertalet asfyktiska barn får automatiskt en sänkning av kroppstemperaturen då aktiv uppvärmning avslutas. Kylningen kan vid behov underlättas med t ex kallvattenfyllda operationshandskar runt barnets kropp.

### aEEGs roll

Amplitudintegrerat EEG (aEEG) bör snarast, och helst innan antiepileptiska eller sederande läkemedel ges kopplas men skall inte fördröja starten av kylningen. aEEG ingår således inte i kriterierna för inledande av hypotermibehandling. 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 och barnets klinik (bedömt av läkare med stor vana) entydigt talar att encefalopati ej föreligger, kan man överväga att avsluta kylbehandlingen. Nedkylningen skall eljest pågå i 72 timmar

**aEEG är patologiskt om det föreligger:**

- epileptiskt anfallsaktivitet 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, på det sätt som bl.a. gjordes i referens 1, 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  $\mu\text{V}$ . 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 barnet är kardiovaskulärt och respiratoriskt stabiliserat och uppfyller kriterierna, dvs tidigast vid 60 min ålder , dock senast 6 timmar efter partus.

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.

För barn som skall transporteras till kylbehandlingscenter avbryts aktiv värmning då inklusionskriterierna är uppfyllda och rektal/esofagal temperatur monitoreras kontinuerligt.

Barnets temperatur registreras kontinuerligt eller minst var timme i 4 dagar och registreras i protokollet. Se bilaga 2.

**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, hypovolemi eller prechock hos barnet. Upprätthåll blodtryck 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, koagulationsrubbnings utreds enligt lokala rutiner och de nationella riktlinjerna (9) för barn med encefalopati

## 7. Nutrition

Parenteral vätska ges initialt i underhållsdos med 10% glukoslösning, vid behov elektrolyttillskott. Om barnets tillstånd medger sker försiktig tillmatning plus ev. supplementerande parenteral nutrition.

## 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 s.k. rebound hypertermi som i sig kan ge neuronal skada eller förvärra en befintlig skada.**

## 9. Utsiktslös behandling

Avbrytande av livsuppehållande åtgärder ska ske på samma kriterier som gäller för icke kylbehandlade barn.

## Protokoll :

Utöver sedvanliga kliniska rutiner monitoreras:

- Rektal eller esofagal temperatur mäts kontinuerligt och registreras varje timme i 4 dygn. Protokoll medföljer som bilaga 2.
- Grad av encefalopati bedöms dagligen, bilaga 2.

## Uppföljning :

MR (magnetresonans undersökning) görs lämpligen dag 5-14 och bör innefatta minst T1W, T2W-sekvenser och om möjligt diffusionssekvenser.

Barnets neuromotoriska utveckling bedöms i enlighet med lokala rutiner. Vid 2-3 års ålder görs en kognitiv bedömning av barnpsykolog med Bayley III. Vid samma tillfälle bör en kvantifierad neuropediatrik bedömning göras, t ex Amiel-Tison eller dylik.

Hjärnstamsaudiometri görs vid utskrivningen och vid uppföljningen vid 2-3 års ålder .

## Checklista för hypotermibehandling:

- Ingen kontraindikation föreligger.
- Barnet uppfyller A och B kriterierna.
- Akuta behandlingsbara komplikationer/differentialdiagnoser beaktas och behandlas.
- Informera föräldrarna.
- Starta kylning så fort som möjligt efter det att barnet har uppfyllt inklusionskriterierna.
- Starta aEEG registrering så fort som möjligt, dock ej nödvändigt före kylning påbörjas.
- Följ kroppstemperatur kontinuerligt och registrera temperaturen varje timma tills 24 timmar efter avslutad kylning.
- Kyl patienten i 72 timmar.
- Genomför MRI mellan dag 5-14.

## Neonatalsektionens arbetsgrupp för hypotermibehandling

Mats Blenow, 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

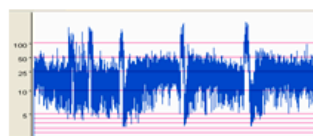
## Referenser

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.

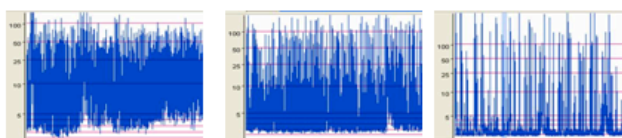
## Bilaga 1

## Riktlinjer för initial aEEG-tolkning med TOBY kriterier

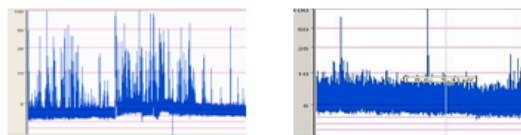
- **Kontinuerlig bakgrund**  
(min. nivå > 5  $\mu\text{V}$  och max. nivå >10  $\mu\text{V}$ )  
**med enstaka anfall**



- **Måttligt deprimerad aktivitet** (min.nivå < 5  $\mu\text{V}$  men max. nivå >10  $\mu\text{V}$ )



- **Deprimerad aktivitet**  
(max. nivå < 10  $\mu\text{V}$ )



- **Kontinuerlig anfallsaktivitet**

