



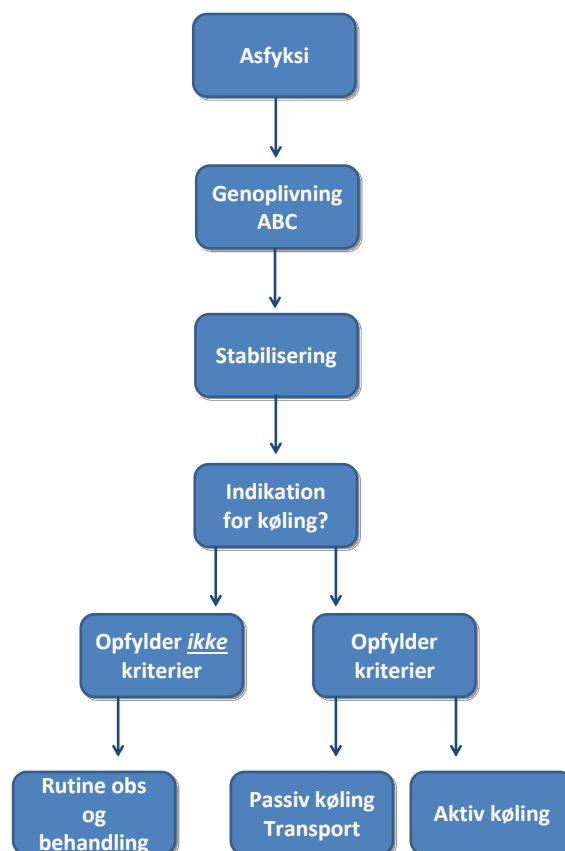
Titel:	Asfyksi, Køling af nyfødte med hypoksisk iskæmisk encephalopati
Forfattergruppe:	Bo Mølholm Hansen, Rikke Ruager, Kaspar Sørensen og Carolina Hvelplund
Kontaktperson:	Rikke Ruager, ruager@yahoo.com
Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:	Neonatologi

Køling af nyfødte med hypoxisk iskæmisk encephalopati

Indholdsfortegnelse

Resume	1
Baggrund	2
Symptomer og objektive fund	2
Køling før og under transport	3
Behandling	4
Monitorering	7
Referencer	8
Interessekonflikter	8
Appendiks, Thompson Score	9

Resume



Baggrund

Peripartum asphyxi rammer 3-5 per. 1000 levende fødte, med efterfølgende moderat til svær encephalopati hos 0,5-1 pr 1000 levende fødte (1). Hypoxisk iskæmisk encephalopati (HIE) er et stort problem på verdensplan, hvor 10-60% af de ramte børn dør og mindst 25% af de overlevende har neurologiske sequelae (2). Kliniske og eksperimentielle studier har vist, at neuron død efter et globalt hypoxisk-iskæmisk insult, finder sted i to faser (3-5). Første fase i umiddelbar forbindelse med en svær hypoxisk episode (primært energisvigt) og anden fase efter en latens periode på mindst 6 timer (6) Anden fase involverer talrige mekanismer til celledød og er ansvarlig for en væsentlig del af det samlede celledød.

Køling menes at virke via en modificering af nerveceller programmeret til celledød. Studier har vist at kroppens kerne temperatur skal under 35°C for at kunne nedsætte temperaturen i hjernens dybe dele (7).

Der er publiceret 11 randomiserede studier om terapeutisk hypothermi til behandling af børn med moderat til svær encephalopati, inkluderende mere end 1505 børn (8). En Cochrane meta-analyse viser signifikant reduktion i risiko for død (0,75 (95% CI 0,64-0,88)) og svære neurologiske deficit (0,77(95% CI 0,63-0,94)) i hypothermi gruppen.

Symptomer og objektive fund

1. Nyfødte med gestationsalder ≥ 36 uger (1) og < 6 timer gamle

Ikke evidens for effekt og bivirkningsprofilen er ukendt ved kølebehandling af børn med gestationsalder < 34 uger. (9) Få erfaringer med børn med gestationsalder 34-35 uger (10), måske er der effekt. Vælger man at køle et barn med gestationsalder 34-35 uger er det fortsat vigtigt at følge den øvrige protokol.

og

2. Mindst ét af følgende kriterier:

- Apgar score efter 10 minutter < 6
- Acidose inden for de første 60 leveminutter (Ph $< 7,00$ eller BE < -16 i navlearterie/arterieblod)
- Behov for ventilation (tube eller maske) efter 10 minutter

og

3. Moderat eller svært encephalopatisk

Encephalopati kriteriet for køling er opfyldt, hvis et eller flere kliniske tegn er til stede i mindst 3 af de 6 kategorier. Antallet af krydser under henholdsvis moderat og svær encephalopati definerer encephalopati graden. Hvis antallet af krydser er ens defineres graden ud fra bevidsthedsniveaet.

	Moderat encephalopati	Svær encephalopati
1. Bevidsthedsniveau	Letargisk (sløv) <input type="checkbox"/>	Bevidstløs <input type="checkbox"/>
2. Spontan aktivitet	Nedsat <input type="checkbox"/>	Ingen <input type="checkbox"/>
3. Kropsholdning	Distal fleksion, ekstension af alle ekstremiteter <input type="checkbox"/>	Kraftig hypertonicitet af alle ekstremiteter (Decerebreret) <input type="checkbox"/>
4. Tonus	Hypoton (fokalt el generelt) <input type="checkbox"/>	Slap <input type="checkbox"/>
5. Primitive reflekser		
Sutterefleks	Svag <input type="checkbox"/>	Ikke tilstede <input type="checkbox"/>
Mororefleks	Ufuldstændig <input type="checkbox"/>	Ikke tilstede <input type="checkbox"/>
6. Autonome nervesystem		
Pupiller	Sammentrukne <input type="checkbox"/>	Devierende, dilaterede el. uden respons på lys <input type="checkbox"/>
Puls	Bradycardi <input type="checkbox"/>	Uregelmæssig <input type="checkbox"/>
Respiration	Uregelmæssig <input type="checkbox"/>	Apnø <input type="checkbox"/>

Køling før og under transport

- Når barnet er stabiliseret på neonatalafsnit, ca. 60 min. gammel vurderes barnets neurologiske tilstand jf. Skema ovenfor. Tidspunkt og resultat noteres i journalen. Opfylder barnet kriterierne for hypotermibehandling kontaktes bagvagt på nærmeste hospital, hvor barnet kan behandles med hypotermi. Afdelingen kontaktes også i tvivlstilfælde. Barnet skal holdes normotermt fremtil den endelige beslutning om køling er taget.
- Kontakt neonatal bagvagt på
 - Rigshospitalet 3545 1327
 - OUH 6541 1075
 - Skejby 78451463
 - Aalborg 97660000, kode 304

Mhp overflytning af barnet
- Mål barnets temperatur rektalt kontinuerligt eller minimum hver ½ time
- Anlæg navle vene og navle arterie kateter
- Stop passiv køling når temperaturen er 34,5- 35,0 °C
- Stil mod rectal temperatur 33,0-34,0 °C
- Monitorer BT, stil mod MABP >40 mmHg
- Undgå hypocapni
- Start infusion med glukose 10% 70 ml/kg/d sv.t. 2,9 ml/kg/t
- Start profylaktisk sepsis behandling efter bloddyrkning

Behandling

Behandlingen iværksættes efter genoplivning (ABC, klinisk vurdering, derefter køling).

Køling:

- Monitorer temperatur via rektal probe straks efter genoplivning
- Undgå hyperthermi før køling initieres
- Beregn Thompson score før start af aktiv køling og registrer resultatet i journalen
- Anlæg NVK og NAK/perifer A-kanyle før el. samtidig med start af behandling
- Køling startes hurtigst muligt efter det er fastslået at kriterierne er opfyldt ("time is brain") og senest efter 5½ time
- Der tilstræbes kernetemperatur på 33,5°C (33,0-34,0°C)
- det tilstræbes at opnå mål-temperaturen i løbet af 30 minutter
- Registrer tidspunkt for opnåelse af 33,5 °C i barnets journal. En del børn vil have denne temperatur før vi starter aktiv køling/temperaturregulering
- Varighed af køling: 72 timer
- Ingen hue!

Opvarmning:

- Opvarmning begyndes efter 72 timer med 0,5°C per time til 36,5°C således at temperaturen når normal område i løbet af 6 - 12 timer.
- Beskyt hovedet mod direkte varme. Pude under hovedet og skærm mod overvarme
- Undgå temperatur >37°C efter opvarmning
- Fortsæt monitorering til 24 timer efter endt opvarmning

Antibiotika:

- Vær opmærksom på nedsat creatininclearance. Iværksættes behandling med gentamycin anbefales at behandelende afdeling justerer dosis vejledt af serum værdier (11-12). Første dosis kan gives jf. lokal retningslinje.

Smertebehandling:

- Barnet smertevurderes i hele kølingsperioden, scores efter Comfort-Neo
- opstart morfin til sedation enten som bolus eller infusion over døgnet.

- Morfin seponeres senest, når opvarmningsfasen startes

Respiration:

- Behov for respirationstøtte vurderes i hvert enkelt tilfælde
- Vanlig temperatur på indåndingsluft ved CPAP eller respiratorbehandling
- Tilstræb normoventilation. Hypothermi nedsætter metabolisme og CO₂ produktion og derfor behov for nedsat minutvolumen (tidalvolumen og/eller frekvens reduceres).
- Ingen CPAP hue!
- Sekretion er mere sejt ved hypothermi. Hyppig sugning og vending af barnet.

Væske og ernæring:

- 1. døgn 70 ml/kg
- 2- (5) ml/kg p.o. hver 4. time (mors mælk eller almindelig ammemælk). Stige efter evne.
- Start evt. TPN efter 6-12 timer

Kramper:

Vær opmærksom på temperaturen ved behandling af kramper. Varmeproduktionen falder, når kramper behandles og fenemal nedsætter metabolismen. Begge med risiko for fald i temperatur til under target niveau.

Savtaksmønster på EEG behandles som epileptiske anfald, uanset om der er kliniske ledsagefænomener. Kloniske anfald uden EEG-mæssige ledsagefænomener behandles som epileptiske anfald. Toniske anfald uden EEG-mæssige ledsagefænomener, betragtes som ikke-epileptiske (decerebrering). Sitren, f.eks. i kæben, flagren og hyperirritabilitet uden EEG-mæssige ledsagefænomener behandles heller ikke som epileptiske anfald

Inotropi:

- Behandl efter vanlige retningslinjer

Koagulation:

- Ved kliniske tegn på forlænget blødningstid, undersøge og behandling efter sædvanlige retningslinjer.

Hypocalcæmi:

- Behandles efter afdelingens vanlige retningslinjer

Behandlingsmål:

- Sat 94-98%
- PO₂: max 12 kPa
- PCO₂: 4,5-6,5 kPa
- MABP: > 40 mmHg
- Lactat indenfor normal området
- Blodsukker: 3-8 mmol/l
- Calcium niveau efter afdelingens vanlige retningslinjer
- Kalium lavt i normalområdet

Resultater af blodgas analyser skal korrigeres for den lavere temperatur. Patienttemperaturen tages ind i ABL maskinen ellers korrigeres den målte værdi med en faktor 0,83. Alternativt korrigeres normalområdet til 5,5-8,0 kPa. De transcutant målte gasværdier er ikke påvirket af køling.

Bivirkninger:

- · Sinus bradycardi (RR 11,59 95% CI 4,94-27,17)
- Trombocytopeni (RR 1,21 95% CI 1,05-1,40 for Trombocytter under $150 \times 10^9/L$)
- Sinus bradycardi (pulsens reduceres 14 slag/minut per grad celsius køling, slagvolumen øges)

Interaktioner (terapi-medikament):

- Nedsat metabolisme og elimination af en række farmaka (formentlig stor variation!)
 - o Fenemal
 - o Morfin
 - o Dormicum
 - o Vancuronium

Monitorering

- aEEG under køling og opvarmning
- Pulsoximetri
- Transcutane gasværdier
- Rectal temperatur til 24 timer efter opnået normotermi

- Invasivt blodtryk
- Smertescoring
- Fortsæt monitorering 24 timer efter endt opvarmning

Blodprøver dagligt:

- Syrebase
- Væsketal
- BS
- Lactat
- Ca²⁺
- Trombocytter
- CRP og leukocytter
- Creatinin
- ALAT, bilirubin
- PP
- Thompson score dagligt, scores til udskrivelse eller dag 7
- Overvej at undersøge for metabolisk sygdom
- Overvej konventionel EEG første hverdag efter start af behandling
- Ultralyd af cerebrum , så tidligt som muligt for at udelukke anden patologi
- Overvej flowmålinger (RI) 24 og 48 timer efter fødslen
- Overvej MR/ MR spektroskopi

Opfølgning:

Børn med moderat eller svær HIE skal følges ambulant efter udskrivelse. Børnene skal ved mistanke om neurologiske senfølger henvises til fysioterapeut og efter afslutning i neonatal ambulatoriet til lokalt neuropædiatrisk ambulatorium/småbørnscenter.

Alle hypothermibehandlede børn i Danmark skal registreres i den landsdækkende database. Opnå samtykke fra forældrene vil alle forældre få tilsendt ASQ skema, når barnet er 24 måneder gammel. Disse data vil ligeledes registreres i databasen.

Diagnosekoder

DP 916 neonatal hypoxisk iskæmisk encephalopati

BMFL 38B Terapeutisk hypothermi behandling efter neonatal asphyxi

Referencer

- 1) Levene MI, Sands C, Grindulis H. Comparison of two methods of predicting outcome in perinatal asphyxia. *Lancet* 1986,1,(8472) 67-9.
- 2) Vannucci RC. Current and potentially new management strategies for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 1990, 85, 6, 961-8.
- 3) Gluckman PD, Williams CE. When and why do brain cells die? *Developmental medicine and child neurology* 1992, 34, 11, 1010-04.
- 4) Penrice J, Cady EK, Lorek A. Proton magnetic resonance spektroskopi of the brain in the preterm and term infant, and early changes after perinatal hypoxia-ischemia. *Pediatric research* 1996 ,40, 1, 6-14.
- 5) Lorek A, Takei Y, Cady EB. Delayed cerebral energy failure after acute hypoxia-ischemia in the newborn piglet. *Pediatric Research* 1994, 36, 6, 699-706.
- 6) Williams CE, Gunn A, Gluckman PD. Time course of intracellular edema and eleptiforme activity following prenatal cerebral ischemia 1991, 22, 4, 516-21.
- 7) Van Leeuwen GM, Hand JW, Lagendijk JW. Numerical modeling of temperature distribution within the neonatal head. *Pediatric research* 2000, 48, 3, 351-6.
- 8) Jacobs SE. Cooling of newborns with ischaemic encephalopathy, *Cochrane review* 2013.
- 9) Bennet J The effect of cerebral hypothermia on white and grey matter injury induced by severe hypoxia in preterm fetal sheep. *J Physiol*, 2007, 491-506.
- 10) Thoresen M, Who should we cool after perinatal asphyxia? *Sem in fetal and neonatal med.* 2015, 20, 66-71
- 11) Mark LF, Solomon A, Northington FJ, Lee CK. Gentamicin pharmacokinetics in neonates undergoing therapeutic hypothermia. *Ther Drug Monit.*2013 Apr;35(2): 217-22.
- 12) Frymoyer A, Lee S, Bonifacio SL, Meng L, Lucas SS, Guglielmo BJ, Sun Y Verotta D. Every 36-h gentamicin dosing in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy receiving hypothermia. *Journal of perinatology* (2013), 1-5.

Interessekonflikter

Ingen

Appendiks

Thompson Score

THOMPSON SCORE

Scoringen kan ikke anvendes på et paralyseret barn

Tegn	Score 0	1	2	3	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4	Dag 5	Dag 6	Dag 7
Tonus	Normal	Hyperton	Hypoton	Helt slap							
Bevidsthed	Normal	Irritabel, stirrende	Sløv	Reaktionsløs							
Kramper	Ingen	< 3 / dag	≥ 3 / dag								
Kropsstilling	Normal	Knyttede hænder med flekterede, adducerede, opponerede tommel-fingre. Cyklende arme og ben	Udtalt flektion af tæer, fingre og håndled	Anfald med opistotonus, extendede albuer og pronation af hænderne (decerebreret)							
Moro reflex	Normal	Delvis	Fraværende								
Gribe reflex	Normal	Svag	Fraværende								
Sutte reflex	Normal	Svag, bider eventuelt	Fraværende								
Respiration	Normal	Hyperventilerer	Korte apnøer	Apnø (respiratorkrævende)							
Fontanelle-tonus	Normal	Fyldig	Spændt								
	Total antal point										