Metodebok i nyfødtmedisin

Barne- og ungdomsavdelingen
Universitetssykehuset Nord-Norge

5. utgave juni 2017

UNIVERSITETSSYKEHUSET NORD-NORGE
DAVVI-NORGGA UNIVERSITEHTABUOHCCEVIESSU

Forord

1. utgave av UNN sin Metodebok i Nyfødtmedisin kom i 1998. Oppdaterte utgaver er deretter utgitt i 2003 (2. utgave), 2009 (3. utgave) og 2012 (4. utgave).

5. utgave (2017) er oppdatert og justert på flere områder/temaer som: formler for innsetting av navlekateter, HIV, hepatitt B-, VZV-, CMV- og HSV infeksjoner, respiratorbehandling, hypo- og hyperglykemi, smertebehandling, parenteral ernæring, oversikt over infusjonsmedikamenter etc.
Vi henviser også til nye nasjonale retningslinjer/veiledere som blant annet omhandler gulsott, dysmeli, medfødt hørselstap, barnepalliasjon, palivuzumab RSV-profylakse, rotavirusvaksine hos premature og rutiner for avviksmeldinger.

Målet er å dekke de vanligste tilstander man møter innen nyfødtmedisin samt å gi praktisk veiledning på en del områder som ikke alltid er så lett å finne i vanlige lærebøker. Alle tilstander vil naturligvis ikke være dekket. Nyfødtmedisin er et fagområde der det ofte finnes flere og antagelig likeverdige former for behandling. Man både kan og må i noen tilfeller avvike noe fra det som er skissert i denne Metodeboka. Da faget er i dynamisk utvikling vil noen avsnitt kontinuerlig være gjenstand for nye revideringer. Revidert versjon av Metodeboken vil legges ut på Barne- og ungdomsavdelingen, UNN sine hjemmesider: http://www.unn.no

Metodeboken er primært laget for Nyfødt Intensiv UNN, men skal også være veiledende retnings-linjer for behandling av nyfødte i Helse Nord. Boken brukes også på andre nyfødtavdelinger i Norge.

Kapitlene er gjennomlest av leger og sykepleiere ved Nyfødt Intensiv, UNN og leger ved andre avdelinger på UNN. Vi takker også for bidrag på enkelte avsnitt fra andre leger i Norge som ikke jobber på UNN, og ønsker velkommen alle innspill til forbedringer. Vi kan ikke ta ansvar for evt. trykkfeil og ber vennligst om at feil som oppdages rapporteres til claus.klingenberg@unn.no.

Hvis det foreligger tvil om den angitte dosering av medikamenter ber vi også om at dette dobbeltsjekkes i andre lærebøker, NeoFax eller BNF for Children.

Andre nyttige nettsteder:

http://www.nicutools.org	En nyttig online kalkulator for bruk i nyfødtmedisin.
http://www.sswahs.nsw.gov.au/rpa/neonatal/	Metodebok i Nyfødtmedisin fra Sydney (ikke alt oppdatert)
http://www.netsvic.org.au/nets/handbook/	Metodebok i Nyfødtmedisin fra Melbourne, godt oppdatert
http://www.kemh.health.wa.gov.au/services/nccu/guidelines/	Metodebok i Nyfødtmedisin fra Perth

For koding innen Nyfødtmedisin henvises til heftet "Neonatale diagnosekoder i ICD-10 - Forslag til enhetlige nasjonale kriterier for diagnosekoder i nyfødtmedisin-2015". Dette heftet kan bestilles fra Legeforeningen på epostadresse: posten@legeforeningen.no. Planlagt oppdatert 2017-2018.

Tromsø, Juni 2017

INNHOLD

1 RESUSCITERING - ASFYKSI 10

1.1 RESUSCITERING AV NYFØDTE 11
1.2 ALVORLIG PERINATAL ASFYKSI 14
1.3 GRADERING AV NEONATAL ENCEFALOPATI (NE) 17
1.4 TERAPEUTISK HYPOTERMI VED PERINATAL ASFYKSI 18

2 INITIALBEHANDLING AV EKSTREMT PREMATURE 26

3 INVASIVE OG PRAKTISKE PROSEDYRER 34

3.1 HUDDESINFEKSJON FØR INNSETTING AV KATETER, DREN ETC 35
3.2 NAVLEARTERIEKATETER 36
3.3 PERIFER ARTERIEKANYLE 39
3.4 NAVLEVENEKATETER 40
3.5 PERCUTAN SENTRALVENØS TILGANG FRA PERIFER VENE (”LONG LINE”) 42
3.6 INTRAOSSØS NÅL 43
3.7 BLÆREPUNKSJON 43
3.8 SPINALPUNKSJON 44
3.9 PERICARDIOCENTESE 46
3.10 PNEUMOTHORAX-DRENASJE (NØDTORAKOCENTESE OG THORAXDREN) 47
3.11 ENDOTRAKEAL INTUBASJON 49
3.12 PREMEDIKASJON FØR ELEKTIV INTUBASJON 50
3.13 INHALASJONSBEHANDLING PÅ NHFT, CPAP ELLER RESPIRATOR 52

4 INFEKSJONER 53

4.1 NEONATAL SEPSIS 54
4.2 MENINGITT 59
4.3 GRUPPE B STREPTOKOKKER OG INFEKSJONER 60
4.4 VEILEDENDE I.V DOSERING AV ANTIBIOTIKA VED SEPSIS/MENINGITT 62
4.5 OSTEOMYELITT 63
4.6 SOPPINFEKSJONER (CANDIDA) 63
4.7 *CHLAMYDIA TRACHOMATIS* INFEKSJONER 65
4.8 KONJUNKTIVITT/PUSS I ØYNENENE 65
4.9 NEONATAL HEPATITT (”HEPATITIS SYNDROME OF INFANCY”) 66
4.10 MEDFØDTE/ERVERVEDE INFEKSJONER - GENERELT 67
4.11 HERPES SIMPLEX VIRUS INFEKSJONER 68
4.12 CYTOMEGALOVIRUS INFEKSJONER 69
4.13 VARICELLA – PRENATAL, PERINATAL OG POSTNATAL SMITTE/INFEKSJON 72
4.14 HEPATITT B – PERINATAL SMITTE/INFEKSJON 74
4.15 HEPATITT C - PERINATAL SMITTE/INFEKSJON 76
4.16 HIV, PERINATAL OG POSTNATAL SMITTE/INFEKSJON 77

4.17 ENTEROVIRUS INFEKSJONER 79
4.18 PARECHOVIRUS INFEKSJONER 80
4.19 KONGENITALT RUBELLA SYNDROM 81
4.20 PARVOVIRUS B 19 (ERYTHROVIRUS) INFEKSJONER 81
4.21 RS-VIRUS/RETNINGSLINJER FOR PROFYLAKSE MED PALIVIZUMAB 82
4.22 SYFILIS, KONGENITT INFEKSJON 83
4.23 TOXOPLASMOSE, KONGENITT INFEKSJON 85
4.24 ANBEFALINGER OM BCG OG ROTAVIRUSVAKSINE 88

5 LUNGE OG RESPIRASJON 90

5.1 KONVENSJONELL RESPIRATORBEHANDLING 91
5.2 HØYFREKVENSVENTILERING 99
5.3 INHALERT NO-BEHANDLING 106
5.4 PRAKTISK BRUKSANVISNING INOMAX 108
5.5 CPAP 109
5.6 NASAL OVERTRYKKSVENTILASJON (NIPPV) OG BI-LEVEL CPAP (NBIPAP) 110
5.7 NASAL HIGH FLOW TERAPI (NHFT) 112
5.8 OKSYGEN BEHANDLING PÅ NESEBRILLE KATETER ("LOW FLOW") 114
5.9 INSURE (INTUBASJON-SURFACTANT-EKSTUBASJON) 114
5.10 SURFACTANTBEHANDLING 115
5.11 DIFFERENSIALDIAGNOSER NEONATALE LUNGESYKDOMMER 116
5.12 APNE HOS PREMATURE BARN 117
5.13 BRONKOPULMONAL DYSPLASI (BPD) 119
5.14 MÅLOMRÅDE OKSYGENMETNING (SpO_2) FOR PREMATURE BARN (< 32 UKER) 125
5.15 MEKONIUMASPIRASJONSSYNDROM 126
5.16 PERSISTERENDE PULMONAL HYPERTENSJON HOS NYFØDTE 127
5.17 KONGENITT DIAFRAGMAHERNIE 131
5.18 LUFTLEKKASJE SYNDROMER (PNEUMOTHORAKS, PIE, PNEUMOPERICARD) 132
5.19 LUNGEBLØDNING/HEMORRAGISK LUNGEØDEM 133
5.20 HJEMMEBEHANDLING MED O_2 134

6 HJERTE OG SIRKULASJON 135

6.1 BEHANDLING VED MISTANKE OM ALVORLIG MEDFØDT HJERTEFEIL 136
6.2 HYPOTENSJON OG HYPOPERFUSJON 140
6.3 PRESSORER OG VASOAKTIVE MEDIKAMENTER 145
6.4 HJERTESVIKT – AKUTT KARDIOGENT SJOKK OG KRONISK HJERTESVIKT 146
6.5 HYPERTENSJON I NYFØDTPERIODEN 149
6.6 TAKYKARDIER/TAKYARYTMIER HOS NYFØDTE 151
6.7 BRADYKARDIER/BRADYARYTMIER HOS NYFØDTE 155
6.8 BEHANDLING AV ÅPENSTÅENDE DUCTUS ARTERIOSUS HOS PREMATURE 156
6.9 BILYD OPPDAGET PÅ BARSEL 159
6.10 PULSOKSYMETER (SpO_2) SCREENING AV FRISKE NYFØDTE 160

7 HEMATOLOGI, TRANSFUSJONER OG KOAGULASJON 163

7.1 TIDLIG ANEMI/FØDSELSANEMI (0-1 DØGN) 164
7.2 SEN ANEMI (FRA 2. LEVEDØGN OG UTOVER) 165
7.3 TROMBOCYTOPENI 167
7.4 TRANSFUSJON AV BLODPRODUKTER TIL NYFØDTE OG SPEDBARN 169
7.5 NEONATAL POLYCYTEMI - HYPERVISKOSITET 172
7.6 TROMBOEMBOLISK SYKDOM HOS NYFØDTE 174
7.7 BLØDNINGSTILSTANDER HOS NYFØDTE (UTENOM TROMBOCYTOPENI) 180
7.8 VITAMIN K PROFYLAKSE (INTRAMUSKULÆRT OG PERORALT) 184

8 GULSOTT OG HEMOLYTISK SYKDOM 185

8.1 TIDLIG IKTERUS (FØRSTE 7-10 DAGER) 186
8.2 LYSBEHANDLINGSSKJEMA 190
8. 3 UTSKIFTINGSTRANSFUSJON 192
8.4 PROLONGERT IKTERUS/MISTENKT KOLESTASE (> 10-14 DAGERS ALDER) 195
8.5 IKTERUS- OPPFØLGING ETTER UTSKRIVING 197
8.6 IKTERUS - RUTINER PÅ BARSEL 197

9 NEVROLOGI, SANSER OG MISHANDLING 199

9.1 NEONATALE KRAMPER 200
9.2 PERINATAL ISKEMISK SLAG ("STROKE") 205
9.3 BLØDNINGER OG HEVELSE I HODEBUNNEN ETTER FØDSELEN 207
9.4 HJERNEBLØDNING HOS PREMATURE BARN 208
9.5 PERIVENTRIKULÆR LEUKOMALACI/SKADE I HVIT SUBSTANS 209
9.6 POSTHEMORAGISK VENTRIKKEL DILATASJON OG HYDROCEFALUS 211
9.7 MYELOMENINGOCELE 216
9.8 LUKKET SPINAL DYSRAFISME (SPINA BIFIDA OCCULTA) 218
9.9 VENA GALENI ANEURYSMATISK MALFORMASJON 218
9.10 NEVRORADIOLOGISK UTREDNING OG OPPFØLGING AV PREMATURE BARN 220
9.11 FLOPPY INFANT OG NEVROMUSKULÆRE SYKDOMMER HOS NYFØDTE 221
9.12 RETINOPATI HOS PREMATURE OG VIDERE SYNSOPPFØLGING 223
9.13 HØRSELSUNDERSØKELSER/HØRSELSSCREENING 226
9.14 NEONATALT ABSTINENS SYNDROM OG ANTIDEPRESSIVA/ANTIPSYKOTIKA I SVANGERSKAP 228
9.15 PÅFØRT HODESKADE ("INFLICTED HEAD INJURY", "ABUSIVE HEAD INJURY") 235
9.16 PLUTSELIG UVENTET DØD 0 – 3 ÅR INKL. KRYBBEDØD (SIDS) 235
9.17 ALTE (APPARENT LIFE THREATENING EVENT)/LIVLØSHETSANFALL/BRUE 235

10 GLUKOSE, ELEKTROLYTTER OG METABOLSK SYKDOM ... 237

10.1 NEONATAL HYPOGLYKEMI 238
10.2 NEONATAL HYPERGLYKEMI/TRANSIENT DIABETES MELLITUS 241
10.3 NEONATAL HYPOKALSEMI 243

10.4 NEONATAL HYPERKALSEMI 245
10.5 NEONATAL HYPERKALEMI 246
10.6 METABOLSK SYKDOM MED DEBUT I NYFØDTPERIODEN 248
10.7 HYPERAMMONEMI/UREASYKLUSDEFEKTER 254

11 ENDOKRINOLOGI 258

11.1 MEDFØDT HYPOTYREOSE 259
11.2 MEDFØDT HYPERTYREOSE 261
11.3 FORSTYRRELSER I KJØNNSUTVIKLING/DISORDERS OF SEX DEVELOPMENT-DSD 263
11.4 KONGENITT BINYREBARKHYPERPLASI 264
11.5 MIKROPENIS 266
11.6 HYPOKORTISOLISME/BINYREBARKSVIKT 267
11.7 METABOLSK BENSYKDOM/OSTEOPENI HOS PREMATURE 269

12 NEFROLOGI OG UROLOGI 271

12.1 AKUTT NYRESKADE 272
12.2 PERITONEAL DIALYSE 276
12.3 MEDFØDTE ANOMALIER I NYRE OG URINVEIER - GENERELT 277
12.4 HYDRONEFROSE INKL. OVERGANGSSTENOSE OG TERMINAL URETERSTENOSE 278
12.5 VESIKOURETERAL REFLUKS (VUR) I 1. LEVEÅR 280
12.6 KJEMOPROFYLAKSE - PREPARATER OG PRINSIPPER 281
12.7 NYREVENETROMBOSE 281
12.8 MULTICYSTISK NYREDYSPLASI 282
12.9 POLYCYSTISK NYRESYKDOM HOS NYFØDTE - AUTOSOMAL RECESSIV 283
12.10 URETHRAKLAFFER 284
12.11 NYREAGENESI OG EKTOPISKE NYRER 285
12.12 BLÆREEKSTROFI 285
12.13 HYPOSPADI 286

13 SYKDOMMER OG MISDANNELSER I GI-TRAKT 287

13.1 NEKROTISERENDE ENTEROCOLITT (NEC) 288
13.2 SPONTAN/FOKAL INTESTINAL PERFORASJON (SIP/FIP) 290
13.3 INFANTIL HYPERTROFISK PYLORUSSTENOSE 291
13.4 GASTROØSOFAGAL REFLUKS 292
13.5 STRESSGASTRITT/ULCUS HOS SYKE NYFØDTE 295
13.6 MEDFØDTE SYKDOMMER/MISDANNELSER I GIT 295
13.7 ØSOFAGUSATRESI OG TRAKEOØSOFAGAL FISTEL 296
13.8 NEONATAL ILEUS 297
13.9 BUKVEGGSDEFEKTER 298
13.10 LYSKEBROKK 299

14 VÆSKE - ERNÆRING - TILSKUDD - VITAMINER 300
14.1 GENERELT OM VÆSKEBALANSE OG ERNÆRINGSBEHOV 301
14.2 MELKEMENGDE, ENERGI- OG ELEKTROLYTTBEHOV FOR NYFØDTE 302
14.3 ENTERAL ERNÆRING VED FV < 1750 GRAM 304
14.4 MORSMELKFORSTERKNING/TILSETNINGER/ERNÆRINGSPRODUKTER 306
14.5 MONITORERING AV VEKST, PROTEINSTATUS OG JERNSTATUS/ANEMI 308
14.6 JERNTILSKUDD/PROFYLAKSE TIL BARN MED LAV FØDSELSVEKT (< 2,5 KG) 309
14.7 VITAMINER 310
14.8 VENTRIKKELDRYPP TIL BARN MED FV < 1000 G/GA < 28 UKER. 313
14.9 SPISETRENING/"RØDT HJERTE" 314
14.10 PARENTERAL ERNÆRING TIL NYFØDTE 315

15 DEFINISJONER - VEKST - MATURITET 322
15.1 DEFINISJONER OG FORKORTELSER INNEN NYFØDTMEDISIN 323
15.2 MATURITETSBEREGNING (FINNSTRØM) OG VEKSTKURVER 324

16 GENETISKE ANALYSER OG SYNDROMER/GENETIKK 330
16.1 GENETISKE ANALYSER 331
16.2 TRISOMI 21/DOWN SYNDROM 334
16.3 TRISOMI 13 - PATAU SYNDROM 336
16.4 TRISOMI 18 - EDWARDS SYNDROM 336
16.5 VELOKARDIOFACIALT SYNDROM (VCFS)/DIGEORGES SYNDROM 336
16.6 DYSMORFOLOGI 337

17 ORTOPEDI, PLASTISK KIRURGI OG HUD 339
17.1 HOFTELEDDSDYSPLASI – RUTINER PÅ NYFØDT OG BARSELAVDELINGEN UNN 340
17.2 FOTDEFORMITETER 342
17.3 PLEXUS BRACHIALIS-SKADER 342
17.4 CLAVICULA FRAKTUR 344
17.5 HUMERUS FRAKTUR 344
17.6 SYNDAKTYLIER 344
17.7 POLYDAKTYLIER 344
17.8 NYFØDTE MED DYSMELIER 345
17.9 LEPPE-KJEVE-GANESPALTE 347
17.10 NEVUS - PIGMENTERTE 348
17.11 NEVUS FLAMMEUS/KAPILLÆR MALFORMASJON OG HEMANGIOMER 348
17.12 APLASIA CUTIS CONGENITA 349
17.13 ANDRE HUDLIDELSER MED DEBUT I NYFØDTPERIODEN 349

18 SMERTEBEHANDLING, SEDERING OG PALLIASJON 351
18.1 SMERTE OG SMERTEBEHANDLING 352
18.2 SEDASJON TIL BARN PÅ RESPIRATOR 356

18.3 MORFIN- OG MIDAZOLAM-INFUSJON 357
18.4 NEDTRAPPING AV OPIOID-/BENZODIAZEPINER ETTER INTENSIVBEHANDLING 358
18.5 PREMEDIKASJON FØR ELEKTIV INTUBERING AV NYFØDTE 360
18.6 SEDERING MED MIDAZOLAM PERORALT 360
18.7 APNEOVERVÅKING ETTER OPERASJON AV EKS-PREMATURE BARN 361
18.8 PERINATAL OG NEONATAL PALLIASJON 362

19 TRANSPORT AV SYKE NYFØDTE 363

19.1 STABILISERING FØR KUVØSETRANSPORT 364
19.2 TRANSPORTTEKNISK PLANLEGGING 365
19.3 DOKUMENTASJON 365
19.4 VIKTIGE MOMENTER UNDER TRANSPORTEN 366
19.5 MONITORERING AV PREMATURE/NYFØDTE I FLY/HELIKOPTER 366
19.6 MEDIKAMENTLISTE FOR TRANSPORT 368

20 FØDE- OG BARSEL RUTINER 369

20.1 TILKALLING/TILSTEDEVÆRELSE AV BARNELEGE/NYFØDTSYKEPLEIER VED FØDSEL 370
20.2 FORVENTET PREMATUR FORLØSNING – PRENATAL KONSULTASJON 371
20.3 UNDERSØKELSE AV NYFØDTE PÅ BARSEL ETTER 36 TIMERS ALDER 371
20.4 OVERFLYTTING BARSELHOTELL 373
20.5 ERNÆRINGSRUTINER FØDE-BARSEL: BARN MED RISIKO FOR HYPOGLYKEMI 373
20.6 HJEMMEFØDSLER – UNDERSØKELSE AV NYFØDTE 375
20.7 OPPFØLGING AV AVVIK/SYKDOM HOS BARN INNLAGT PÅ BARSEL 375
20.8 ANDRE TILSTANDER/TILSTANDER OMTALT I ANDRE AVSNITT 375
20.9 MEDIKAMENTER OG AMMING, HVA SIER RELIS? 376
20.10 BARSELINFORMASJON – HELSE NORD 2017 377

21 DIVERSE GENERELLE RUTINER 378

21.1 OPPLÆRING LEGER UNDER SPESIALISTUTDANNELSE INNEN PEDIATRI 379
21.2 FERDIGHET- OG SAMHANDLINGSTRENING 382
21.3 OPERASJONER PÅ SYKE NYFØDTE 383
21.4 SJEKKLISTE FØR UTSKRIVING FRA NYFØDT INTENSIV 386
21.5 OPPFØLGING AV PREMATURE/NYFØDTE MED RISIKO FOR SENERE SKADER 387
21.6 INFORMASJON TIL FORELDRE - ALVORLIG TILSTAND HOS NYFØDT 389
21.7 ETISKE PRINSIPPER OG VURDERING RUNDT LIVSFORLENGENDE BEHANDLING 389
21.8 NEONATAL ETIKETTE 390
21.9 REGLER FOR HJEMREISE MED APNEALARM 392
21.10 FARSKAP 393
21.11 FORELDRERETTIGHETER 394
21.12 RETNINGSLINJER FOR AVVIKSMELDINGER VED DØDSFALL ELLER ALVORLIG SKADE 397
21.13 INFUSJONSLISTE - NYFØDT INTENSIV UNN 399

1 RESUSCITERING - ASFYKSI

1.1 RESUSCITERING AV NYFØDTE 11
1.2 ALVORLIG PERINATAL ASFYKSI 14
1.3 GRADERING AV NEONATAL ENCEFALOPATI (NE) 17
1.4 TERAPEUTISK HYPOTERMI VED PERINATAL ASFYKSI 18

1.1 Resuscitering av nyfødte

C Klingenberg

Bakgrunn

De aller fleste nyfødte som ikke puster (primær apné)/puster dårlig rett etter fødsel har hjerteaksjon og trenger primært assistanse i omstillingen fra placental til pulmonal gassutveksling. **Ventilasjon er det viktigste tiltaket.** Hvis en asfyksitilstand (= mangelfull gassutveksling) varer eller har vart over lengre tid utvikles en metabolsk acidose. Barn som fødes i en såkalt terminal apné fase vil ha behov for mer avansert resuscitering.

Nødvendige resusciteringstiltak bedømmes i praksis best fra hjertefrekvens, egenrespirasjon og tonus. Det er vanskelig å vurdere barnets hudfarge/om barnet er cyanotisk. Det tar i tillegg i gjennomsnitt 5-6 minutter før et fullbårent friskt barn har SpO_2 verdier > 90 %.

Utstyr:

Nødvendig utstyr som må være klargjort for å kunne gjennomføre en adekvat gjenopplivning: Asfyksibord, utstyr for ventilasjon på maske (Lærdal bag/Neopuff) eller endotrakealtube, ekstra oksygen, sug, utstyr for navlevenekateterisering og medikamenter.

Behandling; viktige momenter (se også NRR plakat under):

- **Ventilasjon** er det viktigste tiltaket i gjenoppliving av nyfødte. Hvis man ikke får respons på ventilasjon skyldes det oftest obstruerte luftveier eller lekkasje rundt masken. Man bør da først:
  i) Reposisjonere hodet og skaffe frie luftveier (nøytral posisjon)
  ii) Sjekke at det ikke er lekkasje rundt masken
  iii) Gjøre et nytt forsøk med ventilasjon
  iv) Evt øke inflasjonstrykket (Hos fullbårne startes med trykk 30/5, hos premature trykk 20/5)

  Hvis barnet på tross av disse tiltak, og etter at man har kontrollert at man gir adekvat ventilasjon, er vedvarende bradykard (< 60/min) startes også brystkompresjon. Ved bruk av Lærdal bag bør man være forsiktig med å holde sikkerhetsventilen nede (åpnes ved ca 35 cm H_2O) da dette kan forårsake pneumothorax. Ventilasjonsfrekvens er initialt 30-60/min, men reduseres så snart hjerteaksjon er god, slik at barnet stimuleres til å puste selv. Fortsett med assistert ventilasjon inntil egenrespirasjonen er stabil og god. Hos fullbårne startes ventilasjon med romluft (21 % O_2), men hvis behov for brystkompresjon økes FiO_2 til 100 %. Hvis man har på pulsoksymeter titreres FiO_2 jfr. NRR-resusciteringsplakat. Hos premature < 32 uker starter man med FiO_2 på 30 %.

- **Suging i munn/svelg** er kun virkelig nødvendig hvis noe obstruerer (f.eks. tykk mekonium). Hvis det kun er klart fostervann behøver man ikke suge. Unødvendig og for kraftig suging i munn/svelg kan forsinke start av respirasjon samt gi bradykardi.

- Ved **tykk mekonium og livløst barn** anbefalte man tidligere at barnet burde intuberes og suges i trakea før oppstart ventilasjon. Dette er tonet ned i nyere retningslinjer. Det anbefales derfor at man suger godt i munn/svelg og starter maske-ventilasjon før man evt. senere intuberer. Tidlig intubasjon kan gjøres av kyndig personell.

- **Brystkompresjon** utføres ved å slutte om brystkassen med hendene og presse med tomlene nedre 1/3 av brystbenet ned ca 1/3 av AP-diameter av thorax. Det er viktig med riktig posisjon da optimal kompresjon kun gir ca 15-20 % av normal sirkulasjon. Ventilasjon og brystkompresjon koordineres 1:3. Viktig med høy "hands on" tid for å unngå trykkfall i aorta og redusert flow i coronarkarene. Det er tungt å kompimere og kvaliteten på brystkompresjoner avtar ofte etter noen minutter - bytt evt. person hvert 3. minutt hvis nok personell.

- **Navlevenekateter-NVK** (5 Fr) er den beste måten å få venøs tilgang under en resuscitering (hvis det er behov for det). Kateteret føres inn 2-3 cm under hudnivå (til man får backflow) - **ikke** så langt som til lever. Husk å fyll kateteret med saltvann først.

- **Adrenalin 0,1 mg/ml** gis hvis vedvarende bradykardi på tross av ventilasjon og brystkompreson. I større studier blir adrenalin gitt hos ca 0,05-0,1% av alle nyfødte, altså sjelden. Adrenalin har best effekt hvis det gis intavenøst og nær hjertet, dvs via et NVK. Det kan også gis endotrakealt, men dette anbefales ikke primært. Intravenøst anbefales i Norge en fast (pragmatisk) dose på 0,5 ml adrenalin 0,1 mg/ml = 50 microgram til alle fullbårne. Lavere dose til premature, se NRR plakat.

- **Nalokson (Narcanti®)** gis **kun** dersom moren har fått medikament i **morfingruppen** i løpet av de **siste 4 timer** før fødsel (vanligvis 1-3 timer før fødsel) og barnet etter 10-15 minutters observasjon bedømmes å være betydelig slapp som følge av medikamentet.

- Det anbefales **tilbakeholdenhet med tribonat eller $NaHCO_3$**. Anvendes bare hvis hjertefrekvensen ikke normaliseres på adekvat ventilasjon og adrenalin, eller dersom barnet er vedvarende dårlig sirkulert (vedvarende blekhet og svak puls). Basetilskudd gir økt intracellulær acidose.

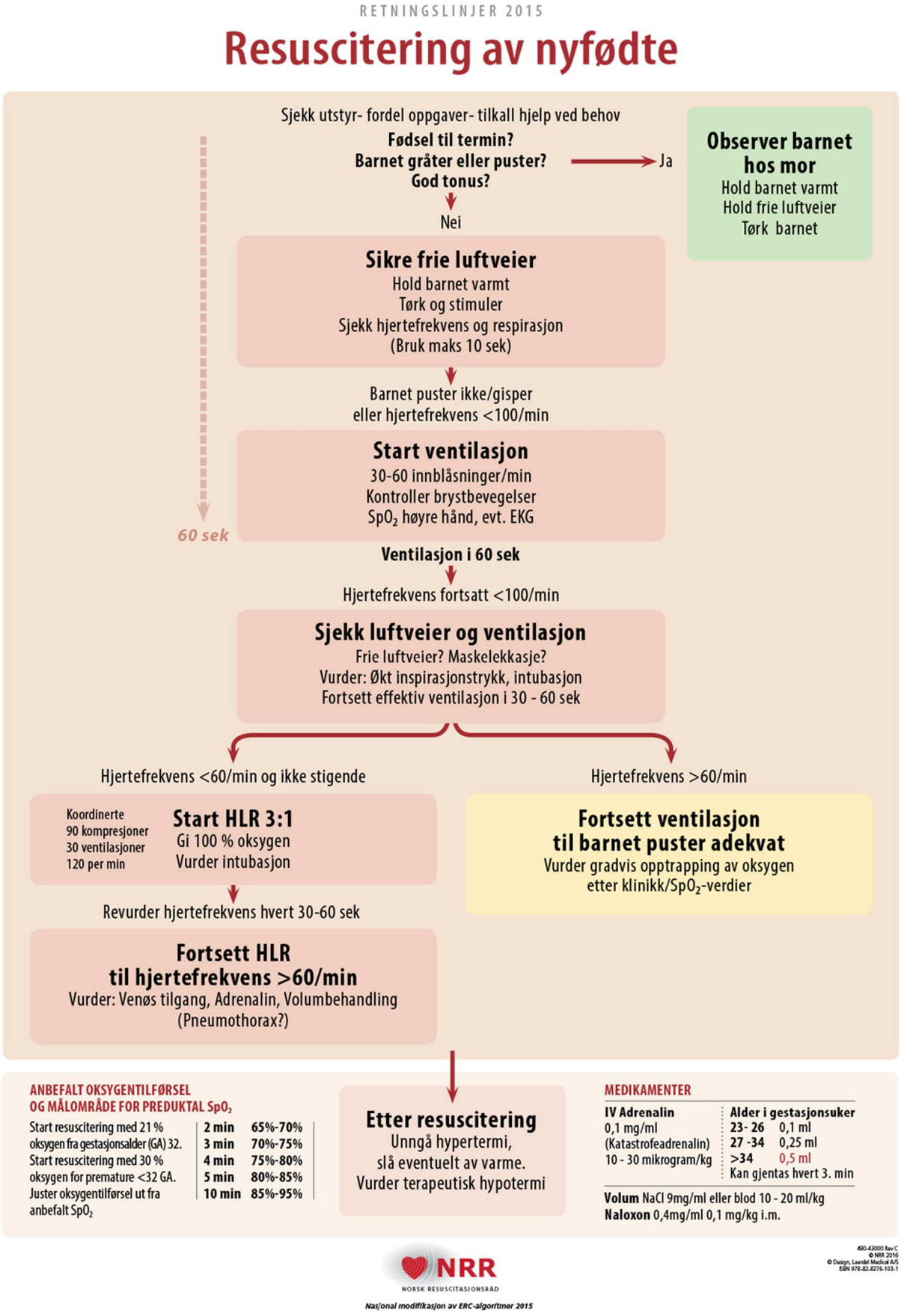
- **NaCl 10 ml/kg** (evt. 0 Rh neg blod) gis ved dårlig sirkulasjon (blek, svak puls) som åpenbart skyldes blødning, men også om blødning ikke er åpenbar (f.eks. manglende transfusjon fra placenta).

- Dersom ingen tegn på hjerteaksjon etter **20 min med resuscitering** bør man **avslutte gjenoppliving**. Barn som evt. skulle få hjerteaksjon først etter 20 minutters resuscitering har en meget dårlig prognose mp nevrologisk funksjon. Man skal imidlertid være oppmerksom på at noen barn med Apgar 0 etter 10 min og som i etterkant har vært hypotermibehandelt har overlevd med lite/ingen senskader.

- Ved **Agar** 6 eller lavere etter 5 min., eller dersom barnet er **slapt** 15-20 min etter gjenoppliving må man være **spesielt oppmerksom på senere problemer** som slapphet, irritabilitet, kramper og hypoglykemi - **spesielt 1**. levedøgn. Vurder også om det er aktuelt med hypotermibehandling.

Referanser

- **Morley CJ, Davis PG. Advances in neonatal resuscitation: supporting transition. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2008; 93: F334-6**
- **Wyckoff MH, et al. Part 13: neonatal resuscitation: 2015 AHA Guidelines Update for Cardio-pulmonary Resuscitation. *Circulation.* 2015;132(suppl 2):S543–S560.**
- **Perlman JM, et al. Part 7: neonatal resuscitation: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*. 2015; 132 (suppl 1):S204–S241.**
- **Wyllie J, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015Section 7. Resuscitation and support of transition of babies at birth. Resuscitation 2015; 95; 249-63**
- **Wilkinson DJC, Stenson B. Don't stop now? How long should resuscitation continue at birth in the absence of a detectable heartbeat? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2015 Vol 100 No 6**
- **ANZCOR Guideline 13.4 – Airway Management and Mask Ventilation of the Newborn Infant**
- **Norsk resuscitasjonsråds (NRR) retningslinjer for resuscitering av nyfødte. http://nrr.org/images/pdf/Nyfodte.pdf**


RETNINGSLINJER 2015
Resuscitering av nyfødte
Sjekk utstyr- fordel oppgaver- tilkall hjelp ved behov
Fødsel til termin?
Barnet gråter eller puster?
God tonus?
Ja
Observer barnet hos mor
Hold barnet varmt
Hold frie luftveier
Tørk barnet
Nei
Sikre frie luftveier
Hold barnet varmt
Tørk og stimuler
Sjekk hjertefrekvens og respirasjon
(Bruk maks 10 sek)
Barnet puster ikke/gisper
eller hjertefrekvens <100/min
Start ventilasjon
30-60 innblåsninger/min
Kontroller brystbevegelser
SpO2 høyre hånd, evt. EKG
60 sek
Ventilasjon i 60 sek
Hjertefrekvens fortsatt <100/min
Sjekk luftveier og ventilasjon
Frie luftveier? Maskelekkasje?
Vurder: Økt inspirasjonstrykk, intubasjon
Fortsett effektiv ventilasjon i 30 - 60 sek
Hjertefrekvens <60/min og ikke stigende
Hjertefrekvens >60/min
Koordinerte
90 kompresjoner
30 ventilasjoner
120 per min
Start HLR 3:1
Gi 100 % oksygen
Vurder intubasjon
Fortsett ventilasjon til barnet puster adekvat
Vurder gradvis opptrapping av oksygen etter klinikk/SpO2-verdier
Revurder hjertefrekvens hvert 30-60 sek
Fortsett HLR til hjertefrekvens >60/min
Vurder: Venøs tilgang, Adrenalin, Volumbehandling
(Pneumothorax?)
ANBEFALT OKSYGENTILFØRSEL OG MÅLOMRÅDE FOR PREDUKTAL SpO2
Start resuscitering med 21 % oksygen fra gestasjonsalder (GA) 32.
Start resuscitering med 30 % oksygen for premature <32 GA.
Juster oksygentilførsel ut fra anbefalt SpO2
2 min 65%-70%
3 min 70%-75%
4 min 75%-80%
5 min 80%-85%
10 min 85%-95%
Etter resuscitering
Unngå hypertermi, slå eventuelt av varme.
Vurder terapeutisk hypotermi
MEDIKAMENTER
IV Adrenalin
0,1 mg/ml
(Katastrofeadrenalin)
10 - 30 mikrogram/kg
Alder i gestasjonsuker
23- 26 0,1 ml
27 -34 0,25 ml
>34 0,5 ml
Kan gjentas hvert 3. min
Volum NaCl 9mg/ml eller blod 10 - 20 ml/kg
Naloxon 0,4mg/ml 0,1 mg/kg i.m.
NRR
NORSK RESUSCITASJONSRÅD
Nasjonal modifikasjon av ERC-algoritmer 2015
490-42000 Rev C
© NRR 2016
© Design, Laerdal Medical A/S
ISBN 978-82-8276-103-1

1.2 Alvorlig perinatal asfyksi

C Klingenberg, PI Kaaresen

Bakgrunn

I tillegg til obstetriske forhold tyder følgende på en alvorlig asfyksi med risiko for kompliasjoner:

1. 5-10 min Apgar < 3.
2. Initial bradykardi umiddelbart etter fødsel.
3. Navlearterie-pH < 7,0 og/eller navlearterie BE < -12-16
4. Utvikling av hypoksisk-ischemisk encefalopati (HIE) 1. døgn.
5. Andre organmanifestasjoner som tyder på asfyksi (oliguri, kreatinin ↑, hypotensjon, ASAT/ALAT ↑).

Omtrent 20 % av afyksi-tilfellene kommer uforutsigbart. Husk at premature generelt får lavere Apgar pga. mindre reaktivitet, og tallene kan derfor bli misvisende.
5 min Apgar > 6 utelukker i stor grad asfyksi av betydning.
DD ved asfyksi er medikamentpåvirkning, sepsis, fødselstraume, misdannelser (CNS, hjerte, lunger), metabolske og nevromuskulære sykdommer etc.

Symptomer/klinikk

- **Cerebral** og **renal** skade er avgjørende for behandling og prognose.
- Iskemiske skader forekommer også i **hjerte**, **tarm** (NEC, perforasjon), **lever** (nekrose), **lunger** (PPHN, RDS) og **benmarg** (trombocytopeni). Disse gir imidlertid sjelden vedvarende symptomer dersom pasienten overlever.

Asfyktisk nyreskade kan vise seg som akutt tubulær nekrose (ATN) eller glomerulær svikt. Kan gi nedsatt funksjon med oliguri/anuri som alvorligste symptom. Manglende forventet fall i kreatinin-verdi (se kap. 12.1 Akutt nyresvikt). Hematuri og proteinuri er vanlig.

Neonatal (hypoksisk-ischemisk) encefalopati (NE) er tegn på CNS-affeksjon. Symptomene stadieinndeles etter alvorlighetsgrad med god korrelasjon til prognose (se skjema under!). Vurder indikasjon for hypotermibehandling. Dokumentasjon av funn og forløp er viktig, dels for å stille prognose og dels fordi mistenkte fødselsskader iblant ender blir erstatningssaker (NPE).

Diagnostikk/utredning

- Journalnotat med registrering av klinikk (og utfylling av NE-skjema), laboratorie funn, behandling og vurdering daglig eller ved endringer i tilstanden.
- Første 1-2 døgn aEEG. I tillegg tas EEG ved behov, evt. gjentas hvis patologisk. UL caput tas så snart som mulig, gjentas ved behov. Hos premature med GA < 34-35 uker vil UL vanligvis være tilstrekkelig.
- Cerebral MR inkl. spektroskopi og diffusjonsvekting tas etter avsluttet hypotermibehandling ved de alvorligste tilstandene (NE grad III eller alvorlig grad II).
- Asfyksiparametre (ASAT, ALAT, Kreatinin og TroponinT) dag 2 har diagnostisk, men ingen prognostisk verdi.

Behandling/oppfølging

Sikre god venevei og arteriell tilgang for overvåking av BT + prøvetaking

a) Prøv å oppnå mest mulig normale forhold vedrørende følgende:

- **Oksygen**. Apnebetinget hypoksemi er vanlig og bør behandles med respirator. Både hyper- og hypoksi er ugunstig. Tilstreb SpO_2 90-94 %.

- **Karbondioksyd**. Hyperventilasjon anbefales **ikke**. pCO_2 holdes helst 4,5-6,0 kPa.

- **Blodsukker**. Holdes på 3,5-8 mmol/l. Ofte trengs mer konsentrerte løsninger enn vanlig pga.væskerestriksjon (oliguri). Unngå støtdoser hvis mulig! Se kapittel 10.1 hypoglykemi.

- **Hematologi**. Transfusjon av blod og trombocytter gis etter vanlige prinsipper.

- **Kalsium/Magnesium**. Ofte lave verdier. Behandles etter vanlige prinsipper.

- **Elektrolytter**. Risiko for hyperkalemi (se kap 10.5). Lav Na de første dagene indikerer overvæsking dersom pasienten ikke har et betydelig vekttap. Senere vil lav Na evt skyldes tap av Na i urin. Hyppig kontroll, evt. 2-3 g/dag.

- **Syrebase**. Initial acidose korrigerer seg ofte spontant de første timene. Vedvarende metabolsk acidose bufres meget forsiktig med langsomme infusjoner, f.eks over 1-3 timer.

- **Blodtrykk**. Hypovolemi er sjelden årsak til hypotensjon, dersom ikke anamnese tilsier dette - oftere kardiodepresjon som følge av asfyksien (stigende/høy TroponinT kan tyde på myokardiskemi). Se ellers kap. 6.2 om hyopotensjon hos nyfødte.

- **Temperatur/hypotermibehandling, se eget avsnitt.**

- **Væskebehandling**. Væskerestriksjon til 75 % av vanlige anbefalinger (etter alder) i starten ved alvorlig asfyksi, senere etter vektutvikling og elektrolyttsvar. Husk at 5-10 % vekttap er normalt hos nyfødte.

- **Urinproduksjon**. Følges med kateter, pose eller veiing av bleier. Regn ut ml/kg/t. **Ved anuri**: Bruk åpen kuvøse (med vekt); øker fordamping/væsketap og sett inn blærekateter.

b) Kramper (NE grad II-III)

Forekommer ofte både klinisk og subklinisk. Segmentelle myoklonier med rytmiske rykninger i ekstremiteter kan være helt lik kramper, men lar seg stanse ved berøring. Profylaktisk bruk av antiepileptika anbefales ikke. For behandling neonatale kramper, se kap. 9.1. Kramper ved NE kan være spesielt vanskelige å behandle.

c) Hjerneødem

Når sitt maksimum etter 72 timer. Kan forverres av overvæsking.

d) Cerebroprotektiv behandling

Terapeutisk hypotermi (TH) er i dag etablert behandling, se kap 1.4. Meta-analyser av randomiserte studier viser at terapeutisk hypotermi beskytter mot alvorlig hjerneskade/død (NNT 8).
Barn som ikke fyller behandlingskriterier for TH, men som har gjennomgått en asfyksi skal ikke aktivt oppvarmes. Hos denne gruppen barn godtas kroppstemperatur på 35-36°C som sannsynligvis er en fysiologisk respons.

Cerebroprotektiv behandling med medikamenter (topiramat, melatonin, allopurinol, EPO, minocyclin og inhalert Xenon gass etc.) har vært lovende i dyrestudier og i pilotstudier hos barn, men per i dag (2017) er det ingen medikamenter som brukes rutinemessig på denne indikasjonen. En studie med bruk av Xenon-gass er publisert uten overbevisende positivt resultat (Azzopardi 2015) og en stor europeisk multisenter-RCT er planlagt med bruk av allopurinol (ALBINO-trial, se protokoll)

e) Prognose

NE grad I: NE grad I er ikke assosiert med økt forekomst av CP. Pasienter som har gjennomgått NE grad I kan, som gruppe, ha en lett påvirkning av kognitiv utvikling. Per i dag er dette uavklart og uansett ikke så alvorlig at det for den enkelte pasient er noe som rutinemessig følges opp.

NE grad II: Prognosen er god dersom komplett klinisk normalisering innen 5-7 døgn (80-90% nevrologisk intakte, men mulighet for kognitiv affeksjon). Prognosen forverres jo lenger symptomer/funn varer.

NE grad III: Prognosen er dårlig med 50 % mortalitet. Overlevende får som regel alvorlige cerebrale skader (tetraplegi, atethose).

Dårlige prognostiske tegn

- Ingen egenrespirasjon etter 30 min. resuscitering.
- Apgar < 3 etter 20 min.
- EEG med patologisk bakgrunnsaktivitet som burst-suppression eller lav amplityde, spesielt dersom den ikke normaliseres de aller første døgnene (enkelte barbiturater kan gi slike EEG-forandringer, men neppe fenemal).
- Oliguri < 1 ml/kg/t etter 36 t.
- Vedvarende nevrologiske symptomer/funn etter 2 uker.
- Visse MR-forandringer (se spes.litt.)

f) Oppfølging

- Undersøkelser før utreise, vanlig klinisk status med vekt på nevrologi.
- Vurdering av fysioterapeut.
- Evt. henvisning til habiliteringsenheten
- Videre oppfølging
- Ved moderat/alvorlig asfyksi avtales kontroll på poliklinikken med klinisk status og fysioterapivurdering etter ca 3 mnd (tidspunktet individualiseres).
- Evt. syn-hørselvurdering.

Referanse:

- **Hypothermia and other treatment options for neonatal encephalopathy: an executive summary of the Eunice Kennedy Shriver NICHD workshop. J Pediatr. 2011;159: 851-858.**
- **Azzopardi D, et al. Moderate hypothermia within 6 h of birth plus inhaled xenon versus moderate hypothermia alone after birth asphyxia (TOBY-Xe): a proof-of-concept, open-label, randomised controlled trial. Lancet Neurol 2016; 15: 145–53.**
- **Juul, S, Ferriero DM. Pharmacological neuroprotective strategies in neonatal brain injury. Clin Perinatol. 2014; 41: 119–131**
- **Effect of ALlopurinol in addition to hypothermia for hypoxic ischemic Brain Injury on Neurocognitive Outcome –ALBINO trial. http://www.redsamid.net/archivos/201612/albino-study-protocol.pdf?0**

1.3 Gradering av neonatal encefalopati (NE)

Navnelapp

STADIUM:	Norm	I (mild)		II (moderat)		III (alvorlig)	
Bevissthetsnivå		Irritabel		Slapp		Komatøs	
Nevromuskulær kontroll		Overreaktiv, "skvetten"		Reduserte spontane bevegelser		Reduserte eller fraværende bevegelser	
Muskeltonus		Normal		Lett hypoton		Helt slapp	
Kroppsstilling		Lett distal fleksjon		Sterk distal fleksjon		Strekkspasmer	
Strekkreflekser		Overaktive		Overaktive, Uhemmede		Fraværende	
Myoklonier		Evt.		Ofte		Ikke	
Komplekse refl.		Normale		Reduserte		Fraværende	
Sugerefleks		Svak		Svak el. borte		Fraværende	
Moro		Sterk; lav terskel		Svak; høy terskel		Fraværende	
Tonic neck		Svak		Sterk		Fraværende	
Autonom funksjon		"Sympaticuspreget"		"Parasympaticuspreget"		Begge undertrykt	
Pupiller		Dilaterte		Små		Mellomstore, ulike	
Respirasjon		Spontan		Apnetendens		Sterk apnetendens	
Hjertefrekvens		Takykardi (>160)		Bradykardi (<100)		Varierer	
Spyttproduksjon		Sparsom		Rikelig		Varierer	
Tarmmotilitet		Normal el. nedsatt		Diaré		Varierer	
Kramper		Ingen		Vanligvis fokale el. multifokale fra 6-24 t's alder		Uvanlig (men decerebrer-ingstegn)	
EEG		Normal		Først lavspent og langsomt, senere 1-1.5 Hz "spike and wave"		Først periodisk isoelektrisk, senere komplett isoelektrisk	
Varighet		< 24 timer		2-14 dager		Timer til uker	

Etter Sarnat & Sarnat (Arch Neurol 1976;33:696). Registreres daglig ved kryssing i grå felter og/eller ved journalnotater hos barn med asfyksi. Kan bare brukes veiledende og med reservasjon hos premature barn med GA < 35-36 uker pga. mindre reaktivitet hos disse. Skjema finnes på Nyfødt Intensiv.

1.4 Terapeutisk hypotermi ved perinatal asfyksi

Versjon UNN, mai 2017.
Basert på nasjonal protokoll utabeidet av PA Tølløfsrud, T Stiris, R Støen, D Moster, C Klingenberg

Indikasjon:

A-kriterier:
Gestasjonsalder (GA) ≥ 36 uker og minst et av følgende:

- Apgar score ≤ 5 ved 10 min
- Behov for overtrykksventilasjon ved 10 min etter fødselen
- pH < 7,00 i navlearterieblod eller i arterieblod innenfor 60 min etter fødselen
- BE ≤ -16 i navlearterieblod eller blod innenfor 60 min etter fødselen

Barn som fyller kriteriene under punkt A undersøkes nøye om de fyller nevrologiske kriterier nevnt under punkt B.
NB. Ved GA uke 34-35 kan kjøling startes etter individuell vurdering

B-kriterier:
Moderat til alvorlig encefalopati i form av nedsatt bevissthetstilstand (sløvhet/letargi, fjernhet/stupor eller reaksjonsløshet/koma) og minst et av følgende:

- Muskelhypotoni
- Unormale dype senereflekser
- Svak eller manglende sugerefleks
- Kramper

Hvis barnet fyller A- og B-kriteriene skal nyfødt bakvakt vurdere umiddelbar oppstart av terapeutisk hypotermi (TH). Før oppstart av TH skal i) kontraindikasjoner (se under) være utelukket og ii) foreldrene være informert om at TH i dag er ansett som etablert behandling.

Man skal i tillegg gjøre en aEEG registrering på minst 30 minutter, men dette skal ikke forsinke oppstart av TH. Under TH skal barnet monitoreres med aEEG.

C-kriterier:
Amplitude integrert EEG (aEEG) er patologisk om det foreligger et av følgende funn:

- Normal bakgrunnsaktivitet med noe epileptisk aktivitet
- Moderat unormal bakgrunnsaktivitet (definert som kurvens øvre del > 10 mikroV og kurvens nedre del < 5 mikroV).
- Alvorlig unormal bakgrunnsaktivitet (definert som kurvens øvre del < 10 mikroV og kurvens nedre del < 5 mikroV).
- Burst suppression
- Kontinuerlig epileptisk aktivitet

Tolkningen av aEEG kan vanskeliggjøres hvis at barnet har fått fenobarbital/midazolam før tilkobling. Se ellers egen prosedyre for aEEG (CFM) registrering og tolkning av funn.

Kontraindikasjoner:
Barnet er eldre enn 6 timer ved start avkjøling. **NB Oppstart fra 6-12 timers alder kan vurderes individuelt hvis barnet ellers fyller kriteriene for TH.**
Ved misdannelser som krever kirurgi innen de første levedager, og kromosomavvik eller CNS-misdannelser som i betydelig grad begrenser barnets leveutsikter/funksjonsnivå, må det vurderes nøye om det er hensiktsmessig å starte TH.

Utstyr UNN:
- aEEG (Olympic CFM 6000)
- CritiCool – servostyrt kjøleapparat
- ThermoWrap – kjøledrakt (størrelse 2,5-4 kg eller 4-7 kg)
- Åpen kuvøse for mottak etter fødsel og videre hypotermibehandling
- Dobbellumen NVK
- Arteriekran/NAK
- Urinkateter
- Rektal temperaturmåler for kontinuerlig måling (settes inn 6 cm)

Nedkjøling:
Det beste er at TH starter så raskt som mulig, helst før 3 timers alder.
NB. Barnet gjenopplives under normotermi med overvarme på asfyksibordet. Overvarmen på asfyksibordet skrus først av når man har oppnådd god hjerterytme og adekvat ventilasjon. Et moderat asfyktisk barn vil da, uten aktiv oppvarming, ofte falle i kjernetemperatur til 34,5 ˚C i løpet av 30 minutter. Hvis man starter aktiv nedkjøling uten kontinuerlig temperaturmåling er det betydelig risiko for overkjøling.

I tilfeller hvor aEEG ikke kan etableres før man begynner nedkjøling kan man vurdere å avbryte behandlingen hvis aEEG viser seg å være normalt innenfor 6 timer og klinikken ikke taler for en alvorlig encefalopati. Normalisering av et initialt patologisk aEEG er ikke indikasjon for å avbryte behandling.

Ved helkropps hypotermibehandling er målet at barnet raskt skal kjøles ned til en kjernetemperatur (rektalt) på 33-34˚C grader (33,5 ˚C).
- På sykehus brukes servostyrt nedkjøling.
- Prehospitalt kan barnet nedkjøles med fuktige kluter, plasthansker med kjølig vann eller innpakkede isposer i flankene og rundt hodet på barnet og lav omgivelsestemperatur. Husk at barnet kan raskt bli svært nedkjølt, temperatur må derfor måles hyppig eller helst kontinuerlig.
- Kjøletid: 72 timer.

Under hypotermi-behandlingen:

Kramper: Klinisk eller subkliniske (elektrografiske) kramper detektert på aEEG behandles etter vanlige retningslinjer, se kapittel 9.1 Neonatale kramper.
Start med fenobarbital 20 mg/kg iv over 20 min. Ved behov gis ytterligere 10 +10 mg/kg fenobarbital innen 40-60 min. Ved vedvarende kramper, på tross av total ladningdose fenobarbital på 40 mg/kg, gis midazolam bolus 100 mikrogram/kg etterfulgt av midazolam infusjon. Hvis ikke effekt av dette er levetiracetam og/eller lidokain aktuelle alternativ.
Hvis kramper oppstår under oppvarmingen skal krampene behandles og oppvarmingen stoppes. Oppvarmingen startes først igjen når barnet har vært uten elektrografiske kramper (aEEG) i minst 2 timer. Se ellers rutiner for oppvarming.

Analgetika og sedasjon (Basert på prosedyre av Jannicke Andresen, OUS-Ullevål)
For full effekt av behandlingen er det viktig at barna er sedert og smertelindret for å unngå skjelving og økt cerebral metabolisme. Tegn på smerte og stress er vedvarende hjertefrekvens > 100/min, grimaser i ansiktet eller irritabilitet. Gi alltid morfin infusjon - hypotermi er ubehagelig for barnet! Dyrestudier tyder også på mindre effekt av hypotermi hvis det ikke samtidig gis adekvat analgesi. Både nedkjøling og lever-/nyrepåvirkning etter en perinatal asfyksi vil nedsette elimineringen av morfin og dermed øke halveringstiden. Det betyr at barna er utsatt for morfinkonsentrasjoner i blodet som kan komme opp i toksisk område. Man må være klar over muligheten for bivirkninger! Det er hensiktsmessig med en metningsdose initialt for raskt å komme opp i adekvat morfinkonsentrasjon.

Det er også viktig med reduksjon av dose ved 24 og 48 timers alder, så sant klinikken tillater det, for å unngå toksiske konsentrasjoner. Barna må smertescores for å kunne evaluere graden av smertelindring og sedasjon. Doseringen angitt under tilstreber en plasmakonsentrasjon av morfin på 125 µg/ml som er skissert i litteraturen som riktig konsentrasjon for god analgesi av nyfødte.

Så fort barna er stabilisert og kjølebehandling initieres skal morfin infusjon startes, uavhengig av om barnet er selvpustende eller intubert. Bruk Morfin konsentrasjon 100 mikrogram/ml.

- Metningsdose: 100 µg/kg/t i to timer iv
- Vedlikeholdsinfusjon: 20 µg/kg/t (range 5-30 µg/kg/t)
- Justeringer på vedlikeholdsdosen gjøres etter jevnlig smertescoring
- Ved økning av dose gis bolus = mengde morfin/t etter økning, dvs ved økning fra 20 til 25 µg/kg/t gis 25 µg/kg som støt iv)
- Noen barn vil trenge > 30 µg/kg/t. Vurder da tillegg av midazolam og/eller klonidin
- Ved selvpustende barn skal man ha intubasjonsberedskap
- Ved behov for bolus ved stell og prosedyrer gis morfin 50-100 µg/kg iv (effekt etter 15 – 30 minutter)
- Man bør vanligvis redusere dosen av morfin med forslagsvis 25-50% både ved 24 og 48 timers alder pga akkumulasjon av morfin under kjøling (naturligvis forutsatt adekvat smertescore).

Vår erfaring på UNN er at mange barn kan trenger ytterligere sedering, utover morfin, for å "dempe ubehag" under hypotermibehandlingen. En kan da gi midazolam infusjon og/eller klonidin infusjon. Klonidin kan bidra til at man ikke må øke morfin-dosene så mye under TH, og dermed raskere kunne trappe ut morfin etter avsluttet kjøling.

Ventilasjon: Mange barn vil trenge respiratorbehandling. Etter behov kan barnet være spontan pustende uten støtte, få nHFT/nCPAP, konvensjonell respirator, HFO og/eller NO-behandling. Tilstreb normoventilering (PaO_2 på 6-10 kPa og $PaCO_2$ på 5-7 kPa).
Hyperventilasjon med $PaCO_2$ < 5 kPa bør unngås.

Væskebehandling: Det er vanlig med påvirket nyrefunksjon ved perinatal asfyksi derfor viktig å overvåke vekt, kreatinin, elektrolytter og diurese. Vanlig væskebehov 40-60 ml/kg/døgn. Ved nyresvikt gis væskevolum på 30 ml/kg/døgn pluss målt tap. Hypotermi kan gi økt diurese og under oppvarmingen kan det oppstå vasodilatasjon. Ved evt. hypotensjon under oppvarming gis først bolus med NaCl 9 mg/ml 10-20 ml/kg, evt. albumin 4 % hvis albumin er lav. Evt. annen sirkulasjonsstøttende behandling ved behov.

Elektrolytter og glukose: Magnesium holdes over 1,0 mmol/l. Andre elektrolytter i normalområdet. Glukose verdiene anbefales holdt mellom 3,5-8,0 mmol/l.

Ernæring: Null per os initialt, men minimal enteral ernæring med morsmelk (3-5 ml/kg x 6) kan vurderes fra dag 2. Start ellers med Glukose 10 % iv, supplere evt. med parenteral ernæring på dag 2 eller 3 av behandlingen. Rask oppstart av enteral ernæring etter avsluttet hypotermibehandling.

Hjerte og sirkulasjon: Ved 33,5 ˚C grader er gjennomsnitts hjertefrekvens 90/min (frekvens faller med ca 14/min per ˚C reduksjon i kroppstemp), dvs en sinusbradykardi. Hjertefrekvens ned mot 70-80/min er ikke uvanlig og kan ses uten at det gir nedsatt perfusjon. Hjertefrekvens > 100/min kan skyldes smerte/ubehag eller hypotensjon/hypovolemi. Arytmier forekommer meget sjelden!
Mean blodtrykk (BT) holdes høyere enn 40-45 mm Hg da man antar at cerebral autoregulering er påvirket/redusert i forbindelse med en HIE. Mean BT < 40 mm Hg behandles først med bolus NaCl 9 mg/ml 10 ml/kg. Hvis vedvarende lavt BT gis dopamin 5-10 mikrogram/kg/min og/eller dobutamin 5-10 mikrogram/kg/min. Ved behov kan begge økes til 20 mikrogram/kg/min. Hvis dette ikke er nok gis hydrokortison eller adrenalin, se kap 6.2 for behandling av hypotensjon/hypoperfusjon.
Gjør ekkokardiografi for å bedømme sirkulasjon/volumsituasjon/kontraktilitet.

Antibiotika: Ved alvorlig asfyksi gir vi cefotaksim i monoterapi. Behandlingen seponeres etter 2-3 dager hvis ingen verifisert infeksjon, se avsnitt 4.1 Neonatal sepsis.

Koagulasjon/blødningstendens: Hvis barnet i utgangspunktet har normal koagulasjonsstatus vil en temp reduksjon på 3,5 ˚C gi relativt liten innvirkning på INR/APTT. Mange asfyktiske barn har imidlertid også en viss grad av koagulopati/DIC.
Ved tegn på blødning eller INR > 2,0: Gi fersk frosset plasma (Octaplas ®) 10 ml/kg

Bivirkninger av hypotermi

- Hypovolemi pga. økt diurese i starten. Væske og senere evt. inotropi for å ha adekvat blodtrykk og cerebralt perfusjonstrykk.
- Elektrolyttforskyvninger (Lav Mg!, K, fosfat, Ca). Mg er antagelig viktig for å forebygge karspasmer og reperfusjonsskade. Serumverdier gjenspeiler ikke alltid total Mg-status. Mg anbefales å ligge > 0,9-1,0 mmol/l.
- Insulinresistens og evt. høyt blodsukker (sjelden). Vurder alltid mengden glukosetilførsel hvis bl.s > 8,0 mmol/l. Hvis tilførsel er høy (> 5-7 mg/kg/min) kan denne reduseres ned mot 5 mg/kg/min. Vurdere insulin-infusjon ved glukose > 10-12 mmol/l på tross av glukosetilførsel på 5 mg/kg/min.
- Koagulopati: Økt blødningstid, økt INR, trombocytopati, trombocytopeni (ofte 30 -100 x 10^9/l, sjelden < 30 x 10^9/l),
- Leukopeni, ofte 2-3 x 10^9/l, sjelden < 2 x 10^9/l
- Økning av amylase (sjelden og oftest lettgradig)
- Økt laktatnivå (2,5-5 mmol/l, sjeldent > 7 mmol/l). Hastigheten på fall i laktat kan generelt ha prognostisk betydning ved en alvorlig asfyksi (raskere fall, bedre prognose)
- Metabolsk acidose ekstracellulært (pga. laktat, FFS, glycerol, ketoner), sjelden uttalt (intracellulært minskes acidose av hypotermi)
- Subkutan fettvevsnekrose på ryggen

Monitorering

1. Daglig registrering i Neonatalprogrammet, se eget skjema/protokoll
2. aEEG registrering: Under hele behandlingstiden + under oppvarming. Angi resultat av aEEG registrering på observasjonsarket.
3. Blodprøver (veiledende forslag):
Før oppstart: Hb, hvite, trc, INR, kreatinin, Na, K, Mg, fosfat, ASAT, ALAT, amylase, troponin, CRP, blodgass (inkludert: ionisert Ca, laktat og blodsukker).
Minimum hver 6. time: Blodgass (inkludert: ionisert Ca, laktat og blodsukker).
To ganger daglig: Na, K, Mg, kreatinin
Daglig: Fosfat, ALAT, ASAT, amylase, troponin, INR og CRP.
4. Obs hudstell (fettvevsnekrose?): Inspisere hud hver 3-4 time + smøres med fuktighetskrem.

Diagnostikk

UL-caput: Skal gjøres innen første 24 timer. Gjøres av differensialdiagnostisk hensyn, men er ikke en veldig god metode for å vurdere hypoksi-ischemi. Man kan vurdere å gjenta UL-caput etter oppvarming inkludert måling av RI.
Cerebral MR: Vi tilstreber at det tas en MR med diffusjonsvekting og spektroskopi etter avsluttet behandling; gjerne dag 4-5. Hvis MR er normal etter avsluttet hypotermibehandling behøver den vanligvis ikke gjentas. Hvis MR tatt tidlig etter hypotermibehandling (dag 4-5) viser milde forandringer i hvit substans, cortex eller basalganglier/thalamus kan man vurdere å gjenta MR etter f.eks 10-12 dagers alder. Ved spørsmål om evt. å endre behandlingsstrategi individualiseres tidspunkt for MR-undersøkelsen.
Standard EEG: Hvis mulig og ved tvil om aEEG tolkning.

Oppvarming

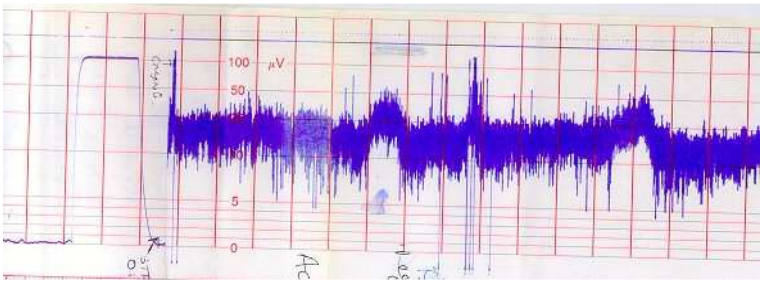
Starter 72 timer etter nedkjøling. Temperaturen skal ikke stige med mer enn 0,5˚C pr time til 37±0.2˚C. **Forslagsvis bruker man 8-12 timer på oppvarming (øke med 0,3˚C pr time).** Obs fall i

blodtrykk pga perifer vasodilatasjon! Fortsett å måle temperaturen etter oppvarmingen i minst 24 timer pga fare for rebound hypertermi. Hvis kramper oppstår under oppvarming skal oppvarmingen stoppes + krampene behandles, se ovenfor.

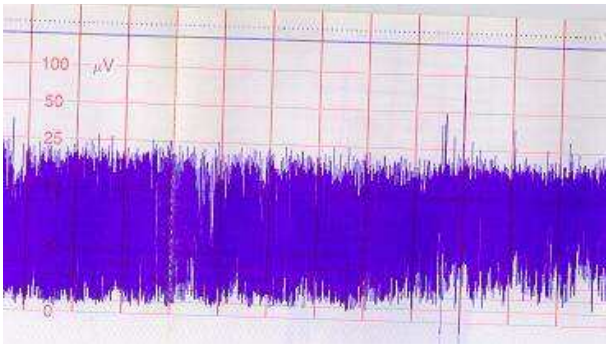
Referanser:

- **TOBY study protocol. http://www.npeu.ox.ac.uk/tobyregister**
- **Azzopardi DV et al. Moderate Hypothermia to Treat Perinatal Asphyxial Encephalopathy. N Engl J Med 2009; 361: 1349-58. (TOBY study)**
- **Rekommendationer för hypotermibehandling av asfyktiska nyfödda barn från BLF:s Neonatalsektion. Svenske retningslinjer 2007.**
- **Eicher DJ, et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: efficacy outcomes. Pediatr Neurol 2005; 32: 11–7.**
- **Gluckman PD et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. Lancet 2005; 365: 663–70.**
- **Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. N Engl J Med 2005; 353: 1574–84.**
- **Thoresen M. Supportive Care During Neuroprotective Hypothermia in the Term Newborn: Adverse Effects and Their Prevention. Clin Perinatol 2008; 35: 749–763**
- **Edwards D, et al. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. BMJ 2010;340:c363**
- **Jacobs S, et al. Whole-Body Hypothermia for Term and Near-Term Newborns With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. Arch Pediatr Adolesc Med. 2011; 165(8):692-700.**
- **Austin T, et al. To cool or not to cool? Hypothermia treatment outside trial criteria. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2012;0:F1–F3**
- **Fumagalli M, et al. Total body cooling: skin and renal complications. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2011;96:F377**
- **Skranes JH et al. Brain imaging in cooled encephalopathic neonates does not differ between four and 11 days after birth. Acta Paediatr 2015; 104: 752-8**
- **Frymoyer A, et al. Decreased Morphine Clearance in Neonates With Hypoxic Ischemic Encephalopathy Receiving Hypothermia. The Journal of Clinical Pharmacology: 2016.**
- **Pacifici GM. Metabolism and pharmacokinetics of morphine in neonates: A review. Clinics 2016; 71: 474-80.**
- **Róka A, et al. Elevated Morphine Concentrations in Neonates Treated With Morphine and Prolonged Hypothermia for Hypoxic Ischemic Encephalopathy. Pediatrics 2008; 121: e844-9.**
- **Thoresen, M., et al. Twenty-Four Hours of Mild Hypothermia in Unsedated Newborn Pigs Starting after a Severe Global Hypoxic-Ischemic Insult Is Not Neuroprotective. Pediatr Res 2001; 50: 405-11.**

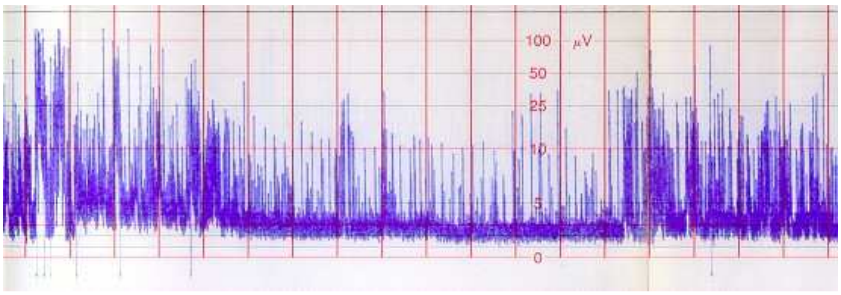
aEEG kriterier for hypotermibehandling



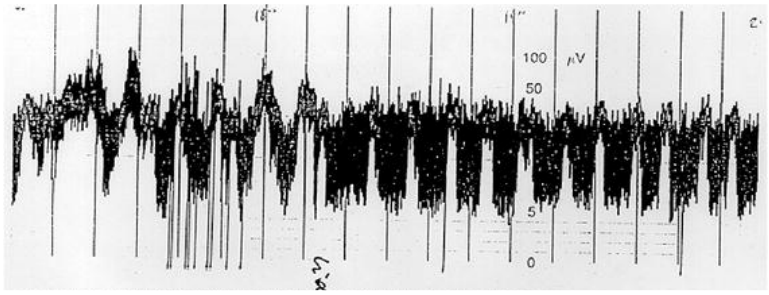
Normal bakgrunnsaktivitet med noe epileptisk aktivitet



Moderat unormal bakgrunnsaktivitet



Burst suppression bilde



Kontinuerlig epileptisk aktivitet

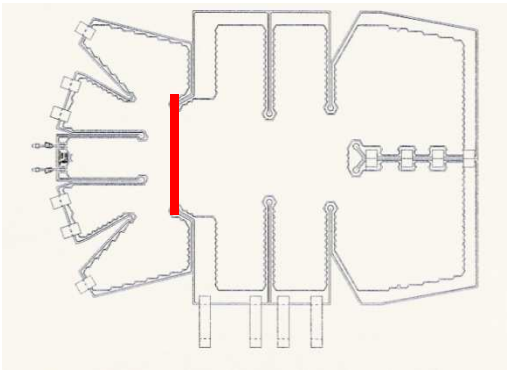
Se ellers egen prosedyre/undervisning om aEEG fra 2009 på hjemmesiden Nyfødt Intensiv UNN.

BRUKSANVISNING FOR CRITICOOL SYSTEM

B C A D B

Ved oppstart: Åpne tanklokket **(A)** og fyll på kaldt springvann ca 10 °C opp til mellom de 2 røde linjene.
Det finnes 2 ulike slangesett etter hvilken draktmodell som er valgt: Modell **ThermoWrap**: 2 tilkoblingsslanger til drakten.
Koble de 2 blå slangene til kontaktene på apparatet **(B)**.
Koble hudtemp.sensoren til den grønne kontakten, OVERFLATE **(C).**
Koble kjernetemperatur-sensoren til den grå kontakten, KJERNE **(D).**
Slå på systemet med bryteren bak på apparatet. Apparatet går igjennom en selvtest. Etter selvtest kommer skjermbildet opp automatisk med innstilt verdi på 34 °C.
Plasser pasientdrakten i sengen (se neste avsnitt).
Koble de blå slangene til drakten.
IKKE ETTERFYLL VANN I TANKEN!

Plasser pasienten på drakten slik at den ”røde” linjen faller mellom axillene (denne linjen er kun en illustrasjon og finnes ikke på drakten). Hodet pakkes ikke inn! Legg skumplast i 4 lag under hodet slik at det ikke kommer i kontakt med selv drakten. Dette beskytter mot at cerebral cortex blir utsatt for oppvarming i forbindelse med episoder der drakten øker varmen for å servostyrer selve kroppstemperaturen. Temperatursensorene plasseres på/i pasient. Hudtemp.sensoren festes med tape på egnet sted utenfor drakten (f.eks. kinn/panne). NB! Påse at hele sensoren er i kontakt med pasientens hud. Nå kan pasienten pakkes inn. **ThermoWrap**: Papiret på tapelåsens underside fjernes og tapen festes godt på motstående side av drakten. OBS! Ikke åpne tapelåsen ved den blå linjen. Den delen brukes til å åpne og lukke drakten etter den er tatt i bruk. Begynn med bryst, buk, armer, skuldre og avslutt med bena. Se egen bruksanvisning i hver pakke.



VIKTIG! Husk at drakten inneholder vann og må derfor ikke komme i klem/ punkteres. Drakten behøver ikke sitte stramt, unngå trykkmerker. Pass på at drakten er rett vei, de harde nuppene skal vende ut. IKKE LØFT PASIENTEN MED DRAKTEN.

d c g h i

f e b a

Ønsket pasienttemperatur kan settes mellom 30-40 °C med piltastene (a) og (b). Systemet forhåndsvelger 34 °C. Pasientens kjernetemperatur(KJERNE) vises i displayet (c) mens overflatetemperatur vises i displayet (d).

Apparatet kan settes i standby (verken varmer eller kjøler). Trykk på MENY knappen (e), velg STANDBY.
Ved alarm trykk på muteknappen (f).
(g) Viser varme-/kjølestatus: Sol angir varme - snøkrystall angir kjøling. Noen ganger kan den være tom – det er ok (apparatet jobber "jevnt"). (h) Intensitetsmåler. Jo flere "klosser" jo høyere effekt. Kan være tom ("steady state").
(i) Funksjonsstatus. "Propellen" skal bevege seg.

Etter avsluttet behandling.
Slå av systemet med bryteren bak på apparatet.
Lukk de hvite klemmene på drakten.
Koble fra de blå slangene og termosensorene. Tøm drakten for vann før den kastes!

Skifte av drakt.
Sett apparatet i STANDBY ved hjelp av MENY knappen. Lukk de hvite klemmene på drakten, koble fra de blå slangene og kast drakten (tøm den for vann). Plasser en ny drakt. Koble til de blå slangene. Etterfyll tanken med vann (se s. 1). Åpne de hvite klemmene. Sett apparatet tilbake til AKTIV ved hjelp av MENY knappen.
Draktmodell **ThermoWrap** kan brukes i 28 timer (hygiene og slitasje), men brukes ofte i 72 timer. **Husk å ha drakten rett vei.**

Rengjøring
Apparatet rengjøres med såpevann/desinfiseres med sprit.
Sensorene kan vaskes/sprites med 70 % alkohol/legges i desinfeksjonsbad eller E.T.O. steriliseres.
De blå slangene kan vaskes eller sprites med 70 % alkohol.
Ved regelmessig bruk er det ikke nødvendig å tømme apparatet for vann. Hver drakt inneholder klorin-tabletter som forhindrer kontaminering i vannsystemet. Men tøm apparatet likevel etter bruk. Vanntanken kan tømmes på følgende måte: Sett den medfølgende hvite tømmepluggen (art.nr. 002-00069) i enden på den blå slangen som er koblet til det høyre vannuttaket (samme side som CORE sensoren). Skru på apparatet og vannet pumpes ut.

2 INITIALBEHANDLING AV EKSTREMT PREMATURE

Generelle retningslinjer

C Klingenberg, PI Kaaresen, NT Songstad, A Leknessund, KH Kaspersen, M Nordhov, ÅT Pettersen, B Hvingel, M Mørkved og M Nervik.

Uten omfattende støtte- og/eller intensivbehandling vil svært få ekstremt premature barn (født før svangerskapsuke 28) overleve. Det er etisk utfordrende å definere en nedre modenhetsgrense for når ekstremt premature barn bør eller skal tilbys behandling. I tillegg til alder er det flere andre viktige momenter som påvirker barnets prognose etter fødsel, både med tanke på overlevelse og sykelighet: kjønn, intrauterin vekst, zygositet (enling vs flerling), varighet av vannavgang, perinatal infeksjon, evt annen sykdom hos fosteret og om mor har fått prenatale steroider. Terminbestemmelse med ultralyd har også en usikkerhet på minst ± 1 uke. Alt dette må tas hensyn til i forbindelse med ivaretagelsen av barnet og når man informerer foreldre. **Det er allikevel av pragmatiske og praktiske årsaker et behov for å ha en veiledende GA-basert nedre grense.** Internasjonalt har det vært betydelige forskjeller i hvilken nedre GA man har ansett som "grense" for behandling. Innad i Norge har det også vært forskjeller, dog i noe mindre grad. I Sverige er det i 2016 publisert retningslinjer som åpner opp for behandling av premature barn fra uke 22+0, og som anbefaler behandling fra uke 23+0. Ved de fleste norske nyfødtavdelinger som behandler ekstremt premature anses i dag uke 23+0 som en veiledende «nedre grense». En norsk studie publisert i 2017 viser at overlevelsen av de aller mest premature barna som ble innlagt nyfødtavdeling i 2013-2014 var på 35% i uke 23 og 58% i uke 24. Forekomsten av tidlig sykelighet er relativt høy, men andelen nevrologiske komplikasjoner er moderat høy. Tilbaketrekking av aktiv behandling pga alvorlig nevrologisk komplikasjon var årsak til død hos minst 50 % av de mest premature barna som ikke overlevde (Stensvold 2017). I en systematisk oversikt fra Kunnskapssenteret publisert i januar 2017 er det også angitt overlevelse og grad av sykelighet hos ekstremt premature basert på populasjonsbaserte studier i forskjellige land, se referanse.

I Helse Nord (mars 2017) er veiledende «nedre grense» for behandling uke 23+0. Intrauterin transport til UNN-Tromsø er av høyeste prioritet ved truende prematur fødsel fra uke 22+5 for at barnet skal ha best mulig sjanse. Videre anbefales det sterkt at mødre får prenatale steroider ved truende prematur fødsel fra uke 22+5 og at tokolytisk behandling vurderes både for at mor skal kunne transporteres til UNN og for at prenatale steroider skal ha maks effekt fra uke 23+0. Det skal alltid være tett dialog med fostermedisiner/obstetriker og nyfødtlege om avgjørelse rundt tidspunkt for forløsning, men obstetriker/fostermedisiner har naturligvis hovedansvaret.

Foreldrene skal, om mulig, før fødsel alltid ha samtale med nyfødtlege og sykepleier. Det skal gis grundig informasjon, og det skal noteres i mors journal at dette er gjort («Barnelegenotat»). Foreldrenenes ønsker om behandling av barnet skal tas med i en totalvurdering når det gjelder ivaretagelsen av barnet. Hos de minste premature må indikasjonene for stabiliserende tiltak etter fødsel **vurderes** individuelt. Totalvurderingen krever skjønn og erfaring, av den grunn er det også fordelaktig hvis flere med erfaring er med i vurderingen.

Referanser:

- **Handläggning av hotande förtidsbörd och nyfödda barn vid gränsen för viabilitet. Nationella riktlinjer, utarbetade av en arbetsgrupp "konsensusgruppen" utsedd av Svenska Neonatalforeningen och Perinatal-ARG inom Svensk Forening for Obstetrik och Gynekologi.**
- **Stensvold HJ, et al. Neonatal Morbidity and One-Year Survival of Extremely Preterm Infants. Pediatrics 2017; 139: e20161821**
- **Rapport kunnskapssenteret 2017. https://www.fhi.no/publ/2017/prognose-for-og-oppfolging-av-ekstremt-premature-barn-en-systematisk-oversi/**

Mottak og stabilisering umiddelbart etter fødsel (premature med GA < 28 uker)

C Klingenberg, PI Kaaresen, NT Songstad, A Leknessund, KH Kaspersen, M Nordhov

Forberedelse:
I den grad det er tid og mulighet skal alle i "mottaksteamet" gjøre en felles grundig planlegging av mottaket i forkant; gjennomgå nødvendig utstyr og fordele arbeidsoppgaver (luftveier, intubasjonsforsøk, innleggelse av NVK, brystkomprimering, oppkopling av SpO_2 etc.).

Mål:
- Tillate at barn som puster spontant får non-invasiv pustestøtte (CPAP)
- Starte respiratorbehandling hos barn som ikke puster tilstrekkelig
- Hos alle premature < 27 uker med behov for > 30% O_2 for å holde SpO_2 på > 90% etter 15-20 minutter bør det gis surfactant innen 30-60 min etter fødsel. Surfactant vurderes individuelt ved GA uke 27 og gis spesielt liberalt hvis mor ikke har fått prenatale steroider

Hvor skal vi være?
- Etter sectio stabiliseres barnet på operasjonsstua før transport til Nyfødt Intensiv (NI)
- Etter vaginal fødsel på Fødeavdelingen; barnet bæres raskt bort til NI for videre stabilisering

Hvem skal/må være tilstede?
- Nyfødtbakvakt/overlege nyfødt
- Spesialsykepleiere (evt. 1 spesialsykepleier og 1 spl.)
- Lege i spesialisering

Utstyr/medikamenter på operasjonsstue/NI
Asfyksibord (operasjonsstua) eller Giraffkuvøse NI; begge med Neopuff
Spesialsykepleiers ansvar å ta med/koble opp
- Tilsette vann og starte F&P fukter på operasjonsstua
- Ha med utstyr til intubasjon inkl. laryngoskop, mandreng, Pedicap og myke/stive tuber
- Ha med prematur mottakspakke inkl. kateter (Bolia MiniCath 4Fr) for å kunne gi surfactant uten intubasjon
- Surfactant (Curosurf), 1,5 ml ampulle
- Lilla og gul neoflon (2 +2 stk) + propper
- Caffein 10 mg/ml, trukket opp sprøyte med 10 mg = 1 ml
- Sukkervann 300 mg/ml (30 %)
- Termometer

Jordmor ansvar:
- Transportenhet tas med til operasjonsstua/ hentes inn til fødestuen. (Retningslinjer/prosedyre for transport ligger i Docmap)

Avnavling (avtal alltid med obstetriker/jordmor)
- Ved sectio: Be om at navlesnoren melkes 5 ganger i hele sin lengde før avnavling
- Ved vaginal forløsning: Tilstreb sen avnavling (> 60 s).

Varme/temperatur
- Barna legges umiddelbart i plastpose for å unngå varmetap
- Bruk overvarme på asfyksibord
- Varmehette (sølvfarget) på hodet.
- Første temperatur måles aksillært senest 10 min etter fødsel, deretter omtrent hvert 10 min inntil hudprobe for kontinuerlig temperaturmåling er lagt på.

Respirasjon

- Når barnet kommer på asfyksibordet legges det først på rygg med tøybleie under skuldre. Viktig å etablere fri luftvei. Stimuler forsiktig.
- Pulsoksymetri (SpO_2)-sensor plasseres rundt høyre håndledd. Legg Coban brunt elastisk bind rundt sensoren
- Start maske-CPAP (Neopuff) med trykk 8 cm H_2O (flow 10 L/min og FiO_2 0,30). Hos veldig små premature der det er vanskelig å holde tett maske kan man gi CPAP og/eller ventilere med myk 2,5 tube (klippet til ca 5 cm) som anlegges nasofaryngealt.
- Tilstreb: Puls > 100/min og juster FiO_2 til SpO_2 på 25-75 percentilen, se tabell

Time	Saturation Range
1 min	60%–65%
2 min	65%–70%
3 min	70%–75%
4 min	75%–80%
5 min	80%–85%
10 min	85%–94%

Kapadia VS, Pediatrics 2013

Hvis barnet ikke puster spontant etter første 60 s stabilisering

- Ventiler med frekvens 40-60/min og trykk 20/8.
- Hvis barnet ikke starter å puste tilfredsstillende spontant på CPAP innen 4-5 min, på tross av fri luftvei og ingen lekkasje; intuber. Tubeposisjon verifiseres med CO_2 detektor. Gi deretter surfactant (Curosurf 1,5 ml).

Hvis barnet puster spontant

- Barnet stabiliseres på maske-CPAP med Neopuff første 5-10 min. Hvis barnet puster bra forsøker man i denne perioden å legge barnet i sideleie. Obs fri luftvei!
- FiO_2 justeres til SpO_2 på 25-75 percentilen, se tabell.
- Man legger deretter en myk nasal 2,5 tube nasofaryngealt (ca 4-5 cm i nesevingen) og fortsetter med Neopuff-CPAP, trykk 8 cm H_2O
- Respirasjonsarbeidet observeres videre
- Hvis barnet er stabil på CPAP anlegges lilla/gul venflon og det gis 10 mg (1 ml) caffein som støt. Vi bruker lik dose til alle, forventet vekt er < 1000 g. Neste ladningsdose på avdelingen tilpasses slik at vi gir en total ladning på 20 mg/kg.

Minimal invasiv surfactant terapi (MIST)

Hos spontant pustende barn (GA < 27 uker) på CPAP tilstrebes å gi surfactant intratrakealt til alle barn med behov for > 30% O_2 for å holde SpO_2 på > 90% innen 20-60 minutter. Dette er en forebyggende tilnærming og vil medføre at enkelte barn får surfactant som kanskje ikke "trenger" det. Tilnærmingen har imidlertid, for denne gruppen barn, medført redusert behov for respirator og brukes i mange land. Barn i uke 27 vurderes individuelt avhengig av pustemønster, oksygenbehov og om de har fått antenatale steroider eller ikke.

Prosedyre:

Barnet skal være godt lagret/reivet og ha fått 0,2-0,3 ml sukkervann 1-2 min i forkant.
Barnet holdes på nasofaryngeal-CPAP. Laryngoskopi for å identifisere glottis. Bolia MiniCath (4Fr) kateter, markert med rød tusj eller tape 2 cm fra enden av kateteret, settes ned i trakea. En "assistent" holder enden av kateteret der en sprøyte med surfactant er koblet på. Surfactant settes langsomt over 1 minutt mens barnet puster spontant.
Hvis første forsøk på laryngoskopi mislykkes stabiliseres barnet, og hvis det anses mulig gjøres et nytt forsøk på laryngoskopi (se over). Hvis ikke vellykket MIST etter 2 forsøk og barnet fortsatt puster

spontant med FiO_2 < 0,40 transporteres barnet til NI og man vurderer INSURE de første 12 levetimer ved vedvarende FiO_2 > 0,30-0,35 for å holde SpO_2 > 90 %. **Alternativt vurderes intubasjon med vanlig endotrakelatube av behandlingsteamet.**
NB. Vi starter med CPAP trykk på 8 cm H_2O i stabiliseringsfasen. CPAP-trykket trappes raskt ned til 6 cm H_2O hvis barnet puster fint og har SpO_2 > 90 % i romluft etter å ha fått surfactant.

Referanser

- **Kribs A, et al. Surfactant without intubation in preterm infants with respiratory distress: first multi-center data. Klin Padiatr 2010; 222: 13–7.**
- **Sweet DG, Halliday HL, Speer CP. Surfactant therapy for neonatal respiratory distress syndrome in 2013. J Matern Fetal Neonatal Med. 2013;26 Suppl 2:27-9.**
- **Aguar M, Nuñez A, Cubells E, et al. Administration of surfactant using less invasive techniques as a part of a non-aggressive paradigm towards preterm infants. Early Hum Dev. 2014; 90 Suppl 2:S57-9.**
- **Kapadia VS, Chalak LF, Sparks JE, et al. Resuscitation of preterm neonates with limited versus high oxygen strategy. Pediatrics 2013; 132:e1488-96.**
- **Göpel W et al. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial. Lancet 2011; 378:1627-34.**

Initial behandling på Nyfødt Intensiv

Barnet legges i åpen kuvøse (fortrinnsvis Giraffe-kuvøse som kan lukkes) og vanlig monitorering etableres. Behold plastpose rundt barnet inntil kuvøsen er lukket og det er oppnådd tilstrekklig varme og luftfuktighet (> 85%) inne i kuvøsen. Deretter skal posen tas bort.

Tilstreb SpO_2 90-94% (86-95%) når ekstra oksygen gies.

Spontant pustende barn på CPAP: Hvis surfactant ennå ikke er gitt kan CPAP-trykk opp til 8 cm H_2O benyttes. Etter at surfactant er gitt starter en rutinemessig med CPAP-trykk på 6 cm H_2O. Dette kan reduseres til 5 cm H_2O hvis røntgen thoraks viser klare lunger (ikke uttalt RDS) og FiO_2 0,21-0,25 for å holde SpO_2 90-94%. Caffein gis slik at total ladningsdose er 20 mg/kg.

Barn som er intubert: Kobles raskt til respirator. Initialt brukes PC-AC + VG med følgende innstillinger som et utgangspunkt:

- Ti 0,25-0,30 s
- Backup-frekvens: 60/min, trappes ned første levedøgn til 50-40/min
- VG: 4-5 ml/kg (5 ml/kg ved FV < 750 g)
- PEEP: 5-6 cm H_2O (avhengig av O_2-behov og funn på rtg thorax)
- PIP 20-25 cm H_2O (Pmax settes 15-20 % over trykkbehovet ved adekvat TV).

Ved lungehypoplasi/langvarig vannavgang vurderes rask overgang til HFV og evt bruk av NO. Se kap 4.1-4.2

Kateter og parenteral ernæring: Når barnet er stabilisert respiratorisk anlegges navlevenekateter-NVK (se 3.4) og navlearteriekateter-NAK (se 3.2) og det startes med pareneteral ernæring (se 14.10). Dersom en har problemer med å anlegge NAK avslutter en i rimelig tid. Anlegge alternativt en perifer radialis-kanyle, sjekk alltid sirkulasjon i arm/hånd/fot og verifiser kollateralsirkulasjon. En må ikke infundere hypertone væsker/dopamin i NVK før korrekt posisjon er verifisert ved med røntgen eller ekkokardiografisk.Hvis man ikke får anlagt arteriekateter (verken NAK eller perifert) gis samme dose vaminolac (som det var planlag gitt på arteriekateter) på NVK

Blodprøver: Etter innlegging av katetre tas blodprøver (Hb, trc, hvite, SBS inkl. blodsukker og blodkultur 0,5-1,0 ml). Der er vanligvis ikke grunn til å ta CRP da det ikke har betydning for behandlingen, og man reduserer blodtap ved å droppe CRP. Hvis man ikke får anlagt NAK kan man evt ta prøver fra NVK, hvis god backflow.

Røntgen: En tar så røntgen thoraks/oversikt abdomen for kontroll av tube-og kateterposisjon samt bedømming av lungene.

Barnet legges så i lukket kuvøse. Ovenstående prosedyre bør ta **maks 1 time** fra fødselen. Barnet skal nå ha mest mulig **RO**.

Videre forløp de første levedøgn

Respiratorbehandling (se også kap. 4.1-4.2)
PC-AC + VG er standard modus. Tidalvolum 4-6 ml/kg. Tilstreb $PaCO_2$ 5-7 kPa med pH >7,25. $PaCO_2$ < 4,5 kPa bør unngås (økt risiko for PVL). Noter minuttvolum som gir adekvat utlufting og juster volumgaranti og backup-frekvens etter dette. Backup-frekvens trappes ned til 50 og evt 40 hvis barnet har god egenrespirasjon. PEEP på 5 cm H_2O. Hold PaO_2 i området 6,0-9 kPa, SpO_2 90-94%. Unngå høyere SpO_2. Ved behov for økende oksygen økes PEEP til 6-7-8 cm H_2O.
Tidlig HFV brukes ved vedvarende FiO_2 > 0,4-0,5 etter surfaktant, betydelig nedsatt luftholdighet (tette/"hvite" lunger) eller behov for høy PIP (>25-30 cm H_2O) og/eller PEEP > 7-8 cm H_2O.

For barn med GA ≥ 27 uker som ligger på **CPAP** og etter hvert trenger FiO_2 > 0,4-0,5: Vurder intubasjon for surfactant-instillasjon med umiddelbar ekstubering (se INSURE prosedyre). Mindre barn har vanligvis da behov for respiratorbehandling noe lengre.

Surfaktant gjentas etter 8-12 timer. Ved oksygeneringsproblemer kan evt. dosen gies før. Hos de minste gis som hovedregel minimum 2 doser. Ellers kan oksygen-behov >30 % kan være veiledende for indikasjon for ytterligere doser surfactant. Sjelden effekt/nytte av mer enn 4 doser initialt.

Sepsisbehandling med gentamicin og penicillin G startes. Hos barn av mødre uten infeksjonstegn (PPROM, feber mv) kan antibiotika seponeres etter 2-3 døgn ved negativ blodkultur og normale infeksjonsparametre til tross for fortsatt inneliggende katetre. Langvarig (>5 dager) empirisk antibiotika behandling hos premature er i noen studier assosiert med økt dødelighet, sepsis og NEC. Ved GA ≤ 28 uker og/eller FV<1000 gram startes Mycostatin® per ventrikkelsonde 0,5 ml x 3 fra dag 1 som sopp-profylakse. Seponeres vanligvis når lange katetre er fjernet, gies til sammen i 3-4 uker ved GA < 26 uker. Hos de minste (23-25 uker som ikke fordøyer de første dagene) vurderer man Diflucan® 3 mg/kg hver annen dag som sopp-profylakse initialt med evt senere overgang til Mycostatin®.

Blodtrykk (BT)/sirkulasjon. Dette er et område med stor variasjon i praksis fra senter til senter og det foreligger ingen studier som viser at noen form for intervensjon bedrer langtidsresultatene (selv om flere studier har vist at det går dårligere med de som er behandlet for hypotensjon). I neonatologien har fokus vært rettet mot BT, selv om det er uavklart hva som representerer normale eller tilfredsstillende BT. En tommelfinger-regel har vært å holde middeltrykket lik eller høyere enn GA i antall uker. Andre har funnet lavere "normative" BT, spesielt hos de minste i starten, se vedlagt tabell. Noen studier viser imidlertid at man kan godta mean BT under GA i uker forutsatt en god perifer sirkulasjon. BT stiger i løpet av de første dagene og vil som regel selv hos de minste være over 30 mm Hg i middeltrykk etter 3 døgn, se figur.

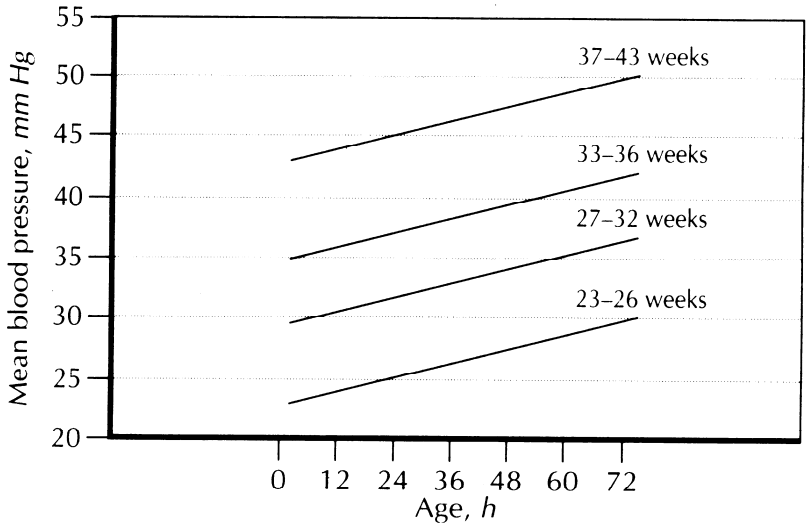


Fig. Fra Clin Perinatol 1999; 26: 981-96. Linjene representerer 10 percentilen

Sjekk alltid at sensor er kalibrert skikkelig før man godtar at blodtrykket er lavt og før man starter behandling. Særlig hvis andre forhold tilsier god perfusjon.

I løpet av de siste årene er det rettet økende oppmerksomhet mot den systemiske sirkulasjonen og det er vist en dårlig korrelasjon mellom systemisk sirkulasjon og BT (BT = flow x systemvaskulær motstand). Opptil 35% av premature < 30 uker har en redusert systemisk flow (vanligvis lavest mellom 6 og 12 timer) ila første levedøgn som så bedrer seg spontant. Lav systemisk blod flow er assosiert med hjerneblødninger, hyperkalemi og dårligere nevrologisk status ved 3 års alder. Imidlertid er det ikke vist at noen intervensjon mot lav systemisk flow bedrer langtidsresultatene.

Inntil flere studier foreligger er vår politikk generelt å være tilbakeholden med BT-behandling så lenge barnet virker adekvat sirkulert. Vi tilstreber å bruke en kombinasjon av BT og systemisk flow-målinger, samt laktat (og etter noen dager diurese) for vurdering av sirkulasjon.

Det bør gjøres ekkokardiografi hos alle premature < 27 uker ila de første 6-24 timer etter fødsel eller før oppstart av BT-behandling. **Hastighet målt med Doppler i høyre utløpstraktus brukes som en screening på systemisk flow. Ved maksimal hastighet > 0,45 m/s er systemisk flow vanligvis normal eller høy og hvis maksimal hastighet er < 0,35 m/s er det vanligvis lav systemisk flow.** I grenseområdet bør man forsøke å måle SVC-flow, men dette er teknisk vanskeligere. Samtidig vurderes størrelse på ductus (se egen prosedyre, kap. 6.9). Ved sirkulasjonsproblemer og stor ductus forsøker man å lukke denne medikamentelt.

Blodtrykk/sirkulasjon - tiltak første 24 timer:

- Ved redusert systemisk flow gir man NaCl 10 ml/kg og starter dobutamin 10 mikrogram/kg/min som kan økes til 20 mikrogram/kg/min uavhengig av BT.

- Ved redusert systemisk flow og/eller tegn til påvirket perifer sirkulasjon (klinikk, laktat) og BT < GA i uker som ikke responderer på volum og dobutamin, legger man til dopamin 5 mikrogram/kg/min som økes opptil 10 mikrogram/kg/min til man når minimum akseptabelt BT. Ved manglende respons (BT < GA i uker) gies adrenalin (0,1-0,5 mikrogram/kg/min) og evt steroider, jfr prosedyre kap 6.2. Vurder å lukke en åpenstående duktus, jfr kap 6.9.

- Ved normal systemisk flow og god perifer sirkulasjon gies ingen behandling ved BT omkring/ i underkant av GA i uker, men barnet følges tett. En absolutt nedre grense for når man likevel skal starte behandling er ikke etablert, men verdiene i tabellen kan være veiledende. Man gir da først volum som over og starter med dopamin 5 mikrogram/kg/min som titreres opp til minimum akseptabelt BT (følg med flow). Ved manglende effekt vurderes steroider, adrenalin og evt. noradrenalin, jfr kap 6.2

Blodtrykk/sirkulasjon - etter 24 timer:
Vanligvis skyldes hypotensjon nå en perifer dilatasjon med normal eller økt flow. Start med NaCl 10-20 ml/kg og deretter dopamin 5-10 mikrogram/kg/min. Ved manglende effekt vurderer man adrenalin, steroider og noradrenalin, se kap 6.2. Følg med systemisk flow særlig ved bruk av høye doser.

Væskebehandling. Hos premature, særlig < 26 uker/750 gram er det stort insensibelt væsketap, spesielt første døgnene (se kap. 14.1). Dette kan reduseres ved høy relativ fuktighet i kuvøse. De første 3 dagene (evt. lengre) brukes 80-90 % luftfuktighet. Hos disse starter man også med væskemengde på 80-90 ml/kg første døgn. Se for øvrig egen prosedyre for ernæring/væske i kap. 14. Vekt er trolig det beste parameteret på adekvat hydrering: bør tape 1-2 % daglig. Na-verdiene er også et godt mål på hydreringen de første dagene (før Na-tap gjennom nyrene kommer i gang og forutsatt at det ikke gies Na-tilførsel): akseptabelt 132-144 mmol/L, høyere verdier tilsier økt væskebehov, lavere tegn til overhydrering. Diuresen bør ligge >2-3 ml/kg/time etter første levedøgn (veie bleier).

Ernæring: Se egen prosedyre for parenteral ernæring med standard lipid og aminosyreløsninger (14.10). Ved hyperglykemi må man vurdere insulin-drypp (kap 10.2), men generelt tilbakeholden med dette. Enteral ernæring med morsmelk startes fra første dag, se kap 14.10

Hyperkalemi: De minste premature kan utvikle hyperkalemi i løpet av de første døgnene. Dette forekommer sjeldnere i dag pga bruk av tidlig parenteral ernæring inkl. aminosyrer. Kalium når ofte maks verdi ved 24 timers alder for så å normaliseres frem mot 72 timers alder. Kalium bør derfor følges 2-4 ganger i døgnet (se K-verdier fra blodgass) fra 12-48 timers alder – se kap 10.5.

Ductus. Se egen prosedyre, kap 6.9. Obs. PDA kan være årsak til en vanskelig behandlingskrevende hypotensjon.

Hb holdes over 14 g/dl hos respiratorbehandlete de første døgnene, senere 12-14 g/dl avhengig av oksygen-behov, alder m.v. Tap (10 %) erstattes de første døgnene. Se kap. 7.1 og 7.2

Blodprøver. Blodgasser inkl. glukose og ionisert kalsium tas ved behov, oftest 4-6 ganger i døgnet første 1-3 døgn. Elektrolytter kontrolleres etter 12 timer. Sjekk bilirubin (fra blodgass) - ofte behov for lysbehandling etter 1-2 døgn. De første dagene tas hematologi, Na, K, P, Mg, kreatinin og CRP hver 24. time som et utgangspunkt.

Ultralyd caput tas i løpet av første 1-2 døgn ved GA < 28 uker og gjentas etter 3-5 døgn. Ved GA ≥ 28 uker som regel tilstrekkelig med første undersøkelse etter ca 3 døgn. Se egen prosedyre for videre ktr. Ved bilateral grad 4 blødning og vanskelig situasjon, bør man i samråd med foreldre grundig diskutere videre intensivbehandling.

Navlevenekateter seponeres så snart situasjonen er stabilisert. Hos de aller minste kan det ligge noe lengre (10-14 dager), særlig ved behov for parenteral ernæring eller vansker med venetilgang. Ved behov for fortsatt sentral tilgang vurderes å legge PICC-line fra perifer vene.

Navlearteriekateteret kan ligge noe lenger (så lenge det er behov for hyppige blodgasser), evt. erstattes av radialis-kanyle.

Referanser:

- **Schmölzer GM, Te Pas AB, Davis PG, Morley CJ. Reducing lung injury during neonatal resuscitation of preterm infants. J Pediatr. 2008; 153: 741-5. Review.** ***Gir en oppdatert oversikt over mulige lungeskader ved resuscitering av ekstremt premature.***
- **Finer N, Leone T. Oxygen saturation monitoring for the preterm infant: the evidence basis for current practice. Pediatr Res 2009; 65: 375-80.** ***Oppsummerer dagens kunnskap på bruk av oksygen hos premature utfra tilgjengelige kliniske studier,***
- **Evans N. Which inotrope for which baby? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2006; 91: F213-20. Review.** ***God oversikt over sirkulasjonsproblemer og behandling***
- **Vento M, Moro M, Escrig R, Arruza L, Villar G, Izquierdo I, Roberts LJ 2nd, Arduini A, Escobar JJ, Sastre J, Asensi MA. Preterm Resuscitation With Low Oxygen Causes Less Oxidative Stress, Inflammation, and Chronic Lung Disease. Pediatrics. 2009 Aug 10. [Epub ahead of print]**
- **Dempsey EM, Al Hazzani F, Barrington KJ. Permissive hypotension in the extremely low birthweight infant with signs of good perfusion. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2009;94: F241-4.**
- **Cotten CM et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. Pediatrics 2009; 123: 58–66.**
- **Kuppala VS et al. Prolonged Initial Empirical Antibiotic Treatment is Associated with Adverse Outcomes in Premature Infants. J Pediatrics 2011;159: 720–725**

http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022347611005117 - item1#item1

Vedlegg: Blodtrykk hos premature første levedøgn

Table 2 Lower 95% CI for MAP (mm Hg) vs gestational age (weeks)
Lee J, et a. Blood pressure standards for very low birthweight infants during the first day of life. Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 1999; 81: F168-F170

Gestational age	*23*	*24*	*25*	*26*	*27*	*28*	*29*	*30*	*31*	*32*	*33*	*34*	*35*
0-12 hours	20	21	22	23	25	26	27	28	29	30	31	32	33
13-24 hours	20	22	23	25	27	28	29	30	32	33	35	36	37

Table 1 Lower 95% CI for MAP (mm Hg) vs birthweight (g)
Versmold *et al*: Aortic blood pressure during the first 12 hours of life in infants with birth weight 610 to 4,220 grams. *Pediatrics* 1981;67:607-613

Birthweight	*500*	*600*	*700*	*800*	*900*	*1000*	*1100*	*1200*	*1300*	*1400*	*1500*
0-12 hours	20	21	22	23	24	26	27	28	29	30	31
	(NA)	(24)	(24)	(25)	(25)	(26)	(26)	(27)	(27)	(28)	(28)
13-24 hours	21	22	23	25	26	28	29	30	32	33	34

3 INVASIVE OG PRAKTISKE PROSEDYRER

Hele kapittelet redigert av C Klingenberg og M Nordhov

3.1 HUDDESINFEKSJON FØR INNSETTING AV KATETER, DREN ETC. 35
3.2 NAVLEARTERIEKATETER 36
3.3 PERIFER ARTERIEKANYLE 39
3.4 NAVLEVENEKATETER 40
3.5 PERCUTAN SENTRALVENØS TILGANG FRA PERIFER VENE ("LONG LINE") 42
3.6 INTRAOSSØS NÅL 43
3.7 BLÆREPUNKSJON 43
3.8 SPINALPUNKSJON 44
3.9 PERICARDIOCENTESE 46
3.10 PNEUMOTHORAX-DRENASJE (NØDTORAKOCENTESE OG THORAXDREN) 47
3.11 ENDOTRAKEAL INTUBASJON 49
3.12 PREMEDIKASJON FØR ELEKTIV INTUBASJON 50
3.13 INHALASJONSBEHANDLING PÅ NHFT, CPAP ELLER RESPIRATOR 52

3.1 Huddesinfeksjon før innsetting av kateter, dren etc.

Bakgrunn

Klorhexidin kombinert med alkohol regnes som et gunstig valg for huddesinfeksjon. Konsentrerte Klorhexidin løsninger (≥ 20 mg/ml) og alkoholbaserte løsninger kan imidlertid gi skoldeskader/ brannsår på huden ved bruk hos nyfødte. Risikoen er størst på den tynne huden rundt navlen (buken) til svært premature barn (f.eks < 28-30 uker), spesielt i første leveuke. Huden hos premature barn modnes raskt etter at de er født. Det betyr at etter 1 ukes alder er hudlaget tykkere og dermed ikke så utsatt for skade. Det foreligger dessverre få/ingen gode studier som kan angi hvilket desinfeksjons-middel som er best egnet til svært premature barn i første leveuke.

Huddesinfeksjonsløsninger og bruk på Nyfødt Intensiv, UNN

Klorhexidin 1 mg/ml (0,1%) uten etanol: Desinfisering av hud før alle prosedyrer hos premature med GA < 28 uker i den første leveuken. Skjønnsmessig vurdering om det skal brukes (i stedet for Klorhexidinsprit 5 mg/ml) hos ekstremt premature barn eldre enn en uke hvis svært tynn hud

Klorhexidinsprit 5 mg/ml (0,5%) + 70% etanol: Desinfisering av hud før innleggelse av kateter til alle barn med GA ≥ 28 uker og til alle nyfødte eldre enn en uke. Brukes før blodprøvetaking, venflon, spinalpunksjon, dreninnleggelse etc.

Klorhexidin 30 mg/ml (3%) + 70% etanol i engangspensler/swabs: Kan brukes lokalt på små områder, f.eks navlestumpen ved innlegging NAK/NVK.

Fremgangsmåte

Desinfeksjonsmiddel påføres (innenfra og utover) x 2. La det tørke mellom påføringene, det tar ca 30-60 sek. Virketiden til klorhexidin før man starter inngrepet/prosedyren bør være minst 30-60 sek for å få full drapseffekt på bakterier i hudfloraen. Hvis det renner desinfeksjonsmiddel (spes. Klorhexidin-sprit) utenfor det hudområdet man ønsker å desinfisere skal dette tørkes bort med saltvann.
Pensel/swab brukes lokalt på små områder.

Referanser:

- **Caldeira D, et al. Skin antiseptics in venous puncture-site disinfection for prevention of blood culture contamination: systematic review with meta-analysis. J Hosp Infect. 2011; 77: 223-32.**
- **Upadhyayula S, et al. Safety of anti-infective agents for skin preparation in premature infants. Arch Dis Child. 2007;92:646-7**
- **Lashkari HP, et al. Aqueous 2% chlorhexidine-induced chemical burns in an extremely premature infant. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2012; 97:F64.**

3.2 Navlearteriekateter

Utstyr:
- Navlearteriekateter (NAK): Veiledende størrelse 3,5 Fr < 2000 g og 3,5 eller 5 Fr > 2000 g.
- Steril oppdekking

Forberedelse:
- **Beregn lengde etter formel for å få NAK til ~ Th 10:**
  Vekt < 1,5 kg: Vekt (kg) x 4 + 7 cm + lengde navlestump
  Vekt ≥ 1,5 kg: Vekt (kg) x 2,5 + 9,7 cm + lengde navlestump
  (eller legg inn vekt i kalkulator på www.nicutools.org - samme formler).
- Bruk godt lys, halogenlampene på den åpne kuvøsa er gode. Dekk barnets øyne.

Prosedyre:
1. Desinfiser huden, se 3.1. Fyll kateteret med NaCl 9 mg/ml, lukk treveiskran.
2. Knyt et bendelbånd rundt basis av navlen for å kunne stoppe eventuell blødning.
3. Skjær navlen over med skalpellblad 0,5-1 cm fra huden. Finn karene. Dilater arteriens åpning med en liten buet anatomisk pinsett. Før først det ene bladet på pinsetten inn i arteriens åpning, deretter begge bladene. Man dilaterere forsiktig den ytterste åpningen av arterieveggen med begge bladene på pinsetten i minst 30 sek. Før inn kateteret. Motstand i abdominalveggsnivå overvinnes ved et jevnt press på kateteret. Husk retning når kateteret føres inn! Arterien leder «nedover» mot blære/iliacalarteriene. Av og til stopper kateteret rundt 5 cm inn fra navlen: Prøv da enten å rotere på kateteret, et mildt drag på navlestumpen oppover og lateralt eller bruk den andre navlearterien. Obs perforasjon av arterien med via falsa kan være vanskelig å oppdage, vurder å kutte ned på navlestumpen og gjøre nytt forsøk.
4. Før kateteret inn ønsket antall cm.
5. NAK festes med tobakksutur i navlesengen, deretter knytes rundt kateteret ved basis. Man bør dessuten feste tråden ca. 1-2 cm opp på kateteret. Husk at det kan blø litt når bendelbåndet løsnes - ha steril kompress klar til kompresjon.
6. Ha ferdigklippet Comfeel rundt navlen. NAK tapes med bro.
7. For senere infusjon: Vaminolac, NaCl 4,5 eller 9 mg/ml med 1 E heparin/ml. Infusjonshastighet 0,5-1 ml/time.
8. NB! Merk slangen til arteriekateteret med ART

Kateterposisjon:
1. Vi tilstreber primært **høy posisjon** med kateterspissen i høyde med Th 6-10 (øvre grense av Th6 og nedre grense av Th10).
2. Hvis imidlertid kateteret blir liggende nedenfor Th10 trekkes det tilbake til **lav posisjon** (L3-4). Dette fordi man ønsker å unngå at spissen av kateteret skal ligge ved avgangen av de store karene som utgår fra aorta (truncus cøliakus, nyre- og mesenterialarteriene), se figur.
3. Dokumentasjon: Lege som legger inn kateter skal i journal angi kateterspissens posisjon samt angi kateterets posisjon i cm fra bukvegg. Posisjon av NAK i cm ved bukveggen dokumenteres av sykepleier på hver vakt (dag, aften, natt) og etter at barnet har vært ute på fang eller flyttet kuvøse etc. Dette for å sikre at man oppdager en evt. endring av kateterposisjon.

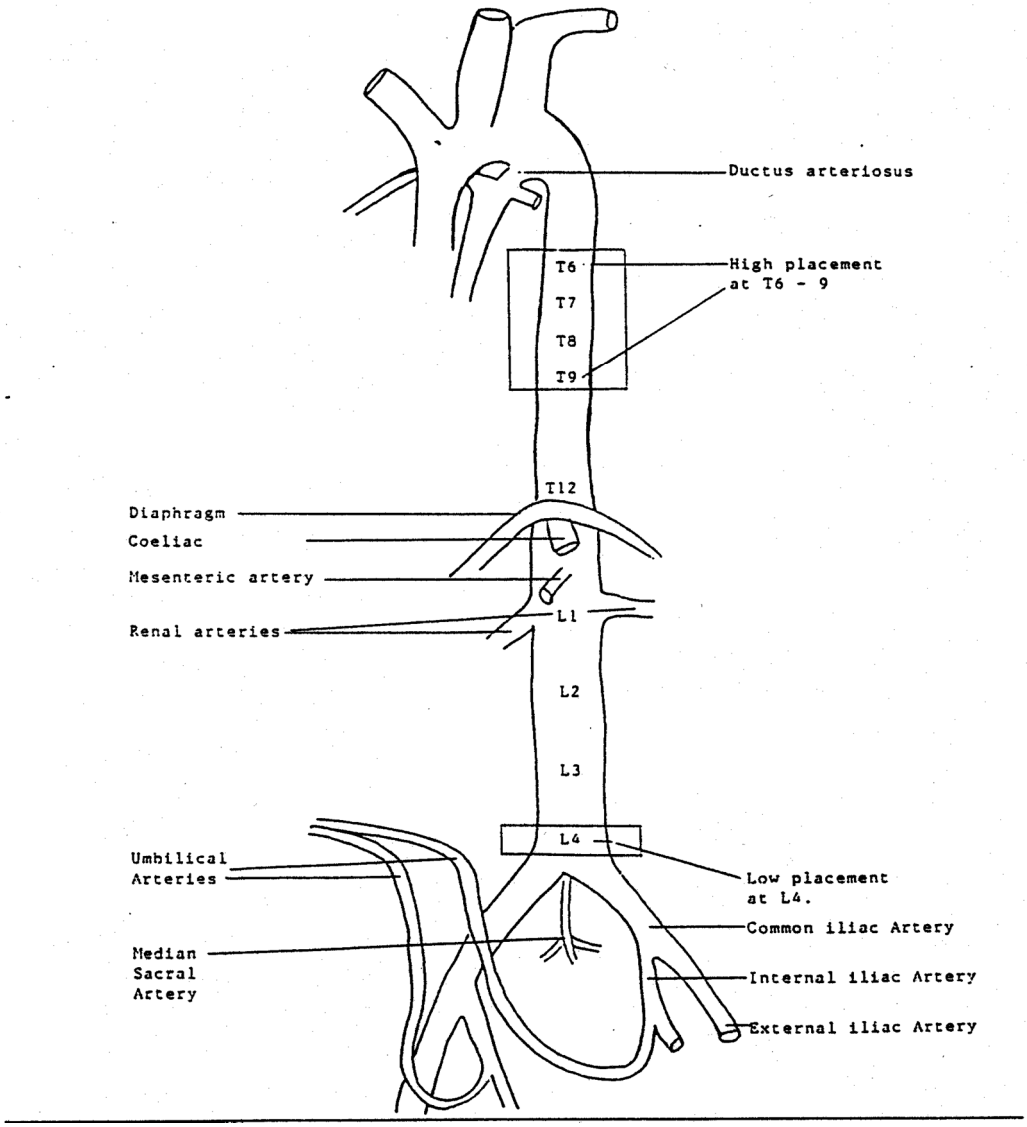
Komplikasjoner:
- Blå/avblekning av ekstremitet: NAK fjernes straks.
- Blå tær: observere 30-60 minutter under oppvarming av andre fot.
- Blødning, infeksjon, trombose, emboli, hypertensjon

Prosedyre for fjerning av NAK (anbefales fjernet innen 7-10 dager):
- Bruk hansker.
- Stopp infusjon og steng av NAK (med klemme eller propp) 30 min før fjerning.

- Ha nødvendig utstyr klart (klorhexidinsprit 5 mg/ml, suturfjerner, kompresser, tape)
- Vask navlestumpen med klorhexidinsprit 5 mg/ml.
- Fjern suturer og trekk NAK tilbake til ca 3-4 cm under hudnivå. NAK er da trukket ut av aorta og ligger i navlearterien (se figur).
- Deretter holder man på NAK og venter til pulsasjon i NAK stopper (tar ofte ca 10-15 min)
- Trekk deretter langsomt ut de gjenværende 3-4 cm (over ca 5 min/1 min per cm).
- Observer for blødning, ha klar kompresser for kompresjon ved evt. blødning.
- Observer også for blødning neste 4 timer mens barnet ligger på rygg-/sideleie (ikke bukleie).
- NAK spissen sendes ikke rutinemessig til dyrkning; kun i de tilfellene der man mistenker kateter-relatert infeksjon (diskuter med lege).

Referanser:

- **Barrington KJ. Umbilical artery catheters in the newborn: Effects of position of the catheter tip. Cochrane Database Syst Rev 1999; (1):CD000505**
- **Wright IM et al. The umbilical arterial catheter: a formula for improved positioning in the very low birth weight infant. Pediatr Crit Care Med. 2008; 9: 498-501**
- **Kumar PP et al. Umbilical arterial catheter insertion length: in quest of a universal formula. J Perinatol 2012; 32: 604–7**
- **Umbilical artery catheterisation for neonates. Neonatal ehandbook, Victoria, Australia. http://www.health.vic.gov.au/neonatalhandbook/procedures/umbilical-artery-catheterisation.htm**
- **Umbilical artery catheterisation of the newborn. The Royal Children' Hospital, Melbourne http://www.rch.org.au/uploadedFiles/Main/Content/neonatal_rch/clinical_practice_guidelines/UAC%20Final%20PDF.pdf.**
- **Kieran EA et al. Estimating umbilical catheter insertion depth in newborns using weight or body measurement: a randomised trial. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2015 Aug**


Ductus arteriosus
T6
T7
T8
T9
High placement
at T6 - 9
T12
Diaphragm
Coeliac
Mesenteric artery
Renal arteries
L1
L2
L3
L4
Umbilical
Arteries
Median
Sacral
Artery
Low placement
at L4.
Common iliac Artery
Internal iliac Artery
External iliac Artery

3.3 Perifer arteriekanyle

Utstyr:
- Fiberoptisk transilluminasjonslampe.
- Neoflon (24 G eller 27 G)
- Desinfeksjonsmiddel
- EMLA krem
- 1 ml sprøyte med NaCl 9 mg/ml
- Bukseklippet sterk tape
- Infusjonssett til arteriekanyle ferdig fylt med saltvann eller vaminolac

Forberedelse:
Perifer arteriekanyle (PAK) legges vanligvis i a. radialis eller a. tibialis posterior
Sjekk alltid kollateral flow med gjennomlysning, evt. Allens test. Dokumenter i journalnotat.
Smertestillende: EMLA over innstikksted og evt. morfin iv hvis barnet er intubert.
Demp belysning i rommet, eget fokusert lys som slås på for å sjekke om man får back flow

Prosedyre:
1. EMLA på huden i ca 30-60 min før prosedyren og/eller analgesi med morfin/fentanyl.
2. Desinfiser huden godt (3.1)
3. Stikk gjennom arterien med en neoflon med vinkel ca 45 grader. Trekk metallspissen tilbake litt forbi hudnivå. Trekk neoflonen forsiktig tilbake til du får back flow. Du er nå i arterielumen med neoflonspissen. Før neoflonen inn i arterien. Sett inn litt saltvann. Hvit avbleking av huden bekrefter posisjon i arterie, det samme gjør god arteriell backflow.
4. Fikseres med et «bukseklippet» sterkt, elastisk plaster.
5. Neoflon tilkobles til ferdig arteriekateter-trykksett.
9. Infusjon: Vaminolac, NaCl 4,5 eller 9 mg/ml med 1 E heparin/ml.
10. Infusjonshastighet 0,5-1 ml/time.
6. Merk både infusjonssett og håndledd/fot med ART.

Komplikasjoner:
- Blå/avblekning distalt for PAK: Fjern kateteret straks. Hvis fortsatt dårlig sirkulasjon etter at PAK er tatt prøv å varme forsiktig, ta kontakt med håndkirurg for diskusjon

3.4 Navlevenekateter

Utstyr og forberedelse:

- Navlevenekateter (NVK) størrelse: 5 Fr (evt. 3,5) for premature. 5 Fr eller 8 Fr for fullbårne.
- Bruk alltid **dobbellumen** kateter i navlevene (unntak enkeltlumen under resuscitering)
- **Beregn lengde etter formel: Vekt (kg) x 1,5 + 4,5 cm + lengde navlestump**
  (eller legg inn vekt i kalkulator på www.nicutools.org - samme formel).
- Steril oppdekking (hanske, frakk, munnbind)
- Bruk godt lys, dekk barnets øyne.

Prosedyre

1. Desinfiser huden, se 3.1.
2. Knyt et bendelbånd rundt basis av navlen for å kunne stoppe eventuell blødning.
3. Skjær et rent snitt over navlen. En vene og to arterier vil normalt fremstilles enkelt. Navlevenen er stor og finnes i øvre del av snittflaten. Venen fører «oppover» på baksiden av fremre bukvegg.
4. Identifiser venen og skyv kateteret med pinsett oppover til ønsket posisjon.
5. NVK festes med tobakkspungsutur i navlesengen, deretter knytes rundt kateteret ved basis. Man bør dessuten feste tråden ca. 1-2 cm opp på kateteret
6. Ferdigklippet Comfeel rundt navlen. Tapes med bro.

Kateterposisjon:

1. **Kateterspissen bør optimalt ligge i overgangen mellom V. cava inferior og H atrium, tilsvarende mellom Th9 og Th 10**.
2. Plassering inne i H atrium skal unngås, trekk ved behov kateteret litt tilbake.
3. Plassering i leverhilus eller lavere posisjon kan aksepteres, men ikke gi pressor eller kalsium.
4. Kontroller NVK-posisjon med rtg thorax/oversikt abdomen. Ved usikkerhet om plassering, og kanskje spesielt hos de aller minste hvor nøyaktig plassering kan være vanskelig, vil ekkokardiografisk undersøkelse med saltvanns-kontrast injeksjon være nyttig (se referanse).
5. Dersom NVK ligger i levervene/portvene bør man prøve å få det i sentral posisjon. Evt. kan man forsøke såkalt "dobbel-kateter teknikk" (se referanse)
6. Dokumentasjon: Legen som legger inn NVK skal i journalen angi kateterspissens posisjon samt angi kateterets posisjon i cm fra bukvegg. Posisjon av NVK i cm ved bukveggen dokumenteres av sykepleier på hver vakt (dag, aften, natt) og etter at barnet har vært ute på fang eller flyttet kuvøse etc. Dette for å sikre at man oppdager en evt. endring av kateterposisjon.

Annet

OBS. Gi aldri hypertone løsninger eller dopamin (adrenergika) hvis NVK ligger i levervener, da dette kan gi levernekrose!

Komplikasjoner:

- Blødning, infeksjon, trombose/emboli, perikardtamponade, leverskade.

NVK seponeres vanligvis i løpet av de første døgnene eller så snart situasjonen er stabilisert. Hos de aller minste kan det ligge noe lengre (minst 10-14 dager, se referanse) hvis behov for parenteral ernæring og vansker med venetilgang. Ved behov for fortsatt sentral tilgang vurderes alternativt å legge percutan sentralvenøs tilgang fra perifer vene.

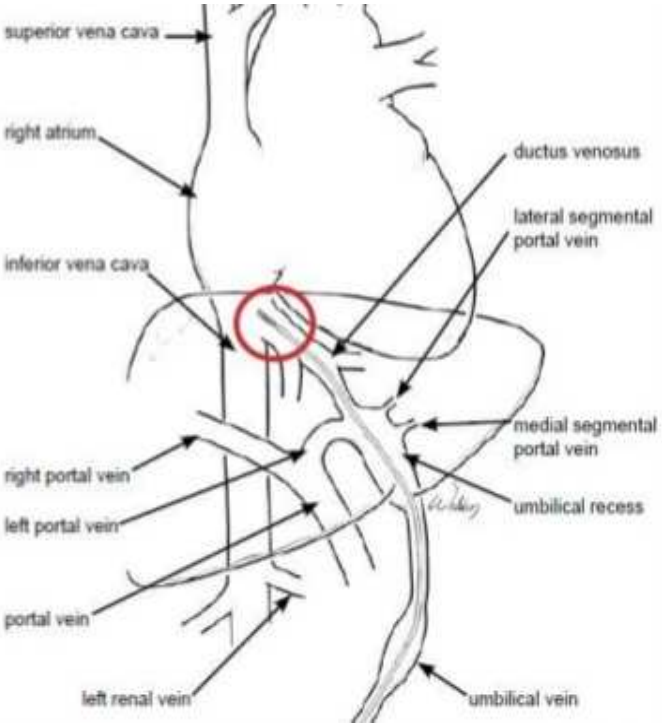
Referanser

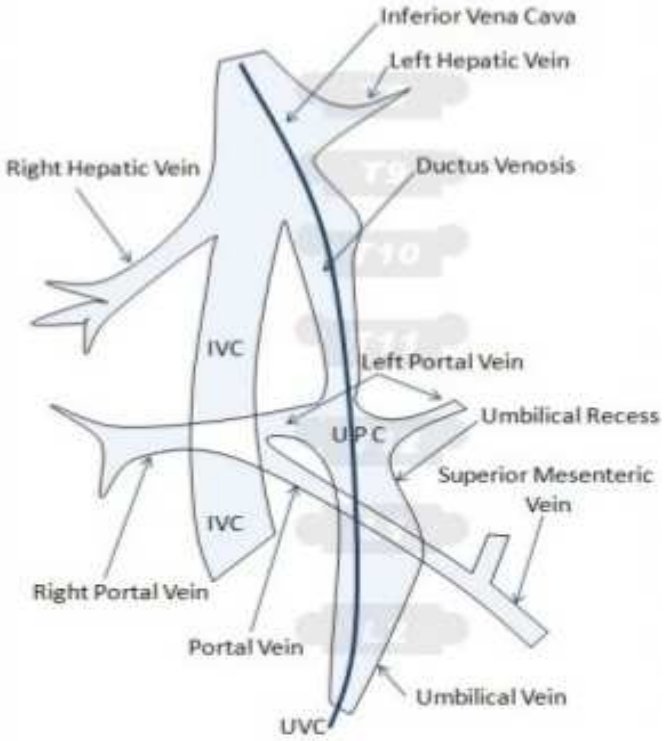
- **Mandel D, et al. Double catheter technique for misdirected umbilical vein catheter. J Pediatr. 2001; 139: 591-2.**
- **Adees A, et al. Echocardiographic evaluation of umbilical venous catheter placement. J Perinatol. 2003; 23: 24-8.**

- **Butler-O'Hara M, et al. A randomized trial comparing long-term and short-term use of umbilical venous catheters in premature infants with birth weights of less than 1251 grams. Pediatrics. 2006; 118: e25-35.**
- **Nowlen TT, et al. Pericardial Effusion and Tamponade in Infants With Central Catheters. Pediatrics 2002; 110; 137-42**
- **Meberg A. Feilplassering navlekatetre. Tidskr Nor Legeforen 2010; 130:1618-21**

En instruksjonsvideo om innsetting av NVK kan lastes ned fra NEJM på følgende adresse:
http://content.nejm.org/cgi/content/short/359/15/e18

Forløp av NVK, og mulige vener et NVK kan feilaktig gå inn i
http://www.slideshare.net/mohamadismail58/neonatal-umbilical-venous-catherization-radiology

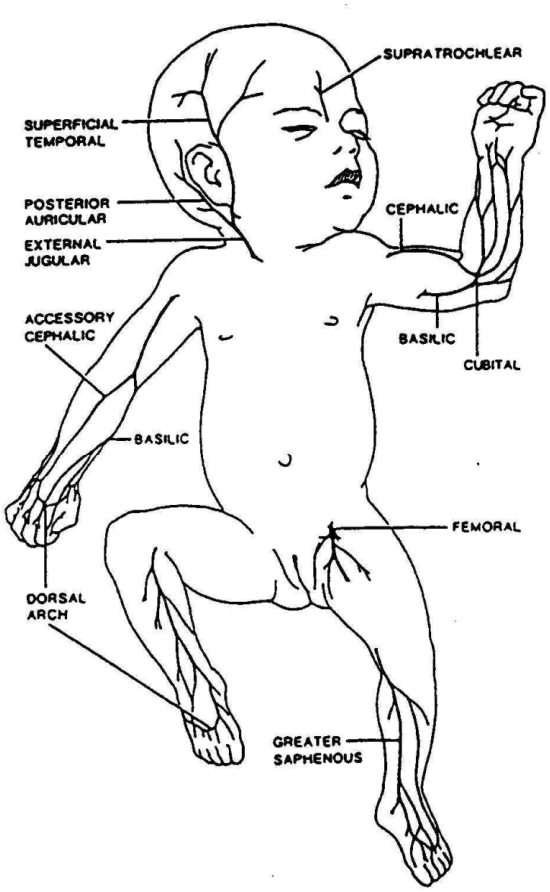




3.5 Percutan sentralvenøs tilgang fra perifer vene (”long line”)

Utstyr:
Vi bruker primært **Premicath®** polyuretan kateter (28 G) med tynn guidewire. Kan tres gjennom gul venflon vedlagt i pakken (ikke neoflon). Tåler høyere trykk enn silikonkateter.

Forberedelse:
- Anbefales lagt inn fra følgende vener: Vena basilica (ulnart i albuen), vena cephalica (radialt i albuen), vena saphena magna (ankel, legg, lår), vena temporalis. *Ved behov for CVK i v. jugularis, femoralis eller subclavia kfr. anestesilege. Evt. blottlegging i lyske av karkirurg.*
- Les bruksanvisning nøye før du starter! Steril oppdekking og grundig huddesinfeksjon!
- Kateterspissen skal helst ligge i vena cava (ikke i høyre atrium).
- Kan brukes til alle typer væsker, men fortrinnsvis ikke SAG- eler trombocytt-transfusjoner (hvis vanskelig å anlegge en venflon kan tr.cytt-transfusjon over 30 min gis og det skylles godt etterpå)
- Infusjonsrate: Minimum 1 ml/t. Maksimum 30 ml/t, men ofte vanskelig å øke raten til over (10-) 15 ml/t, og man må da huske å heve trykkgrensen på infusjonspumpen.



Fremgangsmåte:
Steril oppdekking: Du trenger vaskesett, staseslange, steril duk, steristrips, veneflonplaster («bamseplaster»), sterile kompresser, 1 ml sprøyte, 9 mg/ml NaCl.
Hvor langt inn skal det legges? Mål avstand fra innstikksted til øverst i jugulum (ved innstikk fra arm/hode) eller til processus xiphoodeus (ved innstikk fra under ekstremitet)
Ved innleggelse fra albue kan det være vanskelig å avansere kateteret fra v. axillaris til v. cava superior. Det anbefales da å vri pasientens hode mot samme side og bøye haken ned, dette vil klemme av v. jugularis eksterna.
Når du er inne- **ikke aspirer blod i kateteret!** Det kan tilstoppes!
Kontroller kateterposisjon med røntgen. Kateteret er røntgentett, men hvis man ikke ser CVK-spissen kan man sette ca 0,2 ml Omnipaque (240 mg/ml) rett før bildet tas.
Long line har ”ubegrenset” varighet (minst 29 dager) hvis det ikke oppstår komplikasjoner (infeksjon, sirkulasjonsforstyrrelser).
Husk å skru opp trykkgrensen på sprøyte-pumpene til 500 mm Hg. Det er normalt med stor motstand i et så tynt kateter**.**

Referanser

- **Smirk C et al. Neonatal percutaneous central venous lines: fit to burst. Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 2009; 94; F298-F300**
- **NHS FORTH VALLEY-Peripherally inserted central catheters (PICC Lines). 22.03.12. http://www.nhsforthvalley.com/__documents/qi/ce_guideline_wcdneonatal/picc-line.pdf**

3.6 Intraossøs nål

Ved sirkulatorisk kollaps kan det i noen tilfeller være umulig å etable annet enn intraossøs (IO)-tilgang. Dette er sjelden, og rett etter fødsel vil alltid NVK være førstevalg for rask infusjon.
Ved IO-punksjon bruker vi *Argon Bone Marrow Apiration Needle 15ga x 2,68in MAX*.
Det skal ligge 2 stk i skuff på akuttbordet.

Utstyr:
- Sterile vaskekompresser/tupfere
- Treveiskran
- Evt. glass til blodprøver (inkl. blodkultur)
- Ha klar medikamenter/infusjonsvæsker/blodprodukter som skal gis

Prosedyre og observasjon:
- Desinfiser huden (se kap. 3.1)
- Dersom våkent barn – bedøv med Lidokain 5 mg/ml uten adrenalin i hud og ned mot periost
- Foretrukket innstikksted er anteromediale flate av proksimale tibia (ca 1-2 cm under tuberositas tibiae). Alternativt kan man punktere distale femur.
- Det gjøres kun ett-1 punksjonsforsøk per ben
- Aspirer blod/beinmarg, etter punksjon av cortex, for å verifisere rett plassering.
- Overvåk nøye IO nål plassering og den ekstremiteten der nålen står. Ved hevelse eller dårlig sirkulasjon skal IO-nål straks fjernes.

Komplikasjoner (kan være svært alvorlige!):
- Ekstravasasjon med kompartment syndrom og amputasjon er rapportert. Man skal unngå langvarig infusjoner, spesielt med pressor/vasoaktive medikamenter, via IO nål.
- Osteomyelitt

Referanser

- **Suominen PK, et al. Intraosseous access in neonates and infants: risk of severe complications - a case report. Acta Anaesthesiol Scand. 2015;59:1389-93**
- **Oesterlie GE, et al. Crural amputation of a newborn as a consequence of intraosseous needle insertion and calcium infusion. Pediatr Emerg Care. 2014;30:413-4**

3.7 Blærepunksjon

Sikrer steril urin til bakteriologisk undersøkelse. Pålitelig resultat viktig for valg av videre utredning.

Utstyr:
- Sterile vaskekompresser/tupfere
- 2 stk. 5-10 ml sprøyter
- Steril spøytespiss (blå eller grønn, avhenger av barnets størrelse)
- 2 glass til steril urinprøve
- Kompress, tape
- Rekvisisjon til Mikrobiologisk avd. **Husk kliniske opplysninger!**

Forberedelse:
- Det er ønskelig, om ikke alltid praktisk gjennomførbart, at barnet ikke har tisset siste 30-60 min. før blærepunksjonen (øker suksess-raten).
- Ktr. evt. med UL (bruk ekkomaskinen) at blæren er full.

- Sett på urinpose før start.

Prosedyre:
- Barnet legges på ryggen, hoftene holdes abdusert og flektert.
- Desinfiser huden (se kap. 3.1) over symfysen og i omkringliggende område med steril tupfer/kompress.
- Steril sprøytespiss (grønn eller blå) monteres på sprøyta og det stikkes ca 1 cm over symfysen rett ned, evt. litt på skrå oppover (30^{o} vinkel mot loddlinjen). Ha gjerne vacum i sprøyten når man stikker ned. Evt. stikker man kun sprøytespissen inn og sprøyta monteres for aspirasjon når man ser at urinen pipler opp av sprøytespissen.
- Sprøyten fylles med den mengden urin man får/helt full.
- Fyll urinprøven over på sterilt urinprøveglass. Send et glass til dyrkning.
- Ta også stix og gjør mikroskopi.
- Innstikk-stedet dekkes med steril kompress.

Komplikasjoner:
- Blødning fra omkringliggende blodkar.
- Tarmperforasjon (meget sjelden)

Se også beskrivelse av prosedyren inkl. video på
http://www.rch.org.au/clinicalguide/cpg.cfm?doc_id=5246#SPA_procedure

3.8 Spinalpunksjon

Kontraindikasjoner - relative:
- Trombocytter < 20 (hvis sterk indikasjon: trombocyttransfusjon før/under punksjonen)
- Annen blødningstendens
- Ventrikuloperitoneal shunt, punkter evt. shunten eller ventrikkelen (nevrokirurg)
- Infeksjon/anomalier i innstikksområdet
- FV < 1500g med alvorlig RDS (relativ)

Forberedelse/utstyr:
- Behov for 1 lege og 2 sykepleiere/barnepleier
- Gjør klar merkelapper og rekvisisjoner til klin.kjemisk og mikrobiologen (gjøres av legen)
- Hansker, munnbind, evt.hette. Sterilt vaskesett og klorhexidin.
- Spinalpunksjonsbakke med sterile glass, spinalpunksjonsnål (sort kork og **kort** nål, 40 mm lang) og sterilt laken.
- **Hvis man har tid legges EMLA-krem over innstikkstedet på forhånd. Man vurderer også å sedere barnet med Midazolam, se avsnitt**

Fremgangsmåte:
- Barnet kan holdes i liggende stilling på siden eller sittende, med ryggen mot legen.
- **Maksimal krumning av ryggen! Ikke flekter halsen – kan gi apne!**
- **God, stabil holdeteknikk! Stikk i periost er smertefullt!**
- **Palper ønsket innstikkssted** (mellom L4-L5 eller L3-L4, ikke høyere! Ryggmargen går til L3, linje mellom hoftekammene passerer L4).
- **Desinfiser huden (se 3.1) godt i og rundt dette området. Sterilt underlag.**
- **Litt kranial stikkretning**

- **NB!** Forholdene er små og veien inn kort (5-7 mm hos premature)! Avanser sakte, ta ut stiletten ofte for å sjekke. Rotasjon av nåla 180º kan være lurt. Går man for dypt treffer man venepleksus. Noter dråpetakt og makroskopisk utseende - evt. trykkmåling.

Veiledende om fordeling av glass:
Det er ikke altid man får fylt alle glass, det er ikke alltid man behøver å sende til virusundersøkelser osv. Hvis det er initialt blodig spinalvæske som klarner opp kan det lønne seg å sende f.eks glass 3 og glass 4 til klinisk kjemisk. Legen som utfører punksjon avgjør alt dette:

- 10 dråper i glass **1** (til klinisk kjemisk - celler)
- 15-20 dråper i glass **2** (til bakt. us.)
- 15-20 dråper i glass **3** (til virus us.)
- 15-20 dråper i glass **4** (til klinisk kjemisk - celler , protein, glukose)
- 15-20 dråper i glass **5** (til ped. forsk.)
- 2 dråper på hhv rød og brun agar, som MÅ merkes

På vanlig arbeidstid: Prøver og rekvisisjoner leveres straks til henholdsvis Medisinsk Biokjemi og Mikrobiologen. **NB! Ved mistanke om sepsis eller meningitt - ring vakthavende mikrobiolog, calling 70-062.**
Utenfor vanlig arbeidstid: Alle prøver leveres prøvemottak for Medisinsk biokjemi (åpent 24/7).

3.9 Pericardiocentese

Bakgrunn

Hjertetamponade sekundært til en alvorlig perikard-effusjon er en meget sjelden, men svært alvorlig komplikasjon til sentrale kateter hos nyfødte. Både NVK, long-line og "vanlige" CVK kan forårsake denne komplikasjonen. Tilstanden oppstår oftest innen 4 dager etter innlegging av et sentralt venekateter. Man vet ikke helt sikkert hva som er årsaken, men det kan skyldes:

- Kateterspiss som har ligget i H atrium og erodert på atrieveggen (tynt atrialt myokard)
- Perforasjon av atrieveggen ved/under innsetting av kateter
- Erosjon av atrieveggen sekundært til bruk av hypertone løsninger (parenteral ernæring) uten at nødvendigvis kateterspissen har ligget inn mot atrieveggen eller i det hele tatt i H atrium.

NB. Selv om det vanligvis anbefales at kateterspissen ikke skal ligge i H atrium er det også flere ganger rapportert alvorlig perikard-effusjon selv om kateteret har vært "korrekt" plassert i V. cava. Motsatt fant man i en stor studie ingen tilfeller av alvorlig perikard-effusjon der man rutinemessig tilstrebet at kateterspissen skulle ligge i H atrium.
I enkelte pasient-serier er det rapportert svært høy dødelighet (30-50 %) ved hjertetamponade (sekundært til en alvorlig perikard-effusjon), men dette er avhengig av hvor tidlig tilstanden erkjennes.

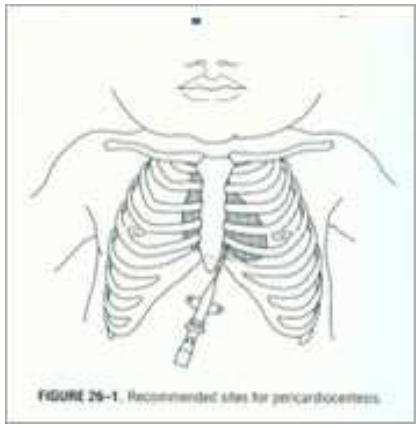
Symptomer/funn + diagnostikk

Akutt kardiorespiratorisk instabilitet og evt. kollaps/sirkulasjonsstans.
Evt. forutgående økende oksygenbehov, hypotensjon, takykardi og evt. bradykardi. Ved nedsatt perifer sirkulasjon er det vanskelig å få inn pulsoksymetersignal. Ved mistanke om tamponade vil en ekkokardigrafisk us. vanligvis raskt avklare om dette foreligger.
Ved akutt kardiorespiratorisk kollaps hos barn med inneliggende sentralt venekateter (før man har rukket å gjøre ekko) er "blind" pericardiocentese indisert hvis ingen respons på AHLR.

Behandling av tamponade med kollaps = Pericardiocentese

Utstyr:

- Blå (21 G) eller gul venflon (24 G)
- 10 ml sprøyte
- Steril oppdekking inkludert frakk og hansker (hvis man har tid)
- Ekkokardiografi (hvis man har tid)



Fremgangsmåte:

- Tilkall rtg lege for UL-veiledet perikardiocentes dersom tid (evt ved bruk av ekkomaskin, før rtg lege er kommet).
- Evt. "blind" pericardiocentese: Man stikker venflonen inn rett nedenfor processus xiphoideus ca 0,5 cm til V for midtlinjen. Ha en vinkel på ca 30 grader mot huden. Før kanylen langsomt i retning V skulder ca 1-2 cm inn mens man opprettholder et sug på sprøyten. Hvis man aspirerer blod er man kommet for dypt (inn i hjertet). Tapping av 5-10 ml perikardvæske kan være livreddende behandling.
- Hvis man får ut væske gjøres biokjemisk analyse (triglyserider, protein, elektrolytter, glukose)

Referanser

- **Sehgal A, et al. Pericardial effusion associated with an appropriately placed umbilical venous catheter. J Perinatol 2007; 27:317–319**
- **Beardsall K, et al. Pericardial effusion and cardiac tamponade as complications of neonatal long lines: are they really a problem? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003; 88:F292–F295**

3.10 Pneumothorax-drenasje (nødtorakocentese og thoraxdren)

A. Nødtorakocentese

Må noen ganger utføres i en situasjon hvor barnet er klinisk ustabil og man mistenker trykkpneumothorax (akutt kardiorespiratorisk kollaps). Kliniske tegn kan være raskt økende respirasjonsbesvær/oksygenbehov (vanligvis på CPAP/respirator), ensidig nedsatt respirasjonslyd og respirasjonsbevegelse og/eller fall i blodtrykk. Man vil vanligvis ha tid til å gjøre gjennomlysning. Gjennomlysning er en relativ sensitiv undersøkelse mtp pneumothorax hos små premature, men langt mindre sensitiv hos fullbårne. Ikke alltid tid til å vente på rtg thorax.

Utstyr

- Blå (21 G) eller gul venflon (24 G)
- Treveiskran
- Hudesinfeksjon
- 10 ml sprøyte

Prosedyre.

- Håndhygiene og helst sterile hansker
- Koble en 10 ml sprøyte til venflon (21 eller 24 G)
- Vask innstikkstedet
- Stikk inn rett ned i 2. intercostalrom i medioclaviculærlinjen.
- Avanser nålen til man kan aspirere luft
- Når/hvis sprøyten er full slippes luft ut til omgivelsen via treveiskranen
- Fortsette aspirasjon/tømming av luft hvis det er vedvarende luftlekkasje og/eller inntil man har fått anlagt et thoraxdren

B. Thoraxdren – «tradisjonelt»

Utstyr:

- Steril oppdekking.
- Thoraxdren for nyfødte med mandreng/trokar (2 størrelser; 8 Fr til premature og 10 Fr til fullbårne). Drenet kobles etter innstikk til et mellomstykke som har Luer-kobling mot drenet og konisk kobling mot vannlåsen.
- Lidokain 5 mg/ml uten adrenalin
- Skalpell og suturmateriell.

Forberedelse:

- Engangs vannlås fylles med sterilt vann i begge kammer i følge bruksanvisningen. Ved pneumothorax settes differansen mellom væskespeilene (negativt trykk) til 10-15 cm vann.

Prosedyre:

- Lokal infiltrasjonsanestesi med Lidokain 5 mg/ml uten adrenalintilsetning settes inn mot pleura. (Maksimal dose: 3-4 mg/kg dvs. 0,6-0,8 ml/kg) av hud og intercostalt til pleura midt-axillært lateralt for papilla mammae, d.v.s. posteriørt for pectoralismuskulaturen.
- Gi også alltid morfin eller fentanyl iv.
- Legg hudsnitt på 0,5 cm parallelt med og mot selve ribben.
- Før drenet med trokar intercostalt i overkant av ribben (blodkarene ligger i underkant). Ha god støtte for hånden mot thorax slik at du ikke «glipper» og perforerer lungen når drenet perforerer pleura. Det kreves relativt stor kraft for å komme gjennom. Med en gang drenet er kommet inn i pleurahulen, fjernes trokaren og drenet føres svakt kranialt så langt at spissen anslagsvis når midt mellom brystvegg og mediastinum.

- Drenet sutureres i hudnivå. Tobakksutur i hud og en omgang rundt selve drenet. Dren + innstikksåpningen dekkes med Tegaderm etter kobling til mellomstykket og sug. Beskytt barnets hud med sterile kompresser under dren og slanger.

C. Thoraxdren-pig tail kateter (myk polyuretan)

Utstyr:
- Steril oppdekking.
- M-Drain Single Step Drainage Catheter (5 Fr x 20 cm Non-Locking Pigtail).
- Lidokain 5 mg/ml uten adrenalin
- DrainFix "hoppbakke" (> 1000 g) eller annen tape for fiksering for de aller minste.
- Skalpell

Forberedelse:
- Engangs vannlås fylles med sterilt vann i begge kammer, følg bruksanvisningen. Ved pneumothorax settes differansen mellom væskespeilene (negativt trykk) til 10-15 cm vann.

Prosedyre:
- Lokal infiltrasjonsanestesi med Lidokain 5 mg/ml uten adrenalintilsetning settes inn mot pleura. (Maksimal dose: 3-4 mg/kg dvs. 0,6-0,8 ml/kg) av hud og intercostalt til pleura midt-axillært lateralt for papilla mammae, d.v.s. posteriørt for pectoralismuskulaturen.
- Gi også alltid morfin eller fentanyl iv.
- Se baksiden av pakningen: Drenet har en kuttende spiss nål innerst (A) som er festet i grønn kork, en metalltrokar utenpå (B) som er feste med gjennomsiktig kobling inn mot Luer lås. Helt ytterst er det myke grønnfargede drenet (C) med 4 sidehull og hull på enden. Husk å bruke den hvite hylsen rundt drenet når A og B føres ut mot spissen i forbindelse med klargjøring av drenet.
- Før drenet med spissen (A+B+C) intercostalt i overkant av ribben (blodkarene ligger i underkant). Ha god støtte for hånden mot thorax slik at du ikke «glipper» og perforerer lungen når drenet perforerer pleura. Med en gang drenet er kommet inn i pleurahulen trekker man ut den inneste spisse nålen (A). Deretter føres drenet inn svakt kranialt minst 5 cm slik at sidehullene er godt inne i pleurahulen. Når dette er gjort fjernes metalltrokaren (B). Drenets spiss vil da krølle seg opp som en grisehale.
- Man fikserer drenet uten sutur, enten i "hoppbakke" (DrainFix) eller med vanlig tape

Felles for B og C.
- Både vanlig thoraxdren og pigtail kateter dren kobles etter innstikk til et mellomstykke som har Luer-kobling mot drenet og konisk kobling mot vannlåsen.
- Det er optimalt sug fra veggsuget når det bobler rolig på «veggsugsiden» i vannlåsen. Så lenge det kommer luft fra pleurahulen vil det boble på «lungesiden».
- Drenposisjon og effekt av behandlingen bekreftes ved rtg. thoraks.
- Gi antibiotika (sepsisbehandling i hvert fall første dager).

Seponering:
- Ingen bobling på «lungesiden» ca 12 timer, og lungen står i vegg røntgenologisk: Sug stoppes og drenet stenges med kran eller klemme.
- Observer nøye at barnet ikke blir dårligere! Dersom rtg. thoraks etter 12 timer bekrefter at lungen fortsatt står i vegg, kan drenet fjernes. Gi en liten dose morfin ca 10 min før fjerning.
- Pass på at det ikke suges inn luft. Legg på 2 steristrips, samt komprimerende bandasje. Denne kan fjernes etter 4-5 dager.

PS. Det kan evt. være lurt å beholde drenet noe lenger ved fortsatt stort trykkbehov på respiratoren.

3.11 Endotrakeal intubasjon

Utstyr:
Laryngoskop, sug, endotrakealtube (mandreng), tubeplaster, pulsoksymeter, CO_2 detektor og stetoskop. Magill tang og Xylocain-gel for nasal intubering.

Laryngoskopblad (rette blad Miller)
Vanligvis brukes Miller 00 til ekstremt premature og ellers Miller 0 til andre nyfødte.
Evt. bruk av videolaryngoskopi (Storz C-Mac).

Mandreng:
Rutinemessig bruk av mandreng bedrer ikke suksessrate ved oral intubasjon. Om mandreng brukes føres spissen nesten til enden av tuben før mandrengen bøyes proksimalt ved koblingsstykket for å sikre at den ikke føres for langt fram og skader trakea.

Tubediameter (veiledende):

< 1000 g	-	< 27 uker	2,5 mm
1000-2500 g	-	27-34 uker	3,0 mm
2500-4500 g	-	35-40 uker	3,5 mm
> 4500 g	-	40 uker og eldre	Vurder 4,0 mm

Tubelengde (oral) "7-8-9 regel": 7 cm fra leppe for 1 kg
8 cm fra leppe for 2 kg
9 cm fra leppe for 3 kg

Obs for barn med vekt < 1000 g gjelder andre regler for tubelengde. NICU Tools.org anbefaler:
Vekt < 550 g: 5,5 cm fra leppe
Vekt 550-699 g: 6 cm fra leppe
Vekt 700-999 g: 6,5 cm fra leppe

Tubelengde (nasal): Vekt x 1,4 + 6,2 cm (> 1 kg)

Forberedelse:
Indikasjon for intubering?
- Hvis man har tid skal barnet alltid premedisineres, se under.
- Tilstreb god oksygenering/ventilering før intubasjon (preoksygenering)
- Barnet overvåkes med SpO_2 kontinuerlig.
- Støtte under barnets skuldre (pga stort bakhode)
- «Hjertebarn» (uttalt svikt eller uavklart strukturell hjertefeil): Hos denne gruppen barn er det risiko for svikt og arrytmier ved intubasjon. Det er derfor viktig å alltid være godt forberedt med ferdig opptrukket volum (NaCl 9 g/ml, 10 ml/kg) samt Adrenalin 0,1 mg/ml (evt fortynnet til 0,01 mg/ml) i tillegg til vanlige intubasjonsmedikamenter. Høy beredskap for komplikasjoner!

Prosedyre:
- Start premedikasjon, se under kap. 3.11
- Hodet i "nøytral -posisjon", unngå hyperekstensjon i nakken.
- Sug i svelg og evt. nese før laryngoskopet introduseres.
- Tuben settes ned i trakea når man ser stemmebåndspalten og kan se at tuben går rett.
- Ofte får man bedre oversikt ved å gi et lite trykk mot larynx/cricoid.
- Optimalt bør et intubasjonsforsøk vare maksimalt 30 sekunder
- Verifiser at det er symmetrisk innlufting bilateralt ved auskultasjon i axille; vanligste feil at tuben settes for langt ned.
- Ved vellykket intubering stiger barnet fint i puls og SpO_2, vanligvis innen 30 sek.

- Riktig posisjon av tuben verifiseres med:
- CO_2 detektor. Fargeomslag fra blå-lilla til gul ved riktig plassering. Obs kan være falsk negativ ved sirkulasjonsstans eller hos små premature < 1000 g (sjelden!). Kan være falsk positiv hvis mageinnhold(syre) kommer opp gjennom tuben etter intubasjon i øsofagus.
- Evt rask inspeksjon med laryngoskop. Hvis tuben står i øsofagus vil ofte stemmespalten komme til syne fortil.
- Rtg thorax

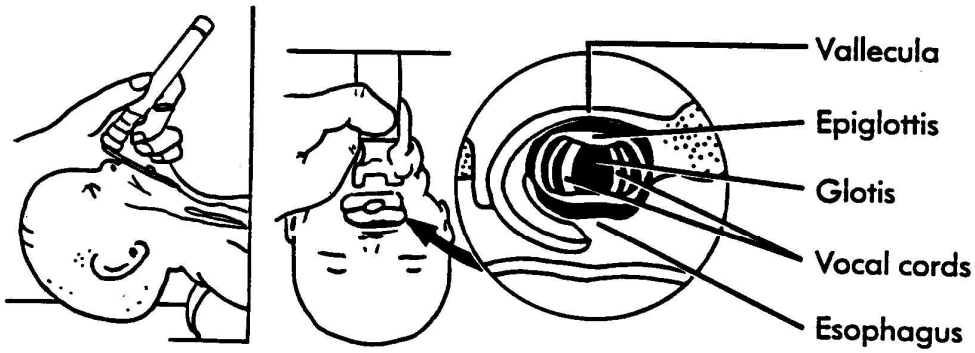


Fig. 22-13. Correct view of the glottis in preparation for intubation. (From American Heart Association/American Academy of Pediatrics. Textbook of Neonatal Resuscitation, Dallas, 1991, American Heart Association.)

3.12 Premedikasjon før elektiv intubasjon

Bakgrunn:
- Intubering er smertefullt for barnet
- Et urolig barn som gjør motstand er vanskelig å intubere

Vi bruker på UNN:
Førstevalg: Atropin, fentanyl og suxametonium (administrert i denne rekkefølgen)

Mulige alternativer:
- **Fentanyl og thiopental: Ved større barn + stabilt blodtrykk**
- **Propofol 1-2 mg/kg (kan være aktuelt ved MIST)**

Antikolinergikum
- **Atropin** 1 mg/ml = 1000 mikrogram/ml. Fortynnes med 0,9 % NaCl til 100 mikrogram/ml.
  Dosering: 10 mikrogram/kg = 0,1 ml/kg gis som bolus. Kan gjentas ved bradykardi.

Smertestillende/sedasjon:
- **Fentanyl** 50 mikrogram/ml. Fortynnes med NaCl 9 mg/ml til styrke 5 mikrogram/ml.
  Dosering: 3-5 mikrogram/kg = 0,6-1,0 ml/kg. Gis langsomt over minst 3-5 minutter.

Muskelrelaksans
- **Suksametonium** (Curacit ®) 10 mg/ml.
  Dosering: 1,5-2 mg/kg = 0,15-0,2 ml/kg gis som bolus.
  Laveste dose til premature < 28 uker, ellers 2 mg/kg. Dosen kan gjentas
- **Cisatrakurium** (Nimbex®) 1 mg/ml *(ikke i bruk på UNN per mail 2017).*
  Dosering: 150 mikrogram/kg gis ila 10 sekunder. Anslagstid 2 minutter. Barnet vil være relaksert i ca 55 minutter. Kan også gis som infusjon 100 mikrogram/kg/t som justeres avhengig av effekt.

Sedasjon:
Thiopental (Penthotal®). Fortynnes med 0,9 % NaCl til 10 mg/ml
Dosering: Start med 2 mg/kg = 0,2 ml/kg. Hvis ikke tilstrekkelig effekt suppleres sakte med ytterligere 1 mg/kg av gangen inntil barnet sovner (maks 6 mg/kg).

ANMERKNING TIL AKTUELLE MEDIKAMENTER:

Fentanyl: Doser på 3-5 mikrogram/kg gir adekvat analgesi ved intubasjon. Gir også en viss sedasjon. Gir lite blodtrykkspåvirkning. Ved for rask infusjon kan barnet få en "stiv" thorax og bli vanskelig å ventilere. Fentanyl skal derfor alltid gis langsomt over minst 3-5 minutter og må derfor også fortynnes for at det skal kunne gis langsomt. Vi gir vanligvis 5 mikrogram/kg, men kan gi noe lavere dose (3 mikrogram/kg) hvis vi f.eks kombinerer med et sedativum som thiopental eller midazolam.

Suksametonium: Depolariserende hurtigvirkende muskelrelaksans. Paralyse inntrer etter 10-60 sek og varer i ca 3-5 min. Kan gi alvorlig bradykardi hvis man ikke gir atropin først. Hvis pasienten blir bradykard på tross av at atropin er gitt kan atropin dosen gjentas. Kan også gi hyperkalemi; forsiktighet hos pasienter med hyperkalemi. Den muskelrelakserende effekten kan potenseres av aminoglykosider. Hos pasienter med lav serumkonsentrasjon av pseudokolinesterase kan virkningen bli betydelig forlenget.

Atropin: Gis som profylakse mot evt. intubasjonsutløst bradykardi, spesielt viktig ved bruk av suxametonium som kan gi bradykardi. Atropin kan gi seigt sekret i luftveiene og takykardi.

Thiopental: Rent sedativum. Kan gi hypotensjon. Vi foretrekker derfor kombinasjon med fentanyl (og ikke morfin), da fentanyl ikke gir blodtrykkfall. Brukes ikke til «hjertebarn» pga fare for BT-fall.

Intubasjon av hjertebarn

Disse barna er svært følsomme for sirkulatorisk kollaps og man må være forberedt deretter.
Ha flere sprøyter med opptrukket volum (10 ml/kg med NaCl) klart samt adrenalin 0.1 mg/ml fortynnet til 0,01 mg/ml. Svært viktig med ro under innledning og prosedyre.
Medikamenter: Fentanyl (4 mikrogram/kg – gis langsomt) + suxametonium eller cisatrakurium.
Midazolam har kardiodepresseiv effekt og bør begrenses.
Evt. Ketamin 1-2 mg/kg i trenede hender (anestesi)
Dersom barnet viser kliniske tegn til sviktende systemsirkulasjon og/eller blir bradykard – gi volum samt små doser adrenalin.

Referanser for 3.10-3.11

- **Wylie JP. Neonatal endotracheal intubation. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2008; 93: 44–9.**
- **Kempley S. Neonatal endotracheal intubation: the 7-8-9 rule. Arch. Dis. Child. Ed. Pract. 2009;94;29.** ***Stiller spørsmåltegn med "7-8-9 reglen" hos de minste prematurе***
- **Lemyre B et al. Atropine, fentanyl and succinylcholine for non-urgent intubations in newborns. Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 2009; 94: F439-42.** ***Omandler et regime som tilsvarer vårt første valg.***
- **Kamlin O, et al. A randomized trial of stylets for intubating newborn infants. Pediatrics 2013; 11: e198-205.**

3.13 Inhalasjonsbehandling på nHFT, CPAP eller respirator

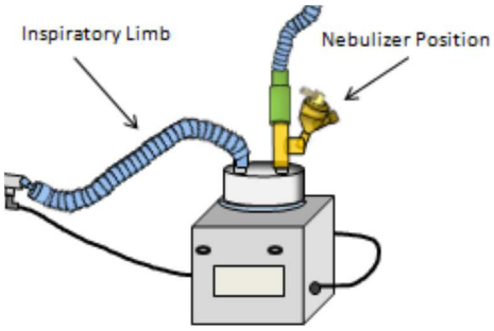
Mulige indikasjoner:

1. Bronkospasme/bronkial obstruktivitet hos barn med BPD (adrenalin/salbutamol; brukes i praksis svært sjelden hos nyfødte hos oss på UNN)
2. Behandling med inhalasjonssteroider ved BPD (omstridt, men kan være aktuelt, se avsnitt BPD)

Aktuelle medikamenter:

- Salbutamol (Ventoline®) inhalasjonsvæske 5 mg/ml
- Adrenalin 1 mg/ml
- Budesonid (Pulmicort®) inhalasjonsvæske 0,125 eller 0,25 mg/ml

Utstyr, informasjon og praktisk gjennomføring



- Aeroneb® inhalasjonsapparat tilkobles kretsen på den «tørre siden», dvs før fukteren. Det er vist i in vitro lungemodeller at plassering før fukteren gir høyere deponering av inhalasjonsmedisin sammenlignet med plassering etter fukteren.
- Inhalasjoner med Aeroneb®, som forstøver med en mesh-teknikk (mer effektiv en såkalt jet-teknikk), gir ikke endringer i flow i kretsen (volum) til pasienten. Budesonid kan forstøves på Aeroneb®, men man bør rengjøre inhalasjonsutstyret noe hyppigere enn vanlig.
- Ved inhalasjoner på Dräger Babylog VN500 må flow sensor frakobles under inhalasjonen. Man setter da respiratoren over i trykk-kontrollert modus (f.eks PC-AC), beholder samme PEEP, men justere ned PIP til omtrent det topptrykket (PIP) barnet har brukt hvis barnet har ligget i PC-AC+VG. Flow sensoren tilkobles etter at inhalasjonen er ferdig.

Referanser:

- **Ari A et al. Influence of nebulizer type, position, and bias flow on aerosol drug delivery in simulated pediatric and adult lung models during mechanical ventilation. Respiratory Care 2010; *55*, 845–851.**
- **Sunbul F, et al. Comparison of HFNC, bubble CPAP and SiPAP on aerosol delivery in neonates: An in-vitro study. Pediatr Pulmonol 2015;50:1099-1106.**

4 INFEKSJONER

Hele kapittel revidert/redigert C Klingenberg. Unntak angitt med forfatter.

4.1 NEONATAL SEPSIS 54
4.2 MENINGITT 59
4.3 GRUPPE B STREPTOKOKKER OG INFEKSJONER 60
4.4 VEILEDENDE I.V DOSERING AV ANTIBIOTIKA VED SEPSIS/MENINGITT 62
4.5 OSTEOMYELITT 63
4.6 SOPPINFEKSJONER (CANDIDA) 63
4.7 *CHLAMYDIA TRACHOMATIS* INFEKSJONER 65
4.8 KONJUNKTIVITT/PUSS I ØYNENENE 65
4.9 NEONATAL HEPATITT ("HEPATITIS SYNDROME OF INFANCY") 66
4.10 MEDFØDTE/ERVERVEDE INFEKSJONER - GENERELT 67
4.11 HERPES SIMPLEX VIRUS INFEKSJONER 68
4.12 CYTOMEGALOVIRUS INFEKSJONER 69
4.13 VARICELLA – PRENATAL, PERINATAL OG POSTNATAL SMITTE/INFEKSJON 72
4.14 HEPATITT B – PERINATAL SMITTE/INFEKSJON 74
4.15 HEPATITT C - PERINATAL SMITTE/INFEKSJON 76
4.16 HIV, PERINATAL OG POSTNATAL SMITTE/INFEKSJON 77
4.17 ENTEROVIRUS INFEKSJONER 79
4.18 PARECHOVIRUS INFEKSJONER 80
4.19 KONGENITALT RUBELLA SYNDROM 81
4.20 PARVOVIRUS B 19 (ERYTHROVIRUS) INFEKSJONER 81
4.21 RS-VIRUS/RETNINGSLINJER FOR PROFYLAKSE MED PALIVIZUMAB 82
4.22 SYFILIS, KONGENITT INFEKSJON 83
4.23 TOXOPLASMOSE, KONGENITT INFEKSJON 85
4.24 ANBEFALINGER OM BCG OG ROTAVIRUSVAKSINE 88

4.1 Neonatal sepsis

Bakgrunn
Sepsis er en viktig årsak til alvorlig sykdom og evt. død hos nyfødte generelt, og spesielt hos premature barn med umodent immunforsvar. Sepsis hos premature er også assosiert med dårligere psykomotorisk utvikling. Hos fullbårne er sepsis en sjelden årsak til død.

Vi skiller mellom:
Tidlig (early onset) sepsis: Infeksjon første 3 levedøgn (0-72 levetimer). Vanligste mikrober er gruppe B streptokokker (GBS), *E.coli*, andre Gram-negative bakterier og evt. Listeria.
Sen (late onset) sepsis: Infeksjon etter 3 dager (> 72 timer). Vanligvis nosokomial infeksjon hos premature. Hyppigste mikrober er koagulase negative stafylokokker (KNS), *S. aureus* og Gram-negative bakterier bakterier. Kan også være late onset GBS. Obs. candida.

Diagnosen sepsis kan være vanskelig å stille, spesielt ved manglende vekst i blodkultur eller vekst av bakterier som også kan være forurensing.

I Norge er det definert følgende kriterier for ICD-10 diagnoser neonatal sepsis:

Sepsis (P36…)
Oppvekst av mikrober i blod og evt. spinalvæske kombinert med klinisk bilde forenlig med systemisk infeksjon.

Sepsis, men uten oppvekst i blodkultur (P36.9)
Følgende 4 kriterier skal være oppfylt:
A. Klinikk forenlig med infeksjon
B. CRP > 30 mg/l i forløpet (kan akseptere lavere CRP verdi hvis død av akutt sepsis før 5 dager).
C. Minst 5 dagers antibiotikabehandling, eller død av klinisk sepsis før 5 dager.
D. Utelukke annen mulig årsak.

Sepsis m/oppvekst av koagulase negative stafylokokker (KNS) (P36.3)
Vekst av KNS i blodkultur (minimum en flaske) og begge tilleggskriterier:
A. CRP > 10 mg/l ± 2 dager fra blodkulturen er tatt.
B. Minst 5 dagers antibiotikabehandling, eller død av KNS-sepsis før 5 dager.

Symptomer/klinikk
Uspesifikke symptomer som respirasjonsbesvær, temperaturlabilitet, lavt blodtrykk, gulping/aspirat, slapphet, dårlig sugeevne, irritabilitet, «sykt barn». I praksis er det umulig på klinisk grunnlag å skille sepsis fra andre vanlige tilstander som f.eks RDS, asfyksi etc.

Diagnostikk/utredning
Infeksjonsstatus (før oppstart antibiotika): Hb, hvite, trc, CRP og blodkultur.
(evt. PCT, fra 2016 tilgjengelig på UNN). Evt. SBS

Vedr. hvite, nøytrofile og trombocytter
Hvite (obs. når < 5 eller > 25-30)
Nøytrofile granulocytter (obs. ved nøytrofile granulocytter < 1,5)
Trombocytter (obs. når < 100, men man ser ofte også trombocytopeni hos SGA barn uten infeksjon)

Referanse verdier:

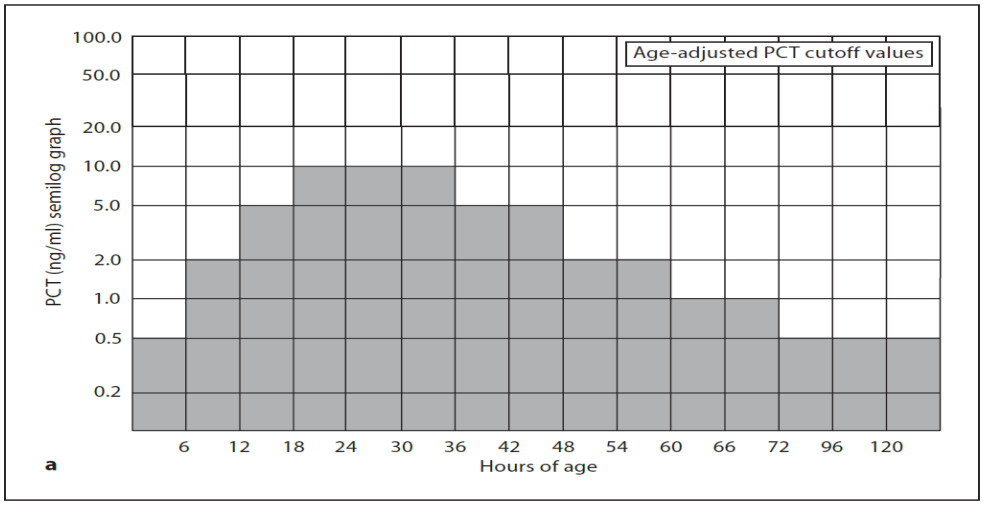
Alder	1-3 døgn	> 3 døgn
Hvite	10-30	5-20
Nøytrofile		
0-6 timer	3,6-10,0	
12 "	7,2-15,0	1,8-7,2
48	3,6-10,0	

- Leukopeni, nøytropeni og trombocytopeni sees etter preeklampsi og HELLP syndrom hos mor, ved føtal veksthemning (FGR) samt etter asfyksi og hjerneblødning.
- Nøytrofili sees etter oxytocin, asfyksi, traumatisk forløsning, maternell feber, postoperativt og ved mekoniumaspirasjon, erytroblastose og kramper. For premature med FV < 1500 g: Total nøytrofile normalt ned til 1,1; etter 60 timer: normalt 1,1-6,0 (Pediatrics 1994; 94:76-82).
- Økt antall kjerneholdige røde blodceller (NRBC) kan gi falskt forhøyet antall hvite blodlegemer ved maskinell telling (sjekk blodutstryk!). Dette sees etter FGR/sviktende placentafunksjon.

Vedr. CRP. Verdier > 30-50 mg/l (usikre grenseverdier for infeksjon) kan tale for bakteriell infeksjon, men ses også hos klinisk helt friske nyfødte eller kan ha andre årsaker som f.eks lettgradig mekoniumaspirasjon (uten uttalte respiratoriske symptomer). CRP-stigning kommer først 12-24 timer etter debut av en infeksjon. En «negativ» CRP ved første mistanke om infeksjon utelukker derfor ikke infeksjon, men vedvarende lav CRP (< 5 mg/l) 24-48 timer etter symptomdebut har høy negativ prediktiv verdi, dvs taler sterkt i mot infeksjon. Proinflammatorisk respons (CRP, IL-6) er også avhengig av gestasjonsalder; lavere respons og dermed lavere verdier hos de mest umodne barna.

Vedr. proinflammatoriske cytokiner (IL-6 eller IL-8). Ved en bakteriell infeksjon tilkommer det en stigning i disse prøvene etter få timer, dvs. langt tidligere enn CRP. I løpet av 12-36 timer tilkommer det imidlertid en normalisering av prøvene og de kan derfor ikke brukes til å monitorere behandlingseffekt. En rekke studier har vist bedret tidlig diagnostikk og redusert bruk av unødig antibiotika til nyfødte med uspesifikke infeksjonstegn hvis IL-6 og/eller IL-8 benyttes, ofte i kombinasjon med CRP. IL-6 og IL-8 tas per i dag ikke rutinemessig på UNN.

Vedr. Procalcitonin (PCT). En biokjemisk markør på bakterielle infeksjoner. PCT stiger tidligere enn CRP ved bakterielle infeksjoner, dvs. PCT har en høyere sensitivitet i diagnostikk av bakterielle infeksjoner. PCT har også høyere negativ prediktiv verdi enn CRP, noe som gjør at PCT kan brukes til å unngå unødig antibiotikabruk. Man må imidlertid være oppmerksom på at i de først 72 levetimer vil referanseområdet for PCT kontinuerlig være i endring, etter denne alderen er referanseområdet stabilt.
Etter 72 timer: Verdier < 0,6 - 1 ng/ml taler i mot sepsis, verdier > 2 ng/ml taler for sepsis.



Dyrkninger
Blodkultur: Skal alltid taes. Taes enten av sykepleier, bioingeniør eller lege. Ekstra blodkulturflasker (Pedi-BacT) for spedbarn skal alltid finnes på Nyfødt Intensiv.
Prøvetakingsteknikk: Grundig huddesinfeksjon. Direkte teknikk (= innstikk i blodkar med vacutainernål) anbefales, men indirekte teknikk (= prøvetaking til sprøyte ved hjelp av spiss eller butterfly, deretter overføring til kulturmedium) er akseptabelt. **Prøvetakingsvolum bør være 1 ml**, men send det du får selv om det er lite (hos små premature kan 0,5 ml aksepteres). Man kan også ta blodkultur fra kateter (navlevene, navlearterie, venflon, arteriekateter, CVK) umiddelbart etter steril innleggelse. Senere prøver tatt fra kateter er uakseptable pga. høy forurensningsrisiko. Ved mistanke om kateterassosiert infeksjon bør man allikevel ta blodkultur fra kateter samt dyrkning av kateterspissen (hvis/når den fjernes) som et supplement til en obligat perifer blodkultur. Ved spesielle problemstillinger fyller lege ut mikrobiologisk remisse.
Spinalvæske: Taes hvis barnet vurderes å tåle det godt (ikke hos ustabile premature). Ved sepsisdebut etter noen døgn bør spinalpunksjon alltid utføres. Ved positiv blodkultur (spesielt *E.coli* og GBS) og ved uforklarlig CRP-stigning, bør spinalpunksjon utføres. Selv etter 2-3 dagers antibiotikabehandling er dette av verdi, bakterieantigen/evt. PCR i spinalvæske kan også analyseres dersom ikke utført initialt. Kan ha betydning for valg av antibiotika og behandlingsvarighet.
Øregang/musling: Overflateprøve av tvilsom verdi. Taes ikke rutinemessig.
Urin: Skal alltid taes ved sepsisdebut uten annen kjent årsak hos fullbårne nyfødte etter 3. levedøgn (men ikke rutinemessig hos premature som utvikler sen sepsis under en innleggelse). Helst blærepunksjon. Alternativt steril kateterisering eller poseurin. Husk også urin stix og mikro, spesielt viktig hvis dyrkning av poseurin. Hvis man kun får poseurin bør man, hvis mulig, vente med behandlingsstart til man har fått 2 poseprøver.
Tubespiss/trachealsekret: Rutinemessig dyrkning av tvilsom verdi ved fravær av infeksjonssuspekte lungefunn, men bakteriologisk undersøkelse indisert ved mistanke om (lunge-)infeksjon.

Andre undersøkelser:
Rtg. thorax: Taes ofte, men ikke alltid ved mistanke om infeksjon/sepsis
GBS-antigen i urin: Omstridt verdi pga både falsk positive/negative prøver. Brukes ikke på UNN.

Behandling/oppfølging

1. "Behandlingsfilosofi"
- **Hovedprinsippet er å *starte antibiotika* på mistanke om sepsis utifra anamnese (evt. risikofaktorer), klinikk og evt. lab.prøvesvar.**
- ***Behandlingen seponeres etter 36-48* timer dersom ingen klinikk som tilsier alvorlig infeksjon (respiratorisk/sirkulatorisk stabil), ingen rapportert vekst i blodkultur, "fredelige" infeksjonsparametre (CRP/PCT) som ikke støtter sepsisdiagnosen og/eller det foreligger andre mer sannsynlige årsaker til pasientens symptomer. CRP og evt. PCT tas vanligvis 24-36 timer etter oppstart antibiotika, dvs. før antibiotika seponeres.**
- **OBS: CRP > 30 mg/L er ikke alene grunlag for 5 dagers antibiotikabehandling hvis det ellers er fredelig klinikk og negativ blodkultur.**

2. Langvarig vannavgang (PROM) = Fostervannsavgang > 18-24 timer før partus.
Økt risiko for perinatal infeksjon. Symptomer kan være tilstede ved fødsel, men også opptre i løpet av første 4-5 døgn. Spesielt øket infeksjonsrisiko ved prematuritet, asfyksi og/eller hvis mor har symptomer på amnionitt (feber, øm uterus, stigende CRP/hvite).
- Primær antibiotikabehandling av alle premature med GA < 32 uker.
- Helt asymptomatiske barn > 32 uker kan følges nøye med blodprøver (infeksjonsstatus) og med tanke på kliniske tegn på infeksjon. Liberal indikasjon for antibiotikabehandling jo lavere GA.

3. Alvorlig syke små premature
Disse pasientene blir vanligvis intubert og får invasive katetre. Infeksjon er også en hyppig årsak til for tidlig fødsel. Klinisk er det umulig initialt å avgjøre om barnet har en infeksjon (sepsis/pneumoni)

eller bare er "syk" pga prematurietet/RDS/umodenhet. Vi har som rutine at disse barna alltid behandles med antibiotika i sepsisdoser de første 48 levetimer. Blodkultur tas alltid først. Hvis infeksjonsprøver innen 48-72 timer ikke viser tegn på infeksjon, blodkultur er negativ og pasienten ikke viser tegn på infeksjon kan antibiotika seponeres selv om pasienten har inneliggende navlevene-/navlearteriekateter. Dette gjelder også de mest ekstremt premature (< 26-27 uker). Data tyder på økt sykelighet/dødelighet ved unødig lang antibiotikabehandling uten verifisert infeksjon (ref 7-8 og 15).
NB. Internasjonalt er det i dag flere avdelinger som ikke automatisk behander små premature empirisk med antibiotika hvis de er født med keisersnitt uten at det har vært vannavgang og uten tegn på maternell infeksjon (såkalt «cold Cesar»).

4. Antibiotikabehandlig av barn med alvorlig asfyksi
Pga. nærmest obligat nyreaffeksjon av pasienter med alvorlig asfyksi (ikke lettere asfyksier) anbefales sepsisbehandling med cefotaksim i stedet for vanlig kombinasjon med penicillin/gentamicin.

Valg av antibiotika ved empirisk behandling av neonatal sepsis

- Tidlig sepsis (0-72 timer) premature/fullbårne: Penicillin G og gentamicin
- Sen sepsis (> 72 timer) hos inneliggende premature: Cefalotin og gentamicin
- Barn i nyfødtperioden (første levemåned) som har vært hjemme, men reinnlegges med symptomer på sepsis kan ha late onset GBS, UVI, meningitt/encefalitt, viral infeksjon eller en non-infeksiøs tilstand. Oftes behandles de empirisk med ampicillin og gentamcin. Hvis man ikke kan utelukke HSV-encefalitt/sepsis vurderes også aciklovir.

Antibiotikavalg og bakgrunn for disse

- **Ved tidlig sepsis:** Dekning mot GBS (penicillin G) og Gram-negative bakterier (gentamicin)
- **Ved sen sepsis:** Dekning mot stafylokokker og GBS (cefalotin) og Gram-negative bakterier (gentamicin og delvis også cefalotin)
- **Alternativ sepsisbehandling** ved alvorlig asfyksi/nyrepåvirkning: **Cefotaksim**
- **Ved sen sepsidebut** hos pasienter som har fått/står på antibiotikabehandling og evt. har inneliggende CVK/navlevenekatete: **Obs.** meticillinresistente hvite stafylokokker. I klinikken kan både gentamicin og cefalotin ha effekt mot disse bakteriene. *En studie fra Nederland (ref. 14) viste at mange nyfødte med sen sepsis forårsaket av metcillin resistente KNS responderte godt på behandling med cefalotin, på tross av in vitro meticillin resistens. Vi bytter derfor ikke automatisk til* ***vancomycin*** *ved sen sepsis i slike tilfeller, med mindre det klinsk er dårlig respons.*
- **Piperacillin-tazobactam** eller **meropenem** er behandlingsalternativ ved vanskelig infeksjoner som ikke responderer på de mer vanlige antibiotikakombinasjoner. Meropenem dekker bl.a godt mot pseudomonas og andre resistente (ESBL-produserende) Gram-negative bakterier.
- **Soppinfeksjon** må også vurderes!

Behandlingsvarighet/seponering av behandlingen
Dersom ikke infeksjonsmistanken kan bekreftes bakteriologisk eller sannsynliggjøres ved hjelp av andre undersøkelser bør antibiotika seponeres innen 36-48 timer, se over. «Trinnvis» seponering av antibiotika i fravær av en spesifikk mikrobiologisk diagnose er ikke rasjonelt. Hvis man tror et barn har neonatal sepsis, men det ikke tilkommer vekst i blodkultur er det oftest tilstrekelig med rundt 5 dagers behandling. Ved sepsis og positiv blodkultur vil behandlingstid til en viss grad individualiseres ut i fra klinisk (og CRP) respons, men ofte varighet 7-10 dager. Behandlingsvarighet ved andre bakterielle infeksjoner i nyfødtperioden omhandles separat.
Unødig og for lang behandling med antibiotika er ikke uvanlig, men ugunstig (ref. 15-16).

”Støtteterapi”

Intravenøst immunglobulin (IVIG) ved neonatal sepsis

Dokumentasjonen på effekt av av slik behandling er mangelfull (ref 8). En stor randomisert studie (INIS trial) viste ingen effekt av IVIG ved neonatal sepsis (ref 9).
Hvis man allikevel skulle velge å gi IVIG ved alvorlig sepsis hos nyfødte brukes følgende veiledende dosering IVIG (Kiovig®): 500 mg/kg/dose over 4 timer, kan evt. gjentas etter 48 timer.

GM-CSF som profylakse mot neonatal sepsis

Ikke dokumentert effekt i en stor prospektiv randomisert studie (ref 10), brukes ikke på UNN.

Lactoferrin enteralt som profylakse mot sen sepsis/NEC

Lovende resultater i en studie fra Italia, pågående studier vil kunne avklare effekten (ref 12) av dette, ennå ikke etablert behandling.

Referanser:

1. **Adams-Chapman I, Stoll B. Neonatal infection and long-term neurodevelopmental outcome in the preterm infant. Curr Opin Infect Dis. 2006 Jun; :290-7.**
2. **Ng PC. Diagnostic markers of infection in neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2004; 89:F229-F235.**
3. **Malik A et al. Beyond the complete blood cell count and C-reactive protein: a systematic review of modern diagnostic tests for neonatal sepsis. Arch Pediatr Adolesc Med 2003; 157:511-6.**
4. **Picaud JC et al. Rapid quantitative procalcitonin measurement to diagnose nosocomial infections in newborns. Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. published online 12 May 2009;**
5. **Haertel et al. Characterisation of the host inflammatory response to Staphylococcus epidermidis in neonatal whole blood. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2008; 939:F140-5**
6. **Turner MA et al. Gestational age and the C reactive protein response. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2004; 89: F272-3**
7. **Cotten CM et al. Prolonged Duration of Initial Empirical Antibiotic Treatment Is Associated With Increased Rates of Necrotizing Enterocolitis and Death for Extremely Low Birth Weight Infants. Pediatrics 2009; 123: 58-66.**
8. **Ohlsson A, Lacy J. Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 1. Art. No.: CD001239.**
9. **INIS collaborative Group. Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin. N Engl J Med. 2011;365: 1201-11.**
10. **Carr R et al. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor administered as prophylaxis for reduction of sepsis in extremely preterm, small for gestational age neonates (the PROGRAMS trial): a single-blind, multicentre, randomised controlled trial Lancet 2009; 373: 226-33.**
11. **Jacquot A. Rapid quantitative procalcitonin measurement to diagnose nosocomial infections in newborn infants. Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 2009; 94: F345-F348.**
12. **Lactoferrin immunoprophylaxis for very preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2012;0: F1–F3.**
13. **Wynn JL et al. Pathophysiology and Treatment of Septic Shock in Neonates. Clin Perinatol. 2010 ; 37: 439–479**
14. **Krediet TG, et al. Clinical outcome of cephalothin versus vancomycin therapy in the treatment of coagulase-negative staphylococcal septicemia in neonates: relation to methicillin resistance and mec A gene carriage of blood isolates. Pediatrics 1999; 103: E29**
15. **Fjalstad J, et al. Early-onset Sepsis and Antibiotic Exposure in Term Infants: A Nationwide Population-based Study in Norway. Pediatr Infect Dis J. 2016;35:1-6.**
16. **Esaiassen E et al. Antibiotic exposure in neonates and early adverse outcomes - a Systematic Review and Meta-Analysis. J Antimicrob Chemother, March 2017.**

4.2 Meningitt

Bakgrunn

Etiologi hos nyfødte (barn < 2 mnd)

- **Vanlig:** GBS, *E. coli* og andre Gram-negative stavbakterier.
- **Sjeldne**: Listeria, pneumokokker, meningokokker, Haemophilus, virus.
- **Spesielt**: Koagulase negative stafylokokker (nevrokirurgi, kateter).

Neonatal meningitt er en svært alvorlig tilstand med dårlig prognose (død eller alvorlig nevrologisk sekvele) hos minst 30 %.
Følgende faktorer er spesielt assosiert med dårligere prognose: Prematuritet, kramper tidlig i forløpet, langvarige kramper (> 12 timer), leukopeni, behov for inotrope medikamenter, koma, lavt CSF-sukker (< 50 % av blodsukker), høyt proteininnhold i spinalvæske og svært høy CRP.

Utredning/diagnostikk

Spinalpunksjon bør vanligvis gjøres ved vanlig sepsisutredning før oppstart med antibiotika, i hvert fall hvis barnet oppfattes som cerebralt irritert. Dersom man har unnlatt spinalpunksjon før antibiotikastart (f.eks. ved alvorlig lungesykdom, ekstrem prematur, ingen uttalt cerebral irritasjon etc.) bør dette gjøres så snart barnet er stabilt, dersom det er vekst i blodkulturer eller symptomer suspekt på meningitt.

- Celletall: > 30 leukocytter/mm^3 i spinalvæske gir sterk mistanke om meningitt, men man kan se opptil 100 leukocytter/mm^3 uten infeksjon. Ved blodig spinalvæske kan man be om ratio erytrocytter/leukocytter som normalt er > 500:1.
- Spinalprotein: Obs. normalt opptil 1,5 - 2,0 g/l hos nyfødte og opptil 3 g/l hos premature.
- Gram/Acridin farging: Vurderes av vakthavende mikrobiolog.
- Dyrkning
- PCR (diskuter med Mikrobiologisk avd. Kan gjøres på GBS og evt en multiplex på flere agens)

NB! Undersøk alltid hode og rygg mtp fistler som kan være inngangsport for infeksjon.

Behandling/oppfølging

Antibiotikabehandling ofte initialt som ved neonatal sepsis. Ved mistenket meningitt hos barn < 2 mnd. gis empirisk behandling med **ampicillin** og **cefotaksim**.

- Ampicillin vil dekke GBS, listeria og enterokokker.
- Cefotaksim vil også dekke GBS, men ikke listeria eller enterokokker. Imidlertid gir cefotaksim en langt bedre dekning av andre Gram-negative bakterier enn ampicillin.

Etter dyrkningssvar og resistensmønster behandles i henhold til dette. Bruk høye doser av antibiotika.

Spesielle indikasjoner:

- GBS: Penicillin G
- Listeria: Ampicillin (NB de aller fleste Listeria stammer er også følsomme for Penicillin G)
- Pseudomonas: Ceftazidim

Behandlingsvarighet for neonatal meningitt

- Minimum 3 uker intravenøst! (evt. litt kortere ved GBS)
- Ved meningitt med abscess minimum 4 uker intravenøst

OBS: Spinalvæske skal være steril og bør ha normalisert sukker og protein før antibiotika kan seponeres. Celletall kan evt. fortsatt være lett forhøyet.

Stabilisering/overvåkning

Sirkulasjon: Blodtrykksovervåkning.
Væskebalanse: Gi vanlig væskemengde, men obs SIADH. Juster væskemengde etter vekt og serum Na. Vekt måles daglig.

Infeksjonskontroll: Regelmessig infeksjonsstatus. Ny spinalpunksjon skal gjentas etter 48 timer ved manglende klinisk respons (klinikk/infeksjonsparametre) og alltid noen dager før antibiotikabehandling planlegges seponert. Cerebral CT eller MR tas ved mistanke om abscess og effusjon (ofte ved Proteus og Citrobacter og evt. Pneumokokker, *E. coli* og andre bakterier).
Evt. hydrocefalus: Hodeomkrets daglig initialt, senere 2 ganger/uke. Cerebral ultralyd i løpet av 1-2 døgn, før utskrivelse og ved ktr. ca 1 mnd etter utskrivelse.
Krampebehandling: se avsnitt 9.1 om kramper i nyfødtperioden.

Intraventrikulær antibiotikaterapi ved Gram negativ meningitt

Svært sjelden nødvendig hvis man inkluderer cefotaksim i antibiotikabehandlingen, da cefotaksim har god penetrasjon til CNS. I litteraturen frarådes det i dag vanligvis. En sjelden gang kan det imidlertid fortsatt være aktuelt med intraventrikulær behandling som f.eks ved Gram-negativ meningitt, signifikant dilatert ventrikkelsystem og hvis ventrikkelpunksjon etter 48 timer viser fortsatt vekst av bakterier (ventrikulitt). Man gir da vanligvis gentamicin 1 mg daglig via kirurgisk innlagt dren eller Ommaya reservoir. Nevrokirurg konsulteres.

Referanser

- **Heath PT et al. Neonatal meningitis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003; 88: F173–F178**
- **Klinger G et al. Predicting the outcome of neonatal bacterial meningitis. Pediatrics 2000; 106: 477-82.**

4.3 Gruppe B streptokokker og infeksjoner

Bakgrunn

- Gruppe B streptokokker (GBS) koloniserer mage-tarmtrakt og vagina hos 15-40% av kvinner.
- 50-70% av barna til bærere koloniseres og 1-2% av de koloniserte barna blir syke. Det tilsvarer ca.1-2 av 1000 nyfødte (varierende tall i litteraturen).
- Det finnes 9 GBS-serotyper. Serotype Ia, III og V gir oftest sykdom.
- Noen kvinner danner ikke IgG mot GBS: Fosteret får ikke anti-GBS og har derved redusert forsvar mot GBS.
- Ved prematur fødsel før 32-34 uker vil maternell IgG ikke føres over placenta til foster.

Early onset GBS sepsis (defineres som debut 0-6 dager; første leveuke):

- Barnet er smittet like før eller under fødsel av kolonisert mor. 80-90% får debut av symptomer innen 24 timer. Ofte uttalt respirasjonsbesvær/pneumoni, som kan være umulig å skille fra alvorlig asfyksi. Kan ha et fulminant forløp.
- Øket risiko for tidlig GBS sepsis hos i) premature, ii) etter langvarig vannavgang, iii) ved påvist GBS bakteriuri (uttrykk for kraftigere maternell kolonisering?), iv) ved klinisk korioamnionitt og v) ved tidligere fødsel av barn med GBS sykdom.
- Rektovaginal GBS kolonisering (asymptomatisk) hos mor er også en risikofaktor for GBS sykdom hos barnet, men svært mange kvinner er kolonisert og svært få barn blir syke. I Norge er derfor GBS screening (i uke 35-37) med intrapartum antibiotikabehandling av GBS-bærere ikke innført som nasjonal strategi (2017), men i noen andre land benyttes en slik strategi.
- Hvis mor har fått minst 2 doser antibiotika iv (ampicillin/penicillin) pga økt risiko for GBS skal det ikke være nødvendig med antibiotikabehandling av barnet postpartum, men nøye observasjon.

Late onset GBS infeksjon (defineres oftes som fra 7-90 dager): Mindre fulminant forløp, men oftere meningitt (serotype III gir økt risiko for meningitt), artritt/ostemomyelitt, submandibulært flegmone etc. Smittekilde kan være andre enn mor, dvs både nosokomialt og evt. morsmelk.

Rutiner KK-UNN/strategi for den fødende kvinne i henhold til anbefalinger fra nasjonal veileder i svangerskapsomsorg, justert til lokale fohold (Fra DocMap 2017):

INTRAPARTUM ANTIBIOTIKAPROFYLAKSE (IAP)

IAP under vaginal fødsel gis for å redusere risiko for tidlig GBS-sykdom hos barnet. **Førstevalg av antbiotika for IAP er benzylpenicillin 1,2 g x 6. Indikasjoner:**

A. Tidligere har født barn med alvorlig GBS-sykdom
B. Har hatt GBS UVI eller GBS-bakteriuri i aktuelle svangerskap
IAP startes ved aktiv fødsel (> 4 cm åpning). Ikke nødvendig å ta dyrkningsprøve før oppstart. Kvinner som kommer inn under punkt A eller B, og som har vannavgang etter uke 37, skal komme til fødeavd. for oppstart IAP. Om ikke spontan ristart: Induksjon planlegges innen 6-12 timer

Langvarig vannavgang (> 24 t): Alle kvinner med vannavgang etter 37 uker uten spontan ristart skal etter 24 timer starte IAP og tilbys induksjon. Ved langvarig vannavgang bør det alltid tas dyrkningsprøve fra nedre del av vagina + rectum med hensyn til GBS før IAP og induksjon.

Ved fostervannsavgang uten rier f.o.m. uke 23 t.o.m. uke 33 gis antibiotika (IAP) først intravenøst i 3 dager, deretter peroralt (erytromycin 250 mg x 4) i en uke. Deretter tas dyrkningsprøve ukentlig til fødsel. Ved ny påvisning av GBS i en av de ukentlige kontrollprøver: Peroralt antibiotikum i 1 uke. Seponering. Fortsett med ukentlige prøver til fødsel. 2. gangs påvisning av GBS i en av de ukentlige kontrollprøver: Peroralt antibiotikum frem til fødsel

Ved fostervannsavgang uten rier f.o.m. uke 34+0 t.o.m. uke 36+6 (og uten tegn til infeksjon klinisk) gis IAP intravenøst etter at dyrkningsprøve er tatt. Ved vannavgang etter 34 uker tar en sikte på forløsning innen 1-3 døgn evt. ved induksjon.

Ved mistanke om intrauterin infeksjon gis uansett GA kombinasjonen penicillin G (som over) og gentamicin 5 mg/kg x 1. Behandling utover 1-2 døgn på denne indikasjonen sjeldent aktuelt, men ved lengre tids behandling må risiko (nefro- og ototoksisitet) veies mot potensiell gevinst.

Rutiner Nyfødt Intensiv-UNN/strategi for barn med risiko for GBS sykdom

Symptomer som ved Neonatal sepsis, se 4.1. Der mor har fått påvist GBS bærerskap, men det ikke er gitt antibiotikabehandling skal barnet observeres i 24 timer på barselavdelingen før overflytting til pasienthotellet. Diagnostikk/behandling ellers som ved neonatal sepsis, se 4.1
Ved late onset GBS sepsis: Ta alltid også bakteriologisk undersøkelse av morsmelk
Alltid spinalpunksjon ved:

- Positiv blodkultur, dersom ikke kontraindikasjoner (svært prematur, ustabil respiratorisk)
- Late onset GBS infeksjon

Behandling av barnet: Se behandling neonatal sepsis (4.1) og neonatal meningitt (4.2). Ved bekreftet GBS-sykdom behandles med penicillin i høye doser, initialt kombinert med gentamicin som kan ha synergistisk effekt.
GBS antistoff undersøkelse av mor: Ikke lenger tilgjengelig som rutineprøve. Gjøres som ledd i forskning flere steder.

Referanser:

- **Retningslinjer fra CDC om forebygging av perinatal GBS sykdom fra 2002 http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5111a1.htm**
- **Petterson K. Perinatal infection with Group B streptococci. Sem Fetal Neonat Med. 2007; 12: 193-7.**
- **Schrag S, et al. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. NEJM 2002; 347: 233-39**
- **Håkansson S et al. Group B streptococcal carriage in Sweden: a national study on risk factors for mother and infant colonisation. Acta Obstetricia et Gynecologica. 2008; 87: 50-58**
- **Elling R. Synchronous recurrence of GBS late-onset sepsis in twins. Pediatrics. 2014 ;133:e1388-91**

4.4 Veiledende i.v dosering av antibiotika ved sepsis/meningitt

	Postmenstruell alder (PMA)
Penicillin G	0-7 dager: 50 mg/kg x 2 > 7 dager: 50 mg/kg x 3 **Vurder dosering x 3-4 ved meningitt/GBS sepsis** **Ved PMA > 45 uker:** Alltid dosering 4 ganger i døgnet
Ampicillin (Pentrexyl®) (gis som støt)	0-7 dager 50 mg/kg x 2 > 7 dager 50 mg/kg x 3 **Vurder dosering x 3-4 og dose 100 mg/kg ved meningitt/GBS sepsis** **Ved PMA > 45 uker:** Dosering 4 ganger i døgnet
Cefalotin (Keflin®) (gis som støt)	0-7 dager 50 mg/kg x 2 > 7 dager 50 mg/kg x 3 **Dobbel dose (100 mg/kg) ved meningitt/GBS-sepsis** **Ved PMA > 45 uker:** Dosering 4 ganger i døgnet
Gentamicin (Gensumycin®) (Gis over 30 min)	**Doseres etter kronologisk alder og PMA** 0-7 dager og PMA < 29 uker 6 mg/kg hver 48. time 0-7 dager og PMA 29-36 uker 6 mg/kg hver 36. time 0-7 dager og PMA ≥37 uker 6 mg/kg hver 24. time > 7 dager, men PMA < 29 uker 6 mg/kg hver 36. time > 7 dager og PMA ≥ 29 uker 6 mg/kg hver 24. time
Vankomycin (Vancocin®) (gis over 60 min)	**Doseres etter PMA** < 29 uker 15 mg/kg x 1 29-34 uker 15 mg/kg x 2 ≥ 35 uker 15 mg/kg x 3
Cefotaksim (Claforan®) (gis som støt)	0-7 dager 50 mg/kg x 2 > 7 dager 50 mg/kg x 3 (ved meningitt x 4) **Meningitt**: Første dose 100 mg/kg, deretter som ved sepsis
Kloxacillin (Ekvacillin®) (gis som støt)	0-7 dager 50 mg/kg x 2 7 dager 50 mg/kg x 3 **Ved PMA > 45 uker:** Dosering 4 ganger i døgnet
Ceftazidim (Fortum®) (gis som støt)	0-7 dager 50 mg/kg x 2 > 7 dager 50 mg/kg x 3
Cefuroxim (Zinacef®) (gis som støt)	0-7 dager 30 mg/kg x 2 Dobbel dose ved alvorlig infeksjon > 7 dager 30 mg/kg x 3 Dobbel dose ved alvorlig infeksjon
Meropenem (Meronem®)	0-7 dager 20 mg/kg x 2 > 7 dager 20 mg/kg x 3 Dobbel dose ved meningitt.
Piperacillin-Tazobactam (gis over 30 min)	90 mg/kg x 3
Metronidazol (Flagyl®) (gis over 30 min)	Ved PMA < 29 uker: 7,5 mg/kg x 1 0-7 dager og PMA > 29 uker 7,5 mg/kg x 2 > 7 dager og PMA > 29 uker 7,5 mg/kg x 3

Hovedreferanser: Neofax , BNF-C.
Gentamicin: Fjalstad JW, et al. High dose gentamicin in newborn infants: is it safe? Eur J Pediatr. 2014.
Piperacillin-Tazobactam: BNF-C, 2012

Ad gentamicin: Serumspeil rett før 3. dose. Ønsket bunnverdi < 2,0 mg/l. Ved verdier ≥ 2,0 mg/l økes doseringsintervallet med 12 timer eller man vurderer å skifte antibiotika hvis samtidig nyresvikt.
Ad vankomycin: Serumspeil tas rett før 3.dose. Ønsket bunnverdi (5-)10-15 mg/l. Toppverdi ikke nødvendig!
Ad cefotaksim og ceftazidim: Ved meningitt opprettholdes høy/anbefalt dose under hele behandlingen. Ved sepsis som er under kontroll (etter 2-4 dager) kan enkeltdosen reduseres til det halve, dvs. 25 mg/kg/enkeltdose både for cefotaksim og ceftazidim.

4.5 Osteomyelitt

Symptomer/klinikk
Symptomer som ved sepsis. I tillegg evt. lokal hevelse eller evt. vegring mot å bevege arm/ben

Diagnostikk/utredning
Blodprøver som ved sepsis, gjerne flere blodkulturer.
Skjelettscintigrafi (obs. multifokal osteomyelitt)
Evt. MR.
Vanlig rtg. viser først forandringer etter 10-14 dager.

Behandling/oppfølging
Empirisk behandling med cefalotin + gentamicin (dosering som ved sen sepsis, se over)
Total antibiotikabehandling 3 uker. Initialt i.v. behandling, evt. overgang til peroral behandling hvis helt fredelige infeksjonsparametre (CRP). Se Akuttveileder i Pediatri.
Obs kontroll av serumkonsentrasjon for gentamicin, men ikke anbefalt å gi gentamicin > 14 dager.
Ved positiv bakteriologi behandles etter resistensskjema.
Konferer evt. ortoped for evt. supplerende behandling/behov for drenasje av abscesser.

4.6 Soppinfeksjoner (Candida)

Bakgrunn
Risikofaktorer for invasive infeksjoner:
Prematuritet/immaturitet, langvarig bruk av bredspektrede antibiotika (3. gen. Cefalosporiner og karbapenemer), behandling med systemisk steroider, intravaskulære katetre. Omdiskutert om grad av soppkolonisering, spesielt i avføring og trakealsekret, kan være en forløper for systemisk sykdom.

Symptomer/klinikk
Langvarig (> 5-7 døgn) infeksjon uten adekvat antibiotika-respons. Klinisk forverrelse (med CRP-stigning) etter forbigående bedring under pågående antibiotika-behandling.

Diagnostikk/utredning
- **Klinisk mistanke! Trombocytopeni vanlig.**
- Gjentatte blodkulturer, evt. også fra CVK. Kan ta opptil 1 uke eller lenger før blodkultur blir positiv. Angi alltid på remisse mistanke om sopp.
- Multiple dyrkninger fra munnhule/hals, hud, tubesekret/tubespiss, urin, avføring m.t.p. grad av kolonisering (+ resistensbestemmelse).
- EDTA blod til PCR us.: PCR er under etablering, diskuter med mikrobiologisk avd.
- Urin mikro.
- UL- abdomen (soppballer i nyrene, abscesser i milt/lever?), evt. CT/MR
- Spinalpunksjon (dyrkning spinalvæske) + UL caput ved mistanke om CNS-infeksjon.
- Øyelegeundersøkelse: Endoftalmitt?
- Antigentesting og serologi har liten/ingen verdi.

Behandling inkl. profylakse/oppfølging

A. Profylakse:
Ved GA ≤ 28 uker og/eller FV< 1000 gram startes Nystatin (Mycostatin®) per ventrikkelsonde 0,5 ml x 3 fra dag 1 som sopp-profylakse. Seponeres vanligvis når lange katetre er fjernet, men gies totalt i 4 uker ved GA < 26 uker. Hvis barnet ikke fordøyer/tolererer mat gis flukonazol (Diflucan®) 3 mg/kg hver annen dag inntil nystatin kan gis enteralt.

B. Behandling:

Kriterier for infeksjon/behandling:

A. Positiv blodkultur (fungemi)
B. Positiv urin mikro/vekst i urin + ultralydpåviste soppballer i nyrebekken
C. Sterkt suspekt klinikk + påvist kolonisering

Fjerne CVK som «soppfokus». Dette har vært noe omdiskutert hos små premature som er avhengig av "lange linjer", men studier har vist betydelig rasker sanering av soppinfeksjoner hvis katetre fjernes slik at dette anbefales.

Alternative medikamenter

- Flukonazol (Diflucan®) i.v eller p.o. Dosering: 12 mg/kg/d (høyere doser enn ved profylakse!). Kan sannsynligvis trygt doseres daglig selv hos de minste premature.

- Amfotericin B (Fungizone®) i.v. Dosering: 1 mg/kg/d som infusjon over 2-6 timer. Ved betydelig kreatininstigning seponeres behandlingen. Vanlig amfotericin B er mindre toksisk hos nyfødte enn hos eldre barn/voksne. For tiden leveringsproblemer for Fungizone®.

- Liposomalt amfotericin B (Ambisome®) eller Amfotericin B Lipid complex (Abelcet®) i.v. Dosering: Start med 1 mg/kg/døgn og øk daglig med 1-2 mg/kg til en kommer opp i "toppdosering" som er 3-5 mg/kg/døgn. Infusjon gis langsomt over 2 timer. Skal ikke infunderes sammen med andre medikamenter.

Vedr. valg av medikament. Ved empirisk behandling hvor pasienten ikke er veldig syk velger vi vanligvis flukonazol da det gir mindre bivirkninger og er lettest å administrere. Ved påvist soppsepsis eller kritisk syk pasient hvor det er sterke indisier for soppinfeksjon vil vi primært velge konvensjonell amfotericin B. Liposomalt Amfotericin B/Amfotericin B Lipid complex gis vanligvis ikke primært, men ved manglende respons/evt. uakseptable bivirkninger av konvensjonell amfotericin B.

Varighet av behandlingen: Ved bevist soppsepsis bør behandlingen pågå i minst (2-)3 uker. Ved effektiv behandling vil CRP falle. Blodkultur bør kontrolleres noen dager før seponering.

Ved Candida meningitt er intratekal behandling sjelden nødvendig. Både amfotericin B og flukonazol skal penetrere CNS tilfredsstillende.

Referanser:

- **Ganesan K, et al. Prophylactic oral nystatin for preterm babies under 33 weeks gestation decreases fungal colonisation and invasive fungaemia. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2009; 94:F275-8..**
- **Howell AJ et al. Oral nystatin prophylaxis and neonatal fungal infections. Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. published online 25 Mar 2009.**
- **Isaacs D. Fungal prophylaxis in very low birth weight neonates: nystatin, fluconazole or nothing? Curr Opin Infect Dis. 2008; 21: 246-50. Review**
- **Pappas et al. Clinical practice Guidelines for the management of candidiasis (IDSA guidelines). Clin Infect Dis 2009; 48**

4.7 *Chlamydia trachomatis* infeksjoner

Bakgrunn
C. trachomatis er en vanlig årsak til kjønnsykdom hos unge kvinner i Norge og resten av verden. Prevalens tall på 2-15 % angis, men det finnes få gode tall fra Norge (se ref Skjeldestad). Det nyfødte barnet kan smittes under vaginal fødsel. 60-70 % av barna blir kolonisert, men kanskje bare 20-25 % utvikler symptomer.

Symptomer/klinikk
Konjunktivitt: Gir vanligvis symptomer i alderen 5-14 (42) dager; rødhet, hevelse og puss/sekresjon.
Pneumoni: Inkubasjonstid opptil 1-3 mnd. Symptomer i form av kronisk hoste og takypne. Vanligvis ikke hvesing eller feber. Lab.: se under.
Otitis media: Kan være forårsaket av *C. trachomatis* i første 3 levemåneder.

Diagnostikk/utredning
Øyne: Tørk vekk synlig puss, gni prøvepensel mot konjunktiva på innsiden av øvre og nedre øyelokk for å få med epitelceller. Sendes på spesialmedium (virusmedium).
Nasofarynks: Sug fra nasopharynks. Sendes på spesialmedium (virusmedium)
Lab.: Ved mistanke om pneumoni taes også chlamydia-antistoff i serum (IgG og IgM) samt hematologiske prøver med plot (**Obs**. Ved chlamydiainfeksjon ser man ofte > 800-1000/mm^3 eosinofile i perifert blod hos barn yngre enn 6 mnd)

Behandling/oppfølging
Chlamydia konjunktivitt behandles kun ved symptomer og påvist agens. Ved mistanke om chlamydia pneumoni tas prøver og man starter evt. empirisk behandling ved sterk mistanke:
Erytromycin 15 mg/kg po x 3 i 14 dager er førstevalg ved alle typer infeksjon inkl. konjunktivitt. Systemisk behandling gir best effekt også ved konjunktivitt (80-90 % blir bra), ved evt. terapisvikt gir man en ny runde med erytromycin peroralt. Lokal behandling (øyedråper) har liten effekt ved konjunktivitt og er ikke nødvendig som tilleggsbehandling.

Referanser:

- **Skjeldestad FE et al. Incidence and risk factors for genital Chlamydia trachomatis infection: a 4-year prospective cohort study. Sex Transm Dis. 2009; 36:273-9.**
- **www.uptodateonline.com - Chlamydia trachomatis infections in the newborn.**
- **Chandran L et al. Chlamydial Infections in Children and Adolescents. Pediatr. Rev. 2009; 30: 243-250.**
- **Rours I et al. Chlamydia trachomatis as a Cause of Neonatal Conjunctivitis in Dutch Infants. Pediatrics. 2008; 121: e321-6.**

4.8 Konjunktivitt/puss i øynenene

Symptomer/klinikk
Uspesifikk irritasjon (lette symptomer), *E. coli* (spesielt 2 første dagene), *S. aureus* og gonokokker (gonokokker spesielt aktuelt ved alvorlige symptomer/vaniljekremaktig puss i alderen 1-5 dager).
Chlamydia (etter 5 dagers alder, se kap. 4.7).
OBS Herpes simplex virus (HSV) øyeinfeksjon, men det er vanligvis mye mere uttalte symptomer med affeksjon/hevelse av øyelokk og vesikler, se avsnitt 4.11

Diagnostikk/utredning
A) Litt sekret som "kliss" i øyevippene, lett injeksjon eller lett ødem av øyelokkene tillegges ikke betydning. Tørkes vekk med tørr eller litt fuktet tupfer (NaCl 9 mg/ml). Dryppes evt. med morsmelk.

B) Puss (gult eller grønt) skal vises barnelegen hvis samtidig hevelse eller rubor eller rikelig puss. Informer umiddelbart hvis slike symptomer. Ta bakteriologisk prøve. Kryss av for aerob dyrkning + gonokokker.
Hvis det er rikelig med puss/mistanke om gonokokkinfeksjon lages også utstryk på 2 objektglass med steril vattpinne. Glassene lufttørres og sendes umiddelbart til Gram-farging og mikroskopi, ta direkte kontakt med vakthavende mikrobiolog (ø-hjelp).

Behandling/oppfølging
Stell: Unngå vann og såpe i øynene. Bruk bare såvidt fuktet klut rundt øynene. "Kliss" i øynene tørkes vekk med tørre tupfere, eventuelt såvidt fuktet i fysiologisk saltvann.

Standard behandling av neonatal konjunktivitt: Fucithalmic® øyedråper 2 ganger daglig inntil fri for puss i 1 dag (vanlig i 5-6 dager), startes av jordmor/sykepleier så snart prøve er tatt. Hvis rikelig puss/hovent: tilsyn av barnelege samme dag. Alternativ: Kloramfenikol øyedråper 4-6 ganger daglig.

Ved gonokokkinfeksjon: Innlegges på Nyfødt Intensiv. Isoleres. Empirisk behandling med cefotaksim 100 mg/kg som engangsdose. I tillegg skylles med fysiologisk saltvann hver time inntil sekresjon avtar + Kloramfenikol øyedråper. Viktig med resistensbestemmelse! Tilsyn av øyelege!

Vedvarende puss til tross for behandling i 2-3 dager: Send ny baktus. + chlamydiaprøve fra konjunktiva. Puss fjernes før chlamydiaprøven tas. Ved bekreftet infeksjon: Behandling som angitt under Chlamydia-infeksjon.

4.9 Neonatal hepatitt ("Hepatitis syndrome of infancy")

Bakgrunn
Klinisk og laboratoriemessig tegn til leverdysfunksjon, særlig konjugert hyperbilirubinemi og hepatisk inflammasjon. Sykdommen kan strekke seg utover neonatalperioden. Krever bred utredning.
Utredning overlapper med utredning for prolongert ikterus (se egen prosedyre, kap. 8.4).
En forutsetter alltid at gallegangsatresi er ekskludert!

Etiologi:
Infeksiøs, metabolsk, familiære former, etter parenteral ernæring etc. Mange med ukjent årsak.
Histologi veldig lik for alle, uansett årsak, med diffust tap av lobulær struktur, svulne hepatocytter med degenerasjon og med transformasjon til multinukleære kjempeceller ("Kjempecelle hepatitt").
Variabel grad av inflammasjon. Kolestase kan opptre.

Vanligste virale agens er coxsackie, CMV, parainfluenza, men også EBV, HSV, adenovirus og echovirus 11.

Andre differensialdiagnoser: (for nærmere informasjon se spesiallitteratur)
Galaktosemi, Fruktosemi, Alfa-antitrypsin mangel, Cystisk fibrose, Niemann-Pick, Mb. Gaucher, Wollmans sykdom, Mb. Zellweger, Dubin-Johnson, Aagenæs syndrom, Byler disease, GALD (gestational alloimmune liver disease; tidligere neonatal hemokromatose) osv.

4.10 Medfødte/ervervede infeksjoner - generelt

Definisjoner:

- **Kongenitt (medfødt) infeksjon: Maternell infeksjon med smitteoverføring in utero pga transplacentær hematogen spredning.**
- **Akvirert (ervervet) infeksjon: Smitte under fødselen eller tidlig i nyfødtperioden.**

De fleste virale agens kan forårsake både kongenitte og akvirerte infeksjoner samt smitte også etter nyfødtperioden. Det kliniske bildet varierer utifra smittetidspunkt og immunitetsstatus.
Det kliniske bilde kan være meget variert!

Kongenitt infeksjon

Intrauterin veksthemming (utredning kun hvis FV < - 2 SD og ingen annen sannsynlig forklaring), hepatosplenomegali, visse misdannelser (spes. cerebrale som hydrocefalus og forkalkninger, katarakt, korioretinitt, døvhet), trombocytopeni, anemi, hudblødninger, «blueberry muffins" (cutan, ekstramedullær hematopoese), ikterus som krever utskiftning, eller langvarig ikterus hvor konjugert bilirubin er over 35-40 µmol/l eller leverenzymer forhøyet.

Akvirert infeksjon

Sepsisliknende bilde, eksantem/enantem, hepatitt, encefalitt, konjunktivitt/keratitt.

Diagnostikk/utredning

Det er ikke anbefalt å «blindt» bestille TORCH-prøver av mor og barn. Ut i fra anamnese (mor) og klinikk bør man vurdere selektiv/spesifikk prøvetaking. Det bør tilstrebes direkte påvisning av agens hovedsakelig ved hjelp av PCR-teknikker. Serologiske undersøkelser hos mor og barn kan være aktuelle, men ofte vanskelig å tolke. Direkte påvisning hos mor (f.eks HSV) kan også være aktuelt.

Aktuelle prøver

PCR (CMV, HSV, VZV, enterovirus, parechovirus etc.) i urin, spinalvæske, spytt og evt. blod.

Serum total-IgM: Totalverdi > 0,3 g/l er suspekt på kongenitt infeksjon (Normalt < 0,1 g/l)

Spesifikke serologiske prøver (IgG og IgM) av mor og barn.

- Aktuelle agens kan være: CMV, HSV, VZV, enterovirus, rubella, parotitt, parvovirus, toxoplasma, borrellia, syfilis. Se spesifikke avsnitt 4.11-4.23.
- Positiv spesifikk IgM overfor agens: Infeksjon.
- Ved negativ IgM/spesifikk IgM er infeksjon mindre sannsynlig, men kan likevel foreligge.
- Ved uklare/ikke entydige serologiske svar gjentaes serumprøve etter 1-3 mnd.
- Antistofftiter for forskjellige agens ligger vanligvis en fortynning høyere hos barn enn hos mor. Signifikant fall i løpet av 3 måneder tyder på passivt overført antistoff og ikke infeksjon, men det kan de første 2-3 månedene skje en forbigående reduksjon av IgG før barnets egen produksjon blir betydelig. Ved sterk mistanke bør IgG-titer derfor undersøkes også ved f.eks. 6 måneder.

NB! Konferer med mikrobiologisk avdeling før prøvetaking.

Aktuelle kliniske tilleggsundersøkelser

Øyelege (obs korioretinitt): Alltid ved sterk mistanke om kongenitt infeksjon.
Hjernestammeaudiometri (BRA)/otoakustiske emisjoner (OAE) eller annen hørselundersøkelse.

En meget god oversikt over en rekke infeksiøse sykdommer som kan overføres fra mor til barn finnes på det svenske nettstedet/databasen. "*INFPREG kunnskapssentrum for infeksjoner under graviditet*" http://www.medscinet.se/infpreg/healthcareInfo.aspx

4.11 Herpes simplex virus infeksjoner

Bakgrunn

Herpes simplex virus (HSV) infeksjoner er sjeldne, insidens antagelig 1-3/1000 nyfødte
Ved HSV infeksjon i nyfødtperioden kan smitten ha blitt overført:

1. Transplacentært (svært sjelden, < 5 %)
2. Under fødselen ved kontakt med virus i fødselskanalen (aller vanligst, > 85 %)
3. Etter fødselen ved kontat med mor/annet personell som har herpes (kanskje 10 %).

Risko for smitte ved fødsel

- Primærutbrudd (maternelle primærlesjoner): 30-50 % risiko for infeksjon hos barnet
- Residivutbrudd (maternelle sekundærlesjoner): < 5 % sjanse for infeksjon (antistoffer overført)

OBS. Av de kvinner som føder et barn med HSV-infeksjon i nyfødtperioden vil rundt 60-80 % ikke ha hatt noen symptomer på genital herpes eller kun så lette symptomer at sykdommen ikke er erkjent.

Risikofaktorer: Vannavgang > 4 timer, HSV-1> HSV-2, prematuritet og traumatiske lesjoner (skalpelektrode, vakum, aksidentielle sår/rifter) og mors immunstatus (primærutbrudd eller residiv). Barn som har fått overført maternelle antistoffer får, hvis de blir syke, oftest den mildeste formen for neonatal HSV (SEM).

Klinikk/symptomer

A. Intrauterin smitte; kan gi triade av symptomer fra i) hud (aktive lesjoner og arr), ii) CNS (mikrokefali, hydranencefali) og iii) øynene (korioretinitt, mikrooftalmi).

B. Smitte ved fødselstidspunkt (peripartum) debuterer vanligvis med symptomer etter 5. levedøgn. Hovedsaklig 3 manifestasjonsformer med glidende overganger:

Mukokutan sykdom (SEM = Skin-Eye-Mouth):
Debut ofte i 2. leveuke. Hudvesikler, ofte på traumatiserte lesjoner eller opphopning på hode/sete ved presentasjon hodeleie/seteleie. Konjunktivitt, keratitt, retinitt, stomatitt. Lav mortalitet, og sjelden progresjon til disseminert sykdom. Residivfare.

Disseminert sykdom:
Debut ofte i 2. leveuke. Sepsisliknende bilde med multiorganaffeksjon (lunge, lever, binyre) inkludert CNS affeksjon hos 60-75 %. Vesikler behøver ikke å forekomme. Mest alvorlige form, med høy mortalitet. Dødsfall pga leversvikt/DIC eller alvorlig pneumoni.

CNS-sykdom/encefalitt:
Debut ofte i alderen 2-4 uker, sannsynligvis retrograd intranevronal sprdning til CNS. Symptomer som letargi, irritabilitet, kramper, apne, febril/subfebril. 40-60 % har ikke vesikler. Svært høy grad av nevrologisk sekvele (70 %), kan også dø akutt av hjerneskaden.

Utredning/diagnostikk

A. Ved mistanke om HSV-sykdom

- PCR: Fra vesikler, konjunktiva og nasofarynks.
- Spinalvæske: Celletall, HSV-PCR (0,2 ml spinalvæske). Skal gjøres av *alle* med neonatal HSV-infeksjon, også hos barn som presenterer seg med SEM-sykdom. Evt. gjentatte spinalpunksjoner hvis sterk mistanke, men første HSV-PCR negativ.
- Serologi: Ikke nødvendig hvis positiv HSV-PCR og åpenbar klinikk på HSV-infeksjon. Evt. tas serologi tidlig og etter 3 uker – samt prøve fra mor. IgM hos barnet stiger ofte ikke før etter 3 uker.
- Rtg.thorax: Ved mistanke om pneumonitt
- Lab.: Ved disseminert sykdom sees ofte forhøyet ASAT/ALAT og konjugert bilirubin, trombocytopeni, neutropeni og tegn på DIC.

- EEG kan vise karakteristisk temporoparietal høy voltage/lav frekvens aktivitet. Bør gjentas etter 1 uker ved encefalitt.
- MR cerebrum ved encefalitt.

B. Tiltak ved eksponering for primærutbrudd hos mor under fødsel (uten konkret mistanke om sykdom), gjelder altså ikke ved utbrudd tidligere i svangerskapet:
- PCR på virustranportmedium fra konjunktiva, nasofarynks og navle tas i slike tilfeller ca 24 timer etter fødsel (reduserer sjanse for peripartun kontaminering fra mor).
- Videre tilnærming ut ifra mors immunstatus, klinikk og svar på PCR undersøkelser, se Pinninti SG et al, ADC-FN ed 2014;99: F240-4.

Behandling/oppfølging

Behandling startes på minste mistanke om sykdom. Barnet isoleres.
- Ved mukokutan (SEM) sykdom: Aciklovir (Zovirax®) 20 mg/kg/dose i.v. x 3 i 14 dager.
- Ved encefalitt/sepsis: Aciklovir (Zovirax®) 20 mg/kg/dose i.v. x 3 i 21 dager. Hos alle med CNS affeksjon skal det gjøres spinalpunksjon noen dager før planlagt seponering, og hvis mot formodning HSV-PCR fortsatt er positiv (ekstremt sjelden) bør iv behandling kontinueres.
- Ved keratokonjunktivitt gi aciklovir øyedråper, kfr. øyelege.

Peroral suppressiv behandling: Det anbefales å fortsette med po aciklovir mikstur (300 mg/m2 x 3) i 6 måneder etter avsluttet iv behandling for å redusere risiko for residiv.

Kontroll
Høy grad av nevrologisk sekvele etter encefalitt. Disseminert form, og sjelden mukokutan sykdom, kan også gi sekvele. Alle barn med neonatal herpes infeksjon skal følges opp med risikokontroller, hørselkontroll og øyeundersøkelser.

Referanser:

- **www.uptodateonline.com**
- **Malm G. Neonatal herpes simplex virus infection. Semin Fetal Neonatal Med. 2009; 14: 204–208**
- **Pinninti SG et al. Management of neonatal herpes simplex virus infection and exposure. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2014; 99: F240–F244**
- **Kimberlin DW, et al. Oral acyclovir suppression and neurodevelopment after neonatal herpes. N Engl J Med 2011; 365: 1284–92.**

4.12 Cytomegalovirus infeksjoner

Bakgrunn
- **Kongenitt/medfødt cytomegalovirus (CMV) infeksjon:** Rundt 70 % av norske gravide kvinner er CMV-IgG positive. Det antas at 1-4 % av kvinner infiseres første gang i løpet av svangerskapet og en fosterdødelighet på opp til 15 % er rapportert. Man antok før at kun seronegative kvinner som får en CMV-primærinfeksjon under svangerskapet kan overføre smitte til fosteret. Det er imidlertid klart at også seropositive kvinner kan overføre smitte, størst risiko hvis gjennomgått infeksjon siste 2 år. Transmisjonsraten er dog betydelig høyere hos kvinner med en primærinfeksjon (15-40 %) enn hos seropositive kvinner med reaktivering (1-3 %). Rundt 0,3-1,0 % av alle nyfødte blir smittet og får en kongenitt CMV infeksjon. De fleste er asymptomatisk, men 7-15 % av de smittede blir klinisk affisert, se under.
- **Akvirert/ervervet CMV infeksjon:** Seropositive kvinner skiller svært ofte ut CMV i morsmelk pga reaktivering av virus i brystkjertlene, og deres barn kan derved smittes via morsmelk.

Premature, spesielt barn < 28 uker, har størst risiko for smitte pga umodent immunforsvar. Prosentandelen premature barn (< 37 uker) som utsettes for CMV i morsmelk og blir smittet er svært forskjellig i forskjellige studier (6-55 %).

Klinikk/symptomer

- **Kongenitt CMV infeksjon**: Intrauterin veksthemming, ikterus (med opptil 50 % konjugert bilirubin), purpura («blue berry muffins»), hepato-/splenomegali, mikrocefali, intracerebrale forkalkninger, korioretinitt, trombocytopeni, leukopeni. Tidlige intrauterine CMV infeksjoner kan gi cerebrale migrasjonsforstyrrelser og cerebrale malformasjoner. Senere infeksjoner gir ofte mer affeksjon av hvit substans.
- **Ervervet CMV infeksjon:** Oftest asymptomatisk hos fullbårne. Hos svært premature som smittes av CMV postnatalt (mest sannsynlig via morsmelk) kan man se et sepsislignende bilde, ofte med debut 4-8 uker etter fødsel. Følgende kliniske symptomer og funn kan foreligge: hepatomegali, tarmsymptomer (kolitt), respiratoriske symptomer (pneumonitt), trombocytopeni, nøytropeni og lymfocytose. Oftest har barna relativt milde symptomer, men noen blir svært alvorlig syke. Det er usikkert om ervervet CMV infeksjon hos premature gir kognitiv skade ved langtidsoppfølging (små studier kan evt tyde på det).

Diagnostikk/utredning

- Serologiske undersøkelser av mor kan gi holdepunkter for tidspunkt for hennes CMV infeksjon. Lav/moderat aviditet av CMV-IgG ses første 18-20 uker etter en primærinfeksjon.
- Påvisning av virus i urin eller spytt (PCR) fra et nyfødt barn innen første 14-21 levedøgn bekrefter en kongenitt CMV infeksjon. Ved påvisning av CMV i urin/spytt etter 21 dagers alder kan barnet ha blitt smittet postnatalt.
- Serologi (CMV-IgM og IgG av mor, en behøver ikke ta serologi fra barnet!).
- PCR på CMV-DNA i EDTA-blod (Mikrobiologisk avd. ansvarlig for prøveforsendelse). Det kreves ~500 mikroliter plasma for CMV-PCR (tilsvarer 1,0-1,5 ml fullblod på EDTA-rør). Store individuelle variasjoner på hvilke virusmengder som gis symptomer. Grad av viremi inndeles ofte i lav (< 2500 DNA kopier/ml), intermediær (2500-50 000 DNA kopier/ml) og høy (> 50 000 DNA kopier/ml). Ved virusmengde > 5000 DNA kopier/ml øker sjansen for symptomer.
- Øyeundersøkelse (korioretinitt?), henvis tidlig.
- Hørselsundersøkelse med OAE og helst også BRA (evt. aBRA). Må følges opp videre!
- Undersøkelse m.t.p. på evt. intracerebral patologi/forkalkninger (UL eller MR) skal gjøres på alle pasienter med påvist kongenitt CMV infeksjon.
- Spinalpunksjon (CMV-PCR + celletelling) vurderes

Behandling/oppfølging

Kongenitt symptomatisk infeksjon. En studie (Kimberlin, 2003) viste en reduksjon i hørseltap hos barn som fikk systemisk behandling med ganciklovir 6 mg/kg x 2 iv i 6 uker. Behandlingen hadde effekt opp til 12 mnd alder og det var og holdepunkter for mindre avvik i motorisk utvikling hos barn som hadde fått behandling. Behandlingen er beinmargtoksisk og ganciklovir må gis i CVK. Nyere studier viser at po valganciklovir i dosering 16 mg/kg x 2 gir tilsvarende serumspeil som iv ganciklovir 6 mg/kg x 2, og mindre beinmargstoksisitet enn iv ganciklovir. Peroral behandling anses derfor som et akseptabelt alternativ. En studie (Kimberlin, 2015) sammenlignet 6 uker mot 6 mnd behandling med po valganciklovir hos barn med symptomatisk kongenitt CMV infeksjon (her ble også barn som hadde fått påvist nedsatt hørsel ved AABR og CMV i urin regnet som symptomatiske). Studien viste at 6 mnd behandling hadde bedre effekt med tanke på hørsel ved 12 og 24 mnd alder og bedre Bayley score (språk) ved 24 mnd alder. Vi anbefaler derfor po valganciklovir (Valcyte® mikstur, reg fritak, bestilles fra Danmark) 16 mg/kg x 2 i 6 mnd ved symptomatisk kongenitt CMV infeksjon, dersom det ikke foreligger kontrainidkasjoner. Se også Rawlinson, Lancet Infect Dis 2017. Hvis man starter valganciklovir behandling må barnet monitoreres. Anbefaler som veiledende:
Før oppstart: CMV-viruskopier i plasma/urin + ASAT, ALAT og hematologisk status.

Under behandling: ASAT, ALAT og hvite med diff. ukentlig første 6 uker, deretter kun ved behov. Urinprøve til påvisning av CMV etter 6 uker og ved avsluttet behandling. Hvis fortsatt CMV utskillelse kontrolleres også CMV-PCR i blod og man må vurdere evt. bruk av Foscarnet (høyspesialisert behandling).

Asymptomatisk kongenitt infeksjon: Per i dag ikke indikasjon for antiviral behandling.

Profylakse mot CMV infeksjon:

- Blodprodukter er leukocyttfiltrert blod («CMV-negativt») blod og man gir CMV-negativ bankmelk (CMV-IgG negativ donor til morsmelkbank) eller pasteurisert bankmelk. Vi gjør imidlertid ingen serologisk testing av en mor som gir melk til eget prematurt barn.
- CMV smitter ved tett kontakt, men ved god håndhygiene (håndvask!) utgjør ikke smitte noen stor risiko. Bare i tilfeller ved symptomatisk kongenitt infeksjon kan det være aktuelt å omplassere gravid (CMV negativ) pleiepersonell.
- CMV-hyperimunglobulin til gravide med CMV infeksjon er fortsatt ikke etablert behandling/profylakse.

Oppfølging

- Etter symptomatisk kongenitt CMV-infeksjon skal pasienten følges opp med risikokontroller inkludert hørselundersøkelse. Man antar at 40-60 % utvikler en form for sekvele hvorav hørseltap (som kan progrediere) og lav IQ er vanligst. Kongenitt CMV infeksjoner er i dag sannsynligvis den hyppigste virale årsak til mental retardasjon og hørselsvekkelse.
- En liten andel av barna med asymptomatisk kongenitt CMV-infeksjon vil senere evt. også kunne utvikle sekvele i form av nedsatt hørsel osv.

Referanser:

- **Kimberlin D. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital CMV disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. J Pediatr 2003; 143:16-25.**
- **Schleiss MR. Role of breast milk in acquisition of cytomegalovirus infection: recent advances. Curr Opin Pediatr 2006; 18:48–52.**
- **Malm G et al. Congenital CMV infection. Semin Fetal Neonatal Med. 2007; 12: 154-9**
- **Stronati M et al. Breastfeeding and CMV infections. J Chemother. 2007; 19: 49-51**
- **Lazzarotto T. New advances in the diagnosis of cong. CMV infection. J Clin Virol. 2008;41: 192-7**
- **Capretti et al. Very Low Birth Weight Infants Born to Cytomegalovirus-Seropositive Mothers Fed with Their Mother's Milk: A Prospective Study. J Pediatr 2009; 154:842-8**
- **Congenital cytomegalovirus infection www.uptodateonline.com**
- **Kimberlin D. Valganciclovir for Symptomatic Congenital CMV Disease. NEJM 2015; 372: 933-43.**
- **Rawlinson WD, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. Lancet Infect Dis. 2017 Mar 10.**

4.13 Varicella – prenatal, perinatal og postnatal smitte/infeksjon

C Klingenberg, M Bergsaker (FHI)

Bakgrunn/klinikk

Varicella zoster virus kan gi alvorlig sykdom hos foster og nyfødte.

Behandling/oppfølging; aktuelle situasjoner:

Vannkoppeutbrudd i svangerskapet og inntil siste svangerskapsmåned

De aller fleste (> 90-95 %) kvinner som blir gravide har hatt vannkopper, selv om de ikke alltid husker det selv. Kvinner fra tropiske/subtropiske områder er oftere seronegative. Ved vannkoppeutbrudd i svangerskapet er det av noen angitt lett økt abortrisiko, andre hevder det ikke er økt risiko.

Hvis en seronegativ gravid kvinne blir smittet med vannkopper før 28. svangerskapsuke angis det at ca 0,4 (0,1-2,4) % av fostrene utvikler **kongenitt varicella syndrom** kjennetegnet av i) ekstremitets-atrofi, ii) hudssymptomer (aplasia cutis, Z-formede arr, etc) og iii) CNS-skade inkl. medulla og øyeskader/mikroftalmi, mental retardasjon etc. Dette kan være svært alvorlig, se referanser for utfyllende informasjon. Det er ingen data som kan si sikkert om antiviral behandling av kongenitt varicella syndrom har noen nytte etter fødsel med tanke på å unngå ytterligere forverrelse. Hvis man har inntrykk av kliniske tegn på en pågående infeksjon (f.eks oppbluss av nye vesikler etc.) kan det være aktuelt å gi aciklovir iv ved kongenitt varicella syndrom etter fødsel (på tross av smitte for mange måneder siden). Varighet av slik behandling må individualiseres ut i fra klinikk og evt prøver fra utslett/vesikler som skulle vise tegn på pågående infeksjon.

Hvis en kvinne vet at hun er seronegativ/ikke har hatt vannkopper og hun blir eksponert for vannkoppesmitte i svangerskapet må man vurdere VZIG behandling, som i så fall bør gis så snart som mulig, men kan gis inntil 10 dager etter eksponering.

En gravid kvinne som utvikler klinisk symptomer på vannkopper etter uke 12-20 **bør** behandles i 7 dager med med aciklovir 800 mg x 4-5 eller valaciklovir 1000 mg x 3 for å redusere risiko for alvorlig sykdom hos kvinnen i svangerskapet. Ved alvorlig vannkoppesykdom hos gravid kvinne må man vurdere innleggelse og intravenøs aciklovir. Antiviral behandling før uke 20 må vurderes opp mot mulighet for føtal toksisitet av aciklovir, men slik antiviral behandling anbefales i INFPREG (se 4.10). Det er videre lite data som tyder på at aciklovir er teratogent, se referanse fra RCOG.

Vannkoppeutbrudd hos mor 7-28 dager før fødsel

Kvinnen bør behandles med aciklovir/valaciklovir, men det eliminerere ikke risiko for smitte til barnet. Ved vannkopper er en person smittsom fra ca 2 dager før og til 5-7 dager etter utbrudd av vesikler/utslett. Hvis vesiklene er tørket inn, noe som vanligvis skjer innen 5-7 dager, er mor ikke lenger smittsom. Ved utbrudd hos mor 1-4 uker før fødsel vil barnet motta antistoffer fra mor og det er derfor liten risiko for alvorlig vannkoppesykdom hos barnet etter fødsel. Dog vil kanskje inntil 25% av barna bli født med vesikler eller utvikle vesikler de første 5 dager etter fødsel.

- Til tross for at det er god prognose for barnet hvis det utvikler vannkopper før 5 dagers alder anbefales det at man starter med aciklovir IV hvis barnet har tegn på vannkopper (synlige vesikler) med evt. overgang til peroral behandling etter noen dager. Se under.

Siden det nyfødte barnet kan være smittsom etter fødsel bør mor og barn overføres direkte fra Fødeavdelingen til Infeksjonsavdeling (luftsmitteisolat) noen timer etter forløsning, og isoleres videre der frem til hjemreise. Mor kan amme. Årsak til isolasjon er at man vil ungå evt. smitte fra barnet til andre nyfødte på Barselavdelingen.

Seronegativ mor eksponert for vannkoppesmitte 7-21 dager før innleggelse fødeavdeling, men uten tegn på aktivt vannkoppeutbrudd ved innleggelse fødeavdeling
Mor og barn bør isoleres på enerom på føde-barselavdelingen da hun evt. kan utvikle en smittsom vannkoppeinfeksjon mens hun er innlagt (basert på inkubasjonsstid fra 7-21 dager). Hvis hun utvikler vannkopper første uke etter fødsel håndteres det i forhold til mor-barn som beskrevet under.
Grundig informasjon til foreldrene om at de skal ta kontakt hvis barnet får tegn på vannkopper før 14 dagers alder.

Vannkoppeutbrudd hos mor fra 7 dager før fødsel til 7 dager etter fødsel
Dette er det farligste tidspunkt for perinatal varicellainfeksjon, spesielt ved utbrudd hos mor mindre enn 5 døgn før fødsel og første 2 dager etter fødsel. Barnet kan da ha fått viremi via placenta, men ikke antistoffer mot viruset.

- Hvis det er behov for innleggelse av mor før hun går i fødsel skal hun ligge på Infeksjonsavdeling (luftsmitteisolat) inntil hun går i fødsel. Deretter overflytting til Fødeavdeling.
- Mor bør behandles med valaciklovir/aciklovir, som kan redusere noe grad av smittsomhet.
- Barnet gis Varizella-Zoster hyperimmunglobulin-VZIG (Varizig®) etter fødsel. Dosering: 125 E ved vekt ≥ 2 kg og 62,5 E ved vekt < 2 kg. Varizig® skaffes fra Folkehelseintituttet. VZIG gis IM snarest mulig etter fødsel. Hvis man ikke har VZIG gis IVIG (Kiovig®) 0,5 g/kg IV.
- Mor og barn overføres direkte fra Fødeavdelingen til Infeksjonsavdeling (luftsmitteisolat) noen timer etter forløsning, og isoleres videre der frem til hjemreise.
- Følg nøye med om barnet utvikler vannkopper (undersøkes daglig av barnelege), dog relativt liten risiko hvis VZIG er gitt.
- Hvis barnet utvikler vannkopper gis aciklovir IV. Man kan også vurdere profylaktisk behandling med aciklovir IV der det er ekstra høy risiko (utbrudd ≤ 4 dager før fødsel), svært syk mor (med antagelig høy viremi), dersom mor ikke har fått valaciklovir/aciklovir etc. Det er imildertid ikke dokumentert nytte av en profylaktisk tilnærming med aciklovir i tillegg til VZIG/IVIG.
- Mor kan amme og barnet kan være hos mor. NB: I UpToDate (USA) anbefales det at mor og barn skal isoleres fra hverandre. Dette anbefales ikke i UK eller Australia, og siden det er overføring av viremi (og ikke postnatal smitte) man er mest bekymret for synes det ikke logisk å anbefale at mor-barn skilles. Hvis mor har utbrudd av vesikler ved brystet bør barnet ikke amme direkte fra der det er vesikler.

Behandling av vannkopper hos et nyfødt barn med vesikler/utbrudd først 2 leveuker
Vannkopper hos nyfødte kan ha alt fra et mildt forløp med et fåtall vesikler til et alvorlig forløp med affeksjon av lunge, lever og CNS.
Start behandling med aciklovir (Zovirax®) 10 mg/kg x 3 (IV over 1 time) og gi dette i 10 dager ved symptomer på alvorlig vannkoppeinfeksjon hos nyfødte. Som nevnt er det potensielt mer alvorlig hvis barnet utvikler vannkopper fra 5-14 dagers alder, da barnet ikke har fått antistoffer fra mor.

Hvis barnet er lite påvirket og i god allmenntilstand kan man vurdere å korte ned total behandlingstid til 7 dager. Det kan også være aktuelt å gå over til peroral behandling med aciklovir 20 mg/kg x 4 hvis det er et mildt forløp.

Det kan også være aktuelt å gi aciklovir hvis barnet får utbrudd av vannkopper mellom 2 og 4 ukers alder, dette vurderes ut fra helhetsbildet. Generelt er det raskt avtagende risiko for alvorlige komplikasjoner av vannkopper de første ukene etter fødsel. NB hvis det er gitt VZIG eller IVIG kan inkubasjonstiden på vannkopper øke til 28 dager. Foreldrene informeres om dette

Vannkoppeutbrudd på Nyfødt Intensiv.

- Ved smitte på avdelingen: Gi VZIG til alle de nyfødte i avdelingen der barnets mor ikke har hatt vannkopper (seronegativ). Ved tvil: ta serumprøve for VZV-antistoffer hos mor og be om hurtiganalyse fra laboratoriet.
- Alle premature < 28 uker: Gi VZIG uavhengig av mors antistoffnivå.

Vannkopper i hjemmemiljø (søsken) i smittsom periode når et nyfødt barn skal reise hjem fra barsel/Nyfødt Intensiv

1. Mor har hatt vannkopper: Ingen tiltak - reise hjem.
2. Mor vet ikke om vannkopper: Hurtiganalyse for varicella serologi av mor.
3. Mor har ikke hatt vannkopper/seronegativ: Gi VZIG til barnet.
4. Barnet er født prematurt før uke 28, og dermed ikke mottatt antistoffer fra mor: Gi VZIG til barnet uansett.

Herpes zoster hos mor

Ingen fare for barnet som har antistoffer fra mor. Ikke VZIG, men samme isolasjonsrutiner.

Referanser.

- **The congenital varicella syndrome. J Perinatol 2000; 20: 548-54**
- **Smith CK et al. Varicella in the fetus and newborn. Semin Fetal Neonatal Med. 2009; 14: 209–217**
- **Varicella-Zoster infection in the newborn. UpToDate, last updated juni 2015**
- **Varicella-Zoster infection in pregnancy, UpToDate , last updated oktober 2015**
- **Ernest JM, et al. Frequency of congenital varicella syndrome in a prospective cohort of 347 pregnant women. Obstetrics and Gyencology 2002; 100: 260-4.**
- **Chickenpox in pregnancy, RCOG Green-top Guideline No. 13, January 2015.**
- **Heuchman, Isaacs D. The management of varicella-zoster virus exposure and infection in pregnancy and the newborn period. Australasian Subgroup in Paediatric Infectious Diseases of the Australasian Society for Infectious Diseases. Med J Aust. 2001;174:288-92**
- **INFPREG- Varicella Zoster (Vattkoppor). http://www.medscinet.se/infpreg/healthcareinfoMore.aspx?topic=32#10**
- **https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/varicella-vannkopper-og-herpes-zost/**

4.14 Hepatitt B – perinatal smitte/infeksjon

C Klingenberg, M Greve-Isdahl (FHI)

Bakgrunn/klinikk

Hvis mor får hepatitt B i svangerskapet eller er kronisk bærer (positiv HBsAg oftest med eller evt. uten postiv HBeAg) vil barnet være eksponert for smitte før/under og etter fødselen. Risiko for smitte er høyest hvis mor også er HBeAg positiv og har pos. HBV DNA (spes ved høye viral load $\geq 10^6$ kopier/ml), men disse undersøkelser er ikke alltid tatt. I tilfeller hvor mor er positiv for både HBsAg og HBeAg vil 70-90 % av de nyfødte barna smittes perinatalt hvis ikke forbyggende tiltak iverksettes. Av disse vil igjen ca 90 % bli kroniske bærere av HBsAg.

WHO har siden 1991 oppfordret medlemsland å innføre hepatitt B vaksine i de nasjonale barnevaksinasjonsprogrammene. Hepatitt B-vaksine ble innført i det norske barnevaksinasjons-programmet for alle barn født fra og med 1. november 2016. Tidligere har tilbudet kun omfattet barn av foreldre fra land med mellom- eller høy forekomst av hepatitt B. Siden første dose gis ved 3 måneders alder, vil oppstart med den nye vaksinen bli fra begynnelsen av februar 2017.

Behandling/oppfølging; aktuelle situasjoner:

Profylakse og oppfølging; generelt:

- Hepatitt B-immunglobulin og vaksine gir 85-95 % beskyttelse mot hepatitt B smitte.
- Mors blod vaskes alltid godt av barnet like etter fødsel, og spesielt før injeksjoner av vitamin K, immunglobulin og vaksine.
- Isolasjon: Hvis mor er hepatitt Bs antigen positiv. Egen instruks på føde/barsel for hepatitt B, HIV o.a. infeksjoner. Ingen tiltak hvis mor er hepatitt B antistoff positiv, men antigen negativ.
- Amming: Ingen restriksjoner når barnet er vaksinert.

Jordmor er ansvarlig for hepatitt B vaksinasjon som gjøres på fødeavdelingen/fødestuen!
Gi alltid beskjed til helsestasjonen om plan for videre vaksinering!

Vaksinasjon av barn av mødre med kronisk smittsom hepatitt B-infeksjon; Post-eksponerings vaksinasjon skal gis ved fødsel dersom mor er:

- **Kjent Hepatitt Bs-Ag positiv**
- **Har ukjent Hepatitt B-status (men kommer fra land utenfor lavendemiske områder)**
- **Har okkult hepatitt B (dvs hepatitt B core-antistoff alene positiv eller HBV-DNA-PCR positiv, men ikke Hepatitt Bs-Ag positiv)**
- Så snart som mulig etter fødsel, senest innen 12 timer, startes hepatitt B vaksinasjon. Vaksinen (Engerix-B® 0,5 ml = 10 mikrogram) settes i.m. i det ene låret
- Samtidig med første vaksinedose (innen 12 timer) gis spesifikt hepatitt B-immunglobulin (Aunativ® 1 ml) i.m i det andre låret. Dette er ikke nødvendig dersom mor har okkult hepatitt B.
- Andre dose enkeltkomponent hepatitt B-vaksine skal gis ved 4-ukersalder. NB. Husk å gi beskjed til helsestasjonen om dette!
- Etter de to tidlige dosene med hepatitt B-vaksine, kan disse barna følge det samme vaksinasjonsregimet som alle andre barn. Det vil si at de får hepatitt B-vaksine (kombinasjons-vaksine) ved 3-, 5- og 12-månedersalder, til sammen 5 doser hepatitt B-vaksine.
- Pasienten innkalles til kontroll på Barnepoliklinikken ved 13-15 måneders alder. Serologiprøve skal tas 1-3 måneder etter avsluttet vaksinering for beste vurdering av vaksinerespons. Ta opp anamnese på vaksineoppfølging. Kontroller anti-HBs og HBsAg i serum med tanke på om pasienten er beskyttet av vaksinen eller evt. smittet til tross for vaksinering. Anti-HBs > 100 U/l ansees som uttrykk for vellykket vaksinering. Evt. kroniske bærere, dvs. de som er HBsAg positive ved kontroll, følges opp videre.

Alle andre barn vil fra februar 2017 motta hepatitt B vaksine som ledd i en kombinasjons-vaksine (DTP, polio, H. influenza B) ved 3-, 5- og 12 måneders alder.

Referanser

- **Forebygging av hepatitt B. https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonal-faglig-retningslinje-for-barselomsorgen-nytt-liv-og-trygg-barseltid-for-familien**
- **Prevention of perinatal transmission of hepatitis B to babies at high risk: an evaluation. Vaccine 2005; 23:5500-8.**
- **MMWR. December 2005. A Comprehensive Immunization Strategy to Eliminate Transmission of Hepatitis B Virus Infection in the USA. http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5416a1.htm**
- **Folkehelseinstituttet. Rapport 2008. Anbefalinger for bruk av hepatitt B-vaksine i Norge. www.fhi.no**
- **Schillie S et al. Outcome of Infants Born to Women Infected With hepatitis B. Pediatrics 2015; 135**
- **Pramana I et al. Should newborns of mothers with isolated antibodies to hepatitis B core antigen be immunised? Arch Dis Child 2014; 0:1-2**
- **Smith EA et al. The national Perinatal Hepatitis B Prevention Program, 1994–2008. Pediatrics 2012; 129:609–616**

4.15 Hepatitt C - perinatal smitte/infeksjon

Bakgrunn

Hepatitt C virus (HCV) spres ved blodsmitte (obs. sprøytemisbrukere). Seksuell og annen kontakt-smitte forekommer, men det er svært lav risiko. Risikoen for overføring fra HCV antistoff positiv mor til barn er sannsynligvis rundt 4-5 %, men høyere (kanskje 20 %) hos kvinner som er ko-infektert med HIV og HCV. Det er ikke funnet noen sammeheng mellom HCV-genotype og risiko for vertikal transmisjon.

Risikoen for smitte er størst hvis mor er HCV-PCR positiv, mens det ikke er påvist vertikal smitte fra HCV-PCR negative kvinner. Man antar at 30-50 % av smitten skjer in utero og resten i tiden rundt fødsel. Elektiv sectio har imidlertid ikke redusert smittefrekvens og per i dag gjelder ingen spesielle anbefalinger vedrørende forløsningsmåte. Selv om virus har vært påvist i morsmelk er dette i så små mengder og virus blir trolig inaktivert av magesaft slik at mødre trygt kan amme forutsatt de ikke har sprekker/sårebrystvorter som blør. I slike tilfeller bør man vurderer å bruke skjold eller die fra det andre brystet en periode til sprekker/sår er tilhelet.

Videre prognose: Vertikal smitte (mor-barn) gir persisterende HCV-infeksjon hos minst 85 %. Barn smittet parenteralt i 1. leveår (ikke vertikalt/perinatalt) har sannsynligvis høyere grad av viral clearance.

Påvisning av maternell bærertilstand: Mødre med risikofaktorer undersøkes for HCV antistoff i svangerskapet. Ved pos. HCV-antistoff bør HCV-PCR undersøkes ved 2 anledninger i svangerskapet, siste gang så nær opp til termin som mulig. Ved 2 negative HCV-PCR undersøkelser i svangerskapet kan man i praksis se bort fra mulighet for vertikal smitte.

Profylakse mot overføring til barnet/andre barn

a. Mors blod vaskes godt av barnet like etter fødsel, spesielt før injeksjon av vitamin K.

b. På Nyfødt Intensiv: Personalet bruker hansker så lenge barnet er tilsølt av mors blod, ved blodprøvetaking o.l. risiko for blodsmitte (som for hepatitt B)

c. Mor skal informeres om at det er ingen sikre bevis for at HCV overføres via morsmelk. Hun kan derfor med all sannsynlighet amme trygt, se over.

Oppfølging

- **Alle barn av HCV-antistoff positive mødre kontrolleres ved 3 og 6 måneders alder på barnepol. Tid for kontroll avtales før utreise, og det lages journalnotat på barnet. Man tar HCV-RNA PCR (ikke HCV antistoffer, da disse ofte forblir positive frem til 18 mnd alder pga maternell overføring) ved begge kontroller og hvis PCR undersøkelsen er negativ både ved 3 og 6 mnd. alder anses barnet som ikke smittet.** Alternativt kan man kontrollerer HCV antistoffer ved 18 mnd alder, en negativ undersøkelse da anses også som et tegn på at barnet ikke er smittet.
- Hvis barnet viser seg å være smittet følges det opp videre jfr. anbefalinger i Generell Veileder i Pediatri/Handlingsprogram for Hepatitt C hos barn i Norge, se Barnelegeforeningens nettsider.

Referanser

- **Indolfi G et al. Perinatal transmission of hepatitis C virus infection. J Med Virol. 2009; 81: 836-43**
- **Mok et al. When does mother to child transmission of hepatitis C virus occur? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2005; 90: F156-60**

4.16 Hiv, perinatal og postnatal smitte/infeksjon

Fra Generell Veilder i pediatri, revidert versjon 2017: A Rojahn, H Døllner, C Klingenberg

Bakgrunn

De fleste barn med hiv-infeksjon har blitt smittet under siste del av svangerskapet, under fødselen eller ved amming. Den viktigste risikofaktoren for perinatal smitte er høy maternell serum hiv-konsentrasjon (>1000 hiv kopier/ml). Risikoen for smitte fra mor til barn synker jo lavere virusnivåer kvinnen har under svangerskapet. Ved full virussuppresjon (hiv < 50 kopier/ml) er smitterisiko svært lav. Tidligere var den vertikale smitteraten i Vesten 15–20%. Med moderne forebyggende behandling er smitteraten nå redusert til under 1%. Perinatal hiv smitte i Norge er derfor meget sjeldent, det er kun registrert to tilfeller siden år 2000 (i hhv 2000 og 2013).

Symptomer/klinikk

Barna av mødre med hiv-infeksjon er friske ved fødsel. Ved alvorlig maternell hiv-sykdom/AIDS er det risiko for at barnet er veksthemmet.

Diagnostikk/utredning

A. Biokjemiske prøver: Hos barn av mødre med hiv-infeksjon tas hb, hvite, differensialtelling, lymfocytter, trombocytter, ALAT, GT samtidig med Nyfødtscreeningen på dag 2-3 (for å oppdage evt. bivirkninger av maternell antiviral behandling).
B. Virologiske prøver for å utelukke vertikal smitte tas ved senere polikliniske kontroller, se nedenfor.

Forebygging/behandling/oppfølging

Antiretroviral behandling av mor

God hiv-behandling i svangerskap og under fødsel forebygger i høy grad perinatal smitte. Alle med hiv-infeksjon skal i dag ha antiretroviral behandling og behandlingen bør starte tidligst mulig i svangerskapet ved nydiagnostisert hiv. Dersom kvinnen først starter antiretroviral behandling i siste trimester kan det ta uker til måneder før hun oppnår full virussuppresjon. Den gravide følges opp med jevnlige kontroller hos infeksjonslege. Virusoverføring til barnet skjer hovedsakelig i siste trimester og under fødselen. Mål for behandlingen er full virussuppresjon senest i uke 36, dvs i god tid før forløsningstidspunkt. Forløsningsmetode bør planlegges i god tid og senest ved konsultasjon hos fødselslege rundt uke 36. Både risiko for virusoverføring til barnet og obstetriske faktorer er avgjørende for valget.

1. Vaginal forløsning anbefales ved hiv-RNA < 50 kopier/ml ved uke 36 og helst ved minst to foregående målinger, så sant obstetriske faktorer ikke taler mot det. Amniocentese ansees trygt. Bruk av skalpelektroder og annen instrumentasjon av barnet bør sannsynligvis unngås, men smitterisikoen til barnet ved disse inngrepene er usikker ved hiv-RNA < 50 kopier/ml. Risiko for smitte må veies mot gevinster av slik instrumentering.
2. Planlagt keisersnitt i uke 38 anbefales ved hiv-RNA > 50 kopier/ml eller ukjent virusnivå ved uke 36. Fordelen av keisersnitt vs. vaginal forløsning er usikker ved hiv-RNA mellom 50 og 1000 kopier/ml, og individuell vurdering må foretas.
3. Ved preterm fødsel/vannavgang (< uke 34) gis steroider for lungemodning etter vanlige retningslinjer. Keisersnitt foretrekkes av smittehensyn, men andre hensyn må også tas ved valg forløsningstidspunkt og -metode.

Ved hiv-RNA> 50 kopier/ ml ved fødsel/forløsning eller preterm vannavgang (< 34 uker):

Intravenøs zidovudin* er indisert. I tillegg kontinueres den perorale behandlingen.

***Intravenøst zidovudin:** Infusjon startes umiddelbart hvis begynnende fødsel eller ved vannavgang. Ved planlagt keisersnitt startes infusjon 2 timer før inngrep.

Dosering: Retrovir® 2 mg/kg første time, deretter 1 mg/kg. OBS: Uregistrert preparat, kontakt sykehusets apotek for å ha gode lokale rutiner for å skaffe det til veie.

En del antiretrovirale medikamenter kan gi beinmargsdepresjon både hos mor og barn. OBS anemi, leukopeni og trombocytopeni hos det nyfødte barn.

Vitamin K. Første dose vitamin K gis peroralt. Man unngår dermed å inokulere evt. sekret fra mor. Etter noen dager (f.eks før utskrivelse fra barselavdelingen) kan vitamin K gis intramuskulært etter at man har vasket huden med klorhexidin sprit først.

Amming: Dersom mor er fullt virussupprimert er risikoen for smitte ved amming svært liten, dog ikke neglisjerbar. Vi anbefaler derfor fortsatt, på samme måte som andre internasjonale guidelines, at kvinner med hiv-infeksjon i Norge ikke skal amme. Hvis kvinnen likevel ønsker å amme, bør dette diskuteres i god tid før forløsningen og det bør legges til rette for ekstra oppfølging av mor og barn:
1) Månedlige blodprøver for å kontrollere at mor fortsatt har supprimert hiv-RNA
2) Barnet bør behandles med zidovudin så lenge det ammes og med tett oppfølging hos barnelege
3) Fullamming i 4-6 mnd med rask avvikling, ingen gradvis avvenning
4) Barnet bør testes minst 2 ganger (hiv-RNA) etter avsluttet amming.

Medikamentell behandling/profylakse til barnet
Behandlingen startes så raskt som mulig etter fødselen og senest innen 4 timer.

Standard behandling: Når mor er adekvat behandlet/har full virussuppresjon under siste del av svangerskapet:
Zidovudin (Retrovir® mikstur 10 mg/ml) p.o. i 4 uker:

- GA > 35 uker: 4 mg/kg x 2 i 4 uker.
- GA 30-35 uker: 2 mg/kg x 2 i 2 uker, deretter 3 mg/kg x 2 i 2 uker
- GA < 30 uker: 2 mg/kg x 2

Utvidet behandling: Ved mangelfull virussuppresjon hos mor på tross av antiretroviral behandling (hiv-konsentrasjon > 50 kopier/ml) eller der mor ikke har fått antiretroviral behandling i siste trimester gis behandling med to medikamenter (zidovudin og nevirapin). Denne behandlingen bør diskuteres med lege med erfaring:
Zidovudin (Retrovir® mikstur 10 mg/ml): 4 mg/kg p.o. x 2 i 6 uker

Nevirapin (Viramune® mikstur 10 mg/ml):

- Barn med fødselsvekt 1,5-2 kg: 8 mg/dose p.o.
- Barn med fødselsvekt > 2 kg: 12 mg/dose p.o.

Det gis tre-3 doser ila den første leveuken: Første dose gis innen 4 timer etter fødsel samtidig med Zidovudin. Andre dose 48 timer etter den første dosen og tredje dose 96 timer etter den andre dosen.

I spesielle tilfeller kan det være aktuelt å legge til Lamivudin (Epivir® mikstur 10 mg/ml) 2 mg/kg x 2 i 4 uker.

Videre oppfølging av barnet
Barnet følges opp med poliklinisk kontroll ved 2-3 uker, 6-8 uker og 4-6 måneders alder.
I tillegg til klinisk undersøkelse tas disse blodprøvene:

Virologiske prøver: Maternelle hiv-antistoffer passerer morkaken og gjenfinnes hos barnet inntil 18 måneders alder. Antistoff-måling kan derfor ikke anvendes til å avsløre vertikal smitte. I stedet tas hiv PCR (provirus-DNA eller RNA) undersøkelser ved 2-3 uker, 6-8 uker og 4-6 måneders alder. Det finnes to tilgjengelige PCR-tester for hiv:

- **Hiv-provirus-DNA:** Måler integrerte hiv-sekvenser i pasientens egne mononukleære celler. Analyseres kun ved Mikrobiologisk avdeling, OUS-Ullevål. Analysen krever minimum 300-500 mikroliter usentrifugert EDTA fullblod.
- **Hiv-RNA**: Måler ekstracellulært hiv-RNA. Analysen gjøres på mange laboratorier i Norge (inkl. UNN) og det kreves 1000 mikroliter plasma, dvs 1,5-2 ml fullblod.

Begge testmetodene er svært sensitive og spesifikke når tatt fra 2 ukers alder og kan likestilles. Sensitiviteten er lav hvis prøven tas rett etter fødsel. Det er også en liten risiko for at hiv-RNA analysen kan bli falsk negativ under pågående antiretroviral behandling, dvs. mens barnet får dette de første 4-6 uker etter fødsel. I denne situasjonen er hiv-provirus DNA analysen bedre. I tillegg krever hiv provirus-DNA analysen betydelig mindre mengde blod.

På UNN vil vi derfor som hovedregel ved denne problemstillingen bestille hiv-provirus-DNA som sendes til Ullevål. Husk å angi tydelig på elektronisk rekvisisjon at prøven skal sendes til Ullevål og at den krever minimum 300-500 mikroliter usentrifugert EDTA fullblod.

NB: Tidligere har man bekreftet fravær av hiv-smitte ved å teste hiv-antistoffer ved 18 måneders alder. Dette anser vi ikke lenger som nødvendig. Ved tre negative PCR-tester innen 4-6 måneders alder kan vertikal smitte utelukkes og kontrollene avsluttes.

Andre prøver: Hb, hvite, diff, trc, ASAT, ALAT, gamma-GT, kreatinin samtidig med Nyfødtscreening rundt 48 timer etter fødsel og pånyved ktr i 2-3 ukers alder.

Referanser:

- **UpToDate november 2016. Søkeord "HIV and children"**
- **Management of HIV infection in pregnant women (britiske anbefalinger 2016) *http://www.bhiva.org*.**
- **Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States. (amerikanske anbefalinger 2016) *http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/*.**
- **PENTA guidelines for the use of antiretroviral therapy in paediatric infection – 2016 draft revision. (europeiske anbefalinger) *http://www.pentatrials.org*.**
- **http://legeforeningen.no/PageFiles/283348/Faglige-retningslinjer-hiv-2017.pdf**

4.17 Enterovirus infeksjoner

Bakgrunn

Humant enterovirus (EV) er delt inn i 5 species (A, B, C, D og poliovirus). EV er en relativt hyppig årsak til infeksjoner hos sped- og småbarn. Kan også forårsake nosokomiale infeksjoner. Faktorer assosiert med alvorlig neonatal EV infeksjon er smitte prenatalt (transplacentalt), perinatalt (eksponering for blod/sekret under fødsel) eller tidlig postnatal infeksjon (mor syk siste 2 uker før fødsel til rett etter fødselen) med klinisk manifestasjon i første 2 leveuker.

Symptomer/klinikk

Stort klinisk spekter fra uspesifikk mild febersykdom til potensielt livstruende sepsislignende tilstand med multiorgansvikt ("neonatal enterovirus sepsis"). Klinisk kan barna også få luftveisinfeksjon, GIT symptomer, myokarditt, eksantem, meningitt, encefalitt og pareser.

Diagnostikk/utredning

Prøver til PCR (spinalvæske, serum, urin) og evt. avføring, nasofarynx og biopsimateriale. Serologi er vanskelig å tolke og krever akutt + konvalesens prøve, brukes i liten grad. Diskuter mikrobiologisk diagnostikk med mikrobiolog. Ellers kontrolleres hematologi, leverprøver, CRP og blodkultur på indikasjon. Spinalpunksjon kan være indisert; EV-PCR på spinalvæske er etablert diagnostikk. EV-PCR i blod kan også analyseres etter avtale med mikrobiolog.

Behandling/oppfølging

Symptomatisk. Ved alvorlig livstruende sykdom kan man forsøke høydose IVIG (1 g/kg/dose), evt. gjenta etter noen dager. Dog ingen god dokumentasjon på effekt av IVIG. Antiviral behandling med pleconaril er ikke etablert behandling.

Referanser

- **Khetsuriani N et al. Neonatal EV infections reported to the national EV surveilance system in the US 1983-2003. Pediatr Infect Dis J 2006; 25: 889-93.**
- **Sawyer MH. Enterovirusinfections: diagnosis and treatment. Semin Pediatr Infect Dis. 2002 13: 40-7.**

4.18 Parechovirus infeksjoner

NT Songstad

Bakgrunn

De fleste infeksjoner hos voksne og større barn er asymptomatiske, men nyfødte kan bli alvorlig syke i et klinisk bilde som kan være vanskelig å skille fra entervirusinfeksjon. Fekal-oral smitte, mulig også horisontal smitte fra mor til barn.

Symptomer/klinikk

Sepsislignede bilde med feber, takycardi og forsinket kapillær fylningstid. Irritabilitet, apné, myoklone rykk og kramper. Matingsproblemer, utspilt buk og løs avføring er vanlig.
Utslett; makulopapuløst eller erytematøst.
Vanligvis debut i løpet av de to første leveukene, evt seinere hos premature.

Diagnostikk/utredning

Oftest normalt eller lett økt antall celler i spinalvæske. CRP som regel normal.
Parechovirus kan påvises med PCR av spinalvæske, nasofarynx, svelg, blod og feces.
Ultralyd hjerne: Kan se økt ekkogenisitet i periventrikulær hvit substans.
MR hjerne: Typisk bilde i akutt fase med punktformede lesjoner med redusert diffusjon i periventrikulær hvit substans. Cyster, atrofi og gliose som sekvele.

Virale infeksjoner i sentralnervesystemet er meldepliktig (krever at virus er påvist spinalvæske)

Behandlingen/oppfølging

Symptomatisk da det ikke finnes spesifikk antiviral behandling. Isolasjon (kontaktsmitte). Sekvele er vanlig. Barn med påviste forandringer i hvit substans bør følges opp med risikokontroller.

Referanser:

- **Verboon-Maciolek MA et al. Human parechovirus causes encephalitis with white matter injury in neonates. Ann Neurol 2008; 64: 266-73**
- **Skram MK, et al. Severe parechovirus in Norwegian infants. Pediatr Infect Dis J. 2014; 33:1222-5.**
- **Folkehelseinstituttet: Parechovirusinfeksjon - veileder for helsepersonell. http://www.fhi.no/artikler/?id=91271**

4.19 Kongenitalt rubella syndrom

Øystein Riise og Susanne Dudman, FHI

Bakgrunn
Ikke-immune kvinner som smittes med rubella tidlig i svangerskapet kan abortere eller føde barn med kongenitalt rubellasyndrom (CRS). Etter introduksjon av rubellavaksinering er dette i dag meget sjeldent, men obs innvandrerbarn! Rubella er meldepliktig til MSIS.

Symptomer/klinikk
Kriterier for diagnosen CRS: ≥ 1 fra gruppe A og evnt. ≥ 1 fra gruppe B

- Gruppe A: Nevralt hørselstap, pigmentretinopati, katarakt, glaukom, medfødt hjertefeil
- Gruppe B: Purpura, splenomegali, mikrocefali, meningoencefalitt, forsinket utvikling, "radiolucent bone disease", ikterus første levedøgn.

Diagnostikk/utredning
Barn: Anti-rubella IgM i serum. Vedvarende anti-rubella IgG x 2 mellom 6 og 12 mnd. alder.
Påvisning av rubella-RNA i munnsekret, EDTA blod og urin. evt. fostervann.
Mor: Bekreftet rubellainfeksjon (serologi) i svangerskapet?

Behandling/oppfølging:
Symptomatisk. Tilpasset isolering fra ikke-immune pga. smittespredning 1. leveår

Referanser:

- **http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/rubella/Pages/Congenital-rubella-case-definition.aspx**

4.20 Parvovirus B 19 (erythrovirus) infeksjoner

Bakgrunn
Lav insidens av maternell parvovirusinfeksjon (anslagsvis 3 ‰ av de gravide infiseres ila svangerskapet). Liten smittefare for foster. Intrauterin fosterdød forekommer i 5-12 %.
I et britisk materiale var parvovirus årsaken til 10 % av dødfødslene i 2. trimester.

Symptomer/klinikk
Kan i sjeldne tilfeller være årsak til fødselsanemi og non-immun hydrops.

Diagnostikk/utredning
Serologi (parvo B 19 IgG og IgM). På abortert foster med non-immun hydrops kan virus evt. direkte påvises (i materiale fra fosteret, kanskje spes. i beinmarg) med PCR, ELISA eller IF.

Behandling/oppfølging
Symptomatisk.

4.21 RS-virus/retningslinjer for profylakse med palivizumab

Bakgrunn

RS-virus (RSV) er hyppigste årsak til nedre luftveisinfeksjon hos barn under 2 år. Premature barn, barn med alvorlig lungesykdom (BPD, cystisk fibrose), barn med alvorlig immunsvikt og barn med alvorlige hjertefeil har høyere risiko for komplikasjoner. "RSV sesongen" i Nord-Norge er vanligvis fra November-Mars, men kan både begynne tidligere og slutte senere.

Palivizumab (Synagis®) er et humansiert monoklonalt antistoff rettet mot F-glykoproteinet på overflaten av RSV subtype A og B. Palivizumab virker ved å binde seg til RSV og derved forhindre at viruset penetrerer vertscellen. Det er dokumentert at forebyggende behandling med palivizumab reduserer antall sykehusinnleggelser for barn i høyrisikogrupper for alvorlige RSV-infeksjoner (NNT 17), men det er ikke dokumentert redusert dødelighet.

Indikasjoner

Forebyggende behandling med Synagis® er meget kostbart og kostnad-nytteverdien er omdiskutert. Medikamentet brukes f.eks i liten grad i Australia.

Reviderte nasjonale retningslinjer for bruk av palivizumab i Norge, 2014
Asle Hirth, Ragnhild Støen, Knut Øymar

Dosering

- Synagis® finnes i ampuller på 50 og 100 mg. Inj.løsningen har en konsentrasjon på 100 mg/ml.
- Anbefalt månedlig dose er **15 mg/kg** satt i.m., fortrinnsvis anterolateralt på låret. Hvis totalt inj.volum > 1 ml (pasienten veier > 6,7 kg) fordeles dosen på to inj.steder.
- 5 doser er tilstrekkelig i de fleste tilfeller og vil vanligvis gi 6 måneders beskyttelse.
- «Offisiell» RSV sesongstart er i uke 40, men det bør tas hensyn til aktuell RSV-sesong. De to første dosene bør ikke gis med større intervall enn 30 dager.

Palivizumab kan gis uavhengig av andre vaksiner. Dersom et barn får RS-infeksjon under pågående profylakse, bør videre profylakse stoppes da det er ekstremt sjeldent med en andre RSV-infeksjon i samme sesong. I tillegg ønsker produsenten at et slikt tilfelle meldes som behandlingssvikt.

Følgende barn er aktuelle for profylaktisk behandling med palivizumab

A. Premature barn (født før 32 ukers svangerskapslengde)

- Kan vurderes hos barn i første leveår med kronisk lungesykdom/BPD definert som behov for ekstra oksygen eller ventilasjonsstøtte ved 36 ukers postmenstruell alder OG utskrivelse fra sykehus < 3 måneder før sesongstart eller i RSV-sesongen.
- Kan vurderes hos barn <2 år med kronisk lungesykdom/BPD som har behov for O2 i hjemmet.

B. Barn < 2 år med annen alvorlig kronisk sykdom

- Kan vurderes hos barn i første leveår med medfødte tilstander i luftveiene (anomalier) eller nevromuskulær sykdom der det er betydelig nedsatt evne til fjerning av luftveissekret (nedsatt hostekraft)
- Kan vurderes hos barn < 2 år som er betydelig immunsupprimert i RSV sesongen, f. eks ved beinmargstransplantasjon eller SCID.
- Kan vurderes hos barn med langtids mekanisk ventilasjon i første leveår, og i andre leveår dersom betydelig tilleggsfaktor som hjerte- eller interstitiell lungesykdom med kronisk oksygenbehov.
- Ikke rutinemessig tilbud til barn med Down syndrom, cystisk fibrose eller nevromuskulær sykdom uten annen tilleggsfaktor nevnt i annet punkt i prosedyren.

C. Barn < 2 år med hjertesykdom

- Kan vurderes hos barn i første leveår med palliativ shunt, behandingskrevende hjertesvikt eller moderat til alvorlig pulmonal hypertensjon
- Kan vurderes hos barn < 2 år med ovennevnte tilstander og tillegg av annen alvorlig kronisk sykdom som nevromuskulær sykdom, langtids mekanisk ventilasjon eller interstitiell lungesykdom (Se også pkt A og B).

Annet

Utgifter til Synagis® dekkes over blå resept ordningen etter forhåndsgodkjenning av NAV.
Gi grundig beskjed til helsestasjonen hvordan man gir Synagis®, det finnes en del informasjonsmateriell (inkl. video).

Referanser:

- **Isaacs D. Palivizumab. An example of indication creep. BMJ 2009;339:b2724**

4.22 Syfilis, kongenitt infeksjon

Bakgrunn

Agens: Treponema pallidum. Spiroket som ikke lar seg dyrke på vanlige medier.
Obs. høy forekomst av syfilis innen visse grupper av innvandrere.

Smittevei:

- Transplacentært eller blodsmitte ved kontakt med lesjon, eller smitte via fostervann og placenta som er infeksiøse hos en ubehandlet kvinne.

Risiko før transplacentær smitte

- Transplacentær smitte kan skje under hele graviditeten, større risiko desto kortere tid siden kvinnen selv ble smittet.
- Ubehandlet syfilis med primær smitte under graviditet overføres i ca 100 % av tilfeller til fosteret og medfører i ca 50 % av tilfellene intrauterin død eller for tidlig fødsel.
- Ved primær og sekundær syfilis er det 70-100 % risiko for smitte av foster, hvis mor ikke får behandling.
- Ved tertiær syfilis smittes ca 10 % av barna (hvis mor ikke får behandling), men perinatal dødelighet er ca 10 ganger høyere enn hos en frisk gravid kvinne.
- **Kvinner som tidligere har hatt syfilis og er blitt adekvat behandlet kan betraktes som smittefri, og de behøver ikke ny behandling under graviditeten**
- Hvis en gravid kvinne behandles adekvat for sin syfilis før 16. svangerskapsuke er det i praksis ingen risiko for at fosteret blir smittet. Adekvat behandling senere i graviditeten fører også til helbredelse i opptil 97 % av tilfellene.

Symptomer/klinikk

Kan være meget variert, alt fra asymptomatisk ved fødsel (60-90%) til multiorgan affeksjon (sjelden). Det er kun alvorlige tilfeller som er symptomatisk ved fødsel. Symptomene kan imidlertid komme etter uker/måneder, evt først etter flere år.

Tidlig kongenitt syfilis
(Per definisjon symptomdebut innen 2 års alder, oftest innen 3-6 måneder hvis man er smittet)

- Dødfødsel, hydrops føtalis, prematuritet
- Hudutslett (generaliserat makulopapuløst), kondylomatøse lesjoner (sjelden!)
- Nesetetthet, med hvitt, blodig eller purulent sekret
- Hepatomegali, leversvikt, ikterus
- Lymfadenopati, generalisert og uøm

- Osteokondritt og periostitt (smertefullt, kan gi såkalt ”pseudoparalyse”)
- Hemolytisk anemi, trombocytopeni
- Nevrologiske symptomer, meningitt
- Nyresvikt.

Senkomplikasjoner
- Mental retardasjon, døvhet, blindhet
- Tannmisdannelser, ben- og bruskskader, såkalt ”sadelnese.”

Diagnostikk/utredning

Helt sikker diagnose stilles ved mikroskopi fra lesjoner, lymfeknuter, navlestreng etc. Dette er imidlertid meget vanskelig og mikroskopi kan være falskt negativ. Viktigst er derfor serologi.

Vedr. serologi: Kan være positiv (= reaktiv) på uspesifikke eller spesifikke tester

Uspesifikke (non-treponemale) tester i serum
- Syfilis reagin test (RPR-Rapid Plasma Reagin).
- VDRL (Veneral Disease Research Laboratory)

Påviser reagin-antistoffer, ikke spesifikke for *T. pallidum*. Kan være positiv også ved andre infeksjoner (HIV etc.) samt autoimmune sykdommer.
Ved erkjent T. pallidum infeksjon sees titerfall etter adekvat behandling, og testene brukes derfor til monitorering av behandlingseffekt.

Spesifikke (treponemale) tester i serum
- *T. pallidum* totalantistoff (EIA/chemiluminescensmetodikk. Primærtest)
- *T. pallidum* totalantistoff (supplerende test er TPHA eller TPPA, «likeverdige» tester)
  TPHA (*T. pallidum* hemagglutinasjonstest) eller TPPA (*T. pallidum* partikkelagglutinasjonstest).

Disse spesifikke testene på totalantistoff (IgG) kan forbli vedvarende positive til tross for effektiv og adekvat behandling.
- *T. pallidum* IgM (positiv i ca. 1 år etter smitte)

Barn som skal utredes med tanke på kongenitt syfilis
- Mor har ubehandlet syfilis.
- Mor påvist syfilis under graviditet og
- Behandlet med erytromycin eller inadekvat penicillin-dose
- Behandlet < 30 dager før fødsel
- Der behandling under graviditet ikke medførte et firefoldig fall i titer av non-treponemale tester (RPR/VDRL)
- Adekvat behandlet mor, men symptomer hos barnet

I praksis gjøres følgende utredning:
- Klinisk undersøkelse (se symptomer)
- Serologi (fra venøst blod, ikke navlesnor):
  - Treponema pallidum IgM
  - Non-treponemal test (RPR/VDRL). NB! Ved prøve tatt ved fødsel må det sendes prøve fra mor tatt til samme tid, for sammenlikning av titre.
- Spinalpunksjon ved sterk mistanke: Celler, protein, TPHA/ TPPA.
- Rtg lange rørknokler: Periostitt? osteokondritt?
- Generelle blodprøver inkl. hematologisk status, leverprøver,
- Patologisk undersøkning av placenta og navlestreng (KK ansvarlig)

NB Hvis adekvat behandlet mor er det tilstrekkelig med klinisk us + serologi etter fødsel

- Positiv *T. pallidum* IgM tyder vanligvis på at barnet har syfilis (falsk pos. IgM kan forekomme).
- Maternelt overførte antistoffer (IgG) fra mor forsvinner i løpet av de første 6-12 måneder

Behandling/oppfølging

Indikasjon for behandling med penicillin er:

- Klinikk eller røntgenfunn som taler for kongenitt infeksjon
- Positiv *T. pallidum* IgM
- RPR/VDRL titer hos barnet 4 ganger høyere enn hos moren
- Spinalvæske: Enten økt protein/celler eller positiv RPR/TPPA.
- Påvisning av treponema i navlestreng/placenta med fluorescerende antistoffer.
- CDC anbefaler også behandling av helt asymptomatiske barn hvis mor har en ubehandlet syfilis (til tross for negativ utredning av barnet)

Det er akspetert å ha ha en lav terskel for behandling av mistenkte tilfeller da det er bedre å behandle noen for mange (unødvendig) enn å overse et barn med aktiv medfødt syfilis.

- **Ved patologisk cerebrospinalvæske eller når CNS affeksjon ikke kan utelukkes gis benzylpenicillin (penicillin G) i dosering 30 mg/kg x 2 i.v. i 10 dager.** 15-20 % rapporteres å få en akutt systemisk febril reaksjon (Herxheimer) med forverring av lesjoner, dette er ikke indikasjon for å skifte behandling.
- **Ved normal CSF kan man gi benzatinpenicillin 37,5 mg/kg i.m. som en engangsdose.** Benzatinpencillin (Tardocillin®) gis kun i.m. og absorberes langsomt (depot effekt).

Kontroll

- **Hvis man lar være å behandle kontrolleres barnet månedlig til serologiske prøver (RPR/VDRL) er normale (vanligvis innen 4-6 mnd.), men lav terskel for behandling hvis mistanke om at mor ikke har fått adekvat behandling.**
- Behandlede kontrolleres inkl. serologi (RPR/VDRL) ved 3-6-12 måneders alder. Ved vedvarende positive titer (selv om de er lave) vurderes ny behandling.
- Hvis barnet hadde CNS affeksjon (klinikk/spinalvæskefunn) bør det gjøres ny spinalpunksjon hver 6. måned inntil normalisering av spinalvæske. Hvis fortsatt positiv RPR er det indikasjon for ny behandling. Ved fortsatt forhøyet hvite/proteiner etter 2 år gis ny behandling på tross av evt. negativ serologi i spinalvæske.

Referanser

- **UpToDate 2017: Congenital syphilis: Evaluation, management and prevention** and **Overview of TORCH infections**
- **http://www.medscinet.se/infpreg/www.infpreg. Lues.**
- **Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell, T1.8.6 Syfilis**
- **Roberton's Textbook of Neonatology, 4th Ed., side 1070-72.**

4.23 Toxoplasmose, kongenitt infeksjon

Basert delvis på OUS-RH prosedyrer på toxoplasma infeksjon: utredning/behandling foster og nyfødte

Bakgrunn

Toxoplasma gondii er en protozoisk parasitt med **katten** som definitiv vert. Mennesket er mellomvert. I 1998 var seroprevalens hos norske kvinner på 11 %. Høyere forekomst i sør enn i nord! Man antar at 1:1000-10 000 levende fødte er smittet dvs. har en kongenitt toxoplasma infeksjon. En akutt primær infeksjon hos en gravid kvinne er vanligvis uten symptomer, men slapphet, hodepine og feber kan forekomme. Risiko for transplacentær smitte er avhengig av tidspunkt for maternell primærinfeksjon. En primær maternell infeksjon før uke 16 gir 5-15 % risiko for smitte. Risiko stiger deretter raskt utover i svangerskapet. En primær infeksjon i siste svangerskapsmåned gir 75-90 % risiko for smitte

av fosteret. Imidlertid blir det mildere affeksjon av fosteret jo senere i svangerskapet det blir smittet! Barn som er smittet tidlig (< uke 16) har derimot høy risiko for cerebral affeksjon/skade.
Det kan være vanskelig å diagnostiserer toxoplasmose i svangerskapet, følgende definisjoner brukes:
Mulig maternell infeksjon: Pos. toxoplasma IgM i 2./3. trimester (NB pos. IgM kan vedvare i 10 mnd. til flere år etter primærinfeksjon). Helst i sammenheng med pos. toxoplasma IgG med lav aviditet (< 40 %). Lav aviditet sannsynliggjør infeksjon siste 3-4 mnd. IgG-aviditet 40-50 % vurderes individuelt.
Sikker maternell infeksjon: Serokonversjon i svangerskapet av toxoplasma antistoff (neg. til pos. IgG og/eller neg. til pos. IgM).
Sikker føtal infeksjon: Amniocentese med positiv toxoplasma PCR (eller dyrkning) fra fostervann. Obs. PCR har i studier en angitt sensitivitet på 60-80 %. Ved negativ toxoplasma PCR skal barnet allikevel utredes ved mistanke om infeksjon (se under).

Klinikk/symptomer

"Klassisk" triade ved kongenitt toxoplasma infeksjon er i) hydrocefalus, ii) korioretinitt og iii) intracerebrale forkalkninger. Andre symptomer: Føtal veksthemming (FGR), mikrocefali, kramper, letargi, spisevansker, ikterus, hepatosplenomegali, trombocytopeni, meningoencefalitt, generalisert lymfadenopati, makulopapuløst utslett, unormalt økende hodeomkrets, persisterende hypotermi.
NB. De fleste (50-90 %) med kongenitt toxoplasma infeksjon er aymptomatisk; de oppfattes som friske ved fødsel og har normal ultralyd av hodet + ingen tegn på korioretinitt. De kan imidlertid utvikle korioretinitt med påfølgende synstap etter mange år (> 10-20 år) + evt. andre komplikasjoner som forsinket psykomotorisk utvikling.
Ervervet toxoplasma infeksjon er vanligvis asymptomatisk.

Utredning/diagnostikk

Utredning/funn hos mor under svangerskapet er utgangspunkt for mistanke.
Mikrobiologiske prøver ved fødsel tas i alle tilfeller der barn fødes av mødre med mulig eller sikker toxoplasma infeksjon, uavhengig av om det er påvist føtal infeksjon eller ikke.

- Placenta: En bit på sterilt glass sendes til toxoplasma-PCR
- Fostervann (hvis mulig): 10 ml på sterilt glass til toxoplasma PCR
- Navlestrengblod: 1 glass fullblod (serum, ca 5 ml) til toxoplasma serologi (IgA, IgM og IgG) og 1 glass EDTA blod (fiolett kork, ca 5 ml) til toxoplasma PCR
- Fullblod/serum fra mor ved fødsel: 5-10 ml for sammenliknende serologi (IgA, IgM og IgG)
- Hvis man får tatt prøver fra navlestrengsblod behøver man i første omgang ikke ta blodprøver av det nyfødte barnet. Men hvis pos. IgA eller IgM i navleblod skal det tas ny prøve av barnet så raskt som praktisk mulig. **Prøvene analyseres ved Mikrobiologisk avd., OUS-Rikshospitalet.**

Fortolkning:

- Parasitter påvist i fostervann og/eller navlestrengsblod (pos. PCR) bekrefter diagnosen intrauterin smitte/kongenitt toxoplasma infeksjon.
- Pos. IgM og/eller IgA i navlestrengsblod + ved kontroll i blod fra barnet bekrefter også diagnosen.
- Isolert pos. IgG kan være transplacentalt overført uten at barnet er smittet. Hvis det er sterk mistanke om smitte bør toxoplasma IgG kontrolleres etter 1-2 måneder for å vurdere om titer er stigende eller vedvarende høyt.

Supplerende diagnostikk

- Klinisk undersøkelse
- Øyelegeundersøkelse (korioretinitt?)
- UL caput evt. MR eller CT (forkalkninger?)
- Spinalpunksjon (toxoplasma PCR + celler)

Behandling/oppfølging

Føtal behandling

Ved sikker/mulig maternell infeksjon: Start raskest mulig behandling med Azitromycin. Gi 500 mg x 1 i 3 påfølgende dager (man-tirs-ons) per uke i 3 uker. Gjør amniocentese.

Ved positiv amniocentese < 16 uker: Azitromycin 500 mg x 1 i tre påfølgende dager (man-tirs-ons) per uke i 3 uker. Ved patologisk UL hjerne. Foreldre informeres om prognose og diskusjon rundt videre prognose hvis man fortsetter svangerskapet.

Ved positiv amniocentese > 16 uker: Gi alternerende kombinasjonsbehandling med P-S-F og spiramycin/azitromycin frem til fødsel.
3 uker: P-S-F

- P – Pyrimetamin (Daraprim®), tbl a 25 mg: 2 tbl første dag, deretter 1 tbl. daglig i 3 uker.
- S – Sulfadiazin pulver: 2 g første dag, deretter 1 g daglig i 3 uker.
- F – Folinsyre (Rescuvulin®): 15 mg en gang per uke i 3 uker

4 uker: Spiramycin eller azitromycin

- Spiramycin 1 g x 3 daglig i 4 uker eller Azitromycin 500 mg x 1 i 3 påfølgende dager (man-tirs-ons) per uke i 4 uker.

Neonatal behandling

Alle barn der man har påvist kongenitt infeksjon skal behandles langvarig medikamentelt for å bedre utkomme mtp syn og psykomotorisk utvikling. Dette er sjeldne infeksjoner og det anbefales at man konferer litteraturen/diskuterer med spesialist. Medikamenter må spesialbestilles.
Følgende behandling har vært anbefalt i USA/Frankrike:

- **Pyrimetamin** 1 mg/kg x 2 de første to dager (ladningsdose), 1 mg/kg x 1 de neste 6 mnd. og 1 mg/kg 3 ganger i uken (man-ons-fred) siste 6 mnd.
- **Sulfadiazin** (25-)50 mg/kg x 2 i 12 mnd.
- **Folinsyre** (Rescuvulin®): 10 mg 3 ganger i uken (man-ons-fred) i 12 mnd.

Optimal dose og behandlingstid for barn med kongenitt infeksjon er kontroversiell, men generell anbefaling er 12 måneder. Ved uttalt ukonjugert hyperbilirubinemi skal man være forsiktig med sulfadiazin (redusere dose eller seponere noen dager), men ved kongenitt toxoplasmose er sulfadiazin generelt anbefalt brukt allerede fra rett etter fødsel.

Oppfølging av smittede barn

De fleste vil forbli seropositive. Kontroll klinisk status + serologi + hematologiske prøver ved 3, 6 og 12 måneders behandling hos alle som får behandling. Avsluttende kontroll inkludert øyelege-undersøkelse 2-3 måneder etter avsluttet behandling. Ikke sjelden kan smittede barn under effektiv behandling etter hvert bli seronegative, for så å bli positive igjen etter avsluttet behandling (rebound). Et slikt rebound fenomen er i seg selv ikke indikasjon for å starte behandling igjen.

Oppfølging av barn der det ikke er påvist intrauterin smitte

Kontroll toxoplasma IgG ved 8-9 mnd alder. Hvis antistoffer ikke forsvunnet, diskuter med spesialist.

Profylakse

Gravide bør unngå kontakt med avføring fra katt, sand fra kattens boks og arbeid i hager der katter holder til. De bør også unngå å spise dårlig kokt/rått kjøtt.
Evt. fraråde sydenturer for gravide som er toxoplasmose-serologi negative?

Referanser

- **Rikshospitalets prosedyrer på toxoplasma infeksjon: utredning/behandling foster og nyfødte.**
- **www.uptodateonline.com - Overview of TORCH infections**
- **McAuley JB. Toxoplasmosis in children. Pediatr Infect Dis J 2008; 27: 161-2. Review**

- **Kieffer F et al. Risk factors for retinochorioditis during first 2 years of life in infants with treated congenital toxoplasmosis. Pediatr Infect Dis J 2008; 27: 27-32.**
- **Remington, JS, McLeod, R, Thulliez, P, Desmonts, G. Toxoplasmosis. In: Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant, 6th ed, Remington, JS, Klein, JO, Wilson, CB, Baker, CJ (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia 2006. p.947.**

4.24 Anbefalinger om BCG og rotavirusvaksine

Tuberkulose

I mange land i verden hvor forekomsten av tuberkulose er høy gis BCG vaksine til alle barn i nyfødtperioden. BGG vaksinen er vist å beskytte mot alvorlige former for tuberkulose i småbarnsalderen. FHI har fra høsten 2014 anbefalt at BCG vaksine til barn født av foreldre fra land hvor det er høy forekomst av tuberkulose skal gis rundt 6 ukers alder.
Følgende barn anbefaler vi at BCG vaksineres:

- Innvandrerbarn som fødes i Norge av foreldre fra land hvor det er høy forekomst av Tuberkulose. Se www.fhi.no for liste over hvilke land det gjelder.

Rotavirus

Vaksinen Rotarix® er godkjent for premature barn med gestasjonsalder (GA) minst 27 uker dersom barnet er klinisk stabilt, tåler enteral ernæring, og det ikke foreligger kontraindikasjon mot vaksinasjon. I utgangspunktet bør premature barn få rotavirusvaksine som anbefalt, også de som er inneliggende på sykehus ved anbefalt alder for vaksinasjon. Anbefalinger:

- Rotavirusvaksine skal tilbys alle barn født fra og med 27 ukers gestasjonsalder.
- **Første dose rotavirusvaksine skal gis mellom 6- og 12-ukers kronologisk alder så fremt barnet tåler enteral ernæring. Første dose skal ikke gis etter alder 12 uker + 0 dager.**
- Andre dose skal gis senest 16 uker + 0 dager. Minste anbefalt intervall mellom dosene er 28 dager.
- Det er ikke nødvendig med andre smittevernrutiner enn alminnelig håndhygiene ved stell av barn som har fått rotavirusvaksine.
- Premature barn født ≤ 28 ukers gestasjonsalder som fortsatt er innlagte på sykehus eller har kjent apnétendens bør overvåkes i 24 timer etter vaksinasjon.

For

Navnelapp

ber vi om at Helsestasjonen følger opp/gir følgende vaksiner:

□ Hepatitt B vaksine (Engerix B "SKB" - 0,5 ml)

Batchnr.:……dato:……

□ Fått første dose på barsel/Nyfødt Intensiv (mor med smitteførende hepatitt B)
Vi anbefaler at neste dose gis ved 4-ukers alder, og at barnet deretter følger vanlig vaksinasjonsprogram.

□ BCG vaksine
Vi anbefaler at BCG vaksinen settes av helsesøster ved alder 6 uker
(evt. noe senere hvis barnet først utskrevet fra Nyfødt Intensiv etter 6 ukers alder).

□ Rotavirusvaksine (Rotarix ”GSK”, oral applikator, 1,5 ml)

Batchnr.:……dato:……

Batchnr.:……dato:……

□ Fått første dose vaksine på Nyfødt Intensiv
□ Fått andre dose vaksine på Nyfødt Intensiv

5 LUNGE OG RESPIRASJON

5.1 KONVENSJONELL RESPIRATORBEHANDLING 91
5.2 HØYFREKVENSVENTILERING 99
5.3 INHALERT NO-BEHANDLING 106
5.4 PRAKTISK BRUKSANVISNING INOMAX 108
5.5 CPAP 109
5.6 NASAL OVERTRYKKSVENTILASJON (NIPPV) OG BI-LEVEL CPAP (NBIPAP) 110
5.7 NASAL HIGH FLOW TERAPI (NHFT) 112
5.8 OKSYGEN BEHANDLING PÅ NESEBRILLE KATETER ("LOW FLOW") 114
5.9 INSURE (INTUBASJON-SURFACTANT-EKSTUBASJON) 114
5.10 SURFACTANTBEHANDLING 115
5.11 DIFFERENSIALDIAGNOSER NEONATALE LUNGESYKDOMMER 116
5.12 APNE HOS PREMATURE BARN 117
5.13 BRONKOPULMONAL DYSPLASI (BPD) 119
5.14 MÅLOMRÅDE OKSYGENMETNING (SpO_2) FOR PREMATURE BARN (< 32 UKER) 125
5.15 MEKONIUMASPIRASJONSSYNDROM 126
5.16 PERSISTERENDE PULMONAL HYPERTENSJON HOS NYFØDTE 127
5.17 KONGENITT DIAFRAGMAHERNIE 131
5.18 LUFTLEKKASJE SYNDROMER (PNEUMOTHORAKS, PIE, PNEUMOPERICARD) 132
5.19 LUNGEBLØDNING/HEMORRAGISK LUNGEØDEM 133
5.20 HJEMMEBEHANDLING MED O_2 134

5.1 Konvensjonell respiratorbehandling

PI Kaaresen, C Klingenberg

Bakgrunn

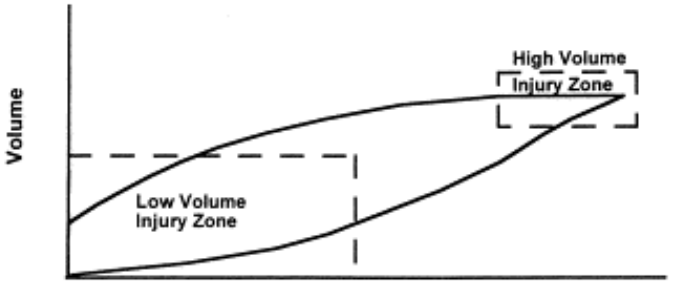
Her beskrives avdelingens strategi for respiratorbehandling av premature med RDS. Strategien må modifiseres ved andre sykdomstilstander (se under respektive kapitler). Spesielt viktig er at de foreslåtte innstillingene ikke gjelder hos lungefriske som respiratorbehandles av andre årsaker (for eksempel postoperativt). Diskusjonen av ulike respirator-modi gjelder likevel generelt.

Samtidig som respiratorbehandling er livreddende for premature kan den i seg selv gjøre skade (også kalt **VILI - ventilator induced lung injury**) og være en medvirkende årsak til utvikling av BPD. Respiratorbehandling kan skade lungene og evt. indirekte andre organer via følgende mekanismer:

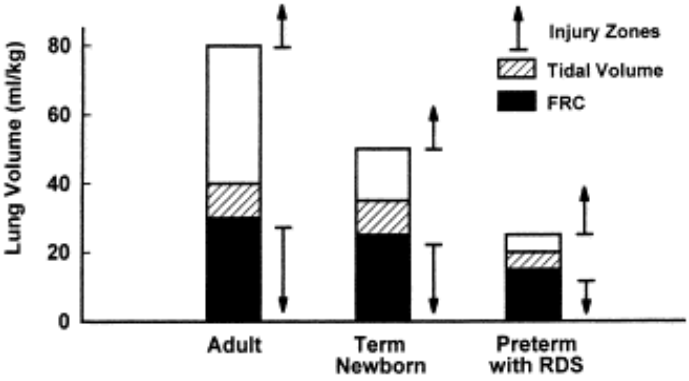
- **Atelektotraume**: De små luftveier har en tendens til å kollapse, særlig ved RDS med surfaktantmangel hos premature. Den sykliske kollaps/åpning av de små luftveier induserer lungeskade og frisetting av cytokiner (også kalt **Biotraume)** som kan påvirke også andre organer.
- **Volutraume**: Overdistensjon av luftveiene, særlig umodne alveoler/sakkulærer pga. for store tidalvolum (og ikke høye trykk i seg selv) skader lungen.
- **Atelektotraume + Volutraume**: Det er en synergistisk negativ effekt av volutraume og atelektotraume; dvs. kombinasjonen syklisk kollaps og overstrekking av luftveiene er spesielt skadelig, og omvendt reduserer rekruttering av lungen skaden forårsaket av volutraume.
- **Oksygen**: Høy FiO_2 (spesielt > 60 %) er toksisk for lungene (via bl.a. frie radikaler). Det er også data som tyder på at høye oksygenverdier (SpO_2 > 95 %) i blod hos barn som får oksygentilskudd kanskje er skadelig for lungene.

For å unngå VILI må en derfor både unngå kollaps og overdistensjon av lungene. Hovedstrategien kan derfor formuleres slik: Man må åpne opp lungene, holde dem åpne og unngå overdistensjon. Dette vil også minimere O_2-behovet.

Figuren under illustrerer high/low volume injury zones og at spesielt premature er utsatt for begge pga de små volumene i denne pasientgruppen;



This frame shows a pressure -volume curve and indicates the low volume and high volume injury zone.

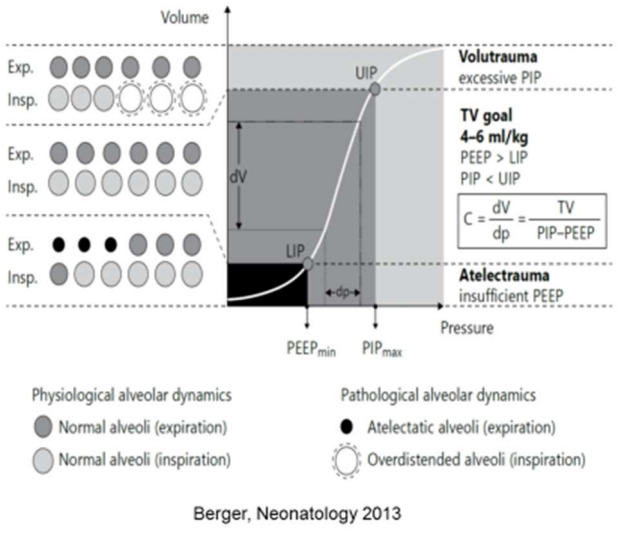


This frame shows lung volumes for a normal adult, a term newborn and a preterm with RDS, given in ml/kg.
The low and high volume injury zones are indicated by arrows. The preterm lung is susceptible to injury with ventilation because of the small volume/kg between the two injury zones.

Metoder for å redusere VILI

Atelektotraume: Lungen må åpnes opp/rekrutteres og forhindre at den klapper sammen i ekspirasjonen. Til dette brukes PEEP som må være høyere enn "closing pressure". En for høy PEEP vil imidlertid kunne forårsake hemodynamisk instabilitet og evt. øke risikoen for volutraume. Å bestemme "riktig" PEEP er vanskelig og må baseres på klinisk vurdering og skjønn. Generelt: Starte med PEEP på 5 cm H_2O. En må så bruke klinikk (inndragninger), rtg thorax og spesielt oksygenbehov for å titrere seg frem til "riktig" PEEP. Grafisk lungemekanikk (trykk-volum-kurver = PV-kurver) kan også være til hjelp. Hvis det er svært flatt platå på PV-kurven kan det tale for overdistensjon.
Ved nedsatt luftholdighet og høyt oksygenbehov (> 40 %) økes PEEP gradvis til 8 cm H_2O.
Ved behov for enda høyere PEEP, bør man som regel gå over til HFV.
Husk: Når lungen er rekruttert (oppklaring på rtg thorax og O_2-behov< 30 %) bør PEEP reduseres gradvis ned til 5-6 cm H_2O igjen. Ellers risikerer man å bli liggende for høyt på PV-kurven og det blir fare for overdistensjon. I tillegg til bruk av PEEP vil surfactant bidra til å rekruttere lungen.

Volutraumer: I dyremodeller er det gjentatte ganger vist at store tidalvolum (VT) gir lungeskade. En stor amerikansk studie hos voksne med ARDS viste også at lavere VT er gunstig, idet mortaliteten falt med 22% ved VT på 6 ml/kg sammenliknet med behandling med 12 ml/kg. Metaanalyser viser også mindre lungeskade/død ved bruk av tidalvolum-styrt respiratorbehandling. På bakgrunn av dette anbefaler også europeiske retningslinjer for behandling av RDS at man bruker tidal volum styrt ventilasjon. Passende VT for ekstremt premature er trolig 4-5 ml/kg, mens de aller minste premature (< 750-800 g) ofte trenger 5-6 ml/kg pga at flow sensor utgjør relativt større andel av deadspace hos de aller minste barna. Barn som utvikler BPD trenger også høyere VT (6- 8 ml/kg, av og til opp mot 10 ml/kg) pga økt deadspace sekundært til dilatasjon av luftveier.
For lave VT (< 4 ml/kg) er antagelig ugunstig idet det fører til hyperkapni, hypoksi og økt "Work of breathing".
Vær også klar over at ved utbredte atelektaser vil "fysiologiske" VT kunne overekspandere de åpne lungeavsnittene og forårsake lungeskade noe som understreker betydningen av både å begrense VT og rekruttere lungen (med "adekvat" PEEP).



Berger, Neonatology 2013

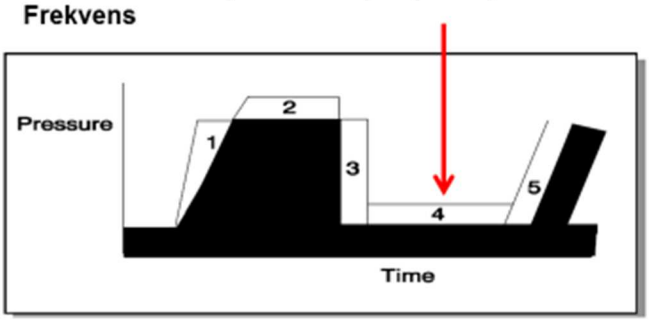
Permissive hyperkapni: Tidligere antok man at mulige fordeler ved permissive hyperkapni skyldtes en mer skånsom ventilasjon. Data fra dyreforsøk har antydet at CO_2 i seg selv kan ha en beskyttende effekt på lungen. En stor studie fra Tyskland (PHELBI-studie) viste imidlertid ingen fordeler ved å benytte en ventilasjonsstrategi med permissiv hyperkapni hos ELBW barn, snarere heller en non-signifikant trend mot mere BPD, høyere dødelighet og mere hjerneblødning ved bruk av permissiv hyperkapni. En sekundæranalyse av SUPPORT-studien har også vist økt sykelighet assosiert med høyere pCO2 verdier. En «aktiv» tilnærming med å tillate ekstra høye PCO_2 verdier under respiratorbehandling synes derfor ikke indisert.

Oksygenering: Både for mye og for lite oksygen er ugunstig. For barn med behov for ekstra oksygen-tilførslel bør oksygentilførsel som medfører SpO_2 > 95 % unngås da slike verdier er assosiert med økt risiko for ROP. SpO_2 < 90 % er imidlertid også assosiert med økt dødelighet i store studier som har prøvd å undersøke «riktige» SpO_2 verdier. **I tråd med dette anbefaler vi et ønsket målområde for SpO_2 på 90-94 %.**

Hva bestemmer oksygenering?

Luftveistrykket (MAP) påvirkes av

1. **Stigetid (rise time)/flow**
2. **Topptrykk (peak inflating pressure - PIP)**
3. **Inflasjonstiden (Ti)**
4. **Positivt endeekspiratorisk trykk (PEEP) +++**
5. **Frekvens**



Generelt bestemmes oksygeneringen av MAP (mean airways pressure).
MAP påvirkes av PEEP, inflasjonstid (Ti), PIP (topptrykk), stigetid og frekvens. For å bedre oksygeneringen må MAP økes, fortinnsvis ved økt PEEP da dette er den faktoren som i størst grad påvirker MAP.

Hva bestemmer ventilasjon (CO_2-utlufting)?

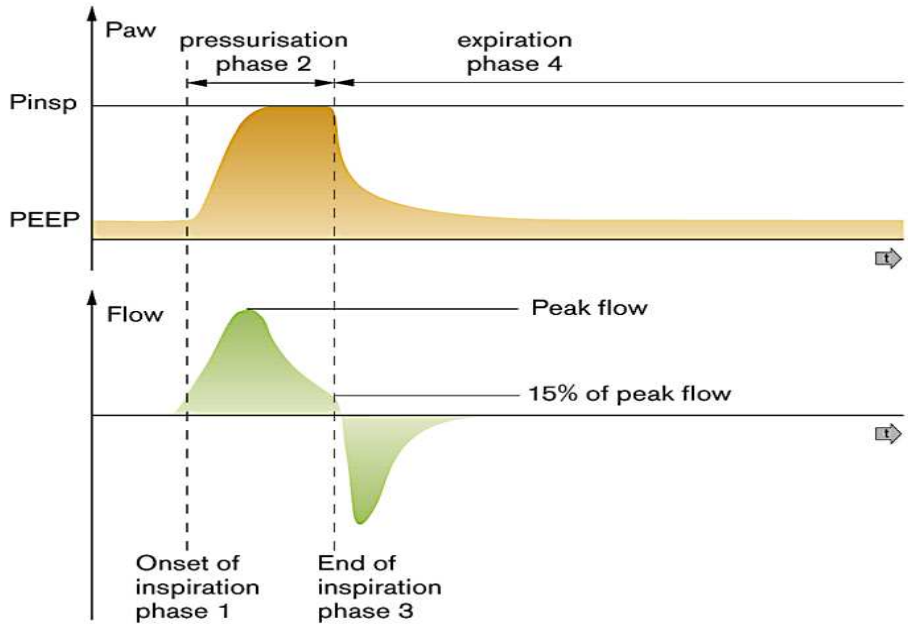
Ventilasjonen bestemmes av MV (minuttvolumet). Ved konvensjonell respiratorbehandling er dette bestemt av frekvens x tidalvolum (vanlige verdier for å oppnå "normale" CO_2-verdier er ofte rundt 0,25 (0,20-0,40) L/kg/min. **TIPS**: MV bør noteres når man tar blodgass. Man kan så styre respiratorbehandlingen for å oppnå et ønskelig MV, og dermed redusere avhengigheten av transkutane/blodgass-verdier.

Respiratorbehandling/ulike respiratormodi på Dräger Babylog VN500 (primær respirator brukt på UNN siden april 2013)

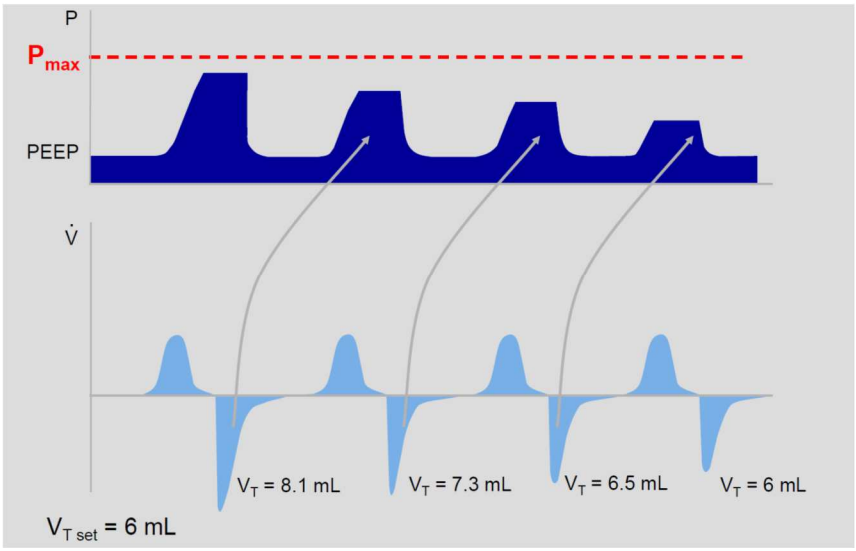
Med den teknologiske utviklingen er en rekke ulike respiratormodi blitt tilgjengelig og nomenklaturen kan til dels være forvirrende. Vi bruker trykkstyrt (pressure controlled-PC) respirator i forskjellige triggede modi; assist-control (PC-AC), trykkstøtte (PC-PSV) og enkelte ganger synchronized intermmittent mandatory ventilation (PC-SIMV). I tillegg kombinerer vi som hovedregel dette med en ”volume-oriented ventilasjon”. På Dräger Babylog VN500 betyr det at vi kombinerer PC-AC, PC-PSV eller PC-SIMV med volumgaranti (VG).

PC-AC (også kalt PC-SIPPV) gir støtte på hvert pust barnet tar. Man stiller en back-up frekvens som er en minimum frekvens som respiratoren skal gi (ved apne eller insuffisient trigging), men barnet bestemmer selv frekvensen så lenge den er høyere enn back-up-frekvensen. Inflasjonstiden (Ti) må innstilles og respiratoren gir den innstilt Ti uavhengig pasientens spontane inspirasjonstid. Dersom den innstilte Ti er for lang, kan barnet komme i utakt med respirator, vil starte ekspirasjonen mens respiratoren fortsatt blåser luft inn (inflasjon). Dette er ugunstig. Man kan observere dette på flowkurven ved at man ser begynnende ekspirasjon før respiratoren er ferdig med med selve inflasjonen. Hvis man observere dette på flowkurven bør Ti reduseres.

PC-PSV er i praksis veldig lik PC-AC, bortsett fra at inflasjonen avsluttes når flow er falt til 15 % av peak flow under inflasjon. Dette betyr at når pasientens lunger er nærmest helt fylt går respiratoren over til ekspirasjon. Dette kalles også «flow-cycling» eller synkronsiert/trigget ekspirasjon. Ti bestemmes således av pasientens spontane Ti (som avhenger av luftveismotstand og compliance). Den innstilte Ti er kun en øvre grenseverdi. Den spontane Ti kan avleses når respiratoren er i PSV-modus. Vi bruker alltid som «deafult» en innstilling på respiratoren som gir en automatisk tilpasning for tubelekkasje (automatic leak compensation). Dette gjør at PSV med flow cycling kan fungere med opptil 70-80 % lekkasje, iflg Dräger. Figuren under illustrerer prinsippet der inflasjonen kuttes ved fall av flow til 15 % av peak flow. Resultatet blir en bedre synkronisering mellom pasient og respirator. Av og til ser man imidlertid at barn som ventileres i PSV-modus har veldig kort avlest spontan Ti (< 0,20-25 s) og evt. samtidig puster fort. I slike tilfeller kan man forsøke å justere opp stigetid fra ”default 0,11 s til f.eks 0,15-0,18 s .



PC-SIMV fungerer slik at man stiller en frekvens, Ti, PEEP og PIP. Respiratoren gir ikke flere inflasjoner per minutt enn den innstilte frekvensen, men forsøker å tilpasse denne frekvensen til pasientens egne triggede pust. Respiratoren gir ingen støtte til pasientens spontane pust utover den innstilte respiratorfrekvensen. Det betyr at ved en innstilt frekvens på 30/min mens pasienten puster med en spontanfrekvens på 60/min så vil 30 av pasientens spontane pust bli støttet av respiratoren og 30 pust forblir uten noen støtte bortsett fra PEEP. Hvis man bruker PC-SIMV med lavt innstilte frekvenser (f.eks 20/min) kan dette medføre økt WOB for pasienten da en stor andel av pasientens egne pust blir uten støtte. Dette anses av mange som ugunstig. Bruker man PC-SIMV med høyere frekvenser (f.eks 55/min) blir PC-SIMV ikke så veldig forskjellig fra PC-AC



Volumgaranti: Ønsket tidalvolum (VT) stilles inn. Respiratorens mikroprosessor regner automatisk ut hvilket PIP som må til for å nå det satte tidalvolumet (figur). Man velger også et topptrykk (PIP), men dette fungerer som en grenseverdi, dvs. maks. PIP man vil tillate (Pmax). Oppnås ikke ønsket VT innenfor valgte innstillingene, vil "low VT"-alarmen gå og man må vurdere å øke PIP (se nedenfor). Fordelen med VG er at PIP justeres automatisk ned og man unngår for store VT og risiko for overdistensjon ved rask bedring i compliance. VT som respiratoren faktisk gir vil svinge rundt det satte VT pga. den gradvise kompensasjonen og variasjoner i pasientens egenrespirasjon (foregående pust som brukes for å justere PIP). VG er et fremskritt dersom man tror at volumer har betydning for VILI, men dette er fortsatt en trykk-kontrollert respiratormodus.

På Dräger Babylog VN500 er det lagt inn to funksjoner som kompenserer for evt tubelekkasje:

- Automatic leak adaption: Denne var også tilgjengelig på Dräger Babylog 8000+ og er «standard», dvs kan ikke velges bort.
- Automatic leak compensation: Dette er en ny funksjon på Dräger Babylog VN500 som man kan velge å bruke eller ikke. Vi har valgt å bruke denne som vår «deafult» setting».

Volumgaranti fungere noe forskjellig avhengig av om man har benytter automatic leak compensation eller ikke.

- **Hvis man ikke benytter automatic leak compensation** er det barnets ekspiratoriske VT (VTe) som benyttes av respiratoren til å regne ut hvor mye trykk (PIP) som skal gis for å nå det satte tidalvolumet (VTset). Årsaken til at man benytter VTe er at dette er mindre avhengig av tubelekkasje enn det inspiratoriske tidalvolumet (VTi). Dette skal fungere greit med tubelekkasje opp mot 40%. Ved større tubelekkasje vil VTe underestimere det tidalvolumet som faktisk når lungen og VG-modus vil ikke fungere optimalt.
- **Hvis man benytter automatic leak compensation** vil respiratoren benytte en egen sofistikert algoritme til å beregne tidalvolumet (VT), basert både på VTi og VTe. Dette gir et enda mer nøyaktig mål på lungens tidalvolum enn hvis man ikke benytter leak compensation, selv om det naturligvis aldri kan bli 100% korrekt. Man må imidlertid være klar over at hvis man benytter automatic leak compensation vil også grafikken på skjermbildet til respirratoren være basert på beregnede verdier og ikke på målte volum. Det medfører at man ikke kan se grad av lekkasje på selve grafikken, men man kan lese av verdien på displayet. Videre må man være klar over at alarmgresner for lavt minuttvolum (MVe) fortsatt er beregnet på frekvens x målt ekspiratorisk VT (VTe), mens det på grafikken på skjermen angis et beregnet MV. Ved tubelekkasje vil (beregnet) MV være høyere enn det målte MVe.

Bakgrunn for avdelingens valg av respirator-modus:

- Pasientrigget, synkronisert ventilasjon, muligjort ved hjelp av følsomme flowsensorer plassert på Y-stykket, er i dag standard på de fleste nyfødtavdelinger. Det er ingen store studier som viser at dette gir bedre langtidsresultater enn non-trigget ventilasjon, men intuitivt og ut i fra klinisk erfaring virker det mere behagelig for pasienten og gir mindre behov for sedasjon for å unngå asynkroni.
- Det er holdepunkter for at tidalvolumstyrt ventilasjon (VG) strategi gir mindre hypokapni og mindre lungeskade og hjerneskade enn ren trykkstyrt ventilasjon(Cochrane review 2017), og dette anbefales også brukt i de nyeste europiske retningslinjer for respiratorbehandling av RDS.
- Hos små premature utgjør tuben den største motstanden ved respiratorbehandling. Det synes derfor logisk at støtte på hvert pust reduserer "work of breathing" (WOB) noe som også er vist i korttidsstudier. Dette er teoretisk gunstig spesielt hos de minste.

Basert på ovenstående betraktninger er avdelingens **standard respirator-modus**:

De første levedøgn PC-AC + VG

Etter dette kan man vurdere å fortsette med **PC-AC+VG** eller evt overgang til **PC-PSV + VG**.
En teoretisk fordel med PC-PSV+VG er at noen barn kan føle at det er mere «komfortabelt» at de selv styrer når de skal gå over til ekspirasjon, dvs styrer hele inflasjonstiden.
Kun unntaksvis nyttes PC-SIMV, som imidlertid kan være greit å bruke hos større barn (større tuber) uten alvorlig lungesykdom (for eksempel postoperativt, etter asfyksier, hjertebarn).

Praktisk initial respirator-innstilling (se også ref 8 og 10):

Premature: PC-AC + VG:
Følgende innstillinger kan brukes som et utgangspunkt:
Ti 0,25-0,30 s
Backup-frekvens: 60, trappes raskt ned til 50-40 og evt. 30
VG: 4-5 ml/kg (5 ml/kg hos barn med vekt < 750 g)
PEEP: 5 cm H_2O
PIP 20-25 cm H_2O (Pmax settes 15-20 % over trykkbehovet ved adekvat TV)
Trigger-sensitivitet: lavest innstilt (default).

Terminbarn: PC-AC + VG: Følgende innstillinger kan brukes som et utgangspunkt:
Ti 0,35-0,40 s
Backup-frekvens: 45
VG: 4-5 ml/kg
PEEP: 5 cm H_2O
PIP 20-25 cm H_2O (Pmax settes 15-20 % over trykkbehovet ved adekvat TV)
Trigger-sensitivitet: lavest innstilt (default).

PC-PSV + VG:
Samme innstillinger som PC-AC, bortsett fra Ti (som her er en øvre grenseverdi) og settes til 0,4 s (<1000 gram) eller 0,6 s (>1000 gram/BPD).

PC-SIMV + VG:
Som for A/C, men den innstilte frekvensen er altså den frekvensen som blir gitt uavhengig pasientens egenrespirasjon. Ofte aktuelt med lavere frekvenser (30-40) spesielt ved større barn og lungefriske.

Videre forløp:

Tidalvolumet justeres for å holde et MV (vanligvis rundt 0,25 L/kg/min) som gir PCO_2 5-7 kPa i første leveuke, etter det kan man akseptere noe høyere verdier PCO_2-verdier. Vanlige endringer av VTset er 0,3 - 0,5 ml/kg om gangen. Unngå $PaCO_2$ < 4,5 kPa. PIP-grensen (Pmax) justeres i forhold til endringer i lungestatus og det reelle PIP-behovet for å oppnå ønsket VT. Pmax settes ca 5 cm H_2O over antatt behov. Viktig å justere ned Pmax ved bedring av lungefunksjonen.

Ved **oksygeneringsproblemer** økes PEEP opptil 8 cm H_2O, jfr. over.

Back-up-frekvensen senkes etter hvert ned mot 30-40/min og når barnet er stabilt/avvenning begynt. Dette gjør det mulig for barnet å ha et visst (fysiologisk) periodisk respirasjonsmønster uten at respiratoren øyeblikkelig slår inn med et back-up inflasjoner.

Spesielle problemer:

Takypne (vedvarende > 80/min)
Noen barn puster imidlertid fort spesielt i starten før de "roer ned":
Mulige årsaker - tiltak:

- Barnet er hypoksisk/lungene er tette. Barnet vil forkorte ekspirasjonstiden for å øke FRC og utvikler takypne. Som regel er også spontan Ti kort (< 0,2 sek)
  Tiltak: Øke PEEP gradvis opp mot 8 cm H_2O.

- Barnet puster fort, men med normale blodgasser. Dette kan skyldes at WOB er høyt fordi VTset er for lav, og barnet kompenserer med å puste raskt.
  Tiltak: Vurder å øke VTset, særlig hvis dette er satt relativt lavt.

- Barnet puster fort i PSV-modus og har kort spontan inflasjons tid (Ti), men normale blodgasser.
  Tiltak: Man kan forsøke å forlenge Ti ved å øke stigetiden fra 0,11 s til 0,15-0,18 s. Alternativt gå over til PC-AC.

- Takypne kan også skyldes "andre" forhold som at barnet er for varmt, har smerter eller er agitert av andre årsaker (støy, uro?). Noen barn har en tendens til spontan hyperventilasjon, spesielt i intial-fasen.
  Tiltak: Korrigere underliggende årsak (for eksempel temp.), evt. lett sedering med morfin. Vurder PC-PSV + VG.

Barnet er hypo-/hyperventilert
Tiltak: Justere VTset. Økes ved CO_2-retensjon (vurder om det også er behov for å øke PEEP, særlig ved samtidig høyt O_2-behov). Ved tendens til hyperventilasjon reduseres VTset.
HUSK: Så lenge barnet puster raskere enn back-up-frekvensen har det ingen hensikt å redusere frekvensen for å heve CO_2.

Kort inflasjonstid under PC- PSV
Den spontane inflasjonsstiden hos barn med RDS ligger oftest mellom 0,25-0,3 sekunder. Enkelte ganger ser man at den spontane Ti er svært kort (<0,2 s). Dersom lungene er åpne, oksygen-behovet er lavt og satt TV nås greit, aksepterer man den korte Ti. Kort Ti kan også være tegn på at lungene er for dårlig rekruttert og da er løsningen å øke PEEP. I enkelte tilfeller, for eksempel ved allerede høy PEEP og kort Ti og vansker med å oppnå satt VT kan man vurdere en periode med PC-AC.

Tubelekkasje
Ved bruk av automatic leak compensation angis det at respiratoren kan korrigere for tubelekkasje opptil 50-80%. Hvis barnet er ustabilt respiratorisk og det er konstant høy tubelekkasje bør man imildertid vurder å skifte til større tube. Evt. tar man bort VG og bruker «vanlig» trykkstyrt ventilasjon, som i noen tilfeller «løser problemer». Ved stor og sterkt svingende tubelekkasje kan dette være stillingsavhengig eller i enkelte tilfeller skyldes at barnet er i utakt med respiratoren, for eksempel ved auto-trigging. Korriger underliggende årsak. Sjekk også at ikke tuben står veldig høyt!

Low VT-alarm
Dette skyldes at VTset ikke nås med de grenser som er gitt for PIP, Ti og flow. Sjekk at det ikke er veldig høy lekkasje. Hvis dette ikke er tilfelle skyldes alarmen oftest at lungene er blitt stivere, og det er behov for økt trykk. Det riktige tiltaket er å øke PIP-grensen (Pmax). Dessuten MÅ man kartlegge årsaken til endringen - ofte aktuelt med rtg thorax for å bedømme endringer i luftholdigheten eller om tube er sklidd ned i høyre hovedbronkus (lytt på lungene, er det sidelik respirasjonslyd?). Tiltakene kan variere med avdekkede årsaker: for eksempel gi surfactant på ny, øke PEEP ved tettere lunger, justere tubeposisjon, lukke PDA osv.

Auto-trigging
Enkelte ganger er barn og respirator i utakt, ofte er det variabel tube-lekkasje og takypne. Dette kan skyldes auto-trigging (respiratoren trigger uten at pasienten drar pusten) - studer flow-bølgene og pasientens thorax-bevegelser. Enhver luftbevegelse over flow-sensor vil oppfattes som en trigger til inspirasjon. Vann i slanger (eller ekspirasjons-blokk) kan utløse slik luft-bevegelse og kan føre til auto-trigging. Tubelekkasje kan også være årsak. Vi har imildertid lite problemer med auto-trigging.
Tiltak: Fjerne vann i slanger, redusere tubelekkasje, i enkelte tilfeller redusere trigger-sensitivitet. Det siste betyr å **øke** den innstilte trigger-sensitiviteten for eksempel fra 1,0 til 2-3.

Akutt forverring/hypoksi under respiratorbehandling - DOPE?

Engelsk: DOPE (Dislocated tube, Obstruction, Pneumothorax, Equipment failure)?
Tenk på:

Ekstubering (aksidentell) eller tube sklidd ned for dypt?

- Ved ekstubering: Store volum inn (over flowsensor), ingen volum tilbake. Kan dels vurderes på volumkurven, men volumkurven er «manipulert» når man bruker «automatic leak compensation». Hvis tvil og man har tid, sjekk ekshalert CO2. Alvorlig problem: «When in doubt pull it out».

Obstruksjon/tett tube?

- Går det kun små tidalvolum inn og ut?

Pneumothorax?

- Sideforskjell i respirasjonslyd? Transilluminasjon? Nedsatt sirkulasjon (trykkpneumothorax)?

Utstyrsvikt?

- Frakoblinger ved fukter, ved trykkmåler, Y-stykket etc. Respiratoren vil ikke gi det innstilte trykket. Kan vurderes på trykkkurven. Andre tekniske problemer med respiratoren?

Avvenning fra respirator

Reduser back-up-frekvensen ned til 20-30 etter hvert som lungene blir bedre (overføre mer av WOB til barnet selv) og man ser for seg en ekstubering. Start caffein (hvis ikke allerede gjort).
En av de store fordelene med VG er at avvenningen ofte skjer "automatisk" dersom man sørger for at VT er satt i den nedre del av normal-området (rundt 4 ml/kg – høyere for barn med BPD) og tillater $PaCO_2$ å stige opp på 6-7-tallet med pH< 7,40. Barnets egenrespirasjon øker og PIP reduseres da automatisk. Dersom avvenningen ikke skjer som forventet til tross for bedret lungefunksjon kan man redusere VT med 0,5 ml/kg såfremt blodgassene forblir tilfredsstillende og WOB ikke synes å øke. Dersom O_2-behovet er stort (øker) når PIP-faller som ledd i avvenningen, bør man øke PEEP for å kompensere for fallet i MAP.
Når PIP stort sette ligger < 12-15 cm H_2O og FiO_2 < 0,35 og det ikke er apnoe-tendens, kan barnet ekstuberes. Enkelte barn svinger mer i PIP (12-20 cm H_2O), men klarer seg uten eller minimalt med oksygen og har relativt klare lunger. Disse bør også vurderes ift ekstubasjon.
Før ekstubasjon gjøres en «test» på om barnet holder metningen + hvordan barnets respiratoriske «drive» er etter at man skrur over til endotrakeal tube CPAP.

Spesielle problemer ved avvenning

Noen barn utvikler gradvis en BPD når de ligger på respirator, avvenning går ikke automatisk. Dersom man lar disse bli liggende med relativt lave VT, "gror" de ofte igjen. Disse barna trenger ofte høyere VT pga økt dead-space og også som regel lengre Ti på opptil 0,6 s pga økt luftveismotstand.

Nyttig litteratur/referanser:

- **Klingenberg C, Wheeler KI, Davis PG, Morley CJ. A practical guide to neonatal Volume Guarantee ventilation. J Perinatology, 2011; 31: 575-85.**
- **Klingenberg C, Wheeler KI, McCallion N, Morley CJ, Davis PG. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in the neonate. Cochrane Database Syst Rev. 2017 (submitted).**
- **Nassabeh-Montazami S, Abubakar KM, Keszler M. The impact of instrumental dead-space in volume-targeted ventilation of the extremely low birth weight (ELBW) infant. Pediatr Pulmonol. 2009; 44: 128-33.**
- **Keszler M, Nassabeh-Montazami S, Abubakar K. Evolution of tidal volume requirement during the first 3 weeks of life in infants <800 g ventilated with Volume Guarantee. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2009; 94: F279-82.**
- **Kamlin CO, Davis PG, Morley CJ. Predicting successful extubation of very low birthweight infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2006; 91: F180–F183. *Praktisk nyttig paper om dette temaet.***
- **Thome UH et al. Permissive hypercapnia in extremely low birthweight infants (PHELBI): a randomised controlled multicentre tria. Lancet Respir Med. 2015; 3: 534-43.**
- **Sweet DG, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants—2016 update. Neonatology. 2017;111:107-125.**

5.2 Høyfrekvensventilering

PI Kaaresen, C Klingenberg, A Leknessund

Bakgrunn

Ved høyfrekvensventilasjon (HFV) ventileres barnet med tidalvolum som er mindre, lik eller kun litt større enn fysiologisk dødvolum (2,0-2,5 ml/kg). Tidalvolumer ved HFV (VThf) leveres med høye frekvenser 5-15 Hz (1 Hz = 60/min). Fysiologien ved HFV er komplisert. En oppsummering av lungefysiologi og gassutveksling ved HFV finnes i referanse 1 og 9.

Oksygeneringen **bestemmes av lungevolumet, primært bestemt av mean airway pressure (MAP).**

- Dette betyr at justering av MAP er den viktigste måten å bedre/endre oksygenering.

Ventilasjonen (CO_2 utluftingen) **bestemmes av: Amplityde (delta P), frekvens (Hz), og til dels ratio inspirasjonstid/ekspirasjonstid (I:E-ratio).**

- Amplityde: Dette er et mål på kraft på oscillasjonene (delta P), som igjen styrer VThf.
- Frekvens: Økning av frekvens gir relativt sett en større reduksjon i VThf og medfører derfor en reduksjon av utlufting. Reduksjon i frekvens gir økt utlufting (dette forholdet mellom frekvens og CO_2 utlufting er derfor motsatt av konvensjonell ventilasjon).
- Ratio I:E: En ratio på 1:1 gir større utlufting enn 1:2(-3) ratio. Det er vanligvis anbefalt å bruke ratio 1:2 (svarende til 33% inspirasjonstid). 1:1 ratio øker risiko for «airtrapping» grunnet kortere tid til aktiv ekspirasjon. Imidlertid vil man oppnå mere «power» ved å bruke 1:1 ratio, slik at hvis man har problemer med å oppnå ønsket amplityde kan det være en fordel å gå over til 1:1 ratio.

Merk 1: Effekt av oscillasjon vil videre være avhengig av størrelse på pasient (jo lenger luftvei jo høyere amplityde nødvendig), størrelse på tube (amplitydetap gjennom tube) og compliance i utstyr/slangesett.

Merk 2: På Dräger Babylog VN500 kan man kombinere HFV med VG. Det betyr at VThf holdes konstant på tross av evt. endringer i frekvensen. Det er da amplityden som automatisk justeres kontinuerlig basert på ekshalert VThf og delta P. **OBS: Hvis man bruker HFV + VG vil nå en økning av frekvensen føre til økt utlufting (redusert CO_2), motsatt av slik det er ved HFV uten VG. Det er videre meget viktig at det ikke er stor tubelekkasjoe hvis man skal bruke HFV + VG.**

Respiratorer

Det foreligger ingen klinisk sammenliknende studier mellom ulike HFV-respiratorer, men det er kun studier der Sensormedics er benyttet som har vist positive effekter sammenliknet med konvensjonell behandling. Vi bruker i dag primært Dräger Babylog VN500 og (sjelden) Sensormedics 3100B til HFV-behandling. Hos premature barn med RDS er Dräger Babylog VN500 alltid førstevalg.
Hos fullbårne/større barn og tilstander med stor risiko for air-trapping vil fortsatt Dräger Babylog VN500 være førstevalg, men hvis det er vanskelig å få effektiv behandling vurderer man å bruke Sensormedics da den kanskje er mer ”potent” og har en «aktiv ekspirasjon».

Er HFV nyttig?

De fleste studier vedrørende elektiv HFV behandling er gjort på premature med homogen lungesykdom (RDS). På tross av lovende dyreeksperimentelle studier har de kliniske studiene vært motstridende. Cochrane analysen fra 2015 antyder muligens litt lavere forekomst av BPD ved bruk av HFV versus konvensjonell respirator, men usikre funn pga sprikende resultater/heterogenitet. På den annen side er det muligens noe økt forekomst av luftlekkasje ved bruk av HFV. Det er ingen andre større fordeler/ulemper identifisert på kort eller lengre sikt. HFV synes trygt og nyttig i trenede hender. Det er imidlertid etter vår mening per i dag fortsatt ikke grunnlag for å anbefale elektiv bruk av HFV hos premature (fremfor vanlig konvensjonell respirator).

Bruken av HFV som «rescue» behandling ved ulike tilstander er også dårlig dokumentert, uten noen større randomiserte studier hos premature og fullbårne. Det foreligger derimot en rekke observasjons-

studier, noen mindre randomiserte studier, samt en stor klinisk erfaring som tyder på at HFV kan være livreddende i vanskelige situasjoner. Indikasjonen for HFV hos oss er derfor som «tidlig rescue» hos pasienter der konvensjonell respiratorbehandling er vanskelig eller ikke gir tilfredsstillende resultat.

Generelle momenter

- Frekvens: Mer effektiv oscillasjon jo lavere frekvens man bruker, men trolig mere skånspmt for lungene med høye frekvenser. På premature ønskes frekvenser fra 10-15 Hz for mest mulig skånsom ventilasjon/minimere amplityde-påvirkning på terminalt luftvei(alveole-)nivå. Ved svært stive lunger reduseres frekvens ned mot 5 Hz. Se ellers figur under for vurdering rundt type lungesykdom og valg av frekvens (Pillow J, Drager HFOV-manual 2016).
- MAP ved HFV vil, dersom behov for å rekruttere opp lunger (rescue-behandling), ofte settes 2-4 cm over det MAP man hadde på konvensjonell respirator (forsiktighet ved MAS). MAP ved HFV settes likt eller lavere enn MAP ved konvensjonell respirator ved luftlekkasje eller lungehypoplasi.

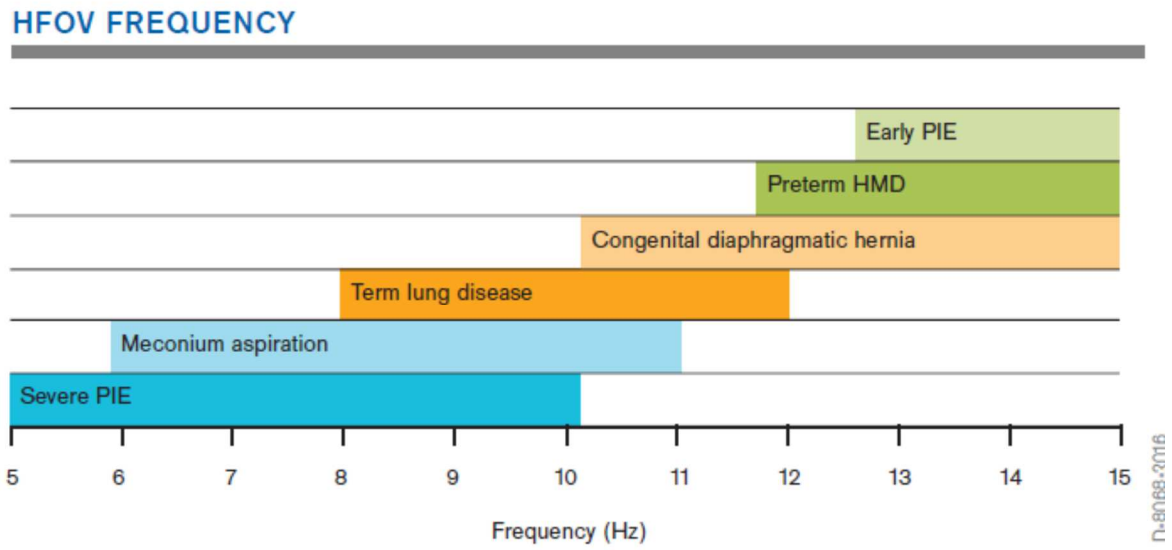


Figure 12-1: Suggested HFOV frequency ranges for common neonatal conditions.

Ventilatorspesifikke momenter

Dräger Babylog VN500

Fordeler:

- Samme slangesett som konvensjonell respirator
- Kan bruke volumgaranti og gir mål på DCO_2
- Kan koble direkte mellom konvensjonell og HFV

Volumgaranti (VG)

- Det er vist godt samsvar mellom VThf og pCO_2.
- Tidlig i forløpet ved RDS hos premature vil VThf verdier rundt 1,6-2,0 ml/kg ofte gi normale pCO_2 verdier. Senere i forløpet må det justeres individuelt. Vurder ut fra pCO_2/$tcpCO_2$

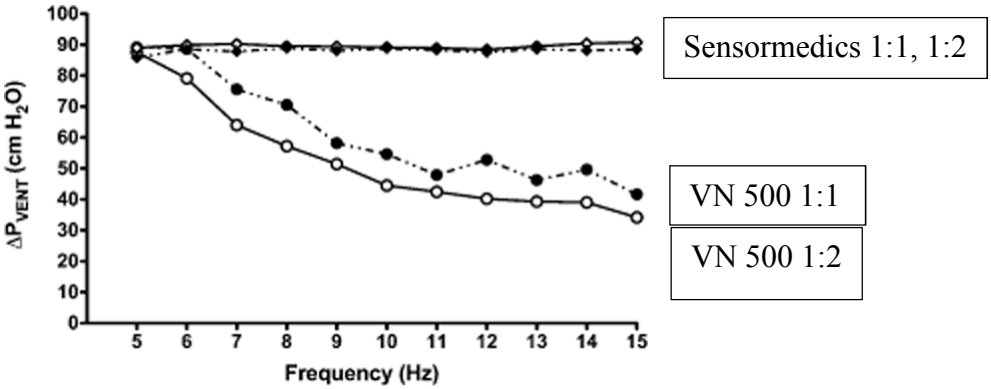
DCO_2 = VThf ^{2} x frekvens

- Markør på alveolær ventilasjon som kan avleses på respiartoren. Gir en indikasjon på grad av ventilasjon og kanskje bedre enn visuell bedømmelse av hvor mye barnet «rister». Typisk mål på DCO_2 vil være 40-80 ml/kg, men man må huske at den «riktige» DCO_2verdien vil være individuell for hver pasient og kan variere fra 40 ml/kg til verdier langt over 80 ml/kg.

- **Fall i DCO_2 indikerer redusert compliance/økt motstand (sykere lunger, slimplugger) eller luftlekkasje (VThf faller). Man må også tenke på aksidentell ekstubasjon.**
- **Økende DCO_2 kan indikere bedring i compliance.**
- Estimat av CO_2 utlufting skjer ved trykksensor, altså utenfor pasient (ved konvensjonell respirator +VG er VG mer lik det som skjer på alveolenivå).
- DCO_2 verdi er kun relevant å monitorere hvis man bruker HFV uten volumgaranti (VG). Ved bruk av VG vil DCO_2 være på konstant nivå (definisjonsmessig), men man kan da se på endringer i amplityde over tid med tanke på om det er bedring eller forverring.

Potensielle ulemper

- Ikke like kraftig som Sensormedics
- Oppnådd amplityde er avhengig av frekvens og I:E ratio (Jubal et al; Dräger VN500's oscillatory performance has a frequency-dependent threshold)



Dette er ikke en klinisk studie, men indikerer at man ved økende frekvens får et tap av amplityde mulig å generere via VN500 sammenlignet med Sensormedics. IE ratio på 1:1 gir høyere amplitude ved en gitt frekvens enn 1:2. Dette passer med klinisk erfaring ved bruk av VN500.

Sensormedics

Fordeler:

- Effektiv
- Gode prestasjoner med amplityde range 10-100, MAP range 3-45 cm H_2O

Ulemper:

- Stivt slangesett.
- Noe mer utfordrende «knottologi».
- Ikke mulig å koble rett tilbake på konvensjonell respirator.

Indikasjoner for bruk av HFV

Primærbehandling av premature

Vi vil på UNN vanligvis starte med konvensjonell respiratorbehandling, men det er sentra som bruker HFV som primærbehandling med gode resultater.

Alvorlig RDS hos premature (Rescue-behandling)

Indikasjoner kan være: FiO_2 > 0,40-0,50 på tross av surfactant og «optimalisert» konvensjonell behandling med PEEP 7-8 cm H_2O. Nedsatt luftholdighet ved rtg thorax samt behov for høye trykk (PIP > 25 cm H_2O) for å oppnå ønskede tidalvolumer forsterker indikasjonen. Ved mistanke om lungehypoplasi (PPROM) bør man starte tidlig. I tillegg må man da også være forberedt på pulmonal hypertensjon og derfor ha NO gass klart/oppkoblet.

Mekoniumaspirasjons syndrom (MAS)
Komplisert tilstand karakterisert med atelektaser + obstruksjon (VQ mismatch/intrapulmonal shunting). Indikasjon for høye MAP trykk. Imidlertid ofte PPHN (sekundært til acidose) med hø/ve shunting over ductus → ikke sikkert man får vesentlig effekt av høy MAP. Det er risiko for overdistensjon og påfølgende sirkulatorisk påvirkning. HFV i startfasen er derfor noe omstridt. Noen mener en bør vente til etter 48 timer da lungesykdommen har et mer homogent preg pga. pneumonitten. Vi har gode erfaringer med å starte tidlig. FiO_2 > 0,50-0,60 på tross av surfactant og utbredte lungeforandringer. Ofte foreligger PPHN og kombinasjonen HFV og NO-gass er ofte gunstig/nødvendig.

Persisterende luftlekkasje (pneumothorax, PIE)
Når det er behov for middeltrykk (MAP) > 10-12 cm H_2O, særlig ved PIE.

Respirasjonssvikt av andre årsaker
Ved oksygenerings- eller ventilasjonsproblemer uansett årsak, antydningsvis PaO_2 < 6,7 kPa og/eller $PaCO_2$ > 8.5 kPa med FiO_2>0,80 på tross av optimal konvensjonell behandling og/eller OI* >20-25. Ved PPHN med lite uttalt parenkym-forandringer på rtg thoraks og tegn til ekstrapulmonal shunting (ductus/foramen ovale) starter en ofte først med NO (obs. utelukk hjertefeil). Forsiktighet ved obstruktiv lungesykdom (etablert BPD, RS-virus infeksjon) pga risiko for air-trapping, dog er det også rapport god effekt ved RS-virus-infeksjoner.

Relative kontraindikasjoner mot HFV
Pasienter som er hypotensive enten som følge av hypovolemi eller dårlig myokardfunksjon tolererer oftest HFV dårlig og kan bli svært ustabile. Vurder kardiovaskulær status: ekkokardiografi, perifer sirkulasjon (kapillær refill), laktat, urinproduksjon og blodtrykk før oppstart. Korriger hypovolemi og/eller start pressor om nødvendig. Spesielt aktuelt hos pasienter med sepsis, MAS, PPHN.

Før oppstart HFV
- **Transkutane pO_2/pCO_2 og SpO_2 skal alltid etableres først**.
- **NAK/perifer arteriekran** for kontinuerlig BT og blodgasser er sterkt ønskelig. Dersom dette ikke er mulig følges BT med non-invasiv måling, hyppig i starten (5-10 min), senere sjeldnere utfra klinikken.
- **Et sentralt venekateter** (navlevenekateter over diafragmanivå) er ønskelig for å kunne gi pressor og evt. måle CVP.
- **Vurder tubestørrelsen**, jo større tube, jo større effekt. Ved stor lekkasje fra tuben under konvensjonell behandling, bør tuben som regel skiftes.
- **Lukket sugesystem**. Sug godt i tuben/trakea før oppstart.

Prinsipper for oppstart av HFV (uavhengig respiratortype)
Strategien og settingene avhenger av diagnosen.

Primærbehandling av RDS hos premature (ikke rutine)
Strategi vil være **skånsom ventilasjon**. Start med MAP 6-8, frekvens 12-15 Hz, I:E ratio 1:2, amplityde som gir pCO2 rundt 6 kPa. Ved bruk av HFV+VG foreslås start på 1,6-1,8 ml/kg.

Homogene lungesykdommer (RDS, pneumoni, hvite lunger annen årsak):
Hovedstrategien er å åpne atelektatiske terminale luftveier/alveoler og holde dem åpne ved hjelp av høy MAP; såkalt volumrekrutterende strategi. Kun en slik strategi er dokumentert effektiv ved RDS.
- **Frekvensen** settes til 10 Hz (opp mot 15 Hz hos de minste).
- **FiO_2** som ved konvensjonell behandling
- **MAP (PEEP)** settes 3-4 cm H_2O over MAP-trykket som ble brukt ved konvensjonell behandling. **Hvis SpO_2 faller**: Øk MAP i 1-2 cm H_2O intervaller inntil SpO_2 stiger og stabiliseres, deretter som ved stabil SpO_2. De fleste responderer på en MAP økning på 5 cm H_2O i forhold til ved

konvensjonell respirator. Dersom en ikke får noen effekt på SpO_2 ved å øke MAP-trykket 6 cm H_2O, bør en skifte tilbake til konvensjonell respirator igjen. Revurder diagnosen, vurder den kardiovaskulære situasjon (volum/pressor?), vurder NO-gass evt. i kombinasjon med HFV og forsøk evt. igjen.

SpO_2 er stabil (men lav): Fortsett å øke MAP 1 cm H_2O ad gangen hvert 5-15 min inntil SpO2 begynner å stige. FiO_2 reduseres gradvis ved SpO_2-verdier 91-93%. Fortsett samme prosedyre inntil en ikke lenger får en bedring i oksygeneringen. Dersom forbedringen i oksygenering stopper opp, skal en ikke øke ytterligere, men sjekke lungevolumet (rtg thorax). Dersom pasienten blir ustabil med økende oksygenbehov, stigende CO_2, eller BT-problemer, kan dette være tegn på hyperinflasjon og MAP reduseres med 1-2 cm H_2O. Når FiO_2 faller ned til 0,3-0,4 (ved MAP i nivåene 10-15 cm H_2O) har en oftest oppnådd normalt lungevolum. En kan da ofte redusere MAP med 1-2 cm H_2O uten å miste noe lungevolum. Ved høye MAP (>18-20 cm H_2O) begynner en å redusere MAP forsiktig når FiO_2 <0,6, ellers er risikoen for hyperinflasjon stor.

Hvis SpO_2 stiger: Reduser først FiO_2 gradvis ned mot 0,6-0,3 avhengig av MAP-trykket man bruker. Deretter nedtrapping av MAP.

- Sjekk rtg thoraks etter 1-2 timer for å bedømme lungevolumet. Ved et optimalt lungevolum skal diafragma stå ved Th8-9, lungene vise bedret luftholdighet, men uten tegn til hyperinflasjon.
- Amplityden økes til barnet rister tydelig og/eller pCO_2 begynner å falle. Se på DCO_2, jmf innledning og at VThf ligger rundt 1,6-2,2 ml/kg. Obs. ved bedret compliance/lungevolum får man mer effekt av oscillasjonene og amplityden må reduseres - viktig for å unngå hyperventilasjon! I en studie fant man at en endring i amplityden på 3 cm H_2O førte til en median endring i pCO_2 på 1 kPa (men med store variasjoner) og at 95% av endringene skjedde ila 30 minutter. **Det anbefales å vurdere å bytte over til HFV + VG etter 30-60 min. Sett da maks amplityde 15-20 % over det man har titrert seg fram til av akseptabel amplityde for å ha en akspetabel PCO2. Bruk av HFV+VG gir mere stabile pCO2 verdier (erfaring fra mange steder som bruker HFV + VG).**

Persisterende luftlekkasje

Her er hovedstrategien å bruke **lavest mulig trykk** for å holde akseptable blodgasser. En forsiktig/lett lungekollaps aksepteres. Diafragmanivå rundt Th8

- Forsiktig bruk av MAP, start lik/under nivå ved konvensjonell respirator
- Høy frekvens 10-15 (premature) Hz
- I:E ratio 1:2-3 (Endring fra 1:2-1:3 vil redusere tid med høyest trykk og kan redusere lekkasje)
- MAP så lav som mulig så lenge FiO2 0,7-0,8. Forsøk å redusere til luftlekkasje stopper, konservere 1-2 døgn så rekruttere opp igjen forsiktig til akseptabel FiO2 <0,4 (Se avsnitt Avvenning fra HFV.
- Aksepter SpO_2 ned mot 88%/PaO_2 ned mot 6 kPa
- Lav amplitude, aksepter høy pCO_2 opp mot 8-9 kPa så lenge pH>7,25.

Mekoniumaspirasjon

Ved MAS er det ofte gunstig å bruke noe lavere frekvenser enn ved homogene lungesykdommer:
Ved tendens til air-trapping, inhomogent bilde:

- Frekvens 5-8 Hz
- MAP lik MAP ved konvensjonell
- Amplityde slik at ungen rister godt

Ved mer diffust ARDS-liknende bilde:

- Frekvens 6-10 Hz
- MAP 2-4 cm H_2O over konvensjonell
- Amplityde slik at ungen rister godt

Lungehypoplasi (Potter, langvarig prematur vannavgang)

Disse pasientene har lite lungevev ut fra kroppsstørrelse, og derfor lite rekrutterbart lungevev. Stor fare for lungeskade, skånsom ventilasjon:

- Frekvens 10-15 Hz

- MAP lik konvensjonell MAP, økes til maks 14-15 cm H_2O, høyere dersom samtidig RDS. Øk i 1 cm H_2O-intervaller inntil SpO_2 begynner å stige. Behold dette trykket, reduser FiO_2 gradvis, deretter vanlig avvenning
- Minste amplityde som gir normal pCO_2, unngå acidose som forverrer evt PPHN, vurder tillegg av NO gass (se egen prosedyre)

Diafragmahernie
I utgangspunktet skal disse barna transporteres til Trondheim eller Oslo (se egen prosedyre). Kun i en situasjon der barnet vurderes **ikke-transportabelt** er det aktuelt med HFV/NO.
- Frekvens 10 Hz
- MAP lik eller 1-2 cm H_2O over konvensjonell (avhenger av den kontralaterale lunge som skal ha normal inflasjonsgrad). Unngå aggressiv rekruttering, jfr. lungehypoplasi over. Bruk MAP trykk 14-16 cm H_2O, ikke over 20 H_2O.
- Amplityde som gir tydelig risting og akseptabel pCO_2

Monitorering ved HFV

Rtg thoraks.
I praksis beste måte å kontrollere lungevolumet og spesielt om det er tendens til hyperinflasjon. Diafragma skal som hovedregel stå ved Th 8-9 (høyre mcl). Hyperklare lunger, avflatet diafragmakuppel, lite hjerte sammen med diafragmagrenser lavere enn Th 9, tyder på hyperinflaterte lunger og MAP-trykket må senkes. Ved lungehypoplasi gjelder ikke disse grensene og man må utvise skjønn, se på oksygenbehovet.
Vær spesielt oppmerksom på sammenhengen mellom lungevolum og PaO_2: Oksygeneringen bedres ved økende lungevolum opptil normalt volum. Ved økende volum utover dette blir lungene hyperinflaterte og **PaO_2 vil falle** (og pCO_2 kan stige). I en slik situasjon skal MAP-trykket **senkes** og ikke økes. Det siste vil øke hyperinflasjonen og ytterligere forverre PaO_2.

Ved «tette» lunger, utbredte infiltrater (atelektaser) og oksygeneringsproblemer, må man øke MAP-trykket ytterligere, selv om lungegrensene er ved Th9. Når optimalt lungevolum er oppnådd, kan en ofte redusere MAP 1-2 cm H_2O uten å tape noe lungevolum.
Oksygenbehovet gir også en pekepinn: $FiO_2 < 0,3$ indikerer et tilfredsstillende lungevolum.
Dersom lungene virker hyperinflaterte på tross av at MAP-trykket er redusert kan det foreligge air-trapping. Frekvensen senkes. Samtidig må som regel amplityden også reduseres for å unngå hyperventilasjon (større tidalvolum).

Hyppig rtg thoraks er indisert i starten. Spesielt viktig ved oksygenerings-problemer og når en er usikker på om dette skyldes atelektatiske eller hyperinflaterte lunger. Ta f.eks rtg 1-2 og 6 timer etter oppstart, deretter hver 12-24 time. Dette må avpasses klinikken. Ved raske/store endringer av amplityde/MAP, må en være liberal med rtg thoraks.

Blodtrykk
Vær spesielt oppmerksom på blodtrykksfall (særlig hos pasienter som i utgangspunktet var hypovolemisk) som følge av økt intratorakalt trykk og dermed kompromittert venøs return og nedsatt cardiac output (CO). Asfyktiske pasienter (myokarddepresjon) får også oftere BT-problemer. Hyperinflaterte lunger kan gi BT-fall. Kardial dekompensasjon er særlig beskrevet hos septiske pasienter. **Redusert CO kan gi oksygeneringsproblemer** og tiltaket er å gi volum/pressor framfor øking av MAP. Økt hjertefrekvens, forlenget kapillær refill tid, redusert urinmengde og evt. økende CVP styrker behandlingsindikasjonen. Vedr. volum/pressor, se avsnitt om Hypotensjon-hypoperfusjon

Avvenning fra HFV

Homogene lungesykdommer (RDS)
Når et optimalt lungevolum er oppnådd (rtg thoraks Th 8-9) og FiO_2 er redusert til 0,3-0,4 kan nedtrapping begynne. Ved svært høye trykk rundt 18-20 eller høyere reduserer man vekselvis på trykket og FiO_2 når man kommer ned i FiO_2 på ca 0,6. Vær imidlertid oppmerksom på at ettersom mere av lungen åpnes og compliance bedres, kan en få et økende lungevolum med samme trykk ("silent recruitment"). Hvis en ikke oppdager dette vil lungene bli hyperinflatert og oksygeneringen forverres.
Nedtrappingen foregår ved å redusere MAP 1 cm H_2O ad gangen med 2-4 timers intervaller. Av og til raskere, spesielt ved rask bedring av lungesykdommen må man holde tritt for å unngå hyperinflasjon (da kan man ikke gå og legge seg og sove). Går man for raskt fram vil lungen kollabere, oksygen-behovet stiger og MAP-trykket må økes, ofte til samme nivå eller litt over det en hadde da avtrappingen begynte.
Dersom man er i tvil om oppståtte problemer skyldes hyperinflasjon/kollabering må man sjekke med rtg thorax. Man kan evt. forsøke å redusere MAP med 3-4 cm H_2O: Dersom SpO_2 stiger tyder dette på at hyperinflasjon var årsaken til problemet, fallende SpO_2 tyder på at MAP-trykket skal økes.
Når MAP-trykket er nede i 7-8 cm H_2O og FiO_2 under 0,3 kan man vurdere ekstubasjon. Dette vil avhenge av egenrespirasjonen. Enkelte ganger bør man avvenne via konvensjonell respirator. Vær oppmerksom på at når en kommer ned i lave trykk kan **slimproblemer** oppstå og det kan da lønne seg å gå over til AC med VG framfor stadig suging.

Luftlekkasje/inhomogene lungesykdommer
Her prioriteres trykkreduksjoner på bekostning av FiO_2. Når FiO_2 er redusert til 0,7-0.8, starter man reduksjon av MAP. Oppretthold normal/lavt lungevolum (Th 7-8). Når luftlekkasjen har vært borte i 48 timer kan man bruke framgangsmåte som ved RDS.
MAS får også et mer homogent preg etter 48 timer og man bruker samme strategi som ved RDS.

Spesielle problemer ved HFV (Jfr. også sykepleier-prosedyre)

- **Volumgaranti:** Obs ved mye tubelekkasje! Tidalvolum måles på ekspirasjonsside og ved mye lekkasje vil det kunne gi hypokapni. Ved urolig pasient, mye slim og/eller pasienten presser mot vil man kunne oppleve at maskinen stadig jobber seg opp i maks amplityde i kortere eller lengre perioder og det blir et mer uklart bilde ventilasjonsmessig. **Slå av VG i disse situasjonene.** Obs husk å redusere maks amplityde, styr etter pCO_2. Husk å kalibrere flow sensor 1x/døgn.
- **Pneumothorax:** Vær spesielt oppmerksom på at en **pneumothorax** kan arte seg annerledes ved HFV. Pga den meget effektive CO_2-utluftningen får man ofte ikke så plutselig og rask stigning som under konvensjonell behandling. Videre er **auskultasjon verdiløs** ved HFV. **Fiberlyset** er spesielt nyttig i en slik situasjon. Ved usikkerhet ta rtg thorax, men kun dersom barnet ikke fremstår som kritisk dårlig. Da må man prioritere drenasje/thorakocentese.
- **Suging**. Små slimmengder i tuben kan få store utslag pga reduksjon av oscillasjonene. Mindre risting og stigende CO_2 og fallende amplityde er kliniske tegn og indiserer suging (obs hyperinflasjon kan gi samme bilde). Bruk kortest mulig tid på sugingen. **Unngå suging hvis det ikke er klar indikasjon.**
- **Frakobling:** Dette skal unngås unntatt for helt nødvendige prosedyrer. Årsaken er at en raskt vil få et sammenfall av alveolene og forverring i tilstanden. **Max frakoplingstid er 30 sekunder.** Ved behov for å auskultere pasienten (ductus) kan en slå av oscillasjonene, men holde pasienten tilkoblet (altså på tube-CPAP). Dersom pasienten blir dårligere etter frakopling øker en MAP noen minutter for å rekruttere kollaberte lungeavsnitt. Dette er sterkt å foretrekke framfor bagging/øke FiO_2.
- **Sjekk vannstand i fukter.** Alltid maksimal vannstand i Fisher& Paykel-fuktere, ellers mister man mye av effekten i fukteren.
- **Vann i slangene.** Et generelt problem ved HFV og kan påvirke effekten av oscillasjonene. En skal derfor ha fall på slangene (fra pasienten) og følge godt med og få tømt slangene raskt.

- **Surfactant**. Settes gjennom lukket system uten å kople fra. Ofte må amplityden evt. også MAP kortvarig økes (plugging) for deretter å senkes, avhengig av effekten.
- **Sedasjon**: Ofte ikke nødvendig. Endel egenrespirasjon kan være en fordel. Ved mye uro og/eller egenrespirasjon som interferer sterkt med oscilleringen bør barnet sederes eller i uttalte tilfeller relakseres. Morfin kan brukes i vanlige doser (0,1 - 0,2 mg/kg). Evt. midazolam-infusjon (se egen prosedyre). Evt. Norcuron® (0,1 mg/kg), og da i kombinasjon med sedering.

Referanser:

1. **Slutsky AS, et al. Ventilation with Small Tidal Volumes. NEJM 2002; 347:630-1.**
2. **Johnson AH, et al. High-Frequency Oscillatory Ventilation for the Prevention of Chronic Lung Disease of Prematurity NEJM 2002; 347: 633-42.**
3. **Courtney SE, et al. High-Frequency Oscillatory Ventilation versus Conventional Mechanical Ventilation for Very-Low-Birth-Weight Infants. NEJM 2002;3 47:643-52.**
4. **Henderson-Smart DJ, et al. High frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for infants with severe pulmonary dysfunction born at or near term. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3.**
5. **Morgan C, et al. Effect of changes in oscillatory amplitude on $PaCO_2$ and PaO_2 during high frequency oscillatory ventilation Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2000; 82: F237-F242.**
6. **Iscan B, et al. Impact of volume guarantee on high-frequency oscillatory ventilation in preterm infants: a randomized crossover clinical trial. Neonatology 2015; 108(4):277–282**
7. **Cools F, et al. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 3. Art. No.: CD000104.**
8. **Jubal J, et al. Dräger VN500's oscillatory performance has a frequency-dependent threshold. J Paediatr Child Health 2014:55:27-31**
9. **Pillow J. Dräger VN500 HFOV-manual 2016 (meget nyttig lite hefte).**

5.3 Inhalert NO-behandling

PI Kaaresen, C Klingenberg

En rekke randomiserte studier har vist at behandling med nitrogenoksyd-gass (NO-gass) reduserer behovet for ECMO med ca. 1/3 hos fullbårne/nær fullbårne (≥34 uker) med PPHN og/eller alvorlig respirasjonssvikt (NNT 5,3). NO-gass-behandling har ingen dokumentert effekt på overlevelse, men studiene er i hovedsak utført i USA med en helt annen utbredelse av ECMO enn i Norge. For en oversikt og metaanalyse av de ulike studiene, se Cochrane. Det er ikke funnet holdepunkter for uønskede langtidsbivirkninger. Det er ikke vist at NO-gass har noen effekt på forløpet hos pasienter med diafragma-hernie. Ca. 50% av pasientene med PPHN/respirasjonssvikt synes å respondere på NO-gass, bedømt utfra bedret oksygenering (øktning i PaO_2 og reduksjon i OI) innen 30-60 minutter.

Det er ikke dokumentert noen effekt av NO brukt som rescue-behandling hos kritisk syke premature med PPHN, men dette skyldes nok mest manglende studier da det i enkelt tilfeller er premature svært sye barn som åpenbart responderer på NO. Det er motstridende resultater vedrørerende effekten på BPD-utvikling. Muligens har tidlig bruk av NO en effekt på BPD og langtidsutkomme hos lettere syke premature, men dette er basert kun på en studie. Se ref 2 og 3 for mer detaljert oversikt.

Indikasjoner

GA ≥ 34 uker:

1. Respirasjonssvikt med OI >15 (ikke et absolutt krav at det skal være påvist PPHN)
2. PPHN med påvist hø-ve-shunt over duktus/foramen ovale. Ved hypotensjon og høyre ventrikkeldysfunksjon har NO vært rapport å være nyttig, men studier mangler.

GA< 34 uker

Kan forsøkes på vital indikasjon og/eller hvis man ekkokardiografisk påviser PPHN hos et prematurt barn. PPHN ses ikke sjelden hos barn født etter langvarig vannavgang/mistanke om lungehypoplasi.

Dosering

GA ≥ 34 uker: Det startes med 20 ppm, som reduseres raskt (når shunten er opphevet) til 10 ppm, deretter gradvis reduksjon under ekkokardiografisk overvåkning. Det er sannsynligvis sjelden indikasjon for høyere doser.

GA < 34 uker: Startdose 10 ppm som ved effekt reduseres raskt til 5 ppm og deretter gradvis reduseres.

Rebound-effekt

Det er rapport akutte forverrelser i forbindelse med seponering av NO-behandlingen. En bør derfor trappe seg meget langsomt ned fra 5 til 1 ppm før seponering. Lett forverring etter seponering behandles med økt oksygen i 30 minutter, evt. påny NO ved vedvarende problemer. Ved mer akutte rebound-fenomener gjeninnsettes NO i doser på 10-20 ppm. Sildenafil har også vært rapportert nyttig i denne forbindelse.

Kombinasjonsbehandling:

Ved utbredte lungeforandringer bør NO-gass gies i kombinasjon med høyfrekvensventilasjon. Det er mulig at kombinasjon med sildenafil kan få en plass for å øke effekten av NO - foreløpig ikke etablert.

Toksisitet:

- Høy NO_2: NO reagerer med O_2 i inspirasjonsgassen og danner NO_2 som er toksisk.
  NO_2 monitoreres kontinuerlig og bør holdes under 3 %, definitivt under 5 %.
  Overstiges disse grensene må NO eller O_2-tilførselen reduseres.
- Høy methemoglobin: NO reagerer med Hb og danner methemoglobin. Mengden methemoglobin måles i starten hver 8. time (man får verdien på blodgassanalysen), senere 1-2 ganger i døgnet.
  Methemoglobin skal ikke overstige 5 %.

Begge disse problemene er sjeldne

Praktisk fremgangsmåte Nyfødt Intensiv, UNN:

NO gies med INOmax (se under) og kan brukes på alle våre respiratorer, CPAP og nHFT.

Sykepleierne er ansvarlig for oppkobling av NO-utstyret, men bakvaktene skal også kjenne prosedyren. Se bruksanvisning under, manual for INOmax-systemet og sykepleierprosedyrer.

Referanser

- **Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T, Altit G. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017; CD000509**
- **Soll RF. Inhaled nitric oxide in the neonate. J Perinatol. 2009;29 Suppl 2:S63-7. Review.**
- **Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017; CD 000399**

5.4 Praktisk bruksanvisning INOmax

I Dahl Andersen, M Pettersen, EA Hansen, C Klingenberg

Medisinsk teknisk utvalg på Nyfødt Intensiv har laget en god "INOmax Bruker- og vedlikeholdshåndbok", inkl. bilder for slangesett tilpasset respiratorer, CPAP og nHFT.

Vi har to INOmax maskiner i avdelingen. Hver torsdag startes begge maskinene opp og man går gjennom oppstartsprosedyre. Ansvar for dette er lagt til oppgavene for vaktleder.
Vi kan derfor og skal alltid bruke kaldstart ved behov for NO-behandling. Det går mye raskere enn full oppstartsprosedyre.

NOEN VIKTIGE MOMENTER OM GASSFLASKER OG KOBLINGER (SE OGSÅ BRUKSANVISNING SOM LIGGER I MASKINEN):

- Vognen skal være lastet med to gassflasker.
- Begge manometrene skal være montert på flaskene.
- Kun den ene gassflasken skal være tilkoblet maskinen.
- Den andre flasken skal være full.
- Kabelen til INO blenderen skal alltid være tilkoblet.
- Kabelen til den infrarøde koblingen skal alltid være tilkoblet.

«KALDSTART»
For å kunne bruke «kaldstart» må maskinene ha gjennomført oppstartprosedyre hver uke. Sjekk at dette er utført! Det kan også utføres om det har vært gjennomført oppstartprosedyre siste 14 dager.

1. Sett maskinen i strøm og koble oksygentilførselsslangen til vegguttak.
2. Slå på maskinen og selvtesten starter automatisk («IKARIA»). Vent til den er utført.
3. Åpne sylinderventilen på den gassflasken som er tilkoblet og lukk den igjen.
4. Sjekk om flasketrykket på manometeret er tilfredsstillende.
5. Overvåk i 30 sek. for evt. tegn på trykkfall (lekkasje).
6. Plugg ut tilførselsslangen (mellom gassflasken og InoMax), tøm den for overskuddsgass og plugg den tilbake.
7. Testsettet skal fortsatt være tilkoblet (se hovedbruksansvisning side 4).
8. Sett O2 slange (som står i den manuelle enheten) i flowmeter i vegg. Skru opp til flow 10 l/min og 100% O2 (Husk 100% hvis bruk av mikser!!).
9. Åpne gasskolben som er tilkoblet maskinen.
10. Still INOmax dosen til 40 ppm.
11. Still O2 alarmgrensen til 20% (for å unngå alarmer i påvente av senere tilkobling)
12. La gassen strømme et par minutter og kontroller NO/NO2/O2 verdiene

    NO = 35-45 ppm. **NO2 < 1,5 PPM** **O_2 95% ± 3%**

13. Når verdiene har stabilisert seg, senk dosen til 20 ppm og se at den stabiliserer seg rundt 20 ppm. Juster NO-alarmgrensen til ± 5-10 ppm av innstilt verdi.
14. **Nå er maskinen klar til bruk**.
15. Gjør lavkalibrering (LowCal) når situasjonen tillater det.
16. Ha alltid bag tilkoblet den manuelle enheten under NO-behandling

PASIENTBRUK

1. Tas i bruk innen 10 min etter utført test (Kaldstart).
2. Hent de rette koblingene til respirator/CPAP/nHFT (INOmax bakken på lager 1).
3. Koble injektormodul og måleslangen til kretsen. Se Bruksansvisning side 10.
4. Lege stiller inn NO dosen.

5.5 CPAP

PI Kaaresen, C Klingenberg

Bakgrunn

CPAP-behandling innebærer at man legger et kontinuerlig positivt trykk på luftveiene både i inspirasjon- og ekspirasjonsfasen hos spontant pustende barn.

Sentrale fysiologiske effekter:

Pulmonale effekter:

- Stabiliserer brystveggen, reduserer luftveismotstand øker FRC
- Økning i den alveolære overflaten og reduksjon av intra-pulmonal shunting
- Distensjon av alveolene; i) motvirker atelektase-tendens, ii) bedrer compliance og iii) reduserer work of breathing (WOB)

Sentrale effekter:

- Påvirker respirasjons-kontrollen
- Via perifere pulmonale reflekser som resulterer i mer regelmessig pusting og lavere respirasjonsfrekvens.
- Hering-Breuer-refleksen fører til at inspirasjonen stopper, gir lengre ekspirasjon og dermed lavere respirasjonsfrekvens.

Samlet kan dette gi en bedret oksygenering, men varierende effekt på CO_2-utluftingen. Langsommere og mer regelmessig respirasjonsfrekvens med mindre apne-tendens.

Kliniske effekter av CPAP

CPAP har en veldokumentert effekt på apneer hos premature og brukt etter ekstubering reduseres behovet for reintubering.

I de siste årene er det blitt fokusert på bruken av CPAP som initial behandling av ekstremt premature for å unngå respiratorbehandling. Det er holdepunkter for at dette kan redusere forekomsten av BPD. Det er i dag ansett som en anerkjent strategi å starte med nasal CPAP også hos ekstremt premature. Ut ifra klinisk respons og O_2 behov må man vurdere behov surfactant, enten ved vanlig intubasjon eller ved «minimal invasive teknikker».

Mulige negative effekter av CPAP

- Risiko for overdistensjon av luftveiene med øket dead-space og dermed CO_2-retensjon
- Risiko for barotraumer pga overdistensjon. Spesielt ved initial behandling av RDS er det i noen studier sett økt forekomst av pneumothorax, men da spesielt hos barn med vedvarende høy FiO_2.
- Redusert venøs return og evt. cardiac output pga øket intratorakalt trykk (sannsynligvis av liten betydning ved stive lunger).
- Utspilt abdomen (”CPAP-belly”) pga luft.
- Neseskade
- En mulig assosiasjon mellom CPAP og sepsis har vært rapportert fra Norge, men dette er ikke en «anerkjent» komplikasjon av CPAP

Uavklarte spørsmål

Nasal CPAP kan gies via ulike nasale «device». Binasale pronger er bedre enn mononasale. I en RCT var bruk av nesemaske bedre enn nesepronger mtp lavere grad av reintubasjon etter ekstubering.

Det er uklart hva som er optimalt trykk, men trolig bør det være ulikt ved ulike tilstander. Anbefalt trykk varierer mellom 4 og 10 cm H_2O, men mange anbefaler at man holder seg innenfor 5-8 cm H_2O. Det er imidlertid viktig å være klar over at anbefalinger vedrørende bruk av flow/trykk er apparatur-spesifikk og ikke nødvendigvis kan overføres til andre teknikker. Det er også uavklart hvordan man best avvenner fra CPAP – i) gradvis reduksjon av trykket eller ii) CPAP-pauser eller iii) ”tar rett av”.

Vi gir primært CPAP behandling med Fabian DuoPAP. På Fabian DuoPAP stiller man inn ønsket CPAP-trykk, maskinen vil automatisk justere flow for å tilstrebe å oppnå innstilt trykk.

Vi kan også gi CPAP med i) Bubble CPAP (brukes lite), ii) på maske/nasal tube med Neopuff (kortvarig) eller iii) med respirator (Draeger VN500; brukes lite).

Indikasjoner

- Respirasjonssvikt av ulike årsaker, særlig RDS eller RDS i utvikling, men også lettere MAS.
- Pulmonale adaptasjonsforstyrrelser: F.eks «pressing» p.g.a. transitorisk takypne og «wet lung».
- Apnetendens
- Enkelte luftveismisdannelser
- Avvenning fra respirator
- BPD

CPAP-Strategi (Fabian DuoPAP)

- Man starter med trykk på 4-5 cm H_2O
- Trykket økes med 1 cm H_2O ad gangen utfra klinikk (inndragninger, "grunting") og FiO_2.
- Vi benytter sjelden CPAP-trykk > 8 cm H_2O – vurder da intubasjon/surfactant/respirator
- Ved klinisk bedring/fallende FiO_2 reduseres trykket med 1 cm H_2O av gangen.
- CPAP-trykket holdes ≥ 4 cm H_2O inntil FiO_2 stabilt < 0,30. Vurderer da overgang til nHFT se kap. 5.7

Referanser:

- **Morley CJ, Davis PG. Continuous positive airway pressure: scientific and clinical rationale. Current Opinion in Pediatrics 2008, 20:119–124**
- **Davis PG, Morley CJ, Owen LS. Non-invasive respiratory support of preterm neonates with respiratory distress: continuous positive airway pressure and nasal intermittent positive pressure ventilation. Semin Fetal Neonatal Med. 2009; 14: 14-20.**
- **Morley CJ, Davis PG, et al. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants (COIN trial). N Engl J Med. 2008; 358:700-8.**
- **Finer N et al. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants (SUPPORT trial). N Engl J Med. 2010 362: 1970-9.**
- **Verder H, Bohlin K, et al. Nasal CPAP and surfactant for treatment of respiratory distress syndrome and prevention of bronchopulmonary dysplasia. Acta Paediatr. 2009; 98:1400-8.**
- **Bober K, et al. A multicenter randomized controlled trial comparing effectiveness of two nasal continuous positive airway pressure devices in very-low-birth-weight infants. Pediatr Crit Care Med. 2012;13:191-6.**

5.6 Nasal overtrykksventilasjon (NIPPV) og bi-level CPAP (nBiPAP)

C Klingenberg

Bakgrunn

Det hersker forverring rundt de to begrepene «Nasal intermitterent positive pressure ventilation» (NIPPV) og «nasal bi-level CPAP» (nBiPAP). Av og til brukes de om hverandre.
Det er imidlertid relativt store forskjeller i hvordan denne behandlingen gis, både ut ifra tilgjengelig utstyr og valg av strategi. I tillegg er det lite holdepunkter for at «nasal overtrykksventilasjon» faktisk bidrar med særlig økte tidalvolum (ventilasjon) og selve begrepet blir da misvisende.
Se oversiktsartikkel av Owen&Manley 2016 for nærmere informasjon.

Lett forenklet kan man dele inn på følgende måte:

- NIPPV: Tid med høyt trykk («inspirasjonstid») < 0,5 s. Topptrykk og PEEP er ofte innstilt som ved «milde» respiratorsettinger. Frekvenser fra 10-60/min. Kan gjøres enten usynkronisert eller synkronisert, men det er store utfordringer med å finne beste teknikk for syknronisering.

- nBIPAP: Tid med høyt trykk ofte 0,5-1,0 s. Tanken her er å alternere mellom to CPAP-trykk. Det er ingen forsøk på eller ønske om synkronisering med pasientens respirasjon.

Fysiologiske effekter
I tillegg til at man har bibeholdt "PEEP/CPAP-effekten"(se 5.4) vil NIPPV/nBiPAP kunne medføre følgende pulmonale effekter:
- Bedre respiratorisk drive (via Head `s paradokse refleks?)
- Øke mean airway pressure (MAP)
- Øke funksjonell residualkapasitet (FRC)
- Redusere work of breathing (WOB)
- Men svært usikkert om det har noen effekt på tidalvolum/minuttvolum?

Kliniske effekter
- Det er relativt godt dokumentert at NIPPV sammenlignet med CPAP hos premature kan redusere risikoen for reintubasjon etter ekstubering, men best dokumentasjon når det brukes utstyr for synkronisering (noe som sjelden brukes)
- Det er ingen gode holdepukter for at NIPPV/BiPAP gir mindre BPD enn ved bruk av nCPAP
- Metaanalyser antyder at NIPPV/nBiPAP vs nCPAP kan redusere antall apneepisoder.
- Mulige negative effekter av NIPPV/nBiPAP er tilsvarende som for nCPAP, se punkt 5.5.

Mange av studiene som har sammenlignet NIPPV/nBiPAP med nCPAP har ikke tatt høyde for at MAP øker ved bruk av NIPPV/nBiPAP. Hvis man matcher for likt MAP (f.eks ved å øke CPAP trykket) er det lite holdepunkter for at det er veldig store forskjeller mellom disse tre modi.

Indikasjoner

- Etter ekstubasjon av premature for å redusere risiko for reintubasjon (ikke rutinemessig)
- Kan også brukes ved stigende pCO_2 for å prøve å unngå intubasjon (f.eks BPD i utvikling)
- Brukes per i dag ikke hos oss rutinemessig som primær behandling av RDS, men kan i enkelte situasjoner forsøkes
- Ved apne-tendens

Strategi (Fabian DuoPAP) Nyfødt Intensiv, UNN
Dette er en nBiPAP modus (og er da per definisjon ikke synkronisert). Maskinen alternerer med sykluser med «høyt» og «lavt» CPAP-nivå.
- Frekvens: 30-20-10 (avhengig av ustabilitet/stabilitet)
- Tid med høyt CPAP nivå: 1,0 sec
- Høyt CPAP-nivå: 9-11 cm H_2O.
- Lavt CPAP-nivå: 5-6 cm H_2O.

Referanse:

- **Owen LS, Manley BJ. Nasal intermittent positive pressure ventilation in preterm infants: Equipment, evidence, and synchronization. Semin Fetal Neonatal Med. 2016; 21: 146-53**

Denne meget gode oversiktsartikkelen inkluderer fysiologisk bakgrunnsinformasjon og en oppsummering av kliniske studier som er gjort med NIPPV/nBiPAP

5.7 Nasal high flow terapi (nHFT)

C Klingenberg

Bakgrunn:

- nHFT er respirasjonsstøtte ved hjelp av fuktet gass og flow på > 1 L/min (i praksis oftest 2-8 L/min). Man bruker nesekateter med en liten ytre diameter (2-3 mm) slik at nesekatetrene ikke fyller neseborene fullstendig (i motsetning til det man tilstreber ved nCPAP).
- Barn som er noen måneder gamle kan ha behov for flow > 7 L/min. Vi har nesekateter som kan brukes opp til 8 L/min. NB les på pakningen hvor mye flow som godtas.
- Ved nHFT behandling vil det genereres et trykk som delvis kan sammenlignes med nCPAP. Trykket vil være avhengig av flow, men det er ikke mulig å måle trykket uten spesielle trykksensorer, og disse brukes kun i forskningsøyemed.
- Høy flow under nHFT kan også medføre en reduksjon i pCO_2 pga en såkalt «wash out effekt» av luft i øvre luftveier.
- nHFT regnes som mer skånsomt/pasientvennlig enn nCPAP (mindre trykk på nese, mindre støy), det foretrekkes av foreldre og det brukes i dag på mange nyfødtavdelinger rundt i verden.
- Studier angir tilnærmet lik effekt av nHFT sammenlignet med nCPAP etter ekstubering/i en nedtrappingsfase av pustestøtte.
- HIPSTER-studien, en stor multisenter RCT i Australia og Norge, viste imidlertid at nCPAP var mere effektivt en nHFT i primærbehandling av RDS.

Indikasjoner/retningslinjer UNN-Tromsø

- Ved GA > uke 30, skal barnet vanligvis ha vært stabil på nCPAP ≥ 1 døgn.
- Ved GA < uke 30, skal barnet vanligvis ha vært stabil på nCPAP ≥ 3 døgn.
- FiO_2 < 30 %
- CPAP trykk ≤ 5 cm H_2O

Oppsett

Vi bruker to forskjellige typer utstyr, men begge gir nHFT med varmet og fuktet luft:

High flow RT 329, Fisher & Paykel (tidligere «standard» for nHFT på UNN), med tre forskjellige størrelse av nesekateter:

- Extra liten – max flow 6 L/min
- Liten – max flow 6 L/min
- Medium – max flow 7 L/min

Optiflow RT 330, Fisher & Paykel (festes på kinnet); og har noe mykere nesekateter i følgende størrelser:

- Prematur – max flow 8 L/min
- Neonatal – max flow 8 L/min
- Infant – max flow 20 L/min

Kjøreregler og observasjon

Flowraten vi stiller er teoretisk avhengig av barnets vekt og det finnes formler som prøver å ta høyde for dette (uten at disse formlene brukes i særlig grad klinisk). Større barn vil både kunne tåle samt ha behov for høyere flow. Imidlertid vil det også være riktig med høyere flow ved mer uttalt lungesykdom/behov for økt respirasjonsstøtte. Hvor mye av neseborene som er fylt av nesekateteret samt om det er åpen/lukket munn spiller også en rolle i forhold til hvilket luftveistrykk som genereres. Rent pragmatisk kan man hos nesten alle nyfødte/premature starte med flow på 5-6 L/min, og evt. øke opp mot 7-8 L/min. Hvis O_2 behovet øker eller barnet får markant økende inndragninger, på tross av flow økning til 8 L/min, legges det tilbake på nCPAP.

Nedtrapping
Ved FiO_2 < 25% og gjennomsnittlig resp frekvens < 60/min → skru flow gradvis ned til 2 L/min.
Hvis økt O_2 behov og inndragninger i forbindelse med nedtrapping → øk flow.
Hvis fortsatt lavt O_2 behov med flow på 2 L/min, men ubesværet respirasjon → gå over til Low Flow.

- Ventrikkel sonden bør legges i munnen.
- nHFT kan gi utspilt buk med luft i magen på samme måte som nCPAP, aspirer luft ved behov
- Nesen inspiseres/stelles etter vanlig retningslinjer.

Referanser:

- **Wilkinson D, et al. High flow nasal cannula for respiratory support in preterm infants.Cochrane Database Syst Rev. 2016: CD006405.**
- **Manley BJ, et al. High-flow nasal cannulae in very preterm infants after extubation. N Engl J Med. 2014; 370: 385-6.**
- **Roberts CT, et al. Nasal High-Flow Therapy for Primary Respiratory Support in Preterm Infants. N Engl J Med 2016; 375: 1142-51.**
- **Roehr CC, et al. Evidence Support and Guidelines for Using Heated, Humidified, High-Flow Nasal Cannulae in Neonatology. Oxford Nasal High-Flow Therapy Meeting, 2015. Clin Perinatol 2016; 43: 693–705**
- **Klingenberg C, et al. Patient comfort during treatment with heated humidified high flow nasal cannulae versus nasal continuous positive airway pressure: a randomised cross-over trial. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2014; 99: F134-7.**

5.8 Oksygen behandling på nesebrille kateter ("Low flow")

Definisjon:
Bruk av nesekateter (brillekateter) og flow på O_2-mikser < 1 L/min.

Indikasjon:
Behov for oksygen, men kun lett lungesykdom som ikke synes å behøve trykkstøtte/CPAP

Utstyr:
Slangesett som for nHFT (RT329).

Kjøreregler:
- Bruk flowmeter som kan justeres ned til 0,1 L/min.
- I utgangspunktet benyttes 100 % O_2 med lavest mulig flow for å unngå uttørking av slimhinner.
- Ved flow < 0,3 L/min er det ikke behov for fukt og varme.
- Når flow er justert til 0,1 L/min reduseres gradvis FiO_2 tilpasset ønskede SpO_2 verdier.
- Ved flow ≥ 0,3 L/min skal man bruke Fisher & Paykel fuktekammer.

Referanser:
Clinician`s Handbook. 2009. The Royal Women`s Hospital, Neonatal Services. Melbourne.

5.9 INSURE (Intubasjon-surfactant-ekstubasjon)

PI Kaaresen, C Klingenberg

INSURE - Intubasjon-surfactant-ekstubasjon

Danske studier viste allerede på 1990-tallet at det var mulig å unngå respiratorbehandling hos premature med moderat RDS som CPAP-behandles ved å intubere, gi surfactant og umiddelbart ekstubere. Svenske erfaringer bekrefter at dette er en strategi man med suksess kan anvende, spesielt hos premature barn med GA≥ 27 uker.

Denne strategien kan forsøkes ved moderat RDS hos premature med GA ≥ 27 uker med a/A-ratio < 0,22. **Tilsvarer omtrent FiO2 40-55% for å holde SpO2 > 90%**
(a/A-ratio = $PaO_2/(95 \times FiO_2) - PaCO_2$).

<u>Praktisk fremgangsmåte</u>
1. Barnet gies metningsdose caffein citrat 20 mg/kg iv
2. Sederes med fentanyl 3-5 mikrogram/kg før prosedyren. Vi anbefaler også å bruke suxametonium (kortvirkende muskelrelakasans) for å lette intubasjon, se prosedyre for intubasjon.
3. Oral intubasjon av erfaren lege (ideelt med pågående nasal CPAP)
4. Curosurf 100-200 mg/kg (1,25-2,5 ml/kg) gies etter at tubeposisjon er kontrollert klinisk.
5. Pasienten ventileres på Neopuff
6. Naloxon 0,1 mg/kg iv gis alltid for å reversere opioid-effekten
7. Ekstubering til CPAP når god spontan respirasjon

Det er de siste årene også publisert andre metoder for å adminstrere surfactant uten at man i etterkant fortsetter respiratorbehandling. Angela Kribs fra Køln har publisert en metode der surfactant administreres via en myk sonde og bruk av Magill tang. En annen metode er å bruke en barne-CVK

for intubasjon av trakea (Dargaville et al 2012). Se egen omtale under Kap 2 Initialbehandling av ekstremt premature barn.

Referanser:

- **Verder H, et al. Nasal CPAP and Early Surfactant Therapy for Respiratory Distress Syndrome in Newborns of Less Than 30 Weeks' Gestation. Pediatrics 1999; 103: e24.**
- **Bohlin K, et al. Continuous positive airway pressure and surfactant. Neonatology. 2008; 93: 309-315.**
- **Bohlin K, et al. Implementation of surfactant treatment during continuous positive airway pressure. J Perinatol 2007; 27: 422–427.**
- **Verder H, et al. Nasal CPAP and surfactant for treatment of respiratory distress syndrome and prevention of bronchopulmonary dysplasia. Acta Paediatr. 2009 Jul 1. [Epub ahead of print]**
- **Stevens TP, Blennow M, et al. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4.**
- **Göpel W et al. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants: an open-label, randomised, controlled trial. Lancet. 2011; 378: 1627-34.**
- **Kribs A. How best to administer surfactant to VLBW infants? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2011; 96: F238-40**
- **Dargaville PA et al. Minimally-invasive surfactant therapy in preterm infants on continuous positive airway pressure. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2012 Jun 9. [Epub ahead of print]**

5.10 Surfactantbehandling

PI Kaaresen, C Klingenberg

Bakgrunn

Surfactant ble introdusert som rutinebehandling av RDS hos premature barn i Norge tidlig på 1990-tallet og har bidratt til betydelig økt overlevelse av premature barn. Det finnes forskjellige typer naturlig surfactant hovedsakelig basert på ekstrakter fra dyrelunger (gris eller storfe). En nylig Cochrane analyse viser at Curosurf (poractant alfa) trolig har best effekt av disse produktene. Syntetiske surfactantprodukter som inneholder både fosfolipider og surfactant protein er også under utvikling.

Indikasjoner

- **Profylakse/tidlig behandling:** Ved GA < 32 uker gis umidelbart surfactant til alle som må respiratorbehandles.
- **Etablert RDS klinisk/røntgenologisk hos andre barn som må respiratorbehandles.** Ved GA ≥ 32 uker gis surfactant ved respiratorbehandling pga RDS og FiO_2 > 0,3-0.4
- **Premature ≥ 27 uker med moderat RDS som CPAP-behandles.** Vurder intubasjon for instillasjon av surfactant ved a/A-ratio< 0,22 (FiO_2 rundt 0,40). Se kap. 5.7 INSURE.
- **Mekoniumaspirasjonssyndrom,** se egen prosedyre**.**
- **Andre årsaker til lungesvikt med inaktivering av surfactant**: Lungeblødning, aspirasjon, pneumoni, atelektaser, diafragmahernie, pneumothorax, etc. Obs man må evt. tilføre surfactant oftere enn ved klassisk RDS.

Dose og prosedyre

(Medikament: Curosurf® 80 mg/ml, glass på 1,5 og 3 ml)

- Startdose: (100-) 200 mg/kg (1,25-2,5 ml/kg) - senere 100 mg/kg
- I praksis gis 1 hetteglass 1,5 ml ved FV < 1000 gram.
- Dosen gjentas etter 8-12 timer ved fortsatt respiratorbehandling og FiO_2 > 0,25-0,3. De minste premature (< 27 uker) bør vanligvis få 2 doser. Om nødvendig kan 2. dose gis tidligere (etter 6 timer). Ytterligere doser vurderes i hvert enkelt tilfelle.

- Gis som bolus over 10 sekunder med kateter nedenfor tubespissen, via lukket system.
- Etter administrasjon av surfactant i A/C modus med VG oppstår
- Ofte komplett tube obstruksjon som kan vare i inntil 30 sek
- Topptrykket (PIP) kan være forhøyet i opptil en time
- Tidalvolumene kan bli for lave hvis man ikke justerer opp grensen for PIP
- Ved HFV gies surfactant alltid via lukket system uten frakopling.
- Unngå helst å suge i tuben 6 timer etter at surfactant er gitt.
- Følg barnet nøye de første timer etter at surfaktant er instillert idet endringer i oksygeneringen ofte er raske og dramatiske. Juster oksygentilførsel og respiratorsettinger i takt med endringer i lungefunksjonen. OBS tidlige symptomer på åpenstående ductus arteriosus, lukkes på vanlig måte.

Bivirkninger
- Hypotensjon
- Tubeokklusjon
- Lungeblødning (trolig pga redusert lungekarmotstand og såkalt hemorragiske lungeødem), se 5.19.

Referanser:

- **Wheeler KI, et al. Assist control volume guarantee ventilation during surfactant administration. Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 2009;94;F336-F338**
- **Singh N, et al. Comparison of animal-derived surfactant for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. Cochrane 2015**

5.11 Differensialdiagnoser neonatale lungesykdommer

C Klingenberg, LS Ording

Diagnose	Klinikk/kjennetegn	Røntgen thorax	Varighet
RDS	Grunting, takypne, inndragninger. Vanligst GA < 32-34 uker	Generalisert nedsatt luftholdighet, retikulogranulære fortetninger, "småboblet mønster" nokså jevt distribuert	> 24 timer
Wet lung	Alle gestasjonsaldre. Sectio og asfyksi disponerenede faktorer. Ingen tegn på infeksjon. Lettgradig resp.besvær.	Perihilære radierende fortetninger, men kan også likne på RDS. Mer hyperinflatert, ofte markert interlobærspalte og litt pleuravæske.	Normalisering av røntgenbildet og klinikk innen 24-36 timer
Transitorisk takypne	Takypne	Normalt	Bedring innen 3-6 timer
Pneumoni	Varierende grader av resp.besvær. Andre kliniske tegn på sepsis.	Ensidig eller bilaterale, infiltrater, helt uspesifikke funn og all typer fortetninger kan forekomme.	> 24 timer
Mekoniumaspirasjons-syndrom (MAS)	Varierende grader av resp.besvær. Evt. PPHN. Oftest ved intrauterin asfyksi av fullbårne/ overtidige.	Massive bilaterale flekkformede fortetninger, gjerne med lokal air- trapping. NB! Ofte pneumothorax	Klinikken varierer. De fleste har lettere sykdom, lungebildet klarner opp innen 48 timer hos 80 %

I Norge har interessegruppen i neonatologi, NBF i 2015 følgende kriterier for:

P22.0 Respiratorisk distressyndrom hos nyfødt (RDS)

Kriterium A eller B:

A. Alle premature barn < 32 uker som får surfaktant ut i fra kliniske kriterier. Annen sykdom som mekoniumaspirasjon, lungehypoplasi eller sepsis/pneumoni skal utelukkes.
B. Premature barn < 37 uker med pustebesvær av varighet > 24 timer som medfører behov for ekstra O_2 > 24 timer + pustestøtte (respirator, BiPAP, CPAP, HFNC) for å holde SpO_2 > 90 %. Annen sykdom som mekoniumaspirasjon, lungehypoplasi eller sepsis/pneumoni skal utelukkes.

P 22.1 Transitorisk takypne
Pulmonal adaptasjonsforstyrrelse
Kriterier:

- Klinikk/kjennetegn: Takypne. Ofte uten ekstra O_2 behov eller kun kortvarig O_2 behov. Normalisering av klinikk innen 6-12 timer. Ikke behov for pustestøtte.
- Røntgen thorax (hvis tatt): Normalt.

P22.8 Annet spesifisert respirasjonsbesvær
Inkl. "Wet lung"
Kriterier:

A. Klinikk/kjennetegn: Takypne. Ofte O_2 behov. Alle gestasjonsaldre. Elektiv sectio og asfyksi disponerer. Normalisering av klinikk innen 24-48 timer. Ingen infeksjon. Fyller ikke kriteriene for RDS.
B. Rtg. thorax: Normal eller evt. hyperinflasjon, væske i lappespalten, småflekkete fortetninger.

5.12 Apne hos premature barn

C Klingenberg

Bakgrunn
Apne hos premature (*Apnea of prematurity – AOP*) definers som pustepause med varighet > 20 sek eller varighet minst 10 sek kombinert med bradykardi, hypoksemi (cyanose) ved GA < 37 uker.
Hyppighet:
25 % av nyfødte med FV < 2500 g, men nesten alle med FV < 1000 g/GA < 28 uker. Vanligvis avtar apnetendensen frem mot 36-40 ukers gestasjonsalder, men vedvarer lengst hos de meste premature (> 27 uker) og de med BPD. Selv om premature barn statistisk sett har noe høyere risiko for SIDS har man ikke funnet noen kausal sammenheng mellom AOP og SIDS, og rutinemessig hjemmemonitorering etter utskrivelse er ikke anbefalt.
Klassifikasjon:
Man deler inn i sentral apne, obstruktiv apne eller en "mixed" apne (vanligst). En mixed apne kan enten starte med en sentral apne og deretter kollaberer øvre luftveier/farynks eller starte med en obstrutiv apne som sekundært (via hypoksemi) medfører en sentral apne.
Årsaker til sentral/mixed apne hos premature:
Premature antaes å ha en sentral forstyrrelse i respirasjons reguleringen.

- Dårligere respiratorisk respons på høy pCO_2, og raskere hypoventilasjon/apne ved lav pCO_2
- Reagerer med apne på hypoksiske episoder ("hypervagal tilstand").

DD/andre årsaker: Infeksjon, hjerneblødning, anemi, lungesykdom hos premature, lavt blodsukker, refluks/gulping, elektrolyttforstyrrelser osv. Hos mer modne barn med hyppige apneer må man

vurdere andre årsaker inkl. medikamentpåvirkning, neonatale anfall og sjeldne tilstander som Ondines forbannelse.

Klinikk/symptomer

- Medfører hypoksemi, og er ofte ledsaget av bradykardi.
- Barnet blir "slitent", må ofte stimuleres for å puste

Behandling/oppfølging

- Behandling (og utredning) av evt. underliggende årsak, se DD.
- Generell støttebehandling: Stimulering, hudkontakt, berøring, kuvøsetemperatur i nedre termonøytrale område, SpO_2 holdes i anbefalt målområde (90-94%)
- Evt. nCPAP eller nBiPAP
- Evt. respirator: Lave settingsverdier, ikke overventilere
- Hvis lav Hb kan muligens en transfusjon redusere apneer på kort sikt, ingen kjent langtidseffekt
- Det er ingen påvist sammenhneg mellom refluks (GER) og AOE, og anti-refluksbehandling er ikke indisert.

Indikasjon for medikamentell behandling

- Behandling av apne hos premature < 34-35 uker
- Profylakse mot apne før ekstubering av små premature som har ligget på respirator:
- Etter CAP-trial er det også dokumentert at caffein gir mindre BPD og kan bidra til bedre prognose på lang sikt (mindre CP). Caffein er standard behandling hos denne gruppen barn og startes første levedøgn, evt. helt kort tid etter fødsel.

Caffein citrat (Peyona®)

Metylxantin-preparat som medfører økt kjemoreseptor-sensibilitet (økt respirasjonsrespons på økt pCO_2), positiv innvirkning på respirasjonsmuskulatur og generelt økt CNS-eksicitasjon. Etter en bolusdose kan man se økt diafragmatisk aktivitet og større tidalvolum hos premature barn.
Caffein er vårt førstevalg i medikamentell behandling av apne hos premature. Sammenlignet med teofyllin har caffein større terapeutisk bredde (25-100 mikromol/l) og en større avstand til toksisk nivå (> 250 mikromol/l), kan doseres en gang i døgnet (lengre halveringstid), mer pålitelig enteral absorpsjon, gir mindre bivirkninger og det er ikke behov for rutinemessig monitorering av serumspeil.
Dosering Caffein citrat (p.o. mikstur 5 mg/ml - injeksjonsvæske 10 mg/ml)
Metningsdose: 20 mg/kg (samme dose p.o som i.v. Gis langsomt IV over 20-30 min)
Vedlikeholdsdose: 5-10 mg/kg x 1. Oppstart 24 t etter metningsdosen er gitt, men dette kan justeres inn slik at det tilpasses «morgenmedisinen». En studie viste at høyere vedlikeholdsdose (20 mg/kg/d) ga mindre apneepisoder og «extubation failure», noe dårligere vektøkning, men ingen negativ effekt på kognitiv utvikling.
Bivirkninger: Gir sjelden bivirkninger. Kan medføre takykardi (justere ned dose ved puls > 180), noe økt diurese, økt gulping, uro og irritabilitet.
Dosejustering: Hyppig dosejustering er sjelden nødvendig, spesielt hvis det ikke er mye apneer.
Seponering: Vanligvis seponering ved postmenstruell alder +/- 34 uker og når et barn har vært av nCPAP/nHFT og uten signifikante apneer i 5-7 dager. Kan ved behov benyttes lenger.

Doxapram (Dopram®)

Doxapram har respirasjonsstimulerende effekter både via perifere og sentrale kjemoreseptorer. Det er få kontrollerte studier vedrørende kort- eller langtidseffekt, men enkelte sentra (Danmark, Tyskland, Nederland etc.) har lang erfaring i bruk av doxapram hos premature som har apne-tendens på tross av caffein/nCPAP. Det har vært bekymring rundt langtidseffekter av doxapram, men en stor case-control studie (publisert i 2016) viste ingen negative effekter og faktisk bedre resultater i doxapram-gruppen.
Indikasjon for behandlingsforsøk med doxapram er premature med hyppige apneer på tross av «optimal» behandling med caffein og nCPAP primært for å forhindre ny respiratorbehandling («rescue medication»). Caffein og nCPAP/nBiPAP kontinueres under pågående doxapram-behandling.

Bivirkninger av Doxapram: Irritabilitet, hypertensjon, kramper (på aEEG), ventrikkelretensjon, brekninger, hypokarbi.
Dosering doxapram: Injeksjonsvæske fortynnes til 1 mg/ml med glukose 50 mg/ml eller NaCl 9 mg/ml og gies enten som kontinuerlig intravenøs infusjon (foretrekkes) eller evt peroralt (po).
Iv infusjon: Startdose 0,5 (1,0-1,5) mg/kg/time (start lavest). Kan evt. økes til 2,5 mg/kg/time. Det er tendens til tilvenning. Infusjonen trappes ned avhengig av klinisk respons. Vi tilstreber å unngå lang behandlingstid.
Po (injeksjonsvæske 20 mg/ml brukes): 1-5 mg/kg/dose 4 ganger i døgnet.

Referanser

- **Schmidt B et al. Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group: Caffeine therapy for apnea of prematurity. N Engl J Med 2006; 354: 2112–21.**
- **Mathew OP. Apnea of prematurity: pathogenesis and management Strategies (State of the art). J Perinatol 2011; 31: 302–10**
- **Eichenwald EC. Committee on Fetus and Newborn. Apnea of prematurity. Pediatrics 2016; 137: 1–7.**
- **Mohammed S, et al. High versus low-dose caffeine for apnea of prematurity: a randomized controlled trial. Eur J Pediatr 2015; 174: 949–56.**
- **Prins SA, et al. Doxapram use for apnoea of prematurity in neonatal intensive care. Int J Pediatr 2013; 251047.**
- **Ten Hove CH et al. Long-Term Neurodevelopmental Outcome after Doxapram for Apnea of Prematurity. Neonatology 2016; 110:21-6.**
- **Rhein LM et al.; Caffeine Pilot Study Group. Effects of caffeine on intermittent hypoxia in infants born prematurely: a randomized clinical trial. JAMA Pediatr. 2014;168:250–7**
- **Zagol K, et al. Anemia, apnea of prematurity, and blood transfusions. J Pediatr. 2012; 161: 417–21.**
- **Steer P, et al. High dose caffeine for extubation of preterm infants: a randomised controlled trial. Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 2004; 89: F499–503**

5.13 Bronkopulmonal dysplasi (BPD)

NT Songstad, PI Kaaresen, C Klingenberg

Bakgrunn

BPD ble først beskrevet i 1967 av Northway som en lungeskade forårsaket av oksygen og mekanisk ventilasjon hos relativt store premature som hadde overlevd RDS. Patologisk var lungeskaden karakterisert ved inflammasjon, fibrose og hypertrofi av glatt muskulatur.
I dag rammer BPD hovedsakelig de minste premature (FV< 1000 gram/GA< 28 uker). Pre/perinatale infeksjoner, mekanisk ventilasjon og oksygenbehandling interagerer via ennå uidentifiserte mekanismer med lungeutviklingen og skadetilhelingen i luftveiene og fører til inflammasjon i lungevevet og forsinket lungeutvikling. I løpet av de første leveukene tilkommer en gradvis forverring av lungefunksjonen med økende oksygenbehov og evt. behov for økt respirasjonsstøtte.
"Ny BPD": Også ekstremt premature barn som har har en lettgradig RDS med med lite oksygenbehov, med god respons på surfaktant og uten behov for lanvarig respiratorbehandling kan utvikle alvorlig BPD. Patologisk skiller den "nye" BPD'en seg fra den "gamle": Det er mindre fibrose, men umodenhet kombinert med inflammasjon fører til forsinket alveolisering og mikrovaskulær utvikling.
I praksis ser vi ofte at de mest ekstremt premature utvikle et blandingsbilde med elementer av både "ny" og "gammel" BPD.

Disponerende faktorer

- **Pre- og postnatale infeksjoner** og et føtalt inflammatorisk respons syndrom (FIRS) induserer inflammatoriske prosesser i luftveiene og er assosiert med senere BPD-utvikling
- **Respiratorbehandling** er vist i ulike epidemiologiske studier å være den viktigste risikofaktoren for senere BPD. Det finnes dyreeksperimentelle holdepunkter for at respiratorbehandling induserer inflammasjon i luftveiene og at denne inflammasjonen er mer uttalt dersom fosteret har vært utsatt for en intrauterin infeksjon, selv på et tidlig stadium i graviditeten.

- **Oksygentoksisitet** gir lungeskader og fører til BPD. Et lavt SpO_2-målområde (85-89%) har imidlertid ikke vist signifikant lavere forekomst av BPD. Se kapittel 5.14.

Langtidskonsekvenser

- **Pulmonale**: Behov for langvarig respiratorbehandling/oksygen-tilskudd. Risiko for utvikling av pulmonal hypertensjon og evt. cor pulmonale. Akutte obstruktive episoder i forbindelse med luftveisinfeksjoner, særlig første leveår. Økt forekomst av bronkial hyperreaktivitet. På lang sikt er det påvist redusert lungefunksjon.
- **Nevrologiske**: En rekke oppfølgingsstudier viser dårligere psykomotorisk utvikling hos pasienter med BPD selv når en korrigerer for mulige confoundere. Dette inkluderer dårligere kognitiv utvikling, oftere forsinket psykomotorisk utvikling og hyppigere lærevansker.
- **Fysisk vekst**: Dårligere vekt og lengdeutvikling

Diagnostikk/utredning

Det eksisterer ulike diagnostiske kriterier.

- BPD i følge Bancalari: Oksygenbehov ved 28 dager samt typiske røntgenologiske forandringer.
- Kronisk lungesykdom hos nyfødt (CLD): Oksygenbehov ved 36 ukers postmenstruell alder. Predikerer langtidsprognose bedre enn oksygenbehov ved 28 dager.
- I 2001 foreslo en amerikansk workshop en ny definisjon som til en viss grad forener de to tidligere definisjonene, opprettholder begrepet BPD og fjerne det noe forvirrende begrepet CLD, se tabell.

TABLE 1. DEFINITION OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA: DIAGNOSTIC CRITERIA

Gestational Age	< 32 wk	⩾ 32 wk
Time point of assessment	36 wk PMA or discharge to home, whichever comes first	> 28 d but < 56 d postnatal age or discharge to home, whichever comes first
	Treatment with oxygen > 21% for at least 28 d **plus**	
Mild BPD	Breathing room air at 36 wk PMA or discharge, whichever comes first	Breathing room air by 56 d postnatal age or discharge, whichever comes first
Moderate BPD	Need* for < 30% oxygen at 36 wk PMA or discharge, whichever comes first	Need* for < 30% oxygen at 56 d postnatal age or discharge, whichever comes first
Severe BPD	Need* for ⩾ 30% oxygen and/or positive pressure, (PPV or NCPAP) at 36 wk PMA or discharge, whichever comes first	Need* for ⩾ 30% oxygen and/or positive pressure (PPV or NCPAP) at 56 d postnatal age or discharge, whichever comes first

PPV=Positive pressure ventilation, NCPAP= Nasal CPAP * FiO2 > 12 timer pr døgn

I Norge definerer interessegruppen i neonatologi i 2015 følgende kriterier for BPD:

P27.1 BPD som oppstår i perinatalperioden
BPD utvikles oftest hos premature barn som har hatt RDS, men forekommer også hos noen premature som per definisjon ikke har hatt RDS.
Lungestatus evalueres på dag 28 postnatalt; **"BPD-28 dager".**
Følgende 2 kriterier skal være oppfylt:
A. Røntgen thorax forandringer fra siste 14 dager forenlig med BPD.
B. Vedvarende behov for ekstra O_2 for å holde SpO_2 > 90 % og/eller behandling med pustestøtte (respirator, BiPAP, CPAP, HFNC)

P27.8 Andre spesifiserte kroniske sykdommer i lunger og luftveier som oppstår i perinatalperioden
BPD utvikles oftest hos premature barn som har hatt RDS, men forekommer også hos noen premature som per definisjon ikke har hatt RDS.
Under P27.8 defineres **"BPD-36 uker".**
Lungestatus evalueres ved 36 ukers postmenstruell alder (PMA).
Følgende to kriterier skal være oppfylt:
A. Røntgen thorax forandringer forenlig med BPD påvist før 36 ukers PMA.
B. Vedvarende behov for ekstra O_2 for å holde SpO_2 > 90 % og/eller behandling med pustestøtte (respirator, BiPAP, CPAP, HFNC)

Anbefalinger vedr. forebyggende tiltak:

Unngå unødvendig ventilasjon og hyperoksi umiddelbart etter fødsel. I dyremodeller vil selv noen få ventilasjoner med høye tidalvolum før barnet har pustet spontant gi irreversibel lungeskade. Etabler PEEP umiddelbart. Trykkstyrt ventilasjon med hjelp av NeoPuff. Unngå hyperoksi ved aktivt å redusere FiO2 ved SpO2 > 95% (Jfr Kap 2 – Initial behandling av ekstremt premature).

Gi tidlig surfactant. Surfaktant gitt tidlig (< 2 timer) gir mindre BPD enn gitt senere ved etablert RDS. Vurder profylaktisk surfaktant til premature født før uke 27 (28). Surfactant gis ellers rett etter intubasjon hos alle premature som må intuberes pga RDS i løpet av de første 72-timene.

Unngå respiratorbehandling hvis mulig. Selv om CPAP som primærbehandling ikke overbevisende har vist seg å redusere BPD sammenlignet med respiratorbehandling i randomiserte studier, øker risikoen for BPD med lengden av respiratorbehandling. Tilstreb tidlig ekstubering også hos de minste premature der det er mulig.

Unngå overhydrering og for mye Na-tilførsel de første dagene. Enkelte studier har assosiert høy væske-og natrium-tilførsel med BPD og i en Cochrane-analyse fant man en ikke-signifikant trend mot at væskerestiksjon beskyttet mot utvikling av BPD. Tilstreb initialt fysiologisk vekttap (omkring 10 %) i løpet av de første dagene.

Unngå hyperoksi. Hold SpO_2 i området 90-94 %. Sannsynligvis er det viktig å unngå store svingninger. Barn med hyppige saturasjonsfall blir ofte liggende for høyt i SpO_2 mellom episoder og her bør man være særlig aktiv i redusere FiO_2 mellom episoder.

Skånsom ventilasjon: Forsøk å hold lungene åpne og samtidig unngå volutraumer og atelektotraumer ved å bruke PEEP. Volumstyrt ventilasjon med konvensjonell respirator reduserer forekomst av BPD i meta-analyser, og er anbefalt brukt i europeiske retningslinjer for behandling av RDS. I følge en Cochrane-analyse kan HFV reduserer forekomsten av BPD noe sammenlignet med konvensjonell ventilasjon, men det var store forskjeller i resultatene mellom studiene inkludert i analysen må denne tolkes med forsiktighet. Skift til HFV om det er behov for høye trykk for å oppnå tilfredstillende tidal volum på konvensjonell respirator. Se kap. respiratorbehandling.

Unngå overventilering, men permissive hyperkapni har ikke vist seg å forebygge BPD. pCO_2 bør ligge i området 5-7 kPa hos ventilerte barn, men høyere verdier godtas lengre ut i forløpet ved etablert BPD, forutsatt pH >7,20-25.

Caffein gitt som apneprofylakse forebygger også BPD. Gis derfor til alle premature GA < 30-32 uker.

Vitamin A: Gjentatt intramuskulære injeksjoner av vitamin A har vist en reduksjon i BPD (NNT12; 95% KI 6-94). Vitamin A er tilsatt i parenteral ernæring og morsmelksforsterkning. Studiene som ble gjort på Vitamin A og BPD er av eldre data og av usikker relevans for vår populasjon av barn. Vi har valgt å ikke gi intramuskulaere injeksjoner med vitamin A.

Lavdose NO-tilførsel reduserer ikke BPD-utvikling hos barn med høy risiko og gis ikke profylaktisk.

Medikamentell behandling

Postnatale steroider.
Kortikosteroiders potente antiinflammatoriske effekt vil oftest føre til en rask positiv effekt på oksygenbehov og lungemekanikk på kort sikt. Men steroider for å behandle/forebygge lungesykdom hos premature *første leveuke* er assosiert med alvorlige korttidsbivirkninger (GI blødning, perforasjon) og økt risiko for nevrologisk sekvele (CP, redusert hjernetilvekst på MR-studier og "neuro-developmental impairment") og gis derfor ikke lenger.
Steroider *etter første leveuke* har en positiv effekt på lungesykdom og mortalitetet hos høyrisiko-pasienter, noe som kan veie opp for de negative effektene hos utvalgte pasienter dvs barn som i utgangspunktet har *høy risiko for BPD* der man tror slik behandling kan *betydelig* redusere lengden av mekanisk ventilasjon. PDA og infeksjon som årsak til respiratoriske problemer må vurderes før oppstart steroider. Som regel bør man tidligst starte behandling i slutten av andre leveuke. Postnatale steroider er også aktuelt som "rescue" behandling for å ungå intubasjon hos barn med etablert BPD.
Dosering og valg av steroid. Risiko for CP ser ut til å være doseavhengig og lavest mulig totaldose tilstrebes. Tradisjonelt ble dexametason i startdoser på 0,5 mg/kg/døgn brukt for å behandle/forebygge BPD og det er disse dosene, spesielt gitt tidlig, som er sterkest assosiert med dårlig nevrologisk utkomme. Dexametason og betametason har ekvivalent genomisk potens (25 x kortisol), men dyrestudier tyder på at dexametason er mer nevrotoksisk. I studier der man har sammenlignet antenatale steroider ved truende prematur fødsel har betametason vist bedre effekt enn dexametason samt mindre nevrologisk sekvele. Det er altså teoretiske holdepunkter for at dexametason er ekstra ugunstig mtp nevrologisk utvikling hos foster/nyfødte. Følgende forslagsvise dosering med po betametason (Betapred® vannløselige tbl), modifisert etter DART-protokollen for dexametason.

- 0,10 mg/kg x 2 i 2 døgn
- 0,05 mg/kg x 2 i 2 døgn
- 0,05 mg/kg x 1 i 2 døgn

Kumulativ dose: 0,7 mg/kg betametason per kur. Høyere doser kan i noen tilfeller være nødvendig. Vanligvis ses effekt av behandling innen 2-3 dager. Hvis ikke kan behandlingen seponeres uten nedtrapping da målet er å kunne ekstubere pasienten under behandling. Ved manglende effekt, eller om barnet må reintuberes etter avsluttet behandling, vurderes høyere dose og/eller lengre behandling ved et evt nytt behandlingsforsøk.
En annen variant av behandling med postnatale steroider er MiniDex-protokollen der man gir daglig 0,05 mg/kg dexametason i 10 dager og deretter annenhver dag i 6 dager, kumulativ dose 0,65 mg/kg per kur. I England starter i 2017 en RCT med denne doseringsprotokollen. Det er relativt få studier der betametason har vært brukt postnatalt for få forebygge BPD, men betametason brukes i flere land (inkl. Frankrike og i Israel, se referanser). Det er på den annen side heller ikke noen studier som har vist at dexametason i lave doser er tryggere enn betametason, og vi bruker betametason.

Diuretika. Både furosemid, tiazider og spironolakton er vist å bedre lungemekanikken hos premature > 3 ukers alder på kort sikt. Hos respiratorbehandlete pasienter med BPD > 3 uker kan man derfor forsøke diuretika. Ved ønske om rask effekt/respons på diuretika kan furosemid 1 mg/kg x 2 forsøkes i 1-3 dager. Langvarig bruk av furosemid bør unngås da det øker risiko for osteopeni. Ved lengre tids

diuretikabehandling kombineres hydroklortiazid 1 mg/kg x 2 med spironalakton 1 mg/kg x 2 for å reduseres risiko for hypokalemi. Langtidseffekter av diuretika er dårlig dokumentert og langvarig bruk (> 1-3 uker) skal unngås.

Inhalasjonssteroider. Inhalasjoner med budesonid fra fødsel ser ut til å kunne forebygge BPD samt reduserer risiko for reintubasjon og operasjon for PDA, men uten å redusere dødelighet. Langtidsdata på nevrologisk utkomme foreligger ikke ennå (2017). Inhalasjonssteroid kan forsøkes hos premature der man vil unngå langvarig bruk av systemiske steroider, men også inhalasjonssteroider kan ha en betydelig systemisk effekt (bl.a. vekst) i denne pasientgruppen. Budesonid (Pulmicort®) 125-500 mikrogram x 2 kan gis på Aeroneb® forstøverapparat både til barn på respirator og barn som er ekstubert. Vær obs på at når inhalasjonssteroider gis på tube eller en tett CPAP-maske vil andelen av medikament som tas opp kunne bli mye større enn om det forstøves på maske.

Beta-agonister. Vanligvis ikke effektivt. Kan forsøkes hos større barn med etablert BPD og klare tegn til obstruksjon (piping, forlenget ekspirium). Salbutamol 5 mg/ml: 0,05-0,1 ml i 1-2 ml NaCl.

Andre momenter ved langtidsbehandling av BPD

Respiratorbehandling. Ved langvarig respiratorbehandling av BPD-pasienter må man være oppmerksom på at pga. den økte luftveismotstanden og dermed økte tidskonstanten, trenger disse pasientene lengre inflasjonstid og lavere frekvenser enn man vanligvis nytter ved akutt RDS. Videre er det økt dead-space som gjør det nødvendig med høyere tidalvolumer, ofte 6-8, av og til 10 ml/kg. Respiratorbehandlingen kan ofte være vanskelig, men en kan forsøke PSV med VG. Ti 0,6 – 0,8 s. Backupfrekvens rundt 30 og satt TV 7-10 ml/kg. Hos andre kan SIMV med volumgaranti og relativt lave frekvenser være bedre.

Oksygentilførsel er standard behandling ved etablert BPD med og uten pulmonal hypertensjon. Vår anbefalte område for SpO_2 er 90-94%, se eget avsnitt. Vi tilstreber en metning i området 90-94 % hos barn med O_2-behov ved 36 ukers alder. Det er viktig å registrere SpO_2 under søvn og mating for å bedømme O_2-behovet. Se også prosedyre for hjemmeoksygen.

Pulmonal hypertensjon. Hos pasienter med moderat – alvorlig BPD vil lungefibrose sammen med forsinket mikrovaskulær utvikling kunne føre til pulmonal hypertensjon, cor pulmonale og høyresidig hjertesvikt. Hos barn med påvist pulmonal hypertensjon og/eller høyre ventrikkelhypertrofi bør metningene ligge i området 94-96 %. Høyere metninger har ingen fordeler og er potensielt skadelig. Europeiske retningslinjer anbefaler at peroral sildenafil (startdose 0,5-1 mg/kg x 4) kan/skal vurderes, selv om det fortsatt er sparsom dokumentasjon på denne indikasjonen. Evaluer effekt. Den pulmonale hypertensjonen klinger ofte av ved 6-12 mndr's alder ved adekvat behandling. Det er anbefalt å følge barn med alvorlig BPD/pulmonal hypertensjon med regelmessig ekkokardiografi.

Ernæring. Nyfødte med BPD bruker mye energi på puste og har derfor økt kaloribehov. Bør tilføres 150 kcal/kg/døgn. Tåler væskeinntak inntil 180 ml/kg. Hvis barnet har BPD og sondeernæres vil man vanligvis ikke slutte med forsterkning ved vekt 2,5 kg. Vurdere forsterkninger, se egen prosedyre.

"BPD-spells". Kan ses ut i forløpet hos litt større barn med alvorlig BPD. Akutt innsettende anfall med apnoe, desaturering og cyanose. Kan være vanskelig å ovetrykksventilere og det kan ta tid før anfallet "slipper". Forkommer også på respirator og kan mistolkes som "tett tube". Multifaktorielt; økt slimsekresjon i luftveiene, trolig fører dilatasjon av luftveiene (etter langvarig respiratorbehandling) sammen med trakeobronkomalaci til kollaps av luftveiene. Obs subglottisk stenose og granulomer etter langvarig intubasjon. Vanskelig å behandle. Bruk høyt CPAP-trykk, øk PEEP på respirator. Bronkodilatasjon kan forsøkes. Vurder sedasjon for å unngå agitasjon.

Akutt forverrelse av etablert BPD.

- Skyldes oftest virale LVIer, men også pneumonier. Ta nasofarynksprøver (virus).
- Liberal bruk av antiobitika.
- Respiratorbehandling som over. Ved alvorlig tilstand vurderes HFV selv om det ofte angies å ha dårlig effekt ved obstruktive tilstander. Dog er det beskrevet god effekt ved RS-virus og vi har også hatt god erfaring.

NO-gass og inotropi i form av Milrinon infusjon bør vurderes hvis akutte, livstruende forverrelser.

Referanser:

- **Jobe A, Bancalari E 2001 NICHD/NHLBI/ORD workshop summary—bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med 163: 1723–9.**
- **Bose CL et al. Bronchopulmonary dysplasia and inflammatory biomarkers in the premature neonate. Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 2008;93;F455-F461;**
- **Jobe A. The New Bronchopulmonary Dysplasia. Curr Opin Pediatr. 2011; 23: 167–72**
- **Thomas W, Speer CP. Nonventilatory strategies for prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia--what is the evidence? Neonatology. 2008; 94: 150-9. Review**
- **Schmidt B, et al.. Evidence-based neonatal drug therapy for prevention of bronchopulmonary dysplasia in very-low-birth-weight infants. Neonatology. 2008; 93: 284-7**
- **Schmidt B et al. Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group: Caffeine therapy for apnea of prematurity. N Engl J Med 2006; 354: 2112–2121.**
- **Eichenwald EC, et al. Are postnatal steroids ever justified to treat severe bronchopulmonary dysplasia? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2007;92: F334-7. Review**
- **Onland W et al. Finding the optimal postnatal dexamethasone regimen for preterm infants at risk of bronchopulmonary dysplasia: a systematic review of placebo-controlled trials. Pediatrics 2009; 123: 367-77. Review.**
- **Shinwell ES, et al. Impact of perinatal corticosteroids on neuromotor development and outcome: review of the literature and new meta-analysis. Semin Fetal Neonatal Med. 2009; 14:164-70.**
- **Klingenberg C, Wheeler KI, McCallion N, Morley CJ, Davis PG. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in the neonate. Cochrane Database Syst Rev. 2017 (submitted).**
- **Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2017; CD 000399**
- **Doyle LW et al. Low-dose dexamethasone facilitates extubation among chronically ventilator-dependent infants: a multicenter, international, randomized, controlled trial. Pediatrics. 2006; 117: 75-83.**
- **Jobe AH, Soll RF. Choice and dose of corticosteroid for antenatal treatments. Am J Obstet Gynecol. 2004; 190: 878-81. Review.**
- **Doyle LW et al. Late (>7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Issue 5:CD001145. Review**
- **Doyle LW et al. Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Issue 5:CD001146. Review**
- **SUPPORT Study Group. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. N Engl J Med 2010;362:1959-1969**
- **Cools et al. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2015, Issue 3: CD000104**
- **Bell EF et al. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 12: CD000503.**
- **Bassler D et al. Early Inhaled Budesonide for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia. N Engl J Med 2015; 373:1497-506.**
- **Hansmann G, et al. Executive summary. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. Heart 2016;102: ii86–ii100**
- **Minidex-trial. https://www.npeu.ox.ac.uk/minidex**
- **Yates HL, Newell SJ. Minidex: very low dose dexamethasone (0.05 mg/kg/day) in chronic lung disease. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2011;96:F190-4.**
- **Lee BH et al. Adverse neonatal outcomes associated with antenatal dexamethasone versus antenatal betamethasone. Pediatrics2006;117:1503-10.**
- **Jarreau PH, etal. The use of postnatal corticosteroid therapy in premature infants to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia: current situation and recommendations. Arch Pediatr 2010;17:1480-7**
- **Smolkin T, et al. Experience with oral betamethasone in extremely low birthweight infants with bronchopulmonary dysplasia. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2014;99:F517-8**
- **DeCastro M, El-Khoury N, Parton L, et al. Postnatal betamethasone vs dexamethasone in premature infants with bronchopulmonary dysplasia: a pilot study. J Perinatol 2009;29:297–304.**

5.14 Målområde oksygenmetning (SpO_2) for premature barn (< 32 uker)

C Klingenberg

Bakgrunn

Det har vært kjent i mange år at for mye oksygen er farlig. På 1940-50-tallet oppsto det en epidemi av blindhet blant nyfødte pga overdosering av oksygen. Siste 20-30 år har man fått økende forståelse av oksygentoksistet. Dannelse av toksiske oksygenradikaler anses som en av forklaringene på bl.a. ROP og BPD, og Saugstad var den som først beskrev «oxygen radical disease in neonatology».
Imidlertid er det også farlig med for lite oksygen (hypoksemi). Siden 2010 er det publisert tre store studier (COT, SUPPORT, BOOST II) der til sammen rundt 5000 premature barn (GA < 28 uker) er randomisert til to forskjellig SpO_2-målområder: 85-89% eller 91-95%. Studiene er gjennomført dobbelt blindt med manipulerte pulsoksymeter og anses å være av høy kvalitet. Metanalyser basert på disse studiene har konkludert noe forskjellig, men hovedfunn er:

- Mortalitet er høyere i lavt målområde (85-89%)
- Forekomsten av NEC er høyere i lavt målområde (85-89%)
- Forekomsten av ROP, men ikke blindhet, er høyere i høyt målområde (91-95%)
- Forekomsten av BPD er (antagelig) lik i høyt/lavt målområde.

Anbefaling for praksis

Disse studiene har primært undersøkt barn med GA < 28 uker. Mange nyfødtavdelinger vil nok mene at resultatene også kan brukes for populasjonen premature «at risk» for ROP, dvs barn med GA opp til 31 ukers alder, selv om disse ikke har vært inkludert i de store studiene. På nyfødtavdelingen UNN har vi derfor siden høsten 2015 anbefalt følgende:

For premature barn < 32 uker som får O_2-tilskudd er målområdet for SpO_2 90-94%.

- **Alle vet at SpO_2 svinger en del, og vi setter derfor alarmgrenser for SpO_2 til 86% - 96% på alle scop (dette skal være default = standard alarmgrenser). Hos barn der metningen svinger mye (hyppige, men kortvarige SpO_2 fall på tross av «optimal behandling») kan man vurdere lavere alarmgrense (f.eks 82%) for å unngå for mye alarmer. Diskuteres med lege.**
- **Øvre alarmgrenser justeres opp til 100% for de som ligger uten ekstra oksygentilskudd og med metningsverdier > 90%.**

Vårt målområde for SpO_2 (90-94%) er det samme som anbefales i de oppdaterte europeiske RDS retningslinjer fra 2016.

Referanser:

1. **Silverman WA. Oxygen therapy and retrolental fibroplasia. Am J Public Health Nations Health. 1968; 58: 2009-2011.**
2. **Saugstad OD. Update on oxygen radical disease in neonatology. Curr Opin Obstet Gynecol. 2001;13:147-53**
3. **Schmidt B, et al; Canadian Oxygen Trial (COT) Group. Effects of targeting higher vs lower arterial oxygen saturations on death or disability in extremely preterm infants: a randomized clinical trial. JAMA 2013; 309: 2111-2120.**
4. **Carlo WA, et al; SUPPORT Study Group. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. N Engl J Med. 2010; 362: 1959-1969.**
5. **Stenson BJ, et al; BOOST II United Kingdom Collaborative Group; BOOST II Australia Collaborative Group; BOOST II New Zealand Collaborative Group. Oxygen saturation and outcomes in preterm infants. N Engl J Med. 2013; 368: 2094-2104.**
6. **Saugstad OD, Aune D. Optimal oxygenation of extremely low birth weight infants: ameta-analysis and systematic review of the oxygen saturation target studies. Neonatology. 2014; 105: 55-63.**
7. **Manja V, et al. Oxygen Saturation Target Range for Extremely Preterm Infants A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Pediatr. 2015; 169:332-340.**
8. **Sweet DG, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants—2016 update. Neonatology. 2017; 111: 107-125.**
9. **Stenson BJ. Oxygen Saturation Targets for Extremely Preterm Infants after the NeOProM Trials. Neonatology 2016; 109: 352–8**

5.15 Mekoniumaspirasjonssyndrom

PI Kaaresen, C Klingenberg

Bakgrunn

I 10-20 % av alle svangerskap foreligger mekoniummisfarget fostervann, avhengig av svangerskaps-lengden (ca 10% ved 38 uker, ca 44% ved 43-44 uker). Omtrent 35% av barn født gjennom misfarget fostervann har mekonium i trakea og opptil 55% har rtg-forandringer, men bare 3-5% utvikler mekoniumaspirasjonssyndrom (MAS). Mekanismer for utvikling av MAS er noe omstridt. Klassisk hevdes det at barnet aspirerer mekonium ved første åndedrag. Dette fører til ventileffekt med plugging av luftveiene og en kjemisk pneumonitt. Opp mot dette hevdes at aspirasjonen ofte (oftest?) skjer intrauterint og at utvikling av sykdom skyldes en tilgrunnliggende pulmonal hypertensjon.
Alvorlig MAS defineres ofte av at pasienten har behov for respiratorbehandling. I Europa/USA har man antatt at forekomsten av alvorlig MAS er 0,5-1/1000. I en studie fra Australia/NZ var forekomsten av alvorlig MAS 0,43/1000 og kun 2,5 % døde. Variabler signifikant assosiert med alvorlig MAS var asfyksi (5 min Apgar <7; OR 52), postmaturitet (GA > 41 uker; OR 3.4) og intrauterin veksthemning (OR 2.3). Tykk mekonium er assosiert med de mest alvorlige forløp.

I Norge har interessegruppen i neonatologi (2015), NBF anbefalt følgende kriterier for å stille IDC-10 diagnosen P24.0 Mekonium-aspirasjonssyndrom (MAS)

Følgende 4 kriterier skal være oppfylt:
A. Mekonium i fostervannet.
B. Misfarget fostervann sugd fra luftveier, men ikke nødvendigvis distalt for stemmebånd.
C. Varierende grader av respirasjonsbesvær, evt. kombinert med PPHN.
D. Rtg. thorax: Fortetninger forenlig med aspirasjon (ofte spredte infiltrater kombinert med områder med økt luftholdighet).
Det skal ikke foreligge andre årsaker til respirasjonsbesværet.

Symptomer/klinikk

De fleste har lettere sykdom og 80 % av lungebildene klarner opp innen 48 timer. Inntil 30% trenger respiratorbehandling og inntil 25% får pneumothoraks. Ved alvorlig forløp foreligger oftest persisterende pulmonal hypertensjon (PPHN).

Behandling/forebygging

Ved **tykk mekonium og livløst barn** bør barnet intuberes og suges i trakea før oppstart ventilasjon. Men hvis man ikke behersker akutt/umiddelbar intubasjon (få som gjør det..) bør man heller suge godt i munn/svelg og starte bag-maske ventilasjon før man evt. senere intuberer.
Hos vitale barn (forventet Apgar > 8) med tyntflytende mekonium suger man øvre luftveier og tømmer ventrikkel, men kan unnlate trakeal-suging.

Videre behandling

- Videre tiltak utifra klinikk.
- Ved lettere besvær ekstra O_2 eller CPAP med trykk 4-5 cm H_2O.
- Ved behov for respirator bør man vurdere høyfrekvens ventilering tidlig. Kan være indikasjon for relaksering første døgn(ene).
- Gi profylaktisk **antibiotika** etter sepsisregime. Vurder cefotaksim istedet for penicillin/ gentamicin pga nyrepåvirkning.
- Pasienter som respiratorbehandles gis vanligvis **surfaktant** i form av Curosurf. Gjentas inntil 4 ggr med 6-12 timers intervaller. Dose 100-150 mg/kg, se surfactant-prosedyre. Obs en får ikke samme dramatiske effekt som ved RDS, kommer først etter andre dose iflg en studie.
- **Terapeutisk lavage (med fortynnet surfactant) er per i dag ikke etablert behandling**. Lavage med store volum væske gir alltid fall i saturasjon. En større randomisert studie om bruk av lavage ved MAS ble avbrutt pga vansker med å inkludere nok barn.
- Ved utvikling av **PPHN**, følges prosedyren for denne.

- Ved mistanke om **alvorlig** asfyksi, bør man være obs. på utvikling av nyresvikt, hypotensjon, hypoglykemi, tarmiskemi og hjerneødem i tillegg. Vurder behov for hypotermibehandling.
- Steroider har ingen dokumentert effekt.

Referanser

- **Ghidini A, Spong CY. Severe meconium aspiration syndrome is not caused by aspiration of meconium Am J Obstet Gynecol 2001; 185: 931-8.**
- **Wiswell TE et al. Delivery Room Management of the Apparently Vigorous Meconium-stained Neonate: Results of the Multicenter, International Collaborative Trial . Pediatrics 2000; 105: 1-7.**
- **Dargaville PA. Australian and New Zealand Neonatal Network. The epidemiology of meconium aspiration syndrome: incidence, risk factors, therapies, and outcome. Pediatrics. 2006; 117: 1712-21.**
- **Vain et al, Oropharyngeal and nasopharyngeal suctioning of meconium-stained neonates before delivery of their shoulders: multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2004;364: 597-602.**
- **Wiswell T. Delivery room management of meconium-stained newborn. J Perinatol 2008:28;S19–26**
- **Dargaville PA et al. Refining the method of therapeutic lung lavage in meconium aspiration syndrome. Neonatology 2008;94:160–163**

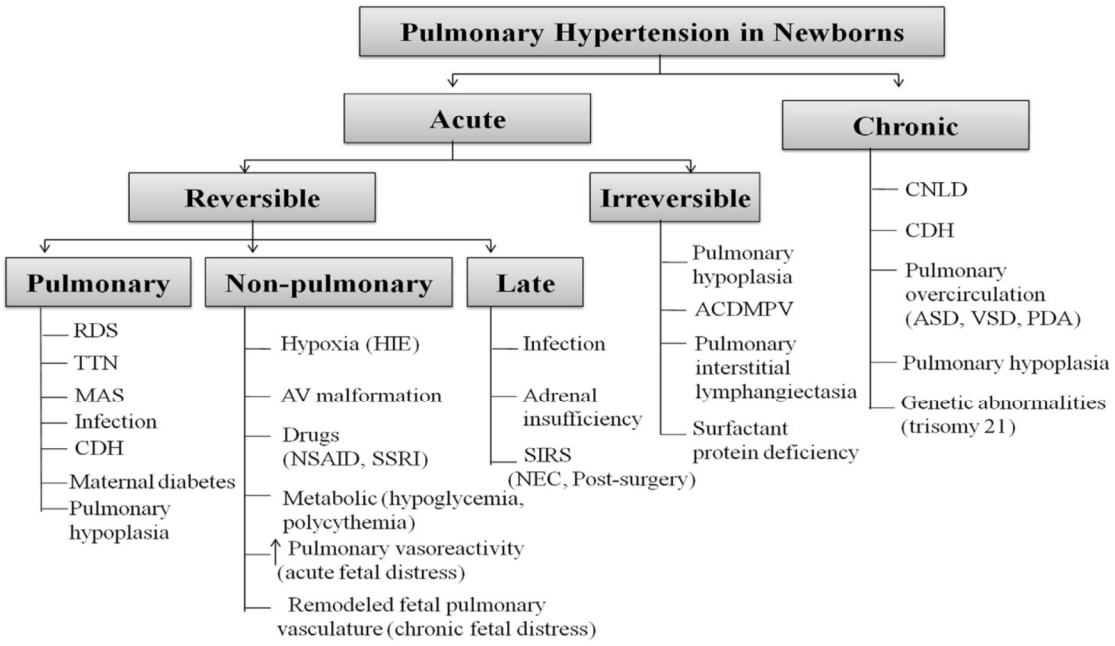
5.16 Persisterende pulmonal hypertensjon hos nyfødte

PI Kaaresen, C Klingenberg

Bakgrunn

Persisterende pulmonal hypertensjon hos nyfødte (PPHN) er en alvorlig tilstand med forhøyet lungearterietrykk og sekundært påvirket høyre ventrikkelfunksjon pga høy afterload. Lungearterietrykket er påvirket av lungekarmotstand (pulmonary vascular resistance - PVR) og lungegjennomblødning. Viktigste årsak til PPHN er manglende fall i PVR. Insidensen av PPHN i den vestlige verden er på rundt 1-2 per 1000 levendefødte.
Det finnes en rekke årsaker til PPHN (se figur). Vanligste årsaker er mekoniumaspirasjonssyndrom (MAS), GBS sepsis og alvorlig asfyksi hos fullbårne. PPHN er ellers et obligat funn ved diafragmahernie, det er 10x økt risiko for PPHN ved Down syndrom og det eksisterer en idiopatisk form. Ved alvorlig RDS (premature) foreligger ofte et komponent av PPHN. Sjeldne årsaker til PPHN krever genetisk utredning (surfactantprotein-mangel) og evt lungebiopsi (alveolær kapillær dysplasi).

A. Jain, P.J. McNamara / Seminars in Fetal & Neonatal Medicine 20 (2015) 262–271



Utredning/diagnostikk

Klinikk og rtg thorax: PPHN må kunne forventes hos barn med risikofaktorer samt mistenkes hos barn med større oksygeneringsproblemer enn det man ville forvente fra et rtg thoraks bilde. Ofte er det noe mindre problemer med CO_2 utluftning. Dette kliniske bildet kalles ofte «hypoxic respiratory failure-HRF». Det kan være variabel grad av lungesykdom, alt fra et klart rtg thorax til uttalte forandringer, f.eks ved MAS.

Blodtrykk: Alt fra normalt til lavt, f.eks etter alvorlig asfyksi

Pre- og postductal SpO_2: Differanse > 5 % ansees signifikant (pre > post). Indikerer H→V shunt over duktus. Den preductale metning gjenspeiler oksygeneringen av blod til hodet og er viktigst å følge. NB. Hvis det kun er shunt over foramen ovale blir det ingen pre-/postduktal forskjell. Ved alvorlig lungesykdom er det ofte intrapulmonal shunting, det gir heller ikke noen forskjell i pre- og postductale verdier.

Ekkokardiografi er essensielt for diagnose av PPHN og differensialdiagnoser. Kan påvise forhøyet pulmonaltrykk som man forsøker å kvantitere ut i fra tricuspidal insufficiens (TI) jet samt vurderer i forhold til avflatning/paradoks bevevegelighet av ventrikkel-septum, flowprofil i pulmonalarterien og en H→V shunt over foramen ovale og/eller ductus.
Høyre ventrikkel dysfunksjon: Vanlig ved PPHN, men kan være vanskelig å bedømme med ekkokardiografi. Mest aktuelt med måling av TAPSE, RV-output og evt vevsdoppler/strain. Høyre ventrikkelfunsjon er volumavhengig, og målte verdier vil være avhengig av volumstatus. Hvis det er uttalt H ventrikkel dysfunksjon vil også trykkavhengige verdier for vurdering av pulmonal trykk (TI-jet) evt. underestimeres og kunne bli falskt «normale».

En detaljert ekkokardiografisk undersøkelse bør samtidig utelukke medfødt hjertfeil som årsak til hypoksien. Vær spesielt oppmerksom på at TAPVR som kan gi et PPHN lignende bilde.
Dersom det ikke foreligger ledsagende lungesykdom som gir grunnlag for å mistenke PPHN må det alltid straks utføres ekkokardiografi og evt. starte med Prostivas® med tanke på en mulig tilgrunnliggende hjertefeil (se egen prosedyre kap. 6.1) hvis man er usikker på diagnose.

Annen monitorering

- Arteriell tilgang etableres for invasivt blodtrykk og blodgasser. I utgangspunktet forsøker en å legge et navlearteriekateter. Alternativt perifert fortrinnsvis i høyre radialis.
- Oksygeneringsindeks (OI) beregnes med jevne mellomrom for å følge utviklingen og for å få inntrykk av alvorlighetsgraden. Obs. at vanlige angivelser i litteraturen (f.eks. ECMO-kriterier) er basert på post-ductale blodgasser. **$OI = (MAP \times FiO_2 \times 100) / PaO_2$ (kPa) x 7,52**
- Ekkokardiografi bør også gjentas jevnlig. Minimum daglige undersøkelser i den kritiske fasen. De mest sensitive ekkokardiografiske tegn på bedring er flow-mønsteret i ductus, flow i ve. pulmonal-arterie og output fra høyre og venstre ventrikkel og i liten grad pulmonaltrykket målt ved TI.

Behandling

Behandlingen er noe omstridt. NO-gass og ECMO er de eneste behandlingene som er etablert gjennom RCT. Utover dette er evidensen for ulike gamle og nye behandlingsstrategier mangelfull.

Generelle tiltak

- Respiratorbehandling: Ta sikte på å opprettholde en **tilstrekkelig oksygenering** med lavest mulig respiratorsettinger. En preduktal SpO_2 > 85% er trolig tilstrekkelig så lenge det ikke utvikles en alvorlig acidose. Hvis mulig anbefales at PaO_2 verdier ligger fra 8-12 kPa. For lave verdier (< 6,6 kPa kan gi økt pulmonal vasokonstriksjon), mens for høye verdier (> 13 kPa) gir økte oksygen-radikaler som også er ugunstig mtp pulmonal vasokonstriksjon. En forsøker **ikke** å hyperventilere pasienten. $PaCO_2$ kan gjerne ligge rundt 5-6 kPa og kan tillates opp mot 8,0 kPa **forutsatt** at

oksygeneringen er akseptabel og pH > 7,20-7,25 (såkalt «gentle ventilation»). En starter med vanlig PC-AC + VG (se respirator-prosedyrer), men høyfrekvens-ventilasjon bør forsøkes tidlig, særlig ved utbredte lungeforandringer.

- Sedasjon og muskelrelaksering: Start sedasjon med morfin-infusjon og evt. midazolam (se egen prosedyre, kap. 18). I vanskelige situasjoner kan det være aktuelt å relaksere med vekuronium (Norcuron®) 100 mikrogram/kg, senere 50 mikrogram/kg ved behov eller vekuroniuminfusjon 30-50 mikrogram/kg/t. I utgangspunktet forsøker man å unngå relaksering.
- Metabolsk acidose (pH <7,20 og BE < -8-10): Korrigeres med bufring (Tribonat eller Na-bikarbonat). Tidligere forsøkte man å aktivt alkalinisere/heve pH > 7,40. Det er ingen studier som viser at dette er effektivt eller trygt. Tilførsel av buffer vil øke $PaCO_2$ som igjen ofte vil medføre økte respirator settinger. Alkalose kan og medføre cerebral vasokonstriksjon og evt senre skade inkl.nedsatt hørsel. Alkalinisering er i dag stort sett forlatt, kan vurderes i vanskelige situasjoner.
- Surfactant: Ved mekoniumaspirasjon som årsak gis som regel surfactant. Se kap. 5.15. Dette må også vurderes liberalt ved andre alvorlige lungesykdommer (pneumoni, ARDS etc.).
- Annet: Blod bør gis relativt liberalt. Hb bør holdes ≥ 13,0 -14,0 g/dl. Korriger hypoglykemi og hypokalsemi aktivt. Sepsis-behandling startes og cefotaksim foretrekkes ofte pga. manglende nyretoksisitet.

Pulmonal vasodilatasjon
Det er fire hoved «pathways» som regulerer lungekarmotstand, se tabell under. Av aktuelle medikamenter er NO gass best undersøkt i randomiserte studier, og har dokumentert effekt.
Andre vasodilatorer, inkl. PDE5-hemmere, kan forsøkes, evt i kombinasjon med iNO. Felles for alle er risiko for systemisk hypotensjon. Obs vurdering mtp ECMO.

cGMP pathway	cAMP pathway	Endotelin	Rho kinase
iNO	Prostaglandin	Bosentan	Fasudil
Sildenafil	Prostacyclin		
PDE5 hemmer (sildenafil)	PDE3 hemmer (milrinon)		

- Inhalasjon av NO-gass (iNO): OI > 15 er indikasjon for iNO. Ved utbredte lungeforandringer oppnår en ofte bedre effekt om iNO kombineres med HFV. Selv om iNO er effektivt og etablert behandling ved PPHN (se egen prosedyre, kap. 5.3), vil inntil 30-35 % ikke respondere på iNO.

- Sildenafil (Viagra®) hemmer PDE5 og dermed nedbryting av cGMP. Foreløpig er det bare tilgjengelig som enteralt preparat, men IV administrasjon kan bli tilgjengelig og har i en studie vist positiv effekt på OI både brukt alene og i kombinasjon med NO. I denne studien ble det brukt en ladningsdose sildenafil på 0,4 mg/kg over 3 timer etterfulgt av 1,6 mg/kg/døgn. Bruk av sildenafil vurderes før evt ECMO-behandling. Kan gi hypotensjon, obs evt forverring.
  Peroral dosering av sildenafil er 0,5-1 mg/kg x 4.

- Prostacyklin (Epoprostenol/Flolan®): Start med 2 nanog/kg/min som kontinuerlig infusjon. Kan økes til 20 nanogram/kg/min. Har også vært gitt i tuben i dosen 50 nanogram/kg. Spesialbestilles, per i dag ikke tilgjengelig på UNN

- Iloprost inhalasjoner er per i dag ikke tilgjengelig på UNN

- Bosentan. En RCT har vist god respons med bosentan po i dosering 1 mg/kg x 2, mens en annen med dosering 2 mg/kg x 2 ikke viste noen effekt på oksygenering hos nyfødt med PPHN.

Støtte av systemsirkulasjon og høyre ventrikkeldysfunksjon
Det tilstrebes å opprettholde normalt (øvre område) BT. Hos fullbårne anbefales minimum mean BT > 40, helst > 50 mm Hg. Hos premature minimum mean BT tilsvarende GA i uker, helst >30 når de er

noen dager gamle. Det er blitt vanlig og virker logisk å forsøke å heve det **systoliske** systemtrykket over pulmonaltrykket dersom dette kan kvantiteres ved ekko (TI, ductus-flow). Det foreligger imidlertid ingen kontrollerte studier som viser at dette er effektivt/trygt. Pressorer (kanskje særlig dopamin) kan i enkelte tilfeller heve pulmonaltrykket mer enn systemtrykket, noe som er ugunstig.

Gi 10-20 ml/kg NaCl 9 mg/ml ved mistanke om hypovolemi (CVP 0-2 mm Hg). Eventuelt Octaplas ved langvarig forløp, ved sepsis eller asfyksi i utgangspunktet for å erstatte koagulasjonsfaktorer i tillegg til å gi volum. Hypovolemi kan forverre en H ventrikkeldysfunksjon og skal derfor behandles.

En bør imidlertid raskt supplere med pressor idet hypotensjonen oftere skyldes myokarddepresjon enn hypovolemi. Valg av pressor vil kunne variere utfra klinisk situasjon, ekkokardiografiske funn (se egen prosedyre) og preferanser/skjønn (!). Vi foretrekker, som noen andre (K Barrington), å starte med lavdose adrenalin og titrere opp etter effekt. En mindre observasjonsstudie viste at noradrenalin 0,5-1,0 mikrogram/kg/min bedret flow i lungekretsløpet og bedret ventrikkelfunksjonen ved PPHN. Det anbefales imidlertid forsiktighet med noradrenalin inntil mer data foreligger. Ved H ventrikkel dysfunksjon kan muligens NO-gass ikke bare bedre oksygeneringen, men også bedre ventrikkelfunksjonen.

- Milrinon er en PDE3-hemmer og brukes ofte ved PPHN. Det er et teoretisk gunstig preparat («inodilator») da det både virker inotropt samt kan senke pulmonaltrykket. Imidlertid kan milrinon, som andre vasodilatorer, også gi blodtrykksfall. Dyreeksperimentelle studier antyder at under behandling med 100% oksygen øker produksjonen av PDE3, og at behandling med milrinon derfor er gunstig for bedre cAMP-mediert vasodilatasjon.
  Dosering: Start med 0,30 mikrogram/kg/min – kan økes til 0,50-0,75 mikrogram/kg/min.
- PGE1 (Prostivas®) brukes en del steder "rutinemessig"ved PPHN. Argumentasjon for bruk er at man, ved å holde ductus åpen, kan; i) avlaste en sviktende H ventrikkel og ii) evt. bidra til å bedre systemisk blodfløde (dog blod med relativt lav oksygenmetning) ved sviktende V-ventrikkel-funksjon. Effekt av PGE1-behandling ved PPHN er dog ikke godt dokumentert. Dosering: 10-20 nanogram/kg/min
- Dobutamin lav dose (2-5 mikrogram/kg/min) kan bedre H ventrikkelfunksjon. Høyere doser kan teoretisk forverre situasjonen med takykardi og økt myokardialt oksygenforbruk.
- Hydrokortison kan være gunstig ved hypotensjon (se avsnitt 6.2 for dosering) og kan ha en spesifikk gunstig effekt på PPHN ved å øke cGMP (jfr. Steinhorn 2016).

ECMO
Dersom ovenstående behandlingsopplegg svikter, bør pasienten vurderes for ECMO-behandling.
OI > 40 i mer enn 4 timer er en vanlig ECMO-indikasjon. Dog har denne OI grensen usikker betydning hvis man bruker HFV. Kritisk situasjon med hypoksi, acidose og intraktabel hypotensjon er en akutt indikasjon. Vurderingen må skje i nært samarbeid med ECMO-teamet ved UNN (ring anestesilege hjertevakt 98179) og ECMO-teamet på OUS-RH.

Nedtrapping av behandlingen
Generelt gjelder ved bedring/stabilisering av tilstanden at man **meget langsomt og gradvis** gjør reduksjoner i respirator-settinger eller avvikling av ulike behandlingstiltak. For rask progresjon kan føre til en drastisk forverring av tilstanden pga en akutt kontraksjon av lungekarene og man må begynne «forfra» igjen. En reduserer vanligvis først respiratorsettingene til «akseptable» nivåer, deretter NO/andre behandlingsformer.

Referanser

- **Konduri GG, Kim UO. Advances in the diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. Pediatr Clin North Am. 2009; 56: 579-600**
- **Abman SH. Recent advances in the pathogenesis and treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. Neonatology. 2007; 91: 283-90.**
- **Tourneux P, Rakza T, et al. Pulmonary circulatory effects of norepinephrine in newborn infants with persistent pulmonary hypertension. J Pediatr. 2008; 153: 345-9.**

- **Steinhorn RH, et al. Intravenous sildenafil in the treatment of neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn. J Pediatr. 2009; 155:841-847.**
- **Mohamed WA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, prospective study of bosentan for the treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. J Perinatol 2012; 32: 608-13.**
- **Steinhorn RH, et al. Bosentan as Adjunctive Therapy for Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: Results of the Randomized Multicenter Placebo-Controlled Exploratory Trial. J Pediatr. 2016;177:90-96.e3**
- **Jain A, McNamara P. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: Advances in diagnosis and treatment. Sem Fetal Neonat Med 2015; 20: 262-71**
- **Steinhorn RH. Advances in Neonatal Pulmonary Hypertension. Neonatology 2016;109:334–344**
- **Lapointe A, Barrington KJ. Pulmonary Hypertension and the Asphyxiated Newborn. J Pediatr. 2011; 158 (2 Suppl):e19-24.**

5.17 Kongenitt diafragmahernie

PI Kaaresen

Bakgrunn

Kongenitt diafragmahernie (CDH) angies å forekomme med en insidens på omkring 1:3000, dvs det vil være ± 1-en pasient i året i Troms/Finnmark. En del av disse vil være diagnostisert prenatalt og følges opp/forløses i Trondheim eller Oslo. Vi vil derfor se tilstanden relativt sjelden. Rundt 90% av diafragmaherniene er venstresidige. I opptil 40-50% av tilfellene forekommer CDH som ledd i syndrom (f. eks kromosomfeil, Fryns syndrom, Simpson-Golabi-Behmels syndrom etc.) og/eller er assosiert med andre misdannelser. Viktigst for prognosen er ledsagende medfødte hjertefeil.

Symtomer/klinikk

> 90 % av pasientene vil ha respiratorisk besvær i løpet av de første 6 timene etter fødsel, ofte allerede fra fødselen, men symptomene kan også komme etter dager/uker og være mildere.
Det er nedsatt respirasjonslyd over den aktuelle thorakshalvdelen og noen ganger vil en kunne høre tarmlyder i thoraks. Hjertelyder vil høres best på høyre side (ved ve.sidig hernie) og abdomen er ofte innsunket («Bryterutseende»).

Utredning/diagnostikk

Diagnosen stilles ved rtg thoraks og påvisning av luftfylt tarm i thoraks og hjertet ligger forskjøvet mot høyre (ved ve.sidige hernier). Av og til ser man kun en «white out» av den aktuelle thoraksahalvdelen. Dette forekommer særlig hvis barnet er blitt intubert umiddelbart etter fødsel. Plassering av en ventrikkelsonde og nytt rtg thoraks vil da kunne bekrefte mistanken, evt vil ultralyd av thoraks være diagnostisk.

Behandling/oppfølging

Strategier: Alle har en pulmonal hypertensjon og begge lungene vil i større eller mindre grad være hypoplastiske. Det er etablert praksis at man utsetter operativ korreksjon inntil lungetrykket har falt ned mot normale/akseptable verdier. I mellomtiden må man gjennomføre en mest mulig skånsom ventilasjon for å unngå baro-/volumtraumer av de hypoplastiske lungene.

Framgangsmåte: Dersom man har mistanke om diafragmahernie bør man unngå å «bagge» pasientene. Man legger en **ventrikkelsonde** for å evakuere eventuell luft fra magesekk og denne skal ligge permanent (åpen). Barnet **intuberes og sederes/relakseres** med morfin/Norcuron®. Selv om det er flere rapporter som tyder på at relaksering er unødvendig, evt. ugunstig foreligger det i disse tilfeller hos oss en transportindikasjon.

Et sentralt navlevenekateter legges, samt arteriell tilgang (helst preductalt).

Pga. lungehypoplasien skal disse barna **ventileres skånsomt**. En tilstreber en **preduktal SpO_2 >85%** (høyre hånd), man godtar dårligere postduktale metninger og CO_2-stigning opptil 7 kPa så lenge pH>7,25. Konvensjonell respiratorbehandling (AC med VG) brukes. Pga lungehypoplasien bør man bruke relativt lave tidalvolumer (3,5 ml/kg har vært foreslått). PIP-trykkene bør holdes under 25 cm H_2O, PEEP 3-5 cmH_2O, evt høye frekvenser 60-80/min.

Surfactant. Det er holdepunkter for at det foreligger en relativ surfactant-mangel og ved tegn til alvorlig respirasjonssvikt bør man overveie å gi surfactant. Sannsynligvis bør dette skje tidligst mulig, men kontrollerte studier mangler.

Barnet **transporteres** så til Trondheim eller Oslo for videre behandling. Selv om det som regel ikke er aktuelt å operere barnet umiddelbart, bør transporten foretas relativt raskt idet en ofte har en initial «honey-moon»-periode der barnet er lettere transportabelt.

Dersom barnet er kritisk sykt og vurderes som ikke transportabelt, kan det være aktuelt å starte **HFV** spesielt hvis behov for høye PIP-trykk ved konvensjonell behandling (se egen prosedyre). Dog er det ikke vist at dette bedrer prognosen, og en RCT publisert i 2015 viste ingen fordeler med HFV versus konvensjonell respiratorbehandling. Dette bør derfor vurderes nøye ettersom vi ikke kan transportere barn på HFV og den initiale behandlingen da må foregå her. Dersom HFV velges skal man ikke forsøke noe aggressiv rekruttering av lungevolum. MAP-trykket begrenses til 14-16 cm H_2O, amplityde vanligvis 35 – 45 cm H_2O.

Studier har ikke vist at **NO-gass** er effektiv i den initiale behandlingen, men det er få pasienter inkludert. Man kan oppnå en forbigående bedring av oksygeneringen, men prognosen bedres neppe. Det er likevel indisert med et forsøk med NO hos kritisk syke pasienter, før ECMO overveies.

Referanser

- **Bohn D. Clinical Commentary. Congenital Diaphragmatic Hernia. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:911-916**
- **de Buys Roessingh AS, Dinh-Xuan AT. Congenital diaphragmatic hernia: current status and review of the literature. Eur J Pediatr. 2009; 168: 393-406.**
- **Snoek KG et al. Conventional Mechanical Ventilation Versus High-frequency Oscillatory Ventilation for Congenital Diaphragmatic Hernia: A Randomized Clinical Trial (The VICI-trial). Ann Surg. 2015 Dec 16. [Epub ahead of print]**

5.18 Luftlekkasje syndromer (pneumothoraks, PIE, pneumopericard)

C Klingenberg

Pneumothorax er ikke uvanlig hos ekstremt premature barn med strukturelt umodne lunger og mangel på surfactant. Risiko for pneumothorax øker med lavere gestasjonsalder og er ofte assosiert med overtrykksventilasjon. I COIN-studien ble det rapportert at det hos 9 % (62/675) av ekstremt premature barn (GA 23-28 uker) oppsto en pneumothorax i løpet av første 72 levetimer. Vedvarende oksygenbehov > 30% var risikofaktor. Man antok at de som fikk påvist en pneumothorax innen 2 timer etter fødsel hadde alvorligere lungesykdom, men at det også kunne skyldes selve gjenopplivingen med overtrykksventilasjon. En norsk studie med barn > 28 uker viste at > 40% av tilfellene med pneumothorax var diagnostisert innen 1 times alder. Man antok at 33% var assosiert med resuscitering/stabilisering. Flere av tilfellene med pneumothorax som ble påvist hos fullbårne barn etter resuscitering var små, ga ikke alvorlige symptomer og medførte ikke behov for drenasje.

Diagnosen pneumothorax kan være vanskelig å stille rent klinisk. Et barn med pneumothorax kan ha ensidig redusert respirasjonslyd. Ved en stor pneumothorax (trykkpneumothorax) vil luften i pleura komprimere hjertet og tilførende blodkar. Dette kan medføre alt fra lettgradig til kritisk påvirket sirkulasjon med **bradykardi og dårlig hudsirkulasjon**. Hos premature barn kan man ofte ved å gjennomlyse thoraxveggen med et kraftig lys se om det er en stor pneumothorax. Endelig diagnostikk

av pneumothorax er vanligvis med røntgen bilde av lungene. Behandlingen av pneumothorax vil være å evakuere ut luften med en venflon (nødtorakocentese) eller med et thoraxdren. I en kritisk situasjon bør man gjøre en nødtorakocentese på "mistanke" om pneumothorax uten at tilstanden er endelig verifisert. Hvis situasjonen ikke er så kritisk vil man ofte vente til røntgenbildet er tatt.

Pulmonalt interstitielt emfysem (PIE). Diagnosen stilles primært radiologisk, men ved uttalt PIE kan transilluminasjon gi et liknende bilde som ved pneumothoraks.
Behandling: Skånsom ventilasjon. Preduktal SaO_2 > 85 %, godta høye CO_2-verdier så lenge pH >7,20-25. Lav PEEP, små volumer, høy FiO2, evt høyfrekvens se egen prosedyre. Ved unilateral PIE plasseres barnet i sideleie (90°) med affisert side ned.
Gå tilbake til ordinær behandling etter 48 timer ved regress av PIE.

Pneumopericard: Sjelden, men obs. når det anvendes meget høye trykk og spesielt hvis allerede interstitielt emfysem. Hyperakutt kollaps. Hvis ikke pneumothorax og tube på plass med thoraxbevegelse og hørbar respirasjonslyd: **Stikk UMIDDELBART med grov veneflon eller grønn spiss til venstre for processus xiphoideus mot V skulder under aspirasjon. Se egen prosedyre for pericardiocentese**

Referanser:

- **Bhatia R et al. Identification of Pneumothorax in Very Preterm Infants. J Pediatr 2011; 159: 115-120.**
- **Meberg A et al. Pulmonal luftlekkasje hos nyfødte. Tidsskr Nor Laegeforen. 2007; 127:2371-3.**

5.19 Lungeblødning/hemorragisk lungeødem

C Klingenberg

Bakgrunn

Uvanlig, men svært alvorlig komplikasjon hos ofte ekstremt premature. Vanligst første 2-3. levedøgn. Patofysiologisk foreligger det et **hemorragisk lungeødem.** Sannsynligvis som følge av stor V-H shunt sekundært til en åpen ductus oppstår det et høyt intrakapillært trykk som medfører skade/ruptur av tynnveggede lungekapillærer og blødning til luftveiene.
Sammenheng mellom lungeblødning og surfactant behandling er sett og skyldes trolig at surfactant reduserer lungekarmotstand og dermed kan medvirke til økt lungegjennomblødning/økt V-H shunt. Lungeblødning gir økt lungesykelighet (BPD) og dødelighet sammenligmet med tilsvarende barn uten lungeblødning.

Symptomer/klinikk:

- Plutselig respiratorisk forverring (på respirator), lys blodig væske å suge fra luftveiene.
- Rtg. thorax viser ofte nesten helt hvite lunger ("white out")
- Ekkokardiografi mtp PDA, se kap. 6.10

Behandling/oppfølging

- Øk PEEP til f.eks 8-10 cm H_2O eller start HFV. Dette *presser* det hemorragiske ødemet ut av alveolene/lungene. Hyppig suging vil redusere PEEP og kunne forverre problemet.
- Gi Surfactant etter at PEEP er hevet/det er startet med HFV. En blødning i alveolene vil ha medført frigjøring av store mengder surfactant-inaktiverende proteiner og en sekundær relativ surfactant mangel.
- Hvis stor PDA med V-H shunt (som ofte foreligger) og ingen kontraindikasjoner bør det startes medikamentell lukking av PDA (kap 6.8).
- Plasma eller vitamin K har sannsynligvis ingen effekt da det primært ikke foreligger et koagulasjonsproblem.
- I en studie fra Taiwan er det rapportet at man ga adrenalin 0,1 mg/ml, 0,5 ml som spray i tuben gjentatte ganger ved lungeblødning og det antydes effekt.

- Teoretisk bør man være forsiktig med volum; kan forverre en V-H shunt. Følg mean BT og perifer sirkulasjon.

Referanser:

- **Bendapudi P, et al. Causes and management of pulmonary haemorrhage in the neonate. Paed Child Health 2012; 22:528-30**
- **Yen TA et al. Short-term outcome of pulmonary hemorrhage in very-low-birth-weight preterm infants. Pediatr Neonatol, 2013; 54: 330–4**

5.20 Hjemmebehandling med O_2

PI Kaaresen, C Klingenberg

Bakgrunn

Friske premature har vanligvis en SpO_2 på > 92% og < 5% av døgnet SpO_2-verdier < 90%.
De fleste med BPD og vedvarende O_2 behov på nesebrille ("Low flow", se kap. 5.7) kan/bør ikke utskrives før de klarer seg med en O_2-flow på < 0,5 L/min. Målet med hjemmebehandling med O_2 er å forebygge potensielt negative effekter av kronisk hypoksemi som pulmonal hypertensjon, bronkial konstriksjon med luftveisobstruksjon og "dårlig" vekst av lunger og lungekar. Bedret oksygenering kan medføre bedre lungevekst og lungetilheling. I tillegg er det holdepunkter for at bedret oksygenering kan bidra til å bedret ernæring og vekst generelt.

Indikasjoner

- **BPD: Tilstreb oksygenmetning på 93-95 % under kontinuerlig nattlig overvåking**
- Andre hjerte-lungesykdommer som reagerer positivt på oksygentilførsel (f.eks pulmonal hypertensjon og tendens til cor pulmonale, dettes ses ofte også som ledd i BPD)

Utstyr:

Nesekateter/brille, stasjonær kolbe og transportkolbe med oksygen, flowmeter, pulsoksimeter.
Sykepleier ordner med bestilling av utstyr.
Søknad sendes en av enhetene for "Behandlingshjelpemidler" (Tromsø, Harstad eller Kirkenes).

Veiledende oppfølging:

- Barn som får hjemmebehandling med oksygen bør evalueres regelmessig med tanke på fortsatt behov. Det anbefales kontroll med ca 2-4 ukers mellomrom hvor barnet overvåkes med SpO_2 måler over flere timer (også under måltid), evt. over en natt (dagpasient eller et døgns innleggelse).
- Ved seponering bør barnet overvåkes med SpO_2 måling påfølgende natt og evt. ny registrering etter 3-4 dager.
- Første måned etter seponering har foreldrene oksygen fortsatt hjemme. De må instrueres om å gi oksygen hvis barnet virker slapp, påfallende blek eller cyanotisk. Foreldrene informeres også om at barnet på nytt kan få behov for oksygen i forbindelse med luftveisinfeksjoner.
- Barn som har fått oksygen hjemme over lengre tid (> ca 3 måneder) bør undersøkes med EKG/ekko mtp utvikling av pulmonal hypertensjon/cor pulmonale.
- Vekstparametre overvåkes. Ofte behov for ekstra kaloritilskudd, evt. nattlig ventrikkeldrypp.

Referanser:

- **Fitzgerald DA et al. Infants with chronic neonatal lung disease: recommendations for the use of home oxygen therapy. Med J Aust 2008; 189: 578-582**
- **Harigopal S et al. Oxygen saturation profile in healthy preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2011; 96: F339–42.**
- **Balfour-Lynn IM et al. BTS guidelines for home oxygen in children. Thorax 2009;64 Suppl 2: ii1-26**

6 HJERTE OG SIRKULASJON

6.1 BEHANDLING VED MISTANKE OM ALVORLIG MEDFØDT HJERTEFEIL 136
6.2 HYPOTENSJON OG HYPOPERFUSJON 140
6.3 PRESSORER OG VASOAKTIVE MEDIKAMENTER 145
6.4 HJERTESVIKT – AKUTT KARDIOGENT SJOKK OG KRONISK HJERTESVIKT 146
6.5 HYPERTENSJON I NYFØDTPERIODEN 149
6.6 TAKYKARDIER/TAKYARYTMIER HOS NYFØDTE 151
6.7 BRADYKARDIER/BRADYARYTMIER HOS NYFØDTE 155
6.8 BEHANDLING AV ÅPENSTÅENDE DUCTUS ARTERIOSUS HOS PREMATURE 156
6.9 BILYD OPPDAGET PÅ BARSEL 159
6.10 PULSOKSYMETER (SpO_2) SCREENING AV FRISKE NYFØDTE 160

6.1 Behandling ved mistanke om alvorlig medfødt hjertefeil

C Klingenberg, KH Kaspersen

Bakgrunn

Til tross for bedret prenatal diagnostikk vil det fortsatt fødes barn med ikke erkjente hjertefeil som kan gi alvorlige symptomer i de første levedager til leveuker. Det angis at inntil 30 % av kritiske medfødte hjertefeil fortsatt oppdages etter fødselen.

Følgende symptomer bør gi mistanke om medfødt hjertefeil:

- Cyanose som ikke bedres av oksygen (ofte uten respirasjonsbesvær)
- Bilyd (men mange alvorlige hjertefeil har ikke bilyd)
- Unormale perifere pulser (lyskepuls etc.)
- Tegn på hypoperfusjon (forlenget kapillær fylningstid, blek, svett, klam)
- Nedsatt allmenntilstand (takypne, medtatt)

Hva er ductusavhengige hjertefeil?

Hjertefeil som er avhengig av åpen ductus arteriosus for å få tilstrekkelig
i) lungeblodstrøm
ii) systemvenøs miksing
iii) systemisk blodstrøm

i) Ductusavhengig lungeblodstrøm

- Pulmonalstenose (kritiske)
- Pulmonal atresi (alltid ASD eller VSD)
- Fallot`s tetrade (avhenger av grad av RVOT obstruksjon / størrelse VSD)
- Tricuspidal atresi (konkordant eller diskordant AV-forbindelse)

ii) Ductusavhengig systemvenøs miksing

- Transposisjon av de store arterier (TGA)

iii) Ductusavhengig systemisk blodstrøm pga kritisk obstruksjon av systemsirkulasjon

- Aortastenose (kritiske)
- Coarctatio aortae
- Avbrutt aortabue
- Hypoplastisk venstre hjerte syndrom (HLHS)
- Varianter av Shone kompleks (coarctatio, aortastenose, parachute-mitralklaff og mitralring)

Hos fullbårne nyfødte lukker ductus arteriosus seg funksjonelt etter noen timer. Etter 21 dager regner en med at ductus vanligvis er lukket anatomisk. Ductus er rikelig sympaticus innervert og det antas at prostaglandiner (bl.a PGE1) hemmer frigjøring av noradrenalin og derved kan holde ductus åpen.

Symptomer/klinikk

Ductusavhengig lungeblodstrøm eller ductusavhengig systemvenøs miksing

- Det kliniske bildet kan være forenlig med et kardiogent sjokk: lav cardiac output, nedsatt systemisk sirkulasjon med grå/gusten hud, svake perifere pulser, hypotensjon, hjertesvikt, oliguri og metabolsk acidose.
- Alvorlige hjertefeil av denne type gir ofte symptomer umiddelbart eller noen timer etter fødselen.

Ductusavhengig systemisk blodstrøm

- Det kliniske bildet er preget av lav cardiac output; nedsatt systemisk sirkulasjon med grå/gusten hud, svake perifere pulser, hypotensjon, hjertesvikt, oliguri og metabolsk acidose.

- Alvorlige hjertefeil av denne type gir ofte symptomer først etter timer til dager, evt. etter 1-2 uker, dvs. når ductus lukker seg.

Differensialdiagnoser
- Annen hjertesykdom som supraventrikulær takykardi med sviktutvikling, myokarditt, medfødte kardiomyopatier (anomal avgang av koronararterie - ved dilatert kardiomyopati skal begge koronarkar avgangene visualiseres med ekko), etc.
- Lungesykdom (f.eks anatomiske feil, RDS, pneumothorax)
- Alvorlig infeksjon/sepsis
- Persisterende pulmonal hypertensjon hos nyfødt (PPHN): Kan være svært vanskelig/umulig å skille klinisk fra cyanotiske hjertefeil

Utredning/diagnostikk

Klinikk:
- Respirasjonsfrekvens, pulser, leverstørrelse, bilyd, hjertefrekvens, hudfarge, perifer sirkulasjon/kapillær refill, svett/klam, temperatur

BT (pre- og postductalt) dvs. høyre arm og en av føttene:
- Normalt skal blodtrykket på underekstremiteter ligge litt over trykket på overekstremiteter. Dersom systolisk blodtrykk ≥ 10-15 mmHg høyere på overekstremitet kan det tyde på obstruksjon i aortabuen.

Pre- og postductale SpO_2 verdier:
- Normalt 80-100%. Hypoksemi hvis vedvarende < 80%.
- SpO_2 høyre arm (obs. en sjelden gang kan en abberant a. subclavia dextra, såkalt arteria lusoria avgå postductalt) og på foten.
- Hvis SpO_2 verdier preductalt ligger > 3-5% høyere enn postductalt taler dette for H-V shunting over åpenstående ductus. Spesielt ved PPHN, men også ved obstruerte anomale lungevener etc.

EKG:
Kan være vanskelig å tolke, men normalt skal det være:
- Positiv P bølge i I og aVF, fulgt av smale regelmessige QRS komplekser
- Frekvens 100-160
- Høyre akse (Ved AVSD og trikuspidal atresi ses superiør akse)

Rtg thorax:
- Vurder hjertestørrelse og lungekar

Hyperoksitest:
- Mål helst PaO_2 med transcutan måler (SpO_2 noe upålitelig da verdier over 90% kan ses også ved cyanotisk hjertefeil) eller arteriell måling
- Gi 100% O_2 over 10 minutter
  - Ved lungepatologi vil PaO_2 stige til > 20 (-30) kPa
  - Ved cyanotisk hjertefeil vil PaO_2 "aldri" gå over 20 kPa
- Brukes mindre i dag.

Blodprøver:
- Infeksjonsstatus: Kan være umulig å skille klinikk ved hjertefeil med ductusavhengig systemisk blodstrøm fra klinikk ved sepsis.
- SBS inkludert laktat: ↑ laktatverdier (> 2,5 mmol/l) kan tale for nedsatt perifer sirkulasjon.

Ekko:
- Gir vanligvis endelig diagnose

Behandling/oppfølging

1. Prostaglandin E1 (PGE1)
2. Ventilasjon (avlaste hjertet)
3. Annen sirkulatorisk støttebehandling (pressor, vasodilatator, væske/volum)
4. Sedasjon

Prostivas® (Alprostadil=prostaglandin E1= PGE1)

Tenk PGE1 ved:

- Akutt dårlig sirkulatorisk nyfødt/spedbarn
- $SpO_2 < 70\%$
- Metabolsk acidose/høye laktatverdier
- Hypoperfusjon/hypotensjon

Alle hjertebarn som får Prostivas® skal ha to iv tilganger! Dette prioriteres ved cyanotisk barn og der kritisk medfødt hjertefeil er en aktuell differensialdiagnose.

Behandling før endelig ekko diagnose?

- Hos en svært dårlig nyfødt/spedbarn med ovennevnte symptomer er det tillatt å starte med PGE1 på mistanke om ductus avhengig hjertefeil før endelig diagnose er etablert med ekkokardiografi, dette kan være livreddende!
- Totalt anomale lungevener med obstruksjon (røntgenbildet kan gi mistanke om lungeparenkymsykdom) kan forverres av slik behandling med økende lungeødem, men det er ingen medfødte hjertefeil hvor prostaglandin er absolutt kontraindisert.
- PPHN kan være vanskelig å skille fra cyanotisk vitium. Ved denne tilstanden vil PGE1 kunne gi en viss dilatasjon av lungekarene og dermed en viss klinisk bedring.
- Barn med sirkulasjonskollaps pga myokarditt kan være vanskelig å skille fra tilstander med duktusavhengig systemisk flow. PGE1 behandling vil ikke være skadelig for slike pasienter og heller gi en gunstig effekt for myokard.

Prostivas® (Alprostadil=PGE1) ampuller a 1 ml; 0,5 mg/ml = 500 000 nanogram/ml.
Utblanding: Tilsett 0,25 ml = 125 000 nanogram Prostivas® til 49,75 ml Glukose 5%.
Standardløsningen: 2500 nanogram PGE1/ml (= samme standardløsning som på OUS-RH).
Se også blandekort "Alprostadil" for prosedyre utblanding.

Anbefalt startdose Prostivas® (Alprostadil=PGE1) er avhengig av klinisk situasjon:

Høydose PGE1: Ved svært dårlig barn med sirkulatorisk kollaps/ekstrem cyanose (og der ductus er lukket/konstringert) starter man med høydose PGE1 dvs. 50 nanogram/kg/min (= 1,2 ml/kg/t av PGE1-standardløsning). Dosen kan økes gradvis til maks. 100 nanogram/kg/min, men sjelden nødvendig.

Lavdose PGE1: Hos barn som er klinisk stabile, men får påvist en duktusavhengig hjertefeil starter man med lavdose PGE1 dvs. 10 nanogram/kg/min (= 0,24 ml/kg/t av PGE1-standardløsning) for å holde ductus åpen inntil endelig behandling.

Effekt av PGE1 hos syke barn:

A. Cyanotiske hjertefeil: Mindre cyanose, stigende SpO_2 etter 30-60 min.
B. Nedsatt systemisk sirkulasjon: Klinisk bedring kan forventes etter 1-2 timer: Bedre muskeltonus, bedre pulser på bena, økende diurese, bedre hudfarge, avtagende acidose.

Ved effekt/når ductus er åpnet reduseres dosen med 10 nanogram/kg/min hver 2. time. OUS-RH anbefales 10-30 nanogram/kg/min som vedlikeholdsinfusjon - noen ganger kan en se god effekt også av lavere dosering f eks 5 nanogram/kg/min.
PGE1 infusjon til nyfødte for å holde ductus åpen er mest effektiv hvis det gis før barnet er 96 timer gammelt, men kan også gis med effekt hos barn opptil flere ukers alder.

Bivirkninger av PGE1

Alvorlige bivirkninger er doseavhengige og ofte forbigående.
Ved infusjonshastighet < 20 nanogram/kg/min er slike bivirkninger svært sjelden.

- Respirasjonshemning og apne: Hos 12 % av behandlede, hyppigst i den cyanotiske gruppen, hos barn med fødselsvekt < 2000g og ved bruk av høydose PGE1. Dette er ikke grunn til å avbryte behandlingen, men kan være indikasjon for intubasjon. Overvåking med intubasjonsberedskap er alltid nødvendig ved høydose PGE1-behandling og hvis barn skal transporteres med høydose PGE1 bør de først intuberes. Ved lavdose PGE1 er apneer ikke en vanlig bivirkning og man behøver ikke intubere barn før transport (transporteres spontanpustende)
- Kardiovaskulære problemer: Flushing, episoder med hypotensjon kan ses, trolig pga perifer vasodilatasjon. Bradykardi- og takykardiperioder kan også ses.
- Noen kan få cerebrale symptomer som irritasjon, stivhet, kramper, feber.
- PGE1 behandling kan også gi hyppige, løse avføringer.
- Stoffet hindrer trombocyttaggregering og det tilrådes brukt med forsiktighet i tilfelle med blødningsforstyrrelser.
  Ved alvorlige bivirkninger må av og til dosen reduseres, men ikke stoppes.

Ventilasjon

NB. «Hjertebarn» er svært følsomme ved intubasjon og kan «kollapse». Se nærmere informasjon om dette under intubasjon og premedikasjon, kapittel 3.

Husk at ved åpnet ductus og ductusavhengig feil vil systemisk og pulmonal sirkulasjon være koplet parallelt. Enhver manipulering med det ene kretsløpet vil også innvirke på det andre.
Økt pulmonal blodstrøm vil derfor gi mindre systemisk/myokardial blodstrøm, dette må unngås. Målet er å opprettholde ca 1:1 ratio mellom systemkretsløpet og pulmonalkretsløpet, dette oppnås med SpO_2 verdier rundt 80 % (75-85%). Høye SpO_2 verdier kan gi pulmonal vasodilatasjon/hyperflow og dermed nedsatt systemflow, dette er uheldig f.eks ved HLHS. Eventuelt oksygentilskudd må i en slik situasjon seponeres og det bør gis volum eller annen vasodilaterende behandling på systemsiden for å gjenopprette balansen.

- Ved respiratorbehandling tilstrebes SpO_2 rundt 80 % (> 70 %) og trykk/volum justeres til pCO_2 verdier på 4-6 kPa (normoventilasjon).
- Initial gir man kun romluft, ekstra oksygen er indisert hvis samtidig lungesykdom eller ved ekstrem hypoksemi, SpO_2 < 70%.
- Barn som er *medtatt* med dårlig systemisk sirkulasjon skal intuberes og relakseres. Barn som skal transporteres med PGE1-drypp i høy dosering bør også intuberes. Ved lavdose PGE1 og stabilt barn behøver man ikke intubere før transport.

Annen sirkulatorisk støttebehandling (pressor, vasodilatator, volum)

- Volumbehandling med krystalloider må vurderes hvis nedsatt systemsirkulasjon/hypotensjon, noe som også kan skyldes behandling med PGE1.
- Lavdose dobutamin (5 mikrogram/kg/min) kan være indisert ved metabolsk acidose og forverret myokard funksjon. Dobutamin gir mindre økning i system-vaskulær motstand enn dopamin og er derfor teoretisk å foretrekke.
- Ved metabolsk acidose og tilfredsstillende blodtrykk kan man også forsøksvis gi en liten dose Nitroprussid. Start med dose 0,25-0,5 mikrogram/kg/min, titrer opp hvert 20. minutt til ønsket effekt. Vanligvis tilstrekkelig med dose < 2 mikrogram/kg/min for å vasodilatere/bedre perifer sirkulasjon. Ingen erfaring med dette på UNN.
- Evt. diuretika for økt diurese etter at systemisk sirkulasjon er bedret.

Referanser

- **Penny DJ et al. Management of the neonate with symptomatic congenital heart disease. Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 2001; 84: F141-F145**
- **Brooks PA et al. Management of the sick neonate with suspected heart disease. Early Human Development 2008; 84, 155–159**

- **Hill GD, et al. Disparities in the prenatal detection of critical congenital heart disease. Prenat Diagn. 2015; 35: 859-63**
- **Cucerea M, et al. Congenital Heart Disease Requiring Maintenance of Ductus Arteriosus in Critically Ill Newborns Admitted at a Tertiary Neonatal Intensive Care Unit. The Journal of Critical Care Medicine 2016;2:185-191**
- **Theilen U, et al, The intensive care of infants with hypoplastic left heart syndrome Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2005;90:F97-F102**
- **Mensemali M, et al. Neonatal management and outcomes of prenataaly diagnosed CHDs. Cardiology in the young 2016;Page 1-10**

6.2 Hypotensjon og hypoperfusjon

C Klingenberg, PI Kaaresen

Bakgrunn

Mulige årsaker:

- Hypovolemi
- Blødning (enhver, også hjerneblødning)
- Sepsis
- Respiratorbehandling med høye trykk
- Kardiogent sjokk (se kapittel 6.4 om hjertesvikt)
- Myokardaffeksjon/pumpesvikt (f.eks etter alvorlig asfyksi)
- Binyrebarkinsuffisiens (ekstremt premature/alvorlig syke nyfødte)

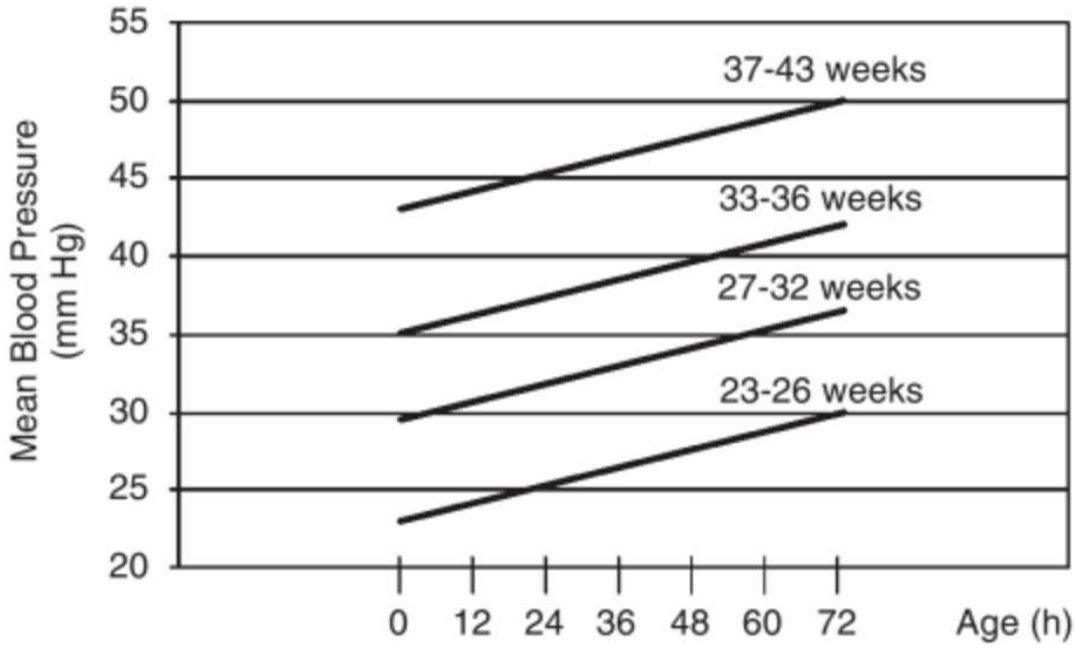
Ved usikkerhet/svært syke nyfødte bør blodtrykk alltid måles invasivt (arteriekran/NAK).

Men husk at blodtrykk er en "surrogatmarkør" på systemisk sirkulasjon/perfusjon.
BT = systemsirkulasjon (flow) x perifer vaskulær motstand (R).
BT kan være normalt eller høyt hvis R er høy, selv om systemsirkulasjon/cardiac output er lav. Det er holdepunkter for at R er den viktigste determinanten for BT i overgangsfasen fra føtal til nyfødt sirkulasjon og at det i denne fasen er relativt dårlig korrelasjon mellom BT og systemisk sirkulasjon. Vurder derfor alltid også diurese og perifer sirkulasjon (klinisk/laktat).

Vedr. blodtrykk

En tommelfingerregel er at man i første 1-2 levedøgn ønsker å holde middeltrykket lik eller høyere enn GA i antall uker. For de minste kan man likevel godta lavere verdier første 12 timer forutsatt tilfredsstillende perifer sirkulasjon, se referanse Dempsey et al. Se ellers Kap. 2 om Initial behandling av ekstremt premature vedrørende sirkulasjonsproblemer hos ekstremt premature første levedøgn.
BT stiger i løpet av de første dagene og vil som regel selv hos de minste være over 30 mm Hg i middeltrykk etter 3 døgn.

Figur 1: Blodtrykk første 3 levedøgn (Clin Perinatol 1999; 26:981-996). Grafen viser 10 percentilen for middelarterietrykk relatert til GA.



Sjekk alltid at sensor er kalibrert skikkelig før man godtar at blodtrykket er lavt og før man starter behandling. Særlig hvis andre forhold tilsier god perfusjon.

Diagnostikk/utredning

Ekkokardiografi bør utføres raskt ved hypotensjon som ikke svarer på et volum-støt (hjertefeil? ductus? ventrikkelfunksjon? tamponade? osv). Ekkokardiografi gir informasjon om sirkulatoriske forhold og volumstatus. Se kap. 2 for en nærmere diskusjon rundt dette. Prinsippielt vil det ved lavt blodtrykk/hypoperfusjon kunne foreligge tre hovedsituasjoner:
i) Pumpesvikt/nedsatt kontraktilitet evt. kombinert med økt perifer motstand. Vurder forkortningsfraksjon (obs påvirkes av preload) og cardiac output som måles i høyre utløpstraktus når duktus er åpen (normalt 150-300 ml/kg/min)
ii) Patologisk vasodilatasjon (f.eks ved sepsis), men relativt god kontraktilitet. Cardiac output er normalt eller økt. Ofte forhøyet pulstrykk
iii) En stor V-H shunt for eksempel pga en stor PDA.

Sentralt venetrykk (CVP) kan være et hjelpemiddel i vurderingen. Koble en trykk-transducer på navlevenekateteret, forutsatt at dette ligger sentralt. Verdier på 0-4 mm Hg taler i retning av hypovolemi, verdier > 8 mm Hg taler imot, men kan også sees ved høyre ventrikkel dysfunksjon. Obs. Infusjoner må være stoppet når man avleser trykket (egen sykepleieprosedyre).

Infeksjon/sepsis? Begrensete data hos nyfødte, men ofte en situasjon med vasodilatasjon.

Troponin T (TnT) spesielt aktuelt ved asfyksi og kritisk hjertesykdom

- Brukes som parameter på myokardaffeksjon/ischemi. Pulmonal vasokonstriksjon (ved alvorlig RDS og asfyksi med PPHN) gir økt belastning av høyre ventrikkel og nedsatt flow til høyre coronararterie spesielt til subendocadium på høyre ventrikkel samt bakre vegg av venstre ventrikkel. Dette kan medføre myokardiskemi. Postnatale TnT verdier stiger de første 3 levedøgn. Ref. områder er ennå ikke helt klarlagt hos nyfødte og avhengig av analysemetode. Postnatale

verdier ligger høyere enn verdier i navlesnor. TnT hos premature ligger også høyere enn hos fullbårme.

- Troponin T verdier > 100 nanogram/l hos fullbårne og verdier > 200 nanogram/l hos premature gir holdepunkter for myokardiskemi (Roche 3. generasjonsanalysekit), men det anmodes om varsomhet i tolking av svar. Hos voksne regnes verdier > 30 nanogram/l som tegn på akutt myokardnekrose. NB Troponin I er ikke fullt uttrykket før fosteret er 9 mnd gammel, dvs. ikke egnet til bruk hos premature.

Laktat. Bedre enn BE til å vurdere perifer sirkulasjon. Verdier > 2,5 mmol/l anses å være forhøyet, verdier > 5 mmol/l klart forhøyet. Kapillære prøver korrelerer godt med arterielle prøver.
Obs. laktat kan være forhøyet av andre årsaker enn anaerob metabolisme (f.eks ved rask glukoseinfusjon, beta-adrenerge medikamenter, alkalose, stress/smerte, hos SGA barn tross normoksemi og sjelden pga metabolsk sykdom, se kap 10.6). Kan være viktig å følge hos barn med hjertfeil før/etter operasjon.

Urinproduksjon. Oliguri: diurese < 0,5-1 ml/kg/time (etter 24 timers alder). Legg evt. inn blærekateter hos barn med behov for pressor-behandling.

Kapillær fylningstid. Måles best ved å trykke over sternum. Verdier > 2-3 s anses som patologisk. NB! Kapillær fylningstid har noe usikker verdi hos nyfødte på grunn av høy hematokrit!

Behandling/oppfølging

Vedvarende BT under grensene angitt over kombinert med tegn til nedsatt perifer sirkulasjon (nedsatt urin-produksjon, metabolsk acidose, forlenget kapillær fylningstid osv).
Tilbakeholden med behandling på grunnlag av BT-verdiene alene. Ved PPHN vil man ofte ønske å holde et relativt høyt systemtrykk for å motvirke H-V-shunting. **Behandling må individualiseres utifra patofysiologisk årsak, da flere medikamenter også øker lungekarmotstanden slik at de har en uheldig innvirkning ved PPHN, se eget avsnitt 5.16.**

Volumerstatning:
Gi 10-15 ml/kg NaCl 9 mg/ml over 20-60 min. Kan gjentas. Husk at hos premature er gjentatte volumstøt omstridt, idet hypovolemi angis å være en sjelden årsak til hypotensjon og volum kan potensielt være skadelig, slik at de sjelden gis mere enn en-1 gang. Ved hypovolemiske tilstander vil på den annen side volumstøt være kausal behandling. Ved blødning gis SAGM 10-15 ml/kg. Bruk evt. CVP til støtte i behandlingen

Er en stor PDA med stor V-H shunt årsaken til lavt BT?
Hvis barnet er på respirator kan det være logisk å øke PEEP for å øke lungekarmotstanden og derved redusere en stor V-H shunt. Vurdere medikamentell lukking av PDA, se avsnitt 6.10

Inotrope/vasoaktive medikamenter og hydrokortison

Valg av medikament er dels avhengig av patofysiologisk årsak til hypotensjon/nedsatt system perfusjon. Sentral/kardial effekt av dopamin og dobutamin er relativt lik, men muligens gir dobutamin større økning i cardiac output enn dopamin, selv i doser < 10 mikrogram/kg/min. *I første levedøgn er det holdepunkter for at dobutamin bør være førstevalg hvis man ønsker å bedre system sirkulasjon.*
Høye doser dopamin har sterkere blodtrykkshevende virkning enn dobutamin. Ved dopamin doser > 10 mikrogram/kg/min vil perifer vaskulær motstand øke. Dette gir nedsatt cardiac output, mens dobutamin vil redusere perifer vaskulær motstand og øke cardiac output. Høye dopamin-doser vil derfor ha god effekt på blodtrykk, men dette går på bekostning av det man ønsker nemlig økt systemisk perfusjon.

Noen foretrekker bruk av lavdose adrenalin som første inotrope medikament ved behandling av hypotensjon. Da beholder man beta-adrenerg effekt initialt uten for kraftig vasokonstriksjon. Noradrenalin gir meget potent vasokonstriksjon, men kan være gunstig i en situasjon med perifer vasodilatasjon.
En mulig strategi er å først gi volum og så starte med dobutamin ved nedsatt kotraktilitet/økt perifer motstand og evt legge til dopamin (< 10 mikrogram/kg/min) og/eller adrenalin. Ved vasodilaterte tilstander gir man volum (opptil 60 ml/kg – NB. ikke så mye hos premature) og starter med dopamin (opptil 10-20 mikrogram/kg/min) og legger evt til adrenalin eller noradrenalin (NA særlig aktuelt ved sepsis).
I begge situasjoner bør også steroider trolig forsøkes, da det er vist at hydrokortison øker BT ved «vasopressor resistent» hypotensjon.

Det bør gjøres en ekkokardiografisk vurdering av kontaktilitet og cardiac output før man setter inn potente pressorer, samt etter oppstart for å prøve å bedømme effekten.

Dopamin: Dopamin bør gis i sentral vene. Kan initialt gis i perifer vene, men obs. vasokonstriksjon! Max dose 10 mikrogram/kg/min hos premature, men gis i doser opp mot 20 mikrogram/kg/min i situasjoner med lav perifer motstand (f.eks sepsis). Se kap. 6.3

Dobutamin: Virker mest på β_1-reseptorer. Øker cardiac output, men gir mindre vasokonstriksjon og har mindre blodtrykkstigende virkning enn dopamin. Ved manglende effekt av dopamin i dose på 10 mikrogram/kg/min, vil det ofte være aktuelt å gi i tillegg dobutamin 5-20 mikrogram/kg/min (kan gis i samme intravenøse tilgang). Ved enkelte medfødte hjertefeil (HLHS) vil en liten dose dobutamin være førstevalg for å bedre systemisk perfusjon. Se kap. 6.3

Adrenalin: Stimulerer α_1-, α_2,- β_1 og β_2-reseptorer. Medfører økt hjertefrekvens og økt myokardial kontraktilitet. I lave doser har det positiv inotrop effekt, høye doser vil gi perifer vasokonstriksjon/økt systemvaskulær motstand. Se kap. 6.3.

Noradrenalin (NA): Stimulerer fortrinnsvis α_1-, α_2-og β_1 reseptorer, har liten effekt på β_2-reseptorer. Har kraftig effekt på hjertet (kontraksjon, frekvens, ledningshastighet, metabolisme) og sterk vasokonstringerende effekt. Brukes ved alvorlig hypotensjon og perifer vasodilatasjon som man f.eks ser ved septisk sjokk. Da NA gir en meget potent perifer vasokonstriksjon som kan være uheldig bør det kun brukes ved hypotensive tilstander hvor det er god cardiac output, men uttalt perifer vasodilatasjon som f.eks ved alvorlig "varm" sepsis.

Milrinon: Selektiv fosfodiesterase (PD3)-hemmer. Øker cardiac output ved å bedre myokardial kontraktilitet, bedrer diastolisk funksjon og reduserer vaskulær motstand. Kan virke vasodilaterende også i lungekarsengen. I motsetning til katekolaminer gir milrinon ikke økt myokardialt O_2-forbruk. NB. Milrinon kan gi et BT fall hvis man gir ladningsdose, noe vi ikke lenger anbefaler. Milrinon skal generelt først gis etter at volumstatus er sikret (monitorer). Milrinon brukes blant annet en del ved PPHN og etter duktus-/hjertekirurgi, se avsnitt 6.8 PDA. Det ser imidlertid ikke ut til å kunne forebygge lav systemisk sirkulasjon i første levedøgn hos premature.

Hydrokortison (HK): HK i lave doser er vist å gi blodtrykkstigning innen 2 timer som ofte etterfølges av en stabilisering kardiovaskulær status. Årsaker:
1. Tidlig, non-genomisk effekt: Nedsatt noradrenalin "reuptake", nedsatt prostacyklin produksjon, induksjon av NO synthase, nedsatt patologisk vasodilatasjon og bedret kapillær integritet.
2. Sen, genomisk effekt: Oppregulering av adrenerge reseptorer som ofte er nedregulert hos kritisk syke eller ved langvarig bruk av høye doser adrenerge medikamenter.
3. Substitusjonbehandling: Syke premature kan ha en relativ binyrebarksvikt, HK-behandling vil da være logisk som substitusjonsbehandling.

Det er vist at halveringstiden til HK er lenger hos nyfødte enn hos voksne, og spesielt lang hos ekstremt premature. En stor studie av ekstremt premature viste videre en effekt av dosering 0,5 mg/kg x 2 i første leveuke i form av redusert BPD hos de som fikk HK. Selv om HK ikke primært ble gitt

som BT behandling var BT også høyere enn i placebogruppen. Høyere doser av HK har vært assosiert med bivirkninger både på kort (GI perforasjon) og lang sikt (mulig påvirket nevrologisk funksjon).
Watterberg foreslår følgende dosering av HK ved hypotensjon:
Første dose 1 mg/kg. Vurdere effekt på BT innen 2-4 timer, hvis ingen effekt har det neppe noen hensikt å fortsette med HK. Hvis det har effekt kan man fortsette med 0,5 mg/kg x 2 hos de mest umodne (f.eks GA < 28-30 uker) og 0,5 mg/kg x 3 hos mere modne og fullbårne. Hvis effekten på BT avtar kan man forsøke en ny dose på 1 mg/kg.
En kumulativ dose av HK på 8,5 mg/kg over en 10 dagers periode syntes trygt hos ekstremt premature, og generelt bør man unngå høyer kumulativ dose/langvarig eksponering.

NB. Serum cortisol vanskelig å vurdere da i) total serum cortisol måles, mens det kun er den frie fraksjonen som er aktiv, ii) det er pulsatil seksresjon av cortisol slik at verdier kan variere, og iii) høye verdier kan evt skyldes manglende metabolisme/eliminasjon hos kritisk syke.

Sentrale referanser:

- **Evans N. Which inotrope for which baby? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2006; 91: F213-20. Review.** ***Anbefales***
- **Paradisis M et al. Randomized trial of milrinone versus placebo for prevention of low systemic blood flow in very preterm infants. J Pediatr. 2009; 154: 189-95.**
- **Kent AL et al. Normative blood pressure data in non-ventilated premature neonates from 28–36 weeks gestation. Pediatr Nephrol 2009; 24:141–146.**
- **Osborn DA, et al. The effect of inotropes on morbidity and mortality in preterm infants with low systemic or organ blood flow. Cochrane 2007 Jan 24;(1): CD005090**
- **Brierley J, et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. Crit Care Med. 2009; 37: 666-88.**
- **Groves, A M et al. Relationship between blood pressure and blood flow in newborn preterm infants. Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 2008; 93: F29-F32**
- **Dempsey EM et al. Permissive Hypotension in The Extremely Low Birth Weight Infant With Signs Of Good Perfusion Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. published online 27 Jan 2009**
- **El-Khuffash et al. Serum Troponin in Neonatal Intensive Care. Neonatology 2008;94:1–7**
- **Barrington KJ, et al. Treating hypotension in extremely preterm infants. The pressure is mounting. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2016;101:F188-9.**
- **Cox DJ, et al. Inotropes in preterm infants—evidence for and against. Acta Paediatr 2012;101:17-23.**
- **Rios DR, et al. Trends in pharmacotherapy for neonatal hypotension. J Pediatr 2014;165:697-701.**

6.3 Pressorer og vasoaktive medikamenter

C Klingenberg

Dopamin

Standardkonsentrasjoner i sprøytepumpeprofil: 1 mg/ml eller 2 mg/ml

"Vanlig" dosering 5-10 mikrogram/kg/min. Ved "behov" > 10-15 mikrogram/kg/min vurder tillegg dobutamin.

- Lav dose: 1-5 mikrogram/kg/min. Virker på D- og β-reseptorer.
- Moderat dose: 5-10 mikrogram/kg/min. Virker på α- og β_1- og β_2-reseptorer
- Høy dose: 10-20 mikrogram/kg/min. Virker mest α -reseptorer (vasokonstriksjon)

NB. Dopamin bør gis i sentral vene. Kan initialt gis i perifer vene, men obs. vasokonstriksjon!

Dobutamin

Standardkonsentrasjoner i sprøytepumpeprofil: 1 mg/ml eller 2 mg/ml

"Vanlig" dosering 5-15(20) mikrogram/kg/min.

Virker mest på β_1-reseptorer. Øker cardiac output, men gir mindre vasokonstriksjon og har mindre blodtrykkstigende virkning enn dopamin.

Adrenalin

Standardkonsentrasjoner i sprøytepumpeprofil: 20 µg/ml, 40 µg/ml eller 100 µg/ml

Valg av konsentrasjon på dryppet tilpasse behov for dose og vekt.

- Lav dose: 0,05-0,3 mikrogram/kg/min.
- Høy dose: 0,3-1,0 mikrogram/kg/min.

Noradrenalin

Standardkonsentrasjoner i sprøytepumpeprofil: 50 µg/ml

"Vanlig" dosering 0,1-1,0 mikrogram/kg/min.

Stimulerer fortrinnsvis α_1-, α_2-og β_1 reseptorer, har liten effekt på β_2-reseptorer. Har kraftig effekt på hjertet (kontraksjon, frekvens, ledningshastighet, metabolisme) og sterk vasokonstringerende effekt. Brukes ved alvorlig hypotensjon og perifer vasodilatasjon som man f.eks ser ved septisk sjokk.

Milrinon

Standardkonsentrasjoner i sprøytepumpeprofil: 100 µg/ml

"Vanlig" dosering: Start med kontinuerlig vedlikeholdsinfusjon 0,30 mikrogram/kg/min. Kan økes til 0,50 og evt 0,75 mikrogram/kg/min. Lavest dose hos premature. Enkelte steder anbefales ladningsdose, men det kan gi betydelig BT fall og takykardi, og vi anbefaler det ikke lenger.

Levosimendan

IKKE rutinepreparat, ikke programmert i sprøytepumpeprofil

Start med vedlikeholdsdose: 0,05 - 0,2 mikrogram/kg/min (ikke gi metningsdose)

«Calsium sentizerer», noe liknende effekt som milrinon, og disse skal ike brukes samtidig. Vi har ingen erfaring på UNN med bruk på nyfødte, men det brukes av og til hos spedbarn med uttalt hjertesvikt (oftest som ledd i operativ behandling av komplekse hjertefeil).

Obs hypokalemi, leverfunksjon, nyrefunksjon, hemoglobin.

- **Dosejusteringer (mikrogram/kg/min) gjøres på observasjonsarket og signeres som ved justering av respirator.**
- **Skriftlig dosering av "dryppet" føres på medisinarket. Angi der alltid konsentrasjon på valgte løsning. Sjekk at valgte konsentrasjon er hensiktsmessig opp mot evt. behov for væskerestriksjon, dosering etc.**

6.4 Hjertesvikt – akutt kardiogent sjokk og kronisk hjertesvikt

Basert på prosedyre av Sørland/Holmstrøm, Rikshospitalet, revidert C Klingenberg

Bakgrunn

Kardial stuvningssvikt er en tilstand der hjertet ikke evner å pumpe nok blod til å tilfredsstille kroppens krav, på grunn av nedsatt myokardkontraktilitet eller fordi det stilles eksessive hemodynamiske krav til hjertet, evt. en kombinasjon av begge. Hjertet og perifer sirkulasjon må betraktes som et hele. Det er derfor mer korrekt å snakke om sirkulasjonssvikt.

Kardiogene årsaker til sirkulasjonssvikt

Pumpesvikt på grunn av kardiomyopati, myokardiskemi, arytmi, anomal venstre koronararterie, metabolske defekter og infeksjoner. Husk at alvorlig enterovirusinfeksjon kan debutere med myokarditt (hjertesvikt, infarkt, arytmier) som ledd i en kompleks multiorgansvikt (hepatitt, koagulopati, CNS affeksjon).

Volumoverbelastning
-Ved store V-H-shunter, spesielt på arterie- eller ventrikkelnivå; PDA, truncus arteriosus communis, aortikopulmonalt vindu (disse 3 gir økte perifere pulser), VSD, univentrikulære hjerter, ASD
-Ved uttalte klaffelekasjer
-Ved totalt anomale lungevener

Stenotisk hjertefeil spesielt på V side (hypoplastisk venstre hjertesyndrom, coarctatio aortae, avbrutt aortabue, kritisk aorta- eller mitralstenose, cor triatriatum)

Andre årsaker til sirkulasjonssvikt

- Negativ inotropi (ved hypoksi, acidose, hypotermi, hypoglykemi, hypokalsemi og hypomagnesemi)
- Hypovolemi (blod-, plasma-, væsketap)
- Lav perifer karmotstand (sepsis, anafylaksi eller medikamenter)

Klinikk/symptomer

- Forstørret lever, evt. milt.
- Ødemer og vektøkning, sjelden deklive ødemer.
- Økt lungegjennomblødning eller lungestuvning gir takypne, evt. respiratorisk distress, krepitasjoner samt økt tendens til nedre luftveisinfeksjoner.

Inadekvat hjerteminuttvolum øker adrenerg nevrohumoral tonus, som gir redistribuering av blodstrømmen til vitale organer med blekhet, kjølige ekstremiteter, svetting og klam hud, oliguri, rastløshet, angst, takykardi, ernæringsproblemerog dårlig trivsel.

Kliniske symptomer og tegn er uspesifikke og diagnostikken kan være vanskelig. Spesielt gjelder det ved samtidig kompliserende tilstander som infeksjoner, hypoksemi eller psykomotorisk retardasjon.

Det finnes ingen standardisering av sviktsymptomer hos barn og symptomenes betydning er dårlig definert. En undersøkelse av spedbarn viste at måltidsmengde under 80 ml og/eller måltidslengde over 40 minutter var de kliniske tegn som hadde sterkest sammenheng med kronisk hjertesvikt.

Jo yngre pasienten er når stuvningssvikten inntrer, jo dårligere er prognosen. Dette både fordi det ofte er de alvorlige feil som manifesterer seg tidlig og fordi hjertet hos nyfødte og små spedbarn tolererer dårlig trykk- og volumoverbelastning, responderer dårligere på inotrope medikamenter og har et umodent adrenergt nervesystem. Myokard har dårligere evne til å adaptere seg til ulike former for metabolsk stress. Spesielt ved akutt innsettende hjertesvikt utvikles raskt hypotermi (som øker O_2-behovet), hypoksemi og acidose, hypoglykemi, hypokalsemi-, hypomagnesemi, evt. sjokk og

respirasjonssvikt. Takyarytmi kan gi hjertesvikt med hydrops intrauterint, kan behandles med antiarytmika.

Utredning/diagnostikk

- EKG: Akse? Hypertrofitegn? Arytmi?
- Rtg. thorax: Lungekar? Hjertestørrelse? Hyperinflaterte lunger?
- Ekkokardiografi: Indirekte tegn på svikt er utvidelse av atriene og dilatert V. cava inferior med redusert respirasjonsavhengig variasjon. Mål for venstre ventrikkels funksjon (forkortningsfraksjon) er viktig for oppfølging av pasienter og ved primær diagnostikk, men i mange tilfeller begrenses nytteverdi ved anatomiske avvik.
- ProBNP. Obs aldersavhengige normalverdier, men kan være nyttig å følge over tid.
- Evt. henvisning til OUS-RH for hjertekateterisering og videre utredning.

Behandling/oppfølging

A. Akuttbehandling av kardiogent sjokk

Respirator: Assistert ventilasjon/respiratorbehandling, ofte med minst 50 % O_2 initialt.
(I tilfeller hvor oksygentilførsel kan antas å føre til en ugunstig økning av lungeflow må man være tilbakeholden. Dette gjelder spesielt ved hypoplastisk venstre hjertesyndrom).

- Acidose, hypoksi, hypoglykemi og hypotermi korrigeres.
- Væskeinntaket reduseres til ca 75 % av normalt vedlikeholdsbehov.
- Infeksjonsparametre sjekkes, og ved mulig sepsis gis antibiotika.

Etter initial stabilisering må en mistenkt hjertefeil raskt diagnostiseres. Hvis systemisk eller pulmonal blodstrøm er ductusavhengig startes Prostivasdrypp (se prosedyre ductusavhengige feil, kap. 6.1). Ved behov for pressor, se kap. 6.2-3.

Kardiogent sjokk med *hypovolemi og lavt venetrykk* sees særlig hos nyfødte og små spedbarn med større medfødte hjertefeil - ofte etter diuretika eller større blodtap. Kliniske funn er dårlig perifer sirkulasjon (kapillær refill > 2-3 sekunder, kjølig perifert), oliguri og acidosetendens. Det er her viktig å korrigere hypovolemi med tilførsel av volum-ekspander (NaCl 9 mg/ml, evt. plasma/blod) for å bedre perifer sirkulasjon og evt. gi blod hvis behov for økt O_2 transport.
Kardiogent sjokk kan også være ledsaget av *høyt venetrykk og stuvning*, der diuretika, inotrope stoffer og vasodilaterende midler er indisert. Hos agiterte spedbarn, spesielt ved lungeødem er sedasjon nødvendig (fortrinnsvis Morfin 0,1 mg/kg i.v.) for å reduser O_2-forbruket og nedsette venøs return.

B. Medikamentell behandling av "kronisk" hjertesvikt

Medikamentell behandling av kronisk hjertesvikt sikter på å øke hjertets yteevne, bedre perifer sirkulasjon og nedsette systemisk og pulmonal shunting.

- Ved moderat svikt vil man ofte ved V-H-shunter starte med diuretika og så som neste trinn gå over på ACE-hemmere.
- Ved kardiomyopati gies ofte initialt diuretika og etter hvert ACE-hemmer.
- Ved kronisk progressiv hjertesvikt pga kardiomyopati eller inoperable hjertefeil kan hjertetransplantasjon være siste utvei.

Digoxin (Lanoxin® mikstur 50 mikrogram/ml)

Omdiskutert hos nyfødte. Brukes stort sett ikke hos premature og i langt mindre grad enn tidligere hos fullbårne. Kontraindikasjoner er AV-blokk, subvalvulær aortastenose, infundibulær pulmonalstenose (f.eks uoperert Fallot) og obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.
Forsiktighet ved økt følsomhet for digitalis som f.eks hypokalemi, myokarditt og i postoperative fase. Dosereduksjon ved nyresvikt. Antidot (Digibind®) til bruk i nødsituasjoner/ved overdosering.

Digitalisering ("metning") gis som 50% - 25% - 25% med 8 timers intervall (kan gis med 6 timers intervall ved takyarytmi). Daglig vedlikeholdsdoser er ca. 20% av digitaliseringsdose og denne fordeles på 2 doser og startes 12 timer etter siste metningsdose. Dosering i.v. = p.o. x 0.7.

	Total metningsdose mikrogr/kg (Deles 50% - 25% - 25%)		**Vedlikeholdsdose mikrog/kg/dose**	
	p.o.	**i.v.**	**p.o.**	**i.v.**
Premature	20	15	2 x 2	1,5 x 2
Fullbårne	30	20	4 x 2	2,5 x 2
2 uker - 2 år	50	35	5 x 2	3,5 x 2
2 år - 7 år	40	30	4 x 2	3,0 x 2

Serumnivå: Steady state oppnås etter 4-7 dager med vedlikeholdsbehandling.
Hos ustabile barn (betydelig svikt, påvirket lever-/ nyrefunksjon, andre medikamenter) tas likevel orienterende serumspeil etter 2 dager med vedlikehold.
Ved endring av vedlikeholdsdose: ny steady state etter 4 - 7 dager. Serumspeil taes før neste dose.
Ønsket nivå: 0,6–1,2 nmol/l (tidligere anbefalt 1,2-2,5 nmol/l). Toksisk nivå: > 3,5 - 4 nmol/l.
Justering av dose: (ønsket speil/målt speil) x nåværende døgndose = ny døgndose

Diuretika

- **Furosemid (Diural® dråper 10 mg/ml)** mest brukt. Dosering IV/PO 0,5-2,0 mg/kg x 1-3. Obs hypokalemi (kan sekundært øke digitalissensitivitet).
- **Hydroklortiazid**: p.o. 2-4 mg/kg/døgn fordelt på 2 doser.
- **Spironolakton**: p.o. 2-4 mg/kg/døgn fordelt på 2 doser. Kaliumsparende, kan være nyttig ved langtidsbehandling. Kan gi hyperkalemi ved redusert nyrefunksjon. Forsiktighet/lavere dosering ved kombinasjon med ACE-hemmere.

For dosering hydroklortiazid og spironolakton ved BPD, se kap. 5.13

ACE-hemmere

Fører til systemisk vasodilatasjon, reduksjon av ventriklenes fylningstrykk og nedsatt aldosteron-produksjon. Dette fører til en balansert reduksjon av afterload. Antas å gi nedsatt Qp/Qs-ratio ved shunter på ventrikkel-arterienivå. Kreatinin, elektrolytter og hematologisk status bør kontrolleres før behandlingsstart og 3-4 dager senere. Bivirkninger kan være proteinuri, evt. nedsatt nyrefunksjon, angioødem, tørrhoste og nøytropeni.
NB! Må seponeres minimum 48 timer før planlagt anestesi p.g.a. fare for perioperativ hypotensjon.
Captopril (Capoten®): Mikstur 1 mg/ml eller 5 mg/ml.
(Bestilles fra apoteket, holdbar uåpnet/åpnet 1 mnd.)
Dosering (startdose angitt først, gradvis opptrapping i løpet av noen dager ved god toleranse):

0-1 mnd	**0,1-0,5 mg/kg x 2-4**	**(max. 2.5-4 mg/kg/døgn)**
1 mnd- 1 år	**0,5-2,0 mg/kg x 2-4**	

Kontroll av blodtrykk 60 min etter de første doser og registrer ledsagende symptomer (ja/nei).
Systolisk blodtrykksfall over 15 % er en kontraindikasjon mot videre økning av dosen, men hvis barnet ellers ikke er veldig påvirket fortsetter man med samme dose.
Enalapril tbl. a 2,5 mg (kan knuses).
Dosering: 0,05-0,2 mg/kg x 2.
I praksis kan man bruke: ½ tbl x 2 med halv dose i starten til barn < 10 kg.

Referanse:

- **Nir A, et al. NT-pro-B-type natriuretic peptide in infants and children: reference values based on combined data from four studies. Pediatr Cardiol. 2009; 30: 3-8. Review.**
- **Pediatric cardiomyopathies: causes, epidemiology, clinical course, preventive strategies and therapies. *Future Cardiol*. 2013 November; 9.**
- **Presentation, Diagnosis, and Medical Management of Heart Failure in Children: Canadian Cardiovascular Society Guidelines, Kantor et al. Canadian Journal of Cardiology 29 (2013)**

6.5 Hypertensjon i nyfødtperioden

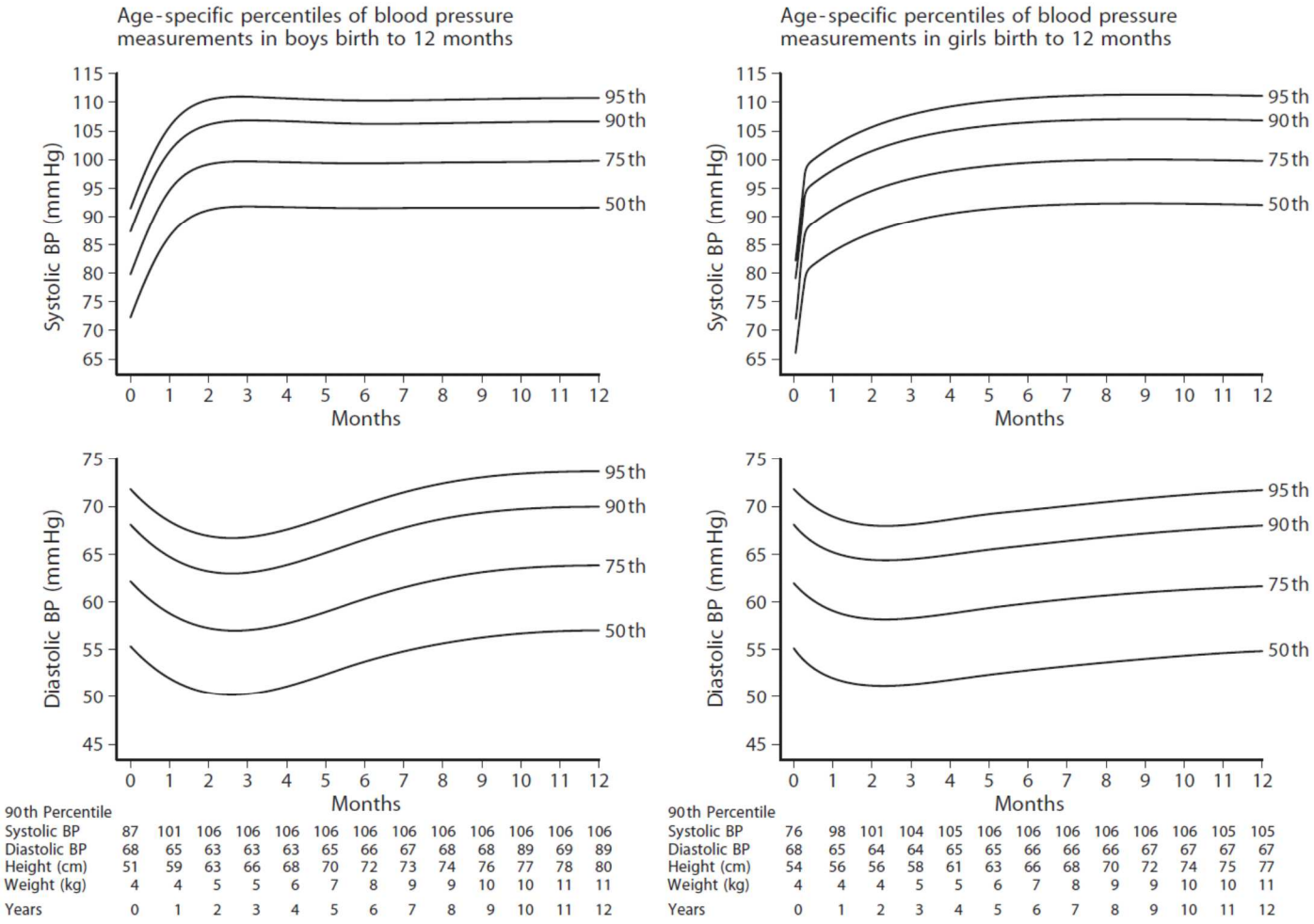
C Klingenberg

Bakgrunn

Normalverdier for blodtrykk (BT) hos nyfødte øker med gestasjonsalder, vekt og postkonsepsjonell alder. Som tommelfingerregel er øvre grenseverdi (> 95 percentilen) syst BT > 90 mm Hg ved 40 ukers alder og syst BT > 100 mm Hg ved 44 ukers alder. Fig 3 viser mean BT plus øvre/nedre 95 % konfidens intervall for systolisk og diastolisk BT avhengig postkonsepsjonell alder. Hypertensjon senere i spedbarnalderen (1-12 måneder) kan vurderes i forhold til figuren som viser percentiler for BT i første leveår.

Hypertensjon er sjelden hos nyfødte, men årsakene kan være mange:

- Renovaskulær (tromboembolisme sekundært til navlearteriekateter, nyrevenetrombose etc.)
- Renal parenkymatøs (primære sykdommer, sekundært til nyreaffeksjon ved annen sykdom)
- Pulmonal (økt hyppighet ved BPD; uklar årsak)
- Koarktasjon
- Endokrine (hyperaldosteronisme, CAH, etc.)
- Nevrologiske (Smerte! Kramper, dysautonomi etc)
- Medikamenter (Barn: steroider, adrenergika, caffein. Mor: kokain, heroin)
- Andre (parenteral ernæring, hyperkalsemi, etc.)



90th Percentile													
Systolic BP	87	101	106	106	106	106	106	106	106	106	106	106	106
Diastolic BP	68	65	63	63	63	65	66	67	68	68	89	69	89
Height (cm)	51	59	63	66	68	70	72	73	74	76	77	78	80
Weight (kg)	4	4	5	5	6	7	8	9	9	10	10	11	11
Years	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

90th Percentile													
Systolic BP	76	98	101	104	105	106	106	106	106	106	106	105	105
Diastolic BP	68	65	64	64	65	65	66	66	66	67	67	67	67
Height (cm)	54	56	56	58	61	63	66	68	70	72	74	75	77
Weight (kg)	4	4	4	5	5	6	7	8	9	9	10	10	11
Years	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Fig. 3 Linear regression of mean systolic and diastolic blood pressures by postconceptual age in weeks, with 95% confidence limits (*upper* and *lower dashed lines*). Reproduced from Zubrow et al. [9], with permission from the copyright holders, Stockton Press, a division of Nature America

Klinikk/symptomer

1) Akutt hypertensiv krise (”emergency”) defineres som akutt alvorlig hypertensjon med endeorganskade (CNS inkl. kramper, nyresvikt, hjertesvikt, lungesvikt etc.).

2) Akutt alvorlig hypertensjon (”urgency”) er hypertensjon uten endeorganskade.
Symptomer på grunnlidelse kan ellers dominere. Nyfødte og spebarn kan vise irritabilitet og manglende trivsel. Ellers vanligvis lite symptomer/klinikk.

Utredning/diagnostikk

- Klinisk vurdering med bakgrunn i mulige årsaker og klinikk (se over)
- Gjentatte BT målnger, fortrinnsvis invasiv
- Ultralyd inkl. doppler us av nyrene
- Blodprøver (hematologi, nyrefunksjon, elektrolytter. Evt. renin, aldosteron, cortisol)
- Ekkokardiografi
- Urinprøver (stix, Na, evt. VMA/HVA)
- Evt. annen supplerende utredning på indikasjon.

Behandling/oppfølging

Korrigere iatrogene årsaker som medikamenter, hypervolemi, etc. (hvis mulig)
Adekvat smertebehandling hvis smerter er mulig årsak.

Antihypertensiv behandling:
A. Ved akutt hypertensiv krise anbefales kontinuerlig iv infusjon. Intermitterende doser av antihypertensiva kan gi store svingninger i BT og er derfor mindre attraktivt.
Meget viktig med tett monitorering av BT, fortrinnsvis invasivt, ved all iv behandling.
Aktuelle medikamenter (iv infusjon)

- Esmolol (Brevibloc®): 50-200 mikrogram/kg/minutt (kort halveringstid, lett å styre)
- Labetolol (Trandate®): 0,25-3,0 mg/kg/time
- Nitroprusside: 0,2-6 mikrogram/kg/min

Enalapril kan gis iv i intermitterende doser, men selv i laveste anbefalte dosering kan det gi kraftig hypotensjon og evt. nyresvikt. Må bruke med ytterste forsiktighet.

B. Ved alvorlig hypertensjon uten endeorganskade og/eller etter at en akutt hypertensiv krise er stabilisert med iv infusjon kan perorale hypertensiva gis.
Førstevalg: Captopril 0,01-0,5 mg/kg/dose x 3. Hvis manglende effekt har tillegg av furosemid ofte god effekt. Nifedipin kan gi kraftig BT fall og bør **ikke** brukes.

C. En meget sjelden gang kan det være aktuelt med kirurgisk behandling (f.eks fjerning av nyretumor).

Prognosen videre er ofte god, men nyfødte og spedbarn som behandles for hypertensjon må følges tett med BT måling og videre vurdering av behov for behandling.

Litteratur

- **Flynn JT. Neonatal hypertension: diagnosis and management. Pediatr Nephrol 2000; 14: 332–341**
- **National High Blood Pressure Education Program Working Group (1996) Update on the 1987 task force report on high blood pressure in children and adolescents: a working group report from the National High Blood Pressure Education Program. Pediatrics 98: 649–658**

6.6 Takykardier/takyarytmier hos nyfødte

C Klingenberg

Bakgrunn

- Takykardi hos nyfødte/spedbarn defineres gjerne som en hjertefrekvens > 180-200/min; kan skyldes en sinustakykardi f.eks ved stress, feber eller smerter.
- Hvis hjertefrekvensen er > 220/min er det mest sannsynlig en **takyarytmi**, og ikke en sinustakykardi.
- Takykardier (-arytmier) inndeles tradisjonelt i supraventrikulære (SVT) eller ventrikulære (VT).
- Alternativt kan de inndeles etter hvilket anatomisk område i hjertet som er affisert initialt: A) atriet, B) ledningssystemet eller C) ventrikkelen (se Kothari et al. 2006).
- Vanligvis er barn med SVT hjertefriske, men har abberant ledningsvei.
- Imidlertid kan det foreligge kardiomyopatier som årsak til takyarytmier. Ved fettsyreoksidasjons-defekter (MCADD, LCADD) som årsak til takyarytmi er det meget viktig at man også gir glukose IV i høye doser (10 mg/kg/min). Mitokondriesykdommer og propionsyreemi kan også gi takyartymier.

A. Atriale takykardier

- Atrieflutter

Relativt sjelden. Skyldes en atrial reentry-mekanisme i et område i høyre atrium, mellom V. cava inferior og tricuspidalklaffen. På EKG ses en «sagtakket» kurve med 2 eller 3 P-takker mellom normale smale QRS komplekser. Atriefrekvens ofte rundt 400 (300-500)/min med en ventrikkel-frekvens på 200/min (1:2 overledning). Ved 1:1 overledning vil barnet utvikle kardiovaskulær kollaps.
Prognose: Sjelden tilbakefall etter at den er konvertert, man gir derfor ikke rutinemessig profylakse.

- Premature atriekontraksjoner (PAC)

Vanlig hos friske nyfødte. Ufarlig. Avhengig av hvor refraktær ledningsbanen er kan man få bortfall av neste ventrikkelkompleks, abberant ledning eller et normalt QRS kompleks etter PAC. Ingen tiltak.

- Ektopisk atrial takykardi

Atrial ektopi er vanlig hos foster og nyfødte. Ved atrial ektopi er det en unormal P-takk før et normalt QRS kompleks. P-takken kan stamme fra et fokus (monomorf) eller fra flere "vandrende" foci (multifokal). Vanligvis vil det/de ektopiske fokus/foci gradvis slutte å gi impulser, og så lenge tilstanden ikke gir en alvorlig takykardi trenger den ingen behandling. I noen tilfeller kan monomorfe atriale ektopiske takykardi øke på i frekvens ("warm up") og deretter i perioder stoppe ("cool down"), men de kan gi også gi vedvarende frekvens rundt 180-200 som kan medføre hjertesvikt. Viktig å vite at denne tilstanden ikke responderer på adenosin eller DC støt, må bruke andre antiarytmika.

B. Ledningssystem-takykardier

- Atrioventrikulær(AV) re-entry takykardi

Vanligste takyarytmi i nyfødtperioden. Hjertefrekvens > 200/min, vanligvis > 270/min. EKG under anfall viser smale QRS komplekser. P-takken er ofte invertert og kommer vanligvis etter QRS komplekset, gjerne i begynnelsen av T bølgen. Det foreligger en re-entry mekanisme med aksessorisk vei utenom AV-knuten (AV re-entry takykardi). Hvis impuls går antegrad gjennom den aksessoriske banen utenom anfall sees deltabølge på EKG (WPW). Imidlertid går de aller fleste aksessoriske baner kun retrograd og er dermed "skjult", dvs. man ser ingen delta bølge på EKG.
Anfall med AV re-entry takykardi starter og slutter brått. Under anfall er det vanligvis en ortodrom AV re-entry krets der impulsen går ned til ventrikkelen gjennom AV-knuten og så opp (retrograd) til atriet gjennom den aksessoriske vei. Se referanse 1 for pedagogisk oversikt
Prognose: AV re-entry takykardi vil opphøre hos 60-90 % av pasientene i løpet av 6-12 mnd.

- AV-nodal-re-entry takykardi

Sjelden hos nyfødte, langt vanligere hos eldre barn og voksne. Skyldes to typer ledningsfibre ("dual pathway") med forskjellig ledningshastighet i selve AVknuten. Vanligvis går impulsen ned via langsomme fibre og opp via de raske. P takken vanligvis begravet i QRS komplekset. Behandles som AV-reentrytakykardi.

-Permanent junctional reciprok takykardi
Ortodrom AV re-entry takykardi der aksessorisk vei, som ligger ved sinus coronarius, overfører langsomt og kun retrograd. P takker er invertert (II, III, aVF) og kommer så lenge etter QRS komplekset at det kan se ut som de kommer rett foran neste kompleks (lang R-P interval). Tilstanden kan derfor feiltolkes til å være en ektopisk atrial takykardi. Ofte lavere frekvens enn annen AVRT, rundt 120-200/min. Kan medføre en takykardi-indusert dilatert kardiomyopati. Responderer ofte dårlig/forbigående på adenosin/elektrokonvertering. Så lenge pasienten ikke er sirkulatorisk påvirket ikke nødvendig å bryte arytmien. Man kan i nyfødtperioden sikte mot en gjennomsnittsfrekvens/døgn < 140/min. Langvarig behandling med flekainid og betablokker ofte nødvendig. Hvis man ikke får frekvenskontroll vurderes i tillegg amiodarone og digoksin. Radiofrekvensablasjon er mulig i tidlig barnealder ved intraktable tilfeller, men ellers ikke aktuelt i nyfødtperioden (pga økt komplikasjonsrate), med mindre hjertesviktsymptomer på 3 eller flere antiarytmika.

C. Ventrikkeltakykardier
Sjelden hos nyfødte, selv etter hjertekirurgi. OBS! Metabolske forstyrrelser (K, Ca) eller kanalopatier som lang QT-tid syndrom eller Brugada syndrom.
- PVC = premature ventrikulære kontraksjoner
Enkelte isolerte ventrikulære slag av likt utseende hos symptomfritt barn er ufarlig. Kortvarig overvåking med skop/telemetri. Deretter friskmelde.
- Multifokale VES eller serier med VES må taes mer alvorlig, og må evt. behandles
Mer enn 6 ventrikulære ekstrasystoler (VES)/minutt. Tre eller flere på rad (ventrikulær takykardi). Multifokale (varierende QRS-form).
- Ventrikkel takykardi
Definisjon: > 3 VES på rad uten normalt QRS imellom. Brede QRS-komplekser, AV-dissosiasjon.
- Ventrikkelflimmer
Veldig sjelden i nyfødtperioden.

Klinikk/symptomer
Nyfødte og spedbarn kan utvikle kardiovaskulær kollaps ved rask arytmi, forøvrig utvikling av symptomer på hjertesvikt hvis anfall varer > 24 t. Jo høyere ventrikkelfrekvens jo tidligere symptomer.

Utredning/diagnostikk
EKG
- Vurder QRS-kompleksenes frekvens, regelmessighet og bredde
- Vurder sammenhengen mellom p-takker og QRS kompleksene (PR og RP intervall)
- Ventrikkeltakykardier har:
- Brede QRS kompleks (> 120 ms).
- Dissosiasjon mellom atriefrekvens og ventrikkelfrekvens (ikke alltid).
- Man ser av og til smale isolerte QRS komplekser som skyldes at et sinusknutesignal passerer AV-knuten og rekker å polarisere et større område av ventrikkelen (”capture beat”). Dette anses som patognomonisk for en ventrikkeltakykardi.

Annet:
Ekkokardiografi: Skal gjøres for å vurdere ventrikkelfunksjon. Medfødte hjertfeil, kardiomyopatier og/eller medfødte tumores (hamartomer) kan evt. disponere for takyarytmier. Motsatt kan også langvarig takykardi over tid indusere kardiomyopati.
Blodprøver: Elektrolytter, tyreoideaprøver, glukose, syre-base status inkl. laktat, etc.

Behandling/oppfølging
- **Ved all akuttbehandling av arytmier skal bakvakt og neonatalvakt være tilstede.**
- **Valg av medikament diskuteres med neonatal bakvakt/tertiærvakt, evt. også med kardiolog/ barnekardiolog. Det skal være full resusciteringsberedskap og defibrillator tilgjengelig (hentes i akuttmottaket). Husk at barnepads må være tilkoblet før man kan stille inn energi-styrke på defibrillator.**

- **Et barn med akutt takyarytmi og sirkulatorisk kollaps, enten med smale eller brede QRS komplekser, bør primært elektrokonverteres (1-2 J/kg). Fortrinnsvis synkronisert elektrokonvertering hvis det er QRS komplekser synlig på EKG monitoren.**
- **Hvis barnet er sirkulatorisk mer stabil har man mer tid til å tenke. Ofte forsøkes adenosin pga rask effekt og kort halveringstid, men det er ikke alltid best egnet. Se under.**

1. Atrieflutter

- Adenosin er ikke egnet til behandling. Hvis diagnosen er vanskelig å stille vil imidlertid adenosin, ved å blokkere AV-overledning, avdekke flere p-takker mellom QRS kompleksene.
- Flekainid skal aldri brukes alene da flekainid også hemmer atriefrekvensen og kan medføre risiko for 1:1 overledning. Hvis flekainid benyttes må det kombineres med betablokker eller digoxin.
- Elektrokonvertering (dose 0,5-2 J/kg) er ofte effektiv behandling ved atrieflutter. Premedikasjon, f.eks med lavdose pentotal eller ketamin 1-2 mg/kg og midazolam i.v. Få evt. hjelp av anestesilege, de har mere erfaring med bruk av ketamin.

2. AV-reentrytakykardi med hjertesvikt (men uten fullstendig kollaps):

- «Dykkerrefleks»: Legg en våt, kald klut eller ispose på ansikt/bryst; anbefalt hos barn over 6 måender, men kan også fungere hos yngre barn/nyfødte Hvis barnet stadig får tilbakefall etter vellykket konvertering med dykkerrefleks bør man forsøke adenosin. Man skal IKKE gjøre vagusmanøvre hos nyfødte.
- Adenosin (Adenocor®): 0,10-0,50 mg/kg/dose flushes raskt i.v. etterfulgt av NaCl. Start med 0,10 mg/kg og hvis dette ikke har effekt økes neste dose til 0,20 mg/kg (noen anbefaler å starte med 0,20 mg/kg). Deretter kan man øke med 0,05 mg/kg/dose hvert minutt til effekt evt. til maksimal dose (0,35-0,50 mg/kg). Adenosin har halveringstid på 10-20 sekunder og induserer en kortvarig AV-blokk som vil bryte en reentry-takykardi i 80-100 % av tilfellene. Det er ubehagelig for pasienten å få adenosin, og barnet bør evt. sederes lett (morfin eller fentanyl) før det gis.

Hvis ikke barnet slår om ved hjelp av dykkerrefleks eller adenosin kan følgende vurderes:

- Elektrokonvertering: Dose: 0,5-2 J/kg, synkront støt (opp til 5 J/kg ved alvorlig svikt).
  Obs. gi premedikasjon med morfin/fentanyl.
- Amiodaron (Cordarone®): 5 mg/kg i.v. over 30 min.. Kan gjentaes etter 15 min. hvis ikke respons. Vedlikehold 10 mg/kg/døgn i.v. i 12-24 timer. Før dette bør man ha forsøkt elektrokonvertering flere ganger.

3. AV-reentrytakykardi uten hjertesvikt:

Dykkerrefleks og Adenosin som over.

Hvis ikke dette hjelper kan man prøve:

Flekainid (Tambocor®): 1-2 mg/kg i.v. over 10 minutter, kan gjentas etter 30 minutter. Deretter evt. 1,5 mg/kg/time i 1. time, så 0,1-0,25 mg/kg/time. Gis kun til arytmien stanser! Flekainid skal ikke brukes ved nedsatt systolisk funksjon. Stopp infusjonen umiddelbart hvis det kommer breddeøkning i QRS kompleksene.

Digoxin (Lanoxin®): Kan brukes ved manglende effekt etter forsøk med dykkerrefleks, adenosin og flekainid hos barn i god allmenntilstand uten svikt (i.v. digitalisering, se kapittel om hjertesvikt). Det tar imidlertid relativt lang tid før virkning inntrer, effekt sees kun hos 40-60 % og det er fremdeles uklart om det er farlig å bruke digoksin ved WPW. Generelt er man i dag noe avventende med digoksin på denne indikasjonen.

NB. Verapamil (Isoptin®) skal **ikke** brukes hos barn < 1 år.

4. Ventrikkeltakykardi/ventrikkelflimmer

Adenosin har ingen effekt! Ved klart påvirket hemodynamikk går man direkte til elektrokonvertering!

Elektrokonvertering: Dose; 1 sjokk: 1 J/kg. 2 sjokk: 2 J/kg

Av medikamenter er amiodaron førstevalg.

Amiodaron (Cordarone®): 5-7 mg/kg i.v over 3-5 min, deretter 1-2 mg/kg/time ved stabil hemodynamisk situasjon (mindre negativ inotrop enn Lidokain)

Andre medikamenter som kan forsøkes

Fenytoin (Epinat®): 2-4 mg/kg i.v bolus, max. 1 mg/kg/min. Vedlikehold 4-7 mg/kg/døgn.

Lidokain (20 ml Xylocain® 10 mg/ml + 30 ml NaCl → 50 ml Lidokain-løsning 4 mg/ml). Dosering 2 mg/kg over 5 minutter. Kan gjentas etter 5 min. Max. 3 mg/kg. Kontinuerlig infusjon 10-50 mikrogram/kg/minutt. (NB Lidokain brukes sjelden/lite i dag!)

Magnesiumsulfat 15-30 mg/kg i.v i bolus, deretter 15 mg/kg/min. Kan brukes ved alle former VT, spesielt bra ved multifokal VT eller VES.

5. Kontinuerlig profylaktisk behandling av SVT/AV re-entry takykardi

Indikasjoner (Minst 1 av 3 kriterier):

- Hjertesvikt
- Arytmivarighet > 3 timer
- 3 episoder av varighet > 15 min. eller > 5 korte episoder i løpet av 24 timer.

I praksis er det indikasjon for forebyggende behandling hos de fleste nyfødte/spedbarn som trenger innleggelse/behandling. Et residiv hos spedbarn vil ofte presentere seg med symptomer på hjertesvikt. Også pasienter med prenatalt påvist takyarytmi bør vurderes for profylakse.

Valg av profylaktisk medikament:

A. SVT som lot seg konvertere med dykkerefleks eller adenosin:

Betablokker, f.eks p ropranolol (Inderal®): 2-4 mg/kg/døgn p.o fordelt på 3 doser.

Et likeverdig alternativ er flekainid p.o (NB. må monitorere serumspeil), se dosering under.

B. SVT som presenterte seg med hjertesvikt/var vanskelig å konvertere:

Velge mellom en av følgende (spesialistoppgave)

Flekainid: Start med lav dose 3 mg/kg/d. Øk forsiktig til max 8 mg/kg/d eller 200 mg/m^2/d fordelt på 2-3 doser. Ønsket serumspeil 500-2400 nmol/l (serum prøve sendes St. Olavs Hospital, maks serumspeil etter 2,5 timer), men subterapeutiske verdier kan ofte allikevel være tilstrekkelig.

Sotalol: Startdose 2 mg/kg/d p.o fordelt på 3 doser. Øk med 1-2 mg/kg/d hver 3. dag til effekt eller maksimal dose 8 mg/kg/d. Må følge QT tid!

Amiodaron (Cordarone®): 5-10 mg/kg x2 i 7-10 dager, deretter 5-10 mg/kg x 1

Vanlig anbefalt varighet av profylaktisk behandling: Ofte 6-12 måneder. Hvis uten takykardi anfall gis siste 6 måneder samme dose (ingen doseøkning) på tross av at barnet vokser.

Ved antiarytmisk behandling kan det være aktuelt med følgende monitorering: konsentrasjonsmåling av medikament (flekainid), QRS bredde, QT-tid (EKG), ventrikkelfunksjon (ekkokardiografi + pro-BNP) og gjennomsnittsfrekvens (24 t Holter) .

Litteratur

- **Kothari DS et al. Neonatal Tachycardia: an update. Arch Dis Child FN Ed. 2006; 91: F136-44**
- **Texter KM et al. Atrial Flutter in Infants. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 1040–6.**
- **Wren C. Cardiac arrhytmias in the fetus and newborn. Semin Fetal Neonatal Med.2006; 11: 182-90**
- **Kap. 8.6 Takyarytmier, Akutt Veileder i pediatri, 3. utgave 2013-2015.**
- **Advanced Pediatric Life Support 4th Ed. 2009**
- **Chu PY et al. Treatment of supraventricular tachycardia in infants: analysis of a large multicenter database. Early Human development 2015; 91: 345-50**

6.7 Bradykardier/bradyarytmier hos nyfødte

C Klingenberg

Bakgrunn

Når et nyfødt barn er våkent er hjertefrekvensen oftest > 100/min. Friske fullbårne har imidlertid ofte hjertefrekvens ned mot 90/min under søvn. Det har vært foreslått å definere neonatal bradykardi som hjertefrekvens < 80/min under søvn. Først ved hjertefrekvens < 55-60 /min, hos et ellers friskt barn, blir hjerteminuttvolumet så lavt at intervensjon må vurderes.

Årsaker:

Sinusbradykardi (de fleste er asymptomatisk), ses ellers ved:

- Alvorlig asfyksi/alvorlig hypoksi pga lungesykdom
- Hos premature ved forskjellige vagale stimuli (sug i svelg, sondenedlegging, avføring, gulp, apne, intubasjon etc.). Vagal tonus er underlagt hemmende kontroll av en moden hjernebark. Premature med en umoden hjernebark er i en såkalt "hypervagal" tilstand.
- Metabolsk (hypotyreose, hypoglykemi, hyperkalemi, hyperkalsemi, underernæring etc.)
- Prematur atrial contractions (inkl atrial bigemini)
- Lang QT-tid
- Medikamenter (sedativa, suxametonium, steroider etc)
- Sinusknutedysfunksjon ("irritasjon" av sinusknuten pga CVK/NVK. Kan også ses ved medfødte hjertefeil, f.eks ASD, AVSD, single ventrikkel etc.)
- Lav temperatur (særlig hos moderat premature som ikke lenger ligger i varmeseng)
- Normalt/forventet ved terapeutisk hypotermi

AV blokk grad I-III.

Årsaker til AV-blokk grad III, som gir mest uttalt bradykardi, kan være:

- Autoimmun sykdom hos mor (SLE, Sjøgren, MCTD) der autoantistoffer (anti-Ro) angriper ledningssystemet og evt. myokard. Oppdages oftest intrauterint. Intrauterin behandling med deksametason eller evt. plasmaferese kan forsøkes.
- Komplekse hjertefeil (heterotaksi syndromer etc.) kan gi intrauterin bradykardi. Dårlig prognose.
- Ervervet grad III-blokk: Etter kirurgi for Fallot, VSD, AVSD etc. En evt. postoperativ AV-blokk konverterer vanligvis til sinusrytme innen 3-4 dager. Obs behov for pacemaker.

Symptomer/klinikk

De fleste er uten symptomer. Evt. symptomer pga årsak til bradykardi (lungesykdom/asfyksi). Evt. cyanose pga ledsagende hjertfeil. Ved puls < 55-60/min er det risiko for utvikling av hjertesvikt-symptomer. Intrauterin hydrops sekundært til føtal bradykardi er et dårlig prognostisk tegn.

Diagnostikk/utredning

- Vanlig 12-kanal EKG basis undersøkelse som evt. gjentas.
- EKG monitorering hvis innleggelse.
- Ekkokardografi og langtids EKG registerering ved behov.
- Diskuter EKG med erfaren neonatolog/barnekardiolog.

Behandling/oppfølging

- Oftest forbigående episoder uten symptomer, krever da ingen behandling.
- Behandling av grunnlidelse f.eks lungesykdom (hvis mulig).
- Prøve å reduserer prosedyrer/tiltak som gir vagal stimulering hos premature (hvis mulig). Sørg for optimal temperatur.
- Ved symptomgivende bradykardi kan det være aktuelt med isoprenalin infusjon som gis inntil evt. innleggelse av pacemaker, se under.

- En AV-blokk grad III (eller annen alvorlig bradykardi) med puls < 60-65 min skal diskuteres med Barnehjerteseksjonen Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet mtp pacemaker.

Isoprenalin (engelsk; isoproterenol)-drypp:
Beta-1 reseptor stimulator. Injeksjonsvæske 0,2 mg/ml = 200 mikrogram/ml
Tilberedning:
Kan blandes i Glukose 50 mg/ml eller NaCl 9 mg/ml.
Blandes ut forslagsvis til 10 mikrogram/ml (1 ml Isoprenalin 0,2 mg/ml + 19 ml NaCl 9 mg/ml)
Ved behov for mer konsentrert løsning blandes det ut til 50-100 mikrogram/ml.
Holdbarhet:
Holdbar i 12 timer i romtemperatur og 24 t i kjøleskap. Skal beskyttes mot lys.
Rosa/rødlig farge på løsningen betyr at isoprenalin er brutt ned og at medikamentet er uten virkning.
Dosering:
Brukes ved symptomgivende bradykardi (AV-blokk grad III etc.).
Gis som infusjon.
Dose: 0,05-0,5 mikrogram/kg/minutt = 3-30 mikrogram/kg/time.
Maks. dose 2 mikrogram/kg/minutt = 120 mikrogram/kg/time.

Referanser:

- **Miller MS et al. Neonatal bradycardia. Progress in pediatric Cardiology 2000; 11: 19-24**
- **Wren C. Cardiac arrhytmias in the fetus and newborn. Semin Fetal Neonatal Med. 2006; 11: 182-90**
- **Norgård G, et al. Kap. 8.18 Pacemaker og ICD. Generell Veileder i pediatri, 2. utgave 2009**

6.8 Behandling av åpenstående ductus arteriosus hos premature

C Klingenberg, PI Kaaresen, KH Kaspersen, NT Songstad, A Leknessund, M Nordhov

Bakgrunn:
Symptomgivende/klinisk åpenstående (patent) ductus arteriosus (PDA) påvises hos 20-70 % av premature med RDS. Økende insidens med fallende gestasjonsalder.

Symptomer/klinikk
En hemodynamisk signifikant PDA (HSPDA), påvist med ekko, kan være klinisk betydningsfull selv uten symptomer første 2-3 levedøgn. Vanlige kliniske tegn vil kunne være:
- **Bilyd:** Vanligvis systolisk, hørbar over hele precordiet med p.m. infraclavikulært venstre side. Bilyd på dag 2.-3. er ofte tidligste kliniske tegn på PDA, men før dette gir PDA sjelden bilyd! Senere vil en klinisk signifikant PDA ofte ha kontinuerlig bilyd.
- **Økt precordial pulsasjon/hyperaktivt precordium**
- **Kraftige perifere pulser** (femoralis, radialis, dorsalis pedis)
- **Høyt pulstrykk** (> 20-25 mm Hg) og **lavt diastolisk trykk** (ofte < 25 mm Hg). Oppstår gjerne først etter en uke, før dette vil en PDA ofte senke både det systoliske og diastoliske trykket (og dermed gi en hypotensjon) mens pulstrykket er normalt.
- **Takykardi** frekvens >170 /min (uspesifikt)
- **RDS uten forventet bedring** ila 2-3 dager eller RDS med forverring i form av **økt respiratorbehov** etter forbigående klinisk bedring.
- Hjertesvikt med **hepatomegali** (> 2-3 cm under costalbuen) evt. intraktabel **hypotensjon** (sent)

Diagnostikk/utredning
- Rtg. thorax: Økt hjertestørrelse og tegn på pulmonal hyperemi (flekkete infiltrater)
- Ekkokardiografi: Gir essensiell info om ductus størrelse, shuntvolum og kardial belastning.
- Senere i forløpet gir ProBNP ekstra informasjon om kardial belastning.

Behandling/oppfølging

Profylakse

- Unngå overhydrering, ellers så "skånsom og optimal behandling" som mulig.

Behandlingsfilosofi

Det er svært omstridt om det er riktig/viktig/nødvendig å lukke en PDA hos premature!

Det er holdepunkter for at tidlig medikamentell lukning av PDA kan redusere forekomst av BPD, selv om det også finnes studier som viser det motsatte. Tidlig PDA lukking kan bedre systemsirkulasjon. Tidlig (profylaktisk) bruk av indometacin ga i en eldre studie (TIPP-trial) færre hjerneblødninger, men ingen bedring av utkomme ved 2 års alder. Samme effekt er ikke sett med ibuprofen. Ibuprofen har mindre innvirkning på cerebral blodstrøm og nyrefunksjon enn indometacin. Forøvrig anses begge medikamentene likeverdig mtp lukking av ductus.

Vår strategier/filosofi rundt diagnostikk og behandling av PDA:

- Ekko gjøres liberalt første levedøgn (etter 6 timers alder) hos barn med GA < 27 uker som respiratorbehandles. Følgende kan tale i retning av tidlig medikamentell lukning (< 24-48 t alder): ductus-diameter > 1,6-2,0 mm (målt som fargedopplersignal ved innmunning i a. pulmonalis), V-H shunt og reversert flow i aorta descendens. Hypotensjon og/eller redusert systemisk flow (hastighet < 0,4 m/s i pulmonalarteriens hovedstamme) styrker indikasjonen.

- Ekko gjøres ellers på indikasjon (bilyd, hypotensjon, fortsatt respirator, etc.). Ved ekkofunn som tyder på HSPDA (PDA-diameter > 2,0 mm, pulsatilt mønster på dopplersignal, LA/Ao ratio > 1,6, reversert holodiastolisk flow i aorta descendens, antegrad diastolisk flow i en av lungearteriegrenene > 0,3 m/s, endediastolisk diameter venstre ventrikkel har z-score > 2,5) vurderes medikamentell lukking.

- Premature med PDA som ikke respiratorbehandles/har lite symptomer behandles vanligvis konservativt.

Medikamentell lukning av PDA

Ibuprofen IV eller PO:

Studier har vist at lav GA og lave ibuprofen-serumspeil er assosiert med en lavere rate av behandlingssuksess. Ved økende postnatal alder vil renal ibuprofen-clearance øke. Basert på farmakologisk modellering har det vært anbefalt å øke ibuprofen dosen ved alder > 3 døgn, noe som også gjøres også rutinemessig noen steder i utlandet. Vi har imidlertid at opplevd at flere barn har fått betydelig påvirket nyrefunksjon ved bruk av høyere ibuprofen doser enn de som er angitt som «standard». Vi benytter derfor i utgangspunktet følgende IV doseringsregime:

- 10 + 5 + 5 mg/kg. Gis som 20 min. infusjon, hver 24. time, til sammen 3 doser. Første dose ibuprofen skal ikke gis før barnet er minst 6 timer gammelt). Man kan vurdere å øke dosen med 20-40% etter 3 døgns alder etter grundig diskusjon med overlege.

Ved terapisvikt med ibuprofen kan det være aktuelt å prøve en runde til med ibuprofen IV.
Det foreligger en rekke studier der man har gitt ibuprofen PO (samme dosering som IV) med tilsvarende, og av og til bedre, effekt enn hvis det gis IV mtp rate av PDA-lukking. Antatt årsak til mulig bedre effekt av PO enn IV er at man får jevnere serumspeil over tid. Hos barn > 5-7 døgn som fordøyer godt kan det vurderes om ibuprofen skal gis PO hvis man har funnet indikasjon for lukking.

Indometacin IV:

Dosering: 0,1-0,2 mg/kg hver 12.-24. time i 3-6 dager. Hver dose gis over 30 min! Lavere dosering (0,1 mg/kg) og lengere intervall (24 timer) jo mer umodent barnet er. Forventet behandlings-suksess 60-80 % og residiv ca 30%; avhengig av PDA-størrelse, GA og postnatal alder. For tiden er det vanskelig å skaffe indometacin i Norge og det har ikke vært brukt på UNN på over 10 år.

Paracetamol IV eller PO:
De senere år er det mange studier og systematiske oversikter som har rapportert at paracetamol kan benyttes til å lukke PDA. En systematisk oversikt anga at effekt og sikkerhet var på nivå med ibuprofen, men studiene er av varierende kvalitet.
Vanligst er dosering 15 mg/kg x 4 over 3-6 dager, og PO behandling har like god eller bedre effekt enn IV. Det finnes ingen studier mtp sikkerhet på lang sikt (langtidsoppfølging). Ved UNN er paracetamol andrevalg etter ibuprofen.

Ekko kontrolleres etter avsluttet medikamentell behandling, evt. tidligere hvis bivirkninger gjør at man vurderer å stoppe medikamentell behandling.

Kontraindikasjoner for medikamentell lukning med ibuprofen (ikke absolutte hvis lukning regnes som helt nødvendig): Kreatinin > 110 mikromol/l, tr.cyt < 100 x 10^9/l, INR > 2.8 eller klinisk blødningstendens ved DIC (gi evt. plasma først), NEC, hjerneblødning grad II-IV.

Observasjoner/forholdsregler
- **Væskebalanse:** Ved ibuprofen behandling er det ikke nødvendig med streng væskerestriksjon, men max 140-150 ml/kg/d under behandling er et godt utgangspunkt. Ved indometacin behandling anbefales væskerestriksjon initialt under behandling (ca. 50% av normalt væskebehov). Følg diurese og vurder å øk væske etterhvert.
- **Blodprøver:** Daglig hb, trc, Na, K, bilirubin og kreatinin under behandling (initialt tas Na, K, bilirubin hver 12. time). Obs. Ibuprofen kan gi høyere bilirubinverdier.
- **Enteral ernæring:** 0 per os de første 2 døgn **kun** hvis det foreligger sterkt disponerende faktorer for NEC. Ellers gis vanlig enteral ernæring (140-150 ml/kg/d) under behandling, men både ibuprofen og indometacin kan gi forbigående fordøyelsesproblemer.

Konservativ behandling av PDA
- Evt. væskerestriksjon (75% av vedlikeholdsbehovet) i en kort periode, men ikke for lenge da det vil gå utover ernæring.
- Evt. diuretika, men unngå furosemid som kan gi dilatasjon av PDA.
- Ved anemi blodtransfusjon 15 ml/kg.
- Hvis respiratorbehandling og tegn på pulmonal hyperflow/stor V-H shunt: Det vil være logisk å forsøke å øke PEEP for å øke pulmonal vaskulær motstand og dermed redusere V-H shunt, i hvertfall hvis tegn på hypotensjon eller begynnende lungeblødning.

Kirurgisk lukking av PDA
I observasjonsstudier har kirurgisk lukking av PDA (ligatur) hos premature vært assosiert med negativt påvirket psyko-motorisk utvikling og økt forekomst av BPD og ROP. Men i en æra hvor indikasjonen for kirurgisk lukking har vært strengere ser det ut til at kirurgisk behandling kan redusere mortalitet uten å påvirkning av psyko-motorisk utvikling negativt (Weisz 2017)? Indikasjon for kirurgi skal imidlertid være streng. Medikamentell lukking skal være forsøkt først, hvis indisert i første 4 leveuker. Etter 4 ukers alder har medikamentell lukking trolig små utsikter til å være effektiv, men kan forsøkes. Hvis et barn med PDA og en stor V-H shunt utvikler en dekompensert hjertesvikt eller er sirkulatorisk svært ustabil på tross av medikamentell hjertesviktbehandling må kirurgi vurderes. Når barnet har nådd en vekt på rundt 2-2,5 kg skal man diskutere med Barnehjerteseksjonen, OUS-RH om de kan gjøre kateterbasert lukking av PDA
Kirurgi på UNN: Peri-/postoperativ antibiotikaprofylakse; Cefalotin 25 mg/kg x 3 i 2 døgn.
Etter kirurgisk lukning må man være obs på post-ligatur cardialt syndrom (PCLS) med hypotensjon og oksygeneringssvikt. Dette kan være kritisk og krever rask iverksetting av behandling.
Strategi: Ekko gjøres ca en time etter avsluttet operasjon. Barn med LVO <200 mL/kg/min gis profylaktisk behandling med milrinon-infusjon (start med 0,3 mikrogram/kg/min). Det gis i tillegg NaCl 10 ml/kg over en time samtidig med oppstart milrinon. Hvis barnet er stabilt i 24 timer trappes milrinon ut. Se referanser fra Jain og McNamara.

Referanser:

- **Hirt D, et al. An optimized ibuprofen dosing scheme for preterm neonates with patent ductus arteriosus, based on a population pharmacokinetic and pharmacodynamic study. Br J Clin Pharmacol 2008; 65: 629–636.**
- **Condò M, et al. Echocardiographic assessment of ductal significance: retrospective comparison of two methods Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2012; 97(1):F35-8.**
- **Benitz WE. Patent ductus arteriosus: to treat or not to treat? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2012: 97:F80-2.**
- **Barzilay B, et al. Pharmacokinetics of oral ibuprofen for patent ductus arteriosus closure in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2012;97:F116−F119**
- **Jain A, Shah PS. Diagnosis, Evaluation, and Management of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Neonates. JAMA Pediatr. 2015;169(9):863-872**
- **Clyman RI, et al. Patent ductus arteriosus: are current neonatal treatment options better or worse than no treatment at all? Semin Perinatol. 2012; 36:123-9.**
- **Heuchan AM, Clyman RI. Managing the patent ductus arteriosus: current treatment options. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2014;99:F431-6.**
- **EL-Khuffash A, et al. Adrenal function in preterm infants undergoing patent ductus arteriosus ligation. Neonatology. 2013;104:28-33.**
- **Noori S, et al. Changes in myocardial function and hemodynamics after ligation of the ductus arteriosus in preterm infants. J Pediatr. 2007;150:597-602.**
- **Clyman RI, et al. Hypotension following patent ductus arteriosus ligation: the role of adrenal hormones. J Pediatr. 2014;164:1449-55.**
- **Jain A, McNamara PJ. Use of targeted neonatal echocardiography to prevent postoperative cardiorespiratory instability after patent ductus arteriosus ligation. J Pediatr. 2012;160:584-9.**
- **Terrin G, et al. Paracetamol for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2015;0:F1–F10**
- **Weisz D, et al. Association of Patent Ductus Arteriosus Ligation With Death or Neurodevelopmental Impairment Among Extremely Preterm Infants JAMA Pediatr. Published online March 6, 2017**

6.9 Bilyd oppdaget på barsel

C Klingenberg

Vurder klinikk og anamnese:
Resp.besvær? Perifere pulser? Type bilyd? Leverstørrelse? Hudfarge? Symptomer på hjertesykdom rapportert?
Foreligger det mistanke om en alvorlig medfødt hjertefeil som evt. er ductusavhengig eller en mer "uskyldig" VSD som gir bilyd uten klinikk? Ved cyanose må man alltid utelukke lungesykdom.
Ved tvil, be overlege/bakvakt vurdere barnet.

Initial utredning (mens barnet fortsatt evt. kan være innlagt barsel):

- Rtg. thoraks: Ofte normalt (f.eks ved VSD)
- Pre- og postductale SpO_2 verdier
- Blodtrykk på H arm og et av bena (Coarctatio, avbrutt aortabue?)
- Ekkokardiografi: Gjøres som ø-hjelp ved klinikk som tyder på ducusavhengig hjertefeil, ellers kan dette vanligvis gjøres på dagtid/hverdag hvis klinikken ellers er fredelig

Nøktern informasjon til foreldre. Ved evt. påvist hjertefeil ta kopi fra bok om medfødte hjertefeil og gi til foreldrene når de informeres.

6.10 Pulsoksymeter (SpO_2) screening av friske nyfødte

Bakgrunn

Omtrent 1 % av alle nyfødte har en medfødt hjertefeil. Ventrikkelseptumdefekt (VSD) er klart hyppigst (rundt 50 %) og barn med isolert VSD har normal SpO_2. Generelt vil ca 60 % av alle barn med hjertefeil har normal SpO_2.
Omtrent 10-20 % av alle medfødte hjertefeil defineres som **kritiske, ductusavhengige hjertefeil**. De fleste av disse barna har lav SpO_2, men de kan være vanskelig å oppdage rent klinisk selv om de er cyanotiske og de kan også overses ved klinisk undersøkelse på barselvisitten 2.-3. levedøgn da de ikke alltid har bilyd. Imidlertid kan disse barna bli kritisk dårlige i løpet av første leveuke og evt. kollapse/dø i løpet av kort tid når ductus arteriosus lukkes. Norske og utenlandske studier tyder på at screening med pulsoksymeter kan identifisere de fleste barn med kritiske ductusavhengige hjertefeil allerede innen første levedøgn. På denne måten kan man raskt iverksette behandling (holde ductus åpen) og overflytte barna for kirurgi før evt. sirkulatorisk kollaps eller død.

Formål

Diagnostiserer barn med kritisk ductusavhengig hjertefeil på et tidlig stadium der man kan iverksette tidlig effektiv behandling som bedrer prognosen for barnet.

Tidspunkt for SpO_2-screening:

Tradisjonelt i Norge har man gjort dette i første levedøgn. Siden denne screeningen ble innført på UNN i 2009 har vi utført SpO_2-screening i alderen 4-24 timer; oftest relativt kort tid etter 4 timer og før mor/barn overflyttes barselhotell. Studier fra utlandet tyder på at raten falsk positive SpO_2-screening tester blir lavere hvis man venter til barnet er minst 24 timer gammel. Det er derfor i norske Barselretningslinjer fra 2014 argumentert for at man skal vente med screening til barnet er $\geq$ 24 timer gammel. I klinisk praksis har vi ikke hatt opplevd stor belastning med falsk positive screeningresultat og fordelene med å gjøre undersøkelsen i 4-24 timers alder (før overflytting barselhotell og evt tidlig hjemreise) oppveier etter vår mening klart en teoretisk ulempe med økt andel falsk positive resultat.

Diagnostikk/utredning

Metode

Alle friske nyfødte kontrolleres med pulsoksymeter på foten og på høyre hånd i alder 4-24 timer etter fødsel. SpO_2-proben skal ligge på i minst 2 minutter for å få en stabil avlesning. Avlest verdi og evt. tiltak føres inn i Partus.

Følgende situasjoner kan foreligge:

$SpO_2 \geq 95$ %: Prøven godkjent

NB. Dette utelukker ikke hjertefeil, barnet undersøkes klinisk på vanlig måte på barselvisitten.

$SpO_2 < 95$ %

- Sjekk SpO_2 høyre hånd (preductalt)
- Sjekk hvordan barnet puster

1. Hvis SpO_2 høyre hånd > 3 % høyere enn SpO_2 på foten: Tilkall barnelege
2. Hvis barnet puster fort (RR> 60/min) eller besværet: Tilkall barnelege
3. Hvis SpO_2 er $\leq$ 90 %: Tilkall barnelege
4. Hvis SpO_2 er mellom 91-95 %, omtrent lik på høyre hånd og fot samt barnet puster helt ubesværet og virker frisk: Gjør en ny SpO_2 test om 2-4 timer. Hvis fortsatt < 95 % konferer med barnelege.

Videre tiltak:

- Når barnelege tilkalles gjøres først en klinisk vurdering. En relativt vanlig årsak til lav metning vil være lungesykdom og/eller lettgradig PPHN (kap. 5.14). Sepsis kan også gi lav SpO_2.
- I mange tilfeller vil det være aktuelt først å gjenta SaO_2 målingen.
- Man skal ha lav terskel for å bestille rtg thorax og en blodgass (inkl. laktat), samt evt. infeksjonsprøver etc.
- Ekkokardiografi gjøres etter avtale med ansvarlig overlege Nyfødt Intensiv som alltid skal informeres om slike pasienter.

Referanser

- **Meberg A et al. Pulse oximetry screening as a complementary strategy to detect critical congenital heart defects. Acta Paediatr. 2009; 98:682-6.**
- **de-Wahl Granelli A et al. Impact of pulse oximetry screening on the detection of duct dependent congenital heart disease: a Swedish prospective screening study in 39,821 newborns. BMJ. 2009 Jan 8;338:a3037.**
- **Meberg A et al. First day of life pulse oximetry screening to detect congenital heart defects. J Pediatr. 2008;152: 761-5.**
- **Mahle, W.T., et al., Endorsement of Health and Human Services Recommendation for Pulse Oximetry Screening for Critical Congenital Heart Disease. Pediatrics, 2012; 129:190-2**
- **Mahle, W.T., et al., Role of Pulse Oximetry in Examining Newborns for Congenital Heart Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association and American Academy of Pediatrics. Circulation, 2009; 120:447-58.**

Foreldreinformasjon

Måling av oksygenmetningen i blodet til nyfødte

I føde-barselavdelingen UNN anbefaler vi nå undersøkelse av oksygenmetningen i blodet hos alle nyfødte. Dette er en screeningundersøkelse som gir mulighet for tidlig å diagnostisere noen sjeldne typer hjertefeil og enkelte tilfeller av lungesykdom hos barn som ellers virker friske.

En liten sensor festes til barnets fot med en myk borrelås eller hudvennlig plaster (se bildet). I løpet av et par minutter kan man på et apparat se hva oksygenmetningen i blodet er, uten at man må ta noen blodprøve. Normalt vil metningen være 95 – 100 %. Hvis barnet ditt har lavere metning (forekommer hos ca 1-2 % av alle nyfødte) vil vi vurdere barnet, sjekke metningen på armen og evt. teste barnet ditt igjen 2-3 timer senere. Hvis barnet har vedvarende lav oksygenmetning vil barnelege tilse barnet ditt.

Undersøkelsen er meget enkel og uten plager for barnet ditt. Den tar få minutter og kan i noen tilfeller gi et forvarsel om barnet ditt trenger nærmere undersøkelse. Dette tilbudet er frivillig, men hvis det foreligger hjertefeil eller lungesykdom kan det være av stor betydning at dette oppdages så tidlig som mulig. Derfor anbefaler vi at ditt barn blir undersøkt.

Føde-Barselavdelingen og Nyfødt Intensiv, UNN
Mars 2009

7 HEMATOLOGI, TRANSFUSJONER OG KOAGULASJON

7.1 TIDLIG ANEMI/FØDSELSANEMI (0-1 DØGN) 164
7.2 SEN ANEMI (FRA 2. LEVEDØGN OG UTOVER) 165
7.3 TROMBOCYTOPENI 167
7.4 TRANSFUSJON AV BLODPRODUKTER TIL NYFØDTE OG SPEDBARN 169
7.5 NEONATAL POLYCYTEMI - HYPERVISKOSITET 172
7.6 TROMBOEMBOLISK SYKDOM HOS NYFØDTE 174
7.7 BLØDNINGSTILSTANDER HOS NYFØDTE (UTENOM TROMBOCYTOPENI) 180
7.8 VITAMIN K PROFYLAKSE (INTRAMUSKULÆRT OG PERORALT) 184

7.1 Tidlig anemi/fødselsanemi (0-1 døgn)

C Klingenberg

Bakgrunn

Fysiologi: Nyfødte har blodvolum på ca 80-90 ml/kg.

Def. fødselsanemi:
Hb (venøs/arteriell) < 13,5 g/dl
Husk at kapillære hb verdier ligger ca 5-10 % høyere enn venøse verdier

Årsaker
Blodtap: Placentaløsning, placenta previa, vasa previa, skade på navlesnor og/eller placenta, hjerneblødning, tvilling-tvilling transfusjon (monozygote) og føto-maternell blødning (FMB)
Hemolyse/nedsatt produksjon: Blodgruppeuforlikelighet/-immunisering, sfærocytose, alfa thallassemi, Blackfan Diamond anemi etc.
Sen avnavling kan redusere forekomst av neonatal anemi

Nærmere informasjon om føto-maternell blødning (FMB)
Overgang av blod fra foster til mors sirkulasjon er relativt vanlig, men sjelden så store volum som at det gir anemi

- FMB > 80 ml i 0,9/1000 fødsler (stor FMB)
- FMB > 150 ml i 0,2/1000 fødsler (massiv FMB)

Klinisk betydning er avhengig av om det er kronisk eller (hyper) akutt FMB. Økt risiko akutt FMB ved stram navlesnor rundt halsen, dette klemmer av navlevenen, mens blod fortsatt går fra navlearterien til mor.
Symptomer ved stor FMB

- Barn: Dødfødsel, blekhet, sjokk, gispende respirasjon (alvorlig anemi)
- Mor: Kan få transfusjons-reaksjon med skjelvinger (uforlikelighet)

Be laboratoriet måle HbF (flow cytometri) i blodprøve fra mor. Man kan da beregne volum FMB.
NB husk at placenta inneholder rundt 40 ml/kg blod rundt termin og en FMB kan ha pågått over tid.

Symptomer/klinikk og behandling ved tidlig anemi/fødselsanemi:
Hvis det er tatt navlesnor-blodgass sjekk alltid Hb!

Hypoperfusjon/sjokk ved fødsel pga akutt blodtap
Blek, dårlig perifer sirkulasjon, takypne, takykardi, svak puls, hypotensjon

- Adekvat ventilasjon (intubering?)
- NaCl 10-20 ml/kg over 10-60 min.
- SAGM blod 15-20 ml/kg når det er tilgjengelig etter hurtigforlik. Alvorlig sjokk: 0 Rh- blod snarest mulig uten forlik.

Mildere symptomer
Resp. distress, dårlig perifer sirkulasjon, takykardi eller hypotensjon.

- SAGM blod 15 ml/kg over ½ - 2 timer - eventuelt mer ved stort blodtap.

Asymptomatisk eller kun blek og født nær termin

- Ikke transfusjon.
- Jerntilskudd i 2-3 måneder fra 4 ukers alder hvis kap. hb første leveuke < 14g/100ml.
- Hb kontroll på helsestasjonen ved 1-3-6 mndr.

Referanser:
Wylie BJ et al. Fetomaternal hemorrhage. Obstet Gynecol 2010;115:1039-51.

7.2 Sen anemi (fra 2. levedøgn og utover)

C Klingenberg, A Lang, K Brække

Bakgrunn

Barn med FV < 1500 g utvikler oftest anemi i forløpet frem til utskrivelse, og de fleste < 1000 g mottar en eller flere blodtransfusjoner. Vanligste årsaker er iatrogene tap (blodprøvetaking) og blodgruppe-inkompatibilitet. Hos premature er tidlig avnavling (< 30 s) heller ikke optimalt mtp risiko for senere utvikling av anemi.

Vedr. prematuritetsanemi: Fra 18. til 40. svangerskapsuke øker Hb-konsentrasjonen i blodet med ca 25 %. Friske premature har derfor lavere Hb enn fullbårne. I tillegg har premature (selv uten at det er tatt mye blodprøver) et raskere postnatalt Hb-fall de første 6-10 leveuker enn fullbårne. Faktorer som bidrar til prematuritetsanemi er en umoden hematopoiese, rask vekst/økning i barnets blodvolum, prøvetaking og inadekvat ernæring (protein-, jern- og vitamintilførsel).

Det er ønskelig å begrense (evt. unngå) transfusjon av erytrocytter pga potensielle bivirkninger av behandlingen, derunder risiko for overføring av smitte, transfusjonsreaksjoner samt hemmet egenproduksjon av RBC. Internasjonalt er det også diskutert om transfusjoner kan være assosiert med NEC, men uklar årsakssammenheng.

Forebygging av prematuritetsanemi/transfusjonsbehov:

- Ved Rh-inkompatibilitet: Rask avnavling (mindre overførte antistoffer)
- Premature < 34 uker: Vente 30-120 s med avnavling, i denne tiden skal barnet holdes ca 20 cm nedenfor placentanivå. Dette gir en placentatransfusjon på opptil 15 ml/kg, med økt blodvolum/hb-konsentrasjon og har vist å kunne redusere behov for senere transfusjoner. Evt. melking av navlesnoren.
- Minimaliser blodprøvetaking med tanke på blodtap, trolig viktigst!!
- Jerntilskudd fra 4 ukers alder, se eget avsnitt

Symptomer/klinikk

Symptombildet ved prematuritetsanemi er uspesifikt: apne, takykardi, dårlig vektoppgang og slapphet. Retikulocytter, målt fra ca 5 ukers alder, kan indikere om egenproduksjonen av RBC er godt i gang.

Behandling/oppfølging

Protein: Det er vist at proteintilførsel på > 3 g/kg/døgn hos små premature gir mindre anemi enn proteintilførsel < 2 g/kg/døgn

Jern: Fra 4 ukers postnatal alder starter alle barn med FV < 2500 g med jern. Tidligere oppstart med jern er mulig. Se eller kapittel om væske-ernæring-vitaminer

Erytropoetin (EPO): Kun moderat effekt med noe redusert behov for transfusjoner, krever gjentatte s.c injeksjoner. Usikre langtidseffekter (mulig økt risiko for ROP), men kan evt. også virke nevroprotektivt. Inntil evt. nye data foreligger benyttes det ikke på UNN.

Transfusjon: SAGM 15 ml/kg over 3 timer.

Hold regnskap med blodvolum som taes til klin.kjem. analyser. Når et nyfødt barn under intensivbehandling har mistet 10 % av blodvolumet på kort tid (ofte mest aktuelt i 1. leveuke) skal dette erstattes med transfusjon av SAGM blod uansett hb.

Elektive blodtransfusjoner til premature skal som hovedregel diskuteres og avklares på dagtid med ansvarshavende nyfødtlege!

Internasjonalt finnes ingen klare kriterier for når man bør gi blodtransfusjon til premature barn. Barnets alder (både GA og postnatal alder), Hb-verdier og klinisk status påvirker vurderingen. Syke nyfødte med påvirket hjerte-lungefunksjon oppfattes å ha behov for høyere Hb enn barn som er i en stabil fase. Flere randomiserte studier har sammenliknet klinisk utfall hos premature som har blitt behandlet etter hhv "liberal" og "restriktiv" transfusjonspraksis. Cochrane analysen fra 2012 sammenfattet 4 slike studier (n=614) og konkluderte med at en restriktiv/streng transfusjonspraksis (se

tabell) verken hadde klare fordeler eller signifikant økt risiko mhp død eller morbiditet sammenliknet med bruk av mer liberale transfusjonsgrenser. En studie har vist økende apnetendes med lavere hematokritvverdier hos premature og færre apneer etter transfusjon. Det pågår to større multisenter studier som kanskje innen få år kan gi bedre svar på hvordan man skal behandle av prematuritetsanemi.

Nedenfor er angitt ***veiledende transfusjonsgrenser*** avhengig av den kliniske situasjon.

Veiledende transfusjonsgrenser for verdier av hemoglobin g/dl relatert til alder og klinikk (= PINT kriterier - liberal terskel)			
Alder (dager)	**Blodprøve**	**Respiratorisk støtte***	**Ingen respiratorisk støtte**
1 – 7	Kapillær	≤ 13,5	≤ 12,0
	Venøs	≤ 12,2	≤ 10,9
8 – 14	Kapillær	≤ 12,0	≤ 10,0
	Venøs	≤ 10,9	≤ 9,0
≥ 15	Kapillær	≤ 10,0	≤ 8,5
	Venøs	≤ 9,0	≤ 7,7

* respiratorisk støtte = respirator eller nCPAP med oksygentilskudd eller oksygentilskudd for å holde SpO2 > 91%.

<u>Etter utskriving (barn med erytroblastose, fødselsanemi eller premature):</u>
Transfusjonsindikasjon avhenger av klinisk tilstand og hvor raskt hb faller. Sjekk reticulocytter, hvis de er høye (> 4 %) er det tegn på at anemi er i ferd med å snu:

- Erytroblastose: Transfusjonsgrense ved hb 8-9 g/dl ved 1 mnd, senere 7-8 g/dl hvis kjekk.
- Prematur: Transfusjonsgrense ved hb 7-8 g/dl hvis kjekk.

NB! Oppfølging etter anemi sekundært til Rh (og evt. AB0) immunisering, se kap. 8.5

Referanser:

- **Kirpalani H et al. The Premature Infants in Need of Transfusion (PINT) study: a randomized, controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. J Pediatr 2006; 1149: 301-7**
- **Whyte RK et al. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants randomly assigned to restrictive or liberal hemoglobin thresholds for blood transfusion. Pediatrics 2009; 123: 207-13.**
- **Zagol et al. Anemia, Apnea of Prematurity, and Blood Transfusions. J Pediatr 2012; 161: 417-21**
- **Bell EF. When to transfuse preterm babies. Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 2008; 93; F469-73;**
- **Hosono, S et al. Umbilical cord milking reduces the need for red cell transfusions and improves neonatal adaptation in infants born at less than 29 weeks' gestation: a randomised controlled trial. Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 2008; 93: F14-19**
- **Alur P, et al. Impact of Race and Gestational Age on Red Blood Cell Indices in Very Low Birth Weight Infants. Pediatrics 2000;106;306**
- **Rabe H, et al. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012**
- **Whyte R, et al. Low versus high haemoglobin concentration threshold for blood transfusion for preventing morbidity and mortality in very low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011**
- **von Lindern JS, Lopriore E. Management and prevention of neonatal anemia: current evidence and guidelines. Expert Rev Hematol. 2014; 7:195-202.**
- **Sallmon H, Sola-Visner M. Clinical and research issues in neonatal anemia and thrombocytopenia. Curr Opinion Pediatr2012, 24:16–22**

7.3 Trombocytopeni

C Klingenberg, H Tiller, A Husebekk

Bakgrunn

Normale blodplateverdier hos nyfødte: 150 - 450 x 10^9/l.
Alvorlig trombocytopeni: < 50 x 10^9/l.
Blodplater har normalt en levetid på ca. 8 dager.

- **Hos ellers friske barn født til termin er antistoff-mediert destruksjon hyppigste årsak til trombocytopeni (FNAIT)**
- **Hos syke premature er årsaken til trombocytopeni ofte en kombinasjon av nedsatt produksjon og økt forbruk, f.eks ved sepsis eller andre infeksjoner**

Maternell sykdom:

- Medikamentbruk (digoksin, tiazider, sulfa).
- Infeksjoner (kongenitt infeksjon, bakterielle og virale infeksjoner).
- DIC - disseminert intravaskulær koagulasjon.
- Alvorlig preeklampsi/HELLP-syndrom.

Blodplateantistoffer (IgG passerer placenta, eneste antistoffklasse av bekymring)

- Maternelle autoantistoff mot plater (= ITP hos mor; autoimmun trombocytopeni, disse antistoffene reagerer også med føtale blodplater); gir sjelden alvorlig trombocytopeni hos den nyfødte, men obs. at laveste tr.cyt-verdi kan komme først etter flere dager! Svært sjelden årsak til intrakraniell blødning.
- Medikamentindusert antistoffmediert trombocytopeni hos mor.
- Maternell systemisk lupus erythematosus (SLE).
- Maternelle alloantistoff mot føtale blodplater = Føtal-neonatal alloimmun trombocytopeni (FNAIT): Kan gi alvorlig trombocytopeni (se under)

Sykdom i placenta (sjelden):
Chorioangiom, vaskulære tromber, abruptio placentae

Neonatale sykdommer:

- Nedsatt/ manglende produksjon av blodplater: Vanligst hos premature barn av mødre med placentasvikt (preeklampsi/FGR). Langt sjeldnere er isolert absent radius syndrome (TAR), Fanconis anemi, kongenitt infeksjon, kongenitt leukemi, trisomier.
- Ved hemolytisk sykdom (Rh) trombocytopeni pga nedregulert trombopoiese + etter utskiftning.
- Økt forbruk: Sepsis, asfyksi/DIC, NEC, kongenitt infeksjon, hemangiom/Kasabach Merrit syndrom.

Symptomer/klinikk

Petekkier andre steder enn de som er utsatt for trykk (hode, sete).
Spontane blødninger, inkl.intrakranielle, kan inntreffe ved trc-verdier < 20.

Diagnostikk/utredning

Aktuell utredning (avpasses etter klinikk, sykehistorie)

- **Blodprøver:** Trombocytter, Hb, hvite, plot, blodtype, dir. Coombs, INR, APTT
- **Undersøkelse av placenta** (histologi)
- **Infeksjon?**
- **Undersøkelser med tanke på FNAIT**

Blodprøver sendes til Avd. for Immunologi og transfusjonsmedisin (Blodbanken), UNN
Kliniske opplysninger, trombocytt-tall og evt. medikament som pasienten (eller mor) er behandlet med. Redegjør for familieforhold på rekvisisjonene til både mor, far og barnet.

- Fra barnet: 2-3 ml EDTA-blod (lilla kork)
- Fra mor: Trombocytt-tall og 5-10 ml EDTA blod (lilla kork)
- Fra far: 5-10 ml EDTA blod (lilla kork)

Prøvene sendes umiddelbart etter prøvetaking slik at de ankommer Blodbanken, Trombocyttlaboratoriet (tlf: 77 62 62 87), om morgenen på hverdager

Behandling/oppfølging

Blodplater < 50: Vanligvis overflytting Nyfødt Intensiv

Blodplatetransfusjon (trombocyttkonsentrat 10 ml/kg) ved en eller flere av følgende:

- Pågående alvorlig blødning og tr.cyt < 100
- Tr.cyt < 20-30 selv om ingen blødning
- Tr.cyt < 35 ved FNAIT (i forb. med FNAIT-prosjektet ble dette valgt som grense)
- Tr.cyt < 50 og andre risikofaktorer (sepsis, DIC, prematur etc.)

Mistanke/kjent alloimmunisering (FNAIT): Fortrinnsvis forlikelig blodplatekonsentrat fra kjent HPA-1bb giver (uten antistoff). I en kritisk situasjon der forlikelige blodplater ikke finnes, kan ikke-forlikelig blodplatekonsentrat fra tilfeldige blodgivere prøves. Gi da alltid også IVIG, se dose under! Ved lave trc-verdier og fare for raskt fall i blodplatetall, anbefales det at transfusjonen starter så raskt det er mulig.
Kjent alloimmunisering: Bestill forlikelige blodplater i beredskap i god tid før elektiv forløsning.

Ved vedvarende trombocytopeni < 20-30 pga auto- eller alloantistoffer:
IVIG (Kiovig®) 0,8 g/kg over 4 timer i 2 dager (Maternell ITP og neonatal trombocytopeni)
Gis også hvis man må gi uforlikelige plater ved FNAIT og/eller manglende respons på transfusjoner med antatt forlikelige plater.

FNAIT

FNAIT er blodplatemangel hos foster og nyfødt på grunn av uforlikelighet mellom blodplateantigener hos mor og foster. Alvorlig FNAIT skyldes nesten alltid maternell alloantistoffer mot humant plateantigen 1a (HPA-1a); mor HPA-1bb og fosteret HPA-1ab. Omtrent 2,1% av alle gravide er HPA-1a negative. Hos ca. 1 av 1500 gravide dannes så mye antistoffer (anti-HP1a) at det fører til redusert antall blodplater hos fosteret/det nyfødte barnet (FNAIT). Den norske FNAIT studien (se ref) tyder på at ca. 25 % av gravide med anti-HPA-1a antistoff har utviklet antistoffene i løpet av første graviditet, mens 75 % har utviklet antistoffene i forbindelse med fødsel (føto-maternell blødning). Alvorlige komplikasjoner, spesielt intrakraniell blødning, er rapportert å kunne oppstå hos 7-26 %, oftest allerede prenatalt. Frekvensen av komplikasjoner er noe usikker da tallene baserer seg på retrospektive studier. FNAIT gir vanligvis betydelig lavere platetall hos barnet enn maternell autoimmun ITP. Det er også vist at FNAIT gutter har signifikant lavere fødselsvekt enn normalt.
Aktuell strategi (tatt fra FNAIT-prosjekt): Elektiv sectio 2-3 uker før termin. Trombocytter kontrolleres i navlesnorsblod av personell fra Blodbanken, svar ringes til barnelege så snart som mulig. Ved tr.cytter < 35 gis forliket platekonsentrat forberedt av Blodbanken (se over) så snart som mulig . Barnet skal ikke ha intramuskulære injeksjoner før trombocyttallet er >50. Ny kontroll av tr.cytter neste dag. Hvis tr.cytt verdier mellom 35-50, legges barnet inn til observasjon, tr.cytter kontrolleres hver 12. time, obs. trombocytt-tallet kan falle raskt. Ved stigning kan barnet utskrives. Alternativt gis transfusjon med forlikelige plater ved fallende verdier/verdier < 35.
UL-caput tas av alle med tr.cyt < 50. Ved verdier mellom 50 og 100 behøver ikke barnet innlegges, men trombocytter bør kontrolleres minst en gang etter 12 timer mens barnet fortsatt er på barsel. Denne strategien har i den norske FNAIT-studien gitt svært få barn med alvorlig blødning.

Referanser:

- **Ghevaert C et al. Management and outcome of 200 cases of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. Transfusion 2007; 47: 901-909**
- **Kjeldsen-Kragh J et al. A screening and intervention program aimed to reduce mortality and serious morbidity assosciated with severe neontala alloimmune thrombocytopenia. Blood 2007; 110: 833-839**
- **Killie MK et al. A prospective study of maternal anti-HPA 1a antibody level as a potential predictor of alloimmune thrombocytiopenia in the newborn. Haematologica 2008; 93: 870-877.**

- **Tiller H, et al. Platelet antibodies and fetal growth: maternal antibodies against fetal platelet antigen 1a are strongly associated with reduced birthweight in boys. Acta Obstet Gynecol Scand. 2012; 91:79-86.**
- **Sallmon H, Sola-Visner M. Clinical and research issues in neonatal anemia and thrombocytopenia. Curr Opinion Pediatr2012, 24:16–22**
- **Sachs UJ. Fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia. Thromb Res 2013; 131, Suppl. 1: S42–6**
- **von Lindern JS, et al. Thrombocytopaenia and intraventricular haemorrhage in very premature infants: a tale of two cities. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2012; 97: F348-52.**
- **Venkatesh V, et al. Do we know when to treat neonatal thrombocytopaenia? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2013 ;98:F380-2**

7.4 Transfusjon av blodprodukter til nyfødte og spedbarn

A Husebekk, C Klingenberg

Alle cellulære blodprodukter i Norge er leukocytt-filtrert. Filtrasjon foregår i blodbanken. Filtrasjon fører til at nesten alle leukocytter fjernes og hindrer HLA immunisering, febrile transfusjons-reaksjoner, CMV smitte, immunmodulering og reduserer faren for GvH.
Kvalitetskontrollerte filtrerte blodprodukter gir tilsvarende sikkerhet som CMV-negative produkter.
Ved utskiftingstransfusjoner og til premature med FV < 1500 g skal produktene være bestrålt. Dette er en ytterligere forsikring mot GvH reaksjon.

Valg av erytrocyttkonsentrat til spedbarn og premature:

1. Barn < 1500 g: < 5 d gammelt bestrålte erytrocyttkonsentrat. Reglene i punkt 2 kommer i tillegg.
2. Barn >1500 g: Erytrocyttkonsentratene skal være forlikelige med morens og/eller barnets serum/plasma. Barna kan få ABO og RH(D) typelikt erytrocyttkonsentrat dersom direkte Coomb's prøven er negativ og man har utført to forliksprøver. Cellene skal være Kell (K) negative dersom mor ikke har anti-k.
3. Rh(D) pos piker skal ha ORh(D) pos og Rh(c)/K negativt blod (for å unngå eksponering for Rh (c) og K antigener).
4. Ved utskiftningstransfusjoner velges ORh(D) neg, K neg bestrålte erytrocyttkonsentrat og AB plasma.

Volum ved blodtransfusjon:
Hvis det er indikasjon for blodtransfusjon (jfr. kap. 7.2) er det rutine på Nyfødt Intensiv UNN å gi et volum erytrocyttkonsentrat (SAGM) på 15 ml/kg over tre timer.

Produkt	Transfusjonssett	Blodvarmer	Hastighet	Bestrålt
Erytrocyttkonsentrat (SAGM)	Lukket blodsett m/filter (170-260 µm) Bør være transfundert innen 4 timer.	Ja	Over 3 t (vanligvis), men kan gis raskere.	Bestrålt < 1500 g. Ellers kun ved legeordinering.
Blodplatekonsentrat (Tr.cyttkonsentrat)	Lukket blodsett m/filter (170-260 µm)	Nei Ikke anbefalt	Over 30 min (vanligvis). Avsluttes innen 2 t	Bestrålt < 1500 g Ellers kun ved legeordinering.
Octaplas (Plasma)	Lukket blodsett m/filter 200 µm.		Over 30-60 min (Max 1 ml/kg/min) Avsluttes innen 2 t	Nei
Albumin 200 mg/ml*	Vanlig infusjonssett (filter 25 µm).		Over 30-60 min	Nei
Immunglobulin-IVIG (Kiovig 100 mg/ml)	Vanlig infusjonssett (25 µm).		Se, eget skjema	Nei

Hovedregel:
Medikamenter og infusjonsvæsker skal ikke gis i samme kanyle som blodprodukter. Spesielt skal det **aldri gå blodprodukter sammen med kalsium;** motvirker antikoagulant tilsatt blodprodukter. Plasma kan gå sammen med trombocytter og SAG.
NB. Hvis det er svært vanskelig å etablere en ekstra IV tilgang, og pasienten har CVK/PICC-line med enkelt løp, kan man evt gi blodprodukter sammen med glukose eller medikamentinfusjon (ikke kalsium). Gis da på løp så nært inn til innstikksted som mulig, mulighet for å stoppe andre drypp vurderes ALLTID i samråd med lege.

Bestilling
- Blodprodukter bestilles via LabCraft på DIPS. Ved avsluttet transfusjon skal kvittering skannes for gitt blodprodukt.
- Ved Ø-hjelpsbestilling, ring Blodbanken, tlf 26285.
- Bestill ca. 15-20 ml ekstra blod for å fylle settet.

Viktig info:
- Kun personalet som har vært på transfusjonskurs har lov å administrere blodprodukter.
- To sykepleiere sjekker forlikelighet, tappenummer og pasient-ID mot blodproduktets ID. Registrer og kvitterer på transfusjonsark.
- **Blodplatekonsentrat:** Kontroll av ABO-forlikelighet utføres bare på blodbanken.
- Nyfødte barn (som har **forlik** fra navlesnor og/eller spedbarnsprøve, har gyldig forlik i 3 måneder hvis IAT **(**screening på irregulære antistoffer) og DAT (Coomb's test) er negative. Ved positive tester er forlik gyldig kun 4 døgn. På barn som er over 3 måneder gamle må det alltid tas nytt forlik, gyldighet i 4 døgn. Forlik tas på eget EDTA-glass til 4-500 uL.
- Observer pasienten ekstra nøye de første 15 minutt i forhold til transfusjonsreaksjoner. Observer neoflon og hud rundt jevnlig.
- Medikamenter og infusjonsvæsker skal ikke tilsettes eller gis i samme transfusjonssett som blodprodukter. Unntak: NaCl 9 mg/ml.
- Kiovig 100 mg/ml skal ikke blandes med andre infusjonsvæsker eller medikamenter.
- Albumin 200 g/l (200 mg/ml) kan fortynnes med Glukose 50 mg/ml i forholdet 1:5 til 40 mg/ml.

ABO Forlikelighetsregler
Forlikeligheten gjelder kun i pilens retning

Erytrocytter

Blodtype donor	Blodtype mottaker
O →	O, A, B, AB
A →	A, AB
B →	B, AB
AB →	AB

Plasma

Blodtype donor	Blodtype mottaker
O →	O
A →	A, O
B →	B, O
AB →	O, A, B, AB

Kilder:
- **Transfusjonshåndbok, Laboratoriemedisin/Blodbank UNN, Docmap RL 1229**
- **Transfusjonsrutiner, UNN HF, Docmap PR29709**
- **Felleskatalogen 2016**

Administrering av intravenøs immunglobulin – IVIG (Kiovig ® 100 mg/ml)

Vekt: …… Dato:……. Barkode:

Kiovig ® 100 mg/ml benyttes primært ufortynnet.

- Kan evt. fortynnes med Glukose 50 mg/ml til endelig konsentrasjon på 50 mg/ml, må da benyttes umiddelbart. OBS programmering på infusjonspumpe kan da ikke benyttes.
- Kiovig skal varmes til rom- eller kroppstemperatur før infusjon.
- Må ikke blandes med andre infusjoner.
- Batchnummer på hver flaske registreres i pasientens journal.

Generell informasjon

Voksne kan av og til reagere med BT-fall under IVIG-infusjon, spesielt hvis det gis raskt. Det er svært sjelden man ser bivirkninger hos nyfødte. Sjeldne bivirkninger observert i en stor studie (1) var milde endringer i BT (både ↓↑), hjertefrekvens og temperatur; alle ble reversert ved å redusere infusjonshastigheten. Barna skal allikevel overvåkes nøye under infusjonen.

Overvåking før/under infusjon

	Puls	BT	SpO_2
0 min			
15 min			
30 min			
1 time			
2 timer			
3 timer			
4 timer			

Ved bivirkninger halveres infusjonsraten, eller infusjonen stoppes. Kontakt lege.

Indikasjoner og dosering av IVIG (se Metodebok Nyfødtmedisin UNN, kapittel 7.3 og 8.1):

Immunmediert trombocytopeni (ITP): 800 mg/kg = …….mg =……..ml av 100 mg/ml oppløsning. …… (sign. lege)
Første 30 min i rate 0,5 ml/kg/t (50 mg/kg/t). Deretter økes infusjonsraten til 2,2 ml/kg/t (220 mg/kg/t) slik at infusjonen går inn på totalt ca 4 timer.
Gjentas vanligvis etter 24 timer

Rh- eller AB0-immunisering/ikterus: 500 mg/kg = …….mg =……..ml av 100 mg/ml oppløsning. …….. (sign. lege)
Første 30 minutter i rate 0,5 ml/kg/t (50 mg/kg/t). Deretter økes infusjonsraten til 2,2 ml/kg/t (220 mg/kg/t) slik at infusjonen går inn på totalt ca 2,5 timer.
Kan gjentas etter 12-24 timer.

Annen indikasjon: mg/kg = …….mg =……..ml av 100 mg/ml oppløsning. …… (sign. lege)

Anafylaksiberedskap

Svært liten risiko, man behøver ikke trekke opp medikamenter

Katastrofeadrenalin 0,1 mg/ml: 10 mikrogram/kg = 0,1 ml/kg = ……..ml iv.

Kilder:

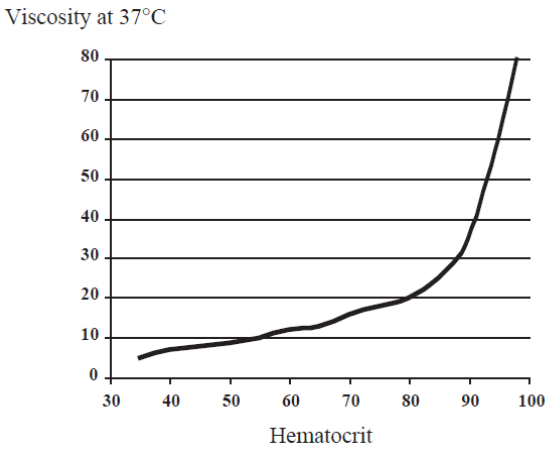
1. Treatment of Neonatal Sepsis with Intravenous Immune Globulin. N Engl J Med 2011; 365: 1201-11.
2. Felleskatalogen 2016, Kiovig
3. Metodebok i nyfødtmedisin. Barne -og ungdomsklinikken UNN. 4. utgave, september 2012
4. Infusjon av immunoglobuliner (Kiovig). E:\BUA\BUS\Barneonkologi\Hematologi
5. Administration of Immunoglobulin (IVIG), Newborn Services Clinical Guideline, Auckland, NZ, August 2012. http://www.adhb.govt.nz/newborn/Guidelines/Blood/BloodProducts/Immunoglobulin.htm

7.5 Neonatal polycytemi - hyperviskositet

C Klingenberg

Bakgrunn

Polycytemi og hyperviskositet er egentlig ikke synonyme begreper.
Blodets viskositet bestemmes av plasma-viskositet, erytocyttenes deformerbarhet og total antall erytrocytter (hematokrit = hct). Imidlertid er kun det siste målbart i praktisk rutine!
Det angis å være en lineær sammenheng mellom hct og blodets viskositet opp til hct-verdier på 60-65 %, men ved hct-verdier > 65-70 %, og enda høyere, er viskositetsøkningen eksponensiell (se figur).



Definisjon polycytemi
Perifer venøs hct > 65 % (~ Hb > 22 g/dl).
NB perifere venøs hct ligger inntil 15% lavere enn kapillær hct.

Etiologi
Aktiv (økt erytropoese/økt erytropoetin):
Placentainsuffisiens (SGA/dysmature barn), maternell diabetes, maternell røyking, neonatal tyreotoxikose, kongenitt binyrebarkhyperplasi, trisomier (21, 18 og 13).
Passiv (erytrocytt transfusjon):
Materno-føtal transfiusjon, føto-føtal transfusjon (twin-twin) og sen avklemming av navlesnor.

Symptomer/klinikk

Asymptomatisk – vanligst (75-90%)

Symptomatisk - stort sett symptomer innen 48 timer:

- Flushing (pletorisk) og cyanotisk ved skrik og uro, ofte lite å se når de er rolige.
- Cerebrale symptomer (irritabilitet, tremor, kramper, slapphet/hypotoni) betinget av sirkulasjonssvikt, tromboser eller hypoglykemi/hypokalsemi.
- Respirasjon-og hjertesymptomer (takypne, takykardi, lungestuvning, leverstuvning).
- Forskjellige organer: Nekrotiserende enterokolitt, nyrevenetrombose.
- Metabolsk og hematologisk: hypoglykemi, trombocytopeni og ikterus (hyperbilirubinemi).
  Obs. Ut i fra risikogrupper for polycytemi ser man at de til dels er de samme som for hypoglykemi og hypokalsemi.

Diagnostikk/utredning:

Diagnosen stilles hvis venøs eller arteriell prøve viser hct > 65 %. Kapillær prøve er ikke pålitelig.
(Hematokrit stiger til maks 2 timer etter fødsel og begynner å falle fra 6 timer etter fødsel og utover).

Behandling/oppfølging

Det er uklart hva som er best behandling for polycytemi. Tradisjonelt har man, basert på bestemte kriterer, benyttet partiell utskifting (se under), men det er liten dokumentasjon på at dette reduserer forekomsten av nevrologisk senskade. Trolig er forekomsten av senere skade hos barn med polycytemi forårsaket av tilgrunnliggende årsak til polycytemi, og ikke av polycytemi per se.
Viktig i behandlingen er følgende: Adekvat hydrering, unngå hypoglykemi og behandle hyperbilirubinemi.

Asymptomatisk
God hydrering viktig, evt intravenøst (ev. tillegg til bryst).
Vurder partiell utskifting hvis perifer venøs hct > (70-)75%.

Symptomatisk polycytemi:
Ved perifer venøs hct > 70% eller sentralvenøs (navlevene) hct > 65% (veiledende grenseverdier)

- IV glukose 100 mg/ml, 100 ml/kg/døgn: Brukes av noen som primærbehandling (UpToDate 2017)
- Vurder **partiell utskifting** med NaCl 9 mg/ml: Behandlingsmål: Hct verdi 55 %.
  Beregnet partielt utskiftningsvolum (ml) = 85 x vekt (kg) x (utgangs hct - 55)/utgangs hct.
  "Vanlig " utskiftingsbehov er rundt 20 ml/kg, men bruk formel for mer nøyaktig beregning.

Prosedyre:
Man kan skifte
i) ut/inn via NVK eller stor vene i albuen.
ii) ut fra arteriekateter (NAK eller perifer arteriekran) og inn via NVK eller perifer venflon
Skift i repriser på rundt 10-15 ml.

Overvåkning:
Blodsukker hver 3.-6. time til peroral ernæring er etablert og verdiene stabile.
Trombocytter, hb og hct daglig første 2-3 dager.

Referanse:

- **Clinician`s Handbook. 2009. The Royal Women`s Hospital, Neonatal Services. Melbourne.**
- **Schimmel MS Neonatal polycythemia: is partial exchange transfusion justified? Clin Perinatol 2004; 31: 545– 53**
- **Dempsey EM, Barrington K. Crystalloid or colloid for partial exchange transfusion in neonatal polycythemia: a systematic review and meta-analysis. Acta Paed 2005 ;94:1650-5.**
- **Ozek E, et al. Partial exchange transfusion to prevent neurodevelopmental disability in infants with polycythemia. Cochrane Database Syst Rev 2010 Jan 20;(1):CD005089.**
- **Neonatal polycythemia, UpToDate 2017**

7.6 Tromboembolisk sykdom hos nyfødte

C Klingenberg

Bakgrunn

Tromboser og tromboembolisk sykdom (TES) er hyppigere i nyfødtperioden enn hos eldre barn. Intravaskulære katetre er desidert vanligste årsak til tromboser. Nest hyppigste årsak er medfødte trombofile tilstander, men disse manifesterer seg sjelden i nyfødt/barnealder uten andre predisponerende årsaker. Tilstander med hemokonsentrasjon (tvilling-tvilling-transfusjon og polycytemi) kan også disponere for trombosedannelser. Man ser ofte en kombinasjon av flere risikofaktorer samtidig.

- **Arterielle tromboser:** Vaskulær skade og/eller økt plateaktivering/aggregering
- **Venøse tromboser:** Aktivering av koagualasjonssystem og/eller defekter i koagulasjonshemmende systemer

Autosomalt dominant arvelige trombofile tilstander

Protein C mangel

- Heterozygote har nivåer på < 50 % (referanseområdet voksne 70-140 %) og finnes hos ca. 1:500, men ikke alle utvikler TES. "Voksne" nivåer av protein C nås først etter 6 måneders alder.
- Homozygot protein C mangel (type I og II) kan hos nyfødte gi **purpura fulminans** og livstruende generaliserte tromboser + DIC.

Protein S mangel

- Heterozygote har nivåer på 15-40 % (referanseområdet voksne 70-140 %) og finnes hos ca. 1:500, men ikke alle utvikler TES. "Voksne" nivåer av protein S nås først ved 3 måneders alder.
- Homozygot protein S mangel kan gi samme symptomer som homozygot protein C mangel.

Antitrombin III (AT III) mangel

- Antitrombin hemmer bl.a trombin og AT III er nødvendig for at Heparin skal virke.
- Heterozygot tilstand hos 1: 5000.
- "Voksne" nivåer av AT III nås først ved 6 måneders alder.

NB. Protein S mangel, Protein C mangel og AT III mangel gir klart økt risiko for TES.
Obs aldersavhengige verdier: Protein C, protein S og AT III, se over. Hvis disse prøvene tas tidlig kan det medføre tolkningsproblemer, bør først tas/gjentas ved 6 mnds alder. Andre prøver kan tas tidlig.

Aktivert protein C-resistens (Faktor V Leiden mutasjon)

- Heterozygot tilstand vanlig (5-7 % av befolkningen), gir moderat økt (5-8 x) risiko for TES.
- Homozygot tilstand sjeldnere (1: 1600), men gir 50-100 x økt tromboserisiko.

Andre sjeldne trombofile tilstander

- Protrombin mutasjon/polymorfisme (G20210A mutasjon): Moderat økt risiko for TES.
- Høye Lipopotein (a)-verdier (> 300 mg/l): Moderat økt risiko for TES (analyseres på OUS-RH).
- Hyperhomocystinemi (> 15): Moderat økt risiko for TES.
- Mangel på heparin kofaktor II.
- Mangel på plasminogen.
- Økt plasminogenaktivatorinhibitor I.
- Arvelig dysfibrinogenemi.

Ervervet trombofili hos nyfødte
Transplacental overføring av antifosfolipid antistoffer (APA) = Lupus antikoagulant (LAC) og anti Cardiolipin antistoffer IgG (CARG):

- Mødre med APA og mødre med SLE har av og til hatt gjentatte aborter/premature fødsler. Neonatale intrakraniale tromboser med hjerneinfarkt er rapportert der mødrene var APA positive, mens barna ikke hadde påvisbare APA.

Referanseverdier koagulasjonsparametre, se referanser Lippi/Andrew

For INR er verdi angitt som < 97,5 percentil. For APTT (Cephotest) og fibrinogen er verdier angitt i mean +/- 2 SD. **OBS Ulike laboratorier kan bruke andre reagenser med andre grenseverdier!**

Premature 28-31 uker rett etter fødsel

APTT (s)	108 (80-168)
Fibrinogen (g/L)	2.6 (1.6-5.5)

Friske premature med GA 30-36 uker i første 6 levemåneder

	Dag 1	Dag 5	Dag 30	Dag 90	Dag 180
INR	< 1.7	< 1.5	< 1.1	< 1.3	< 1.5
APTT (s)	54 (27-80)	50 (27-74)	45 (27-62)	40 (28-51)	38 (27-53)
Fibrinogen (g/L)	2.4 (1.5-3.7)	2.8 (1.6-4.2)	2.5 (1.5-4.1)	2.5 (1,5-3.5)	2.3 (1.5-3.6)

Friske fullbårne i første 6 levemåneder

	Dag 1	Dag 5	Dag 30	Dag 90	Dag 180
INR	< 1.6	< 1.5	< 1.3	< 1.3	< 1.2
APTT (s)	43 (31-54)	43 (25-59)	40 (32-55)	37 (29-50)	35 (28-42)
Fibrinogen (g/L)	2.8 (1.7-4.0)	3.1 (1.6-4.6)	2.7 (1.6-3.8)	2.4 (1.5-3.8)	2.5 (1.5-3.9)

Vedr. INR og blødningstendens:
Anbefalt område for venøs antikoagulasjon er 2,0-3,0
Anbefalt område for arteriell antikoagulasjon 2,5-3,5

Vedr. D-dimer ("tilsvarer" analyser som fibrinogen degradasjons produkter/FDP):
Verdier > 0.5 FEU/ML regnes som forhøyet.

Symptomer/klinikk

Ved tromboembolisk sykdom (TES) hos nyfødte kan man perifert for trombosen se marmorering, blålig misfarging, avblekning, hevelse/ødem, dårlig kapillær fylning og kjølig hud.

- Evt. utvikling av metabolsk acidose/lactacidose.
- Evt. utvikling av vena cava superior syndrom med massive hevelse av hals/hode.
- Vedr. cerebrale tromboser/iskemi, se kap. 9.2
- Vedr. nyrevenetrombose, se kap. 12.7

Utredning/diagnostikk (Før evt. trombolyse bør krav til objektiv diagnostikk settes høyt).

A. Radiologisk diagnostikk

- UL-doppler vanligste metode.
- MR-angio, venografi og evt. konvensjonelle angiografi kan være aktuelt.

B. Koagulasjonsutredning:

Bør helst tas innen start av behandling (utenom protein C, S og AT III). Hos nyfødte med diagnostisert eller mistenkt trombose (inkl. nyrevenetrombose og cerebral ischemisk skade) tas:
Hb, hct, trombocytter, hvite, CRP, ASAT, ALAT, INR, APTT, fibrinogen og D-dimer (FDP) samt evt. også APC resistens. Vurder også antifosfolipidantistoffer.
Diskuter med lege på Medisinsk biokjemi og Blodbanken samt evt. hematolog ved behov for ytterligere laboratoriediagnostikk.
Referanseverdier for koagulasjonsprøver er avhengig av gestasjonsalder samt postnatal alder. Se under avsnitt om Bakgrunn.

Behandling inkl. profylakse/oppfølging

A. Profylakse:

Streng indikasjon for bruk av navlevenekateter, navlearteriekateter og CVK.
Rutine å tilsette heparin i arteriekatetervæske.

Vedr. navlearteriekateter (NAK): Avblekning av et ben etter innlegging av NAK er mest sannsynlig vasospasme. Varm opp kontralaterale ben og observer i 30-60 min. Hvis det fortsatt er blekhet, fjern kateter. Små tromber kan gi hypertensjon eller ingen symptomer. Større tromber kan medføre embolisering.
Vedr. perifert arteriekateter: Forviss deg om adekvat kollateralsirkulasjon ved å påvise A. ulnaris/ dorsalis pedis ved gjennomlysning, palpasjon eller Allen's test. Regnes ellers som trygt. Perifert forsyningsområde skal være lett synlig. Unngå å dekke fingrene ved kateter i arm/håndledd og tær ved arteriekateter i navle/femoralis/tib.post. Hyppig observervasjon m.t.p. sirkulasjon ("varm og rosa").

B. Behandling:

Fjern evt. kateter ved mistanke om kateterrelatert nedsatt sirkulasjon (dersom det bare er litt misfarging perifert på tå- eller fingertupper, kan man observere i 10-30 minutter uten å fjerne kateteret). Ved fjerning av arteriekateter vil dette ofte være tilstrekkelig for å gjenopprette sirkulasjon. Uansett observeres nøye i 2 timer etter fjerning av kateter evt. med samtidig oppvarming av kontralateral fot for å heve en spasme. Hvis ingen bedring innen senest 2 timer startes behandling med Heparin (se under)

Videre behandling avhengig av trombens utbredelse og lokalisasjon/organmanifestasjon.
NB. UL-caput tas alltid før oppstart med antikoagulasjon eller trombolyse

Antikoagulasjon (lav molekylær vekt heparin-LMWH eller evt.heparin) er et naturlig førstevalg ved akutte venøse eller arterielle tromboser.

Trombolytisk og/eller kirurgisk behandling må vurderes, spesielt ved akutte arterielle ekstremitetstromboser eller store sentralvenøse eller kardiale tromber.

Valg av behandling kan være svært vanskelig. Man bør ofte diskutere med kolleger som har erfaring i slik behandling. I tillegg finnes en gratis telefontjeneste ved McMaster Universitet i Canada som heter **1800NOCLOTS** (tel. 00-1-905 645 11 95). Denne tjenesten ble etablert av Dr. Maureen Andrew i 1994 som en "service" for barneleger med behov for å konsultere ekspertise vedr. behandling av barn med tromboser. Tjenesten ytes i dag av en professor i pediatrisk hematologi (Dr. Antony Chan) og er tilgjengelig 24 timer i døgnet, men fortrinnsvis anmodes det om at man ringer mellom kl. 11 og 17 amerikansk tid, dvs. mellom kl. 17 og 24 norsk tid. Se http://www.1800noclots.ca/ og https://fhs.mcmaster.ca/pediatrics/anthony_chan.html
Andre nyttige lenker om behandling av TES hos barn: Se referanser

1. ANTIKOAGULASJONSBEHANDLING
Behandlingsprinsipper er ekstrapolert fra erfaringer hos voksne. Vanlig behandlingstid ved akutte tromboser er 6 uker eller lenger, men behandlingen kan stoppes når trombosen er løst opp (monitorert med UL). Behandlingseffekt evalueres fortløpende.

Lav molekylært heparin (LMWH)
Brukes også hos nyfødte. Første valg ved "ukomplisert" DVT.

- Anti-Xa aktivitet brukes for å justere dosen. Måles første gang 4 timer etter 2. dose, deretter etter ved hver dosejustering og ca 2 ganger i første uke av behandlingen. Prøven analyseres på Medisinsk Biokjemi, UNN.
- Trombocytter bør kontrolleres regelmessig da en heparin-indusert immunologisk trombocytopeni (HIT) en sjelden gang kan oppstå 5-21 dager etter oppstart av behandling (HIT kan også oppstå ved bruk av vanlig heparin).
- Høye D-dimer verdier indikerer pågående trombedannelse, lave verdier kan tale i retning av at man vil avslutte behandling.
- Enoxaparin foretrekkes da det er mere enfaring med dette enn med dalteparin hos nyfødte

Initial dosering lavmolekylært heparin ved behandling av tromboser

Postmenstruell alder	Enoxaparin (Klexane®)	Dalteparin (Fragmin®)
< 28 uker	1,0 mg/kg x 2	100 E/kg x 2
28-36 uker	1,5-2,0 mg/kg x 2	150 E/kg x 2
37-44 uker	1,5-2,0 mg/kg x 2	170-200 E/kg x 2
1-6 måneder	1,2 mg/kg x 2	120 E/kg x 2
> 6 måneder	1,0 mg/kg x 2	100 E/kg x 2

Dosejustering lavmolekylært heparin avhengig av Anti-Xa aktivitet

Anti-Xa aktivitet	Dosejustering
0.00 – 0.24	Øk dosen med 50 %
0.25 – 0.49	Øk dosen med 25 %
0.50 – 1.20	Fortsett med uendret dose
1.21 – 1.50	Reduser dosen med 25 %, kontroller ny prøve 2 doser senere
> 1.50	Stopp neste dose. Reduser dosen med 50 %. Kontroller.

OBS.

- Hvis ingen effekt av heparin (standard ufraksjonert eller lavmolekylært) kan det foreligge AT-III mangel. En infusjon med 500 E AT-III (Atenativ®) kan øke følsomheten for heparin.
- **Antidotbehandling ved overdosering av heparin/lav molekylært heparin: 1 mg Protamin opphever virkningen av 100 E heparin.**

Standard (ufraksjonert) heparin
Brukes lite da LMWH foretrekkes.
Overvåking:

- Blodprøver før start: Hb, trc., INR, APTT, Fibrinogen, D-dimer.
- APTT kontrolleres pånу 4 timer etter oppstart infusjon og deretter 2-4 ganger i døgnet. Tilstreb verdier på 60-90 sek eller ca. 2 ganger utgangsverdien.
- Om mulig kontrolleres heparin konsentrasjon i plasma (sjelden blødning < 0,8).
- Heparin (og i noe mindre grad LMWH) kan gi heparin indusert trombocytopeni (HIT), trombocytter skal derfor sjekkes regelmessig under behandling.
- Dersom patologiske koagulasjonsprøver forut for behandling, gis tilleggsbehandling samtidig med heparin (APTT, fibrinogen og FDP tas på spesielt citratglass - det må tas prøve direkte på glasset, ikke via annen sprøyte):

INR > 2.0 eller APTT > 50 s	Gi Octaplas
Fibrinogen < 1,5 g/l	Gi Octaplas
Trc. < 50 x 10^9	Gi blodplater.

Veiledende dosering heparin:
Dosene må justeres ut i fra APTT verdier, nyfødte trenger ofte relativt store doser heparin. Følg også med på blødningstendens fra gamle stikksteder, samt "rundt" venflon.

Alder	Bolus	Vedlikehold
GA < 28 uker	25-50 E/kg	15 E/kg/t
GA 28-36 uker	50 E/kg	20 E/kg/t
GA > 36 uker til 1år	75(-100) E/kg	20-30 E/kg/t

Måling av heparin konsentrasjon (E/ml) i plasma gjøres ikke her på UNN.
Hvis det gjøres vil verdier > 0,8 tilsi økt blødningsfare.

Warfarin (Marevan®)
I praksis skal det ikke brukes hos nyfødte da behandlingen er svært vanskelig å styre i nyfødtperioden, det er ingen mikstur tilgjengelig og det er risiko for alvorlige blødninger.
I dag brukes LMWH selv ved behov for antikoagulasjon over 2-3 måneder.
Hvis man bruker warfarin:.

- Store individuelle variasjoner i doseringsbehov, styres ut i fra INR som må sjekkes hyppig.
- Ofte startdose på 0,2 mg/kg i 4 dager.
- **Vedlikeholdsdose spedbarn 0,1-0,7 mg/kg for å holde INR mellom 2.0-3.0.**
- Venøs antikoagulasjon: INR 2,0-3,0. Arteriell antikoagulasjon: INR 2,5-3,5

Acetylsalicylsyre (ASA)

- Aktuelt ved arterielle tromboser, f.eks kardiale indikasjoner og etter tromboembolisk sykdom i CNS, av underordnet betydning ved venøse tromboser.
- Blodplateaggregasjon kan hemmes av ASA i dosering 5-20 mg/kg.
- Brusetablett løses opp i vann, gi utregnet mengde.

2. TROMBOLYTISK BEHANDLING

- Kun aktuelt ved alvorlige akutte "ferske" tromboser og massive **livstruende** tromboser (f.eks bilat. nyrevenetrombose). Lite aktuelt ved anamnese > 10-14 dager.
- Pågående heparinbehandling må avsluttes 2 timer før oppstart, transfusjonsblod må være på plass i avdelingen før oppstart.
- Nyfødte har lavt plasminogennivå og skal alltid få nytappet 10 ml/kg fersk frosset plasma (Octaplas) på forhånd.
- **Kontraindikasjon**: Gis ikke dersom < 10 dager siden kirurgi eller betydelig blødning (inkl. IVH).

Behandlingen gis fortrinnsvis som lokal kateterdirigert trombolyse hvis dette er mulig. Fordelen er at dosen kan reduseres med tilsvarende mindre systemiske blødningstendens.
Alternativt gis systemisk behandling.

Alteplase (rt-PA)
Vevsplasminogen aktivator. Bindes til fibrin og fører til at plasminogen omdannes til plasmin. Skal være fibrin spesifikk, dvs. virker bare i/på tromben. Teoretisk skal alteplase (Actilyse®) gi mindre systemisk hyperfibrinolyse enn streptokinase (brukes lite i dag)

Dosering gitt systemisk:
Bolus: 0,1- 0,2 mg/kg over 10 minutter. Vedlikehold: 0,03-0,06 mg/kg/time kontinuerlig infusjon ved venøse tromboser

Dosering gitt lokalt (kateterdirigert):
Kontinuerlig infusjon 0,01-0,05 mg/kg/time

Varighet av behandlingen:
Angis i litteraturen fra 4-48 timer, maks 6 dager. Bestem flow med doppler hver 4. - 8. time. Stans behandling så snart sirkulasjon er reetablert og det er vellykket trombolyse (radiologisk). Start med Heparin 30 minutter etter avsluttet trombolyse, fortsett med Heparin i ytterligere 48 timer.

Overvåkning:
- D-dimer, fibrinogen, trombocytter, INR og APTT kontrolleres 2 ganger i døgnet under behandling.
- Det anbefales før og under behandling at fibrinogen holdes > 1 g/l (gi evt. Octaplas) samt trombocytter > 50 (gi evt. trombocytt-transfusjon).
- Det finnes ingen sikre laboratorie parametre på behandlingseffekt, men negativ D-dimer indikerer at enten mangelfull effekt og at dosen bør økes, eller så er oppløsbare deler av tromben fullstendig lysert.

Ved småblødninger (sivblødning, hematuri, melena): Stopp infusjon i 30-60 min.
Komprimer på blødningssted (ved siving), gi evt. Cyklokapron. Restart med halv dose
Ved indre blødninger: Avbryt infusjon, gi Octaplas og Cyklokapron.

3. KIRURGISK BEHANDLING:
Trombektomi aktuelt ved okklusjon av en hovedarterie. Selv små Fogartykatetre (Fr 2-3) er for store. Det kan lykkes å aspirere med tynne katetre med butt ende-endeåpning. Kaliberet på femoral- og brachialarterie hos en nyfødt tilsvarer fingerkar hos voksne!
Kontakt kirurg tidlig og diskuter. NB. Hvis man klarer å anlegge et kateter opp mot tromben vil lokal trombolyse også være aktuelt (enten før eller etter kirurgi).
Etter opprettet sirkulasjon: heparin i 48 timer (se over).

Referanser:

- **Beardsley DS. Venous Thromboembolism in the Neonatal Period, Semin Perinatol 2007; 31: 250-53**
- **NeoReviews 2000, Vol 1, no 10; 201-5. Neonatal thrombotic disorders.**
- **Tidsskr Nor Legefor 1999, .20; 119:3006-12. Tromboemboliske sykdommer hos barn .**
- **The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. http://www.chestjournal.org/cgi/content/full/126/3_suppl/645S**
- **Stroke in childhood: Clinical guidelines for diagnosis, management and rehabilitation. http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/books/childstroke/childstroke_guidelines.pdf**
- **Heparin Therapy Guidelines. http://www.tigc.org/eguidelines/heparinchild04.htm**
- **Thrombolytic Guidelines. http://www.tigc.org/eguidelines/thrombolyticchild04.htm**
- **Warfarin Guidelines. http://www.tigc.org/eguidelines/warfarinchildren04.htm**
- **Andrew M. The relevance of Developmental hemostasis to hemorrhagic disorders of newborns. Seminars in Perinatology 1997; 21: 70-85.**
- **Lippi et al. Coagulation Testing in Pediatric Patients: The Young Are Not Just Miniature Adults. Seminars in Thrombosis and Hemostasis 2007; 33: 816-20**
- **Kenet G et al. Fetal and Neonatal Thrombophilia. Obstet Gynecol Clin N Am 2006; 33: 457-66**
- **Neonatal Thrombosis, UpToDate 2017**

7.7 Blødningstilstander hos nyfødte (utenom trombocytopeni)

C Klingenberg

Bakgrunn

Blødninger i nyfødtperioden kan skyldes i) trombocytopeni eller ii) sykdommer/tilstander som virker inn på normal hemostase (hemostasesykdommer).
Infeksjon kan disponere for blødningstendens (DIC, trombocytopeni) og må alltid utelukkes.

Arvelig sykdommer som medfører nedsatt dannelse av fibrin plugg

X-bundet arv (gutter affisert!)

- F VIII mangel (hemofili A) (voksne "grensenivåer" hos nyfødte)
- F IX mangel (hemofili B)

Autosomal arv (heterozygote oftest asymptomatisk)

- Afibrinogenemi/hypofibrinogenemi/dysfibrinogenemi
- F XI mangel (hemofili C)
- F X mangel
- F VII mangel
- Kombinert F V / F VIII mangel
- F V mangel (voksne "grensenivåer" hos nyfødte)
- F II mangel (hypo/dystrombinemi)
- F XIII mangel (voksne "grensenivåer" hos nyfødte)

Ervervede sykdommer som medfører nedsatt dannelse av fibrin plugg

- Vitamin K mangel
- Leversykdom
- DIC
- Maternelle antistoffer mot koagulasjonsfaktorer

Tilstander med økt fibrinolyse

Arvelige tilstander med økt fibrinolyse

- PAI (plasminogen activator inhibitor - 1) mangel
- Alfa 2 antiplasmin mangel

Ervervede tilstander med økt fibrinolyse

- Leversykdommer
- Enkelte maligne sykdommer

Vedr. ervervede tilstander som medfører økt forbruk/mangel på koagulasjonsfaktorer

DIC

- Alltid sekundært, f.eks ved asfyksi/sjokk, infeksjon etc.
- Klinikken vil gjenspeile grunnsykdommen og vil variere fra tilnærmet asymptomatisk til alvorlige blødninger og trombo-emboliske komplikasjoner. DIC er en dynamisk tilstand!

Leversykdommer

- Viral hepatitt, hypoksi, sjokk, hydrops

Vit K mangel blødning – VKDB (tradisjonelt inndelt i 3 typer)

Tidlig vit K mangel:

- Symptomer innen første 24 levetimer (blødninger fra hud, mage-tarm og evt. hjerneblødning).
- Vanligste årsak er at mor har nedsatt vit K absorpsjon eller har brukt medikamenter som interfererer med lagring/funksjon av vit K (antiepileptika og antibiotika)

Klassisk vit K mangel (0,5-2/1000 hos brystmelkernærte som ikke får profylakse):
- Symptomer fra dag 2. - 7. hos brystmelkernærte barn.
- Årsak: Nedsatt placental overføring av vit K til fosteret. Samtidig lav konsentrasjon av vit K i morsmelk (morsmelkerstatning inneholder 10 x mer vit K).

Sen vit K mangel (1/6000 hos brystmelkernærte som ikke får profylakse):
- Symptomer fra uke 2 - 12. hos brystmelkernærte barn. Opptil 50% har hjerneblødning.
- Årsak: Nedsatt nedsatt vit K absorpsjon vanligvis *sekundært* til en ikke erkjent kolestase (CF, alfa1-antitrypsinmangel, gallegangssykdom etc.)

Det er klassisk og sen VKDB som forebygges med vit K i.m. Perorale doseringsregimer regnes vanligvis ikke som helt like trygge, men kan benyttes, se under. Vit K mangel blødning er ekstremt sjelden i dag når nesten alle barn får vit K profylakse. **For å stille diagnosen VKDB kreves: Betydelig økt INR (> 4 x normalverdi) + normale/høye trombocytter, normalverdier for fibrinogen og ingen økt FDP samt fall/normalisering av INR etter behandling med vit K.**

Symptomer/klinikk
- Uventet langvarig blødning/siving fra stikksteder, navle eller uventet stort kefalhematom
- Slimhinne blødning (Apts test)
- IVH eller CNS blødning
- Subgalealt hematom kombinert med sjokk/ DIC, se kap. 9.3
- Muskel hematom (etter vit K inj)

De fleste nyfødte med arvelig faktor mangel blør ikke med mindre de utsettes for hemostatisk stress. Hudblødninger er ikke typisk for faktormangel, men derimot for trombocytopeni. Blødning i munn, ledd og muskler oppstår vanligvis først etter nyfødtperioden. Ved arvelige hemostasesykdommer er barnet ellers i god AT.

Diagnostikk/utredning
Ved mistanke om blødningstendens – obs husk at det er gutter som får hemofili!

Aktuelle blodprøver: Hb, hvite, tr.cyt, utstryk, CRP, INR, APTT, fibrinogen, D-dimer, ASAT, ALAT. For INR behøver man 150 mikroliter blod, for APTT ca 315 mikroliter blod på spesialglass, for de andre koagulasjonsprøver behøver man vanligvis 2 ml venøst/arterielt blod på Citratglass (lyseblå kork). Be om at evt. ekstra blod fryses. Helst fritt rennende blod.
Prøver direkte fra arteriekateter hvor det går heparin 0,1 E/ml kan være upålitelig, men derimot kan venøse prøver brukes selv om pasienten får lavdose heparin i et arteriekateter.

UL caput: Liberal ved mistanke om blødningstendens.

Vurdering/tolkning av prøvesvar
(Obs. aldersavhengige referanseverdier, se over)

Mulige funn/aktuelle tilstander:

1. Betydelig øket APTT, tilnærmet normal INR:
- Indikerer hemofili A eller B, gjør faktoranalyse.

2. Betydelig øket INR, tilnærmet normal APTT:
- Indikerer faktor VII mangel, gjør faktoranalyse.
- Evt. leversvikt /vit K mangel

3. Betydelig øket APTT + lett økt INR
- Heparin effekt/kontaminasjon?

4. Alle tester normale
- Vurder faktor XIII-mangel, PAI-mangel, alfa-2-antiplasmin mangel (spesielt ved siving fra navlestump). Trombocytt funksjonsdefekt eller vWillebrands sykdom?

5. Heterozygot mangel på koagulasjonsfaktorer:
- Diagnosen kan være svært vanskelig pga overlapping med fysiologiske verdier.

6. DIC
- Typisk er forhøyet APTT og INR, lav fibrinogen, økt D-dimer, trombocytopeni og evt. mikroangiopatisk hemolytisk anemi (utstryk).
- Bildet kan imidlertid variere mye både klinisk og lab.messig. Alvorlige grader av trombofile tilstander (prot C og -S mangel) kan også gi DIC liknende bilde lab.messig.

Behandling/oppfølging

1. Mulighet for hemofili hos nyfødte

- Mor bærer (?)
- Kun gutter blir syke (50 % av sønnene til en bærer arver hemofili).
- Man arver den samme alvorlighetsgraden som andre affiserte familiemedlemmer.
- Hos ca 1/3 av hemofilipasienter er det ingen familieanamnese (spontanmutasjon)!
- Normal hemostase krever omtrent 25 % aktivitet av faktor VIII eller IX.
- Faktor VIII aktivitet hos friske er på voksent nivå allerede ved fødsel.
- Faktor IX aktivitet utvikler seg langsommere og fullbårne friske kan ha verdier på 15 %. Bare alvorlig hemofili B kan diagnostiseres rett etter fødsel, mildere former må utelukkes/diagnostiseres ved 6 måneders alder.

Faktoraktivitet (VIII eller IX)	Hemofili alvorlighetsgrad
< 1 %	Alvorlig
1-5 %	Moderat
> 5 %	Mild

Risiko ved fødsel:
- Blødning etter skalpelektrode
- Store subcutane hematomer og kefalhematom
- Intrakraniell blødning: Fryktet, men sjelden. Angis å kunne oppstå i 2-4 %, men i en studie av 161 fødsler av barn med hemofili var det kun en hjerneblødning. Hyppigere ved prematuritet.
- ***Generelt har de fleste barn med hemofili lite problemer med blødning rundt fødselen.***

Tiltak ved fødsel:
- Ved risiko for komplisert fødsel bør man overveie sectio.
- Unngå vakum, tang og skalpelektrode.
- Barnelege informeres før fødsel, men trenger ikke være tilstede ved ukomplisert forløsning.
- Klinisk kjemisk avd. skal informeres før fødsel om blodprøver som skal tas fra navlesnor.

Blodprøver (jordmor tar prøver fra navlesnor, bioingeniør tilstede):
- Hb, hct, tr.cyt og blodtype, evt. forlik: EDTA-glass (lilla kork)
- APTT: citratglass (lyseblå kork) fylles til angitt merke (315 mikroliter).

- Faktor-VIII: Vacutainerglass med citrat (lyseblå kork) fylles til angitt merke. Utenom vanlig arbeidstid må denne prøven fryses innen 30 minutter. (Faktor IX bør evt. først måles når barnet er minst 6 mnd. gammelt, se over)

Anmerkning: Blodtype må alltid tas. Viktigere å ta APTT enn Faktor-VIII. Evt. kan man vente med begge disse prøvene til det er gått 2-3 uker.
Ved klinisk mistanke om blødning skal prøvene tas umiddelbart og barnelege tilkalles.

Tiltak etter fødsel/på barsel:
- Skal **ikke** ha Vitamin K (Konakion®) **i.m. Se peroralt doseringsregime**
- Barnet (gutten) kan være på barsel etter fødsel. Observeres nøye m.t.p evt. hjerneblødning. UL caput rekvireres liberalt.
- Ved anamnese på alvorlig hemofili og forlenget APTT i navlesnorsblod må bioingeniør informeres før blodprøvetaking i hæl (Følling, bili osv.). Kompresjon på stikkstedet!

Behandling:
- Blødninger hos barn etter normal vaginal fødsel er sjelden.
- Ved manifest blødning eller klinisk mistanke om blødning (evt. intrakranielt) tas relevante prøver + ultralyd caput.
- Ved intrakraniell blødning eller annen blødning som ikke stopper: Gi Faktor VIII-konsentrat, halveringstid 17 timer) som skaffes fra blodbanken.

Dosering:
- Små blødninger: 25-40 E/kg over 5-10 min.
- Store blødninger/intrakraniell blødning: 50-70 E/kg over 5-10 min.
- Dosen kan gjentas med 6 timers intervall, senere 20 E/kg hver 6.-8. time.
- Gi alltid hele dosen som er åpnet (250 eller 500 E), det skader ikke å gi for mye.

2. Behandling ved andre blødningstilstander

Dette er sjeldne tilstander og behandlingen må individualiseres.

Behandlingsmål:
- Stoppe blødning
- Trombocytter > 50 x 10^9/l
- Fibrinogen > 1g/ l
- Normalisering av INR (jfr. aldersavhengige verdier)

Generelt:
Ved aktiv blødning gi FFP (Octaplas), tropmbocytt-transfusjoner og evt. kryopresipitateter/faktor konsentrat. For hemofil viser en til eget punkt.

DIC:
Vellykket behandling avhengig av kontroll på grunnliggende sykdom. Også her vil FFP (Octaplas) og trombocytt transfusjoner være aktuelt.

Referanser

- **Kenet G, et al. Bleeding disorders in neonates. Haemophilia. 2010; 16 Suppl 5:168-75.**
- **NeoReviews 2000, Vol. 1; 10: e196-200**

7.8 Vitamin K profylakse (intramuskulært og peroralt)

C Klingenberg

Som hovedregel skal alle nyfødte ha Konakion i.m. like etter fødsel (for unntak; se under). Profylakse med vitamin K i.m. regnes som sikkert og trygt for å forebygge vit K mangel blødninger (VKDB). Regimer med peroral dosering har større mulighet for å svikte. En tidligere rapportert assosiasjon mellom intramuskulær vitamin K og leukemi hos barn har senere ikke latt seg bekrefte.

Vitamin K i.m.

Konakion Novum "Roche" 10 mg/ml, ampuller på 0,2 ml eller 1,0 ml. Dosering:

- Terminfødte og ved GA > 32 uker/FV > 1500 g: 1 mg = 0,1 ml i.m.
- GA < 32 uker/FV < 1500 gram: 0,5 mg = 0,05 ml i.m.

NB: Doser til premature varierer noe i litteraturen, men generelt anbefales redusert dose.

Vitamin K peroralt

Indikasjoner for dette er svært få. Vi gir det til:

- Barn av kvinner med hiv-infeksjon rett etter fødsel. Etter 1-2 døgn når barnet er godt vasket kan man sette vit K i.m. til disse barna og dermed unngå et langvarig p.o regime.
- Guttebarn til kvinner som er verifiserte bærere av hemofili (fastslått gjennom undersøkelse, eller at hun har tidligere affisert barn), eller at hun er mulig bærer (hennes far og/eller bror har hemofili), inntil APTT-testen tilsier at banet ikke er affisert.
- Det kan også gis hvis foreldrene motsetter seg/ikke ønsker i.m. profylakse.

Vitamin preparater som kan gis peroralt (to alternativer, vi bruker nå Konakion®)

- Konakion Novum "Roche" ® 10 mg/ml, ampuller på 0,2 ml eller 1,0 ml. Kan gis peroralt! 1 dråpe tilsvarer da 0,5 mg.
- KA-VIT® (peroralt vitamin K preparat) 20 mg/ml (1 dråpe = 1 mg) fås på reg.fritak.

Det finnes to alternative perorale vitamin K regimer som begge synes trygge (Mihatsch 2016):

- 3 x 2 mg: Første dose gitt rett etter fødsel, andre dose på dag 4-6 og tredje dose etter 4-6 uker (brukes i Tyskland/Sveits) **– foretrekkes på UNN**
- 2 mg rett etter fødselen, deretter 1 mg hver uke i 13 uker (Tidliger brukt i Danmark)

De fleste retningslinjer (inkl. norske Barselretningslinjer fra 2014) anbefaler imidlertid i.m. vit K for å forhindre VKDB, og IM regimer synes spesielt bedre enn PO regimer til å forebygge sen VKDB.

Referanser:

- **Fear NT et al. Vitamin K and childhood cancer: a report from the United Kingdom Childhood Cancer Study. Br J Cancer. 2003; 89: 1228-31.**
- **Hansen KN et al. Weekly oral vitamin K prophylaxis in Denmark. Acta Paediatr. 2003; 92: 802-5**
- **American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn Controversies concerning vitamin K and the newborn. Pediatrics. 2003; 112: 191-2**
- **Van Hasselt PM et al. Prevention of vitamin K deficiency bleeding in breastfed infants: lessons from the Dutch and Danish biliary atresia registries. Pediatrics. 2008;121: e857-63**
- **http://www.medicines.ie/medicine/3250/SPC/Konakion+MM+Paed+Amps/**
- **Greer FR. Vitamin K the basics -What's new? Early Human Development 2010; 86: S43–S47**
- **http://www.adhb.govt.nz/newborn/Guidelines/Blood/VitaminK.htm (Metodebok, Auckland, NZ 2013**
- **Mihatsch WA, et al. Prevention of Vitamin K Deficiency Bleeding in Newborn Infants: A Position Paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition. JPGN 2016;63: 123–29**

8 GULSOTT OG HEMOLYTISK SYKDOM

8.1 TIDLIG IKTERUS (FØRSTE 7-10 DAGER) 186
8.2 LYSBEHANDLINGSSKJEMA 190
8. 3 UTSKIFTINGSTRANSFUSJON 192
8.4 PROLONGERT IKTERUS/MISTENKT KOLESTASE (> 10-14 DAGERS ALDER) 195
8.5 IKTERUS- OPPFØLGING ETTER UTSKRIVING 197
8.6 IKTERUS - RUTINER PÅ BARSEL 197

For de følgende avsnitt 8.1-8.6 som alle omhandler gulsott følges i all hovedsak 'Norsk veileder for behandling av gulsott hos nyfødte' fra 2016 utarbeidet Thor Willy Ruud Hansen, Dag Bratlid og Britt Nakstad.
http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-barnelegeforening/Nasjonale-retningslinjer-og-prosedyrer/Norsk-veileder-for-behandling-av-gulsott-hos-nyfodte/

Det er gjort lokale tilpasninger av denne prosedyren på følgende områder:

- Informasjonbrosjyre: Vi bruker en egen utarbeidet for UNN/Helse Nord, der gulsott omhandles kortfattet sammene med andre mulige alvorlige tilstander i nyfødtperioden, se Barselprosedyrer, kap 20.9
- Blodprøver under lysbehandling: Vi, og flere andre sykehus i Norge/utlandet, har ikke hatt tradisjon for å ta blodprøver under lysbehandling ved ukomplisert gulsott, men kun ved alvorlig hemolyse (f.eks pga Rh uforlikelighet) og/eller der det er bilirubinverdier som er nær "utskiftningsgrensen".

10.1 Tidlig ikterus (første 7-10 dager)

C Klingenberg

Bakgrunn

Bilirubin er et nedbrytningsprodukt av hemoglobin. I plasma er hovedandelen bilirubin bundet til albumin, mens en liten andel er fritt bilirubin.

- **Ukonjugert bilirubin, som ikke er bundet til albumin, kan passere blod-hjerne barrieren og er nevrotoksisk.** Dette kan gi synlig gulfarge i basalgangliene (kjernene) og andre deler av hjernen hos nyfødte med **hemolytisk** sykdom og har gitt opphav til begrepet «kjerneikterus».
- **Konjugert bilirubin er ikke nevrotoksisk, men forhøyede verdier kan indikere alvorlig grunnsykdom**.

Årsaker til ikterus:

1. Fysiologisk hyperbilirubinemi: Friske nyfødte produserer dobbelt så mye bilirubin/kg/dag som voksne. Overgang av ukonjugert bilirubin fra plasma til levercellen, konjugering av bilirubin i levercellen og utskillelsen av konjugert bilirubin til gallen er begrenset i nyfødtperioden. I tillegg har nyfødte barn økt enterohepatisk resorpsjon fra tarm, spesielt før ernæringen er godt etablert. Dette kan samlet forårsake såkalt «fysiologisk hyperbilirubinemi».

2. Immunisering (antistoff-mediert hemolyse)

- AB0-uforlikelighet (15-20 % av svangerskapene er AB0-inkompatible) er vanligste årsak til antistoffmediert ikterus som krever lysbehandling. Immunisering forekommer hyppigst når mor er 0 og barnet A eller B. AB0 immunisering kan finne sted allerede i første svangerskap (antistoffer allerede tilstede). Direkte Coombs test sjelden positiv. Vanligvis blir det ikke så alvorlig ikterus at det krever utskiftning, men enkelte barn utvikler en så uttalt hemolyse at det kan bli aktuelt. Svært sjelden symptomer prenatalt.
- RhD-uforlikelighet som medfører immunisering er i dag sjeldnere, pga anti-D profylakse som ble innført på 1970-tallet og som inntil nylig ble gitt til mor innen 72 timer etter fødsel. Omtrent 15 % av norske kvinner er Rhesus D (RhD)-negative. Ved graviditet og fødsel er det fare for at disse kvinnene danner antistoffer mot fosterets blod (alloimmunisering), dersom fosteret er RhD-positivt. Disse antistoffene kan passere morkaken, og utløse alvorlig og evt livstruende hemolytisk sykdom/ikterus hos fosteret. Alle RhD-negative gravide følges ekstra tett opp i svangerskapet inkl. måling av RhD antistoff titer. Hvis titer er > 256 og/eller signifikant

Fra 2016 blir gravide RhD-negative kvinner tilbudt en blodprøve i uke 24 der man kan påvise fosterets Rhesustype, basert på analyse av cellefritt føtalt DNA i mors sirkulasjon. Hvis fosteret er RhD positivt vil mor får tilbud om anti-D profylakse i uke 28.
Hos RhD-negative fødende kvinner skal det uansett alltid tas hb, bilirubin og direkte Coombs (DAT) test av navlesnorsblod (rutiner på Fødeavdelingen). Barn med alvorlig immunisering vil presentere med anemi, hepatosplenomegali (pga ekstramedullær hematopoese) evt hydrops føtalis (hypoalbuminemi fordi leveren er fylt av hematopoese samt hjertesvikt pga anemi). Ved mildere sykdom vil ikterus være det dominerende symptom, evt. med en viss anemi.

- Annen blodgruppeuforlikelighet (Kell, Kidd, Duffy, Lewis, Lutheran, P) kan også gi hemolytisk sykdom, men er sjelden.

3. Andre årsaker:
Glukose-6-fosfat dehydrogenasesvikt (G6PD-svikt), dette er vanligere hos barn med afrikansk/asiatisk bakgrunn. Afrikanske barn har generelt lavere insidens og alvorlighetsgrad av nyfødtgulsott. Dersom barn med slik etnisk bakgrunn utvikler alvorlig gulsott, bør man gå ut fra at barnet har G6PD-svikt til det motsatte er bevist.

- Medfødte infeksjoner, se kap 4.10
- Medfødt metabolsk sykdom, se kap 10.6
- Medfødt hypotyreose, se kap 11.1

Når skal man behandle hyperbilirubinemi?
Det vil avhenge av om barnet er sykt eller friskt, om det er pågående hemolyse (AB0, Rh), gestasjonsalder og postnatal alder. Vi følger i prinsippet skjema med grenseverdier fra «Norsk veileder for behandling av gulsott hos nyfødte», men se under for tilleggsinformasjon om lysbehandling og utskiftingstransfusjon.

Symptomer/klinikk

I nyfødtperioden får man synlig ikterus ved s-bilirubin > 80-90 mikromol/l. Nærmere 50 % av friske fullbårne nyfødte får synlig ikterus. Vel 3 % får s-bilirubin >250 mikromol/l.
Utover gulsott virker barn med fysiologisk ikterus vanligvis friske. Ved uttalt gulsott blir noen barn trøtte og tar dårligere ved brystet. Stort vekktap er assosiert med økt risiko for gulsott.
Ved Rh-immunisering kan barna være alvorlig syke med hydrops og anemi.
Man skal være obs. på nevrologiske symptomer forenlig med **akutt kjerneikterus**: økt tonus, retrocollis, opistotonus, feber, høyfrekvent skrik. Det forekommer heldigvis sjelden.

Diagnostikk/utredning

Klinisk vurdering: Sugelyst, aktivitet, tonus, vekttap, blekhet/pletorisk, hematomer, brudd, hepatosplenomegali. Obs **Risikofaktorer**: Infeksjon, mors blodtype, prematuritet.

Basal utredning ved fysiologisk hyperbilirubinemi hos ellers friskt barn.
Man undersøker først transkutan bilirubin (TcB) verdi.
Ved "grenseverdier"/før evt. lysbehandling tas total serum bilirubin (TSB) samt blodtype barn og direkte Coombs test (DAT).

Alltid grundigere utredning av årsak til ikterus hvis:

- Synlig gulsott innen 1½ døgns alder (alltid patologisk!)
- Bilirubinstigning over 100 mikromol/l per døgn
- Kliniske symptomer som slapphet, irritabel, brekninger, hypoglykemi, acidose o.l

Aktuelle supplerende lab. prøver: Hb, hvite, tr.cyt, reticulocytter, CRP. Evt. blodkultur. Konjugert bilirubin er lite aktuelt ved tidlig inkterus og tas ikke rutinemessig, men skal tas ved ved prolongert ikterus.

Hvis man ikke påviser immunisering eller annen åpenbar årsak og barnet har vedvarende høy bilirubin:

- **Vurder** reduserende substans i urin (Clinitest®) mtp galaktosemi (sendes Medisinsk biokjemi)
- **Vurder** infeksjonsstatus/urin stiks
- **Vurder** medfødt infeksjon (SGA ± lever/milt ± CNS), hypotyreose (hypoton, stor tunge/bakre fontanelle)

Behandling/oppfølging

Fire aktuelle hovedelementer i forebygging og behandling av tidlig ikterus:

- **Tidlig og tilstrekkelig enteral ernæring**
- **Lysbehandling**
- **IVIG**
- **Utskiftningstransfusjon**

Kriterier for behandling er gitt i lysbehandlingsskjemaet (se under), men vil også være avhengig av om barnet er sykt eller friskt, har hemolyse (AB0, Rh), gestasjonsalder og postnatal alder.

Enteral ernæring

Mødre anbefales å legge barnet til brystet tidlig/hyppig (mor-barn-vennlig initiativ). Utilstrekkelig kaloriinntak og/eller dehydrering kan forverre gulsott hos nyfødte. Det anbefales ikke å gi vann eller sukkervann som supplement, fordi dette ikke forebygger eller hjelper på gulsott. Lysbehandling vil kunne øke væskebehovet noe, men sannsynligvis ikke så mye som man tidligere trodde. Hos alle nyfødte som lysbehandles er det dog viktig at tarmen tilføres melk som kan bidra til å binde og transportere ut bilirubinet. Hos fullbårne, friske gis ikke rutinemessig "lystillegg". Hos syke nyfødte og premature justeres væsketilførslen i forhold til vekttap (normalt 1-3 %) per døgn i de første levedøgn.

Lysbehandling

Følg skjema for lysbehandling. Dersom barnet er sykt (sepsis, acidose, asfyksi) bør man vurdere å starte lysbehandling tidligere; forslagsvis 50 mikromol/l lavere enn de angitte grensene.
Vi bruker to forskjellige metoder for lysbehandling:

Natus neoblue fototerapi lamper: Intensiteten av lysbehandlingen reguleres av bryter på frontpartiet, vi anvender høy intensitet (50-55 μ W/cm^2). Hvitt laken innvendig i sengen og rundt fototerapi-lampen - mest mulig hud skal belyses ved at lyset reflekteres. Barnets øyne dekkes av en lystett maske eller spesiallagede briller, som tas av under stell/amming. Bleie og briller bør dekke minst mulig av huden (ikke lue på hodet). 10-20 cm (maks 40 cm) avstand mellom barnet og lampen. To lyskilder ("dobbel fototerapi") kan benyttes ved ekstrem gulsott, det er dokumentert økt effekt av dette i en dansk studie. Lyset avgir ikke varme. Det er derfor viktig at barnets temperatur kontrolleres regelmessig for å hindre oppheting. Hud-temperatur måles kontinuerlig under behandling i åpen kuvøse. Normalt kan man ta pauser i behandlingen i opp til 20-30 minutter hver tredje time for amming og stell. Ekstra væsketilførsel ("lystillegg") skal ikke gis som rutine, men må baseres på klinisk vurdering av væskebehovet. Helst gis væske peroralt når mulig. Mors egen melk/bankmelk foretrekkes. Hvis dette ikke er tilgjengelig gis morsmelkerstatning. Det er kanskje da bedre med hydrolysat (f.eks Althera, Nutramigen), men dog svak dokumentasjon.
Særregler ved ekstrem gulsott (TSB> 450-500 µmol/L) ± nevrologiske symptomer: maks avstand lys-barn 20 cm, ikke pauser før TSB er <300 µmol/L.

BiliSoft-tepper/puter i to størrelser: Den store puten (25 x 30 cm) for barn med vekt > 1500 g og den lille puten (15 x 30 cm) for barn med vekt < 1500 g.

Valg av lyskilde for behandling: Ved de fleste tilfeller med ukomplisert gulsott vil BiliSoft være første valg pga at vi oppfatter de som mer skånsomme for pasienten. Ved kritisk høye verdie, opp mot grensen for utskiftningstransfusjon kombineres BiliSoft (under pasienten med lyslampe ovenfra.

Generelt for lysbehandling:
Barnet tas ut av lys og ammes som vanlig. Friske barn trenger i utgangspunktet ikke ekstra mat eller væske, men bør ammes hver 3. time.
Generelt lysbehandles barnet alltid i 24 timer (for å redusere behov for flere behandlingsrunder), tidspunkt for lysbehandlingens begynnelse og slutt markeres på skjema.
S-bilirubin skal kontrolleres minst en gang (8-24 timer) etter avsluttet behandling.
Ved svært høye verdier kontrolleres s-bilirubin etter 6-12 timer etter oppstart behandling for å sikre at verdiene faller.

Intravenøs immunglobulin (IVIG)

Ved antistoffmediert ikterus (AB0- eller Rh- immunisering) vil maternelle antistoffer binde seg til barnets erytrocytter og medføre en ekstravaskulær hemolyse, sannsynligvis mediert via Fc-receptor-holdige celler i retikuloendoteliale system. Man antar at IVIG blokkerer disse Fc-receptorene og eksperimentelle studier tyder på at IVIG virker ved å redusere hemolyse. En metaanalyse viser at IVIG er virksomt i mange tilfeller av immunisering/moderat hemolyse og medfører kortere lysbehandlingstid, raskere utskriving fra sykehus samt kan forhindre utskiftningstransfusjon.
Veiledende indikasjoner for IVIG behandling:

1. Rh eller AB0 uforlikelighet/immunisering
2. Hb > 10-11 g/dl. Hvis mor har svært høye anti-Rhesus titer og/eller hvis barnet er anemisk (Hb < 11 g/dL i navlestrengsblod) eller har alvorlig hydrops fetalis bør man først gjøre utskiftningstransfusjon og vurdere IVIG etterpå**.**
3. Bilirubinverdier som fra 1. levedøgn ligger opp mot eller rett over utskiftningsgrensen for hemolyse/uforlikelighet (se skjema)
4. God allmentilstand, ikke hydrops

Prosedyre for IVIG behandling:

- Gi IVIG (Kiovig® 100 mg/ml) infusjon 500 mg/kg: Første 30 minutter i rate 0,5 ml/kg/t (50 mg/kg/t). Deretter økes infusjonsraten til 2,2 ml/kg/t (220 mg/kg/t) slik at infusjonen går inn på totalt ca 2,5 timer. Se eget administrasjonsskjema, kap. 7.4.
- Ny kontroll bilirubin 4 timer senere. Hvis verdien er fallende fortsettes lysbehandling. Evt. kan dosen med IVIG gjentas etter 12 timer.
- Obs. Behandling med IVIG medfører ikke "utvasking" av antistoffer som ved en utskiftningstransfusjon. Dette kan medføre en økt risiko for utvikling av sen anemi.

Utskiftningstransfusjon

Grenser er gitt av behandlingsskjema. Umiddelbar optimal lysbehandling skal iverksettes samtidig som man forbereder utskiftning (evt. også før prøvesvar foreligger). Ekstrem gulsott (> 425 mikromol/l) er en øyeblikkelig hjelp-tilstand, men effekten av intensiv fototerapi kan være dramatisk og i noen tilfeller gjøre at man unngår utskiftning. Hos premature er en tommelfingerregel at utskiftningsgrensen = 10 x barnets gestasjonsalder i uker. Se ellers egen prosedyre, kap. 8.3

Referanser:

- **American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant ≥ 35 weeks of gestation. Pediatrics 2004; 114: 297–316.**
- **Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 2003; 88: F6-F10.**
- **Smits-Wintjens VEHJ et al. Rhesus haemolytic disease of the newborn: Postnatal management, associated morbidity and long-term outcome. Semin Fet Neonat Med 2008; 13: 265-271**
- **Hansen TW. Kernicterus: an international perspective. Semin Neonatol 2002; 7: 103-9.**
- **Hansen TW. Behandling av gulsott hos nyfødte. Tidsskr Nor Lægeforen 2005; 125:594**
- **Grabenhenrich J et al. Transcutaneous bilirubin after phototherapy in term and preterm infants. Pediatrics 2014; 134: e1324-9.**

8.2 Lysbehandlingsskjema

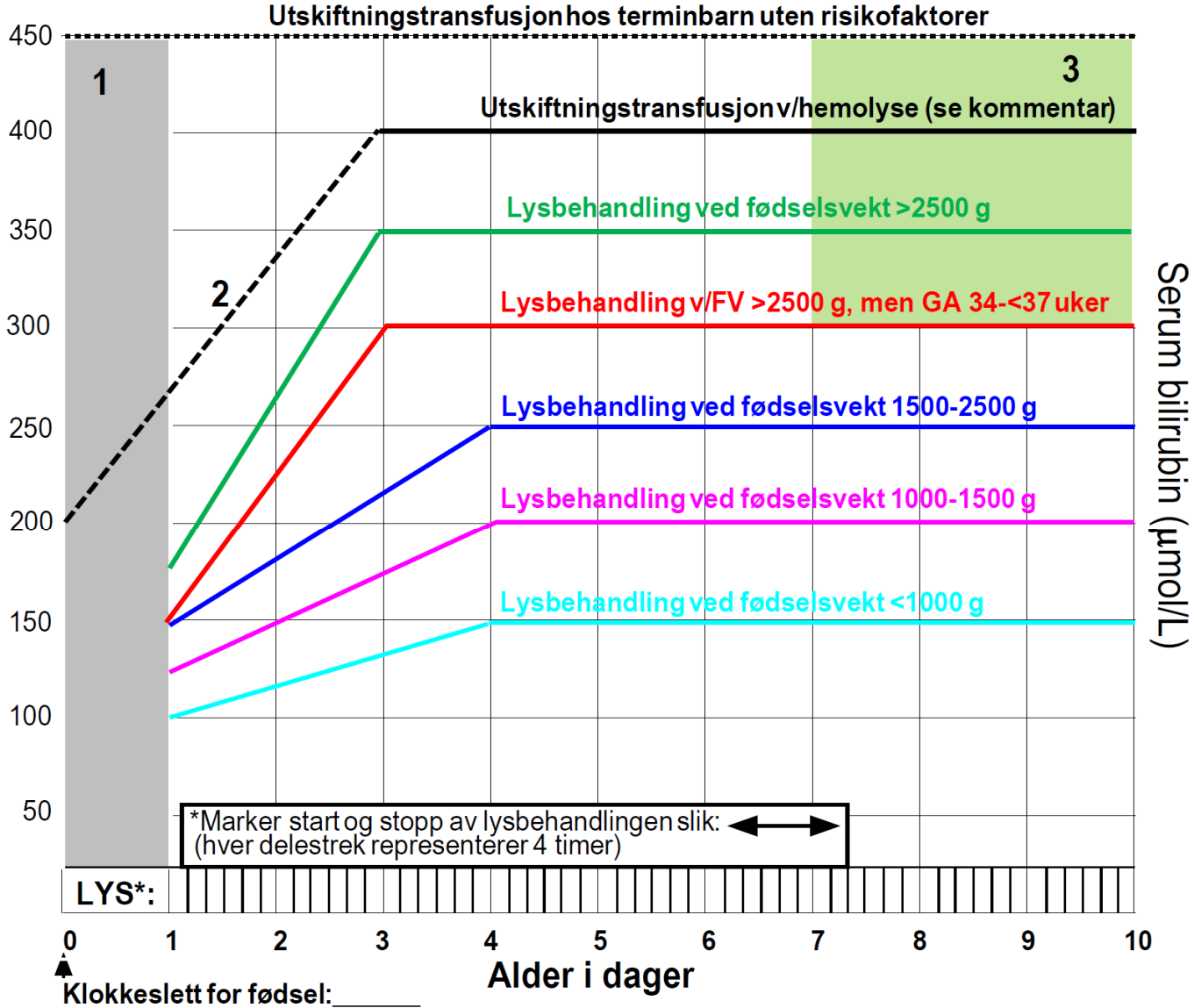
Norsk veileder for behandling av gulsott hos nyfødte†

Navnelapp

Fødselsdato og klokkeslett:: ...../.....-..... kl.....

Fødselsvekt..... g Gestasjonsalder (uker): .....

Mors blodgruppe:..... Barnets blodgruppe:..... DAT:.....



Klokkeslett for fødsel:_____

Notater:

†Etter konsensus i Interessegruppen i nyfødtmedisin, Norsk Barnelegeforening 2006 - Rev.2016

Prøvetaking

Screening for gulsott kan utføres ved transcutan fotometri (TcB) eller i blodprøve (totalbilirubin, TSB). TcB på pannen eller sternum er likeverdige og tilfredstillende nøyaktige ved lav TSB. 1) Ved alder ≤ 48 timer kan TcB brukes som screening så fremt målingen (eller TSB) gjentas, senest etter 24 timer. Behandling skal vanligvis ikke startes på grunnlag av TcB alene (se unntak nedenfor). 2) Ved alder > 48 timer og hvis TcB + 80 µmol /L tilsier behandling, må TSB måles før behandlingsstart. TcB ≥ 250 µmol /L må alltid kontrolleres med TSB. Alle barn med mørk hudfarge screenes med TcB eller TSB ved 1 døgns alder og evt. før utskrivning. AB0 og Rhesus utføres hos mor og barn, og DAT på barnet hos alle som blir synlig ikteriske i første levedøgn, og hos alle som behandles for gulsott. NB! Ved ekstrem gulsott og nevrologiske tegn på encefalopati skal behandling startes uten å vente på TSB-svaret (se 'Akuttbehandling').

1 (grå sone): Synlig gulsott i første levedøgn er alltid patologisk og skal kontrolleres med TSB med tanke på behandling. Undersøk for hemolyse.

2 (sort linje): Forslag til indikasjon for utskiftningstransfusjon ved hemolyse. Intravenøst immunglobulin er et godt alternativ til utskiftningstransfusjon ved blodgruppeimmunisering. 0.5-1 g/kg immunglobulin gis intravenøst over 2 timer, kan gjentas. Kombineres med intensiv fototerapi. Dersom barnet er alvorlig sykt - vurder å senke grensen for behandling med 50 µmol/L). Anemi: Indikasjon for utskiftning hvis Hb i navlestrengsblodet er <11 g/dL, eller 11-13 g/dL og TSB stiger raskere enn 10 µmol/L/time. Under pågående, effektiv lysbehandling hos ellers friske terminbarn kan grensen for utskiftningstranfusjon heves 50 µmol/L, slik at øvre grense blir 450 µmol/L.

3 (grønn sone): Når høy TSB/TcB vedvarer, bør man vurdere mer uvanlige årsaker. Sjekk resultatene fra nyfødtscreeningen og se veilederen om «Gulsott hos nyfødte som varer >2 uker».

Øvrige fargede linjer: Indikasjon for lysbehandling i ulike fødselsvektklasser. Dersom barnet er alvorlig sykt (sepsis, acidose, asfyksi, hemolyse) - vurder å starte lysbehandling ved 50 µmol/L lavere TSB. Hos premature kan man under pågående, effektiv lysbehandling legge indikasjonsgrensen for utskiftningstransfusjon 50-100 µmol/L høyere enn de angitte grensene for fototerapi, avhengig av hvor sykt barnet ellers er. Hver enkelt pasient bør vurderes individuelt.

Effektiv fototerapi: Er belysning av størst mulig hudområde (liten bleie, ikke lue) med irradians >30 µW/cm^2/nm. Utstyr for å måle irradians må finnes ved alle avdelinger. Reflekterende flater (hvitt laken innvendig i sengen og hvitt forheng rundt lyskassen) øker effekten (↑ "spektral styrke"). LED eller fluorescerende lamper kan senkes til 10-20 cm fra barnet for å maksimere effekten. Barnet kan samtidig legges på lysmatte. "Dobbelt lys" kan kanskje øke effekten. Vending av det avkledde barnet har ingen effekt.

Væsketilførsel: Rutinemessig økning av væske ("lystillegg") er ikke nødvendig. Friske nyfødte skal ha melk (evt morsmelkerstatning) som binder og transporterer ut bilirubinet. Justering av væsketilførselen bør skje i forhold til vanlige kliniske og klinisk-kjemiske parametre for væskebalanse.

Oppfølging/kontroller Effekten av fototerapi må følges med TSB-målinger. TcB kan ikke brukes *under* og inntil 24 timer *etter* avsluttet fototerapi. Ny kontroll av TSB etter 6 timer når man er på den stigende delen av kurven (første 3-4 levedøgn), evt. noe senere når man er på den flate delen av kurven (NB! varigheten av fototerapi bør være kortest mulig). Fototerapi kan seponeres når TSB > 20 µmol/L under lysgrensen på tidspunktet for prøvetakingen. Kontrollen av TSB etter seponering av lys kan avsluttes når 2 påfølgende verdier er fallende eller uendret, og minst 50 µmol/L under lysgrensen. Hvis et barn er behandlet eller har risikofaktorer (se nedenfor) skal foreldrene få skriftlig informasjon om gulsott, og både muntlig og skriftlig beskjed om å oppsøke føde- eller nyfødtavdelingen umiddelbart hvis barnet virker gulere, blir slappere, har sitringer/kramper, eller hvis avføringen mister fargen. De må få oppgitt det telefonnummeret de skal ringe ved spørsmål. NB! Ansvaret for oppfølging av ikteriske nyfødte i de første 14 levedager tilhører barsel-/nyfødtavdelingen, ikke helsestasjonen.

Tidlig hjemreise Alle barn som skrives ut før 3 dagers alder vurderes med tanke på gulsott, eventuelt screenes med TcB eller TSB. Oppfølging skal organiseres for barn med følgende risikofaktorer: *i)* TSB eller TcB ved utskrivningstidspunktet <30 µmol/L under lysgrensen; *ii)* mor Rh-neg eller blodgruppe 0; *iii)* synlig gulsott i 1.levedøgn; *iv)* <37 ukers gestasjonsalder; *v)* familiehistorie for hemolytisk anemi og/eller behandling av neonatal ikterus; *vi)* kefalhematom, fraktur eller annen større blodutredning; *vii)* etnisk bakgrunn fra Øst-Asia. Foreldrene må få informasjon (se over). Foreldre som ringer og er bekymret for at et nyfødt barn har gulsott og samtidig er slapp eller spiser dårlig, skal få beskjed om å komme direkte til barsel-/nyfødtposten. Det skal ikke gis råd per telefon som fører til forsinkelser, og helsestasjonen skal ikke involveres i dette.

Akuttbehandling: Nyfødte som innlegges med uttalt gulsott (TcB eller visuell vurdering) skal straks legges i intensiv fototerapi uten å vente på resultatene av TSB. Dette er særlig viktig for barn med nevrologiske symptomer. Kommer barnet til en barselpost, skal barnelege straks tilkalles for å vurdere barnet. Intensiv fototerapi bør fortsette inntil man evt begynner utskiftningstransfusjon, og kan gjerne fortsette under utskiftningen (lysmatte). Full nevrologisk normalisering er beskrevet ved akuttbehandling av nyfødte som hadde tegn på kjerneikterus. Barnet bør få væske (morsmelk/morsmelkerstatning) fritt per os for å øke bindingssteder for bilirubin i tarmen og øke bilirubin-utskillingen.

Andre retningslinjer: Våre retningslinjer er trygge og forebygger kjerneikterus. Foreldre fra andre land kan ikke kreve at man følger retningslinjer fra disse landene, fordi dette innebærer økt risiko for feiltolkning.

Referanser: Bratlid D, Nakstad B, Hansen TWR. National guidelines for treatment of jaundice in the newborn. Acta Paediatr 2011; 100; 499-505

Disse retningslinjene er skrevet av Dag Bratlid, Britt Nakstad og Thor Willy Ruud Hansen i samarbeid med Interessegruppen i Nyfødtmedisin, Norsk Barnelegeforening.

8. 3 Utskiftingstransfusjon

C Klingenberg, A Lang

Kriterier for behandling; se skjema for behandling av gulsott hos nyfødte

Fullbårne, aktuelle pasienter:

Nyfødte med TSB som 1) stiger bratt (>10 µmol/L/t) mot, eller 2) allerede har overskredet skiftegrensen (se ' skjema for behandling av gulsott'), og 3) der intensiv fototerapi ikke har greid å redusere TSB eller stigningstakten.

- Hvis effektiv/intensiv fototerapi har vært i gang i et par timer kan skiftegrensen økes med 50 mikromol /L (under pågående effektiv lysbehandling vil 15-20 % av bilirubinet være vannløselig)
- Ved Rhesus- eller AB0-immunisering og Hb > 10-11 g/dL gis primært IVIG.
- Hvis mor har svært høye anti-Rhesus titer og/eller hvis barnet er anemisk (Hb <11 g/dL i navlestrengsblod) eller har alvorlig hydrops fetalis bør man først gjøre utskiftningstransfusjon og vurdere IVIG etterpå**.**
- Grensen for utskiftning senkes med forslagsvis 50 mikromol/l dersom barnet er sykt (sepsis, asfyksi (Apgar < 3 ved 5 min), acidose (ph <7,15 i 1 time; <7,25 i 4 timer), albumin <25 g/l)

For premature vil følgende være veiledende grenser:

Ikke hemolytisk sykdom:

- Prematur < 1000 g : 1. døgn: >175 µmol/l, 2. døgn: >200 µmol/l, 3. døgn: >250 µmol/l.
- Prematur 1000-1500 g: 1. døgn: >200 µmol/l, 2. døgn: >225 µmol/l, 3. døgn: >250µmol/l.
- Prematur 1500-2500 g: 1. døgn: >250 µmol/l, 2. døgn: >300 µmol/l, 3. døgn: >350 µmol/l.

Hemolytisk sykdom - AB0: Bruk skjønn. Ikke etablert noen «trygg grense», forslagsvis omtrent som ved ikke-hemolytisk sykdom.
Hemolytisk sykdom - Rh: Ved stigning steilere enn indikasjonslinjen for utskifting gjøres dette.

Vurderinger av barn med hemolytisk sykdom

A. Kritisk sykt barn (hydrops, betydelig anemi, respirasjons- og sirkulasjonssvikt)

NB! Vanligvis umiddelbar intubering!

Dersom prenatal diagnose tyder på **umiddelbart** livstruende tilstand:
Rask overflytting Nyfødt intensiv og stabilisering på respirator. Ved hydrops og pleuravæske kan det være nødvendig med rask tapping (gjøres UL-veiledet av rtg lege dersom man har tid). Utskiftning med SAGM blod, volum mot volum ca. 30-50 ml/kg, for initial stabilisering, etterfulgt av vanlig utskiftning med ca 160-170 ml/kg (inntil max 500 ml) etter kort tid når barnet er mer stabilt. Alternativt umiddelbar utskiftning som vanlig.

B. Ikke kritisk sykt barn:

I. Tidlig utskiftning (første levetimer/levedøgn):

- **Venøs hb <11 g/dl (kap. Hb <13 g/dl).** Stol ikke helt på lav hb i navlestrengsblod, den kan være "falskt lav" betinget i hemolyse eller koagel. Bilirubin i navlestrengsblod vil oftest være > 80 mikromol/l, men er også noe upålitelig.
- **Stigning av bilirubin raskere enn indikasjonslinjen på behandlingsskjema.** Navlestrengsbilirubin som nevnt upålitelig. Bør avvente 1-3 bilirubinverdier med 2-4 timers mellomrom før en bestemmer utskiftning på s-bilirubin alene. Hvis s-bilirubinverdien følger utskiftningslinjen eller litt over denne de første 6-8 timene, kan man forsøke IVIG (ved blodgruppeuforlikelighet) og lysbehandling for å unngå utskiftning?

Dersom det er foretatt tidlig utskiftning pga rask bilirubinstigning venter man med eventuell ny utskiftning til det synes åpenbart at maksimal tillatt s-bilirubin vil nåes (Rh-uforlikelighet: 350 mikromol/l hos ellers friskt barn født til termin). Sørg for at det er blod klart for ny utskiftning! Husk at utskiftning fører til ca 60 % senkning av s-bilirubin, men at verdien vil være 2/3 av utgangsnivået innen 2 timer etter prosedyren pga redistribusjon av bilirubin fra det ekstravaskulære rom. Det bør gå minst 12 timer mellom utskiftninger.

II. Senere utskiftning:
Avhengig av s-bilirubinnivå og risikofaktorer - jfr. indikasjonslinjen på bilirubinskjemaet. Vurder evt. forsøk med IVIG (se over) F.o.m. 3. utskiftningstransfusjon kan det være aktuelt å gi trombocytt-konsentrat i tillegg. Dette bestilles i så fall av barnelegen etter bestemmelse av trombocyttallet hos barnet.

Utskiftningstransfusjon – praktisk prosedyre

Valg av blod (type og mengde)
Blodtype: Blodbanken lager en utskiftnings-cocktail som er en blanding av < 5 dager gammelt, bestrålt og filtrert 0 Rh-erytrocyttkonsentrat og AB plasma. Det gjøres forlik med morens plasma. Hct i blandingen er ca. 50 %.
NB. Ved utskiftningstransfusjon hos nyfødte benyttes i utgangspunktet bestrålte blodprodukter så lenge dette er mulig. Årsaken er en liten, men ikke helt neglisjerbar risiko for transfusjons-relatert (TR) GVHD sekundært til at ikke alle immunkompetente T-lymfocytter er fjernet på tross av filtrering. Riskoen for TR-GVHD er imidlertid svært liten og hvis det ikke er mulig med bestråling kan ubestrålte produkter benyttes hvis alternativet medfører en betydelig utsettelse av utskiftningstransfusjon.

Bestilling: Hvis utskiftningstransfusjon vurderes, skal Blodbanken straks ha beskjed. Send blodprøve fra mor til bruk i forlik. Gi konkret bestilling av blod til utskiftningstransfusjon, så snart tidspunktet er klarlagt. Det tar minst 1 time å gjøre ferdig blodet og etter klargjøring er blodet holdbart i 24 timer.

Mengde: Ønskelig å skifte med ca **170 ml/kg**, d.v.s. det dobbelte av barnets blodvolum (men for å unngå å måtte bruke blod fra flere donorer vil man vanligvis nøye seg med 500 ml som tilsvarer ca en enhet blod). 170 ml/kg antas å fjerne 85-90 % av barnets opprinnelige blodvolum. Ta direkte kontakt med vakthavende ved Blodbanken for bestilling av rekonstituert blod og ønsket mengde.

Videre fremgangsmåte:
Tom ventrikkel: Hvis barnet har spist siste 3 timer eller abdomen er utspilt: Aspirer ventrikkelen!

Overvåkning (**minimum**): Pulsoksymeter, EKG elektroder, temperatur (helst kontinuerlig, eventuelt hvert 20. minutt), perifer i.v. Kontroller SBS inkl. ionisert Ca og blodsukker midtveis i prosedyren.

Komplikasjonsberedskap: Tre sprøyter trekkes opp.

1. Kalsiumglukonat (0,22 mmol/ml) 5 ml + 5 ml glukose 50 mg/ml = 10 ml. Ved tremor, irritabilitet eller patologisk hjerterytme gis 2 ml/kg av denne blandingen over 5 min, fortrinnsvis i perifer vene. Det gis ikke rutinemessig kalsium ved første utskiftning.
2. Adrenalin 0,1 mg/ml ("Katastrofeadrenalin"). Ved hjertestans eller alvorlig bradykardi gis 10 mikrogram/kg = 0,1 ml/kg iv (i navlevene hvis dramatisk). Kan gjentas etter 1-2 minutter.
3. Tribonat (0,5 mmol/ml) i 10 ml sprøyte. Det gis 2-4 ml/kg i perifer vene hvis videre resuscitering er nødvendig.

Man kan enten skifte:

i) Via kun navlevenekateter (NVK) - krever kun en person
NVK (helst 8 French) anlegges og føres så langt inn at man får god back-flow (+/- 4-7 cm). Behøver ikke nødvendigvis ligge i v. cava inf. Dersom det er vanskelig å aspirere blod må en anta at kateteret ligger i en portagren. Trekk det så langt tilbake at aspirasjon er problemfri. Hvis man fortsatt ikke klarer å aspirere legges arteriekran/kateter og man følger punkt ii)

ii) Via arteriekateter (NAK eller perifer kran) og venøs kateter (NVK) – krever to personer
Legg inn arteriekateter og NVK. Trekk ut blod fra arteriekateter via en treveiskran som kobles inn på settet proksimalt for trykktransduceren. Sett inn blod via venøskateter (NVK).

Se ellers sykepleieprosedyre for oppkopling av utskiftningstransfusjonsett med blodvarmer. Det skal holdes nøye regnskap med volum inn/ut.

Det skiftes i repriser med skiftevolum avhengig av vekt:
FV< 1500 g - 5 mL; FV 1500-2500 g - 10 mL; FV 2500-3500 g -15 mL; FV> 3500 g - 20 mL.

Vær spesielt varsom og bruk gjerne litt mindre volum på de 2 første sprøytene. Hvis barnet er svært sykt kan det også være riktig å skifte i repriser på 10 ml. Presisjon er viktig – trekk langsomt ut **presis** mengde blod (eks over 30 sek) – sett deretter inn **lik** mengde donorblod (over ca. 30 sek) – Vent minst 30 sek før neste syklus. Bruk stoppeklokke for å følge tiden. Beregn å bruke 90-120 minutter på selve utskiftningen, men av og til tar det lengre tid! Hvis barnet er urolig, er det ofte tegn på at prosedyren utføres for raskt eller hypokalsemi. **Bland blodet** i posen for hver 50-100 ml for å unngå sedimentering.

Ved hydrops eller betydelig anemi måles sentralt venetrykk med transducer.
Ved trykk >10 cm vann etableres deficit på 10-20 ml. Sjekk trykk for hver 100 ml ved disse tilstandene da økt onkotisk trykk i donorblod trekker væske fra vevet og kan gi overbelastning i kretsløpet. Trykkmåling helst med transducer da åpen måling kan gi luftemboli!

Hvis bilirubinnivået er faretruende høyt, eller gjentatte utskiftninger er nødvendig pga høy bilirubin, kan en gi albumin 20 % ufortynnet 5 ml/kg i.v. over 30 min 1 - 2 timer før utskiftning. Albumin gis ikke hvis barnet har tegn til hjertesvikt/stuvning.

Antibiotika gis kun ikke rutinemessig, men kun hvis en ikke oppnår god desinfeksjon (f.eks kontaminert navle), eller ved gjentatt utskiftning. Vanligvis gis da kloxacillin + gentamicin i 2 dager. Det dyrkes da fra blod og navle før start av utskifting.

Lysbehandling Hvis mulig ligger pasienten på lysvest under utskifting, alternativt startes lysbehandling umiddelbart etter avsluttet utskiftningstransfusjon.

IVIG Ved utskifting for blodgruppeimmunisering gir man ofte 0.5g/kg IVIG etter fullført utskifting.

Prøvetakning:
- Fra første sprøyte (før utskiftingen har begynt) bestemmes Hb, hvite, tr.cyt, bilirubin, SBS inkl. ionsert Ca og man tar blodkultur. Etv. Tas også andre analyser, spesielt aktuelt: IgM, G6PD (Ullevål/Haukeland). Hvis nok serum: Frys ned for eventuelle senere analyser.

- Fra siste sprøyten bestemmes Hb, bilirubin og SBS inkl. ionisert Ca og blodsukker, og det sendes blod til Blodbanken for nytt forlik.

- En time etter utskiftning bestemmes Hb, SBS inkl. ionisert Ca og blodsukker.

- Blodsukker og bilirubin følges hver 3-4. time etter utskiftning ved Rh-immunisering.

Oppfølging/etterkontroll:
Hb kontrolleres dagen etter utskiftning.

Videre oppfølging: - se avsnitt 8.5 om oppfølging etter utskrivelse av barn med hemolytisk sykdom/ isoimmunisering eller vedvarende ikterus.

Referanser:
- **Metodebok i Nyfødtmedisin Haukeland sykehus**
- **Clinician`s Handbook. 2009. The Royal Women`s Hospital, Neonatal Services. Melbourne.**
- http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-barnelegeforening/Nasjonale-retningslinjer-og-prosedyrer/Norsk-veileder-for-behandling-av-gulsott-hos-nyfodte/

8.4 Prolongert ikterus/mistenkt kolestase (> 10-14 dagers alder)

C Klingenberg

Fullbårne er normalt anikteriske ved 14 dagers alder, et unntak er en liten gruppe morsmelkernærte med såkalt morsmelkindusert ikterus (se under).
Premature barn har bilirubintopp litt etter fullbårne og blir også anikteriske 2-4 dager senere.

Kliniske og anamestiske spørsmål ved prolongert ikterus:
- Allmenntilstand?
- Ernæring?
- Observasjon av avføring (avfarget?) og urin (mørk?). Skal inspiseres av lege!
- Lav fødselsvekt?
- Hepatosplenomegali?
- Andre stigmata/anomalier?
- Familieanamnese på blodsykdom eller neonatal ikterus.

Sentrale blodprøver:
- Total bilirubin og konjugert bilirubin (> 35 mikromol/l eller > 20 % av total er alltid patologisk!)
- Hb, hvite, tr.cytter, reticulocytter
- ASAT, ALAT, GT (GT/ALAT-ratio > 1 ved ekstrahepatisk gallegangsatresi, varierende ved intrahepatisk problemer)
- TSH, FT4
- Blodtype mor/barn, direkte Coombs på barnet (hvis ikke kjent tidligere)

Evt. videre utredning:
Albumin og INR (leversyntesefunksjon), syre-base status (metabolsk sykdom?)
CRP (bakteriell infeksjon?) eller tegn på kongenitt infeksjon.
Urinprøver: Urobilinogen, red. substans (Clinitest), CMV-PCR, metabolsk screening.
Tilstander av betydning ved ukonjugert hyperbilirubinemi
- Morsmelkindusert (normal avføring!)
- Infeksjon!
- Hemolyse
- Hypoglykemi
- Hypotyreose
- Dehydrering
- Galaktosemi
- Mekoniumretensjon
- Medikamenter som utkonkurrerer bilirubin

Vedr. morsmelkindusert ikterus:
Denne tilstanden ses hos rundt 0,5 % av alle nyfødte. Typisk er stigning av ukonjugert bilirubin (normal farget avføring og lys urin!) fra 4.-7. levedøgn. Kan medføre bilirubinverdier i 2. og 3. leveuke opp mot > 400 mikromol/l. Barna er imidlertid ellers helt friske, evt. litt søvnige pga hyperbilirubinemi. Lysbehandling kan være indisert. Hvis amming fortsettes kan ikterus vedvare i 3-12 uker. Ved svært høye verdier kan det være riktig å anbefale tilskudd av morsmelkerstatning i noen dager mens amming fortsettes. Dette vil vanligvis medføre at ikterus avtar raskt (man behøver ikke, som tidligere ofte anbefalt, kutte ut amming fullstendig).
Årsaken til morsmelkindusert ikterus er ikke helt kjent, men man antar at komponenter i brystmelk (steroider, frie fettsyrer etc.) konkurrerer med bilirubin om nedbrytning. Mutasjoner i genet bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase A1 (samme gen som er mutert ved Gilbert syndrom) kan gi nedsatt enzymaktivitet i de første 3 levemåneder og er en mulig årsak til denne form for ikterus. Morsmelkindusert ikterus regnes som ufarlig, men svært høye verdier kan helt sjelden gi komplikasjoner (kjerneikterus). Etter 10-14 dagers alder er dette imidlertid en eksklusjonsdiagnose, og man må derfor alltid først utelukke om det skulle foreligge forhøyet konjugert bilirubin (se under) samt utelukke andre årsaker til ukonjugert hyperbilirubinemi.

Tilstander av betydning ved konjugert hyperbilirubinemi
(konjugert bilirubin > 35 mikromol/l og > 20 % av total bilirubin).
Konjugert hyperbilirubinemi kan være forårsaket av 1) obstruksjon i galleveier eller 2) nedsatt ekskresjon av bilirubin fra skadede leverceller (hepatocellulær skade)

Gallegangsatresi
Dette skal alltid først vurderes/utelukkes! Ofte relativt upåfallende vekst og utvikling første mnd.
Ta UL-lever/galleveier (faste 3-4 timer før undersøkelsen, galleblæren skal visualiseres!).

OBS. Ved ikke visualiserbar galleblære (evt. rudimentær galleblære som ikke tømmer seg postprandialt) ved UL-undersøkelse skal barnet henvises barnekirurgisk seksjon OUS-RH for videre utredning med evt. eksplorativ laparatomi. Trolig viktig med tidlig operativ behandling, helst før 60 dagers alder.

Andre årsaker (rekkefølge etter antatt hyppighet)
- Langvarig parenteral ernæring
- Neonatal hepatitt syndrom (se kapittel om infeksjoner)
- Gallegangsatresi (se over)
- Alfa1 antitrypsin mangel (obs. må genotypes)
- Kongenitte infeksjoner (se infeksjonskapittel)
- Kolestase pga choledochuscyste eller ”inspissated bile plug” (oftest etter hemolyse)
- Galaktosemi (gir vanligvis mest ukonjugert hyperbilirubinemi)
- Cystisk fibrose (kan gi steatose i spedbarnalder)
- Metabolsk sykdom (tyrosinemi osv. se eget kapittel) inkl. defekter i syntese av gallesyrer.
- Kromosomfeil (trisomi 13, 18, 21 etc.)
- Endokrinologiske sykdommer
- Familiær intrahepatisk cholestase (Byler, Aagenæs syndrom etc.).
- Alagille syndrom (underutviklete intrahepatiske galleganger, påfallende ansikt, hjertefeil etc.)
- M. Wilson, M. Zellweger (cerebrohepatorenalt syndrom), GALD/neonatal hemokromatose osv.

Momenter vedr. utredning ved **konjugert hyperbilirubinemi** etter at gallegangsatresi er ekskludert: Tenk på bl.a Alfa-1 antitrypsin mangel (må gjøre genotyping, dette gjøres på Ullevål) ceruloplasmin, hepatitt-virus serologi (CMV, EBV, HSV, enterovirus. Svært sjelden hepatitt A, B eller C), svettetest (UNN), aminosyrer i plasma og metabolsk screening i urin (OUS-RH)

8.5 Ikterus- oppfølging etter utskriving

Immunisering (Rh eller ABO)
Større risiko for senanemi ved Rh-immunisering enn ABO-immunisering. Langvarig behov for fototerapi er også assosiert med økt risiko for senanemi.

- Ved immunisering behandlet med IVIG eller utskifting kontrolleres Hb hver uke første 4 uker. Deretter hver 7-14 dag frem til 3 mnd alder.
- Ved immunisering kun behandlet med fototerapi kontrolleres Hb hver 7-14 dag første 4 uker. Deretter hver 14-28 dag frem til 3 mnd alder. Hyppigere hvis man ser raske fall i Hb.
- Påfyllingstransfusjon kan være nødvendig hvis Hb faller raskt, f.eks. hvis Hb **< 9 g/dl ved 1 mnd** og Hb **< 8 g/dl ved 2 mndr**. Hvis barnet er slapt vil en vurdere tidligere transfusjon.
- En viss **jernmangel** kan oppstå. Hvis barnet ved utskrivning har kap. hb <14 g/dl gis jerntilskudd i 2 måneder fra 6 ukers alder. Kontroll av hb ved helsestasjonen også ved 6 måneders alder.

Vedvarende hyperbilirubinemi:

- Hvis bilirubinverdi > 250 mikromol/l og **samtidig stigende** før utreise fra barselavdelingen: Kontroll bilirubin om 1-2 dager.
- Fortsatt høy verdi ved poliklinisk kontroll: Vurder videre utredning som ved prolongert ikterus ved neste kontroll (se ovenfor - obs avføringen).
- Dersom barnet ved poliklinisk kontroll virker friskt, totalbilirubin har vist klar nedgang og eventuell videre utredning ikke har vist patologi, avsluttes kontrollene selv om barnet er ikterisk. Foreldre bes å ta kontakt med helsestasjonen dersom de mener barnet får økende ikterus eller om ikterus vedvarer 3 uker etter siste kontakt, eller om barnet virker slapt eller sykt.

8.6 Ikterus - rutiner på barsel

C Klingenberg

Transcutan(tc)-bilirubin (Bilicheck) skal brukes for å bestemme om **serum(s)-bilirubin** skal måles på friske fullbårne (under lysbehandling brukes ikke transcutanmåler).

Grensen for lysbehandling følger barnets vekt, se Behandlingsskjema for hyperbilirubinemi. Verdier markeres på behandlingsskjema; tc-bili med rødt og s-bili med blått. Før også inn blodgruppe mor og barn + Coombs test resultat.

Ved tc-bilirubin verdier som ligger over lysgrensen gjøres følgende:

1. Barnet legges i lys. Ved neste laboratorie prøverunde tas s-bili, hb, AB0, Rh og direkte Coombs.
2. Hvis det viser seg at s-bili er godt under lysgrensen tas barnet ut av lys igjen.

Ved tc-bilirubin verdier som ligger inntil 25 mikromol/l under lysgrensen gjøres følgende avhengig av barnets situasjon:

1. Barnet suger godt, virker våken, ikke hatt stor vektnedgang: Ny tc-bilir om 6-8 timer og senere på indikasjon
2. Barnet er slapt, suger dårlig, virker trøtt: Ta s-bili + Hb, AB0, Rh og direkte Coombs. Ved s-bili verdier rett under lysgrensen, ta ny tc-bilirubin om 6-8 timer. Hvis denne har steget til over lysgrensen legges barnet i lys, ikke nødvendig med ny s-bilirubin.

Generelt:

- Barnet som lysbehandles skal observeres nøye og tilses av barnelege ved behov.
- Barn som er slappe eller har andre spesielle symptomer vurderes/utredes, vær spesielt obs. på mulig infeksjon ved ikterus som oppstår på dag 3-4.
- Ikterus hos nyfødte med mørk hudfarge er svært vanskelig å vurdere klinisk. **Det skal tas rutinemessig tc-bilirubin ved 24 timers alder hos alle nyfødte med mørk hudfarge!**

Om lysbehandling:

- Vanligvis i åpen kuvøse eller Bilibed (lysvest). Kontroller at alle lysrør/lamper virker.
- Øynene tildekkes (ikke Bilibed). Tildekkingen fjernes når mor steller barnet, og iallefall 3 ganger pr. døgn for å forsikre seg om at det ikke er øyeinfeksjon.
- Barnet er nakent i åpen kuvøse og vendes hver 2.-4. time.
- Hudtemperatur måles kontinuerlig under behandling i åpen kuvøse. Temperatur følges ved behov under lysvestbehandling.
- Barnet tas ut av lys og ammes som vanlig. Friske barn trenger i utgangspunktet ikke ekstra mat eller væske, men bør ammes hver 3. time
- Generelt lysbehandles barnet alltid i 24 timer (for å redusere behov for flere behandlingsrunder), tidspunkt for lysbehandlingens begynnelse og slutt markeres på skjema.
- S-bilirubin skal kontrolleres minst en gang (8-24 timer) etter avsluttet behandling.

Etterkontroll:

- Hvis s-bilirubin har vært høy og ikke viser klart fallende tendens ved utskrivingen (>250 mikromol/l uten å vise nedgang eller stabilisering) avtales kontroll.
- Hvis fall på minst 20 mikromol/l aksepteres verdier på ca 280 mikromol/l uten kontroll. Barnelege avgjør.

Hvis ikterus er forårsaket av Rh-uforlikelighet med positiv Coombs test og hb < 15 g/dl skal hb kontrolleres hver 2.- 4. uke i 2-3 mndr ved helsestasjonen. (se punkt kap. 8.5 om oppfølging etter immunisering)

9 NEVROLOGI, SANSER OG MISHANDLING

9.1 NEONATALE KRAMPER 200
9.2 PERINATAL ISKEMISK SLAG ("STROKE") 205
9.3 BLØDNINGER OG HEVELSE I HODEBUNNEN ETTER FØDSELEN 207
9.4 HJERNEBLØDNING HOS PREMATURE BARN 208
9.5 PERIVENTRIKULÆR LEUKOMALACI/SKADE I HVIT SUBSTANS 209
9.6 POSTHEMORAGISK VENTRIKKEL DILATASJON OG HYDROCEFALUS 211
9.7 MYELOMENINGOCELE 216
9.8 LUKKET SPINAL DYSRAFISME (SPINA BIFIDA OCCULTA) 218
9.9 VENA GALENI ANEURYSMATISK MALFORMASJON 218
9.10 NEVRORADIOLOGISK UTREDNING OG OPPFØLGING AV PREMATURE BARN 220
9.11 FLOPPY INFANT OG NEVROMUSKULÆRE SYKDOMMER HOS NYFØDTE 221
9.12 RETINOPATI HOS PREMATURE OG VIDERE SYNSOPPFØLGING 223
9.13 HØRSELSUNDERSØKELSER/HØRSELSSCREENING 226
9.14 NEONATALT ABSTINENS SYNDROM OG ANTIDEPRESSIVA/ANTIPSYKOTIKA I SVANGERSKAP 228
9.15 PÅFØRT HODESKADE ("INFLICTED HEAD INJURY", "ABUSIVE HEAD INJURY") 235
9.16 PLUTSELIG UVENTET DØD 0 – 3 ÅR INKL. KRYBBEDØD (SIDS) 235
9.17 ALTE (APPARENT LIFE THREATENING EVENT)/LIVLØSHETSANFALL/BRUE 235

9.1 Neonatale kramper

NT Songstad, C Klingenberg

Bakgrunn

Forekomsten av kramper hos nyfødte ligger mellom 1-3,5 per 1000 nyfødte og høyere hos premature. Kramper kan være et tegn på signifikant hjerneskade eller alvorlige forstyrrelser i sirkulasjon, oksygenering eller metabolisme. Neonatale kramper er assosiert med en betydelig mortalitet og risiko for senere sekvele. Alle nyfødte med kramper skal derfor legges inn på Nyfødt Intensiv for overvåking, utredning og ev. behandling.

Årsaker:

- Hypoksisk iskemisk skade (HIE) - som regel etter en kjent perinatal asfyksi, se 1.2
- Hjerneslag/infarkt hos nyfødt - OBS kramper hos ellers klinisk kjekk nyfødt, se 9.2
- Intrakraniell blødning – premature (se 9.3), økt blødningstendens (DIC, FNAIT), traumatisk fødsel (tang, vakum).
- Infeksjon (meningitt, encefalitt), se 4.2
- Medfødte misdannelser i hjernen
- Hypoglykemi, se 10.1
- Elektrolyttforstyrrelser, spesielt hypokalsemi (10.3) og hypomagnesemi
- Medfødte metabolske sykdommer, se 10.6.
- Medikament bruk og intoksikasjon hos mor. Neonatalt abstinens syndrom (se 9.4)
- Godartede kramper hos nyfødte (”fifth-day fits” og familiære former)

Tidspunkt for debut av symptomer kan indikere årsak:

Table 2. Differential Diagnosis of Neonatal Seizures by Day of Presentation.

Day 1
Traumatic brain injury (subdural, subarachnoid, or intraparenchymal hemorrhages)*
Hypoxia and ischemia
Stroke (arterial more likely than venous)
Infection (bacterial or viral)*
Severe inborn metabolic disorder (e.g., deficiency of sulfite oxidase or nonketotic hyperglycinemia)*
Systemic hypoglycemia*
Electrolyte disturbance (hypocalcemia or hyponatremia)*
Intoxication (maternal substance abuse)*
Day 2
Stroke (especially venous thrombosis)
Traumatic brain injury*
Inborn metabolic disorder (especially glucose-transporter defect)*
Day 3
Partial defect in metabolism (e.g., organic acidemias or aminoacidopathies)*
Benign neonatal convulsions
Stroke (either arterial or venous)
Withdrawal (from maternal substance abuse)*
Traumatic brain injury*
Inborn metabolic disorder*

* This disorder requires medical or surgical intervention.

Ferreiro (2004)

Symptomer/klinikk

Godartede, ikke epileptogene anfall

- Godartede myoklonier under søvn
- Tremor ("shiverings")
- Hyperekplexia (skvetting, "jitteriness")

Disse formene for godartede, ikke epileptogene anfall er karakterisert av: Normalt EEG. Ikke ledsagende autonome fenomen (apne, bradykardi, fargeforandring). Ikke ledsagende symptomer fra øyne eller blikkdeviasjon. Provoseres ofte av sensorisk stimuli, og lar seg undertrykke hvis man fysisk støtter eller "samler" barnet.

Patologiske kramper:

Fokale kloniske kramper

- Rytmiske kontraksjoner av spesifikke muskelgrupper
- Langsommere i frekvens enn klonus og tremor
- Ofte multifokale og migrerende

Ukarakteristiske kramper ("subtle seizures")

- Øyne: tonisk horisontal deviasjon +/- rykninger og stirrende blikk
- Orale-buccale-linguale bevegelser; suging, tygging, svelging o.l.
- Mer komplekse bevegelser: "Sykling", ro-, og pedalbevegelser
- Autonome fenomen (sjelden isolert): endring i HR/BT, apne, "flushing", sikling, pupilledilatasjon

Generaliserte toniske kramper – bilat., symmetriske

- Tonisk ekstensjon av over- og underekstremiteter
- Tonisk ekstensjon av underekstremiteter og fleksjon av overekstremiteter

Fokale toniske kramper

- Vedvarende, asymmetrisk stilling av kropp, ekstremitet eller blikkdeviasjon

Myoklonier (raske kontraksjoner i definerte muskelgrupper)

- Fokale myoklone; ikke-synkrone rykk, ofte fleksjon i overeks.
- Multifokale myoklone; ikke-synkrone rykk i mange deler av kroppen
- Generaliserte myoklone; ligner infantile spasmer, EEG forandringer

Klassifikasjon av neonatale kramper kan baseres både på kliniske funn og EEG-funn. I praksis må vi initialt bruke aEEG som har en lavere sensitivitet med tanke på deteksjon av (spesielt ikke-generalisert) epileptogen aktivitet. Vanlig konvensjonelt EEG gjøres imidlertid så snart det er mulig.

Patologiske kramper uten EEG-korrelat:

Hos nyfødte med alvorlig cerebral funksjonspåvirkning pga for eksempel HIE eller større hjerne-blødning kan man se kliniske anfall der det ikke alltid er krampeaktivitet på aEEG/EEG. Dette kan skyldes at fokus sitter for "dypt" til å registreres av elektrodene eller at de motoriske bevegelsene skyldes bortfall av hemming av primitive reflekser og spinale motorbaner ("brain-stem release phenomena"). Elektrisk bakgrunnsaktivitet vil alltid være klart patologisk med lav amplitude. Dette kan sees ved "subtle seizures", generaliserte toniske kramper og noen former for myoklone kramper.

Diagnostikk/utredning

Hos alle barn med med kramper uten kjent årsak gjøres følgende initiale utredning *raskt*:

- Glukose, syre-basestatus inkl laktat, Na, K, Ca^{2+}, Mg^{2+}, CRP, Hb, hvite og trombocytter
- Start snarest mulig overvåking med kontinuerlig aEEG
- Vurder konvensjonelt EEG så snart det er tilgjengelig

Supplerende undersøkelser avhengig av klinikk.

- Lav terskel for UL caput, og MR cerebrum med diffusjonsvekting og spektroskopi, evt angiografi
- Infeksjonsutredning; spinalpunksjon, blodkultur, virusdyrkning fra evt vesikler, nasofarynks, avføring. Evt undersøkelser av mor. (se kap. 4.2 og 4.6)
- Metabolsk utredning; ammoniakk, anion-gap, urin, se kap. 10.6

- Hos barn som har vært klinisk fine, men som etter få dager utvikler kramper, redusert bevissthet og evt andre nevrologiske symptomer
- Hos encefalopatisk barn uten kjent asfyksi

- Vitaminavhengige kramper, se under.

Om amplitudeintegrert EEG (aEEG)
I tillegg til å gi et bilde av bakgrunnsaktivitet ved HIE (se kap 1.4) bør aEEG brukes hos alle nyfødte med kramper/mistanke om kramper. Noen momenter:

- Elektrodene plasseres biparietalt, ikke frontalt!
- Samtidig typisk aEEG aktivitet under kliniske anfall støtter diagnose
- Uendret aEEG under mistenkte anfall utelukker *ikke* epileptogen årsak, jfr over
- Ofte er kliniske kramper "toppen av isberget". Ser man i tillegg mange elektrografiske kramper vil det kunne støtte indikasjonen for behandling.
- Vurdere effekt av evt. medikamentell behandling. Barbiturater og benzodiazepiner vil ofte kunne stoppe kliniske kramper uten å dempe elektrisk krampeaktivitet ("electroclinical uncoupling").

HUSK: De fleste antiepileptika påvirker/demper bakgrunnsaktiviteten i aEEG.
Se ellers egen prosedyre/undervisning om aEEG på hjemmesidene til Nyfødt Intensiv UNN

Behandling/oppfølging

Spesifikk behandling av underliggende sykdom når mulig. Evt hypoglykemi og elektrolyttforstyrrelser korrigeres.

Vitaminavhengige kramper:
Hos nyfødte som har kramper uten åpenbar årsak *og* som har klinikk som etter asfyksi (irritabilitet, redusert bevissthet), skal det gjøres et behandlingsforsøk med tanke på vitaminavhengige epileptiske encefalopatier. Dette er sjelden tilstander (1:20.000-500.000), men forsinket diagnose og behandling kan føre til alvorlig nevrologisk sekvele. (Se *Gospe 2010* for oversikt og utredning).

- Gi pyridoksin 100 mg iv. over 5 minutter under aEEG-registrering (evt EEG om tilgjengelig uten å forsinke oppstart). Hos noen vil krampene stoppe i løpet av få minutter etter at pyridoksin er gitt. Ved manglende respons, gi en ny dose etter 2 timer. EEG kan bli isoelektrisk en kort periode rett etter behandlingen. Obs kan gi respirasjonsdepresjon. Ved effekt; gi vedlikeholdsdose 15 mg/kg iv eller po fordelt på 2-3 doser.
- Ved manglende effekt av pyridoksin, start pyridoksalfosfat 50 mg/kg/døgn po fordelt på 4(-6) doser, biotin 5-10 mg x 2 po/iv og kalsiumfolinat 5 mg x 2 po. Fortsett med pyridoksin iv hos barn som ikke tolerer vitaminer enteralt.
- Vurder å fortsette behandlingen i 2 uker eller til svar på utredning foreligger.

Medikamentell antiepileptisk behandling av neonatale kramper:
Både dyreforsøk og oppfølgingsstudier på barn som har hatt kramper i nyfødtperioden tyder på at kramper i seg selv kan gi hjerneskade. Samtidig er det i dyremodeller vist at flere av de medikamentene som i dag blir brukt for å behandle kramper hos nyfødte (fenobarbital, fenytoin, benzodiazepiner) fører til celledød i den umodne hjernen. Det foreligger ikke studier som viser at medikamentell behandling av kramper gir bedre lang tids utkomme, eller evidensbaserte retningslinjer for når og hvordan man skal behandle kramper hos nyfødte. Tradisjonell antiepileptisk behandling er ofte ikke effektiv fordi nyfødte ikke har samme følsomhet på reseptornivå for GABAerge medikamenter.

Per i dag synes det rimelig å behandle kliniske kramper medikamentelt når blodsukkeret er normalt og evt elektrolyttforstyrrelser er korrigert, men man skal tilstrebe en så kort behandlingstid som mulig. Hos noen barn kan man påvise krampeaktivitet på aEEG uten sikkert klinisk korrelat. Hos nevrologisk påvirkete barn med mange elektrografiske anfall er det rimelig å forsøke medikamentelt behandling.

1. valg: Fenobarbital (Fenemal®)
Ladningsdose 20 mg/kg i.v. (over 15 min). Kan gi ytterligere 10 mg/kg 1-2 ganger til (totalt 30-40 mg/kg), videre opptrapping bør gjøres raskt hvis vedvarende kramper på tross av første ladningsdose med 20 mg/kg. Lang halveringstid (45-200 timer), og ofte er ladningsdosen tilstrekkelig.
Ved behov for vedlikehold: 3-5 mg/kg/**døgn** p.o. fordelt på 2 doser. Steady state etter 3 dager.
Serumspeil rett før neste dose: 50-130 mikromol/l.

2. valg (levetiracetam eller midazolam eller fosfenytoin eller lidokain)
Når fenobarbital ikke fungerer tilfredsstillende kan en velge mellom følgende 4 alternativer:

Levatiracetam (Keppra®). Foretrekkes av stadig flere på grunn av sin gunstige bivirkningsprofil og fordi serumkonsentrasjon ikke må måles rutinemessig. Gode, prospektive studier på effekt mangler og dosering før < 4 ukers alder er ikke endelig avklart. Ladningsdose 50 mg/kg iv. Evt vedlikehold 40 mg/kg/døgn fordelt på 2 doser po/iv kan brukes.

Midazolam (Dormicum®).
Foretrekkes ved hypotermibehandling hvis ikke tilfredsstillende effekt av fenobarbital, jfr kap 1.4.
Dosering: Initialt 100 mikrogram/kg. Vedlikeholdsinfusjon med 100-500 mikrogram/kg/time. Vil ofte være effektivt mot kliniske kramper, men obs subklinisk aktivitet på EEG/aEEG.

Fosfenytoin (Pro-Epanutin®)
Doseres som Fosfenytoin-Natrium Ekvivalenter (FNE).
Inj.væske: 75 mg/ml fosfenytoin (Pro-Epanutin®) = 50 mg/ml FNE
Ladningsdose: FNE 20 mg/kg i.v. over 15 minutter.
Utblanding: Inj.væske fortynnes med NaCl 9 mg/m konsentrasjon på 10 mg FNE/ml.
Forsiktighetsregler: BT-overvåking. Kan gi hypotensjon ved for rask infusjon, og brukes med stor forsiktighet hos pasienter som krever pressor. Skal ikke kombineres med lidokain, kan gi arytmier. Pro-Epanutin® skal ikke brukes under hypotermibehandling pga betydelig endret farmakokinetikk.
Eksempel dosering:

Vekt **kg**	Dose **mg FNE**	Volum Pro-Epanutin (50 mg FNE/ml) **ml**	Volum fortynning (NaCl 9 mg/ml) **ml**	Total-volum **ml**	Infusjons-hastighet **ml/t**	Infusjonstid **minutter**
1	20	0,4	1,6	2	8	15
2	40	0,8	3,2	4	16	15
3	60	1,2	4,8	6	24	15
4	80	1,6	6,4	8	32	15
5	100	2	8,0	10	40	15

Vedlikehold (ofte ikke aktuelt): 4-8 mg FNE/kg/døgn i.v. fordelt på 2 doser.

Lidokain-infusjon
Kan foretrekkes ved bl.a. kramper som skyldes HIE. Obs. smalt terapeutisk vindu.
Obs kardiovaskulære bivirkninger (skopoveråkning). Skal ikke kombineres med (fos-)fenytoin.
Utblanding: 20 ml Xylocain® 10 mg/ml + 30 ml NaCl → 50 ml Lidokain-løsning på 4 mg/ml
Gi bolus på 2 mg/kg over 10 min., deretter kontinuerlig infusjon med trinnvis dosereduksjon, se tabell fra van Rooij et al (2013). Under hypotermi er clearance redusert, derfor kortere ladningsfase før første dosereduksjon.

Lidocaine dosing regime for preterm and term infants.

Lidocaine (i.v.)	Body weight	Initial bolus	Infusion	First dose reduction	Second dose reduction
During normothermia (ref.)	0.8–2.0 kg	2 mg/kg in 10 min	5 mg/kg/h during 4 h	2.5 mg/kg/h (4–10 h)	1.25 mg/kg/h (10–22 h)
	2.0–2.5 kg	2 mg/kg in 10 min	6 mg/kg/h during 4 h	3.0 mg/kg/h (4–16 h)	1.50 mg/kg/h (16–28 h)
	2.6–4.5 kg	2 mg/kg in 10 min	7 mg/kg/h during 4 h	3.5 mg/kg/h (4–16 h)	1.75 mg/kg/h (16–28 h)
During therapeutic hypothermia (ref.)	2.0–2.5 kg	2 mg/kg in 10 min	6 mg/kg/h during 3.5 h	3 mg/kg/h (3.5–15.5 h)	1.5 mg/kg/h (15.5–27.5 h)
	2.5–4.5 kg	2 mg/kg in 10 min	7 mg/kg/h during 3.5 h	3.5 mg/kg/h (3.5–15.5 h)	1.75 mg/kg/h (15.5–27.5 h)

Source: Van den Broek MP, Rademaker CM, van Straaten HL, et al. Anticonvulsant treatment of asphyxiated newborns under hypothermia with lidocaine: efficacy, safety and dosing. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* (in press).

Behandlingsvarighet bør ikke overskride 2-3 dager pga metabolittakkumulasjon og fare for økt krampetendens ved langvarig behandling.

Behandlingsrefraktære kramper:

Vitaminer. Behandlingsrefraktære kramper bør behandles om vitaminavhengige kramper, særlig når årsaken til kramper er uklar, se over.

Topiramat (Topimax®). Eksperimentelle holdepunkter for at topiramat beskytter mot celleskade ved HIE. Dosering hos nyfødte ikke avklart, og brukes generelt lite til nyfødte.

Behandlingsvarighet

Ofte vil det ikke være nødvendig å sette barnet på vedlikeholdsbehandling. Kramper som skyldes iskemisk hjerneskade vil vanligvis opphøre mot slutten av første uke. I de fleste tilfeller bør behandlingen seponeres før utskrivelse. Krampeaktivitet i EEG ved utreise: Individuell vurdering, ofte ikke nødvendig å behandle hvis normal klinikk og ingen kliniske anfall. Hvis behandling - monobehandling med fenobarbital uten å trappe opp dose, evt. levetiracetam. Kontroll med EEG etter 4-6 uker.

Prognose

Nyfødte med kramper har en betydelig økt dødelighet og hos overlevende er økt forekomst av både motorisk og kognitiv funksjonshemminger og epilepsi. 20-50 % av barn med kliniske neonatale kramper får epilepsi. Risiko for sekvele er i stor grad avhengig av årsak; dårligst utkomme ved alvorlig asfyksi, store hjerneblødninger og medfødte misdannelser. Barn med normal psykomotiorisk utvikling har lavere risiko for senere epilepsi. Hos barn som har krampeaktivitet ved aEEG uten klinisk korrelat er det færre (< 10 %) som får epilepsi, mens "Burst-suppression" mønster eller redusert EEG-bakgrunnsaktivitet er forbundet med dårlig nevrologisk utkomme. Barn med kliniske kramper i nyfødtperioden skal følges opp med risikokontroller, jfr kap 21.5.

Referanser:

- **Ferreiro DM, Neonatal Brain Injury. N Engl J Med 2004; 351:1985-95**
- **Silverstein FS, Jensen FE. Neonatal seizures. Ann Neurol. 2007; 62: 112-20.**
- **Rennie J et al. Treatment of neonatal seizures. Arch Dis Child Fetal Neon Ed 2007; 92: F148–F150.**
- **Toet M et al. Postneonatal epilepsy following amplitude-integrated EEG-detected neonatal seizures. Pediatric Neurology 2005; 32: 241-247.**
- **Glass HC, et al. Controversies in neonatal seizure management. J Child Neurol. 2009; 24: 591-9.**
- **Hellström-Westas L, Blennow M et al. Neonatala kramper och epileptiska anfall hos nyfödda. Förslag till nationellt vårdprogram. Lakartidningen. 2006, 103: 1320-3. Review.**
- **Dlugos D, Sirven JI. Prognosis of neonatal seizures: "It's the etiology Stupid" - or is it? Neurology 2007; 69: 1812–1813**

- **Pearl PL & Gospe SM. Pyridoxine or pyridoxal-5'-phosphate for neonatal epilepsy: The distinction just got murkier Neurology 2014; 82(16): 1392-1394**
- **Shellhaas RA, et al. Sensitivity of amplitude-integrated electroencephalography for neonatal seizure detection. Pediatrics. 2007; 120: 770-7.**
- **Slaughter LA et al. Pharmacological Treatment of Neonatal Seizures: A Systematic Review. J Child Neurol. 2013; 28(3): 351-364**
- **Hart AR, et al. Neonatal seizures—part 2: Aetiology of acute symptomatic seizures, treatments and the neonatal epilepsy syndromes. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2015;100:226–232.**
- **van Rooij et al. Treatment of neonatal seizures. Semin Fetal Neonatal Med. 2013 Aug;18(4):209-15.**
- **Wusthoff CJ , et al. Limitations of single-channel EEG on the forehead for neonatal seizure detection. J Perinatol. 2009; 29: 237-42.**
- **van den Broek MP. Anticonvulsant treatment of asphyxiated newborns under hypothermia with lidocaine: efficacy, safety and dosing. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2013; 98: F341-5**
- **Gospe S. Neonatal Vitamin-responsive Epileptic Encephalopathies. Chang Gung Med J 2010;33:1-12**

9.2 Perinatal iskemisk slag (”stroke”)

C Klingenberg

Bakgrunn

Et perinatalt slag er definert som en cerebro-vaskulær hendelse som oppstår fra 28 ukers gestasjonsalder og frem til 28 dager etter fødsel; inndeles i:
a) iskemiske slag (infarkt)
b) hemorragiske slag (blødning)
Insidensen antas å være rundt 1: 1600-5000 fødsler. Iskemiske slag er klart hyppigst og forekommer oftest rundt termin. Med økende bruk av MR diagnostiseres iskemiske infarkter hyppigere enn tidligere. Iskemiske infarkter deles videre inn i:

- **Arterielle infarkter.**
- **Venøse infarkter sekundært til sinusvene tromboser eller alvorlige hjerneblødninger.**

Man antar at iskemiske infarkter kan være årsaken til rundt 30 % av CP-hemiplegi hos fullbårne.

Arterielle infarkter:
Ofte kileformede infarkter i forsyningsområdet til arteria cerebri media (MCA). Infarkter i venstre hemisfære (MCA) forekommer 3 ganger så hyppig som i høyre hemisfære.
Årsaker/risikofaktorer for arterielle infarkter:

- Prenatalt: Embolisering over foramen ovale; enten fra i) placenta (trombose) eller fra ii) tvilling ved monozygote tvillinger. Vasospasme sekundært til kokainmisbruk hos mor. Føtomaternell blødning med føtal hypovolemi.
- Perinatal: Assosiasjon mellom asfyksi/HIE og slag er usikker, og trolig ikke sentralt. Fødsels-traume (seteleie, tangforløsning) med strekkindusert arteriell skade foreslås og som årsak.
- Postnatal: Paradoks tromboembolisme (over foramen ovale) ved cyanotisk hjertefeil, portvene-trombose eller ved iatrogene kateter-relaterte tromboser.

Trombofili anses som en bidragende/medvirkende årsak i 30-70 % av pre- peri- og postnatale iskemiske slag, men uklart hvor stor betydning dette har. Perinatal inflammasjon (korioamnionitt, meningitt etc.) er trolig også en årsak til noen tilfeller av slag.

Venøse infarkter
Etter sinusvenetrombose vil det oppstå infarkter i dyp grå substans (basalgangliene), oftest i thalamus.

Symptomer/klinikk

Variabel presentasjon. For iskemiske slag som har oppstått in-utero kan kliniske symptomer mangle helt. Kramper er ellers vanligste debutsymptom, og nest etter asfyksi/HIE er "stroke" den vanligste årsak til kramper i nyfødtperioden. Kramper kan også være ledsaget av andre symptomer på encefalopati (slapphet, nedsatt sugeevne, apne, hypotoni).

Diagnostikk/utredning

Nevroradiologisk utredning er sentralt. UL m/doppler kan gi mistanke. MR er den beste undersøkelsen for å avdekke slag. I akuttfasen kan MR med diffusjonsvekting (DWI) påvise iskemisk skade innen 24 timer etter at skaden skjedde. DWI kan vise "pseudonormalisering" etter 5-7 dager, T1 og T2 vektede serier vil da være bedre. MR venografi bør gjøres ved sinusvenetrombose.
Annen utredning tar gjøres med tanke på i) mulig emboliseringskilde og ii) mulig trombofili. Ekkokardigrafi og UL abdomen/sentrale kar skal alltid gjøres. For trombofili utredning, se kap 7.6.

Behandling/oppfølging inkl. prognose

I akuttfasen er behandlingen primært symptomatisk. Kramper sekundært til arterielle infarkter/slag responderer vanligvis godt på standard krampebehandling.

Vedr. antikoagulasjon:

- Arterielle infarkter: Antikoagulasjonsbehandling er per i dag ikke standard behandling for arterielle infarkter og det er ikke holdepunkter for at dette bedrer prognosen eller reduserer risiko for senere slag (som i utgangspunktet et MEGET lav). Kun hvis man har påvist en sikker kardioembolisk årsak til infarktet anbefales behandling, og da 3 mnd. med LMWH (se kap 7.6).
- Sinusvenetromboser uten store infarkter eller sekundære blødninger anbefales behandlet med LMWH i 3 mnd. (se kap 7.6).

Ellers skal barna følges opp med vanlige "risikokontroller" inkl. hos fysioterapeut. Fysioterapi bør startes tidlig ved tegn på motorisk affeksjon.

Risiko for tilbakefall er meget lav (< 3 %). Dette kan skyldes at forhold rundt fødselen gjør at barnet er disponert for slag akkurat på det tidspunktet, mens man senere ikke har samme disposisjon.

Prognosen kan være er vanskelig å forutsi. Det antas at rundt halvparten av alle barn med perinatale ischemiske slag utvikler en eller annen form for sekvele. Funn på MR gir prognostisk informasjon. Ved arterielle infrakter der både hemisfære, capsula interna og basalganglier er affisert (MCA-hovedstamme) vil barnet oftest utvikle sekvele (CP hemiplegi). Ved mindre utbredelse av infarktet (f.eks kun hemisfære ved okklusjon av kortikale grener av MCA) vil mange barn utvikle lite/intet motorisk sekvele. Kognitiv og adferdsmessig utvikling samt syn kan også bli påvirket, men mange barn viser helt nomal kognitiv utvikling. En liten andel av barn som har gjennomgått arterielle infarkter (< 20 %), vanligvis de som også har andre sekveler, utvikler epilepsi.

Referanser

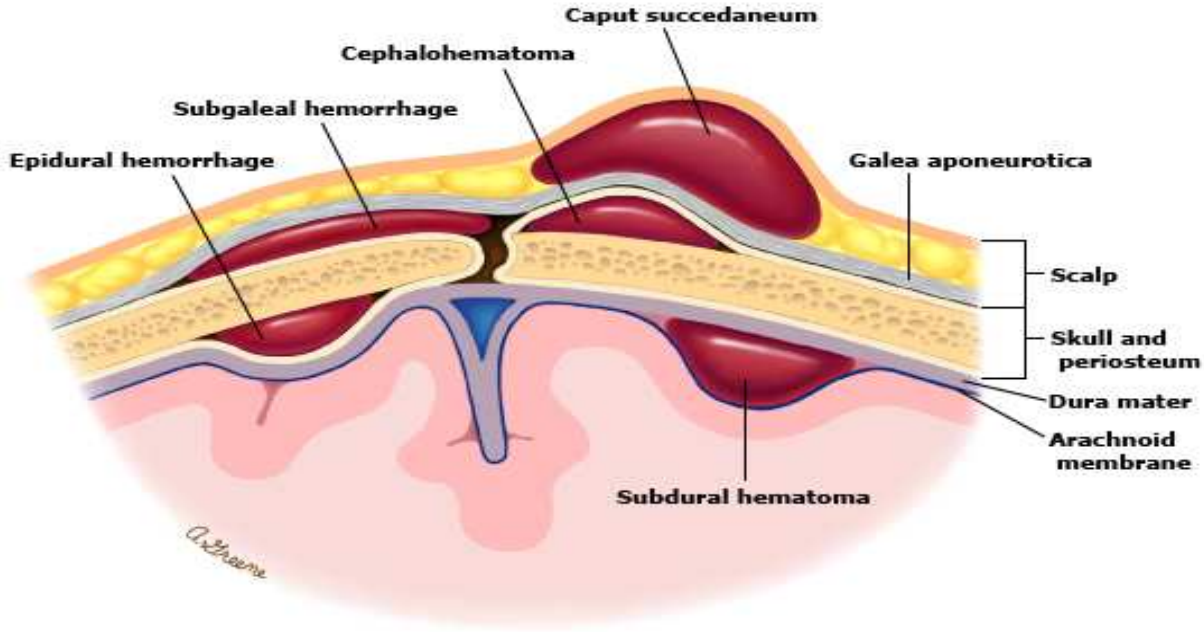
- **Raju TN. Ischemic perinatal stroke: challenge and opportunities. Int J Stroke. 2008; 3: 169-72.**
- **Hunt RW, Inder T. perinatal and neonatal ischaemic stroke: A review. Thrombosis Research 2006; 118: 39-48**
- **Kenet G et al. Fetal and Neonatal Thrombophilia. Obstet Gynecol Clin N Am 2006; 33: 457-66**
- **Toet M et al. Postneonatal epilepsy following amplitude-integrated EEG-detected neonatal seizures. Pediatric Neurology 2005; 32: 241-247.**
- **Raju TN, et al. Ischemic perinatal stroke: summary of a workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development and the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Pediatrics 2007; 120: 609–16.**
- **Armstrong-Wells J, et al. Prevalence and predictors of perinatal hemorrhagic stroke: results from the Kaiser pediatric stroke study. Pediatrics 2009; 123: 823-8.**
- **Lynch JK. Epidemiology and classification of perinatal stroke. Semin Fetal Neonatal Med. 2009; 14: 245-9. + Hele oktobernummeret av Semin Fetal Neonatal Med. 2009 omhandler slag hos nyfødte**

9.3 Blødninger og hevelse i hodebunnen etter fødselen

C Klingenberg

Bakgrunn

Det finnes flere former for blødninger i hodebunne (”skalphematomer”) som diagnostiseres hos nyfødte i de første levedøgn. De fleste er ufarlige, men et **subgalealt hematom** kan føre til blødningssjokk. Skissen under (fra UpToDate) viser i hvilke strukturer slike blødninger ligger.



Caput succedaneum (”fødselssvulst”): En hevelse (mest ødem, lite blod) i underhuden og over periost. Dette ses i varierende grad hos de fleste barn født vaginalt. Oftest mest uttalt hvis barnet har ”stått lenge” under fødselen. Hevelsen krysser midtlinjen og er ikke begrenset av suturer. Ufarlig tiltand og går tilbake i løpet av få dager.

Kefalhematom: Blødning under periost. Kan skyldes langvarig fødsel og evt. vakum/tang forløsning. Hevelsen/blødningen avgrenses av suturer og går derfor ikke over midtlinjen. Ofte er det en myk fluktuerende hevelse. Hvis hematomet er veldig stort (sjelden) kan det medføre anemi/hypotensjon. Et kefalhematom kan også bidra til kraftigere hyperbilirubinemi. Det tar vanligvis mange uker før hematomet forsvinner og det blir ofte en palpabel kalsifisering i kanten. Man skal aldri stikke/tappe et kefalhematom da det kan medføre en infeksjon.

Subgalealt (subaponeurotisk) hematom: Blødning i et løst bindevevsrom under den aponeurotiske membran (galea aponeurotica). Sterkt assosiert med vakum forløsning og det har i tillegg ofte også vært føtalt distress. Kan medføre en dramatisk blødning med hypovolemi og blødningssjokk. Klinisk er det en flukturende masse over hele hodet, spesielt bakhodet, og hodeomkretsen kan øke raskt pga blødning. Symptomer kan progrediere ila de første 12-72 levetimer. Ved mistanke om tilstanden bør barnet innlegges til observasjon. Viktig med god overvåking (BT, puls, klinikk, regelmessig Hb kontroll), venøs tilgang og mulighet for raskt å kunne korrigere hypovolemi/anemi.

Referanser:

- **Amar AP et al Neonatal subgaleal hematoma causing brain compression: report of two cases and review of the literature. Neurosurgery 2003; 52: 1470-4**
- **UpToDate 2017: Neonatal Birth Injuries.**

9.4 Hjerneblødning hos premature barn

C Klingenberg

Bakgrunn

Papile`s klassifikasjon av hjerneblødninger fra 1979 benyttes fortsatt:

- Grad 1: Isolert subependymal blødning. Blødning kun i germinale matrix
- Grad 2: Intraventrikulær blødning (IVH) uten ventrikkeldilatasjon (blødning utgjør < 50% av innhold/volum av ventriklene)
- Grad 3: Intraventrikulær blødning (IVH) med ventrikkeldilatasjon (blødning utgjør > 50% av innhold/volum av ventriklene)
- Grad 4: Intraventrikulær blødning (IVH) og samtidig blødning inn i hjerneparenkymet

Grad 1 og 2 regnes som "ukompliserte hjerneblødninger". Grad 3 og 4 regnes som "kompliserte/ alvorlige hjerneblødninger". Viktig i beskrivelsen av UL caput er mengde blod i ventrikkelsystemet (liten, moderat, stor), størrelsen og formen på evt. parenkymlesjon og sideangivelse.

Anmerkning til Papile`s klassifikasjon:

"Grad 3 blødning" innebærer en dilatasjon av ventriklene. Prognostisk er det betydelig forskjell om denne dilatasjonen er permanent eller forbigående, da en forbigående dilatasjon med senere normalisering av ventrikkelstørrelsen sannsynligvis har langt bedre prognose (med mindre det påvises skade på hvit substans f.eks med MR). "Grad 4 blødning" er også beheftet med en viss usikkerhet, spesielt i initialfasen da det på ultralyd kan være vanskelig å skille mellom infarkt og blødning. Dette vil imidlertid oftest greit avklares ved oppfølgende undersøkelser.

Patofysiologi

En kombinasjon av flere faktorer er årsaken til hjerneblødning hos premature:

- Sårbar og umoden anatomi («germinal matrix fragility»).
- Hemodynamisk instabilitet (lavt/svingende BT, PDA, overtrykksventilasjon, pneumothorax, asfyksi etc.). Premature barn har lav cerebral blodføde og dårlig utviklet cerebral autoregulasjon.
- Økt blødningstendens (?).
- Nøyaktig hvordan blødningen oppstår er ikke klarlagt. Man antar at blødninger i germinale matrix er kapillære blødninger i et "sårbart" område. Hemodynamiske faktorer bidragende (se over).
- Blødninger i parenkymet skyldes sannsynligvis enten venøse infarkter pga obstruksjon/stase i den venøse drenasjen fra hvit substans eller reperfusjonsskade etter en iskemisk periode.

Hva "beskytter" mot hjerneblødning?

- Prenatale steroider
- Nøye kontroll av blodtrykk, temperatur, blodgasser
- "Gentle handling and gentle ventilation"
- Surfactant
- Profylaktisk indometacin, men dette gir allikevel ingen bedret nevrologisk utvikling eller mindre sekvele i store oppfølgingsstudier
- Sen avnavling (alle grader hjerneblødning, men ikke vist isolert for grad 3-4)

Epidemiologi

- De fleste (kanskje opp mot 90 %) av hjerneblødningene oppstår i løpet av første 72 levetimer, sannsynligvis minst halvparten allerede første 24 levetimer.
- Etter 1. leveuke oppstår større hjerneblødninger svært sjelden (i motsetning til PVL som også kan oppstå sent).
- Evt. kan blødningen oppstå prenatalt ved FNAIT, se 7.3.
- Det angis i dag at 15-20 av alle med FV < 1500 gram får hjerneblødning, men 85 % av disse er grad 1-2 blødninger. Risikoen for grad 3-4 hjerneblødninger er høyest hos de mest ekstremt premature/barna med lavest GA.
- **Sjelden hjerneblødning > 32 uker og > 1500 g**

Symptomer/klinikk

Klinisk presentasjon kan variere og er avhengig av størrelse, lokalisasjon og utviklingshastighet.

- Katastrofal klinisk forverring: Irritabilitet, fall i hemoglobin verdi, acidose, blodtrykksfall, blekhet, sjokk, slapphet og kramper
- Gradvis klinisk forverring: Endringer i bevegelsesmønster fra et normalt varierende bevegelsesmønster til et mer monotont bilde ("cramped-synchronized movements") og evt. kramper (øyedeviasjon, smatting etc.)
- Ingen åpenbare symptomer: Hos 20-50 % av barna.

Komplikasjoner

- Periventrikulær hemoragisk infarsering med utvikling av PVL (se 9.5)
- Posthemoragisk ventrikkel dilatasjon (PHVD)/hydrocefalus (se 9.6)

Prognose

Generelt dårligere prognose motorisk/kognitivt jo større blødning og jo større ledsagende parenkymskade. Noen hevder at grad av ventrikkeldilatasjon best predikerer nevrologisk sekvele.

- Grad 1 og 2 blødninger ("ukompliserte blødninger"): Generelt antas i dag at disse barna har en kun lettgradig økt CP-risiko utover det man ser hos andre barn med fødselsvekt < 1500 gram, men uten hjerneblødning. Imidlertid kan denne økte risikoen evt. tilskrives skade av hvit substans (kun synlig på MR) og ikke nødvendigvis selve blødningen.
- Grad 3: Hyppigere sekvele, ses hos opptil 50 % av alle barn. Hvis behov for shunt (utvikling av PHVD) angis at 60-75 % får sekvele, men det behøver ikke alltid å være så uttalt.
- Grad 4: Mortalitet 50-60 %. Man antar at 65-100 % av overlevende får CP (spastisk hemiplegi eller kvadriplegi) samt varierende grad av syn- og hørselsdefekt, epilepsi og mental retardasjon.

Referanser:

- **Papile LA et al. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. J Pediatr. 1978; 92: 529-534.**
- **Inder T. Neurodevelopmental impact of low-grade intraventricular hemorrhage in very preterm infants. J Pediatr 2006; 149: 153-4.**
- **Patra K et al. Grades I to II intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants: effects on neurodevelopment. J Pediatr 2006; 149: 169-73.**
- **UpToDate 2017: Clinical manifestations and diagnosis of intraventricular hemorrhage in the newborn**
- **Rabe H, et al. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Aug 15;(8):CD003248**

9.5 Periventrikulær leukomalaci/skade i hvit substans

C Klingenberg

Bakgrunn

Periventrikulær leukomalaci (PVL) er skade i hvit substans av hjernen. Skaden kan oppstå alt fra prenatalt (barnet har allerede utviklet cyster ved fødselen) til mange uker etter fødselen etter en klinisk alvorlig episode (f.eks sepsis). PVL er ikke så sterkt korrelert til gestasjonsalder som hjerneblødninger. Man deler PVL inn i to hovedformer:

Cystisk-PVL (cPVL): Fokale nekrose i dyp hvit substans – med (makroskopisk) synlige cyster på UL. Cystene er av variabel størrelse, uten kommunikasjon til ventrikkelsystemet, og oppstår 10-20 dager etter en skade. cPVL er dog relativt sjelden og ses hos < 3-5 % av barn med FV < 1500 g.

Non-cystisk PVL: Skade av pre-oligodendrocytter og astrogliose. Fokal til mere utbredt (mikroskopisk) nekrose, som ikke er synlig på UL. Kan senere utvikle seg til arr i gliavevet (hvit

substans). Non-cystisk PVL er langt vanligere enn cPVL. Basert på MR studier har opptil 50-75 % av barn med FV < 1500 g skade av hvit substans, men uten påvisbare cyster ved vanlig UL undersøkelse.

Årsaker til skaden som medfører PVL:
- Hypoksi-iskemi: Lavt BT/nedsatt systemisk sirkulasjon. Hypokapni gir cerebral vasokonstriksjon og er assosiert med PVL.
- Peri/prenatal infeksjon: Disponerer sannsynligvis for at selv lettere episoder med hypoksi-ischemi medfører utvikling av PVL (assosiasjon mellom korioamnionitt og PVL/CP hos barn).

Diagnostikk/utredning

Klinikken ved alvorlig/cPVL kan være vanskelig å oppdage i akutt stadium. Barna kan være lett hypotone og slappe. 6-10 uker senere kan et karakteristisk bilde utvikle seg med irritabilitet, vanskelig å roe ned, økt fleksjon av armer og økt ekstensjon av ben. Økt tremor.

Ultralyd:
- I akuttstadiet kan det sees hyperekkogene (ekkogensitet ≥ plexus choroideus) områder, såkalte "flares". Flares som forsvinner etter < 1 uke betegnes "transient flares". Områder med økt ekkogenisitet kan vedvare > 1 uke uten at det tilkommer cyster; betegnes da "persistent flares"
- Cyster som oppstår vil bli synlig på UL ca 2 uker etter at skaden har skjedd. Cystene vil forsvinne igjen etter en del uker og etterlate seg atrofiske områder. Det er vanlig å se en dilatasjon av ventrikkelsystemet (ventrikulomegali) som et resultat av dette.
- En undersøkelse fra Sverige (Horsch 2010) viste at man ved UL påviser de alvorligste former for hvit substans skade som også kan ses på MR, men at man med UL ikke kan sikkert kan påvise mildere hvit substans skade (= former for PVL med uklar prognose)

MR:
- Best for å vurdere forandringer i hvit substans. Lettest å vurdere hvis det tas rundt termin ved mistanke om alvorlig PVL eller uklar patologi ved UL. Ved PVL ses ofte økt signalintensitet på T1-vektede og nedsatt signalintensitet på T2-vektede bilder i periventrikulære områder av hvit substans. Forandringer kan progrediere til cystiske lesjoner med/uten fokale småblødninger («punctate lesions»). For MR-klassifikasjoner av hvit sustans skade; se Panigraphy et al. 2012. **MR undersøkelse har imidlertid svært sjelden noen terapeutisk konsekvens samt at ved mildere former, som ikke er sett på UL, er det uklart om MR i rutine diagnostikken har noen prognotisk betydning. Vi bruker det derfor ikke rutinemessig, selv ved påvist PVL forandringer på UL.**

EEG:
- Forbigående "sharp waves" kan sees ved alvorlig PVL. Brukes ikke rutinemessig.

Klassifikasjon og prognose ved cPVL:
- PVL grad 1: Vedvarende (persistent) flares (> 7-14 dager). CP risiko på 5-10 %, selv uten cyster.
- PVL grad 2 (cPVL): Generelt er cystene mindre og lokalisert mer frontalt enn ved PVL grad 3. Forekomst av CP varierer fra 35-75 %, men ofte mildere former. Enkelte små cyster frontoparietalt kan gi lite sekvele, men obs. visuspatielle problemer.
- PVL grad 3 (cPVL): Multiple cyster periventikulært, ofte lokalisert parieto-occipitalt. Svært høy frekvens av alvorlig CP.
- PVL grad 4 (cPVL): Multiple cyster subcorticalt. Dårlig prognose!
  cPVL (PVL grad 2-4) er en sterk indikator på at barnet vil utvikle CP.
- Ventrikulomegali påvises hos en del premature barn uten at man har påvist cyster eller flares. Dette regnes allikevel som et ledd i PVL med atrofi av hvit substans. Kan predikere CP utvikling.

- Non-cystisk PVL: Økt forekomst av kognitive, adferd og oppmerksomhetsforstyrrelser, og siden det er så vanlig er trolig skade av hvit substans en viktig årsak til den nevrologiske profilen man kan se hos en del for tidlige fødte barn

Referanser:

- **de Vries LS et al. The spectrum of periventricular leukomalacia using cranial ultrasound. Behav Brain Res 1992; 49:1-6**
- **de Vries LS. Correlation between the degree of PVL and diagnosed using cranial ultrasound and MRI later in infancy in children with cerebral palsy. Neuropediatrics 1993; 24:263-8.**
- **Cioni G et al. Correlation between visual function, neurodevelopmental outcome, and magnetic resonance imaging findings in infants with periventricular leucomalacia. Arch Dis Child. Fetal Neonatal Ed. 2000; 82: F134-F140.**
- **Khwaja O, Volpe JJ. Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2008; 93: F153–F161. *Grundig oversikt om patogenese.***
- **Panigrahy A et al. Neuroimaging biomarkers of preterm brain injury: toward developing the preterm connectome. Pediatr Radiol 2012; 42 (suppl 1):S33-S61. *Meget god oversiktsartikkel.***
- **Horsch S, et al. Cranial ultrasound and MRI at term age in extremely preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2010 ;95:F310-4.**

9.6 Posthemoragisk ventrikkel dilatasjon og hydrocefalus

C Klingenberg, R Hennig, K Sjåvik

Bakgrunn

- **Posthemoragisk ventrikkel dilatasjon (PHVD):** Progressiv utvidelse av ventrikkelsystemet etter en hjerneblødning. Ventrikulær indeks brukes som viktigste mål på dilatasjon av ventrikkelsystemet og hvis dilatasjon er ≥ 4 mm > 97 percentilen for gestasjonsalder regnes det som en PHVD. PHVD kan være forbigående eller progrediere til en permanent hydrocefalus.
- **Hydrocefalus:** Progressiv utvidelse av ventrikler og hodeomkrets. Ventriklene er avrundet.
- **Ventrikulomegali (hydrocefalus ex vacuo):** Utvidede ventrikler pga atrofi. Ventrikkelsystemet er vanligvis ikke avrundet, utvidelsen skjer langsomt og hodeomkretsen er normal, evt. liten. Ofte en tilstand man kan se etter hvit substans skade hos premature, se 9.4. Omtales ikke nærmere her.

POSTHEMORAGISK VENTRIKKEL DILATASJON (PHVD)

Hjerneblødning medfører redusert reabsorpsjon av CSF. TGFβ1 frigjøres og stimulere til produksjon av "arrvev" som kan blokkere utløp fra 4. ventrikkel (→ obstruktiv hydrocefalus) eller ytterligere obstruere reabsorpsjonskanaler for CSF (→ kommuniserende hydrocefalus). Økende dilatasjon er assosiert med dårligere prognose nevrologisk. Man antar at vedvarende dilatasjon som ikke behandles/tappes er ekstra ugunstig.

Diagnostikk/utredning:

Klinisk vurdering: Suturdiastase > 5 mm, irritabilitet. Patologisk økning av HO. (***Normalt øker HO ca 1 mm/døgn fra uke 26-32 og ca 0,7 mm/d fra uke 32 til fødsel)..*** En økning på > 2 mm/d eller > 1,5 cm/uke anses som patologisk. HO bør måles hver 2. dag hvis det er risiko for patologisk HO-økning. HO plottes minst ukentlig på percentilskjema.

Ultralyd caput. Måling av minst A. og B. (evt. også C og D):
A. Ventrikulær (Levene) indeks er avstanden fra midtlinjen og til ytre laterale grense av sideventrikkelen målt i coronalplan i nivå med 3. ventrikkel. Denne indeksen ble beskrevet i 1981 og er validert i en rekke studier. Det er utarbeidet percentilskjema for ventrikulær indeks ut i fra gestasjonsalder (se under). Grad av dilatasjon kan således følges etter standardiserte kriterier.

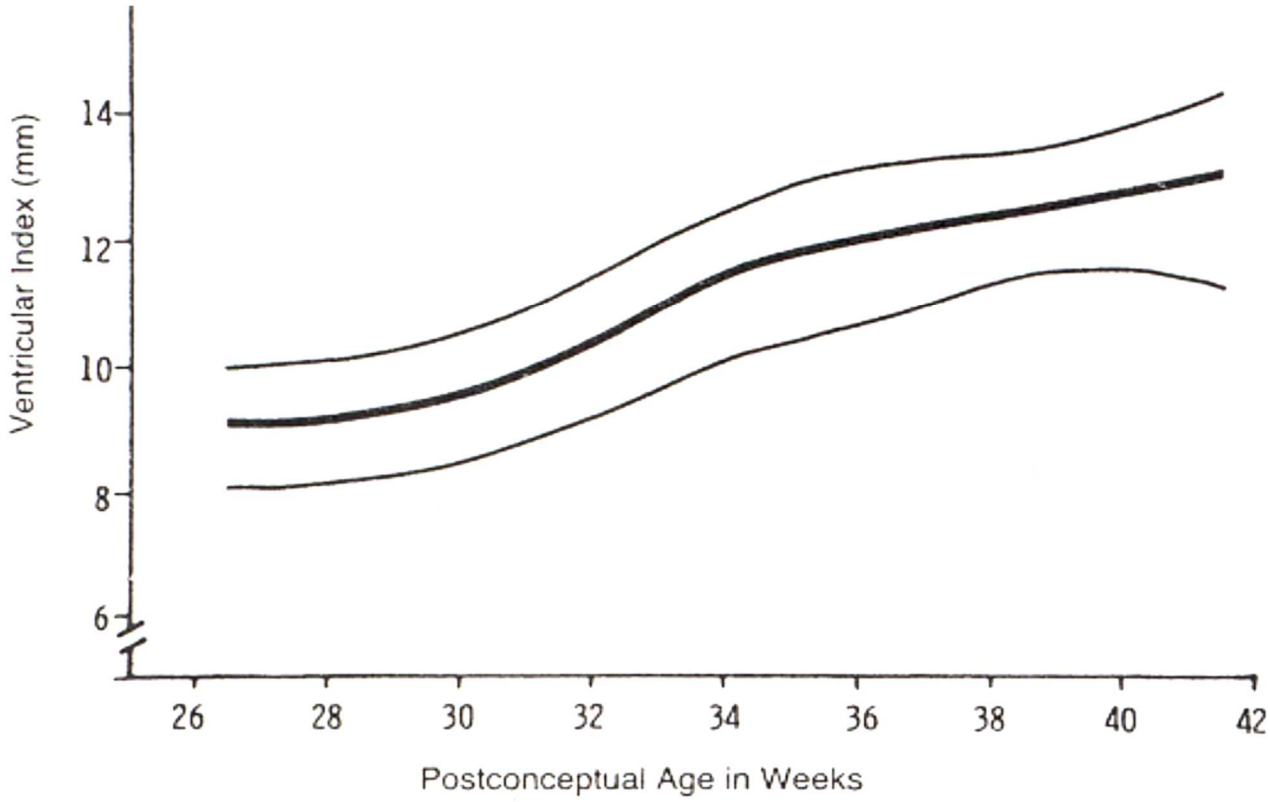
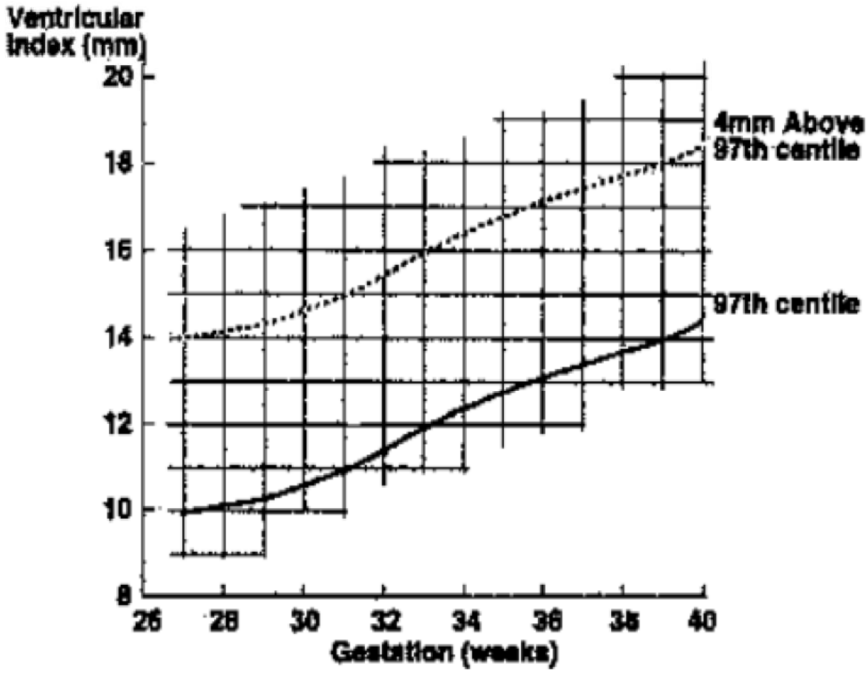


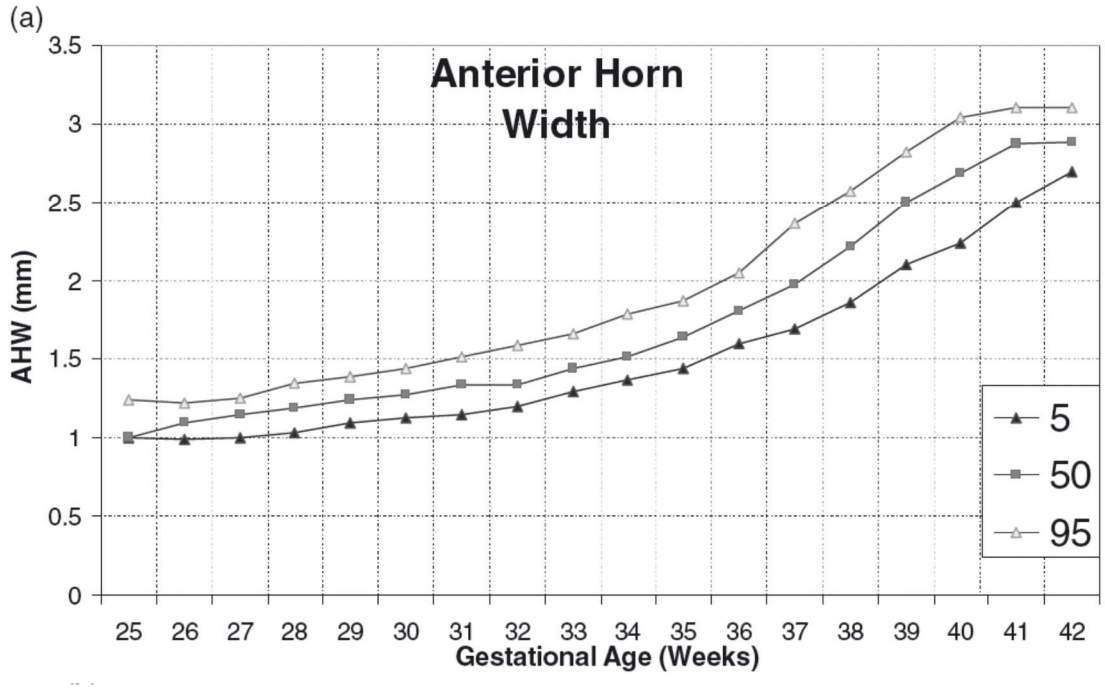
Fig. 44.40 Normal range for the ventricular index. (Reproduced with permission from Levene[80a])

The "ventricular index" is the distance between the midline and the most lateral point of the lateral ventricle in millimetres measured in the coronal (or the axial) plane at the level of the foramen of Munro

Source:
Levene,1981
(Archives of Disease in Childhood; 56: 900-904



B. Dybden på frontale horn (anterior horn width) måles i samme bilde som ventrikulær indeks og er et annet godt validert mål på ventrikkeldilatasjon. Dybde > 3 mm anses som utvidet ventrikkel, dybde > 5 mm anses som tegn på hydrocefalus.



C. Thalamooccipital avstand (distance) - TOD. Også et mål på ventrikkeldilatasjon. Noe mindre standardisert og lettere å gjøre feilmåling enn «ventrilulær indeks» og måling av «anterior horn width». Thalamooccipital avstand ≥ 26 mm anses som patologisk forsøket.

D. Mål av bredden til tredje ventrikkel (patologisk hvis ≥ 3 mm)

Evt. MR-cerebrum for å se på skade av hvit substans samt vurdere akvedukt (hvis mulig)

Behandling/oppfølging:

Vi følger i utgangspunktet anbefalinger for «standard.behandling» i protokollen "The DRIFT 2 Trial" av Prof. Whitelaw og medarbeidere.

Ved moderat dilatasjon, dvs. ventrikulær indeks < 4 mm over 97 percentilen:

- Observeres videre med HO-måling og UL.

Ved PHVD (ventrikulær indeks ≥ 4 mm over 97 percentilen):

- Gjør spinalpunksjon og tapp ut minst 10 ml/kg, max 20 ml/kg spinalvæske over ca 10-20 min. Hvis HO går noe tilbake etter tapping og deretter ikke øker mer enn ca 1 mm/d obseveres barnet videre. Hvis HO over dager/uke øker med 2 mm/dag (1,4 cm/uka) er dette patologisk og man kan forsøke ytterligere en spinalpunksjon med tapping av samme volum. Flere spinalpunksjoner skal ikke gjøres, og hvis det er vanskelig med den/de første kan man vurdere tidligere innsetting av reservoir, se under.
- Hvis UL/HO-måling på tross av «vellykket» spinalpunksjon fortsatt viser økende patologisk dilatasjon skal det settes inn et Ommaya reservoir for regelmessig tapping. **Under innsetting av reservoiret tappes max 20 ml/kg spinalvæske over 10-20 min.**
- Den første tiden etter innsetting av Ommaya reservoir er det viktig å unngå høyt trykk (ICP) som kan gi lekkasje og risiko for infeksjon. **Det skal derfor de første 5 dager tappes 10 ml/kg daglig.**

- Etter de første 5 dager må volum og hyppighet av tapping styres av HO-tilvekst og UL målinger. Man kan tappe opp til 20 ml/kg over ca 20 min per enkelt-tapping.
- Hyppigheten bør være slik at HO-tilveksten er på ca 1 mm/dag (0,7 cm/uke) og godt < 2 mm/dag (< 1,4 cm/uka). Hvis det daglig over tid er behov for tapping av 20 ml/kg kan det være bedre å tappe ca 10 ml/kg to ganger daglig.
- I noen tilfeller (10-40%) vil den ventrikulære dilatasjonen avta/stoppe og det blir ikke en permanent shunt-krevende hydrocefalus. Man kan da fjerne Ommaya reservoiret etter at man har observert barnets HO tilvekst over flere uker og fått bekreftet at hodet vokser normalt.
- Shuntkirurgi kan vurderes fra 2,0 - 2,5 kg størrelse.
- All denne behandlingen skal skje i tett diskusjon/samarbeid med nevrokirurg.
- Gjentatte ventrikkelpunksjoner er vanligvis ikke indisert.
- Behandling med diuretika eller intraventrikulær fibrinolytisk behandling er ikke indisert.

Referanser:

- **Sondhi et al. Establishment of nomograms and reference ranges for intra-cranial ventricular dimensions and ventriculo-hemispheric ratio in newborns by ultrasonography. Acta Paediatr. 2008; 97: 738-44.**
- **Whitelaw A et al. Randomized clinical trial of prevention of hydrocephalus after intraventricular hemorrhage in preterm infants: brain-washing versus tapping fluid. Pediatrics. 2007; 119: e1071-8.**
- **Levene M. Measurement of the growth of the lateral ventricle in preterm infants with real-time ultrasound. Arch Dis Child. 1981; 56: 900-904**
- **Davies MW, et al. Reference ranges for linear dimensions of intracranial ventricles in preterm neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2000; 82: F218 –F223.**
- **Srinivasakumar P, et al. Posthemorrhagic ventricular dilatation-impact on early neurodevelopmental outcome. Am J Perinatol. 2013;30:207-14**

HYDROCEFALUS AV ANDRE ÅRSAKER

Mulige årsaker:
- Medfødt/ervervet stenose eller okklusjon for avløp av CSF, svikt i resorpsjonsevne (f.eks. etter meningitt) eller for stor produksjon av CSF (f. eks. Plexus choroideus papillom).

Deles inn i to hovedgrupper:
- Ikke kommuniserende hydrocefalus (akveduktstenose/okklusjon)
- Kommuniserende hydrocefalus (åpen akvedukt)

Medfødte årsaker til hydrocefalus
Defekter i midtlinjelukningen vanligst (f.eks encefalocele, myelocele eller meningocele eller kombinasjoner av dette). Medfødt akveduktstenose (MASA syndrom etc.).

Ervervede årsaker til hydrocefalus
- Hjerneblødning (se over om PHVD)
- Infeksjoner/meningitt
- Skader (eks. perinatal asfyksi)
- Tumores

Symptomer/klinikk

Nyfødte med hydrocefalus-utvikling:
- Økende hodeomkrets
- Spent fontanelle
- Markerte venetegninger i hodebunnen

- Solnedgangsblikk (mesencephalonpåvirkning)
- Suturdiastase
- Smertetokter (pga. trykktopper i hodet?)
- Oppkast og mistrivsel

Obs. Barna kan gå opp i vekt som følge av sin hydrocefalus - ikke fordi de får i seg nok næring!

Diagnostikk/utredning:

Hodeomkrets

Hodeomkretsen til nyfødte premature øker i gjennomsnitt 0,7 cm/uke fra uke 26-32 og ca 0,5 cm/uke fra uke 32-40. En økning på over 1,5 cm/uke tyder på hydrocefalusutvikling (i følge Whitelaw).
Hos nyfødte med hydrocefalus har en vanligvis relativt god tid til å etablere en sikker diagnose. Dette er fordi hodet er ettergivelig slik at det intrakranielle trykket ikke blir akutt livstruende.

UL-caput

Se under avsnitt om PHVD. Økende dilatasjon?

CT-caput uten kontrast (NB forsiktig med CT pga strålebelastning)

- Er sideventriklene utvidet og temporalhornene synlige?
- Er tredje ventrikkel ballonert?
  Hvis ja på begge spørsmålene har barnet sannsynligvis hydrocefalus:

Hvilken type foreligger?

- Er fjerde ventrikkel liten eller stor? (Liten tyder på akveduktstenose, stor på åpen akvedukt.)
- Foreligger det tegn til anomalier? (Arnhold Chiari tyder f. eks. på akveduktstenose.)

MR-cerebrum

- Er akvedukten åpen? (Flow-void til stede?)
- Foreligger Arnhold Chiari og i tilfelle i hvilken grad (I-IV)
- Annen årsak til hydrocefalus (som ikke er enkelt å se på CT, f. eks. tectum-hyperplasi).

Behandling/oppfølging

Pasienter med etablert hydrocefalus (evt etter Ommaya reservoir):

A. Ventriculo-peritoneal (VP) shunt

Ulempene er:

- Ujevn drenasje gjennom døgnet, shunten drenerer mer i oppreist enn liggende stilling
- Avløpet til peritoneum kan være variabelt og slik sett føre til shuntsvikt
- Noen får buksmerter, men dette er få
- Drenet ofte må forlenges som følge av lengdeveksten
- Buken hos nyfødte ikke klarer å ta unna all CSF som produseres

Generelle shuntkomplikasjoner:

I tillegg til de spesielle som er nevnt over ser vi (sub-)akutt:

- Per- og postoperative blødninger i hjernen
- Feilplasserte ventrikkeldren
- Ventilsvikt
- Drenasjesvikt i fraførende dren
- Infeksjoner (benytter i dag antibiotika impregnerte shunt-slanger for å redusere risiko)

Senere komplikasjoner:

Underdrenasje

- Pasienten blir ikke bedre og røntgenbildene viser uforandret ventrikkelstørrelse.

- Hvis pasienten har en ventil der motstanden kan reguleres (med magnet eller radiofrekvens) forsøkes dette.
- Noen ventiler kan en komprimere slik at "rusk" som kan ha satt seg fast kan pumpes ut.
- Fører ikke dette frem må pasienten reopereres og shuntsystemet revideres.

Overdrenasje

- Fører til at spedbarn får for tidlig lukning av skallen ("kraniosynostoseutvikling"). Dette kan føre til at hjernen kan få for dårlige plassforhold for videre vekst.

B. Tredje ventrikulostomi

En metode som er blitt mer aktuell. Høyest suksessrate hos barn > 6 måneder, men kan brukes hos yngre barn.

Fordeler:

- Ingen implantasjon av fremmedlegeme/mekaniske komponenter
- Mer funksjonell CSF drenasje

Komplikasjoner:

- Endoskopisk kirurgi, ved for trang 3. ventrikkel kan veggen skades (evt. gi hypothalamus svikt)
- Ved fenestrering av gulvet i 3. ventrikkel kan blodkar (spes. a. basilaris skades)
- Stomien kan luke seg og føre til recidiv av hydrocefalus
- Skal følges opp med MR + flow målinger 3. mnd. postoperativt

9.7 Myelomeningocele

C Klingenberg og delvis basert på Metodebok Haukeland sykehus

Insidens myelomeningocele (MMC) = åpen spinal dysrafisme: 0,4: 1000

Primær behandling

Ved kjent MMC: Vurder sectio da det er rapportert bedret nevrologisk prognose når man unngår spontan fødsel (NEJM 1991;324:662-6). Ryggdefekt lukkes kort tid etter fødsel av nevrokirurg, i samarbeid med plastikkirurg. Vi har benyttet amnion til å dekke defekten mtp å redusere arrdannelse samt å stimulere nerveregenerasjon. Ved store MMC-defekter kan det være aktuelt med implantering av subcutane expandere før en lukker celet eller man kan bruke hudlapper som mobiliseres.

Preoperative undersøkelser før lukning av ryggdefekten

- Dokumenter motorisk og sensorisk utfallsnivå og funksjon, samt hodeomkrets dgl.
- Obs. evt kontrakturer/feilstillinger i u.ex.
- Observer miksjon (spontan?), inspeksjon analåpning.
- Foto av defekten.
- Cerebral ultralyd (kan evt. utsettes til etter operasjon av celet).

Antibiotika

NB! Unngå å legge intravenøst i skallevener og høyre side av halsen dersom det er mulighet for utvikling av hydrocefalus.
NB! Unngå blodprøvetaking i hæl dersom total parese eller atrofi, ødem eller dårlig sirkulasjon.
Forebyggende behandling med cefotaksim 25 mg/kg x 2 startes etter fødsel og kontinueres til suturer på ryggen er fjernet. Ved vansker med iv tilgang kan de siste dagene med antibiotikadekning gis som peroral cefaleksin 25 mg/kg x 3.

Ved innleggelse av VP-shunt hos barn som har ligget inne på sykehus en periode gis profylakse med vancomycin før operasjon og første døgn etter shuntinnleggelse.

Nevrokirurgi
Nevrokirurg gir detaljert instruksjon om leie, skifte av bandasjer o.l. etter operasjon av ryggen. Unngå strekk på operasjonsområdet.

Postoperativ oppfølging etter lukning av ryggdefekten

- Ca 85 % av barn med MMC har/eller utvikler hydrocefalus. De opereres vanligvis først når suturer er fjernet og såret på ryggen er fullstendig tilhelet.
- Ny dokumentasjon av utfallsnivå og funksjon postoperativt.
- Daglig hodeomkrets. Cerebral ultralyd gjentas på indikasjon.
- CT/MR taes før evt. kirurgisk behandling av hydrocefalus (punksjon og shuntkirurgi).
- MR av hele cranio-spinalaksen bør taes så tidlig som mulig. Oversikt over akveduktforhold, hjernestamme, craniocervikal overgang (Chiari), medulla og cauda (tethering).
- Nøye observasjon av miksjon og avføring.

Momenter i videre oppfølging ved MMC

1. Skjelett:
Røntgen av aktuelle avsnitt av columna før utreise.
Obs fotdeformiteter og hofteleddsdysplasi. Ultralyd av hoftene i nyfødtperioden og eventuelt ved 4-5 måneder. Fysioterapeut. Ortoped hvis fotdeformitet.
Obs. senere skolioseutvikling.

2. Urologisk utredning og oppfølging av barn med MMC (NB veiledende):

Undersøkelser	Nyfødt	3-4 mnd.	1 år	Årlig	Kommentarer
Cystometri		X	Evt. (se under)	X	Bare hvert 2. år ved lavtrykksblære uten vesentlige UVI problemer
Miksjonsobservasjon med rest-urinbestemmelse (UL)	X	X	X	X	
Urografi		X			
UL-urinveier	X		X	X	
MUCG			X		Gjentas evt. ved høygradig refluks
Renografi			X	X	Bare hvert 2. år ved normale forhold
Minirin test				X	
Bleie-veie test				X	Etter 2-års alderen
s-kreatinin		X	X	X	
Urin bakt. us/BT	Gjøres minst halvårlig, urin.bakt.us helst hyppigere				

3. Tverrfaglig oppfølging + tidlig kontakt med MMC-teamet på Habiliteringsenheten her. Fysioterapeut. Ortoped. Anbefale kontakt med Ryggmargsbrokkforeningen.
4. Trygderettigheter: Samtale med sosionom
5. Foreldrene skal ha info-skriv om folsyretilskudd til mor før neste svangerskap. 4 mg dgl. p.o. Uten profylakse ca 5 % risiko for nytt barn med MMC, med profylakse 0,5-1 %.

9.8 Lukket spinal dysrafisme (spina bifida occulta)

C Klingenberg

Bakgrunn

Medfødt midtlinjedefekt med huddekking.
De fleste barn er asymptomatiske ved fødsel, men noen få kan utvikle langsomt progredierende nevrologiske utfall pga tjoret ryggmarg (= tethered cord) eller lokal abscessdanning og meningitt.
Svært ofte finner man kutane stigmata som gir mistanke om tilstanden, se under.

Kliniske presentasjonsformer

- Spinale lipomer: Svært mange har kutane stigmata i lumbosacralovergangen, ofte lipom eller evt. hemangiom/hudinndragninger
- ***Currarinos triade*** = Spinalt lipom + urogenitale defekter + perineale defekter
- Fortykket filum terminale
- Diastematomyeli: Ryggmargen spaltet i sagittalplanet
- Terminalt myelocystocele: Ryggmargens sentralkanal ender i en cyste.

Kutane stigmata

- Hårflekk: Oftest velavgrenset og i midtlinjen. Obs diastematomyeli.
- Subkutane lumbosakrale lipomer
- Eleverte kapillære hemangiomer (vanlig kutant hemangiom/storkebitt har liten prediktiv verdi)
- Dorsalt dermalsinus: Kan endeoverflatisk i subcutis eller dypt i det intradurale rom, evt. affisere ryggmarg. Ofte liten åpning. Skal ikke sonderes! Mulig infeksjonsport.
- Sakrale hudinndragninger: Hvis de sitter lavt i rima internates har de sjelden betydning, må også skilles fra vanlig "dimple". Inndragninger høyt i rima internates eller i lumbalregionen bør man vurdere å utrede.

Diagnostikk/utredning

- Klinikk på nevrologisk utfall (blære, rectum etc.)? Sjelden hos nyfødte.
- **Ved en liten dorsal dermalsinus ber man foreldrene være obs på evt. hevelse eller sekresjon fra sinus. De skal da ta kontakt med lege. Ellers ingen tiltak ved normal nevrologi.**
- Evt. UL LS-columna: Ved fravær av ryggtagger får man et akustisk vindu (til 3 mnd alder).
- Evt. spinal MR for å kartlegge tilstanden (kun ved sterk mistanke).
- Ved tvil diskuter med overlege på Nyfødt Intensiv og/eller nevrokirurg.

Referanse:

- **Meling TR, et al. Lukket spinal dysrafiusme. Tidsskrift Nor Lægeforen 2002; 122: 913-6.**

9.9 Vena Galeni aneurysmatisk malformasjon

M Nordhov

Bakgrunn

Vena Galeni aneurysmatisk malformasjon (VGAM) er en sjelden intracerebral AV-malformasjon (1/25 000 levende fødte). AV-malformasjon av choroidale kar kan vise seg klinisk i nyfødtperioden med uttalt hjertesvikt (lav cardiac output) og/eller pulmonal hypertensjon. Ca 30 % diagnostiseres i løpet av andre trimester og forløsning bør da planlegges til OUS-RH. Tilstanden har høy morbiditet og mortalitet, og nyfødte med uttalte symptomer har dårligst prognose. Dersom de forløses lokalt er det viktig med rask stabilisering og overflytting til OUS-RH for nærmere kartlegging og intervensjons-radiologisk behandling med embolisering.

Patofysiologi:
VGAM representerer et karområde med lav karmotstand hvilket kan føre til at store deler (>80%) av hjertets minuttvolum ledes til aneurismet. Uten adekvat behandling fører dette fører til nedsatt systemsirkulasjon og multiorgansvikt. Økt venøs tilbakestrømning fører til økt preload av både høyre og venstre hjertehalvdel. Høyre ventrikkel har i tillegg økt afterload pga økt trykk i lungekarsengen og pulmonal hyperflow (2-3 x økt). Dette fører til dilatasjon, dårligere diastolisk fylning og systolisk kontraksjon. Ventrikkelseptum devierer mot venstre og får redusert kontraktilitet hvilket påvirker venstre ventrikkels kontraksjon på en negativ måte. Totalt sett har myokard økt metabolisme og pga takykardi (kortere diastole) samt «steal fenomen» (retrograd flow) fra AV malformasjonen som gjør at coronarkarene fylles dårligere enn normalt. Alt dette fører til myokardiskemi og hjertesvikt. Man må altså tenke på hodet som årsak til det sviktende hjertet.

Klinikk/symptomer

Det kliniske bildet avhenger av malformasjonens størrelse og den kardiopulmonale modenhetsgraden. De kardiale symptomer varierer fra milde (takykardi, avflatet vekt, spisevansker) til kardiogent sjokk. Ikke sjelden er det et vindu på inntil 3 dager før symptomene debuterer. Ved store malformasjoner kan det kardiogene sjokket manifestere seg rett etter fødselen med uttalt laktacidose og pulmonal hypertensjon. Andre funn er uttalt sinustakykardi (> 200 /min), supraventrikulære ekstrasystoler, hyperaktivt prekordium, pulserende/og eller karsus over fremre fontanelle og økt blødningstendens.

Diagnostikk/utredning

- UL caput (aueurysmatisk dilatasjon av basale venøse strukturer samt hyperflow i omliggende arterier)
- MR caput med kontrast og rekonstruksjon av aneurismet i arteriell og venøs fase.
- Ekko. Typiske funn er varierende grad av volumbelastet og dilatert HV med ventrikkelseptum bukende mot venstre. Tricuspidal insuffisiens oftest svarende til systemtrykk eller over. Det er oftest ren H-V shunt over foramen ovale og PDA. Ved store aneurismer kan man se reversert flow i aorta descendens (kan misoppfattes som coarctasjon).
- Rtg thoraks (kardiomegali? Struttende kar?)
- EKG (ST påvirkning? Arrytmi?)

Forberedelse: Dersom AV malformasjonen er stor og påvist intrautrint må man være forberedt på svært dårlig barn i forbindelse med fødsel. Involverte faggrupper er neonatolog, barnekardiolog, barneradiolog samt nevrokirurg. Intuber umiddelbart etter fødsel -ha respirator og NO klart.

Behandling: Målsetting er å begrense cerbral hyperflow, redusere graden av hjertesvikt, bedre pulmonal flow og øke systemsirkulasjon for å gjøre pasienten i stand til å gjennomgå overflytting til OUS-RH samt langvarig emboliseringsprosedyre (6-9 timer). Graden av hjertesvikt avgjør intensitet i behandlingen. Bruk av vasopressorer er kontraindisert. Systemisk og pulmonal vasodilatasjon er målet for å redusere cerebral hyperflow.

Hjertesvikt/inotropi (ikke i rekkefølge - klinikken avgjør!):

- Milrinon 0,3 mikrogram/kg/min – kan økes til 0,5 (0,7) mikrogram/kg/min
- Furosemid 1-2 mg/kg x 3. Tilstreb diurese > 3 ml/kg/t
- Captopril 0,5 mg/kg x 3. Trappes opp etter vanlig prinsipper om toleranse (BT)
- Lanoxin. Se egen kap. 6.4 for doser
- Levosimedan (Simdax ®) 0,01 mikrogram/kg/min. Doseringsområde 0,05-0,2 mikrogram/kg/min
  NB! Aldri sammen med Milrinon.

Sedasjon (svært viktig å unngå stress og smerte):

- Morfin 20-40 mikrogram/kg/t samt støt ved uro (se egen prosedyre, kap. 18.3)
- Midazolam 30-60 mikrogram/kg/min (se egen prosedyre, kap. 18.3)
- Verucuronium (Norcuron®) 0,1 mg/kg – deretter infusjon 30-50 µg/kg/t (se egen prosedyre)

Pulmonal hypertensjon:

- NO gass: Start med 20 ppm. Styr på vanlig måte – se egen prosedyre kap. 5.3
- Prostivas® (ved betydelig PPHN – avlaster HV ved å holde ductus åpen) 10-20 nanogram/kg/min

Referanser:

- **Vena Galeni aneurysmatisk malformasjon (VGAM) diagnostikk og behandling. Prosedyre ved Rikshospitalet, Arild Rønnestad, 2012**
- **Patel N et al. Systemic haemodynamics in infants with vein of Galen malformation: assessment and basis for therapy. Journal of Perinatalogy 2007; 27: 460-3**
- **Alvarez H et al. Vein of Galen aneurysmal malformations. Neuroimag Clin N Am 17 2007; 189-206**
- **Tiwary S et al. Vein of Galen malformation presenting as persistent pulmonary hypertension of newborn (PPHN). BMJ Case Rep 2013. DOI:10.1136/bcr-2013-200425**
- **Frawley GP et al. Clinical course and medical management of neonates with severe cardiac failure related to vein of Galen malformation. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2002;87:F144-9**

9.10 Nevroradiologisk utredning og oppfølging av premature barn

C Klingeberg, M Nordhov

Premature barn har økt risiko for cerebrale komplikasjoner. Rutinemessig nevroradiologisk oppfølging (primært ultralyd av hjernen-ULC) gjøres av følgende:

- Premature < 32 uker / FV < 1500 g
- Premature med andre risikofaktorer (pneumothoraks, respiratorbehandling, sepsis, alvorlig infeksjon, NEC, kjent chorioamnoinitt)

Terminfødte barn med asfyksi/kramper omtales ikke her. For denne gruppen barn vil MR inkl. spektroskopi vanligvis være viktigste undersøkelser, men ofte gjøres en ULC først.

Ultralyd caput (ULC) i første leveuke:

1. GA < 28 uker/FV < 800 g: Ta første ULC innen 24 (-48) timer etter fødsel. Rekvireres som ø-hj. og utføres så snart som mulig på dagtid, kun ved spesiell indikasjon på "vakttid". ULC gjentas mot slutten av første leveuke (4-7 dagers alder) og ellers på indikasjon.
2. GA 28-31 uker: Ta første ULC etter 3-4 døgn (>72 timer), men før dette på klinisk indikasjon hvis klinisk ustabil pasient. Tilstrekkelig med 1-en ULC første leveuke hvis pasienten er stabil.
3. Andre premature: UL tas på klinisk indikasjon
4. Det kan enkelte ganger være aktuelt med hyppigere us i første leveuke på indikasjon (for eksempel ekspanderende blødninger, ustabil tilstand).

Oppfølging etter første leveuke:

- For alle pasientene gjentas ULC både ved ca 2 og 4 ukers alder (spes mtp evt. cysteutvikling/PVL) og før hjemreise.
- Dersom positive funn (blødning, høyekkogeneforandringer, cyster eller annet) i første leveuke: Ukentlig UL de første 4 uker + før hjemreise.

Referanse:

- **Panigrahy A et al. Neuroimaging biomarkers of preterm brain injury: toward developing the preterm connectomePediatr Radiol 2012; 42 (suppl 1):S33-S61.**

9.11 Floppy infant og nevromuskulære sykdommer hos nyfødte

C Klingenberg, A Lang, A Leknessund

Bakgrunn

"Floppy infant" er et begrep som omhandler nyfødte med nedsatt muskulær tonus – hypotoni. Begrepet ekskluderer eksempelvis infeksjon, hypoglykemi, infeksjon, HIE etter asfyksi som tilgrunnliggende årsak til hypotoni hos barnet.
Ved undersøkelse vil man finne hypotoni, unormal kroppspositur/- stilling ("frog-leg position"), nedsatt motstand mot passiv bevegelse, utvidede bevegelsesutslag, reduserte spontanbevegelse (mot gravitasjon) og etterhvert forsinkede motorisk milepæler.

Klinikk/symptomer

Prenatale presentasjonsformer

- Reduserte fosterbevegelser
- Polyhydramnion (↓ svelging av fostervann)
- Arthrogryposis (evt. diagnostisert ved UL)
- Prematuritet

Neonatale presentasjonsformer

- "The floppy infant"
- Arthrogryposis/kontrakturer
- Matnings problemer
- Uforklarlig respirasjonssvikt
- Kan evt. presentere som uventet asfyksi

Sentral eller perifer årsak?

Det vil være nyttig å skille klinisk mellom sannsynlig perifer vs sentral årsak. Ved sentral årsak (øvre motonevron) forventes normale/aktive senereflekser (spastisitet kommer senere). Ved perifer årsak vil man ha svake/manglende reflekser. Muskelsvakhet er vanskeligere klinisk, men normal gråt/suging hos et hypotont barn vanligvis vil peke mot sentral årsak. Nedsatt bevissthetsnivå vil peke mot sentral årsak, evt metabolske myopatier.

Et hypotont barn med normalt bevissthetsnivå har vanligvis nevromuskulær sykdom (NMS = perifer årsak)

Unntak:
1) Noen NMS kan ha CNS påvirkning (Mitokondrie sykdommer, kongenitt muskeldystrofi).
2) Barn med NMS kan få en sekundær asfyksi-skade pga respirasjons svakhet → sek. CNS påvirkning

- **Hypotoni og muskel svakhet = Nedre motor nevron sykdom**
- **Hypotoni uten muskel svakhet = CNS-sykdom, kromosomfeil, metabolsk sykdom**

Diagnostikk/utredning

Anamnese

- Fam.anamnese: Myastenia gravis, Dystrofia myotonica, inngifte, tidl. muskelsyke barn?
- Prenatalt: Fosterbevegelser, polyhydramnion, seteleie?
- Fødselsanamnese: Tregt fødselsforløp, Apgar?
- Tidlig neonatalt forløp: Respirasjon, matningsproblemer, bevegelser, motoriske milepæler?

Klinisk undersøkelse

- Bevissthetsnivå
- Muskel tonus og styrke
- Leie, spontan bevegelser
- Nyfødt- og senereflekser

- Kontrakturer
- Svakhet i ansiktsmuskultur / øyebevegelser
- Respirasjons bevegelser/thorax
- Trettbarhet (Myastenia gravis)?
- Myotoni?
- Dysmorfe trekk? (Zellweger?)
- Omfattende malformasjoner – vanligvis ikke NMS: Unntak: testisretensjon, ortopediske feilstillinger, mikrognati
- Barnets skrik
- Disloserte hofter?
- Hjertesvikt?
- Klinisk undersøkelse av mor (dystrophia myotonica?)!

Supplerende undersøkelser (se også kapittel om metabolsk sykdom hos nyfødte)
- SBS (acidose, laktat), ammoniakk
- CK (CK er høy ved asfyksi og i første leveuke. Etter 3-4 uker er en patologisk forhøyet CK-verdi et tegn på muskelnekrose)
- UL caput og MR-cerebrum inkl. cervical medulla.
- Rtg. thorax. Obs tynne ribben og klokkeform (hypotoni) og stort hjerte (kardiomyopati f.eks ved mitokondriemyopati, GSDII - Pompe).
- Metabolsk screening inkl. ultralange fettsyrer (Zellweger)
- Kromosom/DNA undersøkelser gjøres rutinemessig på: **Prader Willi syndrom, Spinal muskel atrofi og Dystrofia Myotonica Congenita. Kan også gjøres ved Zellweger og en rekke andre tilstander, konferer med lege på Medisinsk genetisk avdeling**
- EMG/nerve lednings hastighet: Vanskelig å tolke, men kan vise karakteristiske forandringer. EMG tas av mor ved mistanke om dystrofia myotonica.
- Muskelbiopsi m/immunhistokjemi og enzymundersøkelser (konferer Nevromuskulært kompetansesenter for planlegging av undersøkelsene)
- Spinalvæskeundersøkelser (obs. laktat/pyruvat, må legges på is)

Enkelte nevromuskulære sykdommer med debut i nyfødt/ spedbarnperioden

Spinal muskelatrofi (SMA); motornevron sykdom
- SMA Type I (Werdnig Hoffman) – debut innen første 6 levemåneder.
- Utgjør 1/3 av tilfellene med alvorlig hypotoni av nevromuskulær årsak hos nyfødte.
- Degenerasjon av forhorns celler i ryggmargen og hjernestammen (hjernenerveaffeksjon)
- Autosomalt recessiv arv, genetisk defekt lokalisert til Chr 5q13. DNA diagnostikk!

Mulighet for behandling: **Nusinersen** (Spinraza®) er en antisense oligonucleotide (ASO) designet for å behandle pasienter med SMA (inkl. nyfødte) som har påviste mutasjoner i kromosom 5q. Nusinersen ble godkjent av FDA i desember 2016.

Nevropatier (meget sjelden)
Dejerine Sotta, kongenital hypomyelinisering

Neonatal Myastenia Gravis (MG); sykdom i nevromuskulær overgang
- Affiserer 20 % av barn av mødre med MG
- Dersom tidligere affisert barn er det 75% sjanse for affeksjon ved nytt svangerskap
- Skyldes overgang av sirkulerende anti-acetylcholin reseptor antistoffer
- Varighet 1-4 uker (evt lenger)
- Utredning og behandling: Neostigmin, evt utskiftnings transfusjon (fjerne antistoffer).

Dystrofia Myotonica Congenita, neonatal variant

Muskulær dystrofi med uspesifikk histologi, autosomal dominant arv.
Alvorlig form, nesten utelukkende nedarvet fra syk mor. Debutalder og alvorlighetsgrad av sykdom hos mor korrelerer med risiko for kongenitt sykdom hos barn
Klinikk: Generalisert hypotoni, proksimal muskelsvakhet, suge/svelge vansker, ptosis, arthrogryposis, respirasjonsproblemer, karakteristisk ansikt! Myotoni ikke vanlig i spedbarnsalder
De som overlever har moderat reduserte intellektuelle evner. Ved behov for respiratorbehandling etter fødsel er det dårlig prognose mtp overlevelse. Som helhet – 50% overlevelse til 30-års alder
Diagnostikk:

- Familie anamnese.
- DNA diagnostikk. Mutasjon på kromosom 19q13. Ekspansjon av CTG sekvens (trinukleotid repeat sykdom), alvorlig affiserte har > 2000 repetisjoner.

Kongenitale myopatier med distinkt histologi
Mange forskjellige svært sjeldne former

- X-bundet myotubulær myopati
- Kongenital muskeldystrofi
- Nemalin Myopati

Alle kan klassifiseres i henhold til egne histologiske særtrekk ved muskel biopsi, kfr. Kompetansesenter for muskelsykdommer, UNN.

Andre tilstander/metabolske myopatier

Feil i metabolske "pathways" i mitokondriene, Krebs syklus, oksidativ fosforylering, glykogen- eller fett metabolisme. Slike tilstander vil som regel presentere med tilleggsymptomer til hypotoni som nedsatt bevissthet, akutt encefalopati, leverpåvirkning, dysmorfe trekk, andre malformasjoner (katarakt, organomegali, nyrecyster, kardiomyopati, etc.)

Diagnostikk:
Obs laktat/pyruvat/ammoniakk.
Ta fibroblast growth factor (FGF)-21, en biomarkør på mitokondriesykdom med muskelaffeksjon (analyseres på UNN).
Metabolsk screening (urin/plasma).
Konferer med Avd for medisinsk biokjemi OUS/ medisinsk genetisk avdeling.

Referanser:

- **Prasad AN et al. The floppy infant: contribution of genetic and metabolic disorders. Brain Dev 2003; 25: 457–476**
- **Prasad AN et al. Genetic evaluation of the floppy infant. Semin Fetal Neonatal Med. 2011;16:99-108**
- **Gowda et al. Evaluation of the floppy infant. Paediatrics and child health 2007;18: 17-21**
- **Bodensteiner J. The evaluation of the hypotonic infant. Semin Pediatr Neurol. 2008; 15: 10–20.**
- **Lehtonen JM, et al. FGF21 is a biomarker for mitochondrial translation and mtDNA maintenance disorders. Neurology. 2016;87:2290-9**

9.12 Retinopati hos premature og videre synsoppfølging

T Christoffersen, K Fossen, C Klingenberg

Bakgrunn

Normalt starter vaskularisering av retina i 15. svangerskapsuke. Retinale blodkar vokser utover fra synsnerven og når vanligvis ora serrata (ytre begrensning av retina) nasalt ved uke 36 og temporalt ved uke 40. Ved prematuritet er det risiko for utvikling av "retinopathy of prematurity" (ROP).
ROP oppstår i overgangen mellom vaskularisert og ikke-vaskularisert netthinne. I dette området oppstår arteriovenøse shunter og fibrovaskulære proliferasjoner. Dette fører sekundært til risiko for netthinneløsning og blindhet. Utvikling av ROP er multifaktoriell. Flere vekstfaktorer og cytokiner er

involvert i de patologiske prosessene. Oppregulering av VEGF (vascular endothelial growth factor) spiller en sentral rolle. VEGF er imidlertid også sentral i normal modning – bl.a. av CNS og normale retinale kar.

Risikofaktorer

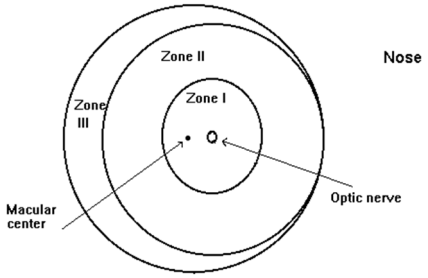
Lav gestasjonsalder (< 26 uker) og lav fødselsvekt (< 1000 g) er de største risikofaktorer for utvikling av ROP. Det er i tillegg identifisert en rekke andre risikofaktorer, blant annet:

- Dårlig postnatal vektøkning.
- Lave IGF-1 verdier
- Inadekvat ernæring/energitilførsel i de første 4 leveuker.
- Respiratorbehandling mer enn én uke.
- Høye SpO2 verdier
- Kumulativ mengde av alvorlig sykdom (BPD, NEC, sepsis, hjerneblødning etc)

Morsmelk kan ha en beskyttende effekt.

Inndeling

- ROP inndeles etter alvorlighetsgrad i stadium 1-5, med eller uten "pluss forandringer".
- Videre angis det sone I-III avhengig av beliggenhet, se figur.
- Ut fra dette skilles det mellom Type 1 ROP hvor behandling anbefales og Type 2 ROP hvor tett oppfølging anbefales:



Type 1 ROP - behandling anbefales	Type 2 ROP – tett oppfølging anbefales
Sone I, ROP med pluss sykdom	
Sone I, ROP 3 uten pluss sykdom	Sone I, ROP 1 eller 2 uten pluss sykdom
Sone II, ROP 2 eller 3 med pluss sykdom	Sone II, ROP 3 uten pluss sykdom

Hvem skal undersøkes?

- Alle premature med GA <32 uker skal henvises fra Nyfødt Intensiv til øyelege.

Når skal de henvises?

- Barn med GA < 28 uker henvises når de nærmer seg 31 uker. Barn med GA 28-31 uker henvises 5 uker etter fødsel. Påminning om henvisning skjer i Neonatalprogrammet.

Intervaller mellom øyelegeundersøkeler

- All oppfølging organiseres av øyelege som tar stilling til når kontroller skal gjøres og har ansvar for at barna undersøkes. Det er ikke nødvendig med flere internhenvisninger.
- Dersom det ikke sees tegn på ROP bør barnet undersøkes med 1-2 ukers intervaller inntil det kan sees at retinalkar har nådd ora serrata nasalt. De mest premature bør undersøkes oftere.
- Dersom det påvises tegn på ROP, bør neste øyeundersøkelse skje innen en uke eller evt. tidligere.
- NB! Dersom ROP er oppstått, kan den vise aktivitet også etter beregnet termin.
- NB! Dersom barnet skrives ut fra Nyfødt Intensiv før øyelegekontroller er avsluttet, skal øyelege ha beskjed og vil da ta stilling til evt. videre poliklinisk oppfølging.

Pupilledilatasjon og øyeundersøkelse

Før undersøkelse ringes det ned til Nyfødt Intensiv slik at barna er "dryppet ut" før øyelege kommer.
Prosedyre for utdrypping av pupiller hos spedbarn:
Trinn 1: Cyclopentolat 10 mg/ml fortynnes med NaCl 9 mg/ml i forholdet 1 : 1
Trinn 2: Metaoxedrin 100 mg/ml fortynnes med NaCl 9 mg/ml i forholdet 1 : 3
Gi 1 dråpe av hver løsning i hvert øye og gjenta evt. etter 30 minutter dersom pupillene ikke er dilaterte. La det gå 1 min mellom de 2 dråpene slik at den andre (trinn 2) ikke vasker den første (trinn 1) ut. Det er kun plass til 1 dråpe av gangen på øyet. Hold gjerne øyet åpent noen sek etter drypping.

Undersøkelsen foregår vanligvis i våken tilstand, med eller uten øyelokksholder og skleral indentasjon. Vanligvis brukes indirekte oftalmoskop. RetCam kan brukes til dokumentasjon. Av og til kan det være behov for mild sedasjon – dette avtales på forhånd med barnelege.
Både dråper og undersøkelse kan utløse bradykardi eller annen arytmi. Barnet bør derfor overvåkes.

Behandling
Dersom det er behandlingsindikasjon, må denne gjennomføres i løpet av få dager (< 72 t).
Den mest etablerte terapi er laserbehandling. Behandlingen ødelegger iskemisk perifer retina og senker på den måten vekstfaktornivået (i hovedsak VEGF). Dermed stopper den videre prosessen med karproliferasjon, fibrose og kontraksjon. Vanlige bivirkninger er utvikling av nærsynthet og reduksjon av perifert synsfelt.
For ROP i svært umodne netthinner (”agressive posterior ROP, AP-ROP) har laserbehandling dårlig effekt. I denne situasjonen er injeksjoner med anti-VEGF (bevacizumab/Avastin® eller ranibizumab/ Lucentis®) vist å ha bedre effekt. Risiko for systemiske bivirkninger ved denne behandlingen hos premature er ikke endelig klarlagt. Dette tilsier at man inntil videre reserverer anti-VEGF-behandling til nøye utvalgte pasienter.
Dersom laser eller anti-VEGF gis på rett tidspunkt, angis det at ROP går i regress i 85-90 % av tilfellene.
Laserbehandling er smertefull og krever intubasjonsnarkose. Prosedyren foregår på Nyfødt Intensiv og tar vanligvis 1-2 timer avhengig av hvor mye av netthinnen som skal behandles. Det kreves ikke steril oppdekking.
All behandling av ROP gjøres på UNN, Tromsø (forutsatt retinakirurg tilstede).

Synsoppfølging av premature etter at de er skrevet ut fra Nyfødt Intensiv
- Alle barn som har fått behandling for ROP følges tett opp av øyelege.
- Barn med prematuritet har økt risiko for refraksjonsfeil, skjeling og amblyopi. Derfor skal alle barn med GA < 28 uker og/eller FV < 1000 g (uavhengig av om de har hatt ROP eller ei!) til øyelegeundersøkes ved 2,5 års alder. Denne innkallingen får de fra Øyepol UNN eller øyelege ved UNN henviser dem til lokal øyelege.
- Periventrikulær leukomalasi (PVL): Barn som har fått påvist PVL har økt risiko for å utvikle cerebral synshemning (CVI = cortical visual impairment). Bør sannsynligvis følges opp mtp dette når de blir eldre. Diskuteres individuelt med øyelege.

Referanser:

- **Hellstrøm A et al. Early Weight Gain Predicts Retinopathy in Preterm Infants: New, Simple, Efficient Approach to Screening. Pediatrics 2009; 123; e638-45**
- **Stoltz SE, et al. Low energy intake during the first 4 weeks of life increases the risk for severe retinopathy of prematurity in extremely preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2016; 101:F108-F113.**
- **Fang JL, et al. Interventions To Prevent Retinopathy of Prematurity: A Meta-analysis. Pediatrics. 2016;137(4):e20153387**
- **Hellgren K et al. Visual and cerebral sequelae of very low birth weight in adolescents. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2007; 92: F259–64.**
- **Wilkinson AR et al. UK retinopathy of prematurity guideline. Early Hum Devel 2008; 84: 71–4**
- **Mintz-Hittner HA et al. Efficacy of Intravitreal Bevacizumab for Stage 3+ Retinopathy of prematurity. N Engl J Med 2011; 364: 603-15.**
- **UpToDate 2017: Retinopathy of prematurity**
- **Nyttig/informativ nettside om ROP: http://www.boostnz.info/ROP/**
- **Kvalitetshåndbok for den norske øyelegeforening 2015.**

9.13 Hørselsundersøkelser/hørselsscreening

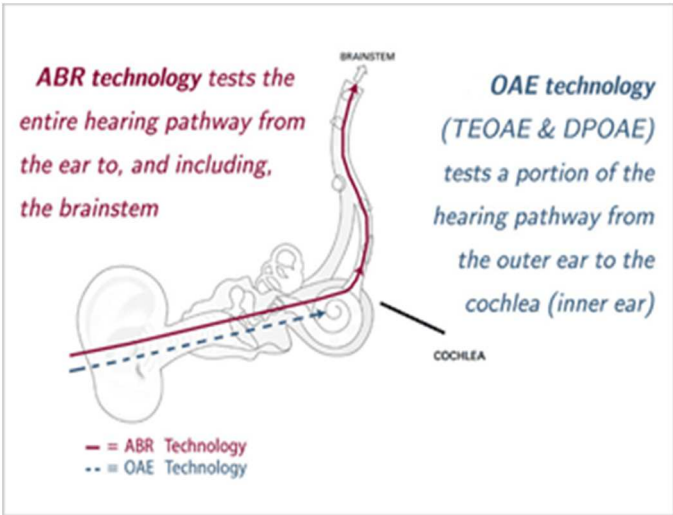
C Klingenberg, M Mørkved

Bakgrunn

Medfødt moderat til alvorlig hørseltap har en prevalens på rundt 1,3 per 1000 fødsler. Omtrent halvparten av barn med medfødt hørseltap har ingen kjente risikofaktorer. Hørselsscreening i nyfødtperioden gjør at man kan finne pasientene tidligere og derved tidlig iverksette habiliteringstiltak. **Målet er at pasienter med to-sidig hørseltap skal være diagnostisert innen 3 måneders alder og at høreapparat skal være tilpasset innen 6 måneders alder.**

Det finnes to metoder for Hørselsscreening i nyfødtperioden:

- Otoakustiske emisjoner (OAE): Påviser både konduktive hørseltap og kokleær dysfunksjon, noe som er regnet å omfatte rundt 99 % av tilfellene av medfødt døvhet eller tunghørthet. OAE kan være vanskelig å gjennomføre første levedøgn (0-24 timer) pga rester av sekret, fostervann etc. i øregangen. OAE er imidlertid teknisk enklere enn AABR, men noe høyere andel falsk positive.
- Automatisert hjernestammeaudiometri (AABR): Påviser også hørseltap på et postkokleært nivå (hørselsnerve og hjernestamme). Postkokleære skader kan ses i forbindelse med andre medfødte/ervervede cerebrale skader. AABR er teknisk mer krevende enn OAE, man må blant annet i tillegg til øreplugg feste tre elektrode på hhv. Panne, nakke og kinnben. AABR tar derfor noe lengre tid.



Sosial- og Helsedirektoratet anbefalte i 2008 hørselscreening av alle nyfødte barn, den gang primært ved bruk av OAE. I 2016 publiserte Helsedirektoratet nye faglige retningslinjer for hørselsscreening i nyfødtperioden: https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/screening-av-horsel-hos-nyfodte
Det er fortsatt anbefalt at all nyfødte barn på Barselavdelinger skal screenes med OAE.

I Hdir sine anbefalinger fra 2016 er det to momenter som er utfordrende å følge opp og der det er en viss uenighet i fagmiljøet om hvordan retningslinjene skal gjennomføres.

Hdir 2016: Nyfødte som har vært innlagt i nyfødtintensiv avdeling > 48 timer, bør utredes med automatisert hjernestammeaudiometri (AABR)

Mange av barna som er innlagt > 48 timer er imidlertid ikke høy-risiko barn for postkokleære skader/skader på cerebralt nivå. I det nyfødtmedisinske fagmiljøet i Norge er det mange som mener at man i stedet målrettet skal gjøre AABR av risikogrupper, og at de resterende barn som har vært innlagt nyfødtavdeling kan undersøkes med OAE. Inntil dette er nærmere avklart vil vi på UNN undersøke følgende risikogrupper med AABR:

- Premature < 32 uker/FV < 1500 g
- Gjennomgått hypotermibehandling eller påvist hypoksisk-iskemisk skade på cerebral MR
- Målt bilirubin verdi > 425 mikromol/L
- Gjennomgått CNS infeksjon (meningitt/encefalitt)
- Gjennomgått hjerneblødning grad III-IV, PVL eller hjerneinfarkt/slag.
- Cerebrale misdannelser inkl. hydrocefalus
- Arvelighet, auditiv nevropati i familien
- Ototoksiske medikamenter (furosemid, aminoglykosider, glykopeptidantibiotika) brukt samtidig med alvorlig nyresvikt

En utvidelse til AABR screening av **alle** nyfødte som behandles på Nyfødt Intensiv vil vurderes.

Hdir 2016: Barn som ikke passerer nyfødtscreening av hørselen, bør ta prøve (spyttprøve) for cytomegalovirus-infeksjon
Det er flere nye studier som omtaler bruk av selektiv eller universell CMV screening av nyfødte med tanke på at barn med medfødt CMV infeksjon har økt risiko for hørselsskade, og derfor bør følges opp. Se referanser 3-6. I forslaget fra Hdir 2016 er det imidlertid ikke laget noen plan for hvordan CMV-prøver skal tas (sentralisert CMV-PCR analyser fra spytt til et referanse-laboratorium?). Det er heller ikke laget en plan for om barn som ikke passerer AABR og har positiv CMV-PCR i spytt skal tilbys antiviral behandling. I en studie (ref 5) ble alle barna som fikk påvist positiv CMV-PCR i spytt og som ikke passerte AABR definert som **symptomatisk CMV infeksjon**. De barna ble inkludert i behandlingsstudien og denne viste en positiv effekt av 6 måneders peroral behandling med valganciklovir. Valgancikolovir mikstur er imidlertid et uregistrert medikament og det er ikke avklart hvordan dette i så fall refunderes. Inntil det er komme flere avklaringer rundt selektiv CMV-screening har vi avventet å innføre dette (mai 2017). En gruppe av nyfødtleger arbeider med å presisere retningslinjer for CMV-screening, når detaljer er klarlagt vil det innnføres på UNN.

Gjennomføring av OAE-testen på barsel/Nyfødt Intensiv:

- Barsel: OAE-testen gjennomføres mellom 24 og 72 timers alder, før barnet utskrives.
- Nyfødt Intensiv: OAE-testen gjennomføres siste uke før barnet utskrives.

Barnet må undersøkes i omgivelser uten støy, og barnet bør være rolig (nymatet).
Øresonden settes inn mens man har et varsomt drag i øret for å "rette ut" øregangen.
Resultatet på testen er enten "pass" (godkjent) eller "refer" (henvis/ikke godkjent).

- Ved "pass" på begge ører anses hørsel å være normal (negativt funn).
- Ved "refer" på et eller to ører gjentas OAE enten senere samme dag eller neste dag.
- Ved "refer" på et eller to ører gjøres AABR (Barselavdelingen henviser til Høresentralen, mens man på Nyfødt Intensiv gjør AABR med eget apparat på inneliggende pasienter).

Resultatet av testen dokumenteres:

- For Barselavdelingen: I Partus.
- For Nyfødt Intensiv: I eget hørselsscreeningnotat i DIPS

Barnepleier/jordmor fra Barsel som har gjort OAE-testen henviser også videre til Høresentralen jfr. ovennevnte retningslinjer. Henvisning skrives i DIPS under "Internhenvisning".
Standard tekst: Hørselscreening av nyfødt barn. Etter to tester med OAE har vi ikke påvist respons på H/V øre eller noen av ørene. Takknemlig for videre oppfølging.

Gjennomføring av AABR-testen på Nyfødt Intensiv:

AABR-testen gjennomføre hos risikogrupper (se over) og hos barn der OAE ikke er godkjent på ett eller begge ører. På samme måte som OAE må barnet må undersøkes i omgivelser uten støy, og være rolig (nymatet). Hvis man ikke får godkjent AABR målinger henvises barnet til Høresentralen.

Referanser:

1. **Elverland HH et al. Tidlig diagnose av døvhet og alvorlig hørseltap. Tidskr Nor Lægeforen, 2002; 122: 2194-7**
2. **Andersen SH et al. Universell hørselscreening av nyfødte med otoakustiske emisjoner. Tidskr Nor Lægeforen nr. 22, 2002; 122: 2187-9.**
3. **Gantt S et al. Cost-effectiveness of Universal and Targeted Newborn Screening for Congenital Cytomegalovirus Infection. JAMA Pediatr. 2016 ;170:1173-1180**
4. **Williams EJ, et al. First estimates of the potential cost and cost saving of protecting childhood hearing from damage caused by congenital CMV infection. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2015; 100:F501-6**
5. **Kimberlin D. Valganciclovir for Symptomatic Congenital CMV Disease. NEJM 2015; 372: 933-43**
6. **Rawlinson WD, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. Lancet Infect Dis. 2017 Mar 10.**

9.14 Neonatalt abstinens syndrom og antidepressiva/antipsykotika i svangerskap

C Klingenberg

Bakgrunn

Neonatalt abstinens syndrom (NAS) er et begrep som dekker de symptomer som nyfødte barn av rusmiddelbrukere kan få. Det kliniske bildet er vanligvis dominert av CNS irritabilitet/forstyrrelse, gastrointestinale forstyrrelser, respiratoriske forstyrrelser og autonome symptomer. Barna har vanligvis lavere fødselsvekt enn forventet (obs. FGR/SGA-barn!) og økt vekttap i nyfødtperioden.
NB: Andre årsaker til lignende symptomer, som f.eks asfyksi, sepsis, metabolsk sykdom, hypoglykemi, hypokalsemi, RDS o.l., må alltid utelukkes!!

Årsaker/etiologi:

- Misbruk av narkotiske stoffer, alkohol eller legemidler med misbrukspotensiale (legemidler som inneholder f.eks opioider, benzodiazepiner, barbiturater)
- Mødre som er under legemiddel-assistert rehabilitering (LAR) med metadon/buprenorfin i høye døgndoser; ofte 50-100 mg metadon og 8-16 mg buprenorfin. NB bruk av buprenorfin er i noen studier assosiert med lavere forekomst og kortere varighet av NAS-symptomer enn bruk av metadon. Buprenorfin brukes også i økende grad sammen med nalokson.
- Konvensjonell bruk av legemidler som påvirker hjernen (obs. antidepressiva/antipsykotika), omtales nærmere i eget avsnitt.

Kjente stoffer som kan gi NAS: Opioider og benzodiazepiner (brukes begge mye), og barbiturater (brukes lite).

Man har ikke funnet et klart definert NAS ved intrauterin eksponering for sentralstimulerende stoffer (kokain, PCP/PCP-lignende stoffer som ketamin, amfetamin og amfetaminlignende stoffer som ecstasy). De symptomer man ser hos noen nyfødte (ofte første 2-3. levedøgn) kan snarere være uttrykk for en direkte effekt av sentralstimulerende medikamenter enn abstinens. Det synes dog som om kombinasjon av kokain+opioider kan forsterke symptomer på NAS.
Tilsvarende er det mulig at symptomer man kan se hos barn eksponert for antidepressiva i gruppen selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) snarere kan skyldes en hyperserotinerg tilstand enn direkte abstinens. Dog kan symptomene ligne på dem man kan se ved NAS og i noen tilfeller kan de skyldes abstinens. Intrauterin eksponering for cannabis synes ikke å gi NAS, men kan ha uheldig innvirkning på senere adferd og nevropsykologisk utvikling.

Årsaken til symptomene ved NAS: I den perioden barnet må venne seg til fravær av det rusmiddel som ble tilført intrauterint oppstår en såkalt **CNS hyperarousal** hos barnet. Symptomene kan variere noe med hvilket rusmiddel som er inntatt, men noen misbrukere inntar flere rusmidler samtidig.

I det videre del av avsnittet vil en først omtale NAS (primært utløst av opioider) deretter kort omtale andre medikamenter som kan påvirke foster/nyfødte (oftere i mildere grad).

NEONATALT ABSTINENSSYNDROM

Symptomer/klinikk ved NAS (primært utløst av opioid-abstinens)

CNS irritabilitet/forstyrrelser
- Høyfrekvent og eller langvarig skriking
- Forstyrret søvn (korte intervaller med søvn mellom måltidene)
- Sitringer/skjelvinger
- Økt muskeltonus
- Hudirritasjon pga. gnissing (spes. knær/albuer)
- Myoklonier og evt. kramper
- Lyd- og lysskyhet
- Økt Moro refleks

Gastrointestinal forstyrrelser
- Økt suging, men dårlig koordinasjon fører til nedsatt matinntak
- Økt gulping/brekninger, evt. oppkast
- Hyppige løse/vandige avføringer

Respiratoriske forstyrrelser og autonome symptomer
- Økt respirasjonsfrekvens, evt. nesevingespill og inndragninger (DD: RDS)
- Nesetetthet
- Nysing (> 3-4 ganger av gangen)
- Gjesping (> 3-4 ganger av gangen)
- Svetting
- Feber
- Marmorert hud

Start og varighet av symptomer

Symptomer starter vanligvis i løpet av første 24-48 levetimer, men kan komme først etter flere (opptil 5-10) dager, avhengig av hvilke(t) stoff(er) som er inntatt, tidspunktet for siste inntak og stoffenes farmakokinetikk. Varigheten av symptomene kan være opptil 6 mnd. ("forsinket abstinens syndrom"/rusrelatert funksjonsforstyrrelse).

Eksempel på start og varighet av symptomer for enkelte stoffer.

STOFF	START	TOPP	VARIGHET	ALVORLIGHETSGRAD
Heroin	0-3. levedag	3.-7. døgn	2-4 uker	Mild → moderat
Metadon	0-5. levedag	7.-10.døgn	2-4 mnd.	Mild → alvorlig
Buprenorfin	0-3. levedag	3.-7. døgn	2-4 uker	Mild → alvorlig
Kodein	0-1. levedag	2.-4. døgn	1-3 uker	Mild → moderat
Benzodiazepiner	0-12. levedag		2-8 uker	Mild → moderat
Barbiturater	1-14. levedag		4-6 mnd	Moderat → alvorlig
Kokain**	0-3. levedag	3.-5. døgn	2-8 uker	Mild → moderat
PCP/ketamin**	0-2. levedag	5.-7. døgn	2-6 mnd	Moderat → alvorlig
Amfetamin**	0-3. levedag	3.-5. døgn	2-8 uker	Mild → moderat

*Ved alkoholmisbruk kan barnet også få føtalt alkoholsyndrom (FAS).
** Symptomer skyldes trolig heller direkte effekt av disse stoffene enn abstinens

Diagnostikk/utredning

Ved mistanke om NAS, nøyaktig anamnese på rusmiddelbruk under svangerskapet.

Vanlig klinisk status:

- Evt. symptomer på NAS? Bruk scoringsskjema!
- Barnet overflyttes fra barsel/føden til Nyfødt intensiv kun ved symptomer eller hvis det er stor mistanke om at barnet kan utvikle NAS.

Aktuelle blodprøver:

Ved innkomst hb, hvite, tr.cyt, CRP, glukose, SBS med inoisert Ca (evt. Na og K).
Senere kontroll av prøver på indikasjon. Ta evt. også ASAT, ALAT, kreatinin.
NB. Stoffmisbrukere kan være hepatitt B og C positive + evt. HIV positive. Sjekk mors journal nøye, få evt. tatt serologi av mor (dette bør ordnes på føden/barsel).

Rusmiddelanalyser:

Rusmiddelanalyser hos nyfødte barn gjøres i urin. Urinprøve bør generelt taes så tidlig som mulig etter fødsel ved mistanke om NAS. Urinprøver vil sjelden slå ut positivt hos barnet hvis mor ikke har inntatt rusmidler de siste 2-5 dager før fødselen. Negativt prøvesvar utelukker derfor naturligvis ikke et evt. maternelt rusmiddelmisbruk under svangerskapet.
PS. Prøver av mekonium ville kunne reflektere et lengre "bruksvindu" enn urinprøvene, men er ikke tilgjengelig (analytisk teknikk ikke etablert) på UNN.

Rusmiddelanalyser i diagnostisk hensikt (medisinske prøver) analyseres ved Klinisk farmakologisk avdeling. Mor skal informeres om prøvetakingen, og at denne skjer i diagnostisk hensikt jamfør rundskriv fra HDir (se referanse). Mor kan ikke motsette seg prøver tatt i diagnostisk hensikt. Prøvesvar på rusmiddelanalyser fra Klinisk farmakologisk avdeling kan ikke alene danne grunnlag for iverksettelse av alvorlige sanksjoner mot mor (f.eks omsorgsovertakelse). Mor må da gi et informert samtykke til prøvetaking, prøven må taes i henhold til Divisjon for rettstoksikologi og rusmiddelforskning, Nasjonalt folkehelseinstitutt sine anbefalinger (prøvekit og rekvisisjoner). Det siste er imidlertid neste aldri aktuelt da det ikke er prøvesvar alene som er avgjørende i en omsorgssituasjon.

Andre undersøkelser:

Evt. EEG (ved kramper/uttalt CNS irritabilitet) og UL caput.

Behandling/oppfølging

NB. Barnet skal ikke ha nalokson rett etter fødsel! Den nyfødte er under svangerskapet tilvendt opioider og har opparbeidet toleranse. Hvis den nyfødte gis nalokson, kan det utløse svært voldsomme og smertefulle abstinenser. Den nyfødtes respirasjon må sikres på annen måte.
Hvis mor har vært i LAR bør innleggelsen av den nyfødte vare minimum syv døgn slik at man kan være sikker på at behandlingskrevende NAS oppdages, og slik at nødvendig samarbeid med og rundt familien kan etableres. Utskrivning etter syv døgn vil kun være aktuelt der barnet ikke behandles medikamentelt for NAS.

A. Ikke medikamentell behandling:

- Barnet svøpes godt inn. Ro, dempet belysning, lite stimuli/sanseinntrykk.
- Hyppige måltider (7-8/døgnet), evt. tilsette ekstra kalorier. Gi barnet smokk.
- Amming: Hvis mor er HIV-negativ og det ikke er pågående aktiv rusmisbruk vil mødre vanligvis kunne amme. Mødre som gjennomfører legemidddelassistert rehabilitering (LAR) med metadon/buprenorfin anbefales å amme hvis ikke det foreligger andre kontraindikasjoner. Ellers individuell vurdering. Sjekk i Norsk Legemiddelhåndbok under kapittel "Amming og legemidler" og/eller spesiallitteratur/RELIS. Felleskatalogen kan ikke benyttes da den fraråder nærmest alle medikamenter under amming uten at det er tatt hensyn til evt behov/grada av fare.

B. Medikamentell behandling:
Ved betydelig symptomer jfr. Scoringsskjema. Trappes opp under nøye overvåking med dokumentasjon av symptomer på scoringsskjema. Vi bruker primært to medikamenter:

Første valg ved abstinens for opioider (kan og brukes ved annen abstinens): Morfin mikstur
Be apoteket lage morfin mikstur 0,5 mg/ml. Oramorph® 2 mg/ml kan også benyttes, men ved lave doser under nedtapping kan det bli vanskelig å dosere.
Dosering: Start med 0,07 mg/kg x 6. Hvis ikke tilfredsstillende kontroll av symptomer trappes dosen opp til 0,1 mg/kg x 6. Evt. viderer opptrapping til 0,15-0,20 mg/kg x 6 (Hvis ikke kontroll av symptomer med en døgndose på 1,2 mg/kg/døgn vurderes tilleggsbehandling med fenobarbital).
Når barnet har vært stabil i 2 døgn startes nedtrapping med 10 % dosereduksjon (av maks dosen morfin) hvert 3. døgn. Nedtrapping kan ta 1-6 uker. Morfin seponeres når dosen er 0,15 mg/kg/døgn.
NB barnet skal overvåkes tett de første dagene under morfinbehandling inkl. apnemonitorering.
Overdosering kan medføre tretthet, overfladisk respirasjon, utspilt buk og forstoppelse.

Førstevalg ved abstinens for alle ikke-opioider: Fenobarbital (mikstur 5 mg/ml)
- Ladningsdose: 10-15 mg/kg fordelt på 2 doser per os (evt. i.v)
- Vedlikeholdsdose: 3-8 mg/kg/døgn.

Ved kontroll av symptomer kan fenobarbital trappes ned med ca 10 % (av maks dosen) per døgn.
Fenobarbital demper CNS irritabilitet/virker mot kramper, men har liten effekt på GIT-symptomer.

"Forsinket abstinens syndrom"/rusrelatert funksjonsforstyrrelse: Lett irritabilitet, søvnforstyrrelse og tremor kan prege barn i lengre tid. Dette er ikke indikasjon for langvarig behandling.

C. Annen oppfølging:
Mor skal behandles med respekt og man må vise hensyn overfor sårbare foreldre. Mor/foreldrene skal inkluderes og informeres om utredning og tiltak. Det bør alltid være en tverrfaglig diskusjon med involvert personell (f.eks helsesøster, jordmor, sykepleier, barnepleier, sosionom og lege) som kjenner mor/foreldrene til barnet. Svært viktig med anamnestiske opplysninger om svangerskapskontroll/ oppfølging, evt. jevnlig levering av urinprøver osv. Bekymringsmelding til barnevernet bør alltid sendes tidlig hvis det har vært rusmisbruk under svangerskap eller hvis man er i tvil om mor/ foreldrene kan ha omsorg for barnet. Se ellers Nasjonal retningslinje for gravide i legemiddelassistert rehabilitering (LAR) og oppfølging av familiene frem til barnet når skolealder.

Referanser:

- **Prosedyrer for rusmiddeltesting. Helsedirektoratet. 11/2014. ISBN-nr. 978-82-8081-335-0.**
- **Castberg I et al. Prøvetaking ved rusmiddeltesting i urin. Tidsskr Nor Laegeforen 2005; 125: 293-4.**
- **Kuschel C. Managing drug withdrawl in the newborn infant. Sem Fet Neonat Med 2007; 12: 127-33**
- **Hudak ML et al. (AAP) Neonatal Drug Withdrawal. Pediatrics 2012; 129: e540-60**
- **Backes CH et al. Neonatal abstinence syndrome: transitioning methadone-treated infants from an inpatient to an outpatient setting. J Perinatol. 2012; 32: 425-30.**
- **Jones H et al. Neonatal abstinence syndrome after methadone or buprenorphine exposure. N Engl J Med 2010; 363: 2320–2331.**
- **Nasjonal retningslinje for gravide i legemiddelassistert rehabilitering (LAR) og oppfølging av familiene frem til barnet når skolealder. Helsedirektoratet 2011. ISBN 978-82-8081-221-6**
- **Kraft WK et al. Neonatal abstinence syndrome: Pharmacologic strategies for the mother and infant. Semin Perinatol. 2016;40:203-12**

ANDRE MEDIKAMENTER SOM KAN PÅVIRKE FOSTER OG DET NYFØDTE BARN (PRIMÆRT ANTIDEPRESSIVA OG ANTIPSYKOTIKA)

Antidepressiva

Selektive serotonin-reopptakshemmere (SSRI) er den mest brukte medikamentgruppen av antidepressiva, også hos gravide. I Norge bruker ca 2% av alle gravide antidepressiva i løpet av svangerskapet. SSRI synes å være relativt trygt å bruke i svangerskapet. Det er sett en svak sammenheng mellom bruk av paroksetin (Seroxat®) og hjertefeil, men ingen andre sammenhenger mellom SSRI og føtale malformasjoner. Hvis mor har brukt SSRI-medikamenter i siste trimester svangerskapet vil imidlertid opptil 20-30% av de nyfødte barna få symptomer i form av:

- Skjelvinger, irritabilitet, økt muskeltonus, økt skriking, søvnforstyrrelse, rask pust
- Sjeldnere slapphet og kramper

Symptomer oppstår vanligvis ila de første 48 timer etter fødsel og går spontant over. Det er usikkert om det er abstinens eller direkte SSRI-toksisitet/effekt. Symptomene kan minne om de man ser ved NAS, men er oftest mye mildere enn ved NAS etter opioider. Det er rapportert en marginalt økt risiko for pulmonal hypertensjon (PPHN) i epidemiologiske studier, men av usikker klinisk betydning.

Hvis en kvinne bruker et SSRI i svangerskapet og er "velkontrollert" vil man *vanligvis* ikke anbefale å bytte SSRI eller trappe ned, pga fare for tilbakefall av depresjon. Dette gjelder kanskje spesielt etter fødsel når det er økt fare for post-partum depresjon.

Anbefalinger om oppfølging av barnet og amming:

- En kvinne som bruker antidepressiva skal følges opp under svangerskapet av lege og jordmor.
- Kvinnen kan føde på sykehus uten barneavdeling, men barnet skal observeres i minst 48 timer på barselavdeling etter fødsel (evt. symptomer ses de første 2 døgn og er vanligvis milde). Pulsoksymetriscreening gjennomføres etter rutine ved 4-6 timers alder.
- Ved evt uttalte NAS-lignende symptomer kontaktes barnelege.
- **Kvinnen kan vanligvis amme.** Blant SSRI er sertralin (Zoloft®) et et gunstig valg da det i liten grad går over i morsmelk og gir ikke-detekterbare konsentrasjoner i barnets plasma. Andre SSRI går over i brystmelk i noe større grad. Overgangen til brystmelk er størst for fluoksetin (Fontex®) som har lang halveringstid og er eneste SSRI som det entydig frarådes at brukes under amming.

Antipsykotika

Selv om mange kvinner som bruker antipsykotika planlegger eller blir spontant gravide er det ingen antispykotika som er godkjent for bruk under svangerskap. Dette er dilemma for de som behandler kvinnen; man må balansere risko for kvinnens (mentale) helse med risiko for det ufødte barnet. Noen typer medikamenter (valproat og litium) er teratogene og bør/skal unngås brukt under graviditet. Bivirkninger av andre antipsykotika på foster og det nyfødte barnet er i mindre grad kjent.

Referanser:

- **Nordeng H, Jettestad M. Veileder i Fødselshjelp 2014. Kapittel 30: Depresjoner i svangerskapet og ammeperioden. Norsk gyenkologisk forening. http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-gynekologisk-forening/Veiledere/Veileder-i-fodselshjelp-2014/**
- **Koren G, Nordeng H. Antidepressant use during pregnancy: the benefit-risk ratio. Am J Obstet Gynecol 2012; 207: 157-63.**
- **Nordeng H et al. Pregnancy outcome after exposure to antidepressants and the role of maternal depression: results from the NMCC Study. J Clin Psychopharmacol. 2012; 32: 186-94.**
- **Petersen I, et al. Risks and benefits of psychotropic medication in pregnancy: cohort studies based on UK electronic primary care health records. Health Technol Assess. 2016; 20: 1-176**
- **Tran H, Robb AS. SSRI use during pregnancy. Semin Perinatol 2015; 39: 545-7**
- **Sie SD et al. Maternal use of SSRIs, SNRIs and NaSSAs: practical recommendations during pregnancy and lactation. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2012; 97: F472–6**
- **Huybrechts KF. Antidepressant use late in pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. JAMA. 2015; 313: 2142-51.**

Scoringsskjema ved NAS

Neonatalt Abstinens Syndrom Scoringsskjema
Nyfødt Intensiv UNN

Navn og fødselsdato pasient: _____

		Dato/kl											
		Signatur											
System	"Item"	Tegn og symptomer	Score										
CNS	1	Høyfrekvent skrik Vedvarende høyfrekvent skrik	2 3										
	2	Sover < 3 timer etter måltid Sover < 2 timer etter måltid Sover < 1 time etter måltid	1 2 3										
	3	Hyperaktiv Moro refleks Markert hyperaktiv Moro refleks	2 3										
	4	Mild tremor – når forstyrret Moderat-alvorlig tremor – når forstyrret	1 2										
	5	Mild tremor - uforstyrret Moderat-alvorlig tremor - uforstyrret	3 4										
	6	Økt muskeltonus	2										
	7	Hud irritasjon/ekskoriasjon (gnisninger)	1										
	8	Myoklone rykninger	3										
	9	Generaliserte kramper	5										
Metabolsk Vasomotorikk Respirasjon	10	Svetting	1										
	11	Feber (38 - 38,3 °C) Feber (≥ 38,4 °C)	1 2										
	12	Gjentatte gjesp (> 3-4 i serie)	1										
	13	Marmorering	1										
	14	Tett nese	1										
	15	Gjentatte nys (>3-4 i serie)	1										
	16	Nesevingespill	2										
	17	Resp. frekvens > 60/min Resp. frekvens > 60/min + inndragninger	1 2										
Mage-tarm	18	Intens suging	1										
	19	Dårlig til å spise	2										
	20	Gulping Sprutbrekninger	2 3										
	21	Løs avføring Vanntynn avføring	2 3										
		Total score											
		Medisinering											

Hvis ingen symptomer/tegn settes verdien 0. Medisinering vurderes ved 3 påfølgende score ≥8 eller ved 2 påfølgende score ≥ 12.

Veileder til Neonatalt Abstinens Syndrom Scoringsskjema

Scoringsskjemaet er et "modifisert Finnegan skjema" utarbeidet på bakgrunn av referansene angitt. Barnet scores minimum 3 ganger i døgnet. Dette skal gjøres av personalet (helst to), og ikke av foreldrene. Foreldrene kan gjerne være med i scoringen, men den skal utføres av personalet. Barnet observeres i avdelingen mellom to stell og scores før neste måltid.

Høyfrekvent skrik: Høyt, iltert skrik

Vedvarende høyfrekvent skrik: Vedvarende høyt, iltert skrik. Utrøstelig. Vedvarende skrik på grunn av sult gir ikke skår.

Søvn: Lengden på "kvalitetssøvn" etter siste mat. Hyppige oppvåkninger mellom måltider gir høyere score.

Tremor: Alt fra små sitringer til alvorlige kramper. Det skilles på om tremor blir utløst av forstyrrelser eller om de er der konstant.

Hud irritasjon: Barnet ligger og beveger seg i sengen. Får irritasjoner i huden (ofte knær, albuer og ev hofter) på grunn av gnisninger mot underlaget. Spesifiser i notat/rapport hvor gnisningene er lokalisert.

Muskeltonus: Har barnet økt muskeltonus? Bøy og strekk i armer og bein for å kjenne på tonus. Myoklone rykninger er korte, ufrivillige rykninger av en muskel eller muskelgruppe. Generaliserte kramper skal alltid behandles medikamentelt.

Svetting: Kaldsvett, klamt barn.

Feber: Barnet har feber til tross for at infeksjon er utelukket og at barnet ikke er for godt innpakket.

Gjesping/nysing: Barnet gjesper og/eller nyser i serier på flere enn 3-4 ganger.

Respirasjon: Tell respirasjon og se på respirasjonsarbeidet. Strever barnet? Har det nesevingespill eller virker nesen tett uten sekret?

Marmorering: Marmorert i huden uten at det er en reaksjon på ytre stimuli.

Mage/tarm: Barnet er intens sugelysten utenom sult. Tiltross for stor sugelyst er barnet dårlig til å ta til seg mat. Kan gulpe mer enn vanlig og ha sprutbrekninger. Avføringen er løs og hyppig. Kan være av "eksplosiv" art.

- **Kuschel C. Managing drug withdrawl in the newborn infant. Sem Fet Neonat Med 2007; 12: 127-33.**
- **Hudak ML et al. Neonatal Drug Withdrawal. Pediatrics 2012; 129: e540-60.**
- **Finnegan LP et al. Neonatal abstinence syndrome: assessment and management. Addict Dis 1975; 2: 141–158.**

9.15 Påført hodeskade (”Inflicted head injury”, “Abusive head injury”)

Se Akuttveileder i pediatri, 3 utgave 2013-15

9.16 Plutselig uventet død 0 – 3 år inkl. krybbedød (SIDS)

Se Akuttveileder i pediatri, 3 utgave 2013-15

9.17 ALTE (apparent life threatening event)/livløshetsanfall/BRUE

Begrepet ALTE er nå foreslått erstattet av et nytt begrep/akronym: «Brief Resolved Unexplained Events - BRUE».

Et forslag til kliniske retningslinjer for BRUE ble publisert av AAP i 2016:

- **Tieder JS, Bonkowsky JL, Etzel RA, et al. Brief Resolved Unexplained Events (Formerly Apparent Life-Threatening Events) and Evaluation of Lower-Risk Infants. Pediatrics. 2016;137(5):e20160590**

Se figur neste side med forslag til kriterier for diagnose, risikoklassifikasjon og håndtering av pasienter med antatt BRUE, fra denne artikkelen. Figuren kan være utgangspunkt for utredning/håndtering av pasienter som legges inn etter slike hendelser. All utredning og oppfølging skal imidlertid diskuteres med overlege.

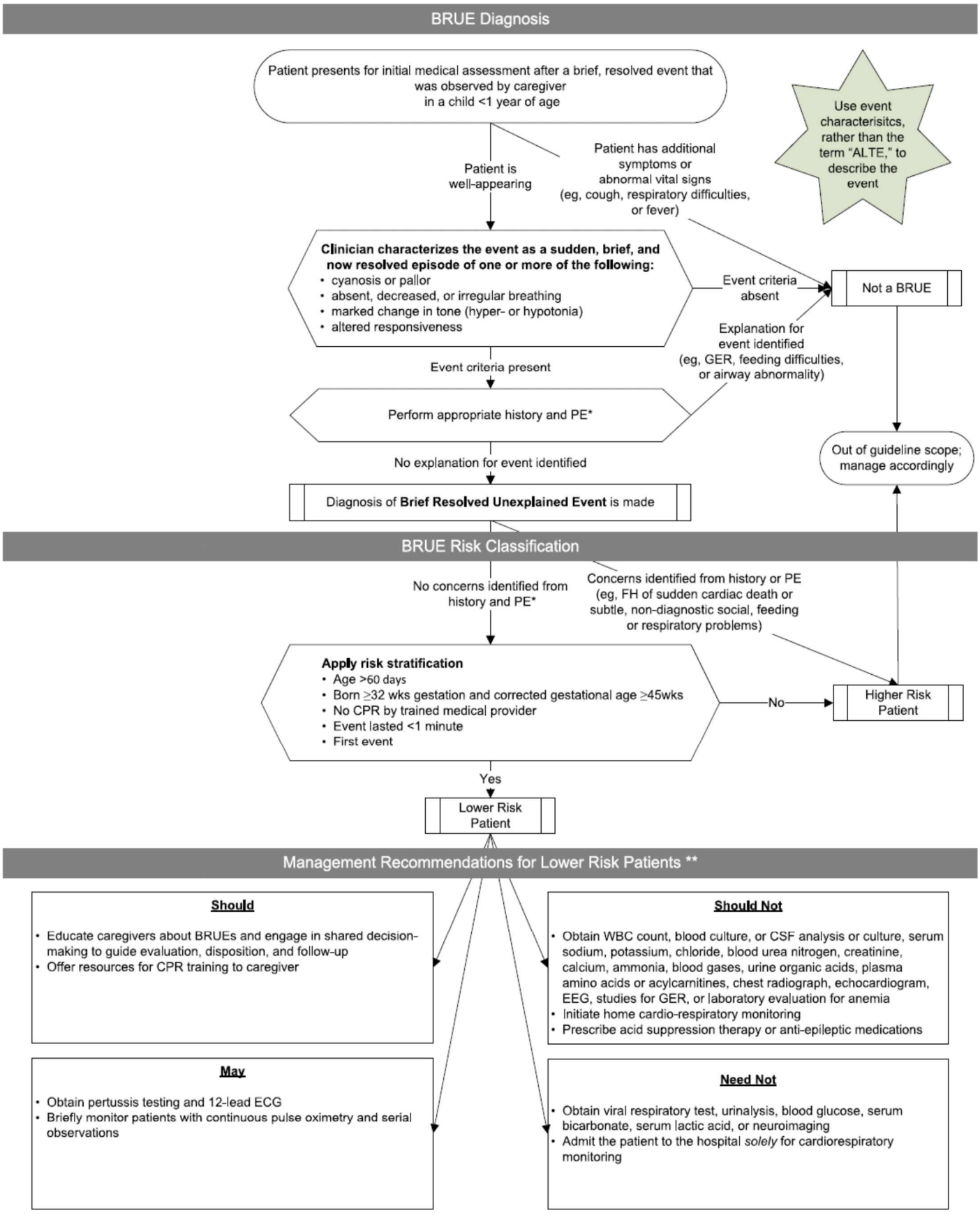


FIGURE 1

Diagnosis, risk classification, and recommended management of a BRUE. *See Tables 3 and 4 for the determination of an appropriate and negative FH and PE. **See Fig 2 for the AAP method for rating of evidence and recommendations. CSF, cerebrospinal fluid; FH, family history; PE, physical examination; WBC, white blood cell.

10 GLUKOSE, ELEKTROLYTTER OG METABOLSK SYKDOM

10.1 NEONATAL HYPOGLYKEMI 238
10.2 NEONATAL HYPERGLYKEMI/TRANSIENT DIABETES MELLITUS 241
10.3 NEONATAL HYPOKALSEMI 243
10.4 NEONATAL HYPERKALSEMI 245
10.5 NEONATAL HYPERKALEMI 246
10.6 METABOLSK SYKDOM MED DEBUT I NYFØDTPERIODEN 248
10.7 HYPERAMMONEMI/UREASYKLUSDEFEKTER 254

10.1 Neonatal hypoglykemi

C Klingenberg, A Leknessund

Her omtales:
1. **Hypoglykemi i de første levedøgn (0 - 48 timer): Vanligst og oftest forbigående**
2. **Langvarig/resistent hypoglykemi (> 48-72 timer): Sjelden og må utredes**

Noen få barn i gruppe 1 vil etter hvert kunne ende opp i gruppe 2.

HYPOGLYKEMI I DE FØRSTE LEVEDØGN (0-48 TIMER)

Bakgrunn

"The definition of clinically significant hypoglycemia remains one of the most confused and contentious issues in contemporary neonatology" (Cornblath M, Pediatrics 2000).

- Blodsukkeret (BS) synker etter fødselen og er vanligvis på det laveste ca 2 timer etter fødsel. Hos friske fullbårne nyfødte er BS i første levedøgn vanligvis > 1,7 mmol/l og deretter fra andre levedøgn > 2,5 mmol/l. Årsaken til lave verdier første 1-2 levedøgn er muligens en «transitional» hyperinsulinisme med samtidig lave nivåer av ketonlegemer.
- Symptomatiske langvarig episoder med BS < 1,1 mmol/l er assosiert med dårlig prognose. Gjentatte/langvarige episoder med lavt BS er trolig verre enn en enkeltepisode med svært lavt BS.
- Det er ellers betydelig sprik i litteraturen om BS < 1,6-2,6 mmol/l kan påvirke senere utvikling.
- Pasienter i risikogrupper (se under) og med alvorlig underliggende sykdom kan utvikle alvorlig hypoglykemi, men den underliggende sykdommen/tilstanden kan også bidra til dårligere prognose på lenger sikt.

Risikogrupper
Liten for tiden (SGA), stor for tiden (LGA), premature, diabetes matris, erytroblastose/hemolytisk anemi, polycytemi, asfyksi, "sykt barn" (infeksjon, resp. distress o.l.), betastimulering (terbutalin), hyperinsulinisme (f.eks Beckwith-Wiedemanns syndrom), metabolsk sykdom, panhypopituiarisme.

Glukosebehov:
- Basalbehov: Vanlig 5-7 mg/kg/min=300-420 mg/kg/time = **ca 3-4 ml/kg/t av glukose 100 mg/ml**.
- Ved asfyksi kan glukosebehovet kortvarig øke opp til 9-15 mg/kg/min = 540-900 mg/kg/time.

Symptomer/klinikk på hypoglykemi og tidspunkt for debut

Symptomer/klinikk: Uspesifikke! Ofte asymptomatisk! Ellers symptomer som irritabilitet, sitringer, kramper, hypotoni, apne, cyanoseanfall og hypotermi.
Debut: Ved hyperinsulinisme (LGA og barn av diabetiske mødre) oppstår oftest hypoglykemi innen første 6-12 levetimer, ofte svært tidlig. Man ser også ofte tidlig debut av hypoglykemi hos premature. Hos veksthemmede barn kan hypoglykemien debutere sent (etter opptil 48 timer) og være langtrukken.

Profylakse og screening/diagnostikk

Profylakse mot hypoglykemi:
Tidlig ernæring med melk (morsmelk, bankmelk) for risikobarn.
I.v. glukose hos barn innlagt Nyfødt Intensiv hvis enteral ernæring ikke kan startes. Evt. tidlig parenteral ernæring hvis indisert, se kap. 14.10. Barn som tilhører risikogrupper skal alltid ha fått mat innen 1 time etter fødsel og skal få målt blodsukker 30-60 min etterpå.

BS-screening av barn i risikogrupper på føde/barsel (se kap. 20.5)
Det er egne prosedyrer på føde/barsel, se kap. 20.5. Alle barn i risikogruppene skal ha første måltid senest innen 1 time etter fødsel og første BS-kontroll før 2 timers alder (etter et måltid).

- Ved BS < 1,4 mmol/l, uansett symptomer: Alltid innleggelse Nyfødt Intensiv (NI).
- Ved første BS (innen 4 timers alder) 1,4-2,0 mmol/l, men asymptomatisk. Gi et nytt måltid. Kontroll BS etter 1-2 timer. Dersom BS etter 4 t fortsatt er < 2,0 mmol/l skal barnet innlegges NI.
- Nyfødte med symptomatisk hypoglykemi innlegges NI ved BS < 2,0 mmol/l (ved verdier > 2,0 mmol/l kan man forsøke med hyppig mat på barsel, men symptomer bør trolig uansett utredes).

BS-screening av barn i risikogrupper på NI:
BS bør tas innen 2 timer etter fødsel (ofte i forbindelse med første blodgass). Deretter vil man første 1-2 levedøgn kontrollere BS 3-6 ganger/døgnet avhengig av BS-verdier. I praksis ber vi om at det tas BS ca 1-2 ganger per sykepleiervakt. Senere tas BS ved behov og 1-2 timer etter endret rate på glukoseinfusjon (spesielt ved labile BS-verdier). Evt. hyppigere ved uttalt hypoglykemi eller hvis spesielt høy risiko (obs alvorlig fødselsasfyksi der vi tilstreber BS 2,5-5 mmol/l).

Behandling

Vi har valgt følgende operasjonelle definisjoner på hypoglykemi mtp behandling, jfr. AAP guidelines.

0-4 levetimer: < 1,4 mmol/l

- "Alltid" iv behandling (hvis BS er så lavt på tross av at barnet har fått et måltid)

4-24 levetimer: < 2,0 mmol/l

- Nytt måltid, hvis > 1,5 mmol/l og ingen symptomer.
- Hvis det på tross av mat er vedvarende BS-verdier < 2,0 mmol/l startes i.v behandling.
- Ved BS < 2,0 mmol/l og hypoglykemisymptomer + alltid ved BS < 1,5 mmol/l skal barnet ha iv behandling

24-48 levetimer: < 2,6 mmol/l

- Gi iv behandling hvis hyppig mat og forsterkning ikke stabiliserer BS.

IV glukose behandling ved hypoglykemi:

- Ved symptomer eller BS < 1,4-1,5 mmol/l: **Gi minibolus glukose 100 mg/ml, 2 ml/kg over 5 min**, deretter vedlikeholdsinfusjon.
- **Vedlikeholdsinfusjon: glukose 100 mg/ml, rate 4 ml/kg/t.**
- Hvis fortsatt hypoglykemi på tross av vedlikeholdsinfusjon (samt helst også enteral ernæring) så økes glukosekonsentrasjonen til 150-200 mg/ml, ved bruk av slike mere konsentrerte glukose løsninger bør man vurdere sentral tilgang (NVK) påga hypertone løsninger.
- Gi ny minibolus ved BS < 1,4-1,5 mmol/l.
- NB! Ved i.v glukosebehandling av hypoglykemi må man påse at infusjonen går kontinuerlig med den glukosekonsentrasjonen som er bestemt. Hvis dryppet går ut, må det startes igjen umiddelbart pga fare for relativ hyperinsulinisme. **Infusjonen trappes ned langsomt samtidig som man øker den enterale ernæringen.**

Behandlingsmål: Holde bl.s > 2,6 og < 4,5 mmol/l. Fortsette med enteral ernæring og raskest mulig overgang til kun enteral ernæring!

Enteral ernæringsbehandling ved hypoglykemi:

- Gi måltider x 12 og øk opp maten i forhold til hva barnet tolererer.
- Når barnet har begynt å fordøye bra kan man forsterke melken ved å tilsette Resource Energipulver (glukosepolymer) 2-4 g/100 ml melk.

LANGVARIG HYPOGLYKEMI (> 48-72 TIMER)

Indikasjon for utredning:
Protrahert hypoglykemi (> 48-72 timer) eller behandlingsrefraktær hypoglykemi (vurderes alltid hvis vedvarende behov for glukoseinfusjon > 12 mg/kg/min = > 7,2 ml/kg/t av glukose 100 mg/ml).
Omfang av utredning avhenger av klinikk og kjente risikofaktorer.

Utredningen må individualiseres. Den kan omfatte f.eks:

- Simultan glukose og insulin måling (evt. også glukagon) i blod. Ved alvorlig hypoglykemi skal insulinverdien være svært lav/ikke målbar med mindre det er forårsaket av hyperinsulinisme.
- Urin stix: Ketoner?
- Frie fettsyrer (FFA) / betahydroksybutyrat (ketoner) ved hypoglykemi.
- Metabolsk screening (aminosyrer og organiske syrer i urin).
- Anion-gap (fra blodgass).
- Laktat og pyruvat.
- Amoniakk.
- Alanin i blod.
- "Binyreutredning" med kortisol.
- Hypopituitarisme? (bestill også UL av hjernen med tanke på mulige midltlinjedefekter)
- Kongenitt infeksjon?
- Evt. glukagonbelastning.
- Evt. leverbiopsi med tanke på glykogenose. Se avsnitt om metabolske sykdommer.

Diagnostiske tips ved protrahert hypoglykemi

	Glukose	Insulin	Beta-hydroksybutyrat	FFA
Ketotisk hypoglykemi	↓	↓	↑	↑
Fettsyre oksydasjonsdefekt	↓	↓	↓	↑
Hyperinsulinisme	↓	↑	↓	↓

Vedr. hyperinsulinisme
Utredning skal skille mellom defekt i Kalium-kanal versus defekt intracellulært og diffus versus fokal type. Dette er en komplisert oppgave, og følgende fremgangsmåte kan benyttes:

- Etabler diagnosen hyperinsulinisme – se tabell (viktigst: Høye insulinverdier målt samtidig med lave BS verdier)
- Start med diazoxid (vil virke ved intracellulære defekter). Manglende respons indikerer defekt i kaliumkanal (SUR1/Kir 6.2 mutasjon). Gi evt. også glukagon eller sandostatin

Det anbefales kontakt med Haukeland (prof. Pål Njølstad) som har spesialkompetanse på området.
Genetiske analyser og PET-scan (skille diffus og fokal type) kan bli aktuelt. Evt. kirurgi.

Ved langvarig/resistent hypoglykemi vurdereres medikamentell behandling

- **Glukagon:** Mest aktuelt og er effektivt hvis substrattilførselen er adekvat. Særlig effektivt hos veksthemmede nyfødte. Gis enten som intermitterende injeksjoner på 0,1-0,2 mg/kg i.v eller i.m eller helst som infusjon i dosering 5-20 mikrogram/kg/time (dosen justereres til ønsket BS-nivå).
- **Hydrokortison** i.v.: 10 mg/kg/24 t fordelt på 3-4 doser kan også brukes. Anbefales primært ved påvist binyrebarksvikt eller hypopituitarisme (f.eks mistanke om septo-optisk dysplasi).
- **Diazoxid** (Proglycem®): 5-10 mg/kg fordelt på 2-3 doser (kun på helt spesielle indikasjoner ved hyperinsulinisme). NB! Obs væskeretensjon, evt tillegg av hydroklortiazid.
- **Sandostatin**: Undertrykker insulin utskillelsen og kan være aktuelt ved hyperinsulinisme (spesielle situasjoner).

Uansett forsøkes snarest mulig overgang til **peroral/enteral**, evt. kontinuerlig sondeernæring, men varsomhet og langsom opptrapping på sonde hos barn som har betydelig risiko for NEC (dysmature < 2,5 percentilen og små premature). Melken kan etter noen dager tilsettes Duocal® 2,5 g/100 ml eller Resource Energipulver® 2-4 g/100 ml.

NB Et barn som har vært behandlet for langvarig hypoglykemi (> 48-72 timers alder) bør ikke utskrives før man er sikker på at barnet kan holde normalt blodsukker på vanlige måltider. Normalt BS etter 48-72 timers alder anses å være > 3,0 mmol/l.

Referanser:

- **Committee on Fetus and Newborn (AAP), Adamkin DH. Postnatal Glucose Homeostasis in Late-Preterm and Term Infants. Pediatrics 2011;127;575**
- **Rozance PJ, et al. Describing hypoglycemia - Definition or operational threshold? Early Human Development 2010; 86: 275–280**
- **Stanley CA et al. Re-Evaluating "Transitional Neonatal Hypoglycemia": Mechanism and Implications for Management. J Pediatr 2015; 166: 1520-5**
- **Thornton PS, et al. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for evaluation and management of persistent hypoglycemia in neonates, infants, and children. J Pediatr 2015; 238–245**
- **Tin W et al. 15 year follow-up of recurrent "hypoglycemia": in preterm infants. Pediatrics 2012; 1497–1503.**
- **Kerstjens JM, et al. Neonatal morbidities and developmental delay in moderately preterm-born children. Pediatrics 2012; e265–e272**
- **Kaiser JR, et al. Association between transient newborn hypoglycemia and fourth-grade achievement test proficiency: a population-based study. JAMA Pediatr 2015; 913–921**
- **McKinlay CJD et al. Neonatal glycemia and neurodevelopmental outcomes at 2 years. N Engl J Med 2015; 1507–1518**

10.2 Neonatal hyperglykemi/transient diabetes mellitus

NT Songstad, PI Kaaresen, Stensvold HJ (OUS-RH), C Klingenberg,

Bakgrunn

- Forbigående hyperglykemi, gjerne over noen få dager, ses relativt ofte. Små premature kan utvikle hyperglykemi selv ved adekvat/lav glukosetilførsel. Nedsatt insulinsekresjon, perifer insulinresistens og umoden regulering av glukose homeostasen kan bidra til dette.
- Nyfødte blir vanligvis ikke acidotiske/ketotiske som følge av hyperglykemien, men høye BS-verdier (> 10-15 mmol/l) kan forårsake osmotisk diurese og hyperosmolaritet.
- Det er ulike definisjoner på hyperglykemi. Interessegruppen for Neonatologi, NBF har i 2015 anbefalt at diagnosekode P70.2 (Diabetes mellitus hos nyfødt/hyperglykemi) benyttes når det er påvist BS > 10 mmol/l i minst to prøver. Diagnosen skal kun benyttes i de tilfeller der funn av forhøyet BS har medført ekstra oppfølging og/eller behandling av barnet.
- Intravenøs glukose bør håndteres som et potent medikament og gis med konstant hastighet (mg/kg/min). Unngå svingninger i tilførselshastighet, særlig ved bruk av konsentrerte glukose-løsninger. Ved endringer av væskevolum må ny samlet glukose-mengde beregnes og doseres av lege.

Årsaker til hyperglykemi:

- For høy glukosetilførsel (> 8-10 mg/kg/min)
- Medikamenter: Steroider, vasopressorer (adrenalin), fosfenytoin m.fl.
- Prematuritet/SGA
- Sepsis. Hyperglykemi kan være et tidlig symptom på sepsis inkl soppsepsis.
- Stress/operative inngrep

Diagnostikk/utredning
Utenom BS følges/måles også diurese og evt urin stiks mtp glukosuri

Behandling/oppfølging – premature
Forsøk først å finne mulige (korrigerbare) årsaker

- Medikamenter, særlig steroider, evt. redusere dose/seponere
- Sepsis-utredning (obs sopp). NEC? Andre stressfaktorer?
- Reduser iv glukose-tilførsel i henhold til tabellen, men pass på at samlet karbohydrat-tilførsel (p.o. + i.v.) ikke er lavere enn 4 mg/kg/min.
- Ikke redusere peroralt ernæringsvolum, men man kan vurdere forbigående reduksjon/stopp i morsmelkforsterkning (Nutriprem® inneholder mye karbohydrater). Parenteral ernæring (aminosyrer og lipider) kontinueres hos barn som ikke fordøyer (aminosyrer kan stimulere til endogen insulinproduksjon noe som i en slik situasjon er gunstig).

Selv om hyperglykemi er assosiert med økt dødelighet og sykelighet hos premature barn, ser det ikke ut til at «streng blodsukkerkontroll» bedrer utkomme. Snarere har flere studier vist negative effekter av insulininfusjon hos premature.

Følgende tabell er veiledende for dosering av intravenøs glukosetilførsel til barn som primært får **parenteral væsketilførsel**. Det er svært viktig at glukosetilførselen er jevn (unngå raske/store endringer i tilførsel) og at tilført mengde glukose beregnes. Se også kap. 14.10 Parenteral ernæring.

Blod-glukose	**> 10,0 mmol/l** Ved en enkelt måling		**> 12,0 mmol /l** Ved 2 påfølgende målinger med 2-3 t intervall
Glukose infusjons-hastighet	> 6,0 mg/kg/min (> 8,6 g/kg/d)	≤ 6,0 mg/kg/min (≤ 8,6 g/kg/d)	Tross reduksjon til: 4 mg/kg/min
Tiltak	Reduser samlet glukosehastighet til **5 mg/kg/min** (= 7,2 g/kg/d; tilsvarer glukose 100 mg/ml: 3 ml/kg/t)	Reduser samlet glukosehastighet til **4 mg/kg/min** (= 5,8 g/kg/d; tilsvarer glukose 100 mg/ml: 2,4 ml/kg/t)	Start insulin

Dersom man har forsøkt å korrigere tilgrunnliggende årsaker (inkl. redusert glukosetilførsel) og **BS er vedvarende >12 mmol**/l på gjentatte målinger med 2-3 timers mellomrom (over en 6-12 timer periode), må man overveie spesifikk behandling (= insulin-infusjon). Glukosuri ledsaget av osmotisk diurese styrker indikasjonen.

Insulininfusjon (Humalog® 5 E i 50 ml glukose 50 mg/ml = 0,1 E/ml).

La IV slangesettet mettes med insulininfusjonen i ca 30 min før oppstart av insulininfusjon.

- **Startdose: 0,05 E/kg/time (0,5 ml/kg/time) med hurtigvirkende insulin**
- Kontroller BS hyppig i starten (hver time), senere hver 4-6. time.
- Juster raten på insulininfusjonen forsiktig opp/ned (trinn på 0,01-0,02 E/kg/time) avhengig av respons, men la det få virke tilstrekkelig tid (2-4 timer) før man gjør endringer.
- Mål for BS under behandling er 4-9 mmol/l.
- Hvis BS faller raskt, men er > 2,6 mmol/l halveres raten på insulininfusjonen og BS kontrolleres deretter hyppig.
- Ved evt. alvorlig hypoglykemi (< 1,5 mmol/l) stoppes insulininfusjon og man gir bolus 2 ml/kg glukose 100 mg/ml.
- Kalium bør også kontrolleres jevnlig.
- Obs. hypoglykemi kan oppstå etter at insulin-behandlingen er avsluttet.
- Behandlingen kan vanligvis avsluttes etter noen dager, ved varighet over 2 uker, vurder utredning mtp neonatal diabetes mellitus (se under).

Neonatal diabetes mellitus:

Vedvarende insulinkrevende hyperglykemi i mer en to uker i løpet av første levemåned. Svært sjelden tilstand (1:500 000)! Mange er født SGA pga redusert insulin-tilførsel/følsomhet og er derved små av vekst. Debuterer med glukosuri, hyperglykemi, polyuri, dehydrering. Ofte BS > 30 mmol/l. Som regel behov for insulinbehandling. Omtrent halvparten er forbigående (transient) form med gjennomsnittlig behov for insulin i to mndr (stor variasjon). Behandling startes gjerne som kontinuerlig infusjon (se over) og ved behov samtidig rehydrering, senere sc 0,5-3 E/kg/døgn hurtigvirkende insulin fordelt på 4 doser. Halvparten forblir insulinkrevende, genetisk utredning nødvendig, se UpToDate og diskuter også gjerne med prof. Pål Njølstad, Haukeland Universitetssykehus..

Referanser:

- **Hey E. Hyperglycaemia and the very preterm baby. Semin Fetal Neonatal Med. 2005; 10:377-87**
- **Beardsall K et al. Early Insulin Therapy in Very-Low-Birth-Weight Infants. N Engl J Med 2008; 359: 1873-84**
- **Alsweiler JM et al. Tight Glycemic Control With Insulin in Hyperglycemic Preterm Babies: A Randomized Controlled Trial. Pediatr. 2012 Apr;129(4):639-47**
- **Stensvold HJ et al. Early Enhanced Parenteral Nutrition, Hyperglycemia, and Death Among Extremely Low-Birth-Weight Infants. JAMA Pediatr. 2015; 169: 1003-10.**
- **Clinicial Guidelines (2015). The Royal Women`s Hospital, Neonatal Services. Melbourne.**
- **UpToDate 2017: Neonatal hyperglycemia.**

10.3 Neonatal hypokalsemi

C. Klingenberg

Bakgrunn

Definisjon hypokalsemi:

- 0-48 timer: ionisert Ca < 1,0 mmol/l
- Etter 48 timer: ionisert Ca < 1,1 mmol/l.

Debut:

- Tidlig hypokalsemi: Før 3 døgns alder.
- Sen hypokalsemi: Etter 3-5 dager

Behov: Vanlig 0,5-1,0 mmol/kg/døgn. Ofte behov for mere for å korrigere neonatal hypokalsemi.

Risikogrupper for tidlig hypokalsemi:
Premature, fødselsasfyksi med postasfyksisymptomer, barn av diabetiske mødre, barn av mødre med hyperparatyreoidisme, RDS, sepsis, under/etter utskiftingstransfusjon og ved nyreskade.
Overvåkning av risikobarn: Ionisert Ca tas rutinemessig med blodgass hos syke nyfødte.
Hos risikogrupper taes ionisert Ca allerede etter ca 12 timer, deretter 1-2 ggr pr dag i 1-3 dager hvis de har symptomer pga grunnlidelsen (f.eks. RDS), og i alle tilfeller til ionisert Ca er normalisert.

Sen hypokalsemi (> 3-5 dager): Obs hypomagnesemi, høyt fosfatinntak/hyperfosfatemi (i dag sjeldent), vit D mangel, hypoparatyreoidisme (f.eks DiGeorge/VCFS og andre sjeldne former), nyresvikt og langvarig bruk av furosemid

Symptomer/klinikk:

- Asymptomatisk - oftest!
- Irritabilitet, tremor (shiverings), kramper, (tetani), slapphet, apne, hypotensjon.

Forebygging/behandling/oppfølging

Forebygging: Enteral mat/melk! Rutinemessig tilsatt kalsium i parenterale ernæringsløsninger hvis behov for parenteral ernæring.

Behandling: Vi bruker Kalsiumglukonat (0,23 mmol/ml) som fortynnes før bruk (se blandekort).

- Til IV bruk sentralt (SVK): Fortynnes til en konsentrasjon på 0,115 mmol/ml
- Til IV bruk perifert (PVK): Fortynnes til en konsentrasjon på 0,046 mmol/ml
- Til PO bruk: Fortynnes til en konsentrasjon på 0,115 mmol/ml (blir mindre hypertont)

NB. Kalsiumglukonat doseres i mmol. Angi styrken på løsningen ved ordinasjon. Ved dosering tilpass dosen slik at den er «praktisk mulig» å administrere!

Ved utpreget irritabilitet eller kramper:
IV Kalsiumglukonat: 0,23 - 0,46 mmol/kg over 15 min til lindring av symptomer.
OBS: *Langsomt støt - sjekk infusjonsstedet*. Fortynnes tilsvarende bruk for enten SVK eller PVK. *Ikke i arteriekateter – kan gi vasospasme*! Vær sikker på at det går IV. Kontinuerlig EKG-registrering på skop! Ekstravasal kalsium gir nekrose!

Ved lette symptomer eller asymptomatisk, men ionisert Ca < 1,0 mmol/l:
IV eller PO Kalsiumglukonat: 0,46 - 0,92 mmol/kg/døgn fordelt på 4 doser i døgnet
(0,115-0,23 mmol/kg x 4)

Hvis vedvarende/vanskelig kontrollerbar hypokalsemi og lav magnesium < 0,6- 0,7 mmol/l.
Fortynn $MgSO_4$ infusjonskonsentrat 1 mmol/l 1:10 slik at man får en løsning på 0,1 mmol/l.
Gi 2-6 ml/kg av denne løsningen IV over ca 15 minutter. Hos barn som får intravenøs infusjon eller PE kan $MgSO_4$ tilsettes over et eller flere døgn.

Etalpha (1,25-OH vit D) dråper 2 mikrogram/ml (ca 0,1 mikrogram per dråpe). Dosering 0,05 mikrogram/kg x 1. Kan være aktuelt etter asfyksi og nyreskade.

Referanser:
Se Akuttveileder i pediatri, revidert versjon 2013 (www.pedweb.no)

10.4 Neonatal hyperkalsemi

C Klingenberg

Bakgrunn

Def. i nyfødt- eller tidlig spedbarnsalder: Ionisert Ca > 1,6 mmol/l eller total Ca > 2,9 mmol/l. Obs. dette er grenseverdier som er noe høyere enn hos eldre barn/voksne.

Forekomst: Relativt uvanlig.

Mulige årsaker:

Fosfatmangel (vanligvis iatrogen pga manglende tilførsel. Fosfatmangel medfører økt benresorpsjon og nedsatt benformasjon. Ca kan ikke lagres i skjelettet i fravær av fosfat)

- Inadekvat parenteral ernæring
- Barn med FV < 1500 g som ikke har fått ekstra fosfat (Nutriprem)

For mye vitamin D (svært høyt maternelt inntak)

Hyperparatyreoidisme

- Kongenitt parartyroid hyperplasi
- Maternell hypoparatyreoidisme/maternell vit D mangel (sekundær adaptasjon - transient)
- Maternell og renal tubulær acidose

Mutasjoner i Ca-sensing receptor genet ("kalsiostaten")

- Neonatal alvorlig hyperparatyreoidisme- NSHPT (lav fosfat, osteopeni, høy mortalitet!)
- Familiær hypokalsiurisk hyperkalsemi - FHH

Andre årsaker med til dels ukjent patofysiologisk mekanisme

- Williams syndrom (hyperkalsemi hos ca 15% av pasientene)
- Subkutan fettvevsnekrose (debut av hyperkalsemi fra 1-7 uker etter utslett)
- Alvorlig infantil hyperfosfatasi (lav/manglende ALP, osteopeni, aut.recessiv)
- Blue diaper syndrome (malabsorpsjon av tryptofan, hyperkalsemi først etter måneder)
- Kronisk maternell hyperkalsemi
- Bartter syndrom
- Down syndrom

Symptomer/klinikk

Ingen ved mild hyperkalsemi.
Ved alvorlig hyperkalsemi ses uspesifikke symptomer som letargi, irritabilitet (sjelden kramper), oppkast, obstipasjon, polyuri/dehydrering og «faltering growth».
Hypertensjon, nefrokalsinose og keratopati kan oppstå.

Diagnostikk/utredning

Anamnese (familie/mor/barn)
Blodprøver: Ionisert og total Ca, fosfat, ALP, PTH og vit 25(OH)D samt vit 1,25(OH)D.
Urinprøve (spot): Ca, fosfat, kreatinin og evt. cAMP.
Vedr. urinprøver: Differensialdiagnostisk vil ratio urin-Ca/urin-kreatinin (mmol/mmol, husk at kreatinin vanligvis angis i mikromol/l) kunne være av betydning. Normal verdi (0-6 mnd.) < 2,2 mmol/mmol. Ved hyperparatyreoidsime og familiær hypokalsiuri vil verdien være lav, mens man ved tilstander med for høyt inntak av vitamin D vil man kunne se normale/høye verdier.
Annen diagnostikk: Øyelegeundersøkelse (keratopati), UL nyrer (nefrokalsinose?), kreatinin, rtg. av rørknokler (demineralisering/osteopeni?).
Genetikk: Homozygote mutasjoner i Ca-sensing receptor (CASR) genet ved NSHPT (OMIM 239200)

Behandling/oppfølging
Tilpasses alvorlighetsgrad. Mild hyperkalsemi trenger ingen behandling.
Hyperkalsemisk krise ses gjerne ved total Ca > 3,75 mmol/l.

- Korrigere fosfatmangel
- Unngå vitamin D overdosering
- Inntak av kalsium reduseres

Akuttbehandling av alvorlig hyperkalsemi:

- Korreksjon av væskeunderskudd (10-20 ml/kg NaCl)
- Deretter Furosemid 0,5 mg/kg i.v x 2, øker Ca-utskillelesen i nyrene. Væske- og elektrolyttbalansen overvåkes nøye.
- Evt. kalcitonin intravenøst (gir kvalme!): 5-10 E/kg som infusjon over 6 timer.
- Evt. prednisolon (spesielt gunstig ved vitamin D overdosering).
- Dersom det overnevnte ikke er tilstrekkelig vurderes behandling med bisfosfonat – pamidronate iv 0,5-1 mg/kg. Dose kan gjentas daglig inntil 3 dager. Effekt etter 1-2 døgn.
- Ved NSHPT kan også vurderes PO **cinacalcet**; start med 0,4-0,6 mg/kg/d fordelt på to doser (se spesial-litteratur).

Ved kroniske alvorlige tilstander er det viktig med restriksjon på kalsium og vitamin D inntak.
Man bør unnlate å gi vitamin D tilskudd. Et morsmelkerstatningsprodukt (Locasol®, Nutricia) som inneholder redusert mengde kalsium kan være aktuelt å gi i stedet for morsmelk/vanlig morsmelkerstatning.
Paratyreoidea-kirurgi kan være aktuelt senere i forløpet ved alvorlige former for primær hyperparatyreoidisme

Referanser:

- **Murphy H, et al. Neonatal severe hyperparathyroidism caused by homozygous mutation in CASR: A rare cause of life-threatening hypercalcemia. Eur J Med Genet. 2016; 59:227-31**
- **Gannon AW, et al. Cinacalcet monotherapy in neonatal severe hyperparathyroidism: a case study and review. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99:7-11**
- **Mitra S, et al. Subcutaneous fat necrosis in newborn-an unusual case and review of literature. Eur J Pediatr. 2011; 170:1107-10**
- **Lietman SA, et al. Hypercalcemia in children and adolescents. Curr Opin Pediatr. 2010; 22: 508-15**

10.5 Neonatal hyperkalemi

NT Songstad, PI Kaaresen, C Klingenberg

Her omtales: i) Non-oligurisk hyperkalemi hos premature og ii) Hyperkalemi hos fullbårne

NON-OLIGURISK HYPERKALEMI HOS PREMATURE

Bakgrunn
Hyperkalemi (> 7,0 mmol/l) ses hos en høy andel (opp mot 50%) av små premature de første dager etter fødselen der redusert Na^+/K^+-ATPase aktivitet fører til et skift fra intra- til ekstraellulært kalium. Hyperkalemien kan også være sekundært til hypoksi, acidose, hypoglykemi og hemolyse fra fødselstraumer og intrakranielle blødninger. Vær obs på at hemolyse i blodprøver fører til falskt høy kaliumverdi.

Symptomer/klinikk
Oftest asymtomatisk. EKG-forandringer med høye, spisse T-takker, bredt QRS-kompleks, ST-hevning. Arytmier i form av sinus bradykardi og ventrikkel takykardi, eventuelt hjertestans.

Behandling
I utgangspunktet tolereres hyperkalemi godt av premature. Hensikten med å behandle er å forebygge alvorlige arytmier.

- **Generelt:** Stabiliser blodtrykk, perifer sirkulasjon, væskebalanse og ventilasjon.
- **Acidosekorreksjon:** Acidose forverrer hyperkalemi. Hold barnet normoventilert. Korriger evt metabolsk acidose med Tribonat 1 mmol/kg sakte intravenøst over 30 min til 4 timer
- **Kalsiumkorreksjon**. Hypokalsemi potenserer effekt av høy K og korrigeres, se 10.3.

Behandling ved s-kalium > 8 mmol/l, raskt stigende verdier > 7 mmol/l eller arytmi:

- **Glukose/insulin:** Hurtigvirkende insulininfusjon: Humalog® 5 E i 50 ml glukose 100 mg/ml (eventuelt 200 mg/ml i sentralt kateter): 1 ml/kg/t (= 0,1 E insulin/kg/t), gi samtidig infusjon av glukose 100 mg/ml i egen sprøyte (gjerne i samme venflon/katete r) slik at man sikrer adekvat blodsukker (BS). BS kontroll hver time i 2-3 timer, deretter hver 3.-4. time. Reduser gradvis for å hindre rebound.

Ved arytmi:

- **Kalsiuminfusjon** (uavhengig av målt Ca^{2+}). Kalsium-glukonat 0,115 mmol/kg over 15 min. Flere doser kan være nødvendig uavhengig av Ca^{2+}, se hypokalsemiavsnitt.
- **Tribonat** 2 mmol/kg over 10-20 minutter (NB. ikke i samme iv-linje som Ca^{2+})

I behandlingsrefraktære tilfeller vurderes:

- **Terbutalin (Bricanyl ®):** Bricanyl® inj.væske 0,5 mg/ml = 500 mikrogram/ml. Fortynnes 1: 100 slik at man får konsentrasjon 5 mikrogram/ml. 4 mikrogram/kg blandes i 5 ml glukose 100 mg/ml eller NaCl og infunderes i.v. over 20 min. Effekt sees etter 1 time. Kan gjentas.
- Salbutamol (Ventline®) inhalasjoner.
- Utskiftningstransfusjon.
- Ionebytter/Resonium calcium **anvendes ikke** til små premature (ikke effektivt og risiko for tarmperforasjon).

HYPERKALEMI HOS FULLBÅRNE

Nesten alltid sekundært til oligurisk nyresvikt og behandles primært som dette, se 12.1.
Ved hyperkalemi uten oliguri må man være oppmerksom på aldosteronmangel ved kongenitt binyrebarkhyperplasi (se 11.4) eller transient pseudohypoaldosteronisme ved medfødte misdannelser i urinveier/UVI.

Behandling
Som hos premature, men hos fullbårne med nyresvikt vurderes også peritoneal dialyse.
Hos fullbårne kan man forsøke Ionebytter/Resoniumcalcium: 0,25 g/kg/dose rektalt hver 2.-6. time. Kan ta opp til 12 timer før full virkning. 1,5 g pulver løses i 10 g metylcellulose. Løsningen er holdbar 2 døgn.

Referanser:

- **Vemgal P, Ohlsson A. Interventions for non-oliguric hyperkalaemia in preterm neonates. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 5. Art. No.: CD005257.**
- **O´Hare FM & Molloy EJ. What is the best treatment for hyperkalaemia in a preterm infant? Arch Dis Child. 2008;93: 174-176**
- **Gouyon JB et al. Management of acute renal failure in newborns. Pediatr Nephrol 2000; 14; 227-39**
- **Clinicial Guidelines (2015). The Royal Women`s Hospital, Neonatal Services. Melbourne.**

10.6 Metabolsk sykdom med debut i nyfødtperioden

C Klingenberg, NT Songstad, Tangeraas T (OUS-RH)

Bakgrunn

Enkeltvis dreier det seg om stort sett meget sjeldne sykdommer. Antatt total insidens er imidlertid på 1: 2500-4000. Følgende sykdommer/tilstander må vanligvis utelukkes først: Sepsis, meningitt, asfyksi, hjerneblødning, hjertefeil med "output failure", m.m.

Anamnese:

Uforklarlig neonatal død (søsken, guttebarn på morssiden)? Siden diagnosen metabolsk sykdom kan oversees kommer man av og til først til diagnosen når et nytt barn i samme familie utvikler identisk sykdomsbilde. Foreldre i slekt? (de fleste sykdommer er autosomalt recessive).

Patofysiologi:

Akkumulasjon: Ammoniakk ved ureasyklusdefekter **(--› hyperammonemi**)
Organiske syrer ved organiske acidurier **(--› metabolsk acidose med økt anion gap)**

Energimangel: Glukose ved glykogenose **(--› hypoglykemi)**
ATP ved pyruvatmetabolisme **(--› hypotoni)**
Glukosetransportprotein mangel **(--› kramper)**
Respirasjonskjededefeketer **(--› hypotoni, kramper, laktacidose)**

Beinmargsdepresjon (--› anemi, nøytropeni og trombocytopeni):
Ofte ved organiske acidurier pga direkte benmargsdeprimerende virkning av organiske syrer

Symptomer/klinikk

Debut: Vanligvis **fritt intervall** på ett til flere døgn etter fødselen, dette gjelder særlig sykdommer som gir akkumulasjon og et forgiftningsbilde (organiske acidurier og ureasyklusdefekter). Debut av symptomer pga katabol tilstand eller etter introduksjon av mat. Sykdommer som rammer energiomsetningern (defekter i pyruvatmetabolismen og elektrontransportkjededefekter) **kan debutere ved fødselen** eller kort tid deretter med respirasjonsbesvær og metabolsk (lakt-) acidose.

CNS	**Kardiopulmonalt**	**GI og lever**	**Annet**
Hypotoni	Apné	Brekninger	Unormal lukt
Spisevansker	Takypné	Diaré	Dysmorfe trekk
Hypertoni, irritabilitet	Hyperventilering	Ikterus	Katarakt
Kramper	Respirasjonsbesvær	Hepatomegali	Beinmargssvikt
Koma	Hypotensjon, redusert perifer sirkulasjon, ”sjokk”	Koagulopati	
	Arytmi (kardiomyopati)		

- Metabolsk sykdom fordeler seg likt hos alle nyfødte. Derfor finner vi det oftest hos fullbårne.
- Kun noen få har dysmorfe trekk (peroksysomale sykdommer, lysosomale sykdommer, Congenital Disorders of Glycosylation (CDG; kan f.eks ha perikardvæske og unormal subkutan fettfordeling).
- Irritabilitet, koma og hyperventilasjon er typisk for ureasyklusdefekter.
- Ellers er det ofte uspesifikke symptomer som dårlig tilvekst/vekttap, sløvhet, brekninger, diaré, irritabilitet, slapphet, takypné, koma, kramper, vansker med å holde temperatur og ofte metabolsk acidose som er vanskelig å korrigere.
- Hypoglykemi (typisk for glykogenoser og kan ses ved organiske acidurier)
- Mange av sykdommene gir ikterus og leveraffeksjon.
- Noen få sykdommer gir avvikende kroppslukt: MSUD lukter lønnesirup (særlig i ørevoks og fra bleier), isovaleriansyreuri og multippel acylCoA dehydrogenasedefekt lukter fotsvette. Ikke enkelt å oppfatte - sjelden til nytte..

OBS Sykdommene kan også debutere etter nyfødtperioden, da ofte utløst av interkurrent infeksjon og/eller faste/lite næringsinntak.

NB. Dette er sjeldne sykdommer:
- Metabolsk acidose med normalt anion gap (< 20) taler i retning av bikarbonat-tap, enten i urin eller avføring.
- Metabolsk acidose med økt anion gap skyldes vanligvis økt laktat, nyresvikt eller svært sjelden ketoner pga neonatal diabetes. **Ved økt anion gap med normal laktat, tenk medfødt stoffskiftesykdom (organiske acidurier)**
- Laktacidose hos nyfødte er vanligvis sekundært til nedsatt vevsperfusjon (sepsis, hjertefeil etc.), det er mye sjeldnere at det er en primær metabolsk årsak (respirasjonskjede-defekt).

Kramper i nyfødtperioden kan i sjeldne tilfeller skyldes metabolsk sykdom (se også 9.1):
- **Pyridoksinavhengige kramper:** Intraktable kramper som kan debutere *in utero*, kan ligne på "HIE-barn", se kap. 9.1.
- **Non-ketotisk hyperglycinemi (NKH):** Tidlig debut med spisevansker, alvorlig hypotoni, hikke, letargi og apneer, evt intrauterine kramper. Progredierer raskt med myoklonier og burst suppression på EEG (senere hypsarytmi) samt koma. Diagnosen krever aminosyremåling i plasma og CSF (ratio glycin CSF/plasma), helst tatt på samme tidspunkt.
- **Sulfitt oksidase mangel:** Debut *in utero* eller i løpet av første 1-2 leveuker med spisevansker, oppkast, hypotoni/hypertoni og alvorlige intraktable kramper. Ofte mikrocefali med strukturelle CNS forandringer og evt. dysmorft ansikt. Ofte føtal distress. Senere (> 8 uker) linseluksasjon. Urinsyre ofte lav i serum og urin. Sulfitt testes rutinemessig med en enkel spesialstix, må testes i *fersk urin* da sulfitt er ustabil (og vil derfor heller ikke alltid slå ut på metabolsk screening i urin).
- **Peroksisomale sykdommer (Zellweger etc.):** Migrasjonsforstyrrelser/misd. i CNS, alvorlig hypotoni, tidlige kramper, dysmorft ansikt, leverpåvirkning, polycystiske nyrer, skjelett- patologi. Oftest ikke symptomfritt intervall. Mål ultralange fettsyrer og fytansyre i plasma.
- **Glukosetransportprotein (GLUT1) mangel:** Sjelden symptomdebut hos helt nyfødte, men kan debutere ila første levemnd

Diagnostikk/utredning (må vurderes individuelt)

Ved nyfødtscreeningen er (2017) følgende 20 metabolske sykdommer inkludert. Obs: Nyfødte med organiske acidurier kan være kritisk syke før et screeningsvar foreligger, ikke glem klinikk!:
- Beta-Ketothiolasedefekt (BKT)
- Biotinidasedefekt (BIOT)
- Fenylketonuri (PKU)
- Glutarsyreuri type 1 (GA1)
- Glutarsyreuri type 2 (GA2)
- Holokarbosylase syntetase defekt (HCS-defekt)
- Homocystinuri (HCU)
- Isovaleriansyreemi (IVA)
- Karnitin acylkarnitin translokasedefekt (CACT)
- Karnitin transporterdefekt (CTD)
- Karnitin-palmitoyltransferase 1-defekt (CPT1A
- Karnitin-palmitoyltransferase 2-defekt (CPT2)
- Langkjedet 3-hydroksyacyl-CoA dehydrogenasedefekt (LCHAD-defekt og Trifunksjonelt protein defekt (TFP-defekt)
- Maple Syrup Urine (MSUD)
- Meget langkjedet acyl-CoA-dehydrogenasedefekt (VLCAD-defekt)
- Mellomkjedet acyl-CoA-dehydrogenasedefekt (MCAD-defekt)
- Metylmalonsyreemi (MMA)
- Propionsyreemi (PA)
- Tyrosinemi type 1 (TYR1)

I tillegg inkluderer nyfødtscreeningen ytterligere 3 andre tilstander: Kongenitt binyrebarkhyperplasi (CAH), Medfødt hypothyreose (CH) og Cystisk fibrose (CF). Se grundig informasjon på nettsidene, inkl. beskrivelse av sykdommene samt behandlingsprotokoller. https://oslo-universitetssykehus.no/avdelinger/barne-og-ungdomsklinikken/nyfodtscreeningen/nyfodtscreening

Aktuelle blodprøver ved mistanke om metabolsk sykdom

- Hematologisk status (hb, hvite, diff./utstryk og trc.)
- Na, K, Cl, Ca, Mg, P og S/B.
- Beregn anion-gap: (Na + K) - (Cl + HCO_3). Normalt 16+/-3 (< 20) mmol
- Kreatinin, urinstoff, urinsyre (↑ urinsyre kan indikere organisk aciduri)
- Blodsukker (BS)
- Leverprøver (ASAT, ALAT, bilirubin konjugert/ukonjugert) + INR
- Laktat og pyruvat. Laktat måles alltid i serum dersom metabolsk acidose. Normal laktatverdi ved god sirkulasjon er < 2,3 mmol/l. En symptomgivende primær laktacidose har verdier > 5 mmol/l. Asfyksi, kramper og medfødt hjertefeil (f.eks coarctatio) kan også gi høye laktatverdier på opptil 10-20 mmol/l, og dette er langt vanligere årsak til høye laktatverdier enn primær lactacidose. Pyruvat kun aktuelt å analysere når laktat er høy (> 5 mmol/l) for å bestemme laktat/pyruvat-ratio. Høy ratio (>20) ved respirasjonskjededefekter, lav ratio (<10) kan ses ved bl.a. pyruvat dehydrogenasedefekter, se spesial litteratur.
- Serum til analyse av carbohydrate deficient transferrin (CDT): CDT er en biomarkør for Congenital Disordes of Glycosylation (sendes OUS-RH, som en del av metabolsk screening)
- Aminosyrer i plasma (OUS-RH). NB må sentrifugeres raskt og fryses!
- Ammoniakk (heparinblod, UNN): Legges umiddelbart på is. Må tas venøst, blir falsk forhøyet ved "skvising"
- Fritt carnitin og total carnitin og acylkarnitiner (OUS-RH)
- Very Long Chain Fatty Acids (VLCFA) = ultralange fettsyrer og fytansyre; tas ved mistanke om peroxisomale sykdommer (OUS-RH)
- Ekstraglass serum + EDTA blod fryses ned på -70 grader.

Urinprøver

- Lukt?
- Ketoner tilstede?(ketoner i urin hos en nyfødt er alltid patologisk og indikerer oftest med medfødt stoffskiftesykdom). Analyser også: glukose, urinsyre og pH (Med Biokjemi, UNN)
- Reduserende substans i urin («Clinitest»; Med Biokjemi, UNN) mtp galaktosemi.
- Aminosyrer i urin (Med Biokjemi, UNN) og urin til metabolsk screening OUS-RH. *Når det haster må begge laboratorier (UNN/OUS-RH) varsles per telefon!*
- Helt fersk urin til sulfitt oxidase stix ved kramper (sulfittoksidase mangel og Molybden co-faktor mangel): Stix i kjøleskapet Nyfødt Intensiv
- Dersom det er mistanke om metabolsk sykdom bør minst 5-10 ml urin samles de første 24 timer og fryses ned før forsendelse. Samler man større volum fryses det ned til evt. senere analyser.

Spinalvæske

- Celler, protein, glukose
- Glukosetransportprotein (GLUT1) mangel: glukoseratio-CSF/plasma <0,35 (normalt 0,65 ± 0,1)
- Laktat, pyruvat (blodprøve parallelt): Minst 0,5 ml, legges på is.
- Aminosyrer (OUS-RH, aktuelt ved laktacidoser, mistanke om NKH

Non-ketotisk hyperglycinemi (NKH); glycinratio CSF/plasma > 0,06-0,09 (normalt < 0,04). Denne tilstanden er assosiert med neonatale kramper.
Lavt glycin og serin ved serin mangel. Serin syntetasedefekter; Serinratio CSF/plasma <0,2

MR cerebrum med diffusjonsvekting og spektroskopi

- Spesielt flere av de peroxisomal sykdommene gir typiske MR-forandringer ved konvensjonell us.
- Diffusjonsvekting; ødem i både hvit og grå substans – mønster avhengig av tilstand
- Spektroskopi; NAA↓, glutamat↑, laktat↑ (mønster avhengig av tilstand) og påvisning av spesifikke metabolitter (pyruvat, grenede aminosyrer, organiske syrer mm). Kan også brukes til å evaluere respons på behandling.

Postmortem leverbiopsi og hud-/hælsenebiopsi (fibroblaster)

- Ved rask progresjon som ikke tillater sikker diagnose mens barnet var i live.
- Metabolsk sykdom var sterkt mistenkt, men testing kunne ikke påvise spesifikk defekt.

Ved spørsmål om diagnostikk/utredning vil det ofte være nyttig å rådføre seg med lege på Seksjon for biokjemisk genetikk, Med. Biokjemi, OUS-Rikshospitalet. Telefon: 23 07 10 48

Tabell 3 fra Handeland, Metabolsk sykdom hos nyfødte, Tidsskr Nor Laegeforen. 2001;121:822-6

Tabell 3 Klassifisering av metabolsk sykdom relatert til kliniske og laboratoriefunn (5, 9)

Type	Symptom	Acidose	Ketose	Laktacidose	Hyper-ammonemi	Hyppigste diagnoser
I	Nevrologisk distress (intoksikasjon)	0	+	0	0	Defekter i aminosyrestoffskiftet, særlig «maple syrup urine disease» (MSUD)
II	Nevrologisk distress (intoksikasjon) Dehydrering	+	+	0	+	Organiske acidoser
III	Nevrologisk distress (energimangel) Takypné Hypotoni	+	+	+	0	Primær laktacidose Multippel karboksylasemangel
IVA	Nevrologisk distress (intoksikasjon) Leveraffeksjon	0	0	0	+	Ureasyklusdefekter
IVB	Nevrologisk distress (energimangel) Kramper Myoklonier	0	0	0	0	Ikke-ketotisk hyperglysinemi Sulfittoksidasemangel Peroksysomale sykdommer
IVC	Ansiktsdysmorfisme Hepatosplenomegali Ascites, hydrops føtalis Makroglossi Beinforandringer Kirsebærflekk i retina Vakuoliserte lymfocytter	0	0	0	0	Lysosomale sykdommer
V	Hepatomegali Hypoglykemi Icterus Leversvikt	+	+	+	0	Glukoneogenesedefekter Galaktosemi Tyrosinemi type I α_1-antitrypsinmangel

Behandling/oppfølging

Prinsipp for behandling av medfødte metabolske sykdommer

- Forhindre tilførsel av prekursorer (f.eks aminosyrer eller langkjedet fett) til et eventuelt blokk i metabolismen
- Heve katabolismen
- Eliminere toksiske metabolitter
- Aktivere enzym/-er gjennom tilførsel av kofaktorer

Initial behandling (startes uten opphold)

- Stopp morsmelk og proteintilskudd og gi glukose i.v (se nedenfor for dosering)
- Rehydrering og korreksjon av syrebase, se under.
- Respiratorbehandling hvis ustabil pasient
- Start sepsisbehandling hos klinisk påvirket barn.

NB: Se også eget kap. 10.7 for behandling av hyperammonemi/ureasyklusdefekter

Ingen morsmelk eller annen proteintilførsel initialt
Ved en del tilstander må **proteiner stoppes første 24 timer og senere** sterkt begrenses fordi proteiner kan førertil akkumulasjon av toksiske produkt (for eksempel ammoniakk ved sykdommer i ureasyklus, organiske syrer ved organiske acidurier).
Ved mistanke om galaktosemi er eliminasjon av melk/melkesukker (= **laktose;** disakkarid av glukose og galaktose) essensielt. NB! Urinprøve må tas mens barnet får melk; prøven blir raskt falsk negativ dersom prøven tas etter melk er seponert.

Korriger evt. væskeunderskudd for å sikre god perfusjon (glukose med elektrolytter), men unngå overhydrering (hjerneødem).

Korriger evt. metabolsk acidose ved pH < 7,20-7,25, men unngå overkorrigering (start med "halvkorrigering"). Bruk Tribonat ved høy ammoniakk da bikarbonat kan reduserer renal utskillelse.

Infeksjon: Lav terskel for behandling hos påvirket barn. Galaktosemi er assosiert med økt risiko for Gram-negativ sepsis.

Tilstrekkelig energitilførsel:
Dette er av vesentlig betydning for å unngå katabolisme og ytterlige akkumulering av toksiske metabolitter: Start med glukose 150 mg/ml iv, 4,5 ml/kg/t (= 10 mg/kg/min). Dette tilsvarer en glukosetilførsel på 14,4 g/kg/d. Ofte må man imidlertid opp i 20-(25) glukose g/kg/d for å snu katabolismen ved forgiftningstilstander. Man må da øke glukosekonsentrasjonen til 200 mg/ml og etablere sentravenøs tilgang så raskt man klarer. Tilstreb 100-120 kcal/kg/d; må følge glukose og laktat nøye. Den høye glukosetilførselen krever ofte også insulininfusjon (stardose: 0,01 E/kg/t). Insulin er ofte uansett nyttig da insulin motvirker katabolisme. Gi også fett i form av Intralipid® eller SMOFlipid® (2 g/kg/d) om det ikke er mistanke om defekt i fettsyreoksidasjon. Fett bidrar med mer kalorier enn karbohydrater (1 g karbohydrat = 4 kcal, 1 g fett = 9 kcal). Målsetningen er å holde blodsukker (BS) rundt 6-7 mmol/l for stimulere endogen insulinfrisettning som igjen blokkerer katabolismen. Kontroller BS minst én gang i timen initialt..

Proteintilførsel bør ikke stoppes lenger enn 24 timer for å unngå katabol tilstand. Ernæring reintroduseres gradvis, fortrinnsvis oralt/på sonde. Start med protein 0,5 g/kg/d (evt som IV aminosyrer; Vaminolac® 0,6g/kg/d). Hvis enteral ernæring ikke tolereres gis parenteral ernæring med glukose, Intralipid®/SMOFlipid® og gradvis opptrapping av protein. Ernæringen tilpasses grunntilstanden når diagnose er etablert.

Kofaktorer/vitaminbehandling.
Ved kritisk dårlige nyfødte/spedbarn hvor organisk aciduri ikke kan utelukkes (metabolsk acidose og forhøyet anion gap) er det tradisjon for å gi vitamin tilskudd. Vitamin B12 og biotin er trolig viktigst, da vitamin B12/biotin-responsive metabolske tilstander kan ha debut rett etter fødsel.
Andre vitamin-responsive metabolske sykdommer debuterer vanligvis etter nyfødtperioden, allikevel er det tradisjon for å gi andre vitaminer også. Vurder derfor å gi følgende vitaminer/kofaktorer:

- **Vit B12**: 1 mg x 1 im (Hydroksykobalamin/Vit B12 Depot inj 1 mg/ml), dag 1 og 3
- **Vit B7**: 10 mg x 2 po (Biotin kapsler a 10 mg. Kapselen åpnes, blandes i vann og gis på sonde).
- **Vit B6**: 50 mg x 2 iv (Pyridoxin inj 50 mg/ml)
- **Vit B1**: 100 mg x 2 iv (Tiamin inj 25 mg/ml)
- **Vit B2**: 50 mg x 2 po (Riboflavin kapsler a 50 mg. Kapselen åpnes, blandes i vann, gis på sonde).
- **L-karnitin** gis også vanligvis ved metabolsk acidose og forhøyet anion gap. Dose: 50 mg/kg x 4 iv (Carnitor® inj 200 mg/ml) eller noe lavere dose po 25-37,5 mg/kg x 4 (Biocarn® sirup 300 mg/ml). Høyere po dose kan gi mageproblemer.

Fortsett behandling og juster ut ifra laboratorieresultatene/diagnose og etter diskusjon med OUS-RH/ekspert på metabolsk sykdom.

- Tiamin (B1) 10 mg/dag ved mistanke om pyruvat dehydrogenase defekt og evt maple syrup urine disease (MSUD).
- Biotin 10 mg/dag ved propionsyreemi eller multippel karboksylase defekt/biotinidasedefekt.
- Riboflavin (50 mg x 2) ved multippel Acyl-CoA dehydrogenase defekt/Riboflavin transporter defekter
- Vit B12 (Hydroxykobolamin) 1 mg i.m per dag ved metylmalonsyreemi.

For alle disse sykdommene finnes det behandlingsprotokoller på nettsiden til Nyfødtscreeningen: https://oslo-universitetssykehus.no/avdelinger/barne-og-ungdomsklinikken/nyfodtscreeningen/nyfodtscreening

Hemofiltrasjon
Ved bekreftet metabolsk sykdom (ureasyklusdefekter, MSUD etc.) og koma er det for flere tilstander indisert med hemofiltrasjon, kfr. da alltid med vakthavende lege på Nyfødt Intensiv, OUS-RH. Peritoneal dialyse er betydelig mindre effektivt og bør vanligvis IKKE benyttes med mindre barnet ikke er transportabelt.

Diett
Etter metabolsk og nevrologisk stabilisering må behandlingen fortsette med adekvat diett. Fullverdig ernæring og normal vekst. Proteinintolerante metabolske sykdommer blir ofte symptomatiske under interkurrent sykdom/feber til tross for vedlikeholdsterapi.

Hyperammonemi (se kap 10.7):

Ved tyrosinemi gis Nitisinon (Orfadin®) mikstur 4 mg/ml; dosering 1-2 mg/kg/døgn fordelt på 2 doser. Oppdages i dag oftest ved nyfødtscreening (↑succinylacceton); det foreligger en protokoll fra Nyfødtscreeningen OUS-RH for initial behandling og oppfølging. Hvis tyrosin oppdages senere har pasienten ofte leversvikt/koagulopati. Korriger koagulopati med faktorer (FFP, Octaplex® etc.) og gi leverstøttende behandling (vitaminer, evt. Ursofalk®) ved leversvikt.

"Metabolsk krisepakke" på Nyfødt Intensiv (kap. 10.6-7).

Pakken skal gjennomgås hver 6. måned. Det må skrives tydelig holdbarhetsdato på de forskjellige medikamentene. Dette er medisiner som vil bli brukt sjelden, men som vi skal ha i beredskap.
Noe skal oppbevares i kjøleskap, annet kan oppbevares i romtemperatur.
Antall ampuller/flasker/kapsler som skal være i beredskap er angitt med fet skrift.

- L-carnitin: Biocarn® sirup 300 mg/ml (**1 flask**e/50 ml) - Carnitor® inj 200 mg/ml (**5 amp a 5 ml)**
- Biotin: Biotin kaps 10 mg (**60 kapsler)**
- Pyridoksin (vit. B6): Pyridoxin inj 50 mg/ml (**3 ampuller a 20 ml)**
- Pyridoksalfosfat: Pyridoxal-5-phosphate enterotab (Now foods) 50 mg **(60 stk.)**
- Kalsiumfolinat: Lederfolin tab. 5 mg **(50 stk.)**
- Riboflavin (vit. B2): Riboflavin kapsler (**50 kapsler a 50 mg**
- Tiamin (vit. B1): Tiamin inj 25 mg/ml (**10 ampuller a 2 ml)**
- Vitamin B12 Depot: Vitamin B12 Depot inj 1 mg/ml **(3 amp a 1 ml)**
- Na-benzoat 100 mg/ml (**4 glass a 50 ml**)
- Na-fenylbutyrat (Ambutyrate®) 2 g/100 ml **(10 glass a 10 ml). IV-bruk**
- Na-fenylbutyrat (Pheburane®) 483 mg/g granulat **(1 flaske a 174 g). PO-bruk**
- Argininhydroklorid (Argininklorid NAF®) 1 mmol/ml **(1 glass a 100 ml)**
- N-carbamylglutamat/kargluminsyre (Carbaglu®) tbl á 200 mg, **minste pakke a 5 tbl.**

NB: Pheburane® og Carbaglu® er dyre medikamenter.

Ved leveringsproblemer tas først kontakt med Sykehusapoteket UNN. Alternativt Sykehusapoteket/Barneklinikken, Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet eller Scheele apoteket i Stockholm, tel +46 771450450 (døgnåpent, spør etter "Metabollagret").

Hjemmesiden til British Inherited Metabolic Diseases Group (www.bimdg.org.uk) gir meget god informasjon om en rekke av disse sykdommene

Referanser:

- **Leonhard JV et al. Diagnosis and management of inborn errors of metabolism presenting around the time of birth. Acta Paediatrica 2006; 95: 6-14**
- **Inborn Errors of metabolism: A guide for neonatologists. Mike Champion and Greenville Fox. Hefte utgitt av Orphan Europe**
- **Saudubray JM et al. Clinical approach to inherited metabolic disorders in neonates: an overview. Semin Neonatol 2002; 7: 3-15.**
- **Akuta metabola sjukdomar. Misstänkt metabol kris. PM Karolinska Sjukhuset, Stockholm 2008**
- **Lund AM et al. Diagnostik og akut behandling af arvelige stofskiftesygdomme hos spædbørn. Ugeskr Læger 2002; 164:5613**
- **https://oslo-universitetssykehus.no/avdelinger/barne-og-ungdomsklinikken/nyfodtscreeningen/nyfodtscreening**

10.7 Hyperammonemi/ureasyklusdefekter

C Klingenberg, NT Songstad, Tangeraas T (OUS-RH)

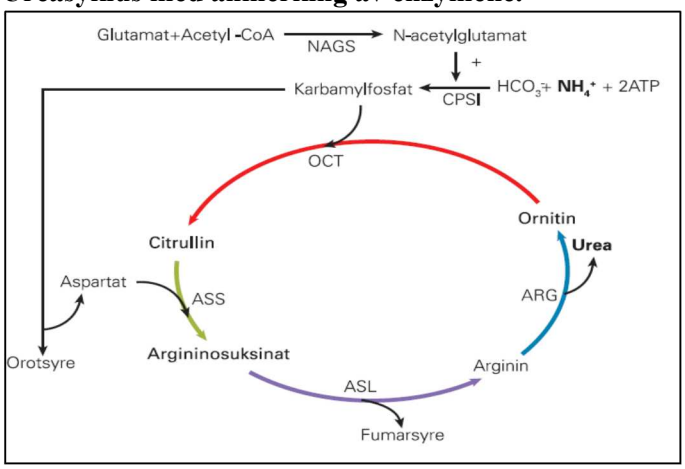
Bakgrunn

Alvorlig hyperammonemi er en livstruende tilstand. Hyperammonemi kan skydes ureasyklusdefekter (sjeldne sykdommer med en antatt samlet insidens på 1 per 8000 - 44 000 nyfødte) eller andre alvorlige metabolske sykdommer (~30 % av alvorlige neonatale hyperammonemier skyldes organiske acidurier). Hyperammonemi er ikke tilstede ved fødsel da ammoniakk går over placenta og detoksifiseres der. De første symptomene på hyperammonemi/ureasyklusdefekt er vage. Tidlig diagnostikk er viktig da rask adekvat behandling i noen tilfeller kan hindre irreversibel hjerneskade.

- Et barn med hyperammonemi uten metabolsk acidose (ofte initialt respiratorisk alkalose) har trolig en defekt i detoksifiseringen av ammoniakk i ureasyklus = **ureasyklusdefekt.** Obs. hvis barnet allerede er klinisk svært syk kan barn med ureasyklusdefekter også utvikle metabolsk acidose!

- Et barn med hyperammonemi og samtidig metabolsk acidose (anion gap > 20, hypoglykemi, ketoner i urin) kan ha en **organisk aciduri** (f.eks propionsyreemi, metylmalonsyreemi etc.). **Fettsyreoksidasjonsdefekter** og **kongentiale laktacidoser** kan også ha forhøyet ammoniakk, men sjeldnere verdier > 300 mmol/l og de har som regel ingen ketonuri.

Ureasyklus med anmerking av enzymene.



Kjente defekter i alle enzymer:

N-acetylglutamatsyntase (NAGS)

Karbamylfosfatsyntetase (CPSI)

Ornitin transcarbamyltransferase (OTC) (tidl. kalt OCT på norsk)

Argininosuksinatsyntetase (ASS)

Argininsuksinatlyase (ASL)

Arginase-1 defekt (ARG)

N-acetylglutamat stimulerer enzymet CPSI.

Symptomer/klinikk

Pasienter med ureasyklusdefekter har oftest et kort symptomfritt intervall før de i løpet av timer/dager utvikler vage/uspesifikke symptomer som slapphet, spisevansker, problemer med termoregulering og hyperventilering (**respiratorisk alkalose**!), deretter vil hjerneødem og forhøyet ammoniakk føre til progredierende encefalopati/koma. Ofte vekttap >10%. Kramper er vanlig, men et sent symptom. Andre symptomer/funn: Oppkast, DIC/blødning og infeksjon. Det er en høy risiko for å dø akutt hvis symptomene debuterer tidlig. Defekter tidlig i ureasyklus (NAGS, CPS, OTC) gir typisk de høyeste ammoniakkverdiene.

Hos noen pasienter (opptil 50 %) oppstår symptomene etter nyfødtperioden og er da generelt mindre alvorlige. Disse pasientene kan oppleve perioder med slapphet, oppkast, spisevansker og nevrologiske symptomer. Ofte vokser barna dårlig. Arginasedefekt debuterer snikende over år og leder vanligvis til mental retardasjon og spastisk diplegiuten uttalt hyperammonemi.

Utredning/diagnostikk

Undersøk alltid **ammoniakk** (UNN; heparinblod på is) som ø-hjelp hos barn med encefalopati med uklar årsak. **Alltid obs ved uklar årsak til respiratorisk alkalose som kan være et tidlig tegn!**
Hos friske nyfødte kan ammoniakk verdier opp til 110 mikromol/l være normalt, hos syke nyfødte opp til 180 mikromol/l (THAN -Transitorisk hyperammonemi hos nyfødt, svært sjelden tilstand), men verdier > 150 mikromol/l er alltid suspekt på metabolsk sykdom. Obs. falsk forhøyede ammoniakk-verdier ved feil prøvetaking (skvising fra vevet, kapillær prøve etc.).
Øvrig utredning:

- Hematologiske prøver, CRP, SBS, anion gap, aminosyrer og orotsyre i plasma.
- Urinprøver: Organiske syrer, aminosyrer, orotsyre + evt. andre prøver mtp annen metabolsk sykdom (se 10.6)
- Ultralyd caput – intracerebral blødning vanlig.

Forholdet mellom aminosyrer definerer hvilken defekt det dreier seg om.
To svært gode referanser for utfyllende informasjon er:
- *GeneReviews: Urea Cycle Disorders Overview*. Fin oversikt over videre diagnostikk
- *Häberle J et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. Orphanet Journal of Rare Diseases 2012.* Fullstendig oversikt om diagnostikk og behandling

Behandling/oppfølging

Akuttbehandling består i å stoppe proteintilførsel (maks. 24 timer) samtidig som man må sikre adekvat energitilførsel for å hindre katabolisme. Starte glukose 150 mg/ml iv, initialt 4,5 ml/kg/time (10 mg/kg/min). Etabler sentralvenøs tilgang. Væskeunderskudd korrigeres for å sikre god renal og perifer perfusjon, evt pressor. Forsiktig med buffer, Tribonat foretrekkes da bikarbonat kan reduserer renal utskillelse av ammoniakk. Unngå overhydrering/hjerneødem. Stor fare for infeksjoner, gi antibiotika.

Tilstreb 100-120 kcal/kg/døgn i form av glukose med elektrolytter og Intralipid/SMOF-lipid, ofte vil glukose-insulindrypp være nødvendig. Obs følg glukose og laktat (stigende laktat kan tyde på at høy glukose tilførsel ikke tåles). Start proteintilskudd igjen etter 24 timer da tap av essensielle aminosyrer vil føre til økt katabolisme og nitrogenfrigjøring.

I den akutte fasen vil det kunne være nødvendig å gjøre daglig måling av aminosyrer (ikke tilgjengelig ved UNN). Dette, sammen med evt behov for hemofiltrasjon, gjør at en alltid bør vurdere overflytting til OUS-RH etter initial stabilisering og oppstart av behandling.

Hemofiltrasjon

Vurderes hos alle nyfødte med ureasyklusdefekt og skal gjøres så raskt som mulig ved alvorlig hyperammonemi (> 400-500 mikromol/l) som ikke faller raskt under innsatt behandling (dvs innen 6 timer) eller ved raskt stigende verdier. Peritoneal dialyse er mindre effektivt og brukes kun om hemofiltrasjon ikke er mulig. Utskiftningstransfusjon er *ikke* effektivt og kan gi økt proteinbelastning.

Farmakologisk behandling (se tabell under)
Denne skal aktivere alternative veier for nitrogeneliminasjon («scavenger treametment» med Na-benzoat, Na-fenylbutyrat og argininhydroklorid) eller stimulere enzymaktivitet (kargluminsyre). Ofte er dette allikevel ikke tilstrekkelig for å fjerne ammoniakk raskt nok hos alvorlig syke nyfødte med tidlig debut, men det bør startes i påvente av overflytting og evt. hemofiltrasjon.
Behandlingen kan gi uttalt kvalme, gi ondansetron 0,15 mg/kg før ladningsdose
NB! Kargluminsyre (Carbaglu®) er primært utviklet for NAGS-defekter proksimalt i ureasyklus og virker ikke ved distale ureasyklusdefekter. Metningsdose prøves allikevel alltid ved alvorlig hyperammonemi før diagnose er etablert da kargluminsyre også kan ha svært god effekt på alvorlig hyperammonemi sekundært til organiske acidurier.

Medikament	**Styrke**	**Dose/administrasjon**	**Virkningsmekanisme**
Na-benzoat 100 mg/ml (glass a 100 ml)	Ingen fortynning nødvendig	**Metningsdose:** 250 mg/kg over 2 timer **Vedlikehold:** 250 mg/kg/d. Enten som IV infusjon eller gitt PO fordelt på 4 doser i døgnet. Max 500 mg/kg/d	Ammoniakk bindes til glycin og skilles ut i urin
Na-fenylbutyrat 200 mg/ml (Ambutyrate® 2 g/10 ml = 200 mg/ml)	Fortynnes med glukose 100 mg/ml til en konsentrasjon Na-fenylbutyrat på 100 mg/ml	**Metningsdose:** 250 mg/kg over to timer **Vedlikehold:** 250 mg/kg/d. Enten som IV infusjon eller gitt PO fordelt på 4 doser i døgnet. Max 600 mg/kg/d	Ammoniakk bindes til glutamin og skilles ut i urin
Argininklorid NAF® 1 mmol/ml (210 mg/ml) (glass a 100 ml) NB Argininklorid NAF inneholder altså Argininhydroklorid	Fortynnes med glukose 100 mg/ml til en konsentrasjon argininhydroklorid på 0,5 mmol/ml	**Metningsdose:** 1-2 mmol/kg (2-4 ml/kg av utblandet løsning på 0,5 mmol/ml) over 2 timer **Vedlikehold:** • 1,2 mmol/kg/d (IV eller PO) ved OTC og CPS1 defekter • 1-2 mmol/kg/d (IV eller PO) ved ASS og ASL defekter	Øker amoniakkutskillelse i ureasyklus Surt. Følg pH, evt gi buffer. Kan gi hudnekrose ved ekstravasering!
Kargluminsyre (Carbaglu®) Tbl a 200 mg	200 mg tabletter Løses i vann, gis PO	**Metningsdose:** 100–200 mg/kg. **Vedlikehold:** 200 mg/kg/d fordelt på 4 doser po	Stimulerer N-acetylglutamat syntase i ureasyklus

Vedlikeholdsbehandling: Diskuteres med OUS-RH, men veiledende kan man fortsette med dosering fra tabellen inntil ammoniakk-verdiene er normalisert. Man kan da gå over til **peroral behandling**:
- Na-fenylbutyrat (Pheburane®): 450-600 mg/kg/d fordelt på 4-6 doser.
- Argininhydroklorid (fortynnet til 0,5 mmol/ml): 0,5 mmol/kg x 4

B. Forebyggende/vedlikeholdsbehandling/prognose: Består i sterk proteinredusert diett med tilskudd av essensielle aminosyrer, og eventuelt administrasjon av Na-benzoat og Na-fenylbutyrat for å fjerne ammoniakk. Levertransplantasjon kan være aktuelt ved neonatale OTC defekter .
Behandlingsresultatene har blitt bedre de siste årene, men generelt er prognosen fortsatt dårlig for barn med tidlig debut av symptomer og høye ammoniakkverdier.

Referanser:

- **Lindemann R, et al. Et nyfødt barn med hyperventilasjon. Tidsskr Nor Legeforen 2008; 128:1535-6**
- **Akuta metabola sjukdomar. Misstänkt metabol kris. PM Karolinska Sjukhuset Stockholm 2008**
- **Summar M. Current strategies for the Management of Neonatal Urea Cycle Disorders. J Pediatr 2001; 138: S30-39.**
- **Handeland M. Metabolic errors in newborn infants - diagnosis and treatment. Tidsskr Nor Legeforen 2001; 7: 822-6.**
- **Enns GM et al., Survival after Treatment with Phenylacetate and Benzoate for Urea-Cycle Disorders. N Engl J Med 2007; 356:2282-2292**
- **Ah Mew N et al. Urea Cycle Disorders Overview. GeneReviews® [Internet]. 2003, revidert 2015; http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1217/**
- **Häberle J et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. Orphanet Journal of Rare Diseases 2012, 7:32**

11 ENDOKRINOLOGI

11.1 MEDFØDT HYPOTYREOSE 259
11.2 MEDFØDT HYPERTYREOSE 261
11.3 FORSTYRRELSER I KJØNNSUTVIKLING/DISORDERS OF SEX DEVELOPMENT-DSD 263
11.4 KONGENITT BINYREBARKHYPERPLASI 264
11.5 MIKROPENIS 266
11.6 HYPOKORTISOLISME/BINYREBARKSVIKT 267
11.7 METABOLSK BENSYKDOM/OSTEOPENI HOS PREMATURE 269

11.1 Medfødt hypotyreose

C Klingenberg, A Leknessund

Bakgrunn

- TSH stiger akutt rett etter fødsel, faller til basal nivå etter ca 3 døgn.
- Fritt T4 (FT4) er relativ høy første leveuke/-r
- Premature har lavere FT4 verdier enn fullbårne, og det kan ta 1-2 måneder før de oppnår normale postnatale verdier. Randomiserte studier med tyroksin supplement til premature barn har imidlertid ikke vist at ekstra tyroksin bedrer deres utvikling (TIPIT-studien)

Årsaker til medfødt hypotyreose kan være:

Primær hypotyreose

- Dysorganogenese: Ektopi, hypoplasi eller agenesi av skjoldbruskkjertelen (årsak til medfødt hypotyreose hos omtrent 80-85 % av alle tilfeller, hyppigere hos jenter enn gutter)
- Dyshormonogenese: Syntesedefekt i skjoldbruskkjertelen (arves vanligvis autosomalt recessivt)
- Maternelt overført forbigående hypotyreose pga bruk av tyreostatika, jod eller antistoffer.

Sentral hypotyreose

- Hypofysær (sekundær): Sjelden, oftest som ledd i multiple utfall av hypofysehormoner.
- Hypotalamisk (tertiær): Meget sjelden.

Tyreoideahormon reseptordefekt

- Meget sjelden. Høy TSH og FT4

Insidens:
Medfødt hypotyreose ~ 1: 3000 (Hyppigere hos barn av asiatisk avstamning)
(Insidens sentral hypotyreose ca. 1: 50 000)

Klinikk/symptomer

Prolongert ikterus, tretthet, hypotoni, hest skrik, uttrykksløst ansikt, makroglossi, osv.
Disse symptomene utvikler seg vanligvis over tid og ses ikke rett etter fødsel.
Den kliniske manifestasjonen av sentral hypotyreose er oftest av lettere grad pga. sjelden total hormonmangel. Da screeningen baseres på forhøyet TSH oppdages sentral hypotyreose ikke ved screening. **Nyfødtscreening (tas ved 48-72 timers alder).**

NB. Premature med FV < 1500 g skal re-screenes med TSH og FT4 ved 21 dagers alder (automatisk påminning i Neonatalprogrammet siden 2015). Prøven tas lokalt, skal altså ikke sendes til Nyfødtscreeningen. Årsaken til denne kontrollprøven er at premature en sjelden gang kan ha en «forsinket» TSH stigning ved medfødt hypotyreose som dermed ikke «knipes» hvis de kun screenes på dag 2-3..

Diagnostikk/utredning og initial behandling (basert på Nyfødscreening)

Ved positivt funn på screening vil vakthavende barnelege ved den barneavdeling som er nærmest pasienten bli kontaktet direkte fra Nyfødtscreeningen. Det er den lokale barneavdeling sitt ansvar å ivareta innkalling av pasient samt videre utredning og behandling

I Norge er det slik at TSH-verdier som ved screening er høyere enn 10 mE/L skal kontrolleres pånyy. Det presiseres at screeningundersøkselsene er på filterpapirprøver, og at undersøkelsen derfor gjøre i fullblod (ikke serum). Dette gir lavere verdi enn om samme analyse ble utført i serum. Serum-TSH er vanligvis rundt to ganger fullblodsverdien, litt avhengig av hvilken analysemetode som benyttes. I tråd med ovennevnte cut-off verdi er det vanlig å dele inn medfødt hypotyreose etter screeningresultat på følgende måte:

Sannsynlig hypotyreose (screening TSH > 25 mE/L – fullblod): I slike tilfeller kalles barnet umiddelbart inn til lokal barneavdeling hvor det tas prøver til bestemmelse av TSH, FT4, FT3, tyreoglobulin og tyreoidea-antistoffer; både mot tyreoperoksidase (TPO), thyreoglobulin (TG) og TSH-reseptor (TRAS).
Innen ett døgn og før svar på supplerende blodprøver foreligger, startes det opp med tyroksinsubstitusjon i dose 10–15 mikrogram/kg/d, vanligvis svarer dette til rundt 50 mikrogram/d hos fullbårne (for dosering se under).
Tyreoideascintigrafi med ^{99m}Tc-pertechnetat utføres snarest (i praksis i første hverdag etter innkomst, men ikke senere enn 5 dager etter oppstart av tyroksin). Det bør også utføres ultralyd av skjoldbruskkjertel, spesielt gjelder dette dersom man ved scintigrafi ikke kan påvise kjertelen. Ved alvorlig hypotyreose anbefales rtg knær for skjelettmodningsbestemmelse (lite utviklete epifyseskiver)

Mulig hypotyreose (screening TSH mellom 10 og 25 mE/L - fullblod): Barnet innlegges/vurderes i slike tilfeller også raskt (senest neste dag) i lokal barneavdeling/barnepoliklinikk hvor det tas prøver til TSH, FT4 og tyreoidea-antistoffer. FT4 og TSH rekvireres som øyeblikkelig hjelp. Inntil normalisering av TSH eller tyroksinbehandling er påbegynt, tas det nye prøver en gang ukentlig. Før kontrollene avsluttes, kreves det to normale TSH-verdier i prøver tatt med 6-8 ukers mellomrom. Behandling startes om FT4 er patologisk lav, TSH er stigende ved 10–14 dagers alder (selv om FT4 er normal) eller TSH ikke normaliseres innen 1–3 måneder. Tyreoideascintigrafi og ultralyd av skjoldbruskkjertel bør være utført før behandling påbegynnes. Som regel startes behandling hvis det påvises ektopisk kjertel selv om prøvene er normale da klinisk erfaring tilsier at det bare er spørsmål om tid før manifest hypotyreose utvikles. De lette hypoplasiene er ikke alltid mulig å se på hverken ultralyd eller scintigrafi. Det vil da være TSH nivået man må følge.

Forbigående hypotyreose: Det kan foreligge forbigående hypertyrotropinemi (høy TSH sammen med normal FT4) eller forbigående hypotyreose (forbigående lav FT4 sammen med høy TSH). Etter oppstart av behandling kan man få mistanke om at det foreligger forbigående hypotyreose dersom et barn i vekst klarer seg med samme substitusjonsdose over lang tid uten at det tilkommer økning i TSH. Endelig diagnose stilles da ved et seponeringsforsøk i 3 års alder (se under). Forbigående hypotyreose og hypertyrotropinemi kan bl.a. finnes hos premature barn, alvorlig syke barn, barn som har fått transplacentært overført TSH-reseptor blokkerende antistoffer, ved medikamentell behandling av hypertyreose hos mor, samt hos barn av mor med jodmangel.
Diagnosen baserer seg på påvisning av høy TSH (> 10 mE/L).

Screening undersøkelsen er (forutsatt at den taes) svært sikker, men kan svikte. Tenk derfor på mulighet for medfødt hypotyreose ved f.eks prolongert ikterus eller andre kliniske tegn som kan være forenlig med hypotyreose.

Behandling/oppfølging

Aktuelle preparater: L-Thyroxin dråper 150 mg/ml (1 dråpe = 5 mikrogram) eller Levaxin tabletter (25 eller 50 mikrogram)
Det startes vanligvis med tyroksin 50 mikrogram daglig, evt. 25 mikrogram første 3 dager hvis hjertesvikt. Første kontroll TSH og fritt T4 etter ca 2 uker.
Normalisering av TSH kan ta flere uker. I starten tilstrebes FT4 verdier i øvre normalområdet.
Tommelfingerregel: Spedbarn bør «aldri» få mindre enn 50 mikrogram daglig, men unntak er noen barn med vekt 3-3,5 kg som klarer seg med 37,5 mikrogram daglig i starten.
Fra 2 mnd. alder er sannsynligvis forhøyet TSH (> 4 mE/L) det mest sensitive mål på underdosering.
Det tilstrebes TSH nivå på 0,5-2,0 mE/L, selv om noen skulle få lett forhøyet nivå av FT4.
Veiledende døgndosering tyroksin-Na

- Premature: 10 mikrogram/kg
- 0- 6 mnd.: 8-10 mikrogram/kg
- 6-12 mnd.: 6-8 mikrogram/kg
- Førskole: 5-6 mikrogram/kg
- Skolealder: 3-4 mikrogram /kg

Videre oppfølging:
Ktr. hver 2.-3. mnd. første to leveår (TSH, FT4, tilvekst).
Dosejustering kan f.eks gjøres med 12,5 mikrogram annen hver dag ad gangen. Kontroll blodprøver ca 6-8 uker etter dosejustering. Blodprøver tas om morgenen, helst medikamentfastende.

Spesielt for premature:
Det er vanskelig å vite hva som er signifikant forhøyet TSH verdi ved rutinemessig 3-ukers testing av premature barn. TSH-verdier (serum) på opp til 15-20 mE/ml kan være normale, men bør kontrolleres etter 1-2 uker. Hvis TSH er > 20 mE/ml og FT4 samtidig er lav er det trolig indisert med tyroksin-behandling. Hvis dette vurderes bør det også tas ultralyd og scintigrafi undersøkelser som ved vanlig utredning av medfødt hypotyreose. Grensetilfeller må vurderes individuelt. Sjekk litteratur og konferer med barneendokrinolog/erfaren nyfødtlege.

Referanser:

- **Veileder generell Pediatri, revidert versjon 2010 (Robert Bjerknes).**
- **Azizi F, Amouzegar A. Management of hyperthyroidism during pregnancy and lactation. Eur J Endocrinol. 2011; 164: 871-6.**
- **Rosenfeld H et al. Pregnancy outcome, thyroid dysfunction and fetal goitre after in utero exposure to propylthiouracil: a controlled cohort study. Br J Clin Pharmacol. 2009; 68: 609-17.**
- **Jacob H, et al. Screening, diagnosis and management of congenital hypothyroidism: European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guideline Arch Dis Child Educ Pract Ed 2015; 0:1–4.**
- **Ng SM, et al. An explanatory randomised placebo controlled trial of levothyroxine supplementation for babies born < 28 weeks' gestation: results of the TIPIT trial. Trials. 2013; 14: 211**
- **Bijarnia S, et al. Newborn screening for congenital hypothyroidism in very-low-birth-weight babies: the need for a second test. J Inherit Metab Dis 2011; 34:827–33.**
- **Woo HC, et al. Congenital Hypothyroidism with a Delayed Thyroid-Stimulating Hormone Elevation in Very Premature Infants: Incidence and Growth and Developmental Outcomes. J Pediatr 2011; 158:538-42.**

11.2 Medfødt hypertyreose

M Nordhov, NT Songstad

Bakgrunn

Prevalens av hypertyreose blant gravide er ca. 0,1-0,4% og hypertyreose er den vanligste endokrine tilstanden blant gravide etter diabetes. Klinisk føtal/neonatal hypertyreose er rapportert å forekomme hos 1-5% av gravide med Graves sykdom.

Maternell autoimmun thyreoideasykdom: Transplacental overføring av maternelle antistoffer (TSH-reseptor antistoffer =TRAS). Mor har oftest en sykehistorie med struma og hypertyreose (Graves sykdom), men kan også ha hypotyreose (Hashimoto thyreoiditt). Høye TRAS-titre hos mor gir økt risiko for transient hypertyreose hos barnet, mens mors kliniske status ikke har prediktiv verdi.

Klinikk/symptomer

Dysmaturitet, mikrokefali og prematur fødsel kan være symptomer på føtal hypertyreose.
Symptomer på neonatal hypertyreose gir seg til kjenne i løpet av første levemåned. Symptomer og funn kan være: Spiseproblemer, dårlig vektoppgang/faltering growth, oppkast, diare, irritabilitet, takykardi, flushing/svetting, hypertensjon, hjertesvikt, mikrokefali, liten fontanelle, kraniosynostose, kramper, struma (evt med stridor), eksoftalmus, hepatoslenomegali, hepatisk kolestase, hypoglykemi, hyperviskositetssyndrom, hyperbilirubinemi, infeksjoner og trombocytopeni.
Symptomene varer > 8 uker hos de fleste (88%), men oftest ikke lenger enn 4 måneder.
Dersom symptomene varer lengre bør man mistenke at barnet har non-immun hypertyreose som er assosiert med mutasjoner i TSH reseptoren.

Utredning/diagnostikk

Hvis påvist TRAS hos mor i 2. eller 3. trimester eller der mor har eller har hatt hypertyreose og ukjent TRAS-status:

- TRAS tas fra navlestrengsblod eller så snart som praktisk mulig etter fødsel. Klinisk undersøkelse. Hvis det ikke påvises TRAS er sjansen for at barnet skal utvikle hypertyreose svært liten, videre utredning kun nødvendig ved symptomer.

Oppfølging hos asymptomatiske TRAS-positive:

- FT4 og TSH og ny klinisk undersøkelse på dag 3-5 og på dag 10-14.
- Klinisk undersøkelse ved 4 uker og 2-3 mnd., blodprøver bare på indikasjon.

Ved påvist hypertyreose:

- Rtg thorax, UL tyreoidea og Rtg caput

Behandling/oppfølging

Alle med biokjemisk hypertyreose og symptomer behandles: Karbimazol 0,2-0,5 mg/kg/d fordelt på 2 doser. Omdiskutert om asymptomatiske skal behandles, men det må vurderes ved høy FT4.

Sympatikusaktivert barn (takykardi, ernæringsproblemer)

- Innlegges nyfødt intensiv
- Vurder om det skal legges til propanolol 2 mg/kg/dag fordelt på 2 doser

Hemodynamisk ustabilt barn, *vurder*

- Jod dråper: 8 mg (en dråpe) 2-3x/d (ikke registrert)
- Prednisolon 2 mg/kg/d fordelt på 1-2 doser

Obs.

Karbimazol (Neo-Mercazole®): Obs leverenzymer, cytopeni, utslett.
Propranolol: Obs hypotensjon, bradykardi, hypoglykemi.

Målsetting:

- God vektoppgang og kontroll på takykardi og irritabilitet.
- Amming anbefales (selv om mor behandles med tyreostatika).

Kontroll:

- Ukentlig kontroll med blodprøver, vekt og hodeomkrets i en mnd., deretter etter behov.
- TRAS kontrolleres ca 1 gang per mnd. Propranolol og prednisolon kan som regel seponeres i løpet av 1-2 uker. Karbimazol trappes ned i henhold til nivå av TSH og FT4 med ønske om FT4 < ca 20 pmol/l, kan vanligvis seponeres etter 1-2 mnd. Obs utvikling av hypotyreose.
- Rtg caput minimum en gang i løpet av kontrollperioden pga økt risiko for kraniosynostose.
- Nevrokognitiv utvikling kan påvirkes, særlig risiko for utviklingshemming etter føtal hypertyreose. Vurder indikasjon for oppfølging med tanke på dette.

Referanse:

- **Buckingham B. The Hyperthyroid Fetus and Infant, NeoReviews 2000;1: 103-9.**
- **van der Kaay, et al. Management of Neonates Born to Mothers With Graves' Disease. Pediatrics 2016; 137: e20151878**

11.3 Forstyrrelser i kjønnsutvikling/Disorders of sex development-DSD

A Leknessund

Bakgrunn

I nyfødtperioden vil dette dreie seg om barn født med uklare ytre kjønnskarakteristika. Det er en heterogen gruppe pasienter i forhold til årsak. Den vanligste enkeltårsaken er CAH (kongenital adrenal hyperplasi), se kap. 11.4. I dette kapittel skisseres initialutredning som skal gjennomføres på UNN.
Det henvises ellers til oppdatert avsnitt om dette temaet i Generell Veileder i Pediatri

Symtpomer/klinikk

Klinisk presentasjon vil kunne være:

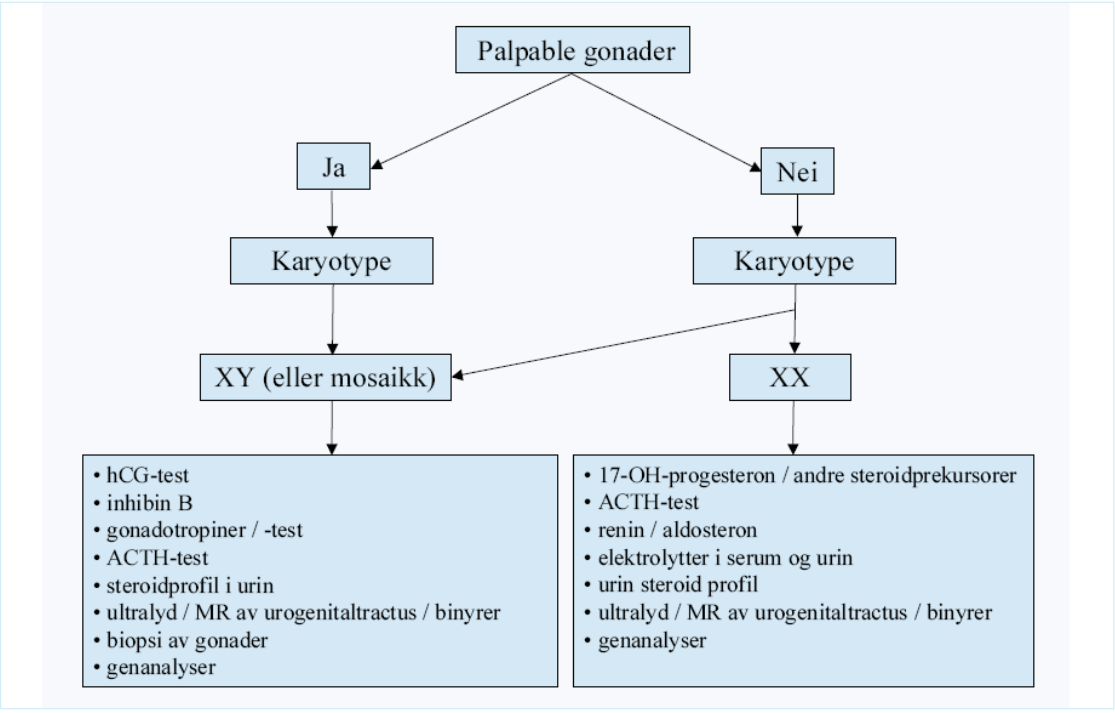
- Fenotypisk gutt, men ikke palpable testikler bilateralt
- Isolert alvorlig (proksimal) hypospadi
- Uklare ytre kjønnskarakteristika
- Fenotypisk jente, men hevelse/tumor (testikler?) inguinalt
- Isolert klitoris hypertrofi.

Utredning/diagnostikk

- Anamnese (familiært, svangerskap, tegn på hyperandrogenisme hos mor)
- Grundig klinisk undersøkelse
- Genital morfologi (mål lengde/bredde på phallus, karakteriser uretral og evt vaginal åpning, evt pigmentering av labioscrotal folder, mål avstand anus-bakre vaginalrand og klitoris-bakre vaginalrand. Anogenital ratio > 0,5 tyder på prenatal virilisering)
- Palpabel gonade? – utelukker 46 XX med CAH.
- Kromosomanalyse - vanlig + hurtigtest (FISH)
- Na, K, kreat, blodsukker, 17 OH progesteron, 11-deoksykortisol, testosteron, inhibin B, androstendion, DHEAS, ACTH, kortisol, LH, FSH, serum til ped.forsk.
- UL abdomen/genitalia – testikler tilstede, uterus/ovarier tilstede?

Flytskjema inital utredning

Flytskjema hentet fra Pediatrisk Endokrinologi



Initial utredningen skal gi raskt svar på om det foreligger en CAH tilstand. Det anbefales kontakt med Haukeland sykehus eller Rikshospitalet som har flerregional funksjon på DSD tilstander. Arbeidsfordeling avklares per telefon, og det kan være aktuelt å overføre pasienten/foreldrene i løpet av få dager.

Håndtering av familien

- Krisesituasjon for de fleste familier
- Ikke bruk ord som gutt/jente. Bruk kjønnsnøytrale ord (ungen, barnet ditt)
- Bruk god tid på informasjon
- Forklar at tilstanden er sjelden (5-10 barn pr år), men det er god ekspertise på dette i Norge
- Forklar at de fleste barn vokser opp og lever et godt liv
- Forklar at UNN samarbeider med DSD-team i Oslo eller Bergen.
- Forklar at det kan ta tid før tilrådning av kjønn gies.
- Forklar om utredning med blodprøver, evt UL etc.

Referanser

- **Pediatrisk endokrinologi, vol 22, 2008, Nr 1**
- **Veileder Generell Pediatri revidert versjon 2015**

11.4 Kongenitt binyrebarkhyperplasi

C Klingenberg, A Leknessund

Bakgrunn

Congenital adrenal hyperplasia (CAH), tidligere kalt adrenogenitalt syndrom (AGS), skyldes en enzymatisk defekt i kortisol og evt. aldosteronsyntesen → kortisol og evt. aldosteronmangel → økt ACTH produksjon → stimulering av binyrebarken med varierende grad av hyperplasi (derav navnet kongenitt binyrebarkhyperplasi) → opphopning av forstadier til kortisol og økt omsetning i reaksjonsveier som ikke er berørt av enzymdefekten → økt androgenproduksjon og påvirkning av ytre genitalia og evt. salttapende krise eller hypertoni.

CAH er den vanligste enkeltårsaken til uklare ytre kjønnskarakteristika/DSD hos en genetisk pike. Fra 2012 er CAH også bli diagnostisert som ledd i utvidet nyfødtscreening. Inklusjon i nyfødtscreeningen er primært for å tidlig avdekke tilstanden (hos gutter) slik at man kan forhindre salttapende kriser og død. Jenter blir vanligvis diagnostisert tidlig pga virilisering.

5 ulike enzymdefekter, arves autosomalt recessivt.

Enzymsvikt	DSD gutt	DSD pike	Postnatal virilisering	Salttap	Hypertensjon Hyperkalemi
21-hydroksylase (> 90 %)	-	+	+	+/-	-
11 β- Hydroksylase (ca 5 %)	-	+	+	-	+/-
17 α- Hydroksylase	+	-	-	-	+
20-22 Desmolase	+	-	-	+	-
3 β- Hydroksy steroid Dehydrogenase	+/-	+/-	-	+	-

Insidens:
- Anslått i Sverige til 1 : 11 000 (4 barn/gutter funnet ved Nyfødtscreening i Norge i 2016)

Klinikk/symptomer

- Virilisering av piker. Tvetydig genitalie (Obs. ved bilat kryptorkisme ta kromosomprøve)
- Hyperpigmentering av skrotum/labia majora (Obs. kan være konstitusjonelt)
- Salttapende CAH må alltid mistenkes i nyfødtperioden ved brekninger, dehydrering, grav hyponatremi, hyperkalemi, metabolsk acidose, evt. kombinert med Addison krise og hypoglykemi. Ofte debut av symptomer i 2. leveuke.
- Ikke-salttapende CAH hos gutter presenteres gjerne med pubertas precox i 2-4 års alder.

Utredning/diagnostikk

- Rutineblodprøver: Elektrolytter, glukose, syre-base status, hematologisk status.
- Endokrinologi: 17α-OH-progesteron (sendes Aker/Haukeland). Sterkt forhøyede verdier sees ved 21-hydroksylase svikt. Lett forhøyende verdier kan også ses hos premature. En bør også måle flest mulig av følgende aktuelle hormoner (i nedprioriterende rekkefølge): Aldosteron, 11-deoksykortisol, testosteron, kortisol, ACTH, renin, androstendion, progesteron og DHEAS (de fleste prøver må sendes til Aker. Konferer med hormonlaboratoriet Aker samt laboratoriet angående prøveforsendelse på spesialglass osv.). **Obs**: Endokrinologiske prøver må taes før behandlingsstart!
- Frys ned 5 ml serum og urin.
- Kromosomprøve: Alltid ved tvil om kjønn. Be om hurtiganalyse, se kap 16.1 Genetiske analyser.
- EDTA-blod til DNA-analyse (mutasjoner i CYP21B genet). Kfr. med.genetisk avd. Haster ikke i starten.
- Ved virilisering hos piker: UL-lille bekken og evt. urethracystografi m.t.p å påvise vagina, uterus og ovarier.

(For initial utredning av usikkert kjønn hos nyfødte se kap. 11.3 + spesiallitterautur. Konferer alltid barneendokrinolog. Haukeland/OUS-RH har delt landsfunksjon)

Behandling/oppfølging

A. Initialbehandling:
Etter å ha sikret serum til hormonanalyse startes substitusjonsbehandling.

Ved salttapende former (hyponatremi, hyperkalemi)/påvirket barn:
- Hydrokortison (Solu-Cortef®): 5-10 mg/kg i.v. som støtdose. Deretter 25 mg som infusjon/24 t eller delt på 2-3 doser første døgn.
- Evt. sjokk heves med volum (10-20 ml/kg) NaCl eller evt. albumin.
- Obs hypoglykemi, iv glukose etter vanlig prosedyre, se kap. 10.1
- Ofte behov for ekstra væske tilsatt ekstra NaCl initialt.
- Startdose Fludrocortison (Florinef®): 0,1mg x 1.
- Salttilskudd (knuste salttabletter eller NaCl-granulat): Initialt 500 mg x 3.

Ikke påvirket barn - Alle CAH-former:
Startdose Kortison mikstur 5 mg x 3. Dosen vil senere vanligvis kunne reduseres, se under.

B. Videre behandling:
- Kortison: Livet ut (erstattes evt. av prednisolon etter pubertet). Veiledende døgndosering av kortison er 10-25 mg/m^2, må justeres etter individuell respons. Doble dosen ved temp. > 38 ºC og tredoble dosen ved temp. > 39 ºC.

- Florinef®: Livet ut ved salttapende former. Vanlig dosering 0,05-0,1 mg x 1. En sjelden gang må dosen økes til 0,2 mg i døgnet, fordelt på 2 doser. Justere behandlingen ut i fra reninverdier og blodtrykk. Ved forhøyet renin → overvei doseøkning. Hypertensjon → overvei dosereduksjon. Behovet for Florinef® synes å minske med alderen.
- Salttilskudd: De første 1-2 årene.

Monitorering: Kontroll hver 3. mnd. første 2 leveår.
- Første levemåned: Allmenntilstand. Na, K. 17α-OH-progesteron
- 1-12 mnd.: Allmenntilstand. 17α-OH-progesteron. Renin.
- Småbarn/skolebarn: Vekst/benkjernealder.17α-OH-Progesteron. Renin. Blodtrykk.

Vedr. 17α-OH-progesteron. Ikke overvurdere nytten av denne prøven. Verdier bør ligge mellom 30-70 nmol/l. Normalisering er uttrykk for overbehandling. Det anbefales at prøven tas om morgenen (høyest verdi), helst før kl. 10. Prøven behøver ikke tas medikamentfastende, dvs. pasienten kan ta morgendosen sin som vanlig.
Vedr. renin: Bør holdes i midtre til øvre ref. området, obs. aldersavhengige ref.verdier

Referanser:

- **Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia.N Engl J Med 2003; 349:776-88.**
- **Veileder Generell Pediatri revidert versjon 2009. Kap** www.pedweb.no
- **Antal Z, Zhou P. Congenital adrenal hyperplasia: diagnosis, evaluation, and management. Pediatr Rev. 2009; 30: e49-57.**
- **Vårdprogram for CAH i Sverige. http://www.blf.net/endodiab/vprogags.htm**
- **Retningslinjer for diagnostisk utredning og videre oppfølging av tilstanden Kongenitt adrenal hyperplasi med utgangspunkt i et patologisk screeningfunn. https://oslo-universitetssykehus.no/avdelinger/barne-og-ungdomsklinikken/nyfodtscreeningen**

11.5 Mikropenis

A Leknessund

Bakgrunn

Definisjon: En for alder liten (< 2,5 SD), men normalt utviklet penis. I praksis penislengde < 2,5 cm hos fullbårne. Måles dorsalt fra os pubis til toppen av glans. Mikropenis skyldes lite androgenpåslag etter 12. svangerskapsuke, og inkl. bl.a hypofyseinsuffisiens, partiell androgen insensitivitet og 5 α-reduktase mangel (5 α-reduktase omdanner testosteron → biologisk aktivt dihydrotestosteron/DHT)

Tilstander ofte assosiert med mikropenis og små testikler

Alvorlig VH mangel	Hypoglykemi
Panhypopituitarisme	obs hypoglykemi. Tillegg VH, TSH og ACTH mangel
Anencefali	som over
Isolert LH eller FSH mangel	Retentio testis bilat vanlig
Kallmann syndrom	Anosmi, retentio testis
CHARGE syndrom	Multiple misdannelser (øre, hjerte, choanae etc.)
Prader Willi syndrom	Hypotoni, retentio testis
Testikkel atrofi	Tom scrotum
49 XXXXY	Retentio testis

Utredning/diagnostikk

Klinisk undersøkelse (retentio testis? midtlinjedefekter?) obs hypolykemi

Blodprøver:
ACTH, cortisol, TSH/FT4, LH, FSH, VH, insulin – spesielt ved hypoglykemi
FSH, LH, Testosteron, DHT, (taes før 3. levedøgn eller etter 10. levedøgn), DHEA.

Referanseområder:

	Testosteron (nmol/l)	DHT(nmol/l)	LH (IU/l)	FSH (IU/l)
1-3 dager	< 12	1,5 – 4,5	0-1	0-10
4-7 dager	0,5 - 3	0,1 – 0,8	0-1	0-5
0,5 – 3 mnd	4-14	0,2 – 4,5	0-1	0-28

Normal ratio Testosteron/ DHT er 3 (range 1-6) i nyfødtperioden. I pubertet 12 (range 7-18)

UL scrotum/lysker:
Ved bilateral retentio testis/ikke påviste testikler

Behandling/oppfølging
Ved mikropenis er det i dag anbefalt å gi behandling med testosteron. Praktisk gjøres dette med Testosteron Enantat (Testoviron ®) 25 mg i.m hver 4. uke (til sammen 3 doser). Ved påvist 5-alfa reduktase mangel anbefales krem med DHT til lokal applikasjon. Dette gies før barnet er 6 mnd gammel. Dette vil gi en vekst av penis som gjør at hverdag blir lettere, og det er sannsynlig at dette også gir en psykologisk gevinst. Behandlingen påvirker ikke penis-sluttlengde i voksenalder.
Generelt ved kompliserende tilstander:
Dersom det foreligger kombinasjon av mikropenis, uklar morfologi av fallus, kryptorkisme eller svær hypospadi må man være obs på at det kan foreligge en forstyrrelse av kjønnsdifferensiering, se kap. 11.3. Ved tvil om utredning kontakt Haukeland sykehus eller OUS-Rikshospitalet.

11.6 Hypokortisolisme/binyrebarksvikt

C Klingenberg, A Leknessund

Bakgrunn
Hos syke, små premature barn er det trolig noen som har ”inadekvate” lave kortisolverdier som kan skyldes umoden HPA-akse og/eller evt. inadekvat binyrebarkrespons. Dette gjelder spesielt i de to første leveuker. Premature barn med RDS og insuffisient respons på ACTH-stimulasjon har vist noe høyere forekomst av BPD. Lave kortisolverdier kan i tillegg medføre behandlingsrefraktær hypotensjon, hypoglykemi samt evt. være assosiert med dårligere prognose (økt risiko for BPD).

Det er gjort en rekke studier som etter vårt skjønn (per 2017) fortsatt ikke gir et klart og entydig grunnlag for rutinemessig forebyggende behandling med hydrokortison for å redusere forekomst av død eller BPD. Den franske PREMILOC studien viste dog positive resultater og forebyggende behandling vil kanskje bli aktuelt i fremtiden?

Det er holdepunkt for at lavdose hydrokortisonbehandling ved klinisk hypokortisolisme (hypotensjon; oliguri, dårlig perfusjon, metabolsk acidose) hos premature er nyttig og rimelig trygt. Det vises forøvrig til kapittel 6.2 Hypotensjon og hypoperfusjon samt referanse av Watterberg 2016.

Binyrebarksvikt hos nyfødte er ellers en sjelden tilstand. Vanligste årsak er trolig iatrogen (etter steroidbehandling), men også hvis mor har brukt store doser steroider under svangerskapet. Prednison passerer ikke placenta i nevneverdig grad og er derfor trygt å gi til mor selv i høye doser. Dexametason/betametason derimot passerer placenta og kan påvirke fosteret. Akutt binyrebarkblødning (bl.a etter asfyksi), kongenitt viral infeksjon, medfødt hypofysesvikt og kongenitt binyrebarkhyperplasi (se 11.4) er andre mulige årsaker binyrebarksvikt.

Vedr. serum kortisol

- Nyfødte mangler den cirkadiane døgnvariasjon i kortisolsekresjon som man ser hos voksne, men har en pulsatil kortisolsekresjon.
- Enkelte rapporterer at kortisolverdier er høyest rett etter fødsel, og at de deretter faller raskt før verdiene igjen begynner å stige ved 4-5 dagers alder (dette bestrides av andre).
- Svært syke premature synes å ha en dårligere stressrespons med relativt lave kortisolverdier.
- SGA barn har høyere verdier av kortisol enn AGA barn

Serum kortisol < 130 nmol/l har vært ansett som tegn på inadekvat binyrebarkfunksjon.
NB. Serum kortisol er dog vanskelig å vurdere da i) total serum kortisol måles, mens det kun er den frie fraksjonen som er aktiv, ii) det er pulsatil seksresjon av kortisol slik at verdier kan variere, og iii) høye verdier kan evt skyldes manglende metabolisme/eliminasjon hos kritisk syke.
Ref. verdier for serum kortisol i første 2 leveuker hos barn uten "alvorlig" sykdom i en populasjon av premature barn som har fått antenatal betametason (Heckmann 1999).

Gestasjonsalder (uker)	Kortisol (nmol/l)
24	110-744
25	100-671
26	90-605
27	81-545
28	73-491
29	66-433

Hvordan stilles diagnosen binyrebarksvikt?

- Serum kortisol verdier under ref. området, se over. Morgenverdier < 130 nmol/l er suspekt.
- ACTH (Synachten®)-test: Man kan bruke lavdose eller høydose, men høydose gir en ufysiologisk stimulering av binyrebarken med fare for falsk normal respons.

Følgende lav-dose ACTH-test kan benyttes (Obs. steroidbehandling bør ha vært seponert i minst 1-2 dager på forhånd). Prøven tas om morgenen ca kl. 08.
Synachten 250 mikrogram blandes ut med sterilt saltvann til 1 mikrogram/ml.
Legg inn en venflon, som man helst kan ta blodprøver fra

- Ta følgende prøver før testen: serum kortisol, glukose, Na, K
- Gi Synachten 1 mikrogram/kg i.v.
- Ta serum kortisol, glukose, Na, K etter 30 minutter, testen er ferdig.
- Normal respons: Stimulert serum kortisol > 550 nmol/l

Behandling:
Substitusjonsdose ved stress: 20 mg/m^2/d fordelt på 2-3 doser.
Tommelfingerregel for 20 mg/m^2/d = vekt i kg + 1. Dvs barn på 2 kg skal ha 3 mg/d. Det er mulig at denne dosen er noe høy, og man kan vurdere å redusere med 20-30 %.

Referanser:

- **Heckmann M et al . Reference range for serum cortisol in well preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1999; 81: F171-4**
- **Fernandez EF, Watterberg KL. Relative adrenal insufficiency in the preterm and term infant. Review. J Perinatol 2009; 29: S44–S49**
- **Ng PC, et al. A double-blind, randomized, controlled study of a 'stress dose' of hydrocortisone for rescue treatment of refractory hypotension in preterm infants. Pediatrics 2006; 117: 367–75.**
- **Watterberg KL. Hydrocortisone Dosing for Hypotension in Newborn Infants: Less Is More. J Pediatrics 2016;174, 23–26**
- **Baud O et al. Effect of early low-dose hydrocortisone on survival without bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants (PREMILOC): a double-blind, placebo-controlled, multicentre, randomised trial. Lancet 2016; 387; 1827–36**

11.7 Metabolsk bensykdom/osteopeni hos premature

C Klingenberg

Bakgrunn

Største del av benmineralisering med kalsium (Ca) og fosfat (P) innlagring i skjelettet skjer i siste trimester. Barn med FV < 1500 g/GA < 28-30 uker har derfor små lager av Ca/P i kroppen og er utsatt for å utvikle osteopeni, i verste fall med fare for brudd. Klinisk gir dette vanligst symptomer i 6-12 ukers alder. Mest utsatt er svært syke og ekstremt premature barn med ernæringsproblemer.

Risikofaktorer:

- Føtal veksthemming
- Inadekvat ernæring (proteiner, Ca/P) og dårlig tilvekst
- Steroider (langvarig/gjentatt)
- Furosemid (langvarig bruk gir kalsiumtap i urinen)

Utredning/diagnostikk

Blodprøver (ALP, Ca og P)

- ALP: Over 90 % av ALP hos nyfødte stammmer fra ben/skjelett. ALP stiger både ved benformasjon og ved Ca/P mangel. ALP stiger normalt de første 2-3 leveuker, og kan stige ytterligere ved Ca/P mangel. ALP > 500-600 U/L anses som lett forhøyet. En trend med jevnt økende ALP verdier og/eller ALP > 900 U/L kan indikere mulig osteopeni. Dog er ALP dårlig korrelert med bentetthet og mange betviler at ALP har noen diagnostisk verdi mtp osteopeni.
- Kalsium (Ca): Ingen diagnostisk verdi mtp osteopeni! Barnet kan ha normale eller høye Ca-verdier pga mobilisering fra skjelettet. I tillegg kan fosfatmangel medføre økning av Ca-verdiene.
- Fosfat (P): Ved verdier under 1,8 mmol/l er det noe økt risiko for osteopeni, men det er ikke en veldig sensitiv prøve. Lave P verdier kombinert med ALP > 900 U/L kan ha betydning.

Pga lav sensitivitet og spesifisitet fraråder både vi (og mange andre) å ta ukentlig/rutinemessige blodprøver mtp osteopeni hos premature barn som ernæres adekvat (med forsterket morsmelk eller morsmelkerstatning for premature) og som har tilfredsstillende tilvekst.

I en studie over 6 år fra egen avdeling fant vi stort sett normal verdier av ALP og fosfat hos alle barn med GA < 30 uker som fikk forsterket morsmelk. Ingen av barna hadde ALP > 900 U/L.

Urinprøver:

Fraksjonell ekskresjon av filtrert fosfat ($FEPO_4$) er trolig den beste målemetoden for å vurdere om det er adekvat P-tilførsel. Ved høy tubulær reabsorpsjon er dette et tegn på inadekvat P tilførsel og at barnet da har maksimal retensjon av fosfat = lav fosfat ekskresjon.

$$\mathbf{FEPO4} = \frac{\mathbf{urin\ fosfat\ (P)\ \ x\ \ serum\ kreatinin\ x\ 0,1}}{\mathbf{serum\ fosfat\ (P)\ x\ \ urin\ kreatinin}}$$

Alle verdier skal være i mmol/L bortsett fra serum-kreatinin som er i mikromol/L. Tas i spoturinprøve.

- $FEPO_4$ > 5 % hos en pasient med hypofosfatemi indikerer renalt tap.
- $FEPO_4$ < 3-5 % hos en pasient med hypofosfatemi indikerer inadekvat tilskudd.

Røntgen skjelett:

Lite sensitiv, viser først forandringer ved minst 20-40 % demineralisering

Bentetthetsmåling (DEXA) og kvantitativ ultralyd brukes noen steder. Har ikke vært brukt på UNN. Ingen etablerte referanseverdier for bentetthet hos premature.

Forebygging/behandling

Viktigst er adekvat ernæring med forsterket morsmelk. Morsmelkforsterkingsprodukter (Nutriprem BMF eller PreNAN HMF) inneholder ekstra proteiner, mineraler (Ca/P) og vitamin D.

Blodprøver tas en gang ved 4 ukers alder, deretter kun på indikasjon (alvorlig sykdom, manglende vekst, ingen tilførsel av forsterket melk etc.). Obs. fosfatmangel ved langvarig bruk av steroider, furosemid og ernæringsproblemer.

Hvis ALP > 900 U/L og P < 1,8 mmol/l sjekkes først om barnet får nok melk og at den er forsterket adekvat. Evt. kalkuleres $FEPO_4$ og hvis den er lav (< 3-5%) samtidig med en lav fosfatverdi er det tegn på inadekvat fosfat-tilførsel.

Hvis lave fosfat verdier (< 1,5 mmol/l) på tross av morsmelkforsterkning bør man gi ytterligere ekstra fosfat-tilskudd. Startdose 1 mmol/kg x 3. Tilskudd gis inntil serum fosfat er > 1,8 mmol/l.
En tablett Phosphate-Sandoz 500 mg (= 16 mmol fosfat) løses i 20 ml vann. Dette gir en fosfatløsning på 0,8 mmol/ml.

Hvis $FEPO_4$ er over 5% og ernæringen ellers virker optimalisert vurderes ekstra vitamin D.
Evt utredning mtp hypofosfatemi (X-bundede former etc.) hvis uttalt fosfattap i urin, men dette er naturligvis sjeldent.

Referanse:

- **Harrison CM et al. Osteopenia of prematurity: a national survey and review of practice. Acta Paediatr 2008; 97: 407-13 (review)**
- **Visser F, et al. The validity of biochemical markers in metabolic bone disease in preterm infants: a systematic review. Acta Paediatr 2012; 101: 562-8.**

12 NEFROLOGI OG UROLOGI

12.1 AKUTT NYRESKADE 272
12.2 PERITONEAL DIALYSE 276
12.3 MEDFØDTE ANOMALIER I NYRE OG URINVEIER - GENERELT 277
12.4 HYDRONEFROSE INKL. OVERGANGSSTENOSE OG TERMINAL URETERSTENOSE 278
12.5 VESIKOURETERAL REFLUKS (VUR) I 1. LEVEÅR 280
12.6 KJEMOPROFYLAKSE - PREPARATER OG PRINSIPPER 281
12.7 NYREVENETROMBOSE 281
12.8 MULTICYSTISK NYREDYSPLASI 282
12.9 POLYCYSTISK NYRESYKDOM HOS NYFØDTE - AUTOSOMAL RECESSIV 283
12.10 URETHRAKLAFFER 284
12.11 NYREAGENESI OG EKTOPISKE NYRER 285
12.12 BLÆREEKSTROFI 285
12.13 HYPOSPADI 286

12.1 Akutt nyreskade

C Klingenberg

Terminologi: Man har gått bort fra begrepet akutt nyresvikt og snakker i dag om «akutt nyreskade» (acute kidney injury-AKI)

Bakgrunn

Nyrenes glomerulære filtrasjonsrate (GFR) er lav rett etter fødselen. Forandringer i det nyfødte barnets blodsirkulasjon etter fødselen fører imidlertid til økt medullær og papillær flow noe som resulterer i 50% økning av GFR over de første 5 døgn og 100 % økning frem til 3 ukers alder. Det angis at terminfødte har GFR verdier rundt 10-20 ml/min/1.73 m2 de første levedøgn og stigende til 30-40 ml/min/1.73 m2 ved 2 ukers alder. Hos premature er GFR lavere enn hos terminfødte og stiger langsommere. Normalt voksent nivå av GFR nås imidlertid først ved 2 års alder.
Nyrenes konsentreringsevne (tubulær funksjon) utvikles også raskt i løpet av de første leveuker, men er ikke fullt utviklet før ved 12-18 måneders alder. Hos premature barn er tubulær funksjon langt mere umoden og de har nedsatt evne til å konsentrere urin samt å reabsorbere elektrolytter og proteiner.

Vedr. serum-kreatinin hos nyfødte

- Intrauterint er ratio maternal-føtal kreatinin stort sett konstant 1:1
- Umiddelbart etter fødsel gjenspeiler en høy kreatininverdien hos den nyfødte mors kreatininverdi; kreatinin-mengden som barnet har fått overført fra moren vil imidlertid fort skilles ut med urinen.
- Kreatinin hos den nyfødte kan allerede kort tid etter fødsel ligge høyere enn mors verdi. Høye kreatininverdier, ofte enda mer uttalt hos premature, de første levedøgn/leveuker kan skyldes tubulær reabsorpsjon av kreatinin pga "back flow "av kreatinin over umodne tubulære stukturer.
- En enkelt måling av kreatinin er ikke noe godt mål på nyrefunksjon (GFR) i de første leveuker, men ved å følge målinger over tid kan man få verdifull informasjon.
- Vanligvis vil s-kreatinin-verdien falle gradvis i løpet av første leveuke. Et manglende fall eller gradvis økende verdier (> 25 mikromol/l/d) kan tyde på nyreskade med avtagende GFR.
- Ved AKI hos nyfødte vil det vanligvis ta 48-72 timer før s-kreatinin stiger.

Akutt nyreskade (AKI) er per definisjon en plutselig og alvorlig reduksjon i GFR.

Årsaker til akutt nyreskade (AKI)

Prerenal (85 %)	**Renal/parenkymal (11 %)**	**Postrenal/obstruktiv (4 %)**
Hypotensjon/hypovolemi/renal hypoperfusjon ved bl.a:	**Mulige årsaker:**	**Mulige årsaker:**
• Asfyksi	• Progresjon av prerenal svikt	• Urethraklaffer
• Sepsis/septisk sjokk	• Medikamenter (indometacin, aminoglykosid, pancuronium, etc)	• Blæreparese/paralyse ved asfyksi eller mye morfin
• Blødningstap	• Nyrevenetrombose (bilat.)	• Alvorlig vesikoureteral refluks
• Hjertesvikt	• Nyrearterietrombose (bilat.)	• Utvendig kompresjon
• Dehydrering	• Asfyksi med hypoksi (Akutt tubulær nekrose- ATN)	• Bilat. stenoser i overgang nyrebekken-ureter eller ureter-blære
• NEC	• DIC	• Megacystis-megaureter
• Alvorlig RDS	• Medfødte misdannelser	• Nevrogen blære
• Etter kirurgi		

Diagnostikk/utredning

AKI er vanligvis definert som en plutselig reduksjon i nyrefunksjon som medfører forstyrrelser i væskebalanse, elektrolytter og nedsatt utskillelse av avfallsprodukter. Vi må imidlertid fortsatt basere diagnosen på stigende serum kreatinin og fallende diurese, og begge disse parametrene har begrensinger hos nyfødte. Det finns forskjellige klassifikasjoner av AKI hos nyfødte, men en **Neonatal AKI klassifikasjon fra KDIGO**, se tabell, ble i 2013 ansett av eksperter som "rimelig" god. Noen mener at serum kreatinin bør minimum stige > 44 mikromol/L for å kalle det neonatal AKI.

Stadium	Serum kreatinin	Diurese
0	Ingen endring eller økning til < 27 mikromol/L	≥ 0,5 ml/kg/t
1	Økning til ≥ 27 mikromol/L innen 48 timer eller Økning ≥ 1,5-1,9 x referanse/utgangsverdi innen 7 dager	< 0,5 ml/kg/t over 6 til 12 timer
2	Økning ≥ 2,0-2,9 x referanse/utgangsverdi	< 0,5 ml/kg/t i mer enn 12 timer
3	Økning ≥ 3 x referanse/utgangsverdi eller ≥ 221 mikromol/L	< 0,3 ml/kg/t i mer enn 24 timer eller anuri i mer enn 12 timer

Selewski DT et al. Neonatal acute kidney injury. Pediatrics 2015; 136:e463-73

Oliguri med diurese < 1 ml/kg/time (etter 24 timers alder).
Man har tidligere antatt at omtrent 1/3 av alle fullbårne med AKI har såkalt non-oligurisk AKI. Imidlertid har nyfødte en høy andel kroppsvæske (opptil 80 % vann hos ekstremt premature) og nedsatt evne til tubulær reabsorpsjon. I litteraturen er det angitt ulike grenser for oligurisk AKI. Noen angir grense for oliguri på 1,5 ml/kg/time hos nyfødte/premature barn, andre lavere verdier.

Kreatinin i serum: Stigende verdier eller manglende forventet fall (se tabell og informasjon over).

Utelukk prerenal årsak (hvis barnet ikke har hjertesvikt): Gi 20 ml/kg NaCl i.v. over 2 timer. Gi deretter Furosemid 1 mg/kg. Hvis ingen diuretisk respons av furosemid kan dette tyde på renal skade evt. postrenal årsak (sjelden). Man kan evt. prøve et væskestøt til. Diuresen bør komme i gang innen få timer hvis hypovolemi var årsaken til AKI.

Utelukk postrenal årsak? Legg inn kateter, ta urinprøver og UL-nyrer/blære, evt. blærscann.

Blod- og urinprøver

- Serum: Natrium, osmolalitet, kreatinin og urinstoff + annet aktuelt som hematologi etc.
- Urin: Osmolalitet, Na, K, kreatinin og pH, stix og evt. mikroskopi

Urin indices som kan være nyttig å vurdere ved neonatal AKI.
OBS! Bruk av loop-diuretika (furosemid) vil endre verdiene av elektrolytter i urin og gjøre at de ovennevnte indices blir ubrukelige (øker natrium utskillelsen). Man må derfor ta urinprøvene før man evt. gir furosemid pga dårlig diuresе.

Vedr. fraksjonell Natrium utskillelse= fractional excretion of sodium = FE_{Na}
Formel: FE_{Na} = (urin-Na/serum-Na) x (serum-kreatinin/urin-kreatinin) x 100
Obs.: Normalverdi for FE_{Na} kan være opp mot 5 % hos premature < 32 uker. Denne parameter på nyresvikt kan derfor ikke brukes hos premature barn < 32-34 uker

Test	Prerenal nyresvikt	Renal nyresvikt
Urin osmolalitet	> 500	< 350
U-Na (mmol/l)	< 20 (10-50)	> 30-40 (30-90)
U-kreat/S-kreat	Ca 30 (29,2+/-1,6)	Ca 10 (9,7+/- 3,6)
FE_{Na}	< 3 % (0,9+/-0,6)	> 3 % (4,3+/-2,2)

Urin osmolalitet er nok mer nøyaktig enn spesifikk vekt i urin, men spesifikk vekt på 1010 ≈ osmolalitet på 400 og spesifikk vekt på 1020 ≈ osmolalitet på 800

Behandling/oppfølging (etter patofysiologisk årsak)

Prerenal skade: Viktig å gjenopprette normovolemi med aggressiv væskebehandling. Væskestøt forsøkes alltid først, se avsnitt under diagnostikk/utredning av prerenal nyreskade. Ved lav cardiac output gi dobutamin 10-20 mikrogram/kg/min + evt. dopamin 1-5 mikrogram/kg/min som "nyredose" for å bedre renal perfusjon (dog ingen god dokumentasjon på nytte av dopamin og såkalt «nyredose»).
Postrenal skade: Obstruksjon må oppheves. Legg inn blærekateter. Kfr. med urolog og eller barnekirurg i Trondheim/Oslo.
Renal skade: Behandlingen går ut på å unngå komplikasjoner og evt. ytterligere nyreskade mens man venter på at nyrefunksjonen spontant skal bedres. Følgende momenter i behandlingen nevnes:

Loop-diuretika (furosemid, bumetanid)

Fordelen med diuretika ved AKI er at det er mye lettere å behandle en pasient med en viss diurese enn en oligurisk/anurisk pasient. I tillegg vil furosemid redusere renal metabolisme og kan evt. virke "nyreprotektivt". Det er imidlertid ingen sikre holdepunkter for at diuretika bedrer prognosen. Ved lav GFR er det ofte nødvendig med høye intravenøse doser furosemid (4-5 mg/kg) for å få diuretisk respons. Furosemid har lang halveringstid hos nyfødte, spesielt ved anurisk nyresvikt, slik at repetert doser (hyppigere enn en gang i døgnet) kan gi akkumulering med bivirkninger som evt. ototoksisitet og interstitiell nefritt. Noen foretrekker kontinuerlig infusjon av lav-dose furosemid.
Ved tilstander hvor man ønsker å forhindre intratubulære presipitater (intravaskulær hemolyse, hyperurikemi og myoglobinuri) vil man alltid forsøke diuretika for å opprettholde tubulær flow.
Ved manglende respons på furosemid kan man evt. forsøke bumetanid i.v (0,05-0,1 mg/kg x 2). Bumetanid kan av og til å ha effekt hos pasienter som ikke responderer på furosemid.

Dopamin

Det er dårlig dokumentert at dopamin har noen nytte i behandlingen av neonatal AKI. Lav dose kan imidlertid bedre renal blodfløde. Hos premature har doser på 0,5-2,0 mikrogram/kg/min bedret diurese og natriurese. Hvis man velger å bruke dopamin bør dette forsøkes tidlig i forløpet og med startdose på 1 mikrogram/kg/min og med økning til max 5 mikrogram/kg/min.

Væskerestriksjon ved anurisk/oligurisk AKI

Ved oliguri skal det innføres streng væskerestriksjon for å unngå overvæsking.

- Fullbårne nyfødte vil ha et insensibelt væsketap (IVT) på 20-30 ml/kg/d (1 ml/kg/time)
- Premature rundt 28-32 ukers alder har IVT på 50-100 ml/kg/d.
- Hos premature < 28 uker er væsketap meget avhengig av omgivende fuktighet i kuvøsen samt postnatal alder. Kan initialt være høyere enn 100 ml/kg/d, men det viktigste er at pasienten må veies minst 2 ganger i døgnet for å følge vekt + diurese må monitoreres.

Ved anuri er det kun dette væsketapet (IVT) som skal dekkes.
Ved oliguri dekkes væsketap (IVT) + man erstatter pågående diurese.
Barnet må initialt veies 2 ganger i døgnet. Nøye væskeregnskap inn/ut. Det bør vanligvis anlegges et navlevenekateter eller CVK da man må gi høyprosentig glukoseløsning. Hvis man ikke holder streng væskerestriksjon vil det utvikle seg ødemer, høyt blodtrykk og hyponatremi.

AKI med polyuri

Vanligvis god prognose, men kan være svært vanskelig å holde væskebalansen. Praktisk vil det være lurt å ha minst 2 separate drypp:

- Døgnvedlikehold, kan også gis po som mat.
- Ekstra drypp med glukose 50 mg/ml (tilsatt 5-10 mmol NaCl per 100 ml). Time for time erstattes diuresen med dette dryppet.
- Pasienten veies i tillegg minst 2 ganger i døgnet. Obs. elektrolytter.

Hyponatremi ved AKI
Skyldes vanligvis overskudd av fritt vann i forbindelse med overvæsking og evt. økt ADH produksjon. Ekstra Na tilførsel bør som hovedregel unngås i størst mulig utstrekning.
Behandling av hyponatremi vil hovedsakelig være væskerestriksjon.

- Na-verdier > 125 mmol/l gir sjelden symptomer
- Na verdier på 120-125 mmol/l kan av og til gi encefalopati, letargi og kramper.
- Na verdier < 120 mmol/l er alvorlig og kan gi kramper og koma.

Hyperton NaCl-infusjon skal reserveres til de med alvorlige symptomer på hyponatremi og ved verdier < 120. Man gjør følgende:
Bland ut like deler NaCl 1 mmol/ml (konsentrat) og sterilt vann. Man får da en konsentrasjon av blandingen på 0,5 mmol/ml. Av denne blandingen vil 8 ml/kg gitt som langsom infusjon over 2-5 timer øke s-Na med ca 5 mmol. Målet er å heve Na til ca 125, ikke nødvendig med normalisering. En for rask korreksjon kan være svært skadelig (se Akutt Veileder i Pediatri, 3. utgave 2015)

Hypertensjon (se også kap. 6.5)
Vanligvis sekundært til overvæsking. Behandling er sjelden nødvendig.
I nyfødtperioden regnes syst BT > 96 mm Hg som signifikant hypertensjon og syst BT > 106 mmHg som alvorlig hypertensjon. Hvilke grenser som krever behandling er ikke klarlagt, men alvorlig hypertensjon eller hypertensjon med symptomer skal behandles.
Mild hypertensjon behandles med saltrestriksjon (og naturligvis væskerestriksjon).
For antihypertensiva som kan være aktuelle, se kap. 6.5

Hyperkalemi (se også kap. 10.5)
Ved manifest AKI skal det ikke gis kaliumtilskudd. Følg s-kalium regelmessig. Mild hyperkalemi med verdier mellom 6-7 mmol/l uten EKG forandringer kan behandles med ionebytter (resonium calcium) hos fullbårne. For behandling av alvorlig hyperkalemi, se kap. 10.5 om hyperkalemi. Resonium-kalsium (gitt rektalt) brukes ikke hos premature, men kan brukes hos fullbårne med nyresvikt. Resonium-kalsium bør i såfall blandes med sorbitol/gis samtidig med laktulose da det ellers har en tendens til å gi obstipasjon.

Hyperfosfatemi og hypokalsemi
Forhøyet fosfat er vanlig ved AKI og kan medføre risiko for calcinose i nyre, hjerte og kar ved høyt produkt av kalsium og fosfat. Ernæringen bør være fosfatfattig. Calciumcarbonat er aktuell fosfatbinder. Ved lave verdier for ionisert Ca gis substitusjon med kalsium, se avsnitt 10.4.

Metabolsk acidose
Vanlig ved renal skade. Ingen behandling nødvendig før pH faller < 7,20. Gi da Na-Bicarbonat som langsom infusjon. Intraktabel metabolsk acidose er et dårlig prognostisk tegn.

Ernæring
Tilstreb minst 100 kcal/kg/d med karbohydrater og fett. Ca 1-2 g/kg/d av høyverdig protein bør tilføres. Må ofte bruke høyprosentig glukose + parenteral ernæring.

Referanser:

- **Gouyon JB et al. Management of acute renal failure in newborns. Pediatr Nephrol 2000; 14; 227-39**
- **Guignard JP et al. Why do newborn infants have a high plasma creatinine? Pediatrics 1999; 103: e49**
- **Selewski DT et al. Neonatal acute kidney injury. Pediatrics 2015; 136:e463-73**
- **Liborio AB, et al. Acute kidney injury in Neonates; From Urine Output to new Biomarkers. Biomed Research International 2014; 601568**

12.2 Peritoneal dialyse

C Klingenberg

Indikasjon

Hvis konservativ behandling av AKI ikke klarer å kontrollere følgende:

- Overvæsking som medfører lungeødem, hjertesvikt eller intraktabel hypertensjon
- Intraktabel hyperkalemi eller alvorlig hyponatremi
- Alvorlig hypoglykemi
- Alvorlig acidose
- Symptomatisk uremi med letargi, kramper, uremisk encephalopati
- Alvorlig oliguri som forhindrer adekvat kaloriinntak for vekst.

Absolutte verdier for kreatinin og urea er ikke alene indikasjon for peritoneal dialyse, men ved kreatininverdier > 500-600 mikromol/l og urea verdier > 30 mmol/l må det vurderes.

Fremgangsmåte

Kontakt vakthavende nefrolog for diskusjon om indikasjon. Hvis indikasjon, kontakt urolog for å legge inn dialysekateter, dette kan evt. gjøres i lokalanestesi + morfinrus. Kateteret må ha sidehull for å sikre god drenasje. Nefrolog vil ha erfaring med denne form for dialyse og vil vanligvis kunne bistå med å finne utstyr + dialysevæske samt bistå under oppfølgingen av behandlingen.

Vedr. dialysat

Glukose er det osmotisk virksomme prinsipp i dialysevæsken. Jo mer glukose, desto mer væske trekkes. Standard dialysevæsker inneholder 1,36 %, 2,27 % og 3,86 % glukose. Man starter vanligvis med en av de to laveste konsentrasjonene. Dialysevæsken inneholder ellers elektrolytter omtrent som i plasma, med unntak av kalium. Hvis hyperkalemi er et problem starter man dialysen med et dialysat uten kaliumtilsetting. Hvis pasienten ikke har hyperkalemi tilsetter man kalium til dialysevæsken i en konsentrasjon av 3-4 mmol/l. Fordi det ofte kommer fibrinutfelling er det vanlig de første par dagene å tilsette heparin i konsentrasjon av 500 E/l dialysevæske.

Vedr. dialysemengde:

Initialt små volum 15-20 ml/kg, økes til 40 ml/kg med mindre det medfører respiratoriske problemer. Hos nyfødte anbefales relativt kort instillasjonstid (1 time). En syklus kan f.eks være at væsken løper inn i løpet av 10-15 minutter, holdes inne i peritonealhulen i 30-40 minutter og tømmes ut over 10-15 minutter. Når/hvis situasjonen stabiliserer seg kan man la væsken være inne over noe lengre tid for å redusere antall sykler i døgnet. All dialysevæske må gå gjennom væskevarmer!
NB. Peritoneal dialyse (PD) utføres med maskin. "PD-sykepleier" fra nefrologisk seksjon vil kunne være behjelpelig.

Se god bruksanvisning **i Veileder i Akutt pediatri, 3. utgave 2015**

12.3 Medfødte anomalier i nyre og urinveier - generelt

C Klingenberg

Bakgrunn

Mistanke om medfødte misdannelser i nyre- og urinveier (CAKUT; Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract) rapporteres i opptil 2 % av prenatale rutine UL undersøkelser, men kun ca 1/3 av disse vil senere vise seg å være en anomali. CAKUT er hyppigere hos gutter enn jenter (2:1). Samlet utgjør CAKUT ca 20-30 % av alle prenatalt påviste anomalier. CAKUT utgjør i dag den vanligste årsaken til kronisk alvorlig nyreskade som medfører behov for nyretransplantasjon

Pragmatisk inndeling av prenatale funn:

Spesifikke problemer (unilateralt eller bilateralt)

- Multicystisk nyredysplasi (DD hydronefrose)
- Dobbeltanlegg av nyrer
- Nyreagenesi (kan også være bilateral)

Bilaterale problemer (17-30 %)

Obs. Oligohydramnion i 2. halvdel av svangerskapet (mesteparten av amnionvæske er da føtal urin!)

- Vedvarende distendert blære og fortykket blærevegg (urethraklaffer?)
- Polycystisk nyresykdom

Uspesifikke problemer = Dilatert nyrebekken

- Kan skyldes obstruksjon (hydronefrose), vesikoureteral refluks (VUR) eller "normalvariant" (forbigående dilatasjon av urinveiene sees relativt ofte midt i svangerskapet).

Diameter på nyrebekken ≥ 4 mm før uke 33 og ≥ 7 mm etter uke 33 vil identifisere alle fostre som postnatalt vil ha hydronefrose, men mange med slik utvidelse vil senere ha normale nyrer (høy sensitivitet, lav spesifisitet). Hos de med prenatal mild utvidelse (5-10 mm) av nyrebekken vil VUR være det vanligste funn (hvis man gjør MUCG), men MUCG gjøres ikke rutinemessig på den indikasjonen. Opptil 90% av de med VUR påvist prenatalt er gutter.

Persisterende postnatal nyrepatologi kan forventes ved føtal AP-diameter:

- > 6 mm: Før uke 20
- > 8 mm Mellom uke 20 og 30
- > 10 mm: Etter uke 30

Oppfølging etter fødsel ved intrauterint påvist avvik

- Alle nyfødte som prenatalt har fått påvist AP-diameter av nyrebekken ≥ 10 mm (eller ≥ 8 mm før uke 30) skal undersøkes postnatalt med UL nyrer. Barsel/barnelege må uttrykkelig få beskjed om funn som er gjort intrauterint slik at videre oppfølging kan sikres!
- Vær spesielt oppmerksom på barn der det ble påvist prenatal AP-diameter av nyrebekken > 20 mm da dette prognostisk taler for at de på et senere tidspunkt vil få behov for kirurgi.
- Andre avvik enn utvidelse av nyrebekken må følges opp individuelt!
- UL nyrer/urinveier tas mens barnet er innlagt barsel (etter 48-72 timer alder) eller senest innen 10-14 dagers alder. Årsaken til at UL nyrer/urinveier ikke tas før barnet er 48-72 timer gammel er at tidligere utført undersøkelse kan bli falsk negativ pga liten diurese de første levedøgn som igjen gir mindre dilatasjon. På rtg. remisse oppføres intrauterint påvist AP diameter av nyrebekken!
- **Definisjon av signifikant hydronefrose postnatalt: Ofte definert som en AP-diameter av nyrebekken > 10-15 mm eller > 50 % av nyrens diameter.**

Videre oppfølging - avhengig av funn på første UL etter fødsel

Ved AP-diameter < 15 mm/moderate forandringer (men påvist AP-diameter ≥ 10 mm prenatalt)
- Ingen fast kjemoprofylakse
- Ny UL-undersøkelse ved 4-6 ukers alder. Hvis patologi/økende dilatasjon til ≥ 15 mm ved 4-6 ukers alder; vurder diurese-renografi (MAG), se ellers kapittel 12.4 om hydronefrose.

Ved AP-diameter ≥ 15 mm og/eller betydelige forandringer (dilaterte calyces etc.)
- Start fast Trimetoprim-profylakse 10 mg/ml, 1 ml x 1, evt. Furadantin etter 1 måned.
- Ved unilaterale problemer: Ny UL-nyre/urinveier og diurese-renografi (MAG) ved (4-) 6 ukers alder, se ellers punkt 12.4 om hydronefrose for videre oppfølging.
- Ved bilaterale problemer: Man må vurdere MUCG for å utelukke urethraklaffer (er blærevegg fortykket?) I tillegg ny ultralyd og urografi ved 4 ukers alder. Kfr. evt. barnekirurg.
- Ved vedvarende dilatasjon av nyrebekken og ureter og ingen påvist obstruksjon (overgangsstenose, terminal ureterstenose) bestilles MUCG mtp vesikoureteral refluks (VUR)

Annen utredning/oppfølging:
- Kreatinin, Na, K og syre/base behøver man kun å ta ved betydelig patologi som forventes å påvirke nyrefunksjonen (bilateral patologi).
- Etter evt. operasjon eller anleggelse av nefrostomi pga obstruktiv misdannelse må man følge diurese, vekt og elektrolytter nøye. Ofte oppstår en transient post-obstruktiv polyuri pga at en tidligere obstruert nyre har nedsatt evne til å konsentrere urin (tubulær funksjon)

Referanser:
- **Se under 12.4**

12.4 Hydronefrose inkl. overgangsstenose og terminal ureterstenose

C Klingenberg

Dilatasjon av urinveier kan skyldes:
- Obstruksjon (omtales her); hyppigere hos gutter og vanligvis partiell (ikke komplett).
- VUR og/eller medfødt anomali/dysplasi av nyre/urinveier uten obstruksjon (omtales separat)

Predileksjonssteder for obstruksjon:
A. Overgang nyrebekken-ureter: Overgangsstenose
B. Overgang ureter-blære: Terminal ureter-stenose (eller ureterocele eller ektopisk ostium)

OVERGANGSSTENOSE (URETEROPELVIC JUNCTION OBSTRUCTION)

- **Luminal obstruksjon (intrinsic narrowing)**: Vanligst! Skyldes antagelig en unormal fordeling av muskel- og kollagen fibre i uretero-pelvine overgang. Svært sjelden kan man finne klaffe-lignende prosesser eller benigne polypper som årsak til intraluminal obstruksjon.
- **Ekstraluminal obstruksjon (extrinsic compression)**: Kan skyldes aberrante kar, leieanomalier, bånd eller adheranser. Gir ofte intermitterende obstruksjon. Relativt sjelden (10%).

Anatomisk grad av dilatasjon vil ikke i alle tilfeller kunne predikere videre prognose:
En mild dilatasjon kan progrediere og en alvorlig dilatasjon kan av og til gå tilbake.
Ved ensidige overgangsstenoser må man bruke funksjonsundersøkelser (i praksis renografi) i den regelmessige oppfølgingen. Ved bilaterale problemer vil symmetrisk funksjon kunne skyldes at begge nyrer er like mye skadet og i slike tilfeller er renografi av mindre betydning. Det gjøres allikevel preoperativt for å vurdere hvilken side man skal operere først samt for å se på avløpsforhold.

Alle barn med påvist hydronefrose (AP-diameter ≥ 15 mm) bør undersøkes med diurese-renografi (MAG) i (4-) 6 ukers alder. Før denne tid er nyrene så "umodne" at man ikke får gode/sikre resultater og det er sjelden indisert med kirurgi før denne alderen. Samtidig med diurese-renografi tas kontroll UL av nyre og urinveier, og i utvalgte tilfeller gjøres også urografi (med furosemid 1 mg/kg)

Diurese-renografi (MAG3) kan gi følgende svar

1. Dårlig funksjon (funksjon affisert nyre < 20 %)

Nyren er vanligvis ikke reparabel, de fleste anbefaler nefrektomi (noen pyeloplastikk). Alternativt percutan nefrostomi i 6 uker for å se om funksjonen bedres. Diskuter med barnekirurg.

2. Moderat funksjon (funksjon affisert nyre 20-39 %)

Ny kontroll renografi + UL nyrer/urinveier ved 3 måneders alder (ca 6 uker etter den forrige). En liten andel i denne gruppen vil forverres frem til 3 måneders alder, de fleste holder seg stabile. Barn i denne gruppen, som også har vedvarende hydronefrose, bør diskuteres med barnekirurg. Det kan være indikasjon for kirurgi, men kun halvparten av de opererte vil få bedret funksjon postoperativt.

3. God/symmetrisk funksjon (funksjon affisert nyre ≥ 40 %)

Ny kontroll diurese-renografi + UL-nyrer/urinveier ved 4-6 måneders alder. Denne gruppen utgjør et "dilemma". Færre enn 30 % vil «trenge» kirurgi og hovedsakelig vil det være barn med mest uttalt grad av dilatasjon (AP diameter > 50 mm). Kan være nødvendig med ytterligere oppfølging med renografi undersøkelser for å være sikker på at funksjon ikke avtar. Barn i denne gruppen bør evt. diskuteres med barnekirurg, **men husk at de fleste overgangsstenoser kan følges opp konservativt.**

Antibiotikaprofylakse anbefales ikke hvis:

- Asymptomatisk barn (ikke hyppige UVI)
- Dilatasjon av nyrebekken stabil eller avtagende, og AP-diameter < 50 mm
- God symmetrisk funksjon.

Kirurgi kan være indisert (diskuter med barnekirurg):

- Unilateral hydronefrose og moderat funksjon av affisert nyre (20-39 %) ved 3 mnd. alder.
- AP-diameter > 50 mm; disse bør i utgangspunktet opereres senest ved 6 mnd. alder selv om funksjon initialt skulle være god da de "alltid" vil få gradvis forverring av funksjon.
- Symptomatisk overgangsstenose (infeksjon, smerter)
- Avtagende split nyrefunksjon ved renografi (reduksjon med > 10 % eller funksjon < 40 %)
- Bilateral hydronefrose/overgangsstenose med dilatasjon > 20 mm. I slike tilfeller vil operasjon vanligvis være indisert ved 3 måneders alder. Man gjør pyeloplastikk på den siden med dårligst funksjon/mest uttalt dilatasjon først. Funn må diskuteres med barnekirurg

TERMINAL URETERSTENOSE/-OBSTRUKSJON

Vanligvis forårsaket av strukturanomali i distale segment av ureter med økt mengde kollagenfibre, cellulær hyperplasi eller endret sammensetning av glatt muskulatur. I det dilaterte segment proximalt for stenosen finnes ofte hypertrofi/hyperplasi av glatt muskulatur (sannsynligvis sekundært til stenosen).

Utredning

- Ultralyd: Dilatert nyrebekken og ureter
- Urografi: Fremstilling av ureter. Ved å gi furosemid 1 mg/kg kan man i tillegg vurdere funksjonell grad av obstruksjon.
- Diurese-renografi (MAG3) ved (4-)6 ukers alder ved unilateralt problem
- MUCG: mtp VUR som kan forekomme samtidig som det er obstruksjon.
- Evt. cystoscopi for å vurdere blære og ostier. Ureterocele? Ektopisk ureter?

Konservativ behandling

Spontan tilbakegang av terminal ureterstensoe er ikke uvanlig.
Konservativ behandling (antibiotikaprofylakse) er anbefalt ved stabil nyrefunksjon(renografi), ingen økende dilatasjon og asymptomatisk pasient.
Renografi ved 3 og 12 måneders alder for å vurdere funksjon anbefales.

Kirurgi (reimplantasjon)

Gjøres ved hyppige UVIer, økende dilatasjon og fallende funksjon på gjentatte renografi-undersøkelser. Ved funksjon < 15 % vil ofte nefroureteroectomi anbefales.

Sentrale referanser 12.3 og 12.4

- **Yiee J, et al. Management of fetal hydronephrosis. Pediatric Nephrology. 2008;23:347-53**
- **Roth JA, et al. Prenatal hydronephrosis. Current Opinion in Pediatrics. 2001;13:138-41.**
- **Coelho G, et al. Outcome of isolated antenatal hydronephrosis: a prospective cohort study. Pediatric Nephrology. 2008; 22: 1727-34**
- **Toiviainen-Salo S, et al. Fetal hydronephrosis: is there hope for consensus? Pediatr Radiol 2004; 34: 519–529.**
- **Siemens D, et al.: Antenatal hydronephrosis: thresholds of renal pelvic diameter to predict insignificant postnatal pelviectasis. Tech Urol 1998, 4:198–201.**
- **Generell Veileder i Pediatri, kap 10. Revidert utgave 2010. www.pedweb.no**
- **UpToDate 2017: Overview of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) og Congenital ureteropelvic junction obstruction og Overview of fetal hydronephrosis**

12.5 Vesikoureteral refluks (VUR) i 1. leveår

C Klingenberg

Grad I: Refluks til en del av (slank) ureter
Grad II: Refluks til ureter og nyrebekken uten dilatasjon
Grad III: Refluks til ureter og nyrebekken med middels dilatasjon.
Grad IV: Som grad III, men økende dilatasjon
Grad V: Som grad IV, men kraftig utvidet/slynget ureter og manglende papilleimpresjoner

Dilatert refluks (grad 3 og oppover) hos nyfødte/spebarn er 3-5 x så vanlig hos gutter enn jenter. Grad 5 refluks sees nesten kun hos gutter.
Hos guttene (langt sjeldnere jentene) finnes også ofte påfallende urodynamikk (oftest hyperkontraktil blære eller distendert, overkapasitet blære). Dilatert refluks er ofte bilateral.
I 20-30 % av tilfellene er en dilatert refluks hos gutter assosiert med generalisert små nyrer med nedsatt funksjon, selv uten at det har vært noen UVI. Man antar dette skyldes en renal dysplasi som er oppstått in utero (og evt. er uavhengig av VUR)

Forventet forløp ved påvist VUR i nyfødtperioden:
Ved VUR grad I-III er det funnet spontan bedring hos 73 % og ved VUR grad IV-V spontan bedring hos 55 % i løpet av første 12-15 levemåneder. Dette er en langt høyere grad av spontan bedring enn det man ser hos eldre barn som får påvist VUR.

Oppfølging av VUR er gjenstand for mye diskusjon.
Se revidert utgave av generell Veileder i Pediatri, kap. 10 www.pedweb.no

12.6 Kjemoprofylakse - preparater og prinsipper

C Klingenberg

Lavdose kjemoprofylakse gis fortrinnsvis med Trimetoprim eller Nitrofurantoin. Hvis ingen av disse kan brukes er kefalexin, amoxicillin og trimetoprim-sulfa mulige alternativ.

Trimetoprim gis som mikstur 10 mg/ml (smaker godt). Dosering 2 mg/kg som kveldsdose. Ved sterkt nedsatt nyrefunksjon halveres dose.
Furadantin gis som knuste tabletter a 5 mg, oppløst i litt væske og gjerne blandet i mat/melk (smaker ikke spesielt godt; en mikstur 5 mg/ml kan bestilles på reg fritak). Dosering 1 mg/kg som kveldsdose. Furadantin bør gis i forbindelse med måltid, dette forlenger utskillelseperioden og gir mindre risiko for kvalme. NB Furadantin bør ikke gis i 1. levemåned. Senere er Furadantin kanskje å foretrekke fremfor Trimetoprim pga bedre dekning mot en rekke viktige urinveisagens

Varighet av kjemoprofylakse:
Fra 3-12 måneder. I visse tilfeller kan man fortsette i flere år hvis det tolereres godt og det er god compliance.
Nytten av langvarig kjemoprofylakse er imidlertid usikker/ikke avklart, og trenden i dag er at man er mer tilbakeholden med kjemoprofylakse enn tidligere.

Etter MUCG: Gi alltid kjemoprofylakse morgen og kveld (dvs. dobbel dose av det som nevnt ovenfor) i 3 dager etter denne undersøkelsen.

12.7 Nyrevenetrombose

C Klingenberg

Bakgrunn

Nyrevenetrombose (NVT) er en av de hyppigst forekommende trombotiske tilstander i nyfødtperioden, allikevel en relativt sjelden tilstand. Ingen gode prospektive studier.
En del av barna har risikofaktorer, se under.
I en større retrospektiv studie (Lau, Pediatrics 2007) fant man:

- 70 % av tilfellene var ensidig
- Overhyppighet blant gutter (ca 2/3)
- Noe hyppigere på venstre enn høyre side.
- Trombosen bredte seg ut til V cava inferior i 44 % av tilfellene.
- Rundt 15 % hadde en binyreblødning på samme side. Dette skyldes trolig at binyrevenen på venstre side munner i venstre nyrevene, mens binyrevene på høyre side munner direkte i vena cava inferior. Ved binyreblødning, som er "lett" å se på UL, bør man alltid også lete etter NVT.
- Dårlig prognose mtp funksjon i affisert nyre. Ca 70 % av av de affiserte nyrene blir atrofisk. Ingen forskjell på om man behandlet med heparin/LMWH eller om det kun ble gitt støttebehandling.

Risikofaktorer:
Ikke alltid tilstede, men kan være f.eks: Diabetes hos mor, trombofil tilstand, polycytemi, dehydrering, sepsis, inneliggende navlevenekateter

Klinikk/symptomer

- Palpabel masse i flanken
- Hematuri og proteinuri
- Evt. hypertensjon
- Trombocytopeni
- Ved bilateral NVT fare for nyreskade

Diagnostikk/utredning
Ultralyd med morfologi av nyre og doppler av nyrekar vil vanligvis kunne avklare situasjonen.
NB! Binyreblødning? Binyretumor?
Diagnostikk av årsak: Kateter? Tromboembolisme, se kap.7.6.

Behandling/oppfølging
Ved ensidig NVT er behandling med heparin/LMWH kontroversielt, men gjøres rutinemessig en del steder. LMWH er enklere og gir mindre bivirkninger.
Ved bilateral NVT bør man behandle med heparin, evt. forsøke trombolyse, se kap 7.6.
Peritoneal dialyse ved behov.
Oppfølging:
Alle barn med NVT bør utredes mtp evt. trombofile tilstander. Sjekk lupus antikoagulant og anti cardiolipin antistoffer i nyfødtperioden; kan være overført transplacentært. Ellers vil videre utredning av trombofili ofte kunne gjøres rundt 6 måneders alder. Se kap. 7.6
Nyre funksjonsbedømmelse med scintigrafi ved 6 måneders alder.
Videre oppfølging avhengig av funn da. Bør følge BT i noen år.

Referanser:

- **Lau KK et al. Neonatal Renal Vein Thrombosis: Review of the English-Language Literature between 1992 and 2006. Pediatrics 2007;120; e1278-84**
- **Kenet G et al. Fetal and Neonatal Thrombophilia. Obstet Gynecol Clin N Am 2006; 33: 457-66.**

12.8 Multicystisk nyredysplasi

C Klingenberg

Bakgrunn
Insidens: 1: 3500-4500 fødsler. Ikke arvelig.
Patogenese: Obstruksjon tidlig i fosterlivet fører til nyredysplasi og atrofi pga apoptose. Resultatet er primitive tubuli, umodne glomeruli og udifferensiert mesenkymalt vev. Total obstruksjon i ureter fører til multicystisk nyredysplasi uten noe normalt parenkym. Over tid vil affisert nyre vanligvis skrumpe og forsvinne. Hvis ikke diagnostisert i foster/barnealderen vil en MCKD derfor ofte senere (feilaktig) oppfattes som unilateral nyreagenesi.

Diagnostikk/utredning
Tilstanden oppdages hyppig prenatalt. Vanligvis unilaterale forandringer.
Anomalier i kontralaterale nyre sees i 15-25 % av tilfellene (overgangsstenose, VUR etc.)
Hvis den kontralaterale nyren var normal prenatalt tas første UL ved mellom dag 2 og 5.
Som regel er UL tilstrekkelig for å sikre diagnosen. Ved tvil vil DMSA-renografi tatt ved 4-6 ukers alder (eller senere, ingen hast) vise manglende funksjon i affisert nyre.
UL tatt postnatalt viser at multiple, ofte store cyster nærmest fullstendig har erstattet normalt nyrevev.
Noen anbefaler å ta en MUCG pga lett økt risiko for VUR i kontralaterale nyre. Hvis man velger å ikke gjøre det, gir man informasjon til foreldrene om en viss mulighet for VUR på den friske siden og en lettgradig øket risiko for UVI/pyelonefritt.

Behandling/oppfølging
Videre oppfølging etter første postnatale UL-undersøkelse:

- Ultralyd kontroll ved 1 og 2 års alder Vanligvis vil den multicystiske nyren (hvis den er < 6 cm) gradvis skrumpe inn. Ved størrelse > 6 cm skjer dette sjeldnere. De følges med ultralyd + BT-kontroll ved 1 og 2 års alder. Evt. måling av GFR i 1 års alderen hvis den kontralaterale nyren ikke er kompensatorisk hypertrofisk på UL (be spesifikt radiolog svare på dette).

- Indikasjon for nefrektomi kan være hypertensjon, romoppfyllende stor tumor, infeksjoner og smerter. Men disse komplikasjonene forekommer svært sjelden.

Ytterligere oppfølging etter 2 års alder kun hvis:
- Ingen regress av nyremassen: BT hver 3. år hos egen lege, dog liten risiko for hypertensjon i barne-ungdomsalderen. Risko for malignitetsutvikling er ekstremt lav.
- Ingen hypertrofi av kontralaterale nyre og/eller GFR< 65% av det normale.

Referanser

- **Onal B et al. Natural History of Patients With Multicystic Dysplastic Kidney—What Follow up is Needed? J Urol. 2006; 176: 1607-11**
- **Narchi H. Risk of hypertension with multicystic kidney disease: a systematic review. Arch Dis Child. 2005; 90: 921-4. Review.**
- **Narchi H. Risk of Wilms' tumour with multicystic kidney disease: a systematic review. Arch Dis Child. 2005; 90: 147-9. Review.**

12.9 Polycystisk nyresykdom hos nyfødte - autosomal recessiv

C Klingenberg

Bakgrunn

Autosomal recessiv arv. Mutasjon på kromosom 6. Genetisk diagnostikk mulig.
En annen type polycystisk nyresykdom arves autosomal dominant, men denne ses hovedsakelig hos eldre barn og voksne, og gir ytterst sjelden kliniske symptomer i barnealderen.
Insidens: 1: 6000-55 000 levende fødte

Symptomer/klinikk

Kan medføre prenatal nyresvikt med oligohydramnion og lungehypoplasi (Potter sekvens/fenotype). Mildere former forekommer, disse har ofte større grad av leveraffeksjon (kongenitt hepatisk fibrose og gallegangssykdom). Tuberøs sklerose og von Hippel-Lindau sykdom kan også medføre polycystisk nyresykdom.

Utredning/diagnostikk

UL-nyrer viser cyster bilateralt. Vanskelig å skille recessiv og dominant type helt sikkert fra hverandre ved manglende familieanamnese. Evt. må man gjøre levebiopsi av barnet (postmortem hvis barnet skule dø). Familien må tilbys genetisk veiledning.

Behandling/oppfølging

Symptomatisk behandling av nyresvikt og lungeproblemer. Ved oligohydramnion og lungehypoplasi er det dårlig prognose.

Referanse:

www.uptodate.com Autosomal recessive and dominant polycystic kidney disease in children.

12.10 Urethraklaffer

C Klingenberg

Bakgrunn

Insidens: Angis fra 1: 4000-25 000, nesten utelukkende gutter.
Mistenkes prenatalt hos et foster med stor, tykkvegget blære med bilateralt utvidet nyrebekken.
Sekundær renal dysplasi med utvikling av nyresvikt in utero vil kunne føre til oligohydramnion.
Prenatal ultralyd som viser økt nyreekkogenisitet, oligohydramnion (før uke 30), perinefrisk urinom eller ascites indikerer at både nyre og lungefunksjon hos fosteret kan være alvorlig affisert.
Hos den nyfødte vil tegn på nyresvikt og evt. respiratoriske problemer (lungehypoplasi pga oligohydramnion) være fremtredende, evt. UVI som første symptom.

Diagnostikk/utredning

- Klinikk: Blære og nyrer kan være palpable.
- UL-nyre-urinveier: Typisk er fortykket blærevegg, utvidet bakre del av urethra, bilateral hydronefrose og dysplastiske nyrer. Varierende funn avhengig av grad av obstruksjon.
- MUCG: Regnes som gullstandard. Enten via urethra (kan være vanskelig) eller via suprapubisk kateter. Bør gjøres snarlig hvis det er mistanke om urethraklaffer.
- Blodprøver: kreatinin, urinstoff, Na, K og syre-base status. Viktig som utgangspunkt.

Behandling/oppfølging

- Det anbefales tidlig endoskopisk reseksjon av urethraklaffer, hvis/når barnet er stabilt klinisk. Dette gjøres av barnekirurg (Trondheim/Oslo). Ta kontakt for diskusjon og overflytting hvis/når diagnosen er etablert eller sterkt mistenkt. Ved alvorlige former med høygradig obstruksjon og nyredysplasi anlegges evt. suprapubisk kateter før overflytting (diskuter med urolog på UNN).
- Av og til kan det bli behov for for bilateral nefrostomi ved obstruksjon i vesikoureterale overgang sekundært til svært tykkvegget blære. Dette vurderes av barnekirurg.
- Behandling av evt. nyresvikt (ses hos 40-50 % ved diagnosetidspunkt)

Prognose

Utvikling av nyresvikt (evt. etter mange år) ses hos opptil 50 % av alle med urethraklaffer.
Nyrefunksjon må følges med regelmessige kontroller.
Blærefunksjon må vurderes med urodynamikk hvis vedvarende dilatasjon eller miksjonsproblemer.
Ved blære hypertoni («klaff-blære») kan lav-dose antikolinergika være aktuelt.
Ved tømningsproblemer og hyppige UVIer må man vurdere RIK.

Referanser

- **Gonzales E (2002) Posterior urethral valves and other urethral anomalies. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds)**
- **Campbell's urology, 8th edn. Saunders, Philadelphia, pp 2207–2228**
- **British Journal of Urology 1998, 81, supppl. 2- 22-32. Meget godt om utredning/behandling.**

12.11 Nyreagenesi og ektopiske nyrer

C Klingenberg

Nyreagenesi

Insidens: Unilateral: 1: 2900, gutter hyppigere enn jenter. Bilateral: 1: 4000 (Potter syndrom)
Ved unilateral agenesi er ureter partielt atretisk eller mangler helt.
Kontralateral nyre er av og til malrotert/ektopisk (hos 15 %) og VUR forekommer hos ca 1/3, men er oftest lavgradig og uten større klinisk signifikans.
Hos noen foreligger ekstrarenale misdannelser/syndrom (Trisomier, CHARGE etc.)
Utredning postnatalt: Primært UL-nyre/urinveier og kun unntaksvis DMSA-scintigrafi/urografi hvis tvil om agenesi eller mistanke om ektopisk nyre kontralateralt. MUCG ikke rutinemssig, men vurderes hvis det tilkommer hyppige UVIer.
Oppfølging: Følges opp med UL for å se at det tilkommer en forventet kompensatorisk hypertrofi av gjenværende solitær nyre. Hvis dette ikke skjer må man følge opp videre med BT, urinprøver og nyrefunksjonsmålinger oppover i barnealderen.

Ektopiske nyrer

Enkle: Ofte assosiert med urogenitale anomalier som: manglende vagina, bikorn uterus, retrocaval ureter, kontralateral ektopisk ureter.
Hesteskonyrer: Assosierte misdannelser (CNS, GIT, hjerte, skjelett) vanlig
Krysset renal ektopi: Variant der begge nyrer er plassert på samme side

Referanse:
UpToDate 2017: Overview of Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract (CAKUT)

12.12 Blæreekstrofi

C Klingenberg

Bør opereres så tidlig som mulig. Henvises til barnekirurg i Trondheim eller Oslo etter telefonisk kontakt i 1. levedøgn. Den "åpne" blæren dekkes med sterile fuktige kompresser. Kontakt urolog på UNN for tilsyn før overflytting.

12.13 Hypospadi

C Klingenberg

Bakgrunn/klinikk

Insidens: 1-3: 1000 levende fødte gutter. Man skiller mellom glanulær/subglanulær, penil, penoskrotal og perineal hypospadi avhengig av beliggenheten av meatus. Over 2/3 er glanulær/subglanulær (distale). Overhyppighet av mikropenis.

Utredning/diagnostikk

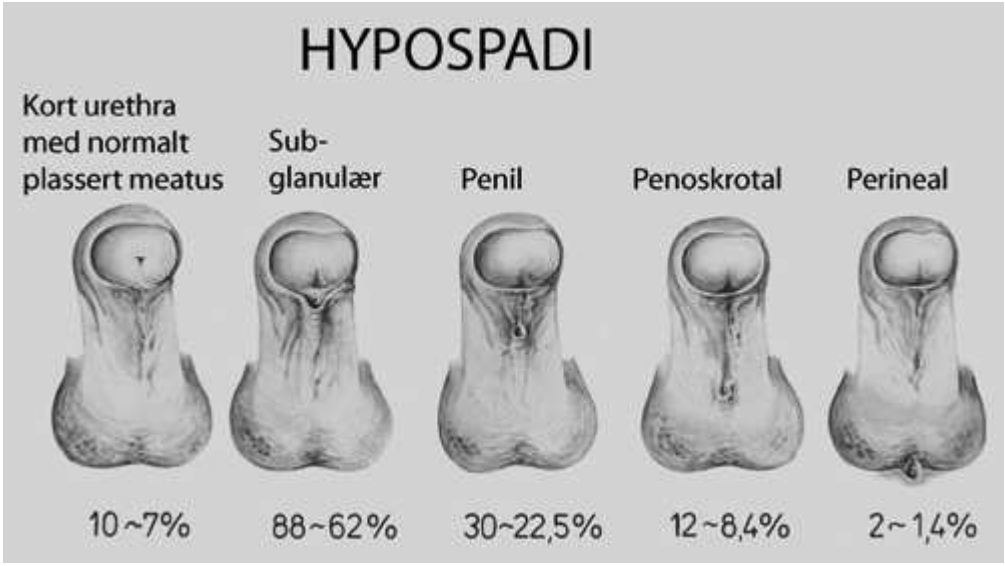
Diagnosen stilles oftest ved rutineundersøkelse av barnet etter fødselen, men det forekommer at lettere grader overses. Ved distale typer er det ikke behov for videre utredninger dersom det ikke er klinisk mistanke om tilleggsmisdannelser.
Ved proksimale typer er det aktuelt med radiologisk undersøkelse av urinveiene, hormon- og kromosomanalyser. Ved disse uttalte grader av hypospadi er det hyppigere andre assosierte urogenitale anomalier, hvorav testisretensjon er hyppigst.

Behandling/oppfølging

Kløft i ventrale preputium og/eller lett ventralstilt meatus: Ingen henvisning. Foreldre gjøres oppmerksom på at dersom barnet får avvikende urinstråle eller krumning når penis er erigert, bør han henvises plastisk kirurgisk avdeling ved ca. 2-4 års alder.
Klar hypospadi - alle grader: Henvisning plastikkirurg på vanlig internhenvisning. Plastikkirurg tilser barnet på Barsel og avtaler videre tiltak. Plastikkirurg gir om mulig beskjed til Barsel om når han/hun kommer slik at begge foreldre fortrinnsvis kan være tilstede. Alternativt henvises pasienten til en poliklinisk time hos plast.kir senere i første leveår for grundig informasjon om videre behandlingsopplegg. Helst operasjon i kun en-1 seanse i 3-4 års alder, når pasiente er bleietørr.
Penoskrotal og perineal hypospadi: Henvises til DSD team i Oslo eller Bergen (ta gjerne en telefon først), se kap. 11.3.

Referanse:

- **Viddal KO, Aksnes G. Hypospadi – ikke bare feilplassert urinrørsåpning. Tidsskr Nor Legeforen 2008; 128:586-8**



13 SYKDOMMER OG MISDANNELSER I GI-TRAKT

13.1 NEKROTISERENDE ENTEROCOLITT (NEC) 288
13.2 SPONTAN/FOKAL INTESTINAL PERFORASJON (SIP/FIP) 290
13.3 INFANTIL HYPERTROFISK PYLORUSSTENOSE 291
13.4 GASTROØSOFAGAL REFLUKS 292
13.5 STRESSGASTRITT/ULCUS HOS SYKE NYFØDTE 295
13.6 MEDFØDTE SYKDOMMER/MISDANNELSER I GIT 295
13.7 ØSOFAGUSATRESI OG TRAKEOØSOFAGAL FISTEL 296
13.8 NEONATAL ILEUS 297
13.9 BUKVEGGSDEFEKTER 298
13.10 LYSKEBROKK 299

13.1 Nekrotiserende enterocolitt (NEC)

C Klingenberg

Bakgrunn

Man antar at patofysiologiske mekanismer ved NEC kan skyldes en kombinasjon av

- Iskemi
- Infeksjon
- Næring i tarmlumen (spesielt kumelk-basert morsmelkerstatning/proteiner)

Intrauterin hypoksi/dårlig placentafunksjon, perinatal asfyksi og/eller postnatal sykdom med hypotensjon kan gi tarmiskemi. Premature barn har nedsatt infeksjonsresistens, nedsatt tarmmotilitet og mangelfullt utviklete tarmenzymer/hormoner, og er utsatt for både iskemi og infeksjon. Hyperosmolar næring kan skade tarmepitel og danne grunnlag for iskemi og infeksjon.

Risikogrupper

- Ekstremt premature < 28 uker (90 % av alle med NEC i Norge)
- Utpreget dysmature barn (FGR), spesielt hvis barnet samtidig er født prematurt
- Prenatalt påvist reversert diastolisk blodstrøm i navlearterie.

Sykdomsdebut omvendt proporsjonal med gestasjonsalder: Gjennomsnittlig etter rundt 14 dager ved GA 31-33 uker og etter rundt 20 dager ved GA < 31 uker.

Fullbårne barn som utvikler NEC har oftest grunnlidelser som medfører nedsatt sirkulasjon til tarm.

Dødeligheten ved "kirurgisk NEC" hos premature angis rundt 40-50 %, eller høyere.

Symptomer/klinikk

Typisk er premature barn som utvikler utspilt buk, fordøyer dårlig og har blod i avføringen i 2-3 ukers alder. Tilstanden kan raskt forverres med tegn på sepsis og evt. sirkulatorisk kollaps. Se under.

Utredning/diagnostikk (basert på artikkel av Bell fra 1978)

Utspilt abdomen og galleaspirat = obs. NEC

Hvis også sepsispreg = suspekt NEC

Hvis også diare med blod i avføring = svært suspekt NEC

Hvis symptomer som over + evt. misfarget bukvegg + rtg. oversikt abdomen som viser intramural luft i tarmvegg = bevist NEC

Hyperglykemi, hyponatremi, trombocytopeni, økt CRP → støtter opp under diagnosen NEC

Ultralyd abdomen: **Obs** fri væske.

Bukveggsødem, lav Na, lave trc, DIC, sjokkpreg, intrahepatisk luft og perforasjon med fri luft i abdomen ("kirurgisk NEC") er dårlige prognostiske tegn.

Følgende kriterier er anbefalt benyttet for å stille diagnosen NEC (2015):

P77 Nekrotiserende enterokolitt (NEC)

Diagnostiske kriterier er enten A + B, eller C, se under.

A. En eller flere av følgende kliniske kriterier

i) gallefarget aspirat eller oppkast, ii) utspilt abdomen, iii) makroskopisk/mikroskopisk (positiv hemofec) blod i avføringen

B. En eller flere av følgende radiologiske kriterier

i) intramural luft, ii) hepatobiliær luft, iii) fri luft i peritoneum

C. NEC påvist ved kirurgi

Behandling (inkl. profylakse)/oppfølging

Profylakse

Peroral ernæring med morsmelk: Dette startes tidlig og økes langsomt i henhold til retningslinjer (14.10) under observasjon av abdomen, aspirat og avføring. Hvis barna ikke får mors egen melk, inkludert colostrum, gir vi fortrinnsvis CMV-negativ upasteurisert bankmelk til de mest premature.

Probiotika: Kliniske studier og meta-analyser gir sterke holdepunkter for at probiotika reduserer risiko for NEC. Det finnes flere probiotika-produkter som har vært brukt til dette formålet, men ingen som er markedsført i Norge. I kliniske studier kan det synes som kombinasjonsprodukter som inneholder både bifidobakterier og lactobaciller har bedre forebyggende effekt enn produkter med kun en-1 bakteriestamme. Dette er dog noe uavklart. Effekten av probiotika med tanke på reduksjon av sen neonatal sepsis er og uavklart, men probiotika har i noen studier redusert forekomst av sen sepsis.
Fra 2014-2016 ble det i Norge brukt et probiotika-produkt som heter Infloran® (1 kapsel med *Lactobacillus acidophilus* 10^9 CFUs og *Bifidobacterium bifidum* 10^9 CFUs). Dette produktet er fra høsten 2016 ikke lenger tilgjengelig på markedet. Det ble i 2015-2016 publisert tilfeller med bifidobacterium-sepsis hos barn som hadde fått Infloran®, de fleste dog ganske «milde» tilfeller.
I Newcastle (personlig kommunikasjon N. Embleton) brukte de tidligere Infloran, men har nå gått over til et produkt som heter LaBiNIC® (Biofloratech Ltd.). LaBiNIC® er flytende (dråper) som er stabile i romtemperatur. Fire dråper (0,16 ml) inneholder 1,5 x 10^9 CFU *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis* og *Bifidobacterium breve* (lik mengde av de tre stammene). Som ved alle probiotikaprodukter er det en teoretisk risiko for infeksjon med probiotika-stammen. De empiriske antibiotika regimer vi bruker vil imidlertid vanligvis dekke godt hvis det oppstår en slik infeksjon. Risiko for bakterielle translokasjon fra tarm til blodbane er trolig noe økt hos barn som ikke får mat eller er barn som er kritisk syke. Man bør i slike situasjoner vurdere å stoppe med probiotikatilførsel. Probiotika gis kun til barn som får enteral ernæring.
Rutiner for bruk av LaBiNIC®

- Indikasjon: Alle premature med GA < 28 uker/FV < 1000 g.
- Oppstart: Rundt 72-96 timer etter fødsel
- Dose: Første 7 dager, og inntil barnet fordøyer minst 100 ml/kg/d, gis 1 dråpe morgen og kveld daglig som bolus (f.eks blandet i 0,5 ml melk). Deretter gis 2 dråper morgen og kveld daglig som bolus. LaBiNIC® skal ikke blandes ventrikkeldrypp som kontinuerlig ernæring.
- Varighet: Denne forebyggende behandlingen kontinueres frem til barnet har nådd 34 ukers gestasjonsalder eller utskrivelse til hjemmet.

Behandling:

- 0 per os: Tidlig ved mistanke om NEC under utvikling. TPN i 7-10 (14) dager ved bevist NEC, kortere ved mistanke. Deretter gradvis full ernæring per os i løpet av ca 1 uke ved bevist NEC.
- Ventrikkelsonde (nr 8, evt. nr 6 til de minste): Kontinuerlig drenasje med hevertvirkning og intermitterende aspirasjon.
- Stabilisering/væske: Rask korreksjon av sjokk (både lavt blodtrykk og dårlig perifer sirkulasjon) med NaCl eller plasma/SAGM. Ofte betydelig økt væskebehov.
- Antibiotika: Valg avhenger av tidligere antibiotika. Hvis ikke på antibiotika ved diagnose: Ampicillin, gentamicin og metronidazol i sepsisdoser (se doseringstabell, kap. 4.4). Alternativt: Clindamycin + Cefotaksim. Obs. ta blodkultur før oppstart med behandling, helst også anaerob kultur.
- Kirurgi: Ved perforasjon, betydelig peritonitt (øm, ødem, rubor/misfarging og ultralydmessig væske), intrahepatisk luft eller ved konstant "død" tarmslynge på røntgen/UL: Konsulter gastrokirurg med tanke på operasjon. Diagnostisk paracentese er usikkert og risikabelt.

NB. Ved NEC/sterk mistanke om NEC skal gastrokirurg alltid involveres. Hvis pasienten er transporterbar skal det også tas kontat med barnekirurg med tanke på overflytting til avdeling som har ansvar for nyfødtkirurgi.

Videre overvåkning

- Klinisk hydreringsstatus
- Na, K, bl.s, hb, trc hver 6.-8. time initialt til stabil. Initialt også jevnlig DIC-status.
- Rtg oversikt abdomen med innskutt bilde (**obs fri luft**) hver 6.-8. time første døgn.
  Spes. **obs** på **intramural luft** og **intrahepatisk luft**, "**død tarmslynge**" og **perforasjon**. Før intramural luft opptrer har tarmene gjerne tykk og glatt vegg, mens det normalt er nærmest et bikubemønster på tarmluften.

Senkomplikasjoner og oppfølging
I gjennomsnitt 2 mnd. etter en akutt NEC oppstår hos 10-40 % av pasientene tarmstrikturer/stenoser, hovedsaklig i colon (venstre side), men også terminale ileum. Mange av disse vil initialt være asymptomatisk og først etter en tid utvikle symptomer. En bør derfor vurdere kontroll med rtg. colon 4-8 uker etter en alvorlig NEC.
Andre komplikasjoner: Entero-enterale fistler, malabsorpsjon og kort-tarm-syndrom (etter kirurgi).

Ved stomi: Så tidlig som det er mulig starter man med å sette avføring videre i distale løpet for å "trene" den distale tarmen og unngå mukosaatrofi. Dette kan evt. bidra til å redusere risiko for utvikling av strikturer/stenoser

Referanser:

- **Bell MJ, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis: therapeutic decisions based upon clinical staging. Ann Surg. 1978;187: 1–7**
- **Hunter CJ et al. Evidence vs experience in the surgical management of necrotizing enterocolitis and focal intestinal perforation. J Perinatol. 2008; 28 Suppl 1:S14-7.**
- **Lin PW et al. Necrotizing Enterocolitis: Recent Scientific Advances in Pathophysiology and Prevention. Semin Perinatol 2008; 32:70-82**
- **Mihatsch WA et al. Critical systematic review of the level of evidence for routine use of probiotics for reduction of mortality and prevention of necrotizing enterocolitis and sepsis in preterm infants. Clin Nutr. 2012; 31: 6-15.**
- **Embleton N, et al. Probiotics for preterm infants on the NICU – personal practice. Paediatrics Child Health 2013; 24: 38-40.**
- **Jacobs SE et al. Probiotic Effects on Late-onset Sepsis in Very Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial. Pediatrics 2013; 132:1055-62.**
- **Frost BL, et al. New Medical and Surgical Insights Into Neonatal Necrotizing Enterocolitis: A Review. JAMA Pediatr. 2017;171:83-88**
- **Battersby C, et al. UK Neonatal Collaborative Necrotising Enterocolitis Study Group. Development of a Gestational Age-Specific Case Definition for Neonatal Necrotizing Enterocolitis. JAMA Pediatr. 2017 Jan 3. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.3633. [Epub ahead of print]**

13.2 Spontan/fokal intestinal perforasjon (SIP/FIP)

C Klingenberg

Bakgrunn
Spontane isolerte tarmperforasjoner- SIP (betegnes også som fokale isolerte tarmperforasjoner - FIP) hos svært premature barn er en egen tilstand som skiller seg fra den massivt inflammerte tarmen man finner ved NEC. Gjennomsnittlig gestasjonsalder hos pasienter med SIP er lavere enn hos de med NEC. Kombinasjon indometacin og tidlig steroider ga økt risiko for SIP, men denne kombinasjonen brukes ikke i dag. Andre risikofaktorer, utenom lav GA, er ikke sikkert identifisert. Det spekuleres i om en defekt i muskellaget i tarmen kan være en etiologisk faktor.

Ved SIP finner man, under operasjonen, oftest en enkel perforasjon (5-10 mm i diameter) i distale ileum på den anti-mesenteriske siden av tarmen ("blow out lesion"). Perforasjonen kan imidlertid også være i colon. Omliggende tarm ser vanligvis viabel ut. I motsetning til NEC er det liten risiko for senere strikturutvikling.

Symptomer/klinikk
Symptomene oppstår ofte allerede i 1. leveuke (tidligere enn NEC) og kan være relativt sparsomme initialt. SIP oppdages av og til tilfeldig på bakgrunn av fri luft i buken. Ofte er pasientene påfallende klinisk stabile, og har i tidlig fase ingen tegn på peritonitt eller alvorlig sykdom.
Man kan senere finne en lett utspilt buk, aspirat og nedsatt tarmmotilitet. Blålig misfarging av huden i lysken/scrotum kan skyldes lekkasje av mekonium, og skal være typisk for SIP.

Bukveggsødem, kraftig rubor av huden og blodig avføring er sjelden. Luft i tarmvegg eller lever er tegn på NEC og ikke tegn på SIP. Ofte lav CRP ved SIP. Trombocytopeni vanligere ved NEC.

Utredning/diagnostikk

Rtg oversikt abdomen

- Fri luft som tegn på perforasjon. Ses ikke alltid.
- Mild tarmdistensjon som går tilbake. Etter hvert ser man avtagende luft i tarmen og til slutt ingen luft i tarm ("gasless abdomen"). Avtagende tarmluft gir mistanke om perforasjon.

UL brukes for å påvise ascites (fri væske med debris/mekonium)
Lab: Uspesifikt i tidlig fase; kan være helt normale prøver og ingen tegn på infeksjon.

Behandling/oppfølging

Konsulter vakthavende gastrokirurg. Vanligvis indisert med operasjon/laparotomi. Oftest mindre omfattende kirurgi/reseksjon enn ved NEC. Lukking av defekten/primær anastomose er mulig uten at man alltid må legge stomi. Peritoneal drenasje anbefales av noen, perforasjonen skal kunne lukke seg spontant (betviles av andre). Ved helt kritisk forløp og/eller svært utspilt buk kan drenasje bidra til å redusere distensjon og bedre ventilasjon i en periode. Fare for senere peritonitt. Gi antibiotika-profylakse (ampi/genta/metronidazol) perioperativt. Helst anlegg CVK for parenteral ernæring postoperativt.

Referanser:

- **Pumberger W et al. Spontaneous localized intestinal perforation in very-low-birth-weight infants: a distinct clinical entity different from necrotizing enterocolitis. J Am Coll Surg 2002; 195: 796-803.**
- **Okuyama H et al. Focal intestinal perforation in extremely-low-birth-weight neonates: etiological consideration from histological findings. Pediatr Surg Int 2002; 18: 704-6**
- **Hunter CJ et al. Evidence vs experience in the surgical management of necrotizing enterocolitis and focal intestinal perforation. J Perinatol. 2008; 28 Suppl 1:S14-7.**
- **Kubota A, et al. Focal intestinal perforation in extremely-low-birth-weight neonates: etiological consideration from histological findings. Pediatr Surg Int 2007; 23: 997-1000**
- **Holland AJ. Comment: focal intestinal perforation in extremely-low-birth-weight neonates: etiological consideration from histological findings. Pediatr Surg Int. 2008; 24: 387.**

13.3 Infantil hypertrofisk pylorusstenose

C Klingenberg

Bakgrunn

Typisk presentasjon av økende symptomer etter 2.-3. leveuke.
Kjønnsfordeling: gutter : jenter 4 : 1.

Symptomer/klinikk

- Sprutbrekninger etter måltid (hyppigste funn), økende symptomer!
- Synlig ventrikkelperistaltikk på abdomen
- Vekttap
- Palpabel hypertrofisk pylorus (ofte vanskelig å kjenne, lettest rett etter en brekning)
- > 15 ml aspirat etter 4 timers faste

Utredning/diagnostikk

- UL-pylorus/abdomen: Lengde > 16 mm er suspekt på pylorusstensoe, men ikke diagnostisk! Muskeltykkelse: ≤ 2 mm er normalt, 2-4 mm suspekt og > 4 mm regnes som diagnostisk!
- evt. rtg. Ø+V+D (radiolog avgjør om kontrastundersøkelse er nødvendig).
- Blodprøver: Ofte hypokloremisk alkalose/elektrolyttforstyrelser (ta alltid SBS, Na, K, Cl).

Behandling/oppfølging

- Preoperativ korreksjon av væskedefisitt, syre-base- og elektrolyttforstyrrelser: En kan anslå total døgnvæskebehov som vedlikeholdsbehov (ca 150 ml/kg) + anta at pas. er 10 % dehydrert.
  Gi Glukose 100 mg/ml tilsatt følgende døgnmengde NaCl (2 mmol/kg/døgn + Na-defisitt som anslåes å være (140 - Se-Na) x 0,7 x kroppsvekt). Tilsett evt. også KCl.
- Operasjon (Pyloromyotomi). Ikke ø-hjelp. Utføres etter normalisert SBS + elektrolytter.
- Tidlig oppstart med små måltider (morsmelk) postoperativt.

13.4 Gastroøsofagal refluks (GØR)

C Klingenberg, N Stabell

Bakgrunn

Gulping, brekninger og oppkast er svært vanlige symptomer hos nyfødte og spedbarn. I de fleste tilfeller er dette fysiologisk og ufarlig.
Det kan imidlertid også skyldes alvorlig underliggende tilstand (= sekundær gastroøsofagal refluks sykdom, GØRS) som tarmobstruksjon, infeksjon eller økt intracerebralt trykk.
Primær GØR hos et ellers frisk barn er en normalvariant og så lenge barnet viser tegn til trivsel og vokser normalt er det sjelden behov for ytterligere utredning en grundig anamnese og klinisk undersøkelse. Primær GØR avtar i hyppighet opp til 10-12 mnd. alder. 80 % av barn med GØR er friske i 18 mnd. alder.

Klinikk/symptomer

- Gulping, brekninger/oppkast, vanligvis etter måltid.
- Smerter/irritabilitet som skyldes syrerefluks og overtid øsofagitt med dysfagi og spisevegring
- Usikker sammenheng med apne, bradykardier og metninsfall hos premature
- Tilstander som ofte er assosiert og med økt risiko for alvorlig refluks: Pasienter operert for øsofagusatresi, trakeoøsofageal fistel, medfødt diafragmahernie, kongenitte hjerneskader/nevrologiske lidelser og alvorlig lungesykdom som BPD.

Komplikasjoner (sjelden hos nyfødte, evt senere i første leveår)

- Nedsatt trivsel. Dårlig vektøkning.
- Øsofagitt: Hematemese/melena/pos. hemofec, jernmangelanemi, dysfagi.
- Respiratoriske symptomer: Recidiverende nedre luftveisinfeksjoner pga aspirasjon, atypisk astma (mikroaspirasjon, vagal refleks?), apnoe/ALTE.
- Sjelden: Sandifer-Sutcliffe syndrom, barnet ligger i opistoton stilling og vrir hodet frem og tilbake. Kan være ledsaget av ruminasjon. DD: Kramper/nevrologisk lidelse.

Utredning/diagnostikk

Anamnese:

- Utelukk sekundær refluks, som skyldes anatomiske avvik i tarm, eller ekstraintestinal sykdom som infeksjon eller neurologisk sykdom. Målrettede undersøkelser ut ifra mistanke, som rtg ØVD.
- Tegn til syrerefluks plager, som smerter, ubehag ved måltider eller når barnet ligger ned etter måltider? Dersom mistanke om syrerefluks har ofte et behandlingsforsøk med syrehemmer også en diagnostisk verdi.
- Allergi/intoleranse; obs risiko barn med allergi familien. Andre allergi manifestasjoner? En mindre andel av barna med GØR symptomer har matvareallergi. Melkeprotein er det hyppigste allergen og en kumelkfri diett i 2-3 uker vil i de fleste tilfeller være diagnostisk (hydrolysat eller aminosyreløsing og ammende mødre strikt kumelkfri diett).

Hos premature barn er det en stor mangel på valide diagnostiske tester som kan besvare om et barn har refluks. De fleste tester er i tillegg *invasive* og tar tid. Hos eldre spedbarn kan undersøkelsene under bida med nyttig informasjon i utvalgte tilfeller.

- Rtg. ØVD: Anatomisk kartlegging.Ventrikkelens og duodenums leie og tømningsforhold? Malformasjoner og malrotasjoner? Obstruksjon? Indikasjon: Tidlig debut, økende plager, oppkast/brekninger og utspent buk. Rtg ØVD er ikke en god undersøkelse mtp refluks, men nyttig for anatomisk kartlegging og for å utelukke anomalier.
- 24 (48)-timer pH-måling: Aldersavhengige normalverdier. Påviser kun sur refluks. Ikke-sure reflukser kan gi symptomer, ikke minst ekstraintestinale. Hos spedbarn kan såkalt "melkebufring" maskere en refluks som ikke gir nedsatt pH. Indikasjon: Dersom barnet viser tegn til syrerelaterte plager; smerter ved og etter måltider, mistrivsel og ekstraintestinale symptomer.
- Multippel intraluminal impedans teknikk kombinert med pH måling: Påviser all refluks (sur, nøytral, alkalisk). Aktuell preoperativt dersom pH måling ikke er entydig. Teknikken er per i dag ikke tilgjengelig på barneavd. UNN. Kan henvises OUS dersom indikasjon.
- Øsofagogastroskopi: Strukturelle avvik? Øsofagittforandringer? Bør også ta biopsi for å påvise mikroskopisk øsofagitt og eventuell eosinofil øsofagitt. Indikasjon: Behandlingsrefraktær GØRS. Mistanke om komplikasjoner til GØRD (øsofagitt/strikturer). Langvarig behandling. Preoperativt.

Behandling/oppfølging (se også figur under)

Sekundær refluks: Behandle bakenforliggende tilstand:
- Gastroinestinale årsaker: Obstipasjon, tarmobstruksjon, intoleranse (melk)
- Intraabdominal patologi (tumores/symptomatisk ved sykdom i parenkymatøse organ, UV obstruksjon/infeksjon)
- Ekstrainestinale sykdommer/tilstander; nevrologisk skade/sykdom, infeksjoner, lungesykdom/kraftig hoste.

Primære GØR
Ved milde symptomer kan man initialt forsøke følgende:
- **Informasjon** om forventet forløp (fysiologisk refluks som vil avta første leveår). Informasjon om faresignaler som ved refluksrelaterte plager og komplikasjoner.
- **Posisjonering**, fortrinnsvis i mageleie etter mating med 30 grader hevet seng.
- **Hyppige små måltider og mat over tid**
- **Fortykningsmidler kan tilsettes morsmelk eller erstatning**, evt. melkefortykkende morsmelk-erstatning (som Enfamil AR)

Ved sterkere klinisk mistanke om syre relaterte GØR symptomer kan man i en kort periode forsøke medikamentell behandling, evt. i påvente av pH-måling.

Medikamentell behandling:
A. Syrehemming: obs forstoppelse relativt hyppig bivirking, ellers trygg behandling

1. valg: Protonpumpehemmer. Husk å angi på resept at alternativt generisk preparat ikke er aktuelt (mups/enterogranulat)
Omeprazol (Losec MUPS®) 0,5-1,5 (inntil 2,5) mg/kg/døgn p.o fordelt på 1-2 doser.
Sykehusapoteket kan spesiallage kapsler i den styrken man ønsker (f.eks a 5 mg). Når medisinen skal gis løses mups tabletten i vann.
Esomeprazol (Nexium® enterogranulat til oral suspensjon, 10 mg per pose) < 1 år: 1 mg/kg.
Doseøkning kan vurderes avhengig av respons. 10 mg = en pose/løses i 15 ml vann og gis per os

2. valg: H2-blokker. Dersom bivirkninger av protonpumpehemmer eller behov for rask iv syrehemming.
Ranitidin (f.eks Zantac®) 2 mg/kg/dose x 3 p.o eller 1 mg/kg/dose x 2-3 i.v.
Til svært premature (< 30-32 uker) gis 0,5 mg/kg x 2 pga forlenget halveringstid hos premature barn.

Zantac® injeksjonsvæske kan også gis per os fortynnet med f.eks glukose eller NaCl. På registreringsfritak kan man også få Zantac mikstur. OBS: Lengre behandling med syrehemmer (ranitidin) hos VLBW barn er assosiert med økt forekomst av late onset sepsis, NEC og død .

Anmerkning:
Utgifter til medikamentell behandling refunderes på blå resept §2 ICD kode K21

B. Behandling av dysmotilitet:
Erytromycin: Kan også forsøksvis brukes om motilitetsstimulerende medikament. Doseres lavere enn ved infeksjoner, anbefalt dose varierer i litteraturen, man kan forslagsvis starte med 5 mg/kg x 4

C. Kirurgisk behandling
Avhengig av prognose. Ikke aktuelt i nyfødtperioden. Langvarig medikamentell behandling aktuelt og trygt dersom god behandlingsrespons. Obs risikobarn med CNS skade eller sykdom, neuromuskulære sykdommer, og medfødte misdannelser i GI-traktus/diafragma; har ofte mer alvorlig refluks og dårligere utsikter for bedring uten kirurgisk behandling.
Indikasjoner for kirurgi = fundoplicatio.

- Alvorlig GØRS uten utsikter for bedring (risikobarn)
- Ikke tiltrekkelig symptomkontroll med medikamentell behandling

Preoperativt er det viktig å kartlegge mulighetene for dysmotilitet og/eller anatomiske avvik i spiserøret (som kan forverres postoperativt). Langsom ventrikkeltømming er i utgangspunktet ikke kontraindikasjon. Vurder om det er behov for samtidig gastrostomi.
Alternativet til fundoplikasjon kan være gastrojejunal sonde eller jejenostomi.

Figuren under angir en mulig algoritme for behandling av refluks/gulpinger hos premature barn (fra referanse under)

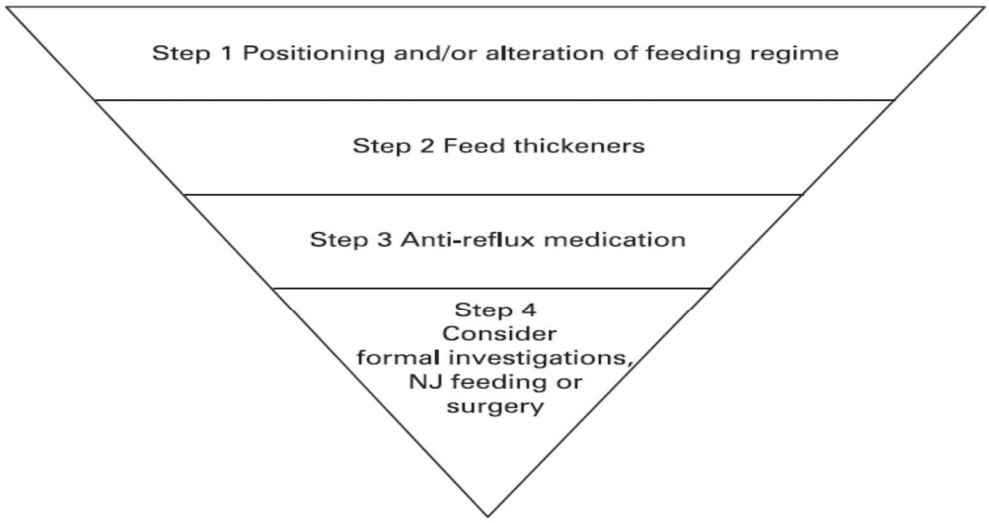


Figure 1 Schematic diagram illustrating a recommended treatment pathway for the management of gastrooesophageal reflux disease in preterm infants. NJ, nasojejunal.

Referanse (god oversikt over refluks hos premature):

- **Birch JL, Newell SJ. Gastrooesophageal reflux disease in preterm infants: current management and diagnostic dilemmas. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2009;94:F379–F383.**
- **Terrin G et al. Ranitidine is associated with infections, necrotizing enterocolitis, and fatal outcome in newborns. Pediatrics 2012; 129:e40-5.**

13.5 Stressgastritt/ulcus hos syke nyfødte

C Klingenberg

Bakgrunn

Premature barn kan allerede fra første leveuke produsere magesyre og dermed opprettholde en "syrebarriere" med lave pH-verdier i magesekken (viktig del av det uspesifikke imunforsvaret!). Asymptomatiske premature kan ha gastritt lesjoner (ikke behandlingskrevende). Stressgastritt med blødning forekommer dog hos noen barn og er assosiert med bruk av steroider og NSAID.

Symptomer

Blodig aspirat/hematemese og blod i avføringen (pos. hemofec).
Viktig å utelukke andre årsaker til ovennevnte symptomer som f.eks NEC, koagulasjonsforstyrrelser, duodenalstenose, Meckel`s divertikkel, volvulus, intestinal duplikasjon og maternelt blod.

Behandling

- Initialt 0 per os. Evt. parenteral ernæring.
- Ranitidin (f.eks Zantac®) 1 mg/kg/dose x 2-3 iv. Til svært premature barn (< 30-32 uker) gis 0,5 mg/kg x 2 iv pga forlenget halveringstid av ranitidin hos premature barn. Behandlingen kan vanligvis seponeres innen få dager. OBS: Lengre behandling med syrehemmer (ranitidin) hos VLBW barn er asossiert med økt forekomst av late onset sepsis, NEC og død .
- Hvis man har utelukket NEC og/eller annen patologi kan enteral ernæring gjenopptas raskt.

Referanser:

- **Kelly EJ et al. Gastric acid secretion in preterm infants.Early Hum Dev. 1993; 35: 215-20.**
- **Terrin G et al. Ranitidine is associated with infections, necrotizing enterocolitis, and fatal outcome in newborns. Pediatrics 2012; 129: e40-5.**
- **Mäki M et al. High prevalence of asymptomatic esophageal and gastric lesions in preterm infants in intensive care. Crit Care Med. 1993; 21: 1863-7.**

13.6 Medfødte sykdommer/misdannelser i GIT

C Klingenberg

Diagnostikk og primærbehandling

Dette dreier seg om relativt vanlige tilstander med en total insidens på ca 6 : 1000.
Primærutredning og behandling vil ofte kreve nært samarbeid mellom barneleger, barneradiolog, gastrokirurg og evt. telefonisk kontakt med barnekirurg på **St. Olavs Hospital (mobil til vakth. barnekirurg 91 75 30 93) eller Oslo Universitetssykehus-Rikshospitalet (23 07 00 00/ 02770).**

Bakvakt på gastrokirurgisk avdeling UNN vil sammen med ansvarlig overlege på Nyfødt Intensiv avgjøre hvor endelig operativ behandling skal utføres.

Ofte vil det foreligge assosierte misdannnelser i andre organsystemer.
Hvis pasienten ikke umiddelbart må overflyttes til andre sykehus må dette utredes med f.eks rtg. thorax, ekkokardiografi, UL-caput + abdomen og evt. Kromosomprøve/prøve til genetikk.
Polyhydramnion (stort SF-mål, mye fostervann ved forløsning) kan gi mistanke om høy gastrointestinal obstruksjon.
Foster med intrauterint påviste misdannelser som definitivt skal opereres ved et annet sykehus rett etter fødselen bør overflyttes in utero.

13.7 Øsofagusatresi og trakeoøsofagal fistel

C Klingenberg

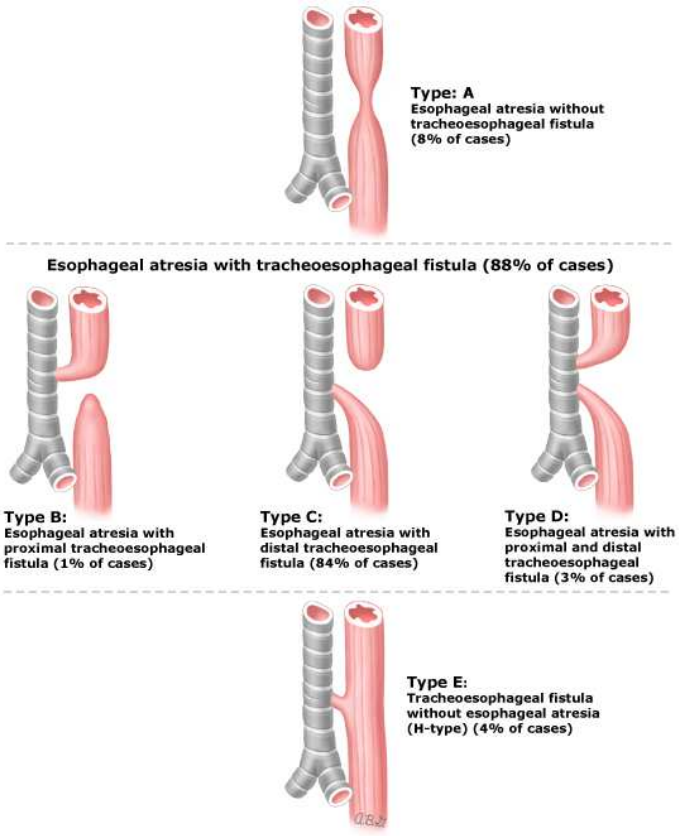
Bakgrunn

Insidens rundt 1:3500 fødsler. Ved føtal ultralyd kan polyhydramnion og tom/liten magesekk gi mistanke, men generelt er prenatal deteksjonsrate relativt lav (20-45 %). Omtrent 50-80 % av tilfellene har assosierte misdannelser som hjertefeil, skjelett-/virvelanomalier, urogenitale misdannelser, andre GIT-anomalier, kromosomfeil (trisomi, VATER/VACTERL, etc.). Long-gap atresi er hyppigere hos barn med Down syndrom.

Symptomer/klinikk

Polyhydramnion (2/3 av tilfellene) kan gi mistanke.
Barnet har mye spyttsekresjon (klarer ikke svelge spytt) rett etter fødsel/første levedøgn, evt. respirasjonsbesvær.

En H-fistel (Type E) gir mindre akutte symptomer, men hosting og pustebesvær under måltid (aspirasjon) og vet gjentatte pneumonier. Diagnosen blir ofte forsinket og er utfordrende.



Diagnostikk/utredning

En myk sonde nr. 10-12 plasseres i øsofagus. Hvis den stopper 10-11 cm fra munnen er diagnosen øsofagusatreis relativt sikker.
Rtg. thorax (front og side) + oversikt abdomen (helst uten kontrast, fare for aspirasjon) kan vise en blind utvidet øsofagusstump med luft og man kan se sonden som krøller seg.
Luft i ventrikkel er bevis for trakeoøsfageal fistel som foreligger i ca. 85-90 % av tilfellene (type C).
Pga hyppig assosierte hjertefeil skal det alltid gjøres **ekkokardiografi** før overflytting.
Evt. gjøres annen utredning man har tid til.

Behandling/oppfølging

Primærbehandling: Intermitterende sug fra øsofagusstumpen ca hvert 15 minutt. Transporteres/lagres med overkroppen hevet ca 45 grader for å unngå gastroøsofageal refluks med aspirasjon til lungene. Overflyttes til Trondheim eller Oslo for operativ behandling, se 13.5.

Referanser:

- **Brantberg A et al. Esophageal obstruction-prenatal detection rate and outcome. Ultrasound Obstet Gynecol. 2007; 30: 180-7.**
- **UpToDate 2017: Tracheoesophageal fistula and esophagus atresia**

13.8 Neonatal ileus

C Klingenberg

Bakgrunn

Årsaker kan være

- Atresier/stenoser: I duodenum (Down syndrom?), tynntarm og tykktarm/endetarm. Utgjør 40 % av alle tilfeller med neonatal ileus.
- Malrotasjon med duodenal obstruksjon (Ladds bånd) og evt. volvulus
- M. Hirschsprung: En av de vanligste årsaker til neonatal ileus; ofte forsinket mekoniumavgang, eksplosiv tømning ved eksplorasjon.
- Pankreas annulare (variant av duodenalatresi/stenose)
- Intraluminal obstruksjon: Duodenal membran, mekoniumileus, mekoniumplugg og cyster i tarmlumen.
- Intestinal duplikasjon/duplikasjonscyster

Klinikk/symptomer

- Oppkast: Galletilblandet ved obstruksjon nedenfor ampulla Vateri.
- Utspilt abdomen: Tidlig utspilt øvre del av abdomen ved duodenal obstruksjon. Obstruksjon lenger ned gir mere generalisert utspilt buk.
- Manglende avgang av mekonium: Ikke obligat.
- Påvirket allmenntilstand med elektrolyttforstyrrelser og tegn på hypovolemi/sjokk.

Diagnostikk/utredning

Primærdiagnostikk og behandling ved klinisk mistanke om neonatal ileus:

- Husk rektal eksplorasjon (analatresi?)!
- Rtg. oversikt abdomen med hengende bilde. Ved mistanke om fri luft bør man også ta liggende innskuttbilde. Hos friske nyfødte sees normalt luft i øvre del av jejunum ved 1 times alder, i coecum etter 3 timer og i rectosigmoid etter 8-12 timer. Langsommere luftpassasje hos premature. Det kan være vanskelig/umulig å skille tynntarm og tykktarm på oversiktsbilde.
- Blodprøver: Hematologi, elektrolytter, syrebase, evt. DIC status + forlik.
- Monitorering av diurese, blodtrykk, temperatur og SpO_2
- Avlastende ventrikkelsonde med intermitterende avsug
- Tilstrekkelig intravenøs hydrering evt. blod og plasma.

I den videre utredning bør det vanligvis først gjøres rtg. colon + UL-abdomen.

Duodenal obstruksjon (duodenalatresi, pancreas annulare, malrotasjon med Ladd`s bånd): Debutsymptomer med oppkast gjerne få timer etter fødsel. Ofte > 30 ml aspirat fra ventrikkel før måltid. Rtg. oversikt abdomen viser to luftbobler henholdsvis i ventrikkel og øvre del av duodenum («double bubble»). Duodenalatresi er svært ofte assosiert med andre misdannelser som Down syndrom, hjertefeil og andre GIT-misdannelser.

Malrotasjon: Kan være assosiert med andre GIT-misdannelser. Hvis oppstått intrauterint kan malrotasjon forårsake en kalkholdig sentral abdominal skygge på rtg. oversikt abdomen (kalsifisert mekonium; følgetilstand etter intrauterin vaskulær katastrofe med gangren og perforasjon). Vanlig utredning med:

- UL-abdomen: Innbyrdes forhold av v. og a. mesenterica superior? Vanligvis ligger de parallelt/ved siden av hverandre, ved malrotasjon vil det ene karet oftest ligge foran det andre.
- Rtg. V+D+ tynntarm m/kontrast for lokalisasjon av Treitz`ke ligament (ofte ses et "korketrekker-liknende" utseende på proksimale del av tynntarmen). Normalt skal duodenojejunal- overgangen ligge til venstre for columna og i høyde med bulbus duodeni, hvis ikke mistenkes malrotasjon.
- Rtg. colon: Påvisning av abnormal posisjon av coekum?

Malrotasjon med volvulus som årsak til neonatal ileus krever rask operativ behandling pga truet intestinal viabilitet.

Mekoniumileus: I 95 % av tilfellene assosiert med cystisk fibrose (CF) med pankreasinsuffisiens (NB. CF er også assosiert med ca 20 % av alle tynntarmsatresier!). Rtg. oversikt abdomen viser vanligvis ikke væskespeil, men en utspilt tynntarm med granulært mønster (evt. kalkholdig) eller små luftbobler blandet med mekonium. Ofte mikrocolon.
Det er ønskelig å unngå operativ behandling. Primærbehandling vil vanligvis være klyster av følgende blanding: en del Omnipaque (hyperton løsning, kfr. rtg. lege), en del Mucomyst inhalasjonsvæske 200 mg/ml og to deler fysiologisk NaCl , tilsammen ca 10 ml/kg. Hvis pas. er stabil kan man gjenta klysterbehandlingen flere ganger, evt. kan man gi et mindre volum av samme blanding per os. Under denne behandlingen må pasienten holdes godt hydrert med væskebehov 2-3 ganger vedlikeholdsbehov. Kontinuerlig kontakt med gastrokirurg/barnekirurg med tanke på evt. operativ behandling. Senere utredning med svettetest hos alle med mekoniumileus og tynntarmsatresi.

Analatresi: Hos jenter er 80 % lav analatresi, hos gutter 50 %.
A.) Ved *lav analatresi* finnes ofte fistel i perineum/scrotum eller evt. til vagina. Dilatasjon av perineal fistel kan forbigående tillate passasje av mekonium/avføring.
B.) Ved *høy analatresi* finnes ingen perineal fistel, men fistulering til urinveier eller til vagina.
Alle med *høy analatresi* trenger avlastende colostomi.
Hvis analåpningen ikke kan identifiseres ta alltid et rtg. "invertogram" etter ca 36 timer for å se avstand fra luftførende endetarm og til perineum.
Obs. Viktig med nøye inspeksjon av perineum/introitus/vagina.

13.9 Bukveggsdefekter

C Klingenberg

Omfalocele

Hyppig assosiert med andre misdannelser og kromosomfeil.
Primærbehandling 0 per os, intravenøs væske/ernæring (obs. venflon legges i vene over diafragma), unngå varmetap. Antibiotika gies alltid ved rupturert cele, ikke nødvendigvis ved intakt cele.
Ved *intakt cele* dekkes cele med kompresser (evt. med jodløsning = Jodosan®), fuktige saltvannskompresser er unødvendig og kan bidra til varmetap. Definitiv kirurgisk behandling kan utsettes så lenge cele er intakt.
Ved *rupturert cele* må tarminnhold dekkes med varme, fuktige saltvannskompresser og deretter steril plast. Små defekter kan føre til inkarserasjon av tarm og må evt. utvides kirurgisk, noe som kan være livreddende. Operativ behandling bør skje raskt. Pasienten bør lagres i høyre sideleie også under transport.

Gastroschise

Kan være assosiert med tarmatresier (10-20%), ofte er pasienten SGA. Ellers er pasientene vanligvis friske. Kromosomfeil/assosierte misdannelser forekommer svært sjelden. Primærbehandling som ved rupturert omfalocele, deretter rask kirurgisk behandling.

Referanse:

- **Brantberg A et al. Characteristics and outcome of 90 cases of fetal omphalocele. Ultrasound Obstet Gynecol. 2005; 26: 527-37.**
- **Brantberg A et al. Surveillance and outcome of fetuses with gastroschisis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2004; 23: 4-13.**

13.10 Lyskebrokk

C Klingenberg, Gjessing P

Lyskebrokk er vanlig hos premature. Det forekommer hyppigst hos de mest umodne premature og spesielt hos barn som har hatt lungesykdom/ligget lenge på respirator (henger naturligvis sammen). Hos noen premature barn med lyskebrokk vil brokket spontant gå tilbake/lukkes. Forekomsten av inneklemt/inkarserert lyskebrokk varierer i litteraturen, men det kan synes som forekomsten er av inkarserert brokk er lavere hos premature enn fullbårne.

Det er ingen internasjonal enighet om når et prematurt barn skal opereres for lyskebrokk.

- Noen steder har barnekirurger foretrukket å gjøre det tidlig (før utskrivelse fra nyfødtavdelinger), dette for å redusere risiko for inkarserasjon.
- Andre har ønsket å vente til barna er større, da dette gjør operasjonen enklere og medfører mindre anestesiologiske komplikasjoner.

Begge tilnærminger har fordeler/ulemper, se tabell fra Duggan et al. 2015. En planlagt/pågående multisenter studie vil muligens gi bedre svar på dette i frentiden.

Table 1 Adverse events associated with early versus late IH repair in premature infants

Early IH repair (before NICU discharge)	Late IH repair (>55 weeks PMA)
Apnoea and/or bradycardia	Hernia incarceration
Prolonged mechanical ventilation	Frequent emergency department visits
Increased technical difficulty	Unplanned readmissions
Prolonged hospital stay	Lost to follow-up

IH, inguinal hernia; NICU, neonatal intensive care unit; PMA, postmenstrual age.

Vår tilnærming på UNN:

- Barnet henvises til operativ behandling ved Gastrokirugisk avdeling ved korrigert alder rundt 6 mnd. (postmenstruell alder rundt 66 uker). Gi beskjed om grundig anestesivurdering preoperativt og at pasienten skal ha apneovervåking postoperativt, se kap. 18.6
- Det må alltid før utskrivelse gis meget grundig informasjon til foreldrene om symptomer på inneklemming og at foreldrene da skal ta raskt kontakt med lege.
- Hvis brokket gir mye plager kan/må barna opereres tidligere, evt. mens de fortsatt er innlagt.
- Fra 4-6 mnd korrigert alder kan operasjonen gjøres laparoskopisk.

Referanser:

- **Duggan EM, et al. Inguinal hernia repair in premature infants: more questions than answers. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2015; 100: F286-8.**
- **Takahashi A, et al. Outcomes of herniotomy in premature infants: Recent 10 year experience. Pediatrics International 2012; 54, 491–5**
- **Timing of Inguinal Hernia Repair in Premature Infants. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01678638**

14 VÆSKE - ERNÆRING - TILSKUDD - VITAMINER

Hele kapittel revidert C Klingenberg

14.1 GENERELT OM VÆSKEBALANSE OG ERNÆRINGSBEHOV 301
14.2 MELKEMENGDE, ENERGI- OG ELEKTROLYTTBEHOV FOR NYFØDTE 302
14.3 ENTERAL ERNÆRING VED FV < 1750 GRAM 304
14.4 MORSMELKFORSTERKNING/TILSETNINGER/ERNÆRINGSPRODUKTER 306
14.5 MONITORERING AV VEKST, PROTEINSTATUS OG JERNSTATUS/ANEMI 308
14.6 JERNTILSKUDD/PROFYLAKSE TIL BARN MED LAV FØDSELSVEKT (< 2,5 KG) 309
14.7 VITAMINER 310
14.8 VENTRIKKELDRYPP TIL BARN MED FV < 1000 G/GA < 28 UKER. 313
14.9 SPISETRENING/"RØDT HJERTE" 314
14.10 PARENTERAL ERNÆRING TIL NYFØDTE 315

14.1 Generelt om væskebalanse og ernæringsbehov

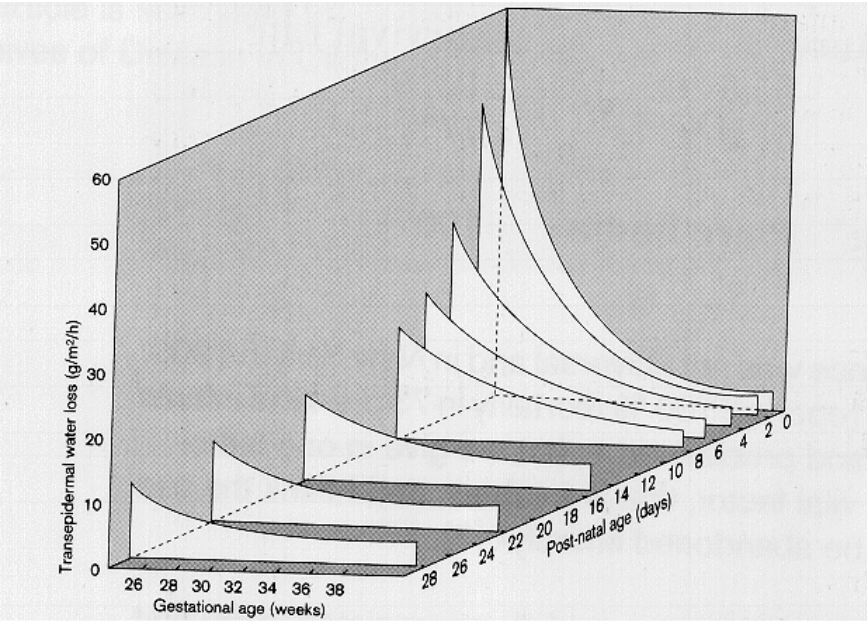
Væskebehov/væsketap

"Standard væskebehov"	**Væsketap**
1. døgn 60 ml/kg	**Urin**
2. døgn 80 ml/kg	1-3 ml/kg/time = 25-75 ml/kg/døgn
3. døgn 100 ml/kg	Glukosuri øker diuresen
	SIADH reduserer diuresen
	Avføring
	5-20 ml/kg/døgn
	Respirasjon og hud: (insensibelt væsketap - IVT)
	20-30 (- 100) ml/kg/døgn
	- Aktivitet øker IVT
	- Lav luftfuktighet øker IVT

Unntak fra dette:

- Asfyksi nær termin: Væskerestriksjon (se eget kapittel om asfyksi)
- Dysmature: Trappes opp raskere (60-90-120 ml/kg)
- FV < 750 g/GA < 26 uker: Trenger mye kalorier og blir lett dehydrert p.g.a. stort insensibelt væsketap. Bør trappe opp væskemengden noe raskere (80-100-120-140-160---180 ml/kg) med mindre de er veldig ødematøse/har alvorlig RDS (se kap. Initialbeh. av premature)

Vedr. insensibelt væsketap:
Hos små premature skyldes dette hovedsakelig såkalt **"transepidermal water loss (TEWL)".** Dette væsketapet er høyest hos de mest premature og avtar betydelig med postnatal alder, noe som er fremstilt i tabellen under. TEWL er i tillegg meget avhengig av omgivende luftfuktighet.
Konsekvens av høyt TEWL hos ekstremt premature: Høy luftfuktighet (80-85 %) i kuvøsen første leveuke, deretter langsom nedtrapping.



14.2 Melkemengde, energi- og elektrolyttbehov for nyfødte

Enteral ernæring:
Vanligvis rundt 120 kcal/kg/døgn (fra 110-135). **Veiledende opptrapping** i henhold til tabell.
Tabellen under angir morsmelkmengde/kalori-inntak for fullbårne og premature barn. Estimert energi per 100 ml morsmelk = 65 (-70) kcal. NB Denne tabellen angir kalori-inntak uten at det er tilsatt "morsmelkforsterker". Til barn med FV < 1750 g tilsettes en "morsmelkforsterker = Nutriprem BMF", se kap. 14.3

	Mature barn	Premature
1. døgn	39 kcal/kg - 60 ml/kg	39 kcal/kg - 60 ml/kg
2. døgn	52 kcal/kg - 80 ml/kg	52 kcal/kg - 80 ml/kg
3. døgn	65 kcal/kg - 100 ml/kg	65 kcal/kg - 100 ml/kg
4. døgn	72 kcal/kg - 110 ml/kg	78 kcal/kg - 120 ml/kg
5. døgn	85 kcal/kg - 130 ml/kg	91 kcal/kg - 140 ml/kg
6. døgn	91 kcal/kg - 140 ml/kg	104 kcal/kg – 160 ml/kg
7. døgn	104 kcal/kg - 160 ml/kg	117 kcal/kg – 180 ml/kg
8. døgn		Evt. 200 ml/kg hvis ikke forsterket

NB. Vi har tidligere brukt et "dysmaturskjema" for raskere opptrapping av mat til barn som er "dysmature"/SGA. Det er lite dokumentasjon i litteraturen på at dette er nødvendig/riktig.
Vi har derfor tatt bort "dysmaturskjema", men hvis et barn oppfattes som veldig sultent gir man ekstra mat/trapper opp raskere enn vanlig skjema ut ifra en klinisk bedømning.

Parenteral ernæring:
Vanligvis 80-90 (100) kcal/kg/døgn.

Elektrolytter

Na	2-3 mmol/kg/d (premature GA < 32 uker 4-8 mmol/kg/d etter 1 leveuke)			
Cl	2-3 mmol/kg/d			
K	2-3	«	«	«
P	1-2	«	«	«
Ca	1-2	«	«	«
Mg	0,3-0,4	«	«	«

Vedr. Natrium:
Adekvat Na-tilførsel er essensielt for å oppnå tilfredsstillende vekst hos premature. For tidlig Na-tilførsel frarådes imidlertid pga assosiasjon med forverring av RDS og evt. BPD.
Premature med GA < 32 uker har høyt natriumtap i urin (høy fraksjonell Na utskillelse, se figur). Med økende diurese vil disse barna derfor oftest trenge Na tilskudd fra slutten av første leveuke og frem til 34 ukers postmenstruell alder (PMA). Det anbefales å starte med ca 3-4 mmol/kg/døgn fra slutten av første leveuke (etter minst et vekttap på 5-7 %). Fortsett med Na-tilskudd til ca 34 ukers alder. Se på Na-verdier på blodprøver og evt. juster. Man kan også sjekke urin-Natrium, men vi har ikke hatt tradisjon for å bruke det på UNN.
Nutriprem BMF inneholder 1,6 mmol Na/100 ml og kan derfor redusere noe på behovet for ekstra Na. PreNAN HMF inneholder enda mer Na, og ved bruk av PreNAN HMF er det neppe behov for mye ekstra Na.

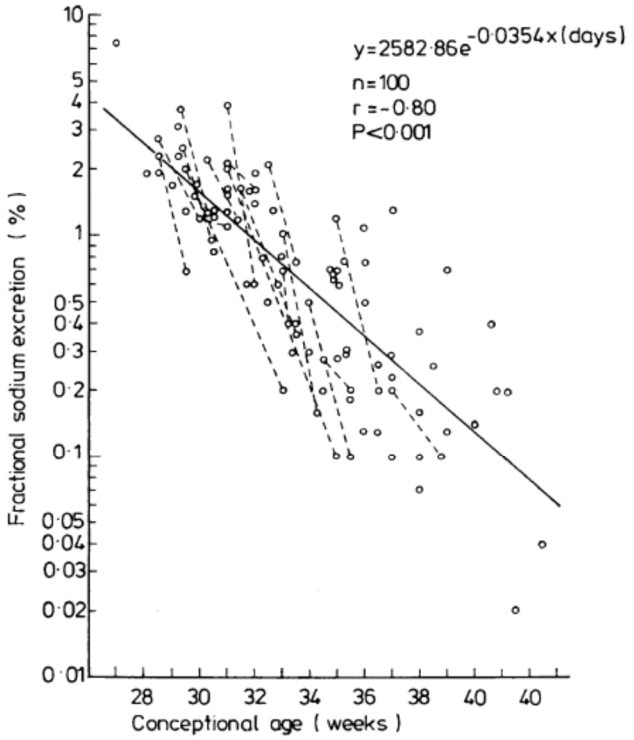


Fig. 2 *Fractional sodium excretion, expressed as percentage of filtered load, against conceptional age. The solid line is the calculated regression line; broken lines connect studies performed on the same infants on different days.*

Referanser

Dahhan J et al. Sodium homeostasis in term and preterm neonates. I. Renal aspects. Arch Dis Child. 1983; 58: 335-42 (se figure om fraksjonell Na utskillelse)

Agostoni C et al. Enteral Nutrient Supply for Preterm Infants: Commentary From the ESPGHAN Committee on Nutrition. JPGN 2010;50: 85–9.

14.3 Enteral ernæring ved FV < 1750 gram

Når starter man enteral ernæring? Bolus eller ventrikkeldrypp?
Enteral ernæring startes helst i første levedøgn. Hos barn med GA < 28 uker og/eller FV < 1000 gram har vi siden høsten 2006 brukt ventrikkeldrypp de første leveuker, se egen prosedyre (14.8). Hvis barnet ikke fordøyer særlige mengder bør man uansett gi "minimal enteral nutrition" med 0,5-1 ml x 6-8. Dette bedrer enterocyttfunksjon og medfører raskere opptrapping av enteral ernæring. Rask overgang til ventrikkeldrypp hos de minste.

Mengde melk?
Opptrapping til **170-180 ml/kg/døgn (17-18 %) med Nutriprem BMF**. Opp til 200 ml/kg/d kan gis i kortere perioder, men usikkert om barn kan nyttiggjøre seg en proteintilførsel på > 4,0-4,5 g/kg/d.

Type melk?
Morsmelk til premature er i de første levemåneder assosiert med lavere forekomst av både NEC og sen sepsis samt bedre psykomotorisk utvikling. Hvis mor ikke har melk selv gis «bankmelk» (mor motiveres/veiledes i å pumpe for å bevare egen produksjon). I henhold til internasjonale anbefalinger gjøres det ingen CMV-screening av mor, og mors egen melk gis alltid upasteurisert til barnet.
Målet er amming: fullt eller delvis. Hvis man må gå over til morsmelkerstatning skal dette ikke skje før uke 34 og det skal være en gradvis tilvenning over 1- 2 uker.

Bankmelk
En utredning fra Statens helsetilsyn fra 2002 gir en detaljert beskrivelse om drift og organisering av morsmelkbank (dessverre ikke lenger tilgjengelig på internett). CMV-negativ upasteurisert bankmelk gis til premature barn < 1500 g. All CMV-positiv donormelk pastueriseres før bruk (innført siden 2013 på UNN). Se også info som finnes her: http://ammehjelpen.no/artikkel/110/Melkebank-og-morsmelkgiving

Fett og proteininnhold i morsmelk til premature og eldre nyfødte
Innhold av fett og protein er høyest i prematur morsmelk, men kan variere betydelig fra hver amming/pumping. Protein- og (sannsynligvis også) fettinnhold er lavere hos mødre som føder barn til termin og avtar ytterligere i de neste måneder.
Imidlertid er protein- og energiinnhold selv i prematur morsmelk ikke tilstrekkelig til å dekke ernæringsbehovet til raskt voksende VLBW barn i de første levemåneder. Husk at bankmelk sannsynligvis inneholder enda mindre protein og fett enn pumpemelk fra moren.

Nutriprem BMF (Morsmelkforsterker) gis til alle morsmelkernærte
- Nutriprem BMF inneholder ekstra protein (delvis hydrolysert kumelkeprotein; 50% myse og 50% kasein), karbohydrater, mineraler og vitaminer. Dette gis for å kompensere for premature barns økte behov for protein og Ca/P. Man trenger ikke gi ekstra multivitaminer/folsyre når de får full forsterkning.
- Start med Nutriprem BMF når barnet er minst 7-14 dager gammelt og tolererer minst 120 ml/kg/døgn. Opptrapping: 1 pose/100 ml (halv dose) i 1 uke, deretter 2 poser/100 ml.
- I de første leveuker prioriteres høyt at små premature får mors egen premature melk; den inneholder mer protein og fett enn matur melk og barna har da mindre behov for forsterkning.
- Fortsett med Nutriprem BMF til barnet veier 2500 g. Hvis barnet er sykt med økt pustearbeid (BPD) og/eller barnet fortsatt sonde-ernæres vil det i noen tilfeller være riktig å fortsette med forsterkning av melken for å sikre tilstrekkelig energi- og proteintilførsel. Hos denne gruppen barn skal det alltid være en individuell vurdering før man evt seponerer Nutriprem
- Alternativ til Nutriprem BMF er PreNAN HMF (FM85), se tabell med sammenligning innhold.

Noen barn får hardere avføring/tregere mage ved bruk av Nutriprem BMF. Hvis dette blir et problem for barnet velger vi å tilsette **Laktulose 670 mg/ml, 0,5 ml/100 ml morsmelk**, varighet f.eks 1-2 uker.

En studie har vist at laktulose også kan ha en gunstig effekt på tarmfloraen til premature da Laktulose er et prebiotikum som positivt påvirker vekst av probiotiske bakterier.

- **Riskin A et al. The Effects of Lactulose Supplementation to Enteral Feedings in Premature Infants: A Pilot Study. J Pediatr 2010;156:209-14.**

Spesialtilpasset morsmelkerstatning for premature

Hvis premature barn med FV < 1750 g skal ha morsmelkerstatning (f.eks ved for lite/manglende bankmelk) gir vi per november 2016 PreNan discharge®. Dette brukes frem til 3-4 mnd. korrigert alder. Hvis PreNan discharge® ikke er tilgjengelig kan man forsterke vanlig morsmelkerstatning (NAN/Collett) opptil 15 %.

"Vanlig" morsmelkerstatning

Sjeldent aktuelt å gi til premature i de første leveuker da de fleste får morsmelk/bankmelk forsterket med Nutriprem BMF. Hos barn med FV > 1750 g der mor ikke har melk og vi ikke har bankmelk kan vi bruke vanlig morsmelkerstatning.

Morsmelkforsterkning per 100 ml morsmelk
(anbefalte «fulle» doser, april 2017)

	PreNAN HMF (FM85) **(4 g pulver)**	**Nutriprem BMF** **(2 poser a 2,2 g = 4,4 g)**
Energi (kJ/kcal)	73/17	66/16
Protein (g)	1,4	1,2
Fett (g)	0,72	0,0
Karbohydrat (g)	1,3	2,8
Na (mg/mmol)	90/4	36/1,6
K (mg/mmol)	48/1,2	24/ 0,6
Ca (mg/mmol)	76/1,85	66/1,6
P (mg/mmol)	44/1,4	44/1,4
Cl (mg/mmol)	32/1,0	38/1,2
Mg (mg/mmol)	4/0,16	5/0,2
Jern (mg)	1,8	0
Sink (mg)	0,96	0,62
Mangan (µg)	7,4	8,2
Kopper (µg)	50	36
Selen (µg)	3,5	1,8
Jod (µg)	16	11
Vit. A (µg)	333	232
Vit. D (µg)	3,5	5,0
Vit. E/ Tokoferol (mg)	3,8	2,6
Vit. K (µg)	7,5	6,4
Pantotensyre (mg)	0,64	0,76

Vit. C (mg)	19	12
Folat (µg)	38	30
Vit. B1/Tiamin (mg)	0,14	0,132
Vit. B2/ Riboflavin (mg)	0,19	0,174
Vit. B6/Pyridoksin (mg)	0,12	0,112
Vit. B12 (µg)	0,19	0,2
Niacin (mg)	1,4	2,6
Biotin (µg)	3,3	2,6

14.4 Morsmelkforsterkning/tilsetninger/ernæringsprodukter

Omtrent nærings- og vitamininnhold/100 ml: Morsmelkerstatning (Nan/Collet), morsmelk, morsmelk med Nutriprem BMF, (med forbehold om at det kan være store variasjoner i protein og fettinnhold i morsmelk, se kapittel 14.3)

	Collett **100 ml**	**Morsmelk** **100 ml**	**Morsmelk + 4,4 g Nutriprem 100 ml**	**Morsmelk + 4,4 g Nutriprem 170 ml/kg/d**	**Anbefalt inntak kg/d Premature** [XXX]
Energi (kcal)	62	ca 65 (65-70)	81	138	110-135
Protein (g)	1,4	ca 1,2 [X]	2,4	4,1	< 1 kg: 4,0-4,5 1,0-1,8 kg: 3,5-4,0
Fett (g)	3,4	3,6-4,1	3,6-4,1		4,8-6,6
Karbohydrater (g)	6,9	7,0-7,2	9,8-10,0	17	11,6-13,2
Vit. A (µg)	63	ca 55	ca 287	488	400-1000 [XX]
Vit. D (µg)	**1,1**	**0,05-0,1**	**5,1**	**8,7**	**10-25** [XX]
Vit K (µg)	2,4-17	0,25	6,65	11,3	5 [XX]
Folat (µg)	6	5	35	60	35-100
Vit. C (mg)	10	4	16	27	11-46
Vit. E/Tokoferol (mg)	0,7	0,7	3,3	5,6	2,2-11
Vit. B1/Tiamin (mg)	0.05	0,02	0,15	0,26	0,14-0,30
Vit. B2/Riboflavin (mg)	0.1	0,04	0,20	0,34	0,20-0,40
Vit. B6/Pyridoksin (mg)	0,06	0,01	0,12	0,20	0,045-0,30
Vit. B12 (µg)	0,13	0,03	0,23	0,39	0,10-0,77
Niacin (mg)	0,6	0,2	2,8	4,8	0,38-5,5

[X] Internasjonalt anbefales det at man etter 4 ukers alder antar en proteinkonsentrasjon på 1,2 mg/100 ml morsmelk, uansett om mor har født prematurt eller til termin (hvis man da ikke måler proteininnhold).
[XX] Anbefalt inntak per døgn (ikke kg). For vitamin D varierer anbefalinger fra 10 mcg/d (USA) og 20-25 mcg/d (ESPGHAN). NB dette inntaket er altså basert på døgnbehov ikke behov i forhold til kg/døgn. Fra 1,2 kg vekt og frem til man slutter med Nutriprem vil døgnbehovet på minimum 10 mcg/døgn dekkes ved å gi "full" Nutriprem.
[XXX] Agostoni C et al. Enteral Nutrient Supply for Preterm Infants: Commentary From the ESPGHAN Committee on Nutrition. JPGN 2010; 50: 85–9.

Aktuelle tilsetninger/forsterkninger er bl.a:

- **Rent energitilskudd, fett: Liquigen flytende MCT (50 %)-fettemulsjon**. Brukes hovdesaklig ved lever-gallesykdom og malabsorpsjon pga dette. Alternativt ved dårlig vektoppgang hos premature. 1 ml = 4,5 kcal. Anbefalt forsterkning 1-3 ml/100 ml morsmelk/morsmelkerstatning.

- **Rent energitilskudd, karbohydrater: Resource Energipulver®** er et rent energitilskudd av karbohydrater (glukosepolymer/maisstivelse) uten fett eller protein. Lett løselig i velling, grøt, etc. 1 g pulver = 4 kcal. Ved hypoglykemi kan man tilsette opp til 4 g/100 ml melk.

- **Morsmelkerstatningspulver:** Collet, NAN og andre typer morsmelkerstatningspulver inneholder fett, KH og protein omtrent som i morsmelk + er tilsatt vitaminer og jern (se over). Forsterkning med Collet brukes hvis det er behov for å øke både protein- og energitilførselen. Max forsterkning er 20 % utover den vanlige angitte pulvermengden.

- **Fullverdig sondeløsning.** Vi bruker hos litt eldre spedbarn av og til **Infatrini®**. Infatrini® kan være et supplement eller erstatte helt morsmelk/morsmelkerstatning hos barn i alderen 0-12 måneder. Kan både drikkes og gis på sonde. Infatrini® er spesielt tilpasset spedbarn som vokser dårlig, eller har forhøyet ernæringsbehov og/eller væskerestriksjon. Flasker a 100 ml. Per 100 ml er det 100 kcal; hvorav protein 2,6 g, fett 5,4 g og karbohydrater 10,3 g.

Eksempel på hvor mye ekstra energi/protein forskjellige tilsetninger kan gi med utgangspunkt i ekstra forsterkning/100 ml morsmelk:

	Energi	Protein
100 ml morsmelk	Ca 65-70 kcal	Ca 1,2 g
2 poser (4,4g) Nutriprem BMF	16 kcal	1,2 g
2 ml Liquigen MCT emulsjon	9 kcal	0 g

1 strøken måleskje Collett eller NAN tar ca. 4,4 g

Vanlig dosering 16 måleskjeer/480 ml vann.

- 10 % forsterket: 17,5 måleskjeer/480 ml
- 15 % forsterket: 18 måleskjeer/480 ml
- 20 % forsterket: 19 måleskjeer/480 ml

Multibionta® dråper (multivitaminer)
Hos barn som ikke får full morsmelkfosterkning gis 0,25 ml (8 dråper) Multibionta® morgen og kveld. En døgndose på 0,5 ml (16 dråper) Multibionta® gir følgende ekstra vitamintilførsel: Vitamin A 800 mikrogram, Vitamin E 6,7 mg, Vitamin D3 6,7 mikrogram, Vitamin B1 1,3 mg, Vitamin B2 1,2 mg, Vitamin B6 1,2 mg, Vitamin C 67 mg, Niacin 8 mg og pantotensyre 2,7 mg.

Kjøreregler:

- For VLBW barn tilstrebes proteintilførsel på 3,5-4,5 g/kg/d og energitilførsel på 110-135 kcal/kg/d. En studie antyder at det kanskje ikke er noe særlig å hente på å øke proteintilførsel til over 3,5-4,0 g/kg/d («ceiling effect»), men studien var liten og det er uavklart.
- I spesielle situasjoner kan opptil 55% av energibehovet dekkes av fett.
- Enteral karbohydratmengde bør ikke overskride 20-25 g/kg/døgn

Henvisning spiseteam (spesialpedagog, fysioterapeut, ernæringsfysiolog etc):
Ved store spisevansker, behov for nasogastrisk sonde ved utskrivelse eller ved andre spisevansker /ernæringsproblemer tas det kontakt med tverrfaglig spiseteam for diskusjon om videre oppfølging.

Produkter vi bruker regelmessig og som skal være på melkekjøkkenet:
- Collett - morsmelkerstatning (pulver)
- NAN 1 – morsmelkerstatning (pulver)
- PreNan discharge – morsmelkerstatning for premature med FV < 1750 g
- Resource – energipulver/glukosepolymer (pulver)
- Nutriprem morsmelkforsterker
- Laktulose, Malt-extrakt
- Multibionta, tran og Nycoplus multivitaminer

Produkter vi bruker spesielt hos premature som vokser dårlig/har spesielle ernæringsbehov. Ønsker helst at de kan skaffes innen 1-2 dager ved behov:
- CAA – Complete Amino Acid mix (pulver)
- Liquigen (MCT) flytende fettemulsjon
- Althera – hydrolysert morsmelkerstatning til bruk ved allergi (pulver)
- Alfare - hydrolysert morsmelkerstatning, laktosefritt, til bruk ved allergi (pulver)

Spesialprodukter vi bruker svært sjelden – bestilles ved behov
- Nutramigen LIPIL - spesialernæring ved allergi/tarmsykdom (pulver)
- Neocate LCP - aminosyrebasert, laktosefri spesialernæring ved allergi/tarmsykdom (pulver)
- Caprilon – spesialernæring ved leversykdom (pulver).

Referanser:

- **Saarela T et al. Macronutrient and energy contents of human milk fractions during the first six months of lactation. Acta Paediatrica 2005; 94: 1176-81**
- **Cormack BE et al. Comparing apples with apples: it is time for standardized reproting og neonatal nutrition and growth studies. Pediatr Res 2016; 79: 810-20.**
- **Rochow N, et al. Target fortification of breast milk with fat, protein, and carbohydrates for preterm infants. J Pediatr. 2013;163(4):1001-1007.**
- **Maas C, et al. Effect of Increased Enteral Protein Intake on Growth in Human Milk–Fed Preterm Infants - A Randomized Clinical Trial. JAMA Pediatr 2017 Jan 1;171:16-22.**

14.5 Monitorering av vekst, proteinstatus og jernstatus/anemi

Ved stabil klinisk pasient er det ønskelig med en vektøkning på rundt 20-25 g/kg/d.
Ved 4 ukers alder kontrolleres følgende blodprøver av alle barn med FV < 1750 g:
Hb, hvite, tr.cyt, reticulocytter, Na, urea, albumin, ionisert Ca, P, ALP og ferritin og 25-OH vitamin D.

Hvis disse prøvene viser tilfredsstillende verdier og barnet deretter vokser fint samt får morsmelk forsterket med adekvate mengder Nutriprem (dvs. adekvat tilførsel av proteiner, Ca og P) er det ikke behov for flere "rutine kontroller" av disse prøvene. Egne data tyder på at disse prøvene, som vi tidligere tok ukentlig, ikke har noen verdi hos barna som vokser fint og får full morsmelkforsterkning.

Ukentlig kontroll av blodgass kan imidlertid være nyttig for de minste premature både for å vurdere respiratorisk status, men også fordi man "får" Hb, Na og ionisert Ca på en blodgass.
Hos syke barn som vokser dårlig vil det være aktuelt å sjekke prøver som inkluderer Hb, hvite, tr.cyt, reticulocytter, Na, urea, albumin, ionisert Ca, P, ALP og ferritin også etter 4 ukers alder.

<u>Serum urinstoff brukes som en parameter på "proteinstatus":</u>
Tilstreb helst verdier fra 1,5-3,0 mmol/l, men verdier mellom 1-1,5 mmol/ kan aksepteres.
Verdier < 1 mmol/l er ikke tilfredsstillende, kan man gi mer mat eller Nutriprem BMF?
NB. Ved nyresvikt vil urinstoff ikke være en brukbar parameter på "protein-status".

ALP, Ca og fosfat kontrolleres mtp mulig osteopeni/fosfatmangel (se kap. 11.7)
ALP verdier > 1000 U/l kombinert med fosfat verdier < 1,5-1,8 mmol/l tilsier økt behov for fosfat (og sannsynligvis protein). NB fosfatmangel er assosiert med dårlig tilvekst. Hvis lave fosfat verdier (< 1,5) på tross av morsmelkforsterkning bør man gi fosfat-tilskudd. Startdose 1 mmol/kg x 3. Tilskudd gis inntil serum fosfat er > 1,8 mmol/l. NB En tablett Phosphate-Sandoz 500 mg (= 16 mmol fosfat) løses i 20 ml vann. Dette gir en fosfatløsning på 0,8 mmol/ml. Obs. fosfatmangel ved langvarig bruk av steroider, furosemid og ernæringsproblemer.

Hb og reticulocytter
Kan brukes for å vurdere anemi hos premature (se kap. 7.1-7.2). Først når reticulocyttene begynner å stige vil antagelig barnet kunne nyttiggjøre seg jerntilskudd.

14.6 Jerntilskudd/profylakse til barn med lav fødselsvekt (< 2,5 kg)

Basert på prosedyre av Domellof M, Umeå

Barn med lav fødselsvekt (FV) har stor risiko for å utvikle jernmangelanemi pga i) lave jernlagre ved fødselen og ii) høyt jernbehov pga raskt tilvekst. Hvis barnet ikke har unormalt høyt blodtap så oppstår ofte jernmangelen omtrent når barnet har doblet sin FV, dvs. allerede ofte ved 1-2 måneders alder hos de minste barna og noe senere (opp mot 4-6 mnd alder) hos de mer modne barna.

For å forebygge jernmangel anbefales jerntilskudd til alle barn med lav FV (< 2,5 kg)
Oppstart fra 4 ukers alder.
Preparat: Nycoplus Neofer mikstur 9 mg/ml.
Anbefalt dose fra ESPGHAN (2010): 2-3 mg/kg/d og ned til 1 mg/kg/d i andre levehalvår

Behandling og dosering (basert på barnets aktuelle vekt, ikke fødselsvekt)
- < 1000 g: Sjelden behov for jerntilskudd pga blodtransfusjoner, men hvis aktuellt bør de få en dosering på Nycoplus Neofer mikstur 9 mg/ml: 0,1 ml x 2 (døgndose 1,8 mg)
- 1000-1500 g: Nycoplus Neofer mikstur 9 mg/ml: 0,15 ml x 2 (døgndose 2,7 mg)
- 1500-3000: Nycoplus Neofer mikstur 9 mg/ml: 0,25 ml x 2 (døgndose 4,5 mg)
- > 3000 g: Nycoplus Neofer mikstur 9 mg/ml: 0,5 ml x 2 (døgndose 9 mg). Dette er antagelig en tilstrekkelig dose hele første leveår da barnet etter hvert også får jern i annen mat (grøt etc.).

Behandlingen startes ved 4 ukers alder og fortsetter i utgangspunktet ut hele første leveår. Hvis man ønsker å vurdere behov for jernbehandling etter 6 mnd alder eller ønsker å kontrollere compliance tas Hb, MCV og ferritin og evt. reticulocytter.

Barn som har fått blodtransfusioner
Barn som har fått gjentatte (minst 3) blodtransfusjoner, dvs mange av de ekstremt for tidlig fødte barna, risikerer å få et overskudd av jern i kroppen. Hos disse barna bør man kontrollere s-ferritin før man evt starter behandling med jern. Hvis pasienten har s-Ferritin > 350 ug/L, kan man avvente med jernprofylakse og istedet følge s-Ferritin hver 7-14 dag. Grensen på > 350 ug/L er basert på øvre normalgrense hos et nyfødt fullbårent barn. OBS husk at ferritin kan være falsk forhøyet ved infeksjon eller leversykdom.

Referanser:

- **Agostoni C et al. Enteral Nutrient Supply for Preterm Infants: Commentary From the ESPGHAN Committee on Nutrition. JPGN 2010;50: 85–9.**
- **Domellof M. Järnprofylax till barn med låg födelsevikt. PM fra neonatalavdelingen i Umeå, 2012**

14.7 Vitaminer

Vitamin K:
- Se kap 7.8

Vitamin E
- Vi har sluttet med rutinemessig ekstra tilførsel av vitamin E. Anbefalt inntak er dekket av morsmelkforsterkning, se 14.4.

Til alle med FV 1750-2500 g:
- Nycoplus Multi 2,5 ml x 2 og tran 1-2,5 ml x 2 eller Nycoplus Multi 5 ml x 2
- Startes ved 4 ukers alder, trappes opp.

Til alle med FV < 1750 g:
- Nutriprem BMF: Inneholder vitaminer, barna trenger derfor ikke ekstra vitamintilskudd mens de får Nutriprem BMF. Inntil barnet får Nutriprem får det enten kun morsmelk eller parenteral enæring tilsatt vitaminer.
- Når barna slutter med Nutriprem skal de ha vitaminer som for gruppen 1750-2500 g

Informasjon og anbefalinger om vitaminer, jerntilskudd og ernæring for barn med fødselsvekt under 2500 gram

Best mulig ernæring er viktig for barn med fødselsvekt under 2500 gram.
Ekstra tilførsel av jern og vitaminer bør alltid gis disse barna.

1. Vedr. jern

Barn som ved fødselen veier under 2500 gram vil svært ofte, hvis de ikke får ekstra jerntilskudd, utvikle blodfattighet (jernmangelanemi) i 1. leveår. Tilstrekkelig jerntilførsel er også viktig for den mentale utviklingen. Vi anbefaler derfor alltid jerntilskudd til disse barna fra 4 ukers alder og frem til de blir 1 år gamle. Dosering se baksiden.

Jern kan gi mørk farge på avføringen og av og til magesmerter. Ved uttalte magesmerter kan dosen reduseres en periode. Hvis man slutter helt med jern (anbefales aldri før 6 måneders alder) bør "blodprosent" (Hb+MCV) og evt. "jernlager" (ferritin) sjekkes på helsestasjonen.

2. Vedr. vitamin D og andre vitaminer

Det anbefales at alle norske barn får vitamin D tilskudd i hele 1. leveår og helst også videre. Dette gjelder i høyeste grad også barn med fødselsvekt under 2500 gram, og spesielt de som bare får morsmelk (morsmelk inneholder lite vitamin D). Start med Tran eller Nycoplus Multi ved 4 ukers alder. Et multivitamin preparat sikrer også tilstrekkelig folinsyre tilførsel.

Tran (2-5 ml daglig) inneholder tilstrekkelig vitamin D samt også vitamin A, E og essensielle fettsyrer. Essensielle fettsyrer har i enkelte undersøkelser vist en positiv effekt på synsutvikling og mental utvikling hos små premature barn.

Nycoplus Multi (10 ml daglig) er et multi-vitaminpreparat. Det inneholder også tilstrekkelig vitamin D, samtidig får barnet også nok folsyre slik at ekstra tilskudd av dette er unødvendig. Nycoplus Multi inneholder ikke essensielle fettsyrer slik som tran.

Obs. Man skal ikke gi full dose av både tran og Nycoplus Multi samtidig!
Man kan gi en kombinasjon av tran 2-5 ml og Nycoplus Multi 5 ml om dagen.
Dette gir tilstrekkelig, men ikke for mye vitamin D, se baksiden.

3. Vedr. ernæring

Vi anbefaler primært morsmelk til alle barn der mor kan die. Hos barn som veide < 1750 g ved fødselen, og som ikke ammer, anbefaler vi en spesialtilpasset morsmelkerstatning for premature. Dette gis frem til 3-4 måneders korrigert alder (dvs. den alderen barnet har hvis det hadde vært født til termin). Dette for å gi noe ekstra proteiner og kalorier. Evt. kan dette gis også som tillegg hvis man ammer, men barnet ikke går tilstrekkelig opp i vekt.

Fra 4 måneders korrigert alder kan man introdusere grøt.

Vanlig kumelk bør først gis fra 1 års korrigert alder.

navnelapp

Vitamin og jerntilskudd til barn med fødselsvekt under 2500 gram

1. Alle barn med fødselsvekt under 2500 gram bør få tilskudd av jern

Nycoplus Neofer mikstur 9 mg/ml, 300 ml (kjøpes på apotek, uten resept)

- **Gi 0,5 ml morgen og kveld fra utskrivelse/fra 4 ukers alder og hele 1. leveår.**

(hos små premature gis mindre doser under sykehusoppholdet og for barn < 3 kg gis halv dose dvs 0,25 ml morgen og kveld. Fra aktuell vekt på rundt 3 kg gis 0,5 ml morgen og kveld)

2. I tillegg til jern anbefaler vi følgende vitamintilskudd i 1. leveår

Tran inneholder viktige essensielle fettsyrer, men ikke alle barna liker tran og det kan derfor være vanskelig å gi tran til noen barn

Dersom barnet "liker" tran bør barnet fra 4 ukers alder få:

- 5 ml Nycoplus Multi og 2 ml tran daglig.
  Mengden tran økes til 5 ml daglig innen 3-4 mnd.
- Barnet bør ta 5 ml Nycoplus Multi og 5 ml tran frem til 12 mnd. alder

Dersom barnet ikke "liker" tran bør barnet bare få:

- Nycoplus Multi 5 ml morgen og kveld i hele første leveår.

Man fortsetter vanligvis med vanlig vitamintilskudd (tran og/eller multivitaminer) også etter første leveår

Med vennlig hilsen Nyfødt Intensiv, UNN

14.8 Ventrikkeldrypp til barn med FV < 1000 g/GA < 28 uker.

Retningslinjer, Nyfødt Intensiv UNN

1. Alle premature (GA< 28 uker og/eller FV < 1000 g) får kontinuerlig ventrikkeldrypp (VD) første 1-3 leveuker. Etter 1-3 uker gradvis overgang til bolusmåltider (BM) hvis barnet tolererer det. Desto yngre barnet er desto lenger er det kanskje fordelaktig å fortsette med VD.

2. Oppstart av VD skal vanligvis skje tidlig første levedøgn.
    a. Standard VD-rate første levedøgn er 0,3-0,5 ml/kg/time.
    b. For de mest premature (< 25 uker), og noen svært veksthemmede, kan man evt. vente med oppstart av VD til de er 1-2 dager gamle. Inntil da gis små BM (f.eks 0,3-0,5 ml) som "tarmsmøring" hver 4-6 time.

3. VD-raten trappes opp hvert døgn med 0,4-0,8 ml/kg/time (=10-20 ml/kg/døgn) til man er oppe i full enteral ernæringsmengde. Prøv å øk raten hver 6-8 time. Tegn på at man ikke kan trappe opp VD-raten med denne hastigheten vil kunne være:
    a. Svært utspilt buk
    b. Refluks/gulping
    c. Uttalt respiratorisk instabilitet (spes. første leveuke) /annen alvorlig klinisk ustabilitet.
    d. Tegn på NEC
    e. Aspirat som overskrider VD-raten (eller er > 3 ml når VD raten er < 2 ml).
    2-3 ml aspirat tolereres hvis barnet er i fin form, ikke gulper og er myk i buken

4. For å unngå tap av melkefett plasseres pumpen med melkesprøyten i ca 40 graders vinkel med sprøytesett og slanger øverst. Sprøyter med melk skiftes hver 4. time. Melken skal ikke varmes før den settes opp. Slanger og sonde skiftes daglig.

5. Hvis barnet er klinisk stabil og ikke viser andre tegn på matintoleranse/instabilitet (se over) sjekkes aspirat kun hver 8. time. Obs luftaspirat, spesielt hos barn på CPAP. Ved behov aspirer oftere.

6. Inntil barnet tolererer ca 120-140 ml/kg/d av morsmelk skal det, om mulig, alltid gis tillegg av parenteral ernæring (partiell parenteral ernæring - PPN), se 14.10.

7. Etter første uke og når barnet tolererer minst 120-140 ml/kg/d av morsmelk starter man med Nutriprem BMF (1 pose/100 ml i en uke, deretter 2 poser/100 ml).

8. Fra slutten av første leveuke (eller når barnet har hatt et vekttap på minst 5-7 %) bør barnet få Na tilskudd. Man starter med ca 2-4 mmol/kg/d. Etter 1. leveuke skal barn med GA < 32 uker alltid ha ekstra Na tilskudd (iv/po). "Vanlig behov" er 4-6 mmol/kg/døgn. Husk at Na er en viktig vekstfaktor, og barnet skal ha Na tilskudd frem til rundt uke 34 så lenge det ikke foreligger hypernatremi. Nutriprem BMF inneholder 1,6 mmol Na/100 ml

Referanse:

- **Dsilna A et al. Continuous feeding promotes gastrointestinal tolerance and growth in very low birth weight infants. J Pediatr. 2005; 147: 43-49.**
- **Rojahn A, et al. Enteral feeding in infants <1250 g starting within 24 h post-partum. Eur J Pediatr. 2001; 160: 629-32.**

14.9 Spisetrening/"Rødt hjerte"

Redusering av matmengde for å fremme sult hos barn i spisetreningsfasen

Bakgrunn

- Premature kan suge effektivt fra 32 uker, men har ofte apneer/metningsfall under måltid ved GA < 34 uker fordi barnet suger uten å puste før og etter
- Ved GA ≥ 34 uker er det bedret koordinering av respirasjon og svelging.
- Større sugemotstand/langsommere flow reduserer forekomsten av apneer.
- Amming er trolig bedre egnet for spisetrening enn flaske.

Hensikt

Gi premature og syke nyfødte muligheten til å regulere måltider og lære seg å spise.
Målet er at barnet blir fullammende og kan utskrives innen 1 til 2 uker.

Aktuelt for hvilke barn?

- Premature barn ≥ 34-35 uker og vekt > 2000 g
- Andre større syke nyfødte som ikke lenger er avhengig av full væskemengde
- Barnet bør allerede ha spist 50 % av et måltid to ganger
- Under 2 uker til antatt utskrivning

Egnet for friske premature som har vokst fint og fullbårne som er over en ustabil fase.

Framgangsmåte

- Sykepleier/barnepleier/lege vurderer i fellesskap om barnet er aktuell for dette
- Hvis personalet er enige reduseres ordinert døgnmengde melk til 10 % (100 ml/kg/d)
- Sørg for at mor og barn er så nær hverandre som mulig store deler av døgnet
- Vurder sammen med mor om barnet kan bæres i sjal/bæretopp
- Barnet bestemmer måltidsrytmen, men la det ikke gå over 4 timer mellom måltidene
- Permanent nasogastrisk sonde vurderes fjernet
- Veier før og etter amming i testefasen. Hvis barnet har spist mindre enn 33 ml/kg (1/3 av døgnmengden) over 8 timer kan man vurdere å engangssonde et måltid og deretter fortsette spisetreningen

Kriterier for å avslutte "rødt hjerte" (og gjenopprette sonding og økt matmengde)

- Barnet klarer ikke å ta > 100 ml/kg i døgnet etter 3 dager uten sondeernæring.
- > 3 dager med vektnedgang
- > 100 g vektreduksjon
- > 5 dager flat vektkurve

Viktig

- Vi sjekker og beskriver hvordan barnet spiser
- Merk matskjema med et rødt hjerte!
- Er tilbakeholden med press overfor barn med BPD eller alvorlig SGA
- Vi opptrer som et samarbeidende team overfor mor/foreldre og følger denne rammeplanen.

Basert på prosedyre fra Rikshospitalet/Drammen, omarbeidet Nyfødtintensiv, UNN, juni 2009

Planlagt revidert i 2017-2018

14.10 Parenteral ernæring til nyfødte

Indikasjoner:
De barn som man ikke regner med klarer å få dekket halvparten av sitt energibehov/væskebehov ved enteral ernæring (morsmelk på sonde) i løpet av 3-7 dager skal ha parenteral ernæring (PE). Dette gjelder spesielt små premature (< 1250 g/< 30 uker) og barn med gastrointestinale misdannelser.
Hos større barn er det mindre hast og man kan individualisere mer. En studie har vist at nyfødte i alder 0-28 dager kan klare seg i inntil 7 dager uten PE. ESPGHAN vil i 2017 publisere oppdaterte retningslinjer om PE til premature. Noen hovedpunkter ble presentert i oktober 2016 (EAPS, Geneve)

- Det anbefales å bruke standardløsninger (som vi har gjort på UNN siste 5 år)
- Fosfattilførselen bør økes sammenlignet med tidligere anbefalinger
- Parenteral aminosyre(AS)-tilførsel: AS-tilførsel bør starte med minimum 1,5 g/kg/d og trappes opp til max 3,5 g/kg/d. Ved AS > 2,5 g/kg/d bør non-protein energitilførsel være > 65 kcal/kg/d.

Med "standardoppsett for PE" (se under) vil vi oppnå følgende parenteral tilførsel ved 72-96 t alder:

- Aminosyrer: ca 3 (2,7-3,4) g/kg/d, avhengig av FV
- Lipid/fett: 2,2 g/kg/d
- Energi 71-74 kcal/kg/d

Hvis vi videre gir minimum10-20 ml/kg/d morsmelk vil energitilførselen bli på 80-88 kcal/kg/d, og non-protein energitilførsel er rundt 55 kcal/kg/d. Vi anser dette som tilstrekkelig. Videre opptrapping av enteral ernæring, kombinert med PE, er en forutsetning for adekvat ernæring og vekst.

Første levedøgn tilstrebes en væskemengde på ~ 80-90 ml/kg/d hos små premature (FV < 1250 g/GA < 30 uker) med behov for PE, deretter opptrapping til 100-120 ml/kg/d de neste dagene.

Generelt om parenterale ernæringssubstanser og behov:

Kalorier/energi:
Parenteral ernæring: 80-90 kcal/kg/d er trolig tilstrekkelig.

Karbohydrater:
Parenteralt behov vanligvis 6-10 mg/kg/min. Ved hyperglykemi kan man gå ned til 4 mg/kg/min.

	Glukose 10 % ml/kg/t	Glukose 20 % ml/kg/t	Glukose 25 % ml/kg/t
4 mg/kg/min	2,4	1,2	0,92
6 mg/kg/min	3,6	1,8	1,45
8 mg/kg/min	4,8	2,4	1,92
10 mg/kg/min	6,0	3,0	2,4

Fett:
Behov: 2-4 g/kg/d (små premature tolererer opp til 3 g/kg/d). Infusjon bør gå kontinuerlig, helst 24 timer i døgnet.

Aminosyrer (AS):
Parenteralt behov: Trappes opp fra 1,5-3,5 g/kg/d hos premature.
Infusjon bør gå kontinuerlig over 24 timer. Tilførsel av AS motvirker tendens til hyperglykemi.

Referanser:

- **Ehrenkranz RA. Early Aggressive Nutritional Management for Very Low Birth Weight Infants: What Is the Evidence? Semin Perinatol 31: 48-55, 2007.**
- **Dennie SC et al. Evidence Supporting Early Nutritional Support with Parenteral Amino Acid Infusion. Semin Perinatol 31: 56-60, 2007**
- **Clinician`s Handbook. 2009. The Royal Women`s Hospital, Neonatal Services. Melbourne.**

Veiledende opptrapping av væskevolum og parenteral og enteral ernæring: GA < 30 uker og/eller FV < 1250 g

Rask opptrapping av enteral ernæring (ventrikkeldrypp) er en forutsetning for at man kan ta ut NVK/CVK og dermed redusere infeksjonsrisiko. Bruk mors egen melk med en gang hun er kommet i gang med produksjon. Den første råmelken (colostrum) er viktig for barnets immunsystem og gis peroralt til de aller minste barna (smøres i munnen). **Fra tredje døgn tilsikter vi en økning av melkemengden på ca 24 ml/kg/døgn, men kan evt økes raskere med opp til 30 ml/kg/d.**
Mor må motiveres for pumping! Husk at under pågående ventrikkeldrypp (VD) er minimum 2-3 ml aspirat normalt (barnets egenproduksjon av magesaft). Hvis barnet gulper eller blir utspilt i buken halveres raten av ventrikkeldrypp eller man tar 1 times pause.

Første døgn frem til kl 10 neste dag
Veiledende væskevolum 80-90 ml/kg/d = 3,3-3,8 ml/kg/t.
Væskevolum parenteral ernæring 72-84 ml/kg/d
Av dette væskevolumet anbefales som parenteral ernæring 72-84 ml/kg/d, se tabell:

- Prematur®: 36 ml/kg/d = 1,5 ml/kg/t (på NVK/CVK)
- Glukose 200 mg/ml: 24 ml/kg/d = 1 ml/kg/t (på NVK/CVK, kan starte med en gang)
- Vaminolac 58 g protein/l med heparin: 12 ml/kg/d = 0,5 ml/kg/t, men minimum 0,5 ml/t for barn < 1000 g (på NAK/PAK, men kan også gis på NVK)

VD morsmelk: 0,3 - 0,5 ml/kg/t (7-12 ml/kg/d). Inkluderes ikke i væskeregnskap.

Andre døgn
Veiledende væskevolum 90-100 ml/kg/d = 3,8-4,2 ml/kg/t (IV)
Væskevolum parenteral ernæring 84-96 ml/kg/d (evt reduseres hvis god fordøyelse)

- Prematur®: 48 ml/kg/d = 2 ml/kg/t (på NVK/CVK)
- Glukose 200 mg/ml: 24 ml/kg/d = 1 ml/kg/t (på NVK/CVK)
- Vaminolac 58 g protein/l med heparin: 12 ml/kg/d = 0,5 ml/kg/t, men minimum 0,5 ml/t for barn < 1000 g (på NAK/PAK, men kan også gis på NVK)

VD morsmelk: 0,7 - 0,8 - 0,9 ml/kg/t (0,8 ml/kg/t =19 ml/kg/d). NB hvis barnet er modent og fordøyer bra kan VD økes til 1,2 ml/kg/t - reduser da tilsvarede på raten Glukose 200 mg/ml. Melk inkluderes i utgangspunktet ikke i væskeregnskap så lenge raten er < 1,0 ml/kg/t.

Tredje døgn
Veiledende væskevolum 120 ml/kg/d = 5 ml/kg/t (IV og PO).
Væskevolum parenteral ernæring 96-108 ml/kg/d (evt reduseres hvis god fordøyelse)

- Prematur®: 60 ml/kg/d = 2,5 ml/kg/t (på NVK/CVK)
- Glukose 200 mg/ml: 24 ml/kg/d = 1 ml/kg/t (på NVK/CVK)
- Vaminolac 58 g protein/l med heparin: 12 ml/kg/d = 0,5 ml/kg/t, men minimum 0,5 ml/t for barn < 1000 g (på NAK/PAK, men kan også gis på NVK)

VD morsmelk: Forsøksvis 1,4 - 1,8 - 2,2 ml/kg/t (1,8 ml/kg/t =43 ml/kg/d). Melk inkluderes i væskeregnskap når barnet fordøyer > 1 ml/kg/t. Man reduserer da først på raten Glukose 200 mg/ml, hvis det er behov for å begrense væskevolum.

Fjerde døgn
Veiledende væskevolum 140 ml/kg/d = 5,8 ml/kg/t (IV+PO).
Væskevolum parenteral ernæring 120-132 ml/kg/d (evt reduseres hvis god fordøyelse)

- Prematur®: 84 ml/kg/d = 3,5 ml/kg/t (på NVK/CVK)
- Glukose 200 mg/ml: 24 ml/kg/d = 1 ml/kg/t (på NVK/CVK)
- Vaminolac 58 g protein/l med heparin: 12 ml/kg/d = 0,5 ml/kg/t, men minimum 0,5 ml/t for barn < 1000 g (på NAK/PAK, men kan også gis på NVK)

VD med morsmelk: Forsøksvis 2,8 - 3,2 - 3,6 ml/kg/t (3,2 ml/kg/t =77 ml/kg/d). VD inkluderes i væskeregnskapet og man reduserer først på Glukose 200 mg/ml, hvis behov for å begrense væskevolum. Deretter reduksjon på Prematur® hvis det blir for mye volum.

Femte døgn
Veiledende væskevolum 160-170 ml/kg/d = 6,7-7,1 ml/kg/t (IV + PO).
- Prematur®: 125 ml/kg/d = 5,2 ml/kg/t (på NVK/CVK)
- Vaminolac 58 g protein/l med heparin: 12 ml/kg/d = 0,5 ml/kg/t, men minimum 0,5 ml/t for barn < 1000 g (på NAK/PAK, men kan også gis på NVK)

VD med morsmelk: Forsøksvis 3,9 -4, 2- 4,5 ml/kg/t (4,2 ml/kg/t =100 ml/kg/d). VD inkluderes i væskeregnskapet og man reduserer på Glukose 200 mg/ml, hvis det er behov for å begrense væskevolum. Deretter reduksjon på Prematur® hvis fortsatt for mye volum.

Første tre levedøgn monitoreres daglige blodprøver (hvis NAK/PAK)

- Hematologiske prøver (hb, hvite, trombocytter)
- Kreatinin, urinstoff, fosfat, magnesium, ionisert Ca, Na, K og evt. CRP (ved behov)

Ved parenteral ernæring utover 4-5 dager bør følgende blodprøver monitoreres 1-2 ganger/uke:
- Na, K, P, Mg, Ca, blodgass, ASAT, ALAT, triglyserider.
- Triglyserid (TG) verdier opp til 2,8-3,0 mmol/l kan tolereres under kontinuerlig infusjon.

Hvis hyperglykemi eller hypoglykemi?

- **Hyperglykemi**: Reduser først glukose 200 mg/ml til 0,8 ml/kg/t. Hvis behov for lavere glukosetilførsel for å unngå blodsukker > 12-15 mmol/l skal glukosetilførsel beregnes og lavest gå ned til 4,0 mg/kg/min. Evt. insulininfusjon. Se avsnitt 10.2
- **Hypoglykemi**: Øk først glukose 200 mg/ml til 1,2 ml/kg/t. Hvis behov for høyere glukosetilførsel for å holde blodsukker > 2,6 mmol/l skal glukosetilførsel beregnes og videre tilførsel må individualiseres (evt. glukose 250 mg/ml).

Informasjon om Prematur®:
Ferdig parenteral ernæringsløsning inkl. aminosyrer, fett, glukose og elektrolytter.
Bruk Pall lipid filter ved infusjon.
Posen inneholder ikke vitaminer eller sporstoffer da dette ville redusert holdbarheten.
Til en pose på 295 ml skal derfor alltid tilsettes:
- Vitalipid Infant 10 ml (= 10 kcal)
- Soluvit 2,5 ml (1 hetteglass med pulver blandes ut i 10 ml Glukose 50 eller 100 mg/ml)
- Peditrace 2,5 ml

I tillegg tilsettes Glycophos® 1,5 ml (= 3 mmol Na og 1,5 mmol P) første 4 levedøgn.

Total volum på posen blir da 310-312 ml inkludert vitaminer og sporstoffer.
Løsningen kan også gis på perifer venflon, men fortrinnsvis på (NVK/PICC line)
Når barnet får full døgnmengde Prematur ® (125 ml/kg/d) gis antagelig tilstrekkelig proteiner og fett, men litt lite glukose og kalorier. Avhengig av barnets evne til å tolerere enteral ernæring og barnets blodsukkerverdier kan man evt. supplere med:
- Glukose 100 eller 200 mg/ml; f.eks vil Glukose 200 mg/ml med rate 0,3 ml/kg/t gi ytterligere 1 mg/kg/min glukose (= 6 kcal/kg/d ekstra)
- Økt enteral morsmelk; f.eks vil 30 ml/kg/d gi ytterligere ca 20 kcal/kg/d.

Tabell 1: Energi, protein, fett, glukose og elektrolytter i parenteral ernæring første 5 levedøgn.

NB1. Siden Vaminolac går på rate 0,5 ml/t hos alle med FV < 1000 vil væskevolumet/ proteintilførselen via Vaminolac relativt sett øke jo lavere vekt barnet har under 1000 g.
NB2. For hver 10 ml/kg/d av morsmelk som barnet fordøyer gir dette ekstra ca 7 kcal/kg/d.

	Dag 1	**Dag 2**	**Dag 3**	**Dag 4**	**Dag 5**
Prematur ® PE (ml/kg/d)	**36**	**48**	**60**	**84**	**125**
Energi (kcal/kg/d)	21	28	35	49	72
Protein (Aminosyrer) (g/kg/d)	0,85 (0,95)	1,15 (1,27)	1,45 (1,59)	2,0 (2,22)	3,0 (3,3)
Fett (g/kg/d)	0,95	1,25	1,6	2,2	3,3
Glukose (mg/kg/min)	1,4	1,8	2,3	3,2	4,8
K (mmol/kg/d)	0,5	0,7	0,9	1,25	1,9
Na(mmol/kg/d)	0,9	1,25	1,6	2,2	1,9
Mg (mmol/kg/d)	0,07	0,09	0,11	0,16	0,24
P (mmol/kg/d)	0,5*	0,7 *	0,9 *	1,2 *	1,2
Ca (mmol/kg/d)	0,16	0,22	0,28	0,39	0,57
Vitalipid (ml/kg/d)	1,16	1,55	1,94	2,71	4
Soluvit (ml/kg/d)* *	0,29	0,39	0,48	0,68	1
Peditrace (ml/kg/d)	0,29	0,39	0,48	0,68	1
Glukose 200 mg/ml (ml/kg/d)	**24**	**24**	**24**	**24**	**Ved behov**
Energi	19	19	19	19	
Glukose (mg/kg/min)	3,3	3,3	3,3	3,3	
Vaminolac® (ml/kg/d)	**12-24**	**12-24**	**12-24**	**12-24**	**Ved behov**
Energi (kcal/kg/d)	2,8-5,6	2,8-5,6	2,8-5,6	2,8-5,6	
Protein (g/kg/d)	0,7-1,4	0,7-1,4	0,7-1,4	0,7-1,4	
Total parenteralt (ml/kg/d)	**72-84**	**84-96**	**96-108**	**120-132**	
Energi (kcal/kg/d)	43-46	50-53	57-60	71-74	72
Protein (g/kg/d)	1,55-2,25	1,85-2,55	2,15-2,85	2,7-3,4	3,0
Fett (g/kg/d)	0,95	1,25	1,6	2,2	3,3
Glukose (mg/kg/min)	4,7	5,1	5,6	6,5	4,8

*** Ekstra fosfat (Glycophos) tilsettes første 4 levedøgn**
**** Vanlig dosering Soluvit er 1/10 hetteglass/kg: 1 ml = 1/10 hetteglass når man har løst pulveret i 10 ml**

Tabell 2: Innhold i Prematur® parenteral ernæringsløsning og mulige tilsetninger

	Prematur®
Posestørrelse	**295 ml**
	Innhold per 100 ml
Aminosyrer	2,8 g
Nitrogen	0,4 g
Fett	2,4 g
Glukose	5,7 g
Energi pr. 100 ml	
Total	57 kcal
Non-protein	47 kcal
Elektrolytter	
Na	1,6 mmol
K	1,6 mmol
Mg	0,2 mmol
Ca	0,47 mmol
P	1,00 mmol
Cl	2,57 mmol
Osmolality	**700 mosm/kg**
Holdbarhet	**60 dager**
Mulige tilsetninger per 100 ml	
Na	0-8,5 mmol
K	0-8,5 mmol
Mg	0-0,26 mmol
Ca	-
P (Glycophos®)	0-1 mmol
KH_2PO_4 (Monokaliumfosfat)	0,16 mmol
Peditrace (sporelementer)	0-1,5 ml
Soluvit (vannløselige vitaminer)	0-0,3 vial
Vitalipid Infant (fettløselige vitaminer)	0-3,2 ml

Vitalipid infant®: Fettløselige vitaminer. 1 ml inneholder: vit A (69 µg), vit D_2 (1 µg), vit E (640 µg) og vit K_1 (20 µg). Lipidkonsentrasjonen er 100 mg/ml (tilsvarer Intralipd 10 %).

Soluvit®: Vannløselige vitaminer (B_1, B_2, nikotinamid, pantotensyre, C, biotin, folsyre og B_{12}).

Peditrace® inneholder spormetaller (Zn, Cu, Mn, Se, F, I), men ikke Fe, Ca eller Mg.
Volum max 1 ml/50 ml Glukose.

Glycophos® er et organisk fosfat produkt; 1 ml inneholder 2 mmol Na og 1 mmol fosfat.
Kan tilsettes i høyere konsentrasjoner enn uorganisk fosfat (KH_2PO_4). Tilsettes rutinemessig ekstra de første 4 dagene hos små premature.

Veiledende opptrapping av væskevolum og parenteral og enteral ernæring: GA > 30 uker/FV > 1250 g og barn født til termin

Hos denne gruppen barn er energireservene større enn hos de minste premature. Det er derfor ikke så "essensielt" å komme i gang med PE på dag 1. Man kan vanligvis tillate seg å se an om barnet fordøyer enteralt og gi ekstra Glukose 10% ved behov de første 1-3 dagene.

Hvis det blir behov for PE over en kortere periode (f.eks 5-10 dager) kan man bruke den ferdige **"Prematur" ernæringsløsningen (poser på 310 ml inkl vitaminer og sporstoffer)** også til denne gruppen barn.
Anbefaler en pragmatisk opptrapping over tre døgn (50-75-100 ml/kg/d).
Full døgnmengde av denne løsningen for barn født til termin eller moderat premature vil da være 100 ml/kg/d = 4,2 ml/kg/t. Denne mengden vil gi:

- Energi 58 kcal/kg/d
- Protein: 2,4 g/kg/d
- Fett: 2,64 g/kg/
- Glukose: 5,4 g/kg/d = 3,8 mg/kg/min
- K 1,5 mmol/kg/d
- Na 2,3 mmol/kg/d
- Mg 0,19 mmol/kg/d
- Fosfat 1,3 mmol/kg/d
- Ca 0,46 mmol/kg/d
- Vitalipid 3,1 ml/kg/d
- Soluvit 0,8 ml/kg/d
- Peditrace 0,8 ml/kg/d

Døgnmengden på 100 ml/kg/d vil gi tilstrekkelig proteiner og nesten tilstrekkelig fett-tilførsel, men for lite glukose til fullbårne barn.
Avhengig av barnets tilstand og blodsukkerverdier må man derfor evt. supplere med:

- Økt enteral matmengde (oftest det beste)
- Evt. ekstra 10 % glukose; f.eks Glukose 10 %, rate 1-2 ml/kg/t = 1,7-3,4 mg/kg/min
- Evt. ekstra SMOFlipid, se lenger ned

Infusjonen skal gå kontinuerlig i 24 t med kortest mulig/helst ingen avbrudd. Bruk Pall lipid filter.

Ved parenteral ernæring utover 4-5 dager bør følgende blodprøver monitoreres 1-2 ganger/uke:
Na, K, P, Mg, Ca, blodgass, ASAT, ALAT, triglyserider.
Triglyserid (TG) verdier opp til 2,8-3,0 mmol/l kan tolereres under kontinuerlig infusjon.

Ved behov for lang tids PE, f.eks etter kirurgi/alvorlige tarmlidelser og der man ikke kan gi noe enteral tilførsel må parenteralt ernæringsbehov regnes ut mer nøyaktig.
Det kan i slike tilfeller også bli behov for andre PE-løsninger. Det vil da være nyttig å ta kontakt med sykehusapoteket UNN og/eller direkte med Fresenius Kabi (tel 225880 00, www.fresenius-kabi.no)

Annet vedr. parenteral ernæring (PE)

Minimal enteral nutrition (MEN): Alle barn som får PE bør også få små mengder morsmelk hvis det ikke er kontraindikasjoner; reduserer risiko for sepsis, kolestase og sekundær enterocytthypotrofi.

Ved operasjoner vil man i forkant av operasjonen (på morgenen) seponere PE og kun gi glukose-elektrolytt løsninger + evt. blodprodukter under inngrepet. PE kan evt. startes opp på kvelden etter operasjon og trappes opp slik at man dagen etter operasjon er på PE i samme dosering som før operasjonen.

Nedtrapping/seponering av parenteral ernæring: PE reduseres tilsvarende økning av morsmelkernæring. Først når barnet tar ca 75 % av volumbehovet som enteral ernæring seponeres PE.

Hvis behov for separat lipidløsning

Standard lipidløsning (lages i 20 ml sprøyter på medisinrommet NI):
14 ml SMOFlipid 20 % + 5,0 ml Vitalipid infant (10 %) og 1 ml Soluvit (blandes ut separat)
Løsningen gir en lipidkonsentrasjon på 17 g/l (17 %). Bruk Pall lipid filter.

- Rate 0,25 ml/kg/t = 6 ml/kg/d = Fett 1,0 g/kg/d
- Rate 0,50 ml/kg/t = 12 ml/kg/d = Fett 2,0 g/kg/d
- Rate 0,75 ml/kg/t = 18 ml/kg/d =Fett 3,0 g/kg/d

NB ved Triglyserider (TG) > 3,0 mmol/l reduseres raten til 0,5-0,25 ml/kg/t.
Lipid infusjon behøver ikke å stoppes ved måling av TG.

Hvis behov for separat aminosyreløsning (Vaminolac)

Vaminolac (ml/kg/d)	35 (2,0 g protein/kg/d)	50 (2,9 g protein/kg/d)	60 (3,5 g protein/kg/d)
Kalsiumglukonat 0,23 mmol/ml (ml/kg/d)	2-4	2-4	2-4
Glycophos (ml/kg/d)	0-1	0-1	1

15 DEFINISJONER - VEKST - MATURITET

15.1 DEFINISJONER OG FORKORTELSER INNEN NYFØDTMEDISIN 323
15.2 MATURITETSBEREGNING (FINNSTRØM) OG VEKSTKURVER 324

15.1 Definisjoner og forkortelser innen Nyfødtmedisin

Levende født: Nyfødt som uansett svangerskapets lengde viser tegn til liv (puster, hjerteslag, pulsasjon av navlestreng, bevegelser)

Fosterdød: Død før fosteret er helt ute av mor, uansett varighet av svangerskapet.

Fødselsvekt: Første vekt av foster/levende født etter fødselen. Bør registreres ila første timen.

Lav fødselsvekt (LBW): < 2500 g

Veldig lav fødselsvekt (VLBW): < 1500 g

Ekstremt lav fødselsvekt (ELBW): < 1000 g

Gestasjonsalder: Tiden fra første dag i siste normale menstruasjonsperiode målt i hele uker. Man øker f.eks. fra 32 til 33 uker først etter 32 uker + 7 dager.

Prematuritet: < 37 uker

Termin: Fra 37 til mindre enn 42 hele uker

Tung for tiden (LGA = Large for gestational age) : > 2 SD

Lett for tiden (SGA = Small for gestational age): < 2 SD eller < 10 percentilen

FGR = Fetal growth restriction: Veksthemming defineres vanligvis som avvik i vekst på < 2 SD, dvs. SGA-barn. Veksthemming kan være symmetrisk dvs. gjelde både vekt, lengde og hodeomkrets eller asymmetrisk f.eks lav vekt, men tilfredsstillende intrauterin tilvekst av lengde og hodeomkrets. Jo tidligere moren utvikler preeklampsi jo oftere og mere alvorlig blir fosteret veksthemmet. Husk at premature barn ofte i tillegg er veksthemmet da de ofte må forløses pga preeklampsi eller komplikasjoner i forhold til mors preeklampsi som f.eks placentaløsning. Når vi snakker om dysmaturitet dreier det seg vanligvis om nyfødte barn ikke spesielt premature som er asymmetrisk veksthemmet, lette for tiden (SGA) og ofte romskinnet. Bærer preg av å ha tapt vekt den siste tiden intrauterint.

Noen vanlige forkortelser:

- RDS = respiratory distress syndrome
- BPD = bronkopulmonal dysplasi (en periode også kalt CLD = Chronic lung disease)
- PPHN = persistant pulmonary hypertension of the newborn
- PFC = Persisterende føtal sirkulasjon
- MAP = enten mean airway pressure eller mean arterial pressure
- NEC = Necrotizing enterocolitis
- IVH = Intraventricular hemmorhage
- PVL = periventrikulær leukomalaci
- HIE = Hypoksisk ischemisk encefalopati, Neonatal encefalopati (NE) trolig mer ”korrekt”
- PIE = Pulmonalt interstitielt emfysem

15.2 Maturitetsberegning (Finnstrøm) og vekstkurver

(Acta Paediatr Scand 66: 601-609, 1977)

Navnelapp

	1 poeng	2 poeng	3 poeng	4 poeng
Brystkjertel-parenkym inkl. subcutis	< 5 mm	5-10 mm	> 10 med mer	
Brystvortens utseende	Papillen knapt synlig, ingen areola	Velavgrenset, papille, areola tilstede, men ikke opphøyet	Velavgrenset papille, kanten på areola opphøyet	
Hudkar	Rikelig med vener, grener og venoler sees klart	Vener og grener sees	Et fåtall blodkar sees tydelig på abdomen	Ingen eller et fåtall blodkar sees utydelig på buken
Hårkvalitet	Fint ullent	Tykkere, silkeaktig. De enkelte hårstrå lettere å atskille		
Fingernegler	Når ikke til fingertuppen	Når fingertuppen, distale kant ikke distinkt	Når/passerer fingertuppen. Neglekanten fast og distinkt (skraper mot hånden)	
Ørebrusk	Ingen brusk kjennes i antitragus	Brusk kjennes i antitragus	Brusk kjennes i anthelix	Nærmest komplett bruskdannelse i helix, dvs. brusk palpabel i dorsale kraniale kvadrant
Furer på fotsålen	Hele fotsålen glatt	Bakre 2/3 av fotsålen glatt	Enkelte furer sees på fremre 2/3 av fotsålen	Furer sees på hælen

Poeng	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Uker	**27**	**28**	**29**	**30**	**31**	**32**	**32**	**33**	**34**	**35**	**36**	**37**	**38**	**39**	**40**	**41**	**42**

Estimert gestasjonsalder (Finnstrøm score): …….uker

Gestasjonsalder, ultralydberegnet: ……uker

Gestasjonsalder etter Naegele: ……..uker

På de neste 4 sidene presenteres to ulike ulike vekstkurver for premature barn.
Begge er basert på «cross sectional» målinger, men av god kvalitet.

De norske kurvene fra Skjerven er bare publisert med vekt. De har vært mye brukt i norske publikasjoner, men ikke i utlandet. Der basert på målinger av enkeltfødsler i perioden 1987-1998 (eksludert dødfødsler, malformasjoner og keisersnitt) rapportert til Medisinsk fødselsregister. Det er separate kurver for gutter og jenter.

- **Skjærven R, et al. Birthweight by gestational age in Norway. Acta Obstet Gynecol Scand 2000; 79: 440-9**

Fenton kurvene (http://www.ucalgary.ca/fenton/2013chart) er basert på store datasett av premature barn fra en rekke land, og presentere kurver med percentillinjer ned til 22-23 ukers gestasjonsalder. Fenton kurvene anbefales brukt internasjonalt både i klinikk og forskning, og er per i dag (2017) vekstkurvene for premature med best kvalitet. Referansen under diskuterer hvordan man bør standardisere rapportering av vekt og ernæring hos premature:

- **Cormack BE et al. Comparing apples with apples: it is time for standardized reproting og neonatal nutrition and growth studies. Pediatr Res 2016; 79: 810-20.**

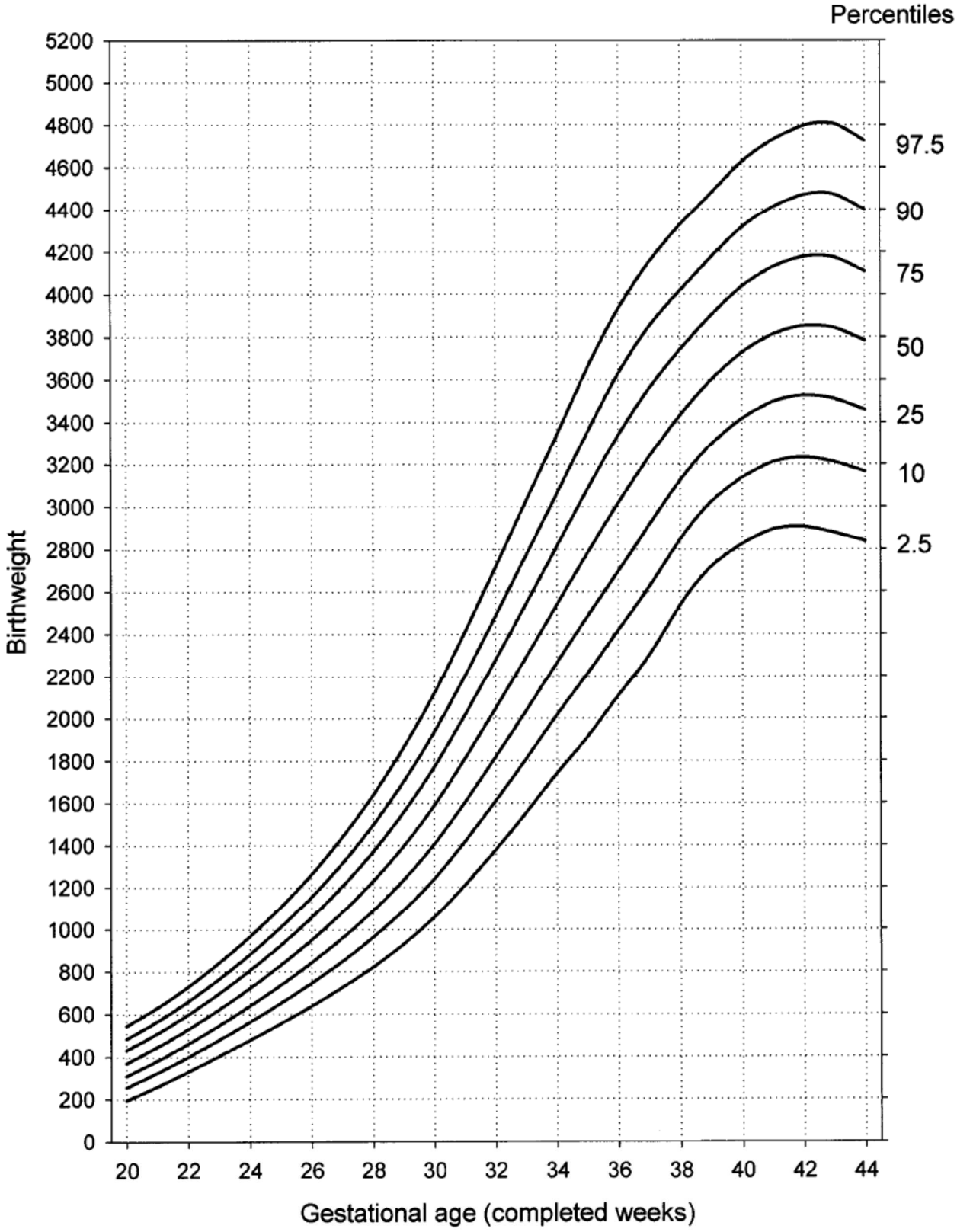


Fig. 4. Birthweight by gestational age percentiles, Norway 1987–1998. Male, singleton births.

© *Acta Obstet Gynecol Scand 79 (2000)*

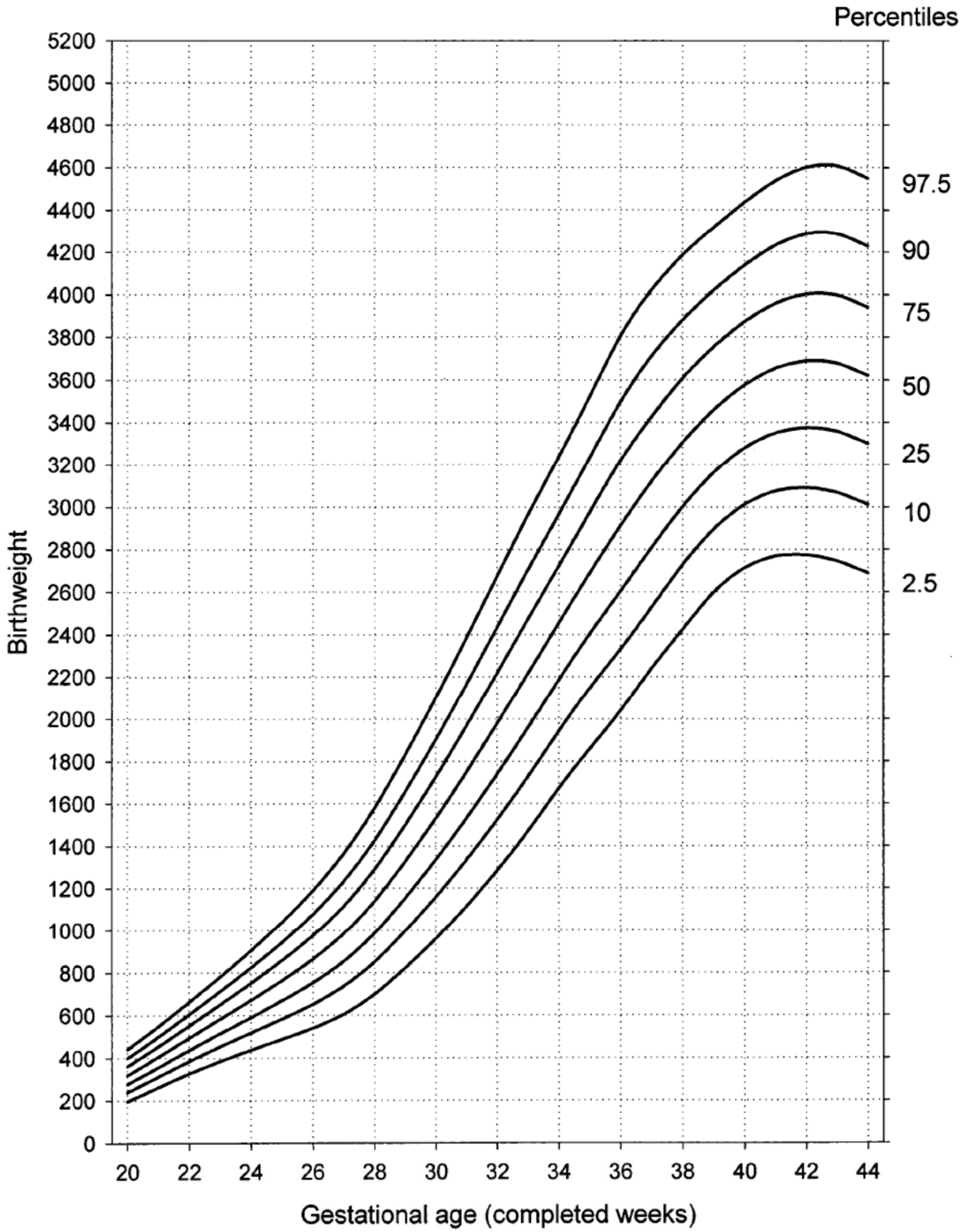
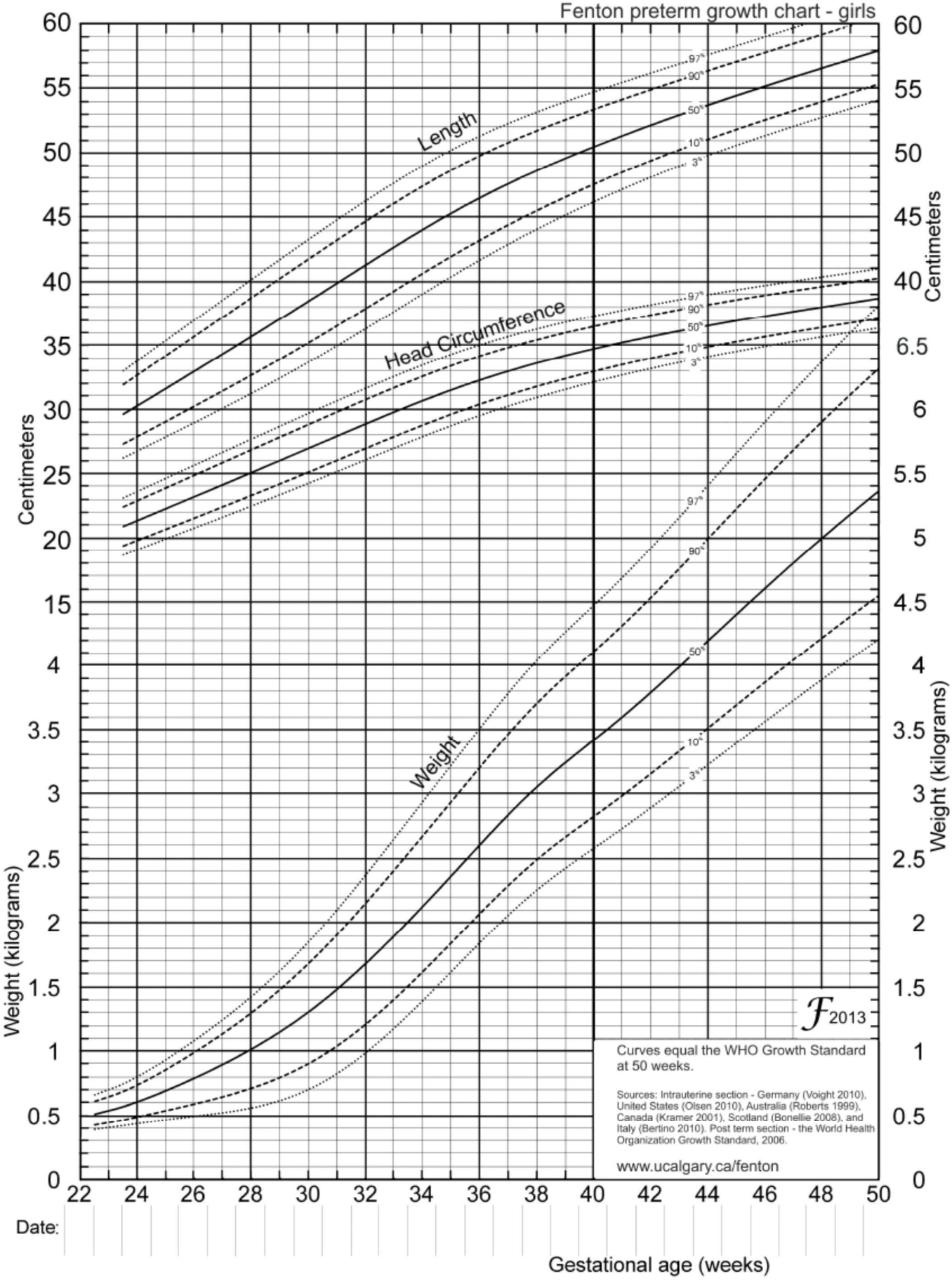
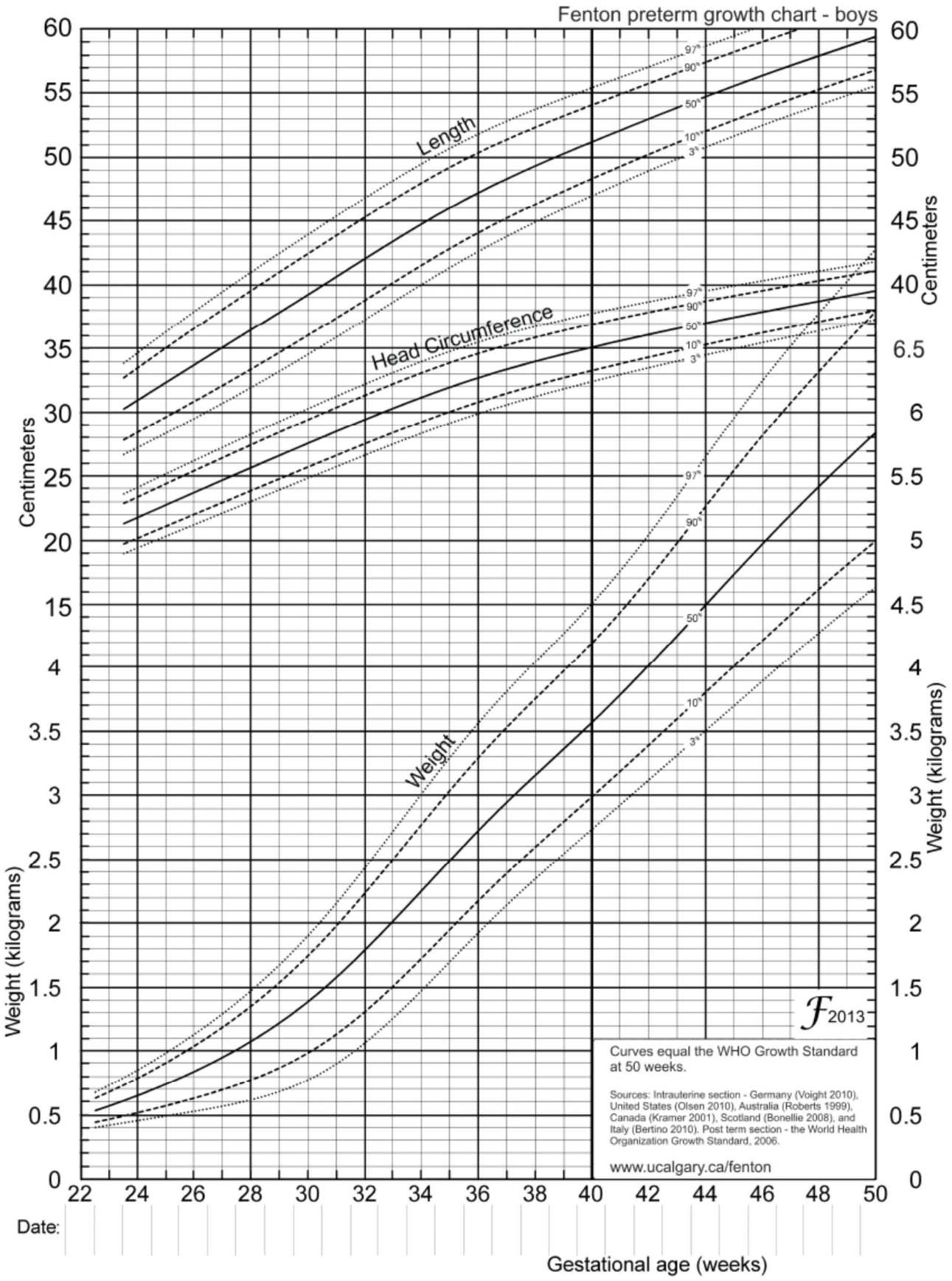


Fig. 5. Birthweight by gestational age percentiles, Norway 1987–1998. Female, singleton births.

© *Acta Obstet Gynecol Scand 79 (2000)*


Fenton preterm growth chart - girls
Length
Head Circumference
Weight
97th
90th
50th
10th
3rd
Centimeters
Weight (kilograms)
Curves equal the WHO Growth Standard at 50 weeks.
Sources: Intrauterine section - Germany (Voight 2010), United States (Olsen 2010), Australia (Roberts 1999), Canada (Kramer 2001), Scotland (Bonellie 2008), and Italy (Bertino 2010). Post term section - the World Health Organization Growth Standard, 2006.
www.ucalgary.ca/fenton
F2013
Date:
Gestational age (weeks)


Fenton preterm growth chart - boys
Length
Head Circumference
Weight
97th
90th
50th
10th
3rd
Centimeters
Weight (kilograms)
Curves equal the WHO Growth Standard at 50 weeks.
Sources: Intrauterine section - Germany (Voight 2010), United States (Olsen 2010), Australia (Roberts 1999), Canada (Kramer 2001), Scotland (Bonellie 2008), and Italy (Bertino 2010). Post term section - the World Health Organization Growth Standard, 2006.
www.ucalgary.ca/fenton
2013
Date:
Gestational age (weeks)

16 GENETISKE ANALYSER OG SYNDROMER/GENETIKK

16.1 GENETISKE ANALYSER 331
16.2 TRISOMI 21/DOWN SYNDROM 334
16.3 TRISOMI 13 - PATAU SYNDROM 336
16.4 TRISOMI 18 - EDWARDS SYNDROM 336
16.5 VELOKARDIOFACIALT SYNDROM (VCFS)/DIGEORGES SYNDROM 336
16.6 DYSMORFOLOGI 337

16.1 Genetiske analyser

M Falkenberg Smeland, C Klingenberg, og M Nystad

Genetiske analyser er sentrale i utredningen av en rekke tilstander. Utviklingen innen medisinsk genetikk og nye diagnostiske tester har vært enorm, og dette er kun en kort versjon over de viktigste analysene. Man bør ellers kontakte lege ved Medisinsk genetisk avdeling for å diskutere spørsmål/problemstillinger. Man kan også søke etter aktuelle analyser i Norsk Portal for Medisinsk-genetiske analyser (http://www.genetikkportalen.no/)

Noen aktuelle indikasjoner for genetisk utredning i nyfødtperioden:

- Medfødte misdannelser og/eller dysmorfe trekk
- Epileptisk encephalopati
- Mistanke om metabolsk sykdom
- «Floppy infant» (SMA, Prader Willi, Dystrofia Myotonica)

Liten ordbok/introduksjon:

Genom – Alt DNA i en celle, kodende og ikke-kodende.
Kromosom – Genmaterialet DNA, bundet til proteiner og kveilet opp. Normale celler har 46 kromosomer som er synlige ved celledeling
Gen – DNA-enhet som koder for et protein eller RNA. Kodende deler av genet heter *eksoner*. De øvrige deler heter *introner*
Eksom – Alt kodende DNA, alle eksoner i de ~20 000 genene.
Sekvens og sekvensvariant– Sekvensen er baserekkefølgen i DNA. En sekvensvarianter er enten 1) normalvariant, 2) «variant of unknown significance» (VUS) eller 3) sykdomsassosiert variant.
Kopitall og kopitallsvarianter – Alt DNA er vanligvis tilstede i to kopier. Hvis det foreligger bare én kopi (1 totalt) av et bestemt område er det en *delesjon.* Hvis det foreligger en ekstra kopi (3 totalt) er det en *duplikasjon*. For å påvise unormalt kopitall av større DNA-områder (kopitallsvariasjon) benyttes SNP array eller kopitalls-software på eksomsekvenseringsanalyse. For å påvise unormalt kopitall av mindre (intrageniske) områder gjøres MLPA analyse. En kopitallsvariant kan også være 1) normalvariant, 2) «VUS» eller 3) sykdomsassosiert variant.
Mutasjoner – Genetiske feil – kan deles inn i 1) *Kromosomfeil* som igjen kan deles i i) *balanserte strukturelle feil* som insersjoner, balanserte translokasjoner (uten tap av kromosommateriale) eller ii) *ubalanserte* (med *kopitallsvariasjon*) a) *strukturelle feil* med tap eller tillegg av deler av kromosomer (delesjon/duplikasjon/ubalansert translokasjon) eller b) *numeriske feil* avvik i antall kromosomer (*trisomi, monosomi* osv) og 2) *Enkeltgenfeil.* Kan være *sekvensvarianter*, eller *kopitallsvarianter* (liten delesjon/duplikasjon).
Variant of unknown significance – VUS gjelder både sekvensvarianter og kopitallsvarianter. For å avklare om betydning for sykdom eller normalvariant avklares om nyoppstått (”de novo”) hos pasienten, eller arvet fra (friske) foreldre. *Foreldreprøver er viktige her!* Varianten vurderes også ifht forekomst i normal/sykdomsdatabaser, og ifht hvordan den er antatt å påvirke genfunksjonen.
Arvegang/zygositet – Mutasjoner kan foreligge i *homozygot* form (dvs på begge kromosom- eller genkopier) eller *heterozygot* form (på bare en DNA kopi). Ved mutasjoner på X-kromosomet hos gutter heter det *hemizygot.* Recessive tilstander kan også skyldes to forskjellige forandringer på hver genkopi – *kombinert heterozygot.* De vanligste arvegangene er *autosomal dominant, autosomal recessiv* og *X-bundet recessiv.*

Aktuelle analyser:

Kopitallsanalyser

- **Kromosomanalyse** (G-bånd analyse/karyotypering) gjøres for å påvise større forandringer i arvestoffet. Karyotypering gjøres ennå som rutine, gjerne parallelt med SNP array analyse. Kromosomanalyse er eneste metode for å finne balanserte *strukturelle avvik* som translokasjoner (kromosomområder som har byttet plass) og store delesjoner og duplikasjoner (~5 Megabaser). Svartid ca 2-3 uker.

- **DNA-basert hurtigtest (QF-PCR)** for påvisning av trisomi 13, 18 og 21 gjøres ved mistanke om nevnte trisomier/multiple misdannelser. Til denne analysen trenges kun 1 ml fostervann eller 1 ml EDTA-blod. Svartid 2-3 dager. Kjønnskromosomer er inkludert, ved mistanke om Turner syndrom, eller uklart kjønn.
- **Høyoppløselig kromosomanalyse** (matrise-basert genomisk kopitallsundersøkelse, for eksempel Single Nucleotide Polymorphism (SNP) –array analyse, eller array-Comparative Genome Hybridisation (CGH)) er en aktuell analyse ved syndrom-utredning. Denne analysen dekker hele genomet, og vil kunne påvise ubalanserte genomiske forandringer som tap av materiale (delesjoner) eller ekstra materiale (duplikasjoner) helt ned til størrelse under 100 kilobaser (kB) SNP array teknikken vil også kunne påvise isodisomer (uniparental disomi), "loss of heterozygosity" / homozygositets-områder og mosaikktilstander. Prøvemateriale spebarn: 1 ml EDTA-blod, og egen rekvisisjon skal fylles ut. Informer familien om at det kan bli behov for foreldreprøver som del av utredningen. Dette for å se om varianten er nyoppstått hos barnet, eller arvet fra en av foreldrene (frisk eller affisert?). Nyfødtanalyser prioriteres, men svartid vanligvis likevel flere uker
- **MLPA** («Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification Analysis») – I mange enkeltgener kan det foreligge mutasjoner som omfatter større områder i genet (intragenisk) som mangler (delesjon) eller er ekstra (duplikasjon). Dette vil ikke synes på sekvensering (gjennomlesing). Fullstendig analyse av et gen inkluderer derfor MLPA.

Sekvensanalyser

- **Sanger sekvensering** – tradisjonell sekvenseringsmetode (gjennomlesing av baserekkefølgen i DNA). Hvert gen sekvenseres for seg. Ved kjent mutasjon i familien er det viktig at denne oppgis.
- **Eksomsekvensering**. (Next Generation Sequencing, Massively Parallel Sequencing, Storskalasekvensering, dypsekvensering) Eksomet er delene av genene (eksonene) som blir omgjort til RNA, og inneholder ikke introns. Ny teknologi har gjort det mulig med parallell sekvensering av mange gener på en gang på kort tid (<24t) – fra noen få gener i genpaneler (ex panel for epileptisk encephalopati, for Noonan syndom, etc), via store paneler ~5-7000 gener (knyttet til "alle" kjente sykdomstilstander) til hel-eksomanalyse av alle 20.000 genene.. Foreldreprøver er av stor nytte for å luke ut normalvarianter. Foreløpig kan bare genetiker rekvirere store panelanalyse med foreldreprøver, mens mindre paneler rekvireres av alle. Denne teknikken i ferd med å overta for Sangersekvensering.
- **Genomsekvensering**. Det er teknisk mulig å lese gjennom sekvensen i hele DNA, hele genomet, både kodende områder (~2% = genene) og ikke-kodende. Selv ved hel-eksomsekvensering avdekkes ikke årsaken til alle mistenkte genetiske tilstander, men funnraten øker ved genomsekvensering. Metoden er pr skrivende stund ikke klinisk tilgjengelig i Norge, men vil nok innføres om ikke lenge.
- **Spesialanalyser:** Enkelte tilstander kan ikke påvises ved vanlig sekvensering eller MLPA-analyse. Eksempler er: PCR-fragmentanalyse ved trinukleotidrepetisjons-sykdommer som Dystrofia myotonica og fragilt X syndrom. Metyleringsspesifikk MLPA ved Angelman/Prader-Willi syndrom. Mitokondrie DNA sekvensering ved mistanke om mitokondriesykdom.
- **Foreldreprøver** er sentrale både ved SNP array og eksom-baserte analyser for å se om barnets mutasjon er nyoppstått, eller arvet fra en forelder (det er viktig å oppgi om foreldrene er friske!

Rekvisisjoner

Alle nødvendige rekvisisjoner finnes på www.genetikkportalen.no, under *Laboratorier*, noen av dem etterhvert elektroniske. For UNN gjelder fortsatt papirrekvisisjon (2017). For omfattende undersøkelser som SNP-array og større eksomsekvenseringspaneler må kliniske opplysninger fylles i utkrysningsskjema

Prøvemateriale

Blodprøver
Kromosomanalyse (G-bånd analyse/karyotypering) krever levende celler: Spebarn -minst 1 ml blod på Natrium-Heparin glass.
Alle andre analyser (DNA-baserte analyser): Spebarn - minst 1 ml blod på EDTA-glass.

Hudbiopsi til fibroblastkultur og supplerende kromosomanalyse/ DNA analyse/ biokjemiske undersøkelser/lagring ved mistanke om genetisk sykdom – se under

Post-mortem prøver (senaborter, dødfødsel, perinatale dødsfall)
Hælsene eller hudbiopsi til fibroblastkultur og kromosomanalyse – se prosedyre sist i kapitlet.
Fra obduksjon ønskes **miltvev** til ekstrahering av DNA

Behandling?

Husk at det begynner å komme behandling for noen genetiske tilstander, se for eksempel *http://www.treatable-id.org/* der man kan plotte inn symptomer, og finne mulig behandling. Nyfødtscreeningen vil avdekke noen av disse tilstandene, og da gås det automatisk videre med genetiske analyser.

Referanser

- **Rødningen OK, et al. Påvisning av kromosomavvik ved hjelp av DNA-matriser. Tidsskr Nor Legeforen 2010; 130: 944-7.**
- **Holla. Diagnostisk eksomsekvensering norske erfaringer. Tidsskr Nor Legeforen 2015; 20:1833-7.**
- **Generell veileder i pediatri, kap. 2.22 Genetiske analyser** (http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-barnelegeforening/Veiledere/generell-veileder-i-pediatri/kapittel-2-endokrinologi-metabolisme-genetikk/222-genetiske-analyser-2009/)
- **GeneReviews (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/) – mange sjeldne diagnoser har en altomfattende og grundig gjennomgang her**
- Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) (https://www.omim.org/) **– søk på gennavn eller diagnose, alle kjent beskrevne arvelige tilstander**
- **Orphanet (http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php) – god, kortfattet oversikt over sjeldne diagnoser, inkl hvor gentesting kan gjøres i utlandet, og ICD-10 koder**
- **Unique (http://www.rarechromo.co.uk/html/home.asp) – god informasjon, også til familier, om kromosomavvik**
- **London Medical Database (LMD) –er lagt inn på flere PCer barneavd/med.genetikk UNN, men blir fra 2017 ikke oppdatert! Kjøpt opp av Face2gene, der man må tegne eget abonnement.**

Prosedyre for hudbiopsi/hælsenebiopsi (fibroblaster)

Hudbiopsi av levende personer

Før du starter finn frem følgende utstyr:
Transportmedium (skal ligge i fryser på Nyfødt Intensiv eller hentes på Medisinsk genetisk avdeling og må varmes opp til romtemperatur før bruk), steril skalpell, buet pinsett, injeksjonstørk, 1-2 sterile kompresser, Steri-strips, evt. EMLA-krem.

Prosedyre:
Bedøvelse (EMLA-krem) på innside av underarmen like under albuebøyningen.
Vask godt med 2-3 stk. injeksjonstørk.
La tørke. Arbeid sterilt. Klyp til i øverste hudlag (epidermis) med krum, steril pinsett (i venstre hånd) og løft hudfolden opp slik at den blir liggende i bøyen av pinsetten. Hudfolden snittes av med en steril skalpell. Snitt på oversiden av pinsetten. Overfør hudbiten (sterilt) til transportmediet.

Oppbevaring og forsendelse:
Biopsiene legges straks i transportmedium. Transportmediet skal være helt tint, ellers ødelegges biopsien! Transportmedium kan holde seg 3 mndr. i fryser (-20ºC) og 1 mnd i kjøleskap (4ºC).Sendes biopsiene innen et døgn etter at de er tatt, kan de oppbevares i romtemperatur. I motsatt fall bør de settes i kjøleskap ved 4ºC. *Prøven må ikke fryses!* Om det ikke finnes transportmedium ved prøvetakningen, kan biopsiene unntaksvis oppbevares og forsendes i steril 0,9 % NaCl-oppløsning. Prøver og biopsier mottas fra mandag til fredag. Obs: Unngå forsendelse like før helg
Rekvisisjon: På rekvisisjonen oppgis hvilket vev, utførlig kliniske opplysninger, slik at man kan avgjøre hvilke analyser som er relevant og evt. fryse ned hudfibroblaster til senere undersøkelse.

Post mortem biopsi:
OBS! Alle prøver post mortem skal tas sterilt før evt. formalinfiksering av vev.

Hudbiopsi
Samme som for hudbiopsi av levende, uten bedøvelse, og *hud-desinfeksjon unngås* - den tynne huden er svært vulnerabel overfor mekanisk og kjemisk påvirkning.

Hælsene
Samme som for hudbiopsi unntatt prosedyre: Hell litt alkohol over huden på hælsenen. La alkoholen fordampe helt innen prøvetakingen. Skjær med steril skalpell et langt riss i huden over og parallelt med hælsenen. Løft opp med steril pinsett og skjær den først av ved festet på hælbenet, deretter ved sene-muskel-overgangen.

16.2 Trisomi 21/Down syndrom

C Klingenberg

Down syndrom er den vanligste kromosomfeil og den hyppigste enkeltårsak til mental retardasjon. Diagnosen stilles på bakgrunn av klinisk inntrykk og kromosomundersøkelse. Man tar både en hurtigtest som kun ser om det foreligger trisomi 13-18-21 (svar innen 1-2 dager) og en konvensjonell kromosomundersøkelse (karyotype) som også gir informasjon om det skulle være mosaikk eller translokasjoner.

Undersøkelser i nyfødtperioden (vanligvis før utskrivelse barsel/Nyfødt Intensiv):
- Ekkokardiografi + EKG (selv uten bilyd) utføres alltid. Ca 1/3 har medfødt hjertefeil.
- Hørseltest (OAE).
- FT4 og TSH (etter dag 3), TSH blir naturligvis og sjekket på nyfødtscreening.
- Obs. evt. trombocytopeni, relativt vanlig ved Down syndrom.
- UL hofter

Habiliteringsenheten ønsker tilbakemelding (kopi av journalnotat/epikrise) barn som er født med Down syndrom. Vil evt. innkalle til opphold sammen med andre barn/familier.
I tillegg bør familien få utdelt dette skriv + henvisninger til øyelege etc. skal skrives allerede ved utskrivelse fra barsel. Sosionom snakker med foreldrene om trygderettigheter.

Anbefalinger om videre oppfølging
1. Barn med Down syndrom og hjertefeil følges opp ved barnepoliklinikken når det gjelder hjerteproblematikken. De skal i tillegg følges opp som nevnt under punkt 2.
2. Barn med Down syndrom uten hjertefeil bør følges opp spesielt i primærhelsetjenesten. Noen momenter hovedsakelig vedr. den medisinske oppfølgingen er skissert under.
   Helsestasjonen/helsesøster og **fastlege** blir sentrale i å gjennomføre samt koordinere den medisinske oppfølgingen. **PPT** er sentrale i å koordinerer den pedagogiske oppfølgingen. Det bør dannes **kommunale ansvarsgruppe** hvor alle aktuelle fagpersoner er involvert.

Vekst og utvikling: Anbefales sterkt å benytte egne kurver for barn med Down. Disse finnes blant annet i DIPS. Hvis avflatende vekst tenk: Lavt stoffskifte? Cøliaki?

Infeksjonstendens: Spesielt øreinfeksjoner (se under). Også økt hyppighet av vanlige virale luftveisinfeksjoner(forkjølelser) eller sjeldnere alvorlige bakterielle luftveisinfeksjoner.

Hørsel: Øreundersøkelse og hørselskontroller er meget viktige og skal gjøres hyppig i barnealder. Det anbefales rutinemessig otoskopi minst hver 6. måned hos fastlege. Kronisk sekretorisk otitt (væske i mellomøret) er svært vanlig, kanskje spesielt hos barn med mye ørebetennelser. Økt tendens til ørevoks kan også være årsak til nedsatt hørsel. Det kan bli nødvendig med øreskylling hvert halvår. Ved mistanke om hørselsnedsettelse hos små barn eller andre som ikke samarbeider skal man være liberal med å henvise barnet til ØNH-avdelingen/ høresentralen for nærmere vurdering.

Syn: Medfødt katarakt (grå stær) kan forekomme (obs. rød refleks undersøkes på barselsavdeling og ved 6 ukers kontroll) og må henvises til øyelege umiddelbart. Overhyppighet av andre øyelidelser (brytningsfeil, skjeling, etc.) gjør at barn rutinemessig bør undersøkes minst en gang av øyelege, første gang ved 6-12 måneders alder. Videre behov for oppfølging avgjøres av øyelege.

Stoffskiftet/tyreoidea status: Innen pubertetsalder vil opptil 10-30 % ha utviklet hypotyreose (= lavt stoffskifte). Symptomer kan være avflating på vekstkurven, nedsatt funksjonsevne, initiativløshet/slapphet, vektøkning, håravfall eller forstoppelse. I forbindelse med årlige kontroller hos fastlege tas FT4 og TSH, første gang ved 1 års alder. Ved høy TSH, men normal fritt T4 kan behandling avventes.

Vaksiner: Vanlig vaksinasjonsprogram anbefales..

Medisinsk oppfølging: Årlig kontroll hos fastlege. Fokus på vekst, motorisk og mental utvikling samt evt. sansedefekter. Stoffskifteprøver (FT4 og TSH) kontrolleres årlig. Cøliaki-prøve kontrolleres første gang ved 1 års alder deretter hvert 3. år (liberalt ellers hvis indikasjon)

Vedr. atlantoaxial sublukasjon (forandringer i nakkevirvelsøylen): Rtg. cervcalcolumna med fleksjons- og ekstensjonsbilder bør foretas en gang før skolealder(før narkose etter 3 års alder) pga. økt risiko for atlantoaxial subluksasjon.

Leukemi: Noe økt risiko i barnealder (hovedsakelig < 5 år), men likevel sjelden

Leddproblemer: Noe økt forekomst av feilstillinger i knær og hofter (kan forverres av overvekt, som bør unngås) samt fotproblemer (plattfot etc.). Evt. behov for ortopediske sko etc.

Tendens til forstoppelse: Lavt stoffskifte må utelukkes. Behandles ellers på vanlig måte.

Genetisk veiledning: Foreldre bør tilbys genetisk veiledning.

Pasientforening og informasjon: Foreldrene skal informeres om Norske støtteforeninger for foreldre til barn med Down syndrom (Ups & Downs), lokalavdelinger i hvert fylke. Internettadresse: http://www.upsanddowns.no/
Blad om Down syndrom som heter Marihøna: http://www.marihona.com/

Trygderettigheter: Anses allerede fra spedbarnsalderen å fylle vilkårene for rett til hjelpestønad. Sosionom vil kunne være behjelpelig med å fylle ut søknadspapirer.

Referanser/supplerende litteratur:

- **Generell veileder i pediatri, revidert versjon 2009 (www.pedweb.no)**
- **Myrelid A et al. Growth charts for Down's syndrome from birth to 18 years of age. Arch Dis Child 2002; 87: 97-103.**

16.3 Trisomi 13 - Patau syndrom

Se lærebøker og god informasjon fra Frambu:
http://www.frambu.no/trisomi-13

16.4 Trisomi 18 - Edwards syndrom

Se lærebøker og god informasjon fra Frambu:
http://www.frambu.no/trisomi-18

16.5 Velokardiofacialt syndrom (VCFS)/DiGeorges syndrom

C Klingenberg, C Jonsrud

Bakgrunn

Andre navn: 22q11.2 delesjonssyndrom, Conotruncal anomaly face syndrome (CTFS).
Man anbefaler i Norge nå at tilstanden betegnes VCFS.
Hyppighet: ca 1/3-4000. Ca. 90 % er nyoppståtte delesjoner, 10% arves autosomal dominant.

Symptomer/funn

Presentasjonsform kan være svært variabel.
Medfødte hjertefeil (conotruncale feil): Hyppigst VSD, Fallot tetrade, PDA, truncus arteriosus.
Hypokalsemi: Kan debutere i nyfødtperioden. Skyldes varierende grad av aplasi av parathyreoidea.
Ansiktsdysmorfi: Typisk er langt ansikt, liten munn med nedadvendte munnviker, kort nese og små, lavtsittende ører. 85 % av pasientene har ganespalte, oftest dekket av slimhinne (submukøs spalte). Dette kan medføre såkalt velofaryngeal insuffisiens. Senere nasal tale og tendens til serøse otitter.
Thymus/infeksjonstendens: Varierende grad av thymusaplasi kan forekomme. Evt. nedsatt antall T-lymfocytter. Autoimmune fenomener kan forekomme (trombocytopeni, hemolyse, artritt). Mange pasienter har hyppige luftveisinfeksjoner i barnealderen. Dette kan forekomme på tross av normalt antall T-lymfocytter og normale mengde immunglobuliner og kan tyde på nedsatt humoral funksjon/antistoff respons. Alvorlig immunsvikt inntreffer imidlertid sjelden.
Luftveier: Strukturelle misdannelser forekommer sjelden (trakeoøsofagal fistel, bronkomalaci etc.), men må utelukkes ved hyppige luftveisinfeksjoner.
Mental retardasjon/psykisk sykdom: Lett mental retardasjon er vanlig. Når barna blir eldre er det en økt frekvens av psykiske lidelser.
Hud: Ved T-celle svikt kan pasienter med DiGeorge også utvikle generalisert erytrodermi.
DD. Omenn syndrom; en sjelden form for kombinert immunsvikt med primært svikt i B-lymfocytter og immunglobulin mangel (IgG, IgA, IgM), men høy IgE.

Diagnostikk/utredning og videre oppfølging

Ved mistanke om VCFS tas kromosomprøve + MLPA-analyse (bør tas rutinemessig hos alle med conotrunkale hjertefeil, ved hypokalsemi av uklar årsak, ved ganespalter etc.).

Hvis diagnosen er bekreftet bør barnet utredes immunologisk med måling av total lymfocytter, immunfenotyping for telling av T lymfocytter og måling av IgG og IgM. Ved lavt antall T-lymfocytter skal man være tilbakeholden med levende vaksiner (MMR og BCG) kfr. immunolog. Ved hyppige infeksjoner kan antibiotikaprofylakse være indisert.

Viktig med grundig informasjon til foreldre + lokalt støtteapparat.
Aktuelt med spesiell pedagogisk oppfølging og logoped.
Barna skal som hovedregel helst ikke adenotomeres da det kan forverre en veolafaryngeal insuffisiens.
Info på Frambu sine hjemmesider: http://www.frambu.no samt ny veileder fra Helsedirektoratet (2011) som gir detaljerte anbefalinger om oppfølging av barn/ungdom med VCFS bør oppfølges.

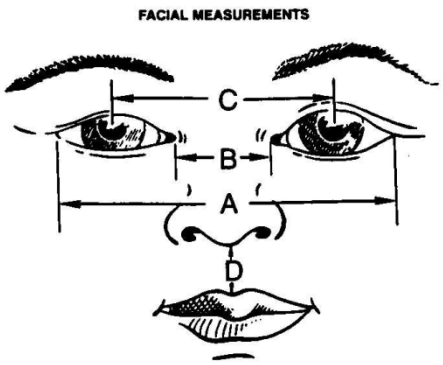
Referanser:
- **Græsdal A, et al. DiGeorges syndrom – underdiagnostisert sykdomsgruppe med mange fremtredelsesformer. Tidsskr Nor Legeforen 2001; 121: 3177-9.**
- **Gennery AR, et al. Antibody deficiency and autoimmunity in 22q11.2 deletion syndrome. Arch Dis Child 2002; 86: 422-5.**
- **http://www.geneclinics.org**
- **Veileder for oppfølging ved velocardiofacialt syndrom. Utgitt av Helsedirektoratet, juni 2011**
- **http://www.frambu.no/velocardiofacialt-syndrom**

16.6 Dysmorfologi

C Klingenberg

Ved utredning av mulig syndrom er det viktig med en detaljert beskrivelse av alle stigmata. Bilder av ansikt forfra, sidebilde, helkropp, hender, føtter og evt spesielle funn er til stor hjelp i diagnostikk.

Hode/ansikt:
I nyfødtperioden kan det være svært vanskelig å vurdere om et barn har dysmorfe ansiktstrekk eller om det er en normalvariant, vær litt tilbakeholden med for "skråsikre" utsagn.Prøv å beskriv ørene. Ved mistanke om hypertelorisme finnes percentilskjema som skal benyttes, se skisse under.



Ekstremiteter:
Nøye beskrivelse av hender og føtter

Ved mistanke om syndrom vil en bred utredning ofte også inneholde følgende:
- Rtg. thorax
- UL-caput, evt. MR cerebrum ved mistanke om patologi
- UL-abdomen: Patologi i nyrer eller andre abdominale organer?
- Urin til metabolsk screening
- Evt. rtg. totalskjelett og/eller rtg. columna (virvelanomalier)
- Evt. ekkokardigrafi (ved mistanke om hjertefeil)
- Evt. øyelegeundersøkelse
- Hørseltest
- Kromosomprøve/prøve til andre gentiske analyser. Remisser fylles ut fullstendig!

Se referanser under Kap. 16.1 for nettsider og linkr som er nyttige i syndromdiagnostikk.
Det vil også alltid være svært nyttig å diskutere spesielle kasus med genetiker.

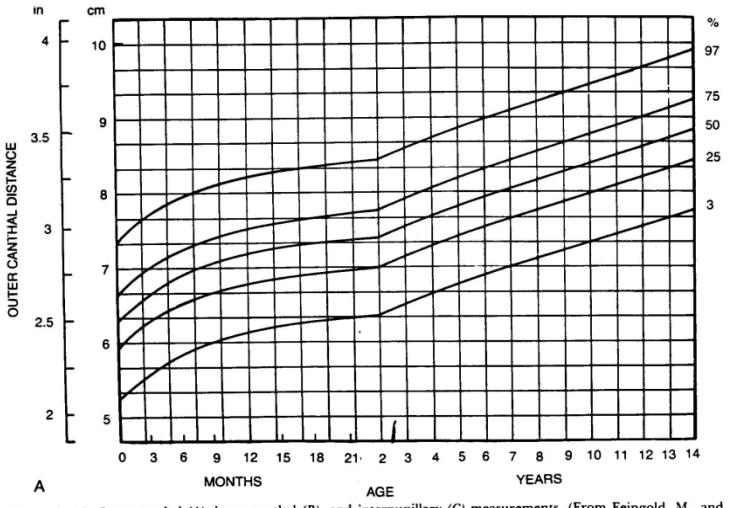
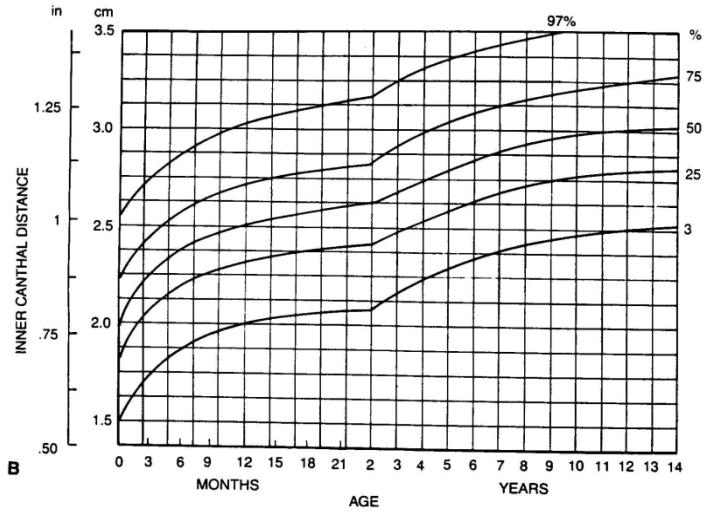
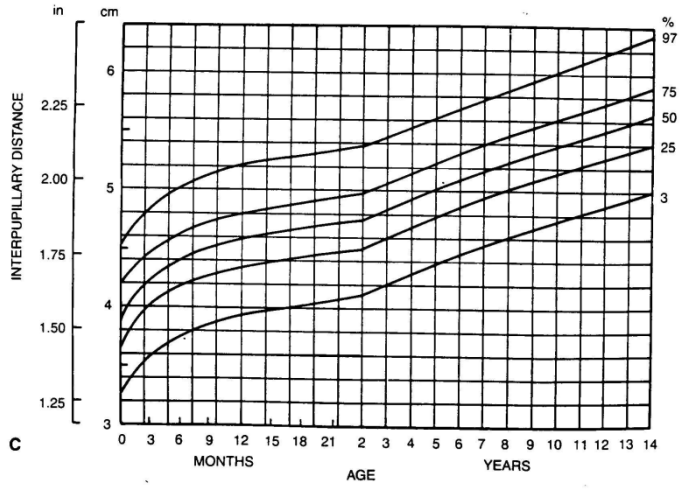


Figure 7–14. Outer canthal *(A)*, inner canthal *(B)*, and interpupillary *(C)* measurements. (From Feingold, M., and Bossert, W. H.: Birth Defects, *10*:Supplement 13, 1974.)

Illustration continued on following page





17 ORTOPEDI, PLASTISK KIRURGI OG HUD

17.1 HOFTELEDDSDYSPLASI – RUTINER PÅ NYFØDT OG BARSELAVDELINGEN UNN 340
17.2 FOTDEFORMITETER 342
17.3 PLEXUS BRACHIALIS-SKADER 342
17.4 CLAVICULA FRAKTUR 344
17.5 HUMERUS FRAKTUR 344
17.6 SYNDAKTYLIER 344
17.7 POLYDAKTYLIER 344
17.8 NYFØDTE MED DYSMELIER 345
17.9 LEPPE-KJEVE-GANESPALTE 347
17.10 NEVUS - PIGMENTERTE 348
17.11 NEVUS FLAMMEUS/KAPILLÆR MALFORMASJON OG HEMANGIOMER 348
17.12 APLASIA CUTIS CONGENITA 349
17.13 ANDRE HUDLIDELSER MED DEBUT I NYFØDTPERIODEN 349

17.1 Hofteleddsdysplasi – rutiner på nyfødt og barselavdelingen UNN

C Klingenberg, K Rosendahl (Haukeland), T Koehler.
Oppfølgingsprogram basert på Rosendahl/Markestad, Haukeland Universitetssykehus

Bakgrunn

Hofteleddsdysplasi (HD), eller Developmental Dysplasia of the Hip (DDH), affiserer 2-3 % av alle nyfødte, og kan ubehandlet føre til betydelig tap av funksjon i hofteleddet, med utvikling av sekundær artrose. HD var underliggende årsak til hele 26% av totalprotesene hos pasienter under 40 år. Tidlig diagnostikk og behandling er således svært viktig. Det angis at om lag 85% av alle nyfødte har normalt utformede hofteskåler (99,9 % stabile), mens 12-13 % har umodne (99,4 % stabile) og 2-3% har dysplastisie hofteskåler. De dysplastiske kan igjen inndeles i lett og alvorlig dysplasi (basert på UL), der man ved alvorlig dysplasi oftest har instabile hofter. Det angis at 60-80 % av nyfødte barn med klinisk instabile hofter og kanskje opp mot 90 % av hofter som med UL er definert som umodne/lett dysplastiske vil kunne normaliseres uten intervensjon. I USA og Canada anbefales klinisk screening (ikke UL) av alle barn, mens UL screening reserveres for "risikobarn", som i Norge.

Diagnostikk/utredning

Risikobarn

- HD hos en 1. grads- (foreldre/søsken) eller minst to 2. gradsslektninger.
- Setefødsel/seteleie (NB. Hos premature < 33 uker henvises ikke til UL kun på indikasjon seteleie, men ved andre indikasjoner som barn født til termin. UL utsettes helst til kort tid før utskrivelse)
- Fotdeformitet

Obs. HD er langt hyppigere hos jenter enn gutter (4:1), og noe hyppigere hos førstefødte barn.
Hvis det er normal klinisk us. hos «risikobarn» er det noen steder man venter med UL til 4-6 ukers alder. Imidlertid har erfaring, blant annet fra Haukeland sykehus, vist at det er mere praktisk å ta UL før hjemreise barsel, uten at det gir økt andel som må behandles. Dette er derfor også rutine på UNN.

Klinisk mistanke om HD («usikker» Barlow/Ortolani) eller positiv Barlow/Ortolani
UL hofter tas før hjemreise fra barsel. Hvis det er vanskelig skal putebehandling startes hos alle med sikker positiv Barlow/Ortolani, og UL tas så snart dette er mulig. En "sikker" Barlow/Ortolani skal alltid bekreftes av overlege på Nyfødt Intensiv. Hvis UL viser dysplasi kontinueres putebehandling i utgangspunktet alltid i 3 måneders alder. Man setter imidlertid opp en kontroll etter 6 uker med UL hofter for å vurdere om det tilkommer bedring samt om pute-behandlingen fungerer. Videre plan er ellers primært avhengig av svar på UL ved 3 mnd alder, se under.

Praktisk på Barsel: Barnelege stiller indikasjon for UL hofter ved barselvisitt, og bestiller UL hofte som ø-hjelp under/rett etter barselvisitt. Foreldrene informeres at de sammen med pasienten møter opp til UL hofter samme dag mellom kl 1300-13:30. Rekvisisjon legges inn som ø-hjelp i ultralyd-programmet mellom kl 13.00 og 13:45. Ved indikasjonsstilling på barselvisitt i helgen informeres foreldrene om å møte opp påfølgende mandag eller tirsdag. Pasienter som har lengre kjørevei settes opp på elektiv time innen 1-2 uker ved utreise i helgen. UL gjøres ikke som ø-hjelp i helgen.

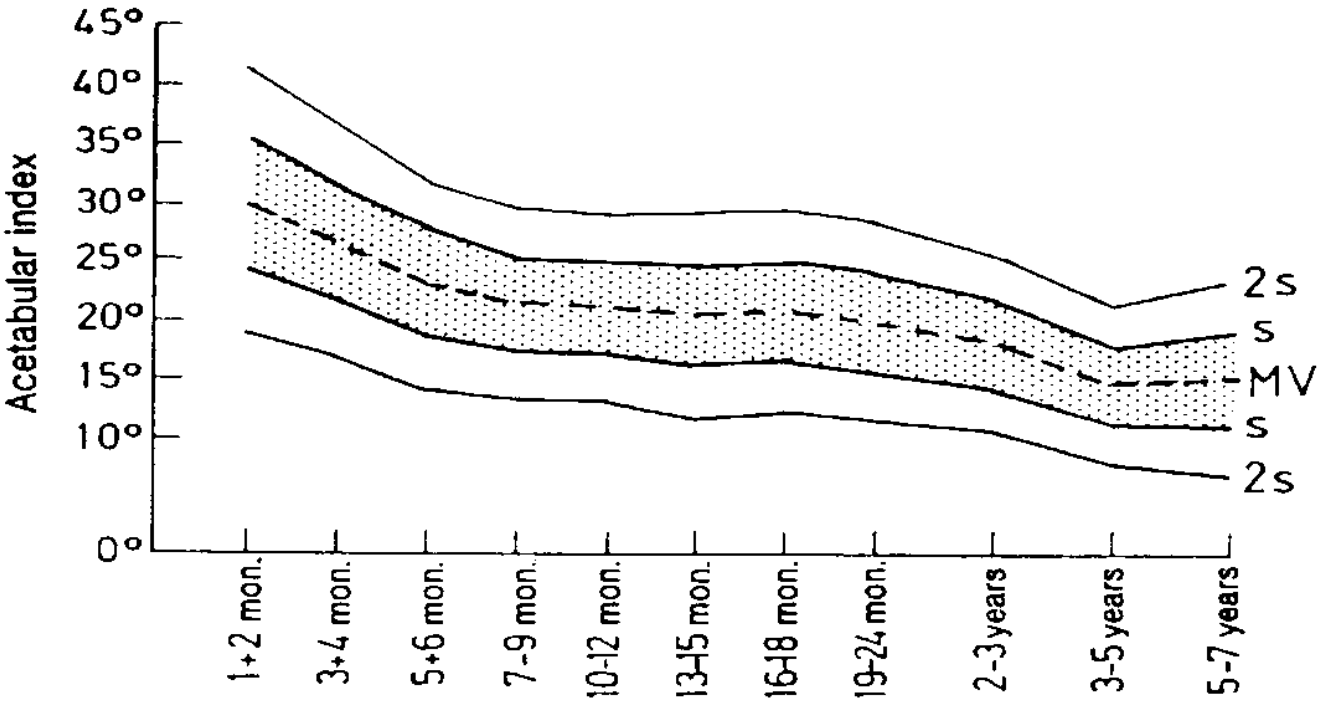
Oppfølging/behandling under innleggelse Barsel/Nyfødt

- Normal klinikk og alfavinkel > 60º: Ingen videre kontroll.
- Normal klinikk, alfavinkel 55-60º, men senoppdaget HD hos 1. grad slekt: UL-hofter om 4-6 uker
- Normal klinikk, men alfavinkel 50-55º: UL-hofter om 4-6 uker (bestilles av rtg lege)
- Alfavinkel < 50º og/eller sikker pos. Barlow/Ortolani (bekreftet av overlege): Putebehandling. Kontroll klinisk og med UL hofter ved 6 uker og ved 3 mnd alder.

Putebehandling: Vakthavende LIS på Nyfødt Intensiv informeres av radiolog om funn på UL hofter og er ansvarlig for å legge barn i pute, evt. i samarbeid med/under opplæring av overlege. Dette gjøres på Barnepoliklinikken der vi har Frejkas puter. Husk å fylle ut nye remisse/bestilling av ny pute når den tas i bruk. Ta ut informasjonsbrosjyren og vis til foreldrene. Foreldrene kan ta kontakt ved behov.

Oppfølging/behandling ved senere kontroller/undersøkelser

1. **Indikasjon for behandling og videre oppfølging ved 4-6 ukers kontrollen hos barn som ikke er under behandling (veiledende).**
   a. Fortsatt lett dysplasi (< 50 º): Starte putebehandling. Klinisk kontroll etter 2-3 uker, ultralyd/klinisk kontroll når 3-3,5 mndr gammel.
   b. 50-55º: Ingen behandling. Ny kontroll med ultralyd ved 3 mndrs alder
   c. 55 º eller mer: Ingen ny kontroll unntatt når søsken har hatt senoppdaget HD; da ny kontroll ved 3 måneder med mindre alfavinkelen er minst 60º ved 6 uker.
2. **Indikasjon for behandling og videre oppfølging ved 3 måneders kontroll hos barn som ikke er under behandling (veiledende).**
   a. Ingen bedring i fht 6 uker (50-55º): LIC-ortose
   b. 55-58 º: Rtg. om 2 mndr (generelt: Rtg. og ikke ultralyd fom. 4,5 mndr)
   c. 58 º eller mer: Ingen videre kontroll
3. **Indikasjon for fortsatt putebehandling ved 3 mndr hos putebehandlede barn**
   a. <55º: Fortsatt behandling i 2 mndr. Da tilbake med klinisk kontroll + rtg bekken front.
   b. 55-58 º: Forlenge putebehandling i 1 måned, men foreldrene seponerer da selv og kommer til kontroll med rtg. bekken front ved 6 mndrs alder
   c. 58 º eller mer: Seponere. Kontroll med rtg. bekken front om 3 mndr (ved 6 mndrs alder, kan bestille rtg bilde, behøver ikke time på Barnepol.)
4. **Indikasjon for senere oppfølging og behandling (etter 3 mndr).**
   a. Acetabular indeks (AI) > 2 standardavvik over middelverdi: Orthose
   b. AI mellom 1 og 2 standardavvik: Ny rtg. kontroll om 2-4 mndr
   c. Barn som har vært fulgt til ca 10-11 mndrs alder pga utilfredsstillende AI: Siste rtg. kontroll ved ca 1,5-2 års alder
5. **Senoppdaget, behandlingstrengende hofteleddsdysplasi**
   a. Alle hvor man vurderer strekkbehandling: Henvise ortoped
   b. Mer enn 6 måneder og ikke tidligere «vår pasient»: Ortopedene



Referanser:

- **Rosendahl K, et al. Developmental dysplasia of the hip: prevalence based on ultrasound diagnosis. Pediatr Radiol. 1996;26:635-9.**
- **American Family Physician 2006; US Preventive Services Task Force. Screening for developmental Dysplasia of the Hip: recommendation statement**
- **Tegnander A, et al. Good results after treatment with the Frejka pillow for hip dysplasia in newborns: a 3-year to 6-year follow-up study. J Pediathr Orthop B 2001; 10:173-179.**
- **Engesæter IØ, et al. Total hip replacement in young adults with hip dysplasia: age at diagnosis, previous treatment, quality of life, and validation of diagnoses reported to the Norwegian Arthroplasty Register between 1987 and 2007. Acta Orthop. 2011;82:149-54.**
- **Sewell MD et al. Developmental dysplasia of the hip. BMJ 2009;339:b4454**

17.2 Fotdeformiteter

C Klingenberg

Pes equinovarus = klumpfot (engelsk: talipes)
Inversjon/supinasjon og adduksjon av forfot. Spissfot med kort achillessene. Fotrot/hælen i varus. Hypoplastisk leggmuskulatur.
Henvisning til ortoped rett etter fødsel (første levedøgn), som hovedregel skal disse barna gipses tidlig mens vevet fortsatt er mykt/tøyelig etter fødselen (hormonpåvirket)

Vertikal talus = vuggemei (engelsk: Rocker bottom feet)
Konveks fotsåle. Calcaneus og forfot opptrukket. Talus pronerer plantart og medialt.
Sjelden. Kan være isolert forekommende, men ses ofte i forbindelse med alvorlige kromosomfeil (trisomi 13-18 etc.)
Hvis isolert funn på barsel, henvises til ortoped for vurdering. Må evt. opereres.

Pes calcaneovalgus = Hælfot
Foten ligger opp mot leggens fram- og lateralside. Foten kan ikke plantarflekteres mer enn til rundt 90 grader.
Behandling: Tøyninger daglig. Foten forventes å være normal senest etter 2-4 måneders tøyninger.

Pes adductus = Metatarsus varus (forfotsadduksjon)
Addusert forfot, stortå peker medialt. Laterale fotrand er konveks, mediale fotrand konkonkav. Hælen i lett valgus
Henvises ortoped hvis forfoten ikke lar seg tøye ut i lett overkorrigert stilling.
Ellers er vanlig behandling tøyninger og oppfølging på helsestasjon. Be evt. fysioterapeut instruere foreldrene i tøyninger.

17.3 Plexus brachialis-skader

C Klingenberg, R Thorkildsen (OUS-RH)

Bakgrunn
Plexus brachialis kan skades under fødselen. Vanligvis enten ved i) hodeleie hvis hodet trekkes kraftig lateralt for å hjelpe frem en vanskelig beliggende skulder eller ved ii) setefødsler når hodet forløses.
Risikofaktorer for plexus skade er:

- Vaginal fødsel av stort barn
- Skulderdystoci
- Forløsning ved hjelp av vacum/tang.

Differensialdiagnoser vil være clavicula- og/eller humerusfractur (må utelukkes), men plexusskade kan også foreligge samtidig med fraktur!

Øvre del av plexus rammes hyppigst (C5-C6 og evt. C7); såkalt **Erb-Duchenne parese**.

Symptomer/klinikk

Det er svekket funksjon av deltoideus, biceps, supinator og til dels håndleddsekstensorer. Armen ligger slapt inntil kroppen med innadrotert skulder, ekstendert albue, pronert underarm og ofte flektert håndledd. Moro refleks er utslokket på affisert side, men fingerbevegelser og gripereflekser er intakt. I alvorlige tilfeller er også nedre deler av plexus rammet (C8-Th1). Da er underarmens og håndens muskulatur paretisk, gripereflex er utslokket.

Isolert nedre plexusskade (såkalt **Klumpkes parese**) er uhyre sjelden.

Ved **omfattende/store plexusskader** (avulsjon av nerverøtter) kan man se Horner syndrom (affeksjon av ganglion stellatum) og evt. phrenicus skade (affeksjon av C3-C5) med respirasjonsbesvær.

Behandling/oppfølging

- Barnet henvises fysioterapeut før utskrivning fra barsel.
- Første leveuke bør armen være i ro. Ved smerter gi paracetamol.
- Initial fysikalsk behandling etter 1. leveuke vil være passive bevegelser for å unngå kontrakturer. Deretter mer aktiv fysikalsk behandling. Fysioterapeut på sykehus gir råd til kommunefysioterapeut.
- Gi også grundig informasjon til foreldre + dikter/skriv notat til primærhelsetjenesten om plan for oppfølging første 6-8 uker.

Barn med alvorlige plexusskader der det kan være aktuelt med nerverekonstruksjon skal henvises til Ortopedisk avdeling, Seksjon for hånd-og mikrokirurgi, OUS-Rikshospitalet, Postboks 4950 Nydalen, 0424 Oslo. Epost: post.bevegelse@ous-hf.no

Se også: http://www.oslo-universitetssykehus.no/omoss_/avdelinger_/Nasjonal-behandlingstjeneste-for-kirurgisk-behandling-av-skader-p%C3%A5-plexus-brachialis_

Operasjonsindikasjon stilles nesten alltid på grunnlag av kliniske funn. Undersøkelsen går ut på å kartlegge hvilke funksjoner som mangler (Er det aktivitet i skulder? Er det aktiv albuebøy? Er det drophånd? Er det gripereflex?)

- **Ved manglende evne til albuefleksjon/ingen bicepsfunsjon:** Henvises til vurdering på OUS ved 2 mnd alder. De blir vanligvis vurdert på OUS i 3 mnd (evt 3-4 mnd) alder og evt. operert ved 5-6 måneders alder (avhengig av klinikk).
- **Ved omfattende plexusskader:** Forekommer sjelden. Det anbefales at disse barna henvises til OUS allerede i 6-7 ukers alder.

Prognose:
God, men avhengig av hvor tidlig barnet gjenvinner funksjon. De barna som er betydelig bedre i løpet av de første to måneder blir vanligvis helt eller nesten helt bra, dette gjelder de fleste.
Mulige komplikasjoner er innadrotasjonskontraktur i skulder, fleksjonskontraktur i albue osv. Evt. innadrotasjonskontraktur i skulder skal følges opp så lenge barnet er i vekst.

Referanse:

- **Rootwelt T. Tidsskr Nor Lægeforen 1996; 116: 2445-8**
- **Romana MC. Obstetrical brachial plexus injury. Handb Clin Neurol 2013; 112: 921-8**
- **Hale HB. Current concepts in the management of brachial plexus birth palsy. J Hand Surg 2010; 35: 322-31**

17.4 Clavicula fraktur

C Klingenberg

Mistenkes og diagnostiseres klinisk. Røntgen vil vanligvis være unødvendig.
Ingen spesifikk behandling, men info til foreldre/personell på barsel om forsiktig håndtering i 2-3 uker. Gror ellers helt fint.

17.5 Humerus fraktur

C Klingenberg

Mistenkes utifra anamnese (hørt et "knekk"), smertepåvirket barn, vil ikke bevege armen. DD claviculafraktur og plexus parese. Ta røntgenbilde ved mistanke. Henvis til ortoped ved bekreftet fraktur, vanligvis behandling med immobilisering inntil kroppen (ikke hud mot hud) i 10-14 dager.

17.6 Syndaktylier

C Klingenberg

Oftest isolerte misdanelser, kan være familiært (autosomale dominant).
Ikke-benet syndaktyli mellom 2. og 3. tå er den vanligste formen og gir vanligvis ingen funksjonelle plager, er derfor heller ikke operasjonsindikasjon.
Andre former for syndaktyli, se under. Henvis pasienten til en vurdering hos håndkirurg kirurg i god tid før evt. operasjon.

Veiledende operasjonsprogram:

- Syndaktyli uten benet sammenvoksning: Kirurgi 2-2 1/2 år.
- Syndaktyli med benet sammenvoksning: Kirurgi 7-8 mndr.
- Misdannet/ustabil tommel: Vanlig operasjon 2-2 1/2 år. (Obs. Fanconi anemi ved misdannelser av tommel/radiale misdannelser)

17.7 Polydaktylier

C Klingenberg

Et ekstra fingeranlegg er vanligst på den ulnare side av hånden (= postaxial, ved lillefingeren), sjeldnere på den radiale siden av hånden (= preaxial, ved tommelen) og svært sjelden "midt i" (sentral). **Tips:**

- Enkelt ekstra anlegg med helt tynn stilk underbindes. Ingen utredning.
- Ved bred basis av anlegget henvises håndkirurg kirurg for fjerning i narkose.
- Radiale anlegg er oftest isolert uten andre misdannelser
- Ulnare anlegg og anlegg "midt i" kan være assosiert misdannelse/syndrom, men de kan også være uskyldig isolerte misdannelser (arvelig).

17.8 Nyfødte med dysmelier

Nina Riise, TRS kompetansesenter for sjeldne diagnoser, Sunnås

Bakgrunn

Man kan definere dysmeli på flere forskjellige måter. Disse anbefalingene som er utarbeidet av TRS er rettet mot barn med reduksjonsdeformiteter der skjelettet i et eller flere lemmer er underutviklet. Forekomst av reduksjonsdeformiteter er ca 4-8 pr 10.000 fødsler.

Årsaker

Mekaniske/vaskulære årsaker utgjør omkring 1/3: Amnionbånd, Utilstrekkelig blodtilførsel, Vaskulær katastrofe, for eksempel død tvilling.
Genetisk årsak til dysmeli varierer med type. Det er vanligst ved dysmeli i flere lemmer og/eller assosierte misdannelser.
Teratogen årsak hos ca 4 %:

- Ekstremitetsmorfogenese (thalidomid, warfarin, fenytoin, valproat, vitamin A/retinoider, karbamazepin)
- Vaskulær forstyrrelse (misoprostol, fenytoin)
- Alkohol
- Maternell diabetes

Infeksjon: Kongenitt varicella syndrom, se kap 4.
Ukjent årsak ved omkring 1/3 av tilfellene. Man antar at en kombinasjon av arv og miljøforhold spiller en rolle i en del av disse tilfellene.

Assosierte misdannelser

Det er høy forekomst (30-50%) av assosierte misdannelser ved dysmeli. Typen dysmeli har stor betydning for forekomsten av assosierte misdannelser. Ved omfattende dysmelier og ved radiusaplasier (Fanconi anemi eller TAR?) er det spesielt høy forekomst av andre misdannelser.

Diagnostikk og utredning

Tiltak etter fødsel: De aller fleste tilfeller av dysmelier som ikke er påvist prenatalt, vil erkjennes ved eller like etter fødsel. Denne type medfødte misdannelser vil ofte kunne lede til stor bekymring, og det er viktig med rask avklaring. I de fleste tilfeller vil det være hensiktsmessig at barnelege har det primære ansvaret for å koordinere utredning av tilstanden. Barneradiolog, ortoped, håndkirurg og genetiker tar del i diagnostikken etter behov.

Anamnese

- Familiehistorie over 3 generasjoner (misdannelser i ekstremiteter, medfødte hjertefeil og arytmier, døvhet, øyeproblemer etc. ?)
- Undersøkelse av hendene og føttene til foreldrene – kan ha svært små forandringer.
- Slektskap hos foreldrene.
- Diabetes hos mor.
- Svangerskapet uke 5-11: Blødning, tvilling, traume, invasive prosedyrer, teratogene medikamenter.
- Infeksjoner (vannkopper, etc.)
- Fibrøse bånd til stede ved fødsel.

Grundig klinisk undersøkelse av barnelege

Grundig beskrivelse av dysmelien med fotodokumentasjon:
Transversell («tvers av») eller longitudinell («deler av arme/ben, laterlat/medialt etc.)
Ved longitudinell dysmeli: radial/tibial (preaksial), sentral eller ulnar/fibular (postaksial)
Amnionbånd /konstriksjonsbånd
Se etter små tegn som negledysplasi

Grundig undersøkelse av de andre lemmene

Grundig generell undersøkelse med ekstra fokus på:
Fødselsvekt og lengde: Liten for alder? Unormale proporsjoner/asymmetri?
Måling av hodeomkrets: Mikrocefali? Skalledefekter? Se etter tegn til parese av hjernenerve VI og VII (øyebevegelser, bilateral facialisparese) ved Möbius syndrom
Undersøkelse av tunge, gane og underkjeve
Vurdering av symmetri i brystkasse, nakke og rygg:
Se etter misdannelser i ryggvirvler (ved for eksempel VATER/VACTERL)
Vurdering av pectoralismusklene (Poland syndrom)
Klinisk vurdering av skjult spinal dysrafisme. Ultralyd spinalkanal før 3 måneders alder ved mistanke
Vurdering av genitalia: Uklare kjønnskarakteristika? Hypospadi?
Vurdering av anus (analatresi)
Se etter bloduttredelser (trombocytopeni ved radiusaplasier)
Se etter pigmentforandringer (sammen med tommelforandringer ved Fanconi anemi)

Bildediagnostikk:
En stor andel barn med reduksjonsdefekter i ekstremitetene har assosierte misdannelser. Radiologisk utredning må være målrettet, men man vil uansett oftest også gjøre ultralyd av hjernen og evt. spinalkanal samt ultralyd abdomen. Ellers er følgende undersøkelser aktuelle:
Røntgen av over- eller underekstremiteter (begge sider), avhengig av lokalisasjon. Bruk bildetakning som muliggjør måling av de lange rørknokler, inkludert hender/føtter, underarmer/legger, overarmer/lår. Barn med andre åpenbare malformasjoner fra muskelskjelettapparatet, som f.eks VACTERL, skal ha bildetakning som dekker aktuelle områder.
Evt. røntgen columna med sidebilder for vertebrale anomalier
Ved mistanke om trakeoøsofagal fister tas rtg thorax + øsofagus med kontrats, diskuter med radiolog.

Andre supplerende undersøkelser:
- Alltid blodprøver av nyfødte med radiusaplasier (hematologi med differensialtelling og trombocytter) ellers bare på klinisk indikasjon.
- Genetisk utredning avhengig av det kliniske bildet. Henvisning til genetisk veiledning ved positiv familiehistorie, dysmeli i flere lemmer eller assosierte misdannelser.
- Barnekardiologisk vurdering inkludert EKG og ultralyd av hjertet ved positiv familieanamnese, kliniske hjertefunn, mistanke om hjertefunn, andre assosierte misdannelser og ved alle radiusaplasier.

Oppfølging
Det bør gis skriftlig informasjon til helsestasjon og fastlege, og informasjon om videre oppfølging og kontaktpersoner til foreldre før den nyfødte forlater barselavdelingen/nyfødtavdelingen, eller så tidlig som mulig etter dette.
Oppfølging og behandling av barnet vil være tverrfaglig; barnefysioterapeut, ergoterapeut, håndkirurg, ortoped og ortopediingeniør vil alle kunne bidra avhengig av dysmeliens art. Barnehabiliteringen er sentral når dysmelien er en del av et syndrom med forsinket utvikling eller kognitive vansker.
Ved dysmelier som fører til funksjonsnedsettelser, bør man opprette ansvarsgruppe for koordinering av lokale tiltak. Tidlig henvising til regionalt dysmeliteam.

Kontaktinformasjon:
Dysmeliteamene, Norsk Dysmeliforening, TRS Kompetansesenter for sjeldne diagnoser, Barnerøntgenavdelingene ved OUS, St Olav, UNN og HUS

Referanser:

- **McGuirk CK et al, Limb deficiencies in newborn infants, 2001**
- **NGold NB et al, Anatomic and etiological classification of congenital limb deficiencies, 2011**

- **Evans JA et al, Congenital abnormalities associated with limb deficiency defects: A population study based on cases from the Hungarian congenital malformation registry (1975-1984), 1994**
- **Tayel SM et al, A morpho-etiological description of congenital limb anomalies, 2005**
- **Furniss D et al, Genetic screening of 202 individuals with congenital limb malformations and requiring reconstructive surgery, 2009**
- **Ekblom AGet al, Epidemiology of congenital upper limb anomalies in 562 children born in 1997 to 2007: A total population study form Stockholm, Sweden, 2010**
- **Koskiemies E et al, Congenital upper limb deficiencies and associated malformations in Finland: A population-based study, 2011**
- **Solomon BD, VACTERL/VATER association, 2011**
- **Wilcox WR et al, Congenital Limb Deficiency Disorders**
- **Vasluian E et al. Birth prevalence for congenital limb defects in the northern Netherlands: a 30-year population-based study**

17.9 Leppe-kjeve-ganespalte

C Klingenberg

På barselavdelingen

Barnelege kontrollerer barnet klinisk. Obs evt. andre misdannelser. Omtrent halvparten av barn med leppe-kjeve-ganespalte (LKG-spalte) har dette som isolert misdannelse, mens hos de resterende er det former assosiert med kromosomfeil/syndromer. Ved U-formet bakre ganespalte skal det alltid tas kromosomprøve + bestille øyelegeus (Stickler syndrom?). Plastikkirurg, fortrinnsvis Dr. Bjordal, kontaktes for å gi informasjon til foreldrene om behandling og oppfølging, hvis foreldrene ønsker.

Barnelege henviser til Spalteteamet ved Plastikkkirurgisk avdeling på enten Haukeland eller OUS (foreldrene kan velge). For å sikre god kvalitet og ensartet behandlingstilbud, er tjenesten sentralisert til én flerregional behandlingstjeneste lokalisert ved to sykehus; Haukeland universitetssjukehus og OUS. Barn som er henvist til behandling, innkalles innen første to levemåneder. Foreldre til alle barn født med en eller annen form for LKG-spalte vil få tilbud om å møte på informasjonsmøte. Her går man gjennom behandlingsforløpet og det gis informasjon fra plastikkirurg, kjeveortoped (reguleringstannlege), logoped, ØNH-lege, sosionom og sykepleier.

Gi også skriftlig informasjon som ligger på Nyfødt Intensiv + informasjon om Leppe-Ganespalte foreningen http://www.lgs.no. På hjemmesiden finnes det svært mye god og nyttig informasjon og man bør alltid anbefale at foreldrene bruker denne.
Ved ganespalte: Jordmor, sykepleier eller barnepleier med erfaring veileder foreldrene i hvordan barnet kan flaskeernæres med spesialsmokk.

Helsedepartementet har besluttet at barn med nedsatt sugeevne som følge av medfødt LKG spalte har krav på bidrag til dekning av utgifter til elektrisk brystpumpe, etter folketrygdloven paragraf 5-22. Det må foreligge legeerklæring for at mødre til barn barn med LKG spalte har behov for dette utstyret.

Veiledende operasjonsprogram:	**Alder**
Operasjon leppe og fremre gane	12 uker
Rekonstruere gane	1 år
Evt. frigjøre leppe/premaxille/nesekorreksjon (bilat.spalte)	4 år
Evt. svelgplastikk	ca. 6 år
Evt. bentransplantasjon	8 - 10 år
Evt. sek. korreksjon leppe/nese	12- 16 år

17.10 Nevus - pigmenterte

C Klingenberg

Kjempenevus og nevus med diameter ≥ 1,5 cm

Henvises plastikkirurg mens forsatt innlagt barsel. Plastikkirurg vurderer tidspunkt for operasjon.
Vanlig at kjempenevi (> 20 cm) opereres(”shaving”) i løpet av få uker.
Mindre nevi vurderes individuelt.

Kongenitte nevi - små

Vokser i samme nivå som barnets hud. Opereres vanligvis i skolealder **før** pubertet. Foreldrene informeres av barnelege og bes selv om å sørge for henvisning til operasjon.

17.11 Nevus flammeus/kapillær malformasjon og hemangiomer

C Klingenberg

Nevus flammeus/kapillær malformasjon:

Små flekker i nakken (”storkebitt”) er normalt.
Ved større lesjoner er det aktuelt med laser i sped-/småbarnsalder. Kontakt/henvis til bakvakt på hudavdelingen mens barnet fortsatt er inneliggende på barsel.
Ved nevus flammeus i ansiktet (halvsidig utbredelse inkl. øyelokket) skal man tenke på Sturge Weber syndrom.

Hemangiomer nær vitale organer

Ved behov konsultasjon med plastikkirurg, øyeavdeling og andre avhengig av lokalisasjon. Kan bli aktuelt med medikamentell behandling som styres av barnelege. Se Generell Veileder i Pediatri.
Gi informasjon til foreldrene om at infantile hemangiomer som er synlige ved fødsel ofte vil vise en kraftig vekst de første 3-6 levemåneder, for deretter vanligvis sakte tilbakedannes over flere år

Referanser:

- **www.uptodateonline.com Vascular lesions in the newborn**
- **Generell Veilder i Pediatri, 2. utgave 2015.**

17.12 Aplasia cutis congenita

C Klingenberg

Aplasia cutis congenita (ACC) er en tilstand der et område av kroppen (vanligvis i hodebunnen) ved fødselen ikke er dekket av hud. **Omtrent 70% av pasientene har dette som en isolert tilstand uten andre misdannelser eller utviklingsavvik (Type I).** Hos et barnmed ACC som ellers virker frisk er det ikke behov for noe større utredning utover en vanlig generell undersøkelse.
Tabellen under gir en systematisk inndeling av ACC i 9 forskjellige typer, og informasjon om aktuelle differensialdiagnoser. Hvis barnet virker syk/har andre misdannelser må man bl.a tenke på kongenitt varicella syndrom, kromosomanomalier, Adams Oliver syndrom etc. Men husk at hos de aller fleste er dette en ufarlig, men kosmetisk "skjemmende" tilstand. Evt senere oppfølging av plastikk kirurg.

TABLE 1. *Classification of ACC According to Frieden (5)*

Type I	ACC of the scalp without multiple abnormalities and with an autosomal dominant or sporadic inheritance.
Type II	ACC of the scalp with associated limb reduction abnormalities and an autosomal dominant inheritance.
Type III	ACC of the scalp with associated epidermal and organoid nevi, associated with corneal opacities and psychomotor retardation. The inheritance is sporadic.
Type IV	ACC overlying embryologic malformations such as meningomyeloceles, spinal dysraphia, or leptomeningeal angiomatosis. This ACC affects any site, mostly the scalp and abdomen.
Type V	ACC associated with fetus papyraceus or placental infarcts. Affects any site, mostly symmetrical and linear. Some developmental delay, nail dystrophy, or clubbed hands and feet are observed.
Type VI	ACC associated with epidermolysis bullosa, usually on the extremities. Normally there must be blistering of the skin and mucous membranes and absent or deformed nails. The inheritance depends on the type of epidermolysis bullosa.
Type VII	ACC localized to the extremities without blistering and without associated abnormalities. This group affects mostly pretibial areas and the dorsal aspects of the hands and feet. The inheritance is autosomal dominant or recessive.
Type VIII	ACC caused by specific teratogens like varicella or herpes simplex infections or in association with methimazole. This ACC appears mostly in the scalp region.
Type IX	ACC associated with malformation syndromes like trisomy 13 or ectodermal dysplasia.

Referanse:

- **Bigliardi PL et al. Unilateral Aplasia Cutis Congenita on the Leg. Ped Dermatology 2004; 21: 454–7.**
- **Aplasia cutis congenita**: http://emedicine.medscape.com/article/1110134-overview. **Fin oversikt!**

17.13 Andre hudlidelser med debut i nyfødtperioden

C Klingenberg

Vesikulopustuløse hudlesjoner hos nyfødte, pragmatisk inndeling:

Ikke-infeksiøse, ufarlige vesikulopustuløse lesjoner
Erythema toxicum neonatorum, milier, neonatal acne, transient neonatal pustulær melanose, eosinofil pustulær follikulitt, kontaktdermatitt, sucking blisters (tommel), etc.

Ikke-infeksiøse, men potensielt alvorlige vesikulopustuløse lesjoner (sjeldne tilstander)
Epidermolysis bullosa, incontinentia pigmenti, bulløs ichtyosiform erythroderma, mastocytose/urticaria pigmentosa, neonatal pemphigus, pemphigoid/herpes gestationes, aplasia cutis (se over), Langerhanscellehistiocytose (LCH)

Milde infeksjoner
Sopp og impetigo

Potensielt alvorlige infeksjoner
Herpes simpleks virus, se kap. 4.11 (sjelden debut av utslett før 5 dagers alder), alvorlige bakterielle infeksjoner (stafylokokk, pseudomonas, *E.coli*, listeria etc.), candida infeksjoner (kan være medfødt)

Kort om noen vanlige eller viktige tilstander:

Erythema toxicum neonatorum-ETN ("Nyfødtutslett")
Årsaken er ukjent, muligens "lettgradig" infeksjon. Ses hos 20-60 % av fullbårne, sjelden hos premature. Debut fra 24-72 timer etter fødsel. Erytematøse vabler, makler, papler, vesikler og pustler. Håndflater og fotsåler ikke affisert. Lesjonene er flyktig! Utslettet er vanligvis over innen 10-14 dagers alder. Barnet er ellers friskt og viser ingen tegn på systemsykdom. I evt. utstryk fra pustlene finer man eosinofili.

Transient neonatal pustulær melanose
Kan minne om ETN. Vanligere hos mørkhudede, ses hos 2-5 % av afro-amerikanske nyfødte. Initialt (vanligvis) ikke-erytematøse vesikler (enkelte til multiple lesjoner). Vesiklene endrer seg til pustler med omkringliggende fargeforandringer. Ender opp som hyperpigmenteret makler som blekner og forsvinner i løpet av måneder.

Generalisert erytrodermi ved immunsvikt
Ved generalisert erytrodermi må man også tenke på svikt i T-lymfocytter (f.eks DiGeorge) eller andre former for immunsvikt (f.eks Omenn Syndrom), se kap 16.5.

Incontinentia pigmenti
Sjelden x-bundet arvelig multisystem ektodermal sykdom. Assosierte dentale, okulære og CNS defekter med varierende alvorlighet. Sykdommen går klassisk gjennom 4 faser:
1. Fase (fra 1. leveuke) erytematøse vesikler/bullae og knuter (lineære streker). Perifer eosinofili. Kan ligne på impetigo eller andre hudinfeksjoner!
2. Fase (fra 2-6 ukers alder): Hyperkeratotiske vortelignende forandringer, ofte på rygg/hender/føtter
3. Fase: Hyperpigmentering, ofte i spesielt strekformet mønster
4. Fase: Hypopigmentering og hårløse områder

Epidermolysis bullosa (EB)
Heterogen sykdomsgruppe; svært varierende alvorlighetsgrad. Ved de mest alvorlige formene (EB junctionale, type Herlitz) er hele huden og slimhinner affisert. Kan være en letal sykdom, meget krevende mtp smertelindring og stell/pleie. Mulig med genetisk diagnostikk.

Mastocytose/Urticaria pigmentosa
Sjelden manifest ved fødsel, vanligvis debut 3-9 mnd. alder. Makler/knuter som blir urtikarielle ved friksjon. Etter hvert pigmentering av lesjonene. Av og til systemisk affeksjon (ben, lever, milt, LK, GIT). Behandles med antihistaminer/ kromoglykaner. Spontan bedring vanlig.

Referanser/nyttige nettsteder

- **Skin conditions affecting newborn babies. http://www.dermnetnz.org/site-age-specific/neonate.html**
- **Neonatal and Infantile Common Skin Lesions. https://pedclerk.bsd.uchicago.edu/page/neonatal-and-infantile-common-skin-lesions**
- **Vesiculobullous and pustular lesions in the newborn. http://www.uptodate.com/contents/vesiculobullous-and-pustular-lesions-in-the-newborn**
- **Langerhanscellehistiocytose. http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/barnekreft/behandling-av-kreftsykdommer/leukemier-og-lymfomer/histiocytoser/langerhanscellehistiocytose**
- **Pirovano S et al. Impaired thymic output and restricted T-cell repertoire in two infants with immunodeficiency and early-onset generalized dermatitis. Immunology Letters 2003; 86: 93-97**

18 SMERTEBEHANDLING, SEDERING OG PALLIASJON

18.1 SMERTE OG SMERTEBEHANDLING 352
18.2 SEDASJON TIL BARN PÅ RESPIRATOR 356
18.3 MORFIN- OG MIDAZOLAM-INFUSJON 357
18.4 NEDTRAPPING AV OPIOID-/BENZODIAZEPINER ETTER INTENSIVBEHANDLING 358
18.5 PREMEDIKASJON FØR ELEKTIV INTUBERING AV NYFØDTE 360
18.6 SEDERING MED MIDAZOLAM PERORALT 360
18.7 APNEOVERVÅKING ETTER OPERASJON AV EKS-PREMATURE BARN 361
18.8 PERINATAL OG NEONATAL PALLIASJON 362

18.1 Smerte og smertebehandling

C Klingenberg, IP Landsem, A Grundevig, L Gutrad, KH Kaspersen

Bakgrunn

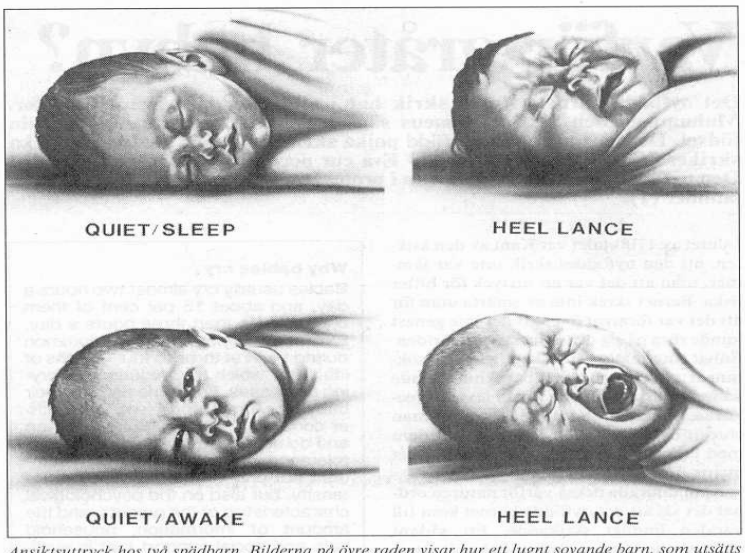
Smerte: Ubehagelig sensorisk og emosjonell opplevelse assosiert til en reell eller potensiell vevsskade.

- Ved 24. ukers svangerskapsalder er alle de nødvendige strukturer som er nødvendig for smerteoppfattelse (nocisepsjon) utviklet, men ikke funksjonelt modne!
- Tetthet av hud nociseptorer er like stor i siste del av fosterlivet og nyfødtperioden som hos voksne.
- Sentrale smertebaner til thalamus er fullstendig myelinisert ved 30 ukers svangerskapsalder og thalamokortikale baner er myelinisert ved 37 ukers alder. (Obs. Smerteimpulser ledes i betydelig grad også av umyeliniserte C-fibre!). Forskning viser at premature helt ned til 25 uker har cerebrale responser (målt med spektroskopi) på smertefulle og stressende hendelser.
- Smertesignaler kan hemmes av nedadstigende baner som hemmer spinotalamiske celler i ryggmargen. Viktigste transmittorsubstanser i hemmingen er serotonin og noradrenalin. Denne hemmingen av smerteoverføring er ikke ferdig utviklet før 10-40 dager etter fødselen. Premature og nyfødte viser ofte økt fysiologisk og hormonell respons på smerte sammenlignet med eldre barn/voksne. Pga manglende hemming fra nedadstigende baner gir kanskje nociseptiv stimulering derfor også mer omfattende effekter i CNS? Tidlige smerteopplevelser gir trolig varige forandringer i CNS.
- Premature synes å ha en lavere smerteterskel og reagerer mer på smertestimuli enn fullbårne

Klinikk/symptomer

Atferds og stressreaksjoner som tegn på smerte hos nyfødte:

- Karakteristiske ansiktsuttrykk som reaksjon på smertestimuli sees fra 25. ukers alder, men blir lettere å tolke/tydeligere hos mer modne barn. Øyebrynene er senket, øyne er knepet igjen, dyp nasolabial fure, åpen munn og stram, ikke protruderende tunge
- Gråt hos premature har vanligvis kortere varighet, større tonehøyde og er mer skjærende enn hos barn som er født til termin. Mange premature har ikke kapasitet til å reagere med gråt.
- Avvergereaksjoner: Tilbaketrekningsrefleksen utløses hos nyfødte ved lavintens stimuli (dette kan tyde på at nyfødte har høy eksitabilitet i ryggmargen). Ved gjentatte hælstikk hos en pasient på kun en side viser barnet økt avvergerefleks på samme side.
- Fysiologiske parametre: Oksygenforbruk, puls og blodtrykk øker. Økt tendens til pulmonal hypertensjon. I blodet stiger nivåene av adrenalin, noradrenalin og kortikosteroider som igjen kan medføre frisetting av glukose, laktat og pyruvat. Vagustonus reduseres ved smertestimulering (et mål på vagustonus er amplityden til respiratorisk sinusarytmi). Nyfødte/spedbarn med høy basal vagustonus vil ofte være mer "reaktive" og dermed mer sensitive overfor nociseptiv stimulering.



Ansiktsuttryck hos två spädbarn. Bilderna på övre raden visar hur ett lugnt sovande barn, som utsätts för hälstick i sömnen reagerar; på undre raden hur ett lugnt vaket barn reagerar på hälstick (Grunau RVE. Pain 1987; 28: 395–410).

Diagnostikk/utredning

Det er vanskelig å objektivt måle smerte hos nyfødte. Spesielt hos de premature kan det være vanskelig å skille smerte fra stress. Vurdering av kontinuerlig smerte/stress/ubehag skal overvåkes som en vitalparameter som respirasjon, sirkulasjon, temperatur, hudfarge og våkenhetsgrad.
Det finnes en rekke verktøy/smerteskalaer etc. som kan bidra til å gi en systematisk dokumentasjon av smerte hos nyfødte. Det er **vesentlig** at man bruker skåringsskjema som reflekterer den type smerte man vil dokumentere, 1) akutt smerte eller ii) pågående ubehag/smerte.
Fysiologiske parametre er primært nyttig i vurdering av akutt eller prosedyrerelatert smerte.
På Nyfødt Intensiv UNN bruker vi nå ALPS Neo, et svensk smertevurderingsverktøy for premature og fullbårne barn. ALPS Neo er validert og oppfattes som et brukervennlig instrument for smertevurdering og dokumentasjon av pågående smerte.

Forebygging/behandling/oppfølging

Forebyggende tiltak for å unngå, i den grad det er mulig, at barn utsettes for hyppige smertefulle stimuli er meget viktig.

Minimaliser antall prosedyrer

- Samle opp blodprøver; tenk over om de er nødvendige!
- Venøs prøvetaking
- Prøver fra arteriekran/navlearteriekateter/venflon

Planlegg alle intervensjoner (NIDCAP) – optimaliser omsorgsituasjonen!

- Om mulig bør barnet ha hvilt minimum 30 min i forkant av prosedyren
- Støtt barnet under smertefulle prosedyrer (unngå om mulig å "stikke" alene)
- Smertefulle prosedyrer bør helst utføres når barnet er mett
- Gi barnet pause ved behov

IKKE-FARMAKOLOGISKE BEHANDLINGSTILTAK MOT SMERTE

- Kangaroo care (holdes tett inntil foreldre)
- Suging på smokk (non-nutritiv suging virker smertestillende)
- Amming. Morsmelk på sprøyte ikke så effektivt som sukkervann (se under), men amming like effektivt som glukose + smokk

Atferdsstøttende tiltak:

- Små premature kan bli stresset av stryking, rolig holding er bedre. Hjelp barnet til å samle seg under og etter prosedyrer. Hjelp barnet til et flektert leie med støtte rundt kroppen, men gi barnet rom til bevegelse. Støtt egenkontroll ved å holde barnets hånd mot munn/ansikt, la barnet få noe å gripe i og gi støtte til føttene. Barnet holdes samlet med hendenen til foreldre/pleier («facilitated tucking»).

FARMAKOLOGISKE BEHANDLINGSTILTAK TILTAK

Sukkervann/sukrose

25-30 % sukkervann er vist å redusere skriking i forbindelse med blodprøvetaking opp mot 50 %. Det demper også smerteuttrykk og fysiologiske reposner. Sukkeret påvirker smaksreseptorer og gir en følelse av velbehag samtidig som kroppens opioidreceptorer påvirkes (effekten av sukkervann kan reverseres ved å gi Naloxon!).
Anbefaling: Fullbårne kan få 1-2 ml og premature 0,1-0,5 ml sukkervann på smokk. Det har best effekt hvis det gis ca 2 minutter før smertefulle prosedyrer (venflon, nasogastrisk sonde, blodprøver, spinalpunksjon osv.). Hos små premature/barn med svelgvansker kan det oppnås effekt ved å dryppe sukkervann inn i munnen på innsiden av kinnet ller rett på tungen. Effekten av sukrose varer ca 4 min, dosen kan gjentas ved lengre prosedyrer.

Lokal anestesi

EMLA

Inneholder lidokain og prilokain. En metabolitt av prilokain (o-toluidin) kan forårsake methemoglobinemi. Nyfødte har relativ mangel på NADH-reduktase og er derfor mer utsatt for evt. methemoglobinemi enn eldre barn. En metanalyse av EMLA-bruk hos premature og nyfødte konkluderte med at det er trygt å bruke enkeltdoser av EMLA også hos nyfødte og premature
Anbefaling: Brukes før anlegging av arteriekran, ved elektiv spinalpunksjon og ved hudbiopsi, etc.
Dosering:

- Fullbårne 0-3 mnd. max 1 g/døgn, applikasjonstid max. 1 time
- Premature > 30 uker max 0,5 g, applikasjonstid max. 1 time

Bør ikke brukes samtidig som NO-behandling eller sepsis. Har ikke dokumentert effekt ved hælstikk.

Lokal infiltrasjonsanestesi (Lidokain 5 mg/ml uten adrenalintilsetning)

Anbefaling: Skal brukes ved thoraxdren innleggelse + ved evt. andre "skjærende" mindre inngrep/biopsier etc. Maksimal dose: 3-4 mg/kg (dvs. 0,6-0,8 ml/kg)

Paracetamol

Brukes til behandling av mild-moderat smerte. Alene er paracetamol ikke tilstrekkelig for behandling av akutt smerte, og skal heller ikke brukes til dette.
Den nyfødtes lever er pga. umodne enzymsystemer relativt beskyttet mot paracetamoltoksisitet.
Halveringstiden av paracetamol i plasma er lengre hos nyfødte enn hos eldre barn.
Rektal absorpsjon er usikker og variabel, og rektal administrasjon frarådes derfor hos premature.
Anbefalt dosering paracetamol PO/IV hos premature, nyfødte og spedbarn er basert på Anand, UpToDate 2016 og https://www.kinderformularium.nl/

	Peroral (PO)		**Max dose**	**Varighet max dose**
Alder (GA/PMA)	**Ladnings Dose**	**Vedlikeholds dose**	**mg/kg/d**	**timer**
24-30 uker	20 mg/kg	10 mg/kg x 3	25-35	48
31-36 uker	20 mg/kg	15 mg/kg x 3	35-50	48
37-44 uker	20 mg/kg	15 mg/kg x 4	50-60	48
1-3 mnd.	20 mg/kg	15-20 mg/kg x 4	60-75	48
> 3 mnd.	20 mg/kg	15-20 mg/kg x 4	90	72

	IV over 30 min		**Max dose**	**Varighet max dose**
Alder (GA/PMA)	**Ladnings Dose**	**Vedlikeholds dose**	**mg/kg/d**	**timer**
24-30 uker	20 mg/kg	7 mg/kg x 3	21	48
31-36 uker	20 mg/kg	10 mg/kg x 3	30	48
37-44 uker	20 mg/kg	10 mg/kg x 4	40	48
Eldre enn 1 mnd.	20 mg/kg	15 mg/kg x 4	60	48

NB: Paracetamol (po/iv) skal brukes som basis smertebehandling postoperativt sammen med opioider (reduserer behovet for opioider) og ved andre smertefulle tilstander.
Etter 2-3 døgn skal paracetamol dosen reduseres med 25 %.

Opioider

De to vanligste opioider brukt som analgetika hos nyfødte er morfin og fentanyl.
Vi har mest erfaring med morfin, men bruker fentanyl i forbindelse med intubasjon (se kap. 3) og som analgesi ved operasjoner.
Tarmmotiliteten hemmes av opioider, noe som kan være uheldig. Hjerneblodstrøm og hjernens metabolisme påvirkes i liten grad av opioider. Husk at ved kontinuerlig infusjon er det en fare for akkumulering og toleranseutvikling. Mer enn 4-5 dager behandling gir risko for abstinens!

	Morfin	**Fentanyl**
$T_{1/2}$ hos nyfødte	5-28 timer	1-16 timer
Histaminfrisetting	+ (hypotensjon)	-
Katekolaminfrisetting	+ (hypertensjon)	-
Venedilatasjon	+ (hypotensjon)	-
Respirasjonsdempning	++	+
Stivhet i thorax + glottis	(-)	(+) ved stor dose som gis raskt
Gunstig ved pulm. HT	?	Ja
Toleranseutvikling	+	+++
Intermitterende doser - På respirator - Spontan pustende (termin) - Spontan pustende (prematur))	 100-200 mikrogram/kg 50-100 mikrogram/kg 25-50 mikrogram/kg	 1-5 mikrogram/kg (50-100 x morfin)
Kontinuerlig infusjon: Respiratorbeh. < 6 mnd. Spontan pustende < 6 mnd.	 10-20 mikrogram/kg/t 5-7 mikrogram/kg/t	 1-3 (-10) mikrogram/kg/t,

Ved behandling med opioder over 5 dager skal behandlingen alltid trappes ned gradvis.
Hastighet for nedtrapping må vurderes individuelt, men som tommelfingerregel reduseres døgnmengden med ca 30-40 % første døgnet. Deretter gradvis nedtrapping med ca 10-20 % per døgn. Vurder tillegg av klonidin. Nedtrappingen bør minst ta halvparten av tiden barnet har fått opioid behandling; dvs. 6 dagers opioid behandling i fulle doser krever minst 3 dagers nedtrapping.
Se ellers avsnitt 18.4

Lavdose naloxon (Narcanti®) kan gis po for å forhundre obstipasjon som bivirkning til morfinbehandling. Anbefalt dose for fullbårne og premature er **Naloxone hydroklorid mikstur 10 mikrogram/ml (spesiallaget fra Apotek); 2-4 mikrogram/kg x 2- 4 p.o.** Dosen økes ved behov.

Klonidin (Catapresan®)

Klonidin er en sentral alfa-2 agonist som virker mildt sederende og kan øke/potensiere effekten av andre analgetika. Klonidin kan brukes som alternativ/supplerende behandling ved:

- **Abstinenser hos fullbårne** (unntaksvis eldre premature). Behandlingen skal startes med lav dose og titreres opp. Klonidin behandling startes parallelt med den laveste dose morfin der barnet ikke har abstinens. Morfin kan så langsomt trappes ut, og klonidin trappes ut deretter. Nedtrapping av klonidin skjer først ved dosereduksjon, deretter økes intervallene.
- **Sammen med opioder** for å redusere totaldosen opioider for å oppnå tilfredsstillende analgesi.

Klonidin kan gis enten som kontinuerlig infusjon eller peroralt. Dosering:

- Infusjonsbehandling 0,5-2,0 mikrogram/kg/t i.v.
- Per os: 2-4 mikrogram/kg p.o. x 4-6 (ev. 8)

Ketamin

Ketamin er en NMDA-reseptor antagonist og brukes mye i forebyggende behandling av smerte ved prosedyrer, operasjoner og postoperativt hos nyfødte og spedbarn. Ketamin gir sedasjon, amnesi og har god analgetisk effekt uten å virke respirasjonsdempende. Hemodynamisk vil ketamin kunne gi lett økning av både hjertefrekvens og blodtrykk. Vi har ikke hatt tradisjon for å bruke ketamin på NI-UNN. Det kan imidlertid benyttes hos hemodynamisk ustabile barn, spesielt der man ønsker å unngå å måtte gi respirasjonsstøtte/intubasjon. Anbefalte doser er 1-2 mg/kg iv. Kombineres ofte med en liten dose midazolam for å unnå/rdusere evt. psykotrope effekter av ketamin.

Referanser:

- **Nationella riktlinjer för prevention och behandling av smärta i nyföddhetsperioden. Revidert 2009. http://www.svenskbarnsmartforening.se/pdf/riktli njer/nyfoddhetssmarta.pdf**
- **Hünseler C, et al. Continuous Infusion of Clonidine in Ventilated Newborns and Infants: A Randomized Controlled Trial. Pediatr Crit Care Med 2014; 15:511–522**
- **Harma A, et al. Intravenous Paracetamol decreases requirements of Morphine in Very Preterm Infnats. J Ped 2015 (Epub)**
- **Allegaert K. The pharmacokinetics of intravenous paracetamol in neonates: size matters most. Arch Dis Child 2011;96:575–580**
- **Palmer GM, et al. INTRAVENOUS acetaminophen pharmacokinetics in neonates after multiple doses. Br J Anaesth 2008; 101: 523–30.**
- **Anand KJS. Prevention and treatment of neonatal pain. UpToDate , last updated 080816**
- **Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for prevention or treatment of pain in newborns. Cochrane Database Syst Rev 2015; :CD011219.**
- **Ceelie I, de Wildt SN, van Dijk M, et al. Effect of intravenous paracetamol on postoperative morphine requirements in neonates and infants undergoing major noncardiac surgery: a randomized controlled trial. JAMA 2013; 309:149.**
- **Prevention and Management of Procedural Pain in the Neonate: An Update. COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN and SECTION ON ANESTHESIOLOGY AND PAIN MEDICINE . Pediatrics. 2016;137(2):e20154271.**
- **Lundqvist P, et al. Development and psychometric properties of the Swedish ALPS-Neo pain and stress assessment scale for newborn infants. Acta Paediatr 2014 Aug;103(8):833-9**
- **https://www.kinderformularium.nl/ Nederlandsk nettsted som omhandler medikamenter til barn, inkl. paracetamol, morfin etc.**

18.2 Sedasjon til barn på respirator

C Klingenberg

Målet er en skånsom, triggerstyrt ventilasjon som gjør at barnet "styrer" respiratoren og slik at sedasjon skal være unødvendig. I tillegg vil andre tiltak rundt pasienten (ro, unngå utspilt mage, adekvat ernæring etc.) kunne redusere behov for medikamentell sedasjon. I praksis vil man allikevel ha pasienter som er stresset og urolige og som har behov for medikamentell sedasjon. Sykepleier som har barnet vurderer oftest best behovet for sedasjon eller evt. smertestillende.

Morfin infusjon (premature og fullbårne).
Anbefales ikke rutinemessig til premature. Behov vurderes individuelt og helst ved bruk av smerteskala. Hos premature gis max 10 mikrogram/kg/time. Skal ikke brukes til premature barn som er hypotensive! Brukes ved hypotermi (se egen prosedyre) og ved PPHN, se 5.16.

Midazolam infusjon (fullbårne)
Anbefales ikke brukt til premature barn! Kan brukes til urolige fullbårne, ved hypotermibehandling og ved kramper.

Morfin p.o
Dose 0,1 mg/kg x 4-6, trappes ned over noen dager/uke

Kloralhydrat
Kun til sedering i helt korte perioder (1 dag), f.eks 15 mg/kg x 3.
Kloralhydrat akkumuleres og er potensielt toksisk og skal derfor ikke brukes over lengre perioder.

Referanser:

- **Anand KJ et al. Effects of morphine analgesia in ventilated preterm neonates: primary outcomes from the NEOPAIN randomised trial. Lancet. 2004; 363:1673-82**
- **Anand KJ. Prevention and treatment of neonatal pain. UpToDate, last updated 080816**

18.3 Morfin- og Midazolam-infusjon

C Klingenberg

Morfin-infusjon

Indikasjon:
For premature, fullbårne samt spedbarn < 6 måneder med behov for sterkere smertestillende medikasjon og/eller sedasjon.

Dosering barn < 6 måneder:
- Respirator pasienter: Gi først ladningsdose på 100 mikrogram/kg (= 0,1 mg/kg) som bolus. Vedlikeholdsdose (5-)10-20 mikrogram/kg/time. Hvis barnet har behov for morfin over lengre tid må dosen ofte økes etter noen dager pga tilvenning
- Pasienter som puster spontant: 5-7 mikrogram/kg/time, evt. mer. Ladningsdose 50 mikrogram/kg.

Morfin infusjonsvæske finnes i forskjellige standardstyrker (sprøytepumpeprofil):
- Morfin 0,02 mg/ml
- Morfin 0,05 mg/ml
- Morfin 0,1 mg/ml

Midazolam-infusjon

Indikasjon:
Behov for sedering av svært urolig nyfødt/barn < 6 måneder (vanligvis på respirator). Det er viktig å optimalisere respirator behandlingen og utelukke annen årsak til uro. Skal helst ikke brukes hos premature pga usikker bivirkningsprofil. Husk at en våken pasient puster bedre selv, og det er ønskelig når vi bruker trigger ventilasjon. Hvis midazolam-infusjon brukes til behandling av kramper bruker man ofte høyere doser, se kap. 9.1.

Dosering barn < 6 måneder:
"Vanlig" dosering for sedasjon er 30-60 mikrogram/kg/time
Forslag til startdose alle nyfødte: 30 mikrogram/kg/time (kan trappes opp til 50-100 mikrogram/kg/t)
Ved seponering etter behandling i > 4-7 dager bør dryppet trappes ned langsomt (abstinens).

Midazolam infusjonsvæske finnes i følgende standardstyrker (sprøytepumpeprofil):
- Midazolam 100 µg/ml
- Midazolam 200 µg/ml
- Midazolam 500 µg/ml

18.4 Nedtrapping av opioid-/benzodiazepiner etter intensivbehandling

Utarbeidet av Astri Lang, OUS 2012

Hensikt og omfang: Forebygge og behandle abstinenssymptomer etter langvarig sedasjon/analgetisk behandling av syke nyfødte.

Bakgrunn: Risiko for opioid- og/eller benzodiazepin abstinenser øker med behandlingslengde og dosering, og abstinens bør påregnes/forventes der hvor kontinuerlige infusjoner har vært gitt > 5-7 døgn. Abstinenssymptomer opptrer vanligvis innen første 24 timer etter seponering av medikament, sjelden etter 48 timer.

Behandlingsprinsipper:
1) Klonidin iv/ po under hele nedtrappingsperioden dersom forventet abstinensproblem.
2) Individualisert nedtrapping – rask dosereduksjon initialt, sakte mot slutten.
3) Overgang til po medikamenter dersom forventet langvarig nedtrappingsperiode.
4) Strukturerte skåringsverktøy for vurdering av abstinenser (eks WAT skjema) anbefales.

Klonidin (Catapresan®):
α2 adrenerg reseptor agonist med moderat analgetisk og sedativ effekt. Økende bruk som tillegg til annen sedasjon/smertebehandling hos barn. Demper abstinens-symptomer ved opioid abstinens hos nyfødte. Etter vellykket seponering av opioid/benzodiazepin trappes klonidin ned over 1-2 dager.

Bivirkninger/forsiktighetsregler: Hypotensjon, bradycardi. Kontraindisert ved AV-blokk. Obs samtidig bruk av andre medikamenter m/negativ kronotrop effekt (Betablokker, digitalis). I studie av 50 postoperative hjertebarn (< 24 mnd) der klonidin ble brukt for å lette avvenning fra sedasjon ble det ikke sett signifikante rytmeforstyrrelser/hemodynamisk instabilitet. Renal eliminasjon – evt dosereduksjon ved nyresvikt. Lite dokumentasjon vedr bruk hos premature – apnetendens rapportert ved caudal injeksjon.

Dosering:

Kontinuerlig iv infusjon (smerte/sedasjon)	0,5-2	mikrogram/kg/time
Po dosering (abstinensbehandling)	2-3	mikrogram/kg x 3

Nedtrapping av opioider/benzodiazepiner
Avhengig av behandlingslengde/dose - må *individualiseres*. Rask nedtrapping initialt (20-40% reduksjon av dose), deretter mindre "step" – eks 10-20% reduksjon (fra maks dosen) per dag. Jo lengre barnet har stått på medikamentet, jo langsommere må behandlingen trappes ut. Morfin kan vanligvis seponeres når dosen er 0,15 mg/kg/døgn Vurdering av abstinenssymptomer bør objektiviseres ved bruk av strukturert scoringsverktøy, f.eks WAT-1 skjema. Ved gjennombrudd av abstinenser under nedtrapping (WAT-1 score ≥4) bør barnet få ekstradoser frem til symptomfrihet. Deretter økes vedlikeholdsdosering til forrige "step", og denne dosen anbefales opprettholdt i minimum 24 timer før ny dosereduksjon.

Bytte fra kontinuerlig intravenøs til po behandling:
Aktuelt ved forventet langvarig nedtrapping (eks > 1 uke). Frigjør barnet fra behov for iv tilgang og muliggjør videre nedtrapping utenfor intensivavdeling. Per oral behandling med opioider/benzodiazepiner oppfattes mer gunstig mhp toleranseutvikling/tilvenning. Aktuelle medikamenter er Oramorph mikstur (2 mg/ml) og Lorazepam mikstur (spesialbestilles fra sykehusapoteket med ønsket styrke, f.eks 100 µg/ml – har til nå ikke vært i bruk på UNN, men brukes på OUS-RH). Anbefalingene vedrørende trinnvis nedtrapping av iv infusjon muliggjør at man etablerer adekvat serumkonsentrasjon av po medikament før iv infusjon seponeres helt.

Scoring av abstinenssymptomer

WAT-1 er målrettet på å evaluere symptomer på opioid/benzodiazepin abstinenser hos pediatriske pasienter, og anbefales som scoringsverktøy i flere nyere oversiktsartikler. Verktøyet er ikke validert for premature. Norsk oversettelse (Silje Fugleseth Scheen, Astri Lang) ble godkjent av rettighetsinnehaver sept. 2012 og er allment tilgjengelig på nettet (se under). WAT score ≥ 4 angis i litteraturen å være indikasjon på gjennombrudd av abstinens, men obs differensialdiagnostiske overveielser hos ellers syke nyfødte (f.eks. nevrologisk skade, smerte, hjertesvikt mm).

Annet: I motsetning til det som er tilfelle ved neonatal abstinens etter rus/medikamentbruk i svangerskap vil adjuvant behandling sjeldent være nødvendig ved iatrogene abstinenser.

Omregning av doser fra iv til po administrasjon:

Opioid	Omregningsfaktor til po morfin	Dosering morfin
Iv fentanyl	**x 20-30**	**Ekvipotent po døgndose fordeles**
Iv morfin	**x 2-3**	**på 6 doser per døgn (hver 4. time)**
Iv ketorax	**x 2-3**	

Benzodiazepin	Omregningsfaktor til po lorazepam	Dosering lorazepam
Iv midazolam	**dele på 12**	**Ekvipotent po døgndose fordeles på 4 doser per døgn (hver 6.time) Lang $t_{½}$ hos nyfødte.**

Algoritme for skifte fra iv infusjon til po dosering:

a) Regne ut samlet døgndose opioid / benzodiazepin (timedose x vekt x 24)

b) Omregning til døgndose po medikament (se tabell). NB - Omregningsfaktor er et estimat basert på forskjeller i potens, $T_{1/2}$ og oral biotilgjengelighet. Individuell variasjon må påregnes.

c) Første dose po medikament (morfin/lorazepam) gis mens fortsatt uendret iv infusjonshastighet.

d) Samtidig med 2. po dose (morfin/lorazepam) reduseres iv infusjonshastighet med 50%

e) Samtidig med 3. po dose reduseres infusjon på nytt med 50% (25% av opprinnelig infusjonshastighet).

f) Samtidig med 4. po dose kan iv infusjon seponeres.

g) Po dosering holdes uendret i et døgn etter skifte - evt dosejustering dersom abstinenssymptomer/for stor sedativ effekt. Deretter videre individualisert nedtrapping i henhold til prinsipper skissert under «Nedtrapping av opioider/benzodiazepiner»).

Referanser

- **Hudak ML. Neonatal drug withdrawal. Pediatrics 2012.**
- **Tobias J. Tolerance, Withdrawal and physical dependency after long-term sedation and analgesia in the PICU. Crit Care Med 2000, Vol 28, No. 6**
- **Pohl-Schickinger A. Intravenous clonindine in infants after cardiovascular surgery. Paediatr Anaesth, 2008**
- **Frank Shann, Drog Doses. 15th Ed (2010)**
- **Franck LS. The Withdrawal Assessment Tool (WAT-1), Pediatr Crit Care Med 2008**
- **WAT scoringsskjema: http://nursing.ucsf.edu/faculty/linda-franck**

18.5 Premedikasjon før elektiv intubering av nyfødte

Se kapittel Invasive Prosedyrer; 3.11

18.6 Sedering med midazolam peroralt

C Klingenberg

Gir ikke alltid ordentlig søvn (doseavhengig), men fordelen er at pasienten får amnesi. En sjelden gang forekommer motsatt reaksjon (agitasjon). Relativt kortvarig sederende effekt, ca. 10-30 minutter.

Midazolam 2 mg/ml mikstur (reg. fritak) egnet til sedering før/ved:

- Spinalpunksjon (elektiv)
- CT-undersøkelser
- Nukleærmedisinske isotopundersøkelser
- Ekko-undersøkelse
- Andre kortvarige røntgen undersøkelser (urografi, MCUG osv.)

Beredskap: Maske, bag, oksygen (tas med til undersøkelser f.eks på rtg.).
Respirasjonsdepresjon kan teoretisk forekomme, men ytterst sjelden i doser som angitt.

Annet: Barnet skal ikke ha spist noe større måltid siste 30 minutter før sedasjon. Skal ikke ha øvre luftveisinfeksjon av betydning.

Dosering (40-50 % biotilgjengelighet): 0,5 (0,4-0,6) mg/kg. Effekt etter 10-20 min.

NB. Hos nyfødte bør man generelt alltid forsøke først med den laveste angitte dosen.
Laveste angitte dose (evt. halv dose) kan gjentas etter 10 minutter hvis liten effekt.

18.7 Apneovervåking etter operasjon av eks-premature barn

PÅ Nilsen, JP Bakkehaug, M Hansen, C Klingenberg

Definisjoner

- Apne: Pustepause > 20 sek eller kortere dersom ledsaget av bradykardi/cyanose/blekhet.
- Gestasjonsalder (GA) = tid fra konsepsjon til fødsel (uker)
- Prematur = GA < 37 uker
- Terminfødt= Født fra uke 37
- Postconseptual age (PCA) = GA + levetid etter fødsel (uker). Eks. født i uke 31, operasjon 12 uker etter fødsel. PCA er 31 + 12 = 43 uker
- Ko-morbiditet: Kronisk lungesykdom (BPD), nevrologisk sykdom, anemi (Hb < 10 g/dl) eller apné-episoder i hjemmet. Dette er faktorer som øker risiko for postoperative apne.

Bakgrunn

Tidligere premature barn har i de første levemåneder økt risiko for apné og respirasjonsdepresjon etter anestesi. De er spesielt følsomme for effekten av opioider og andre iv sedative/narkose medikamenter (inkl. propofol). Dette er bakgrunnen for at de krever særskilt overvåking etter generell anestesi. Lokal/spinalanestesi uten bruk av opioder vil være gunstig og gjøre at særskilt apnéovervåking ikke er nødvendig, men er ofte teknisk vanskelig hos de aller minste barn og derfor lite brukt.
Også spedbarn født til termin har en lettgradig økt risiko for apne etter anestesi de første levemåneder, men de er mindre utsatt enn premature.

Hva er apnéovervåking?

Overvåking med SpO_2 og EKG (scop).

Hvor skal dette foregå?

På Oppvåkningsavdelingen, Nyfødt Intensiv, Barne- og ungdomsseksjonen eller Dagenheten.
Det er previsiterende anestesileges ansvar å avklare hvor postoperativ overvåkning skal skje.
Sykepleier koordinator på den aktuelle post/seksjon informeres alltid i forkant.

Følgende kategorier skal ha apnéovervåking

- Premature med PCA < 60 uker
- Terminfødte spedbarn med PCA < 60 uker, dvs i praksis inntil rundt 5 måneders alder.

Varighet av apnéovervåking

Terminfødte spedbarn med PCA < 60 uker/yngre enn 5 måneder:

- Overvåkes i 6 timer. Det vil si at hvis de er ferdig med anestesi innen kl. 10-11 (tas som første pasient) kan de reise hjem kl. 16-17 samme dag.
- Ved evt komorbiditet (anemi, lungesykdom etc.) skal de overvåkes i 12 timer. Det vil i praksis si at de bør innlegges og bli overvåket til neste morgen.

Ex-premature spedbarn med PCA < 60 uker:
Overvåkes min. 12 timer. Det vil i praksis si at de bør innlegges og bli overvåket til neste morgen.

Ved apné under monitorering.
Observeres nye 12 timer etter siste apné. Kontakt med lege.

Referanser:

- **Walther-Larsen S, Rasmussen LS. The former preterm infant and risk of postoperative apnoe: recommendations for management. Acta Anaesthesiol Scand 2006; 50: 888–93**
- **Coté CJ, et al. Postoperative apnea in former preterm infants after inguinal herniorrhaphy. A combined analysis. Anesthesiology 1995; 82: 809–22.**

18.8 Perinatal og neonatal palliasjon

A Grundevig, C Klingenberg

Helsedirektoratet utga i 2016 «Nasjonal faglig retningslinje for palliasjon til barn og unge uavhengig diagnose». Denne retningslinjen inneholder en rekke viktige kapitler som er av stor relevans for nyfødtavdelinger og for samarbeidet med fostermedisiner (perinatal palliasjon). Det finnes også henvisning til gode kliniske retninglinjer for nyfødtpalliasjon fra England (se referanse)

I dette avsnittet omtales kun korte punkter tatt direkte fra den nasjonale faglige retningslinjen.

Grunnprinsipper i barnepalliasjon

- Barnepalliasjon er en tilnærmingsmåte som har til hensikt å forbedre livskvaliteten til barnet og familien, i møte med livstruende sykdom, gjennom forebygging og lindring, ved hjelp av tidlig identifisering, grundig vurdering og behandling av problemer av fysisk, psykososial og åndelig art.
- Effektiv barnepalliasjon krever en bred tverrfaglig tilnærming som inkluderer familien, og tar i bruk tilgjengelige ressurser.
- Barnepalliasjon tilpasses barnets og familiens ønsker og behov, i ulike faser av barnets sykdom, så langt det er mulig og forsvarlig.
- Palliasjon verken fremskynder døden eller forlenger selve dødsprosessen

Nesten halvparten av barn med behov for palliasjon dør i løpet av første leveår. Derfor må alle nyfødtavdelinger ha gode rutiner i barnepalliasjon. Strategier for god palliasjon bør settes opp i en plan som skal inneholde følgende elementer:

- Mål for behandlingen
- Medisinske spørsmål
- Familiestøtte
- Kontinuitet i behandling/omsorg
- Plan ved akutte hendelser
- Plan for terminalfase
- Plan for sorgstøtte
- Drøfting av etisk dilemma

Referanser

- **Nasjonal faglig retningslinje for palliasjon til barn og unge uavhengig diagnose. Helsedirektoratet, sist endret 020316. https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/palliasjon-til-barn-og-unge**
- **Mancini A et al. Practical guidance for the management of palliative care on neontal units. Royal College of Paediatrics and Child Health 2014. http://www.bapm.org/publications/documents/guidelines/NICU-Palliative-Care-Feb-2014.pdf**
- **Sidgwick P, et al. Fifteen-minute consultation: perinatal palliative care. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2016;0:1–3.**

19 TRANSPORT AV SYKE NYFØDTE

19.1 STABILISERING FØR KUVØSETRANSPORT 364
19.2 TRANSPORTTEKNISK PLANLEGGING 365
19.3 DOKUMENTASJON 365
19.4 VIKTIGE MOMENTER UNDER TRANSPORTEN 366
19.5 MONITORERING AV PREMATURE/NYFØDTE I FLY/HELIKOPTER 366
19.6 MEDIKAMENTLISTE FOR TRANSPORT 368

19.1 Stabilisering før kuvøsetransport

Basert på Metodebok Haukeland sykehus, tilpasset lokale forhold

Temperatur:
Barnet er i termonøytral sone når rektal temperatur er 36,5-37,2 °C og barnet føles varm både sentralt og perifert på ekstremiteter. Aksilletemperatur og hudtemperatur øverst på abdomen er da 36,0-36,5 hos termin fødte og 36,5-37,0°C hos premature - høyere dess mindre barnet er.

Hypotermi korrigeres å sette kuvøsetemperaturen 1-2 grader over "standard" innstilling. Evt. dekk med varme klær, bleier, skinn samt lue før barnet legges i kuvøse for transport.

Respirasjon:
Gi nok oksygen til å heve cyanose. Reduser så eventuelt forsiktig med 10% av avlest verdi (f.eks. fra 50% til 45%). Pulsoksymeterverdi: 90-95% (85-98%).

Truende respirasjonssvikt kan bli manifest under transport. Vær mer liberal med intubering dess mer umodent barnet er.

Innstilling av respirator - tommelfingerregel:
a) Barn som "slåss mot respirator" = underventilert
b) Barn som mister egenrespirasjon = overventilert
c) Rolig barn med egenrespirasjon = passe ventilert

Sjekk tubeposisjon ved røntgen (midt mellom carina-jugulum).

Nasal CPAP velegnet hpspremature/fullbårne med lett/moderat respirasjonsbesvær. Bedring av inndragninger og auskultatorisk "fossebrus" over lungene betyr passe CPAP (vanlig 4-6 cm H_2O). Bruk fukter på transportkuvøsen.

Sirkulasjon:
God farge, god perifer sirkulasjon (god kapillær fylning) og god puls. Korriger hypovolemi, gi evt. pressor og/eller hydrokortison.

Metabolske forstyrrelser:
- Hypoglykemi: Ønskelig blodsukker 2,5-6 mmol/l. Intravenøst til barn < 1500g, barn med alvorlig fødselsasfyksi og alvorlig syke barn. Navlevene (til kort under hudnivå hvis ikke mulig med røntgenkontroll, ellers forsøk på plassering i v. cava inferior) eller perifer vene.
  Vanligvis 10 % glukose med infusjonsrate 3-4 ml/kg/time.

- Metabolsk acidose: BE < -10 etter 1 time halv-korrigeres i løpet av 10-20 min dersom barnet er ustabilt respiratorisk eller sirkulatorisk.

Spesielle forhold:

- CNS-symptomer: Fenemal i.v. ved kramper, men utelukk lavt blodsukker og lavt kalsium. Alvorlig sentral apne: intuber før transport.

- Gastrointestinal problemer(atresi/stenose, diafragmahernie, omfalocele o.l): Alltid åpen ventrikkelsonde nr. 8. Drenasje ved hevertvirkning pluss hyppig aspirasjon.

- Ventrikkeltømming også hos barn etter sectio, ved misfarget fostervann og hos alvorlig syke barn for å hindre aspirasjon.

- Bukveggsdefekter, MMC o.l. dekkes med varme, sterile saltvannskompresser og deretter plastfolie.

- Klinisk sepsis: Ta blodkultur og gi penicillin 50 mg/kg og gentamicin 6 mg/kg i.v.

- Ved mistanke om cyanotisk hjertefeil eller hjertesvikt p.g.a venstresidig pumpesvikt (hypoplastisk venstre ventrikkel, alvorlig aortastenose og coarctatio): Gi prostaglandin - vær forberedt på muligheten for apne og respiratorbehov.

- Generelt: Rådfør deg med mottagende avdeling m.h.t. behandling før transport.

19.2 Transportteknisk planlegging

Basert på Metodebok Haukeland sykehus, tilpasset lokale forhold

Generell regel: Utstyrsbehovet må være gjennomtenkt og tilpasset reisemåten!

Transportkuvøse, tilstrekkelig oksygen og luft, tilstrekkelig batteri, sug, sprøytepumpe, Propac scop m/pulsoksymeter, EKG-monitor, hudtermometer og BT-måler, stetoskop, lommelykt.

Koblingssett for oksygen, luft, elektrisitet. Gjenopplivningsbag m/ masker, sug (jordmorsug), svelgtuber, intubasjonsutstyr (laryngoskop, tuber, mandreng, Pedicap®).

Oppdatert **akuttsekk** med nødvendig utstyr og medikamenter skal stå klar for transport. Står på medisinrommet. Hvis behov for Morfin sjekk det ut av Narkotikaboka. Noteres på eget ark i Narkotikaboka.
Curosurf® og Prostivas® må taes ut av kjøleskapet hvis man tror det er behov for det.
Ta alltid med kapnograf for endetidal CO_2 måling!

Ambulanse: Oppvarming til ca. 25 grader.

Kuvøsetemperatur settes vanligvis over termonøytral sone
Hudtemperaturproben tapes på flanken med feks. puloksymetertape.
Kuvøsetemp. reguleres i forhold til hudtemp som skal være 36,0-36,6 °C hos en fullbåren. Varmere hudtemperatur jo mindre og umoden barnet er.

19.3 Dokumentasjon

Basert på Metodebok Haukeland sykehus, tilpasset lokale forhold

Sykehistorie:
Relevant familie- og svangerskapshistorie, mors blodtype og serologi, perinatale forhold (termin, tid for fostervannsavgang, fostervannets mengde og utseende, anestesi og medikamenter, infeksjonstegn hos mor, tidspunkt for fødsel, Apgar, resuscitasjon, sykdomsutvikling hos barnet, laboratoriedata, behandling.

Vitamin K gitt?

Røntgenbilder sendes med.

Kontaktmuligheter for foreldre/pårørende (telefonnummer).

Mottagende avdeling informeres om planlagt ankomsttid og pasientens tilstand.

Fyll ut luftambulansejournal, denne vil bli lagt inn i luftambulansetjenestens eget datasystem

19.4 Viktige momenter under transporten

Basert på Metodebok Haukeland sykehus, noe tilpasset lokale forhold

Ambulanseflyets/helikopterets strøm og utstyr benyttes. Vurder nødvendigheten av å koble til i ambulansebilen.

Sikring av pasienten ved hjelp av en spesiallaget sikkerhetsele.
Kuvøse festes forsvarlig og utstyr plasseres sikkert før avgang.

Observasjoner:

a) Rektal temperatur kontinuerlig
b) Farge, resp.mønster, oksygenmetning ved pulsoksymeter.
c) Hjertefrekvens kontinuerlig.
d) I.v. fungerer, katetre og sonder på plass.

Lufttransport:

a) Økt O_2-behov fordi PaO_2 synker proporsjonalt med høyde over havet. Trykkkabin holder trykket under 8000 fot uansett høyde over havet.
Våre ambulansefly kan fly såkalt "sea-level" hvis det er behov for normalt luft trykk.
b) Dysbarisme: Åpen ventrikkelsonde, korrigert pneumothoraks. Obs. luft i ventrikkel med forbindelse til trachea/bronchie.

19.5 Monitorering av premature/nyfødte i fly/helikopter

C Klingenberg

Monitoreringsbehov avhengig av følgende:

- Hvor syk pasienten er?
- Hvor langvarig transport forventes?

A) Før avreise/på hentested

Minimum monitorering/undersøkelser utført:

- Temperatur
- Blodtrykk (vanligvis noninvasiv)
- Respirasjonsfrekvens
- Respons på stimuli

(Disse 4 parametre utgjør basis for TRIPS-score)

Monitorering/undersøkelser/prosedyrer som i tillegg ofte bør utføres

(til dels avhengig av at barn hentes på sykehus/helsesenter hvor disse undersøkelsene kan utføres)

- **Blodsukker:** Alle barn med asfyksi, alle SGA barn, alle premature ellers lav terskel.
- **Blodgass:** Alle barn med respirasjonsbesvær. Hvis barnet intuberes på hentested og det startes respiratorbehandling bør blodgass tas etter stabilisering på respirator og før avreise.
- **Andre blodprøver:** Hb, CRP, elektrolytter, blodkultur etc. på indikasjon.
- **Rtg. thorax:** Tas (hvis mulig) av alle barn som er intubert (tubeposisjon/lungestatus)
- **Pulsoksymeter:** Liberal bruk på ”alle” barn.
- **CO_2 måling (endetidal):** Etableres før transport av forventet varighet > 30 min. (i praksis alltid) hos alle barn som respirator behandles.
- **EKG-scop:** Liberal bruk
- **Intravenøs tilgang:** Lav terskel, kan være behov for flere. Evt. navlevenekateter
- **Arteriell blodtrykksmåling:** Aktuelt å anlegge før transport av sirkulatorisk ustabil pasient.
- **Ventrikkelsonde:** Alltid indisert ved mage-tarm problemer, ellers liberal bruk.

B) Monitorering under transport

- **Temperatur:** Kontinuerlig måling (rektalt) ved transport av forventet varighet > 30 minutter
- **Blodtrykk (noninvasiv/invasiv):** Regelmessig monitorering avhengig av klinisk situasjon.
- **Pulsoksymeter:** Kontinueres
- **CO_2 måling (endetidal):** Kontinueres hos alle barn som respirator behandles.
- **EKG-scop:** Liberal bruk. Pulsoksymeter kan lett falle ut i perioder.
- **Åpen ventrikkelsonde:** Alltid indisert ved mage-tarm problemer, ellers liberal bruk.
- **Infusjonspumper:** Med alarmer for høyt trykk/motstand

C) Ved avlevert pasient skal alltid følgende registreres

- Temperatur
- Blodtrykk(vanligvis noninvasiv)
- Respirasjonsfrekvens
- Respons på stimuli

(Disse 4 parametre utgjør basis for TRIPS-score)
I tillegg kontolleres raskt syre-base status (på alle som har vært respiratorbehandlet under transport) + blodsukker (mål på kvalitet under transporten/evaluering)

Vedr. CO_2 måling

Endetidal CO_2- måling med infrarød spektroskopi:
Fordeler:

- Enkelt utstyr
- Ingen ekstra koblinger på pasienten
- Intet behov for kalibrering
- Gir raskt beskjed hvis pasienten ekstuberes

Ulemper:

- Kan være signifikante forskjeller mellom endetidal CO_2 og "ekte" arterielle CO_2 verdier spes. i situasjoner med alvorlig lungesykdom, ventilasjon-perfusjon mismatching og hjertefeil med mixing/H-V shunt.
- I disse tilfellene vil endetidal CO_2 til dels underestimere den "ekte" CO_2 verdi, noe som kan medføre hypoventilasjon, hyperkapni og acidose
- NB. Ved samtidig bruk av pulsoksymeter kan man med en formel korrigere for noe av dette og dermed få mer reelle verdier.
- Konnektor på tuben kan medføre "kinking"
- Hos små premature vil lave tidalvolum medføre en stor feilkilde og gjøre $EtCO_2$ måling upålitelig.

Transcutan CO_2 måling: Vi har ikke utstyr for dette i vårt transportkuvøse-oppsett på UNN

19.6 Medikamentliste for transport

C Klingenberg

MEDIKAMENT	DOSERING	KOMMENTAR/UTBLANDING
Penicillin G	50 mg/kg/dose	Gis som støt
Gentamicin (Garamycin®)	6 mg/kg.	Gis over 30 min.
Caffein	20 mg/kg (ladning)	Gis over 15 min
Cefotaksim (Claforan®)	50 mg/kg/dose	Gis som støt
Fenobarbital (Fenemal®)	20(-30) mg/kg	Gis evt. i repriser a 10 mg/kg
Morfin	0,1-0,2 mg/kg/dose	Obs. kortvarig respirasjonsstans
Midazolam (Dormicum®)	0,1-0,15 mg/kg	Sedering. Evt. i tillegg før intubasjon
Vecuronium (Norcuron®)	0,1 mg/kg som bolus. Senere 0,02-0,05 mg/kg	Muskelrelaksans
Dopamin	10 (5-20) mikrogram/kg/min	Dopamin 1 mg/ml. 0,3 ml/kg/time = 5 mikrogram/kg/min 0,6 ml/kg/time = 10 mikrogram/kg/min
Prostaglandin E1 **1 amp.= 500 µg/ml** **(Prostivas®)**	”Høy dose” 50 nanogram/kg/min (1,2 ml/kg/time). ”Lav dose” 10 nanogram/kg/min (0,24 ml/kg/time)	Utblanding: Tilsett 0,25 ml = 125 µg Prostivas til 49,75 ml Glukose 5 %. Denne standard-løsningen inneholder 2500 nanogram PGE1/ml.
Surfactant Curosurf® 80 mg/ml	1,2-2,2 ml/kg	I praksis gi et glass a 1,5 ml til barn < 1500 g og et glass a 3 ml til større nyfødte

20 FØDE- OG BARSEL RUTINER

20.1 TILKALLING/TILSTEDEVÆRELSE AV BARNELEGE/NYFØDTSYKEPLEIER VED FØDSEL .. 370
20.2 FORVENTET PREMATUR FORLØSNING – PRENATAL KONSULTASJON 371
20.3 UNDERSØKELSE AV NYFØDTE PÅ BARSEL ETTER 36 TIMERS ALDER 371
20.4 OVERFLYTTING BARSELHOTELL..... 373
20.5 ERNÆRINGSRUTINER FØDE-BARSEL: BARN MED RISIKO FOR HYPOGLYKEMI 373
20.6 HJEMMEFØDSLER – UNDERSØKELSE AV NYFØDTE..... 375
20.7 OPPFØLGING AV AVVIK/SYKDOM HOS BARN INNLAGT PÅ BARSEL 375
20.8 ANDRE TILSTANDER/TILSTANDER OMTALT I ANDRE AVSNITT 375
20.9 MEDIKAMENTER OG AMMING, HVA SIER RELIS? 376
20.10 BARSELINFORMASJON – HELSE NORD 2017..... 377

20.1 Tilkalling/tilstedeværelse av barnelege/nyfødtsykepleier ved fødsel

C Klingenberg, M Nordhov, M Mørkved, S Skarding

Ved følgende situasjoner/tilstander er det ikke rutinemessig krav at barnelege er tilstede
(Vakthavende barnelege skal ha beskjed på forhånd, slik at vedkommende er forberedt på å komme på kort varsel hvis det viser seg å være nødvendig)
Operative forløsninger på maternell indikasjon, og med antatt friskt barn

- Elektiv sectio
- Vakumekstraksjon og tangforløsning på maternell indiaksjon (sjelden!)

Ved følgende situasjoner/tilstander skal barnelege være tilstede
(Vakthavende barnelege informeres en stund på forhånd og på ny like før forløsning/når gynekolog vasker hender før evt. operasjon)

- Vaginalforløsning av seteleie
- Flerlingfødsel
- Mistanke om asfyksi ut fra obstetrisk overvåking
- Prematuritet < 35 uker
- Sectio, tang eller vacum på føtal indikasjon

Barnelegen skal komme til fødestuen (alternativt operasjonsavd.), se over asfyksibordet og det aktuelle utstyret, og forberede seg på alle måter. Vakthavende spesialsykepleier på Nyfødt Intensiv skal alltid informeres av barnelegen i forkant, og tilkalles ved behov. Hvis mulig orienteres barnelegen av obstetriker/jordmor om barnet som ventes.

Ved akutt fødsel av uventet sykt/asfyktisk eller svært prematurt barn skal jordmor på Fødeavdeling trykke på alarmknappen "Asfyksi fødestue…".
Denne alarmen går til følgende telefoner:

- 98103 Bakvakt nyfødt
- 98104 Primærvakt nyfødt
- 98148 Spesialykepleier Nyfødt Intensiv

Alle disse tre skal umiddelbart komme til den aktuelle fødestuen for raskt å orientere seg om situasjonen og evt. starte stabilisering/resuscitering av barnet.

Ved akutt sectio foreligger to forskjellige hastegrader; 15 min og 30 min.
I begge tilfeller går callingene til samme personell som ved "Asfyksi fødestue".

- Ved akutt sectio - 15 min skal alle som mottar callingen umiddelbart komme til operasjonsstuen.
- Ved akutt sectio - 30 min har man tid til å kontakte fødeavdelingen for informasjon om indikasjon for sectio. Deretter drar minimum assistentlege og spesialsykepleier til operasjonsstuen, mens overlege kan avvente hvis det ikke forventes alvorlig sykt barn

Hvem bemanner vaktcallinger og når?

- 98104: På dagtid er det assistentlege på Nyfødt Intensiv som har denne telefonen. Fra kl. 15 til kl 08 neste morgen er det primærvakt (assistentlege) som har denne callingen.
- 98103: På dagtid (kl. 8-16) er det overlege på Nyfødt Intensiv som har denne telefonen. Fra kl. 16-21 (man-tors), fra kl. 16-20 (fre) og fra kl. 09-15 lør-søn er det generell bakvakt (overlege) som har denne telefonen. Utenom disse tidene er denne telefonen ikke i bruk (hjemmevakt).
- 98148: Vakthavende spesialsykepleier på Nyfødt Intensiv har denne telefonen. Bemannet 24 timer i døgnet.

Hvis assistentlege trenger akutt assistanse på tid av døgnet hvor bakvakt er hjemme:
Ved svært alvorlig situasjon aktiveres alarmen **Hjertestans Barn (35 #).**
Be også om at nyfødtvakt (mobil nr 90103245) tilkalles.

20.2 Forventet prematur forløsning – prenatal konsultasjon

Det er god skikk at pleiepersonell/lege fra Nyfødt Intensiv har en eller flere orienterende samtaler med mor og far i ventetiden. Spesielt dersom mor ligger lenge og barnets prognose / situasjon forandres underveis.

I tilfeller der man forventer fødsel av et ekstremt prematurt barn (< uke 28) eller et barn der det er høy risiko for alvorlig sykdom etter fødsel skal overlege på Nyfødt Intensiv ha samtale med mor (hvis mulig med begge foreldrene). Et kortfattet notat ("Prenatal konsultasjon barnelege") skal i disse tilfellene alltid dikteres/skrives i mors journal (DIPS).

I tilfeller der man forventer fødsel av mer moderat premature barn skal sykepleier fra Nyfødt Intensiv orientere om avdelingen og hva foreldrene kan forvente etter innleggelse.

Dersom det er mulig bør foreldrene også få se kuvøsestua, kuvøse osv. for å gi dem trygghet i forhold til det som skal komme.

Nyfødt Intensiv har en informasjonsbrosjyre beregnet på foreldre som kan forvente å få barnet innlagt ved avdelingen.

20.3 Undersøkelse av nyfødte på barsel etter 36 timers alder

C. Klingenberg, L. Dahl, A. Huurnink

- Disse undersøkelsene utføres av lege fra barneavdelingen på barselavdelingen/barselhotellet en gang daglig fra kl. 11.15 på hverdager og kl. 11.30 i helger.
- I henhold til nye barselretningslinjer gjøres denne undersøkelsen i utgangspunktet først etter 36 timers alder
- Hvis mor ønsker å reise hjem med barnet før det er gått 36 timer, og utenom tidspunkt for vanlig barselundersøkelse, kan vakthavende jordmor tillate det så lenge barnet virker frisk og har normal SpO2 screening resultate. Barnet kommer da tilbake for legeundersøkelse (og nyfødtscreening) en gang etter 48 timers alder.

Vedr. studentundervisning:
Barnelegeundersøkelsen gjennomføres på en stue på barselavdelingen. Dette kan medføre problemer med taushetsplikt hvis man har flere barn/foreldre inne samtidig. Imidlertid er det ofte hensiktsmessig å la medisinstudenter, som er med på undervisning, få godt tid til å undersøke et barn alene. Følgende kan da gjøre:
Medisinstudent undersøker barnet på ledig undersøkelsesbenk. I mellomtiden kan barnelegen undersøke 1-2 andre barn. Gjennomgang av barnet som medisinstudenten har undersøkt gjøres når studenten er ferdig. Hvis det er sensitive opplysninger som skal formidles til foreldre (informasjon om ev. positive funn eller sykdom) skal andre foreldre ikke være tilstede.

Generell undersøkelse av barnet etter følgende veiledende mal:

Forberedelse:
Presumptivt friske barn, sjekk evt. i Partus om det er noe spesielt. Hos alle kvinner som kommer fra land utenfor Vest-Europa sjekkes at det er tatt hepatitt B prøve i svangerskapet.

Foreligger det noen bekymringer (pleiepersonell/foreldre)?

Sprit hendene mellom hvert barn som undersøkes.

Generelt:	Tonus, spontan aktivitet, reflekser, farge, pustemønster, dysmatur/prematur hud, urin, avføring.
Obs:	Gulsott, cyanose, hypotoni, sitringer, pressende/klynkende /anstrengt respirasjon? Inndragninger? Kvalme? Virker ungen fornøyd, eller irritabel?

Når en fortsetter med undersøkelsen etter den generelle observasjonen:
Begynn med å lytte på hjerte/lunger (når barnet ligger rolig - bruk evt foreldrenes finger som smukk)

Hjerte:	1. og 2. tone hørbar? Frekvens? Bilyd? Lytt også på ryggen
Lungene:	Normal resp. lyd på begge lungene, symmetriske thoraxbevegelser, ubesværet normal respirasjonsfrekvens? Undersøkelse de første timer etter fødselen, kan det være en del slimlyder. De har ingen betydning når ungen har det bra, puster godt og er frisk.

Deretter fortsetter en fra «topp til tå», men benytt muligheten til å improvisere når det er nyttig.

Hode:	Form, størrelse (hodeomkrets tas direkte etter fødselen), fontaneller, ansiktsform og evt. spesielle tegn (Downs syndrom, Føtalt alkoholsyndrom, etc?)
Øyne:	Rød refleks. Infeksjoner? Konjunktival blødning er vanlig- ingen behandling.
Ørene:	Form, brusk (modenhetsgrad)
Nese:	God åpning på begge sider, rett stilling eller tegn på septumdeviasjon (ØNH)?
Hud :	Fødselsmerker, hematomer, infeksjoner, hudforandringer (petekkier kan oppstå, spes. når ungen har stått over en ri etter at hodet ble forløst.)
Munn:	Ganespalte, leppespalte?
Hals:	Se/kjenn etter hevelser, fistler, cyster.
Kragebein:	Kjenn om det er tegn på brudd: hevelse?
Overekstr.:	Normale reflekser, symmetrisk bevegelighet, spontan aktivitet Se og kjenn på neglene: modenhetsgrad, Hudfurer i hendene (det nytter oftest ikke å prøve å åpne hendene, for da klyper ungen hånden sammen som en refleks). Antall fingre, vedheng?
Thorax:	Form, symmetri, kjenn evt. på brystvortene (modenhetsgrad).
Abdomen:	Form, utspilt ? Navlen. Undersøk på lever- og miltforstørrelse (det kan være lettere å undersøke magen når en løfter begge ben med en hånd og få bekkenet litt fra underlaget). Nyrene: Rectusmuskulatur ofte så pass myk og ungen har spist så lite at du klarer å undersøke nyrelosjene bra. Lyskepuls tilstede?
Genitalia:	Jenter: normale genitalia? Slim og evt litt blod er normalt! Gutter: hypospadi? Scrotum: Testikler nede i scrotum? Hydrocele? (lommelykt)
Anus:	Har ungen hatt bek? Er det normal analåpning?
Underekstr.:	Stilling, symmetri, ekstra tåanlegg?
Føttene:	Normal stilling, både i hælen, og forfot – kan foten uten besvær settes i normal stilling eller er det motstand? **Obs: ta kontakt med ortopedisk avd. samme dag hvis mistanke om klumpfot.**
Ryggen:	Lettest å undersøke når du løfter ungen opp og holder ungen på en hånd/eller legger på magen: Tonus, reflekser, symmetri, normal ryggrad (obs: okkult spina bifida- kan ha økt behåring). Mongolflekk vanlig hos barn med asiatiske foreldre eller mørk hud.
Hoftene:	Barlow/Ortolani-test. Dersom tvil- få en mer erfaren kollega til å kontrollere funnet ditt, evt bestill UL hofter.

Fyll inn relevante funn i Partus. Data fra Partus går som melding til medisinsk fødselsregister:

20.4 Overflytting barselhotell

L Thomassen, C Klingenberg

KRITERIER FOR DE SOM IKKE KAN BO PÅ BARSELHOTELLET:

- Påvist GBS i urin dette svangerskapet eller tidligere født et barn med GBS sykdom og der det ikke er gitt minst to doser intrapartum antibiotika.
- Påvist GBS skjede/endetarm i siste trimester (og ikke fått minst to doser intrapartum antibiotika)
- Påvist blodtypeantistoff hos mor, eller tidligere søsken med behov for utskiftningstransfusjon
- Alvorlige misdannelser
- Barn som ikke har ammet

Må vurderes individuelt

- Forløsning ved vakuum eller tang; hvis barnet skal overflyttes skal hodet til barnet insoiseres nøtye først med tanke på sjeldne, men potensielt alvorlige hodebunnsblødninger.
- Ikke tilfredsstillende amming
- Barn som er observert 1. levedøgn på barsel for ulike tilstander.
- Vurderes i samråd med barnelege

20.5 Ernæringsrutiner Føde-barsel: Barn med risiko for hypoglykemi

Utarbeidet i samarbeid mellom Nyfødt Intensiv og Føde-Barselavdelingen, august 2012
Revidert 2015 i henhold til Nasjonal faglig retningslinje for barselomsorgen, Hdir 2014

Generelt er hovedprinsippet at alle barn legges tidlig til brystet og at mor ammer hyppig.
Første måltid (amming) innen en time etter fødsel, etter mest mulig uforstyrret hudkontakt og varme hos mor. Senere amming/måltider etter barnets signaler og gjeldende prosedyre. Det skal ikke gå enger enn 3 timers intervall mellom måltider, heller ikke om natten hos "risikobarn" (se under). Barnet kan varsomt vekkes og stimuleres, men bør ha mye ro og nærkontakt hos mor.

- Alle "risikobarn" nettoveies daglig til de har jevn vektoppgang
- Barnelegetilsyn gjøres 1. levedøgn hvis hypoglykemi, men hvis barnet er frisk, har normalt blodsukker og holder temperaturen kan det ellers tilses som vanlig på barsel ved 48 timers alder
- Mor må få muntlig og skriftlig informasjon (hefte) om at barnet trenger ekstra oppfølging i forhold til ernæring og varme (skal dokumenteres at det er gitt)

Barn med økt risiko for hypoglykemi og/eller lav vektøkning som skal ha spesiell oppfølging ("Risikobarn"):

- Premature født før uke 37
- SGA (i praksis veksthemmede barn med FV < 2600 g = 10 percentil ved uke 37)
- Dysmature barn: Barn født til termin som er romskinnet, har lite underhudsfett og veier 2600 til 2800 g (NB. det finnes ingen helt gode definisjon på begrepet dysmaturitet)
- Barn av mødre med alle typer diabetes
- Store barn (FV > 4750 g)
- Andre risikobarn, f.eks ved asfyksi og Apgar < 6 ved 5 min/ eller pH < 7,05, BE < -12
- Barn med vekttap > 8–10 %.
- Barn der man er bekymret for mors omsorgsevne.

Oppfølging av barn med økt risiko for hypoglykemi; ernæring

- Premature < 37 uker og SGA-barn er vanligvis umodne slik at amming kan være utfordrende. For å unngå hypoglykemi (og evt. overflytting Nyfødt Intensiv med separasjon mor-barn) **skal det rutinemessig gis tillegg etter amming.** Førstevalg er pumpemelk/bankmelk. Evt. gis vanlig

morsmelkerstatning. Hypoallergen morsmelkerstating/hydrolysat (f.eks Althera®) kan brukes ved massiv allergiopphopning i familien). Barnet skal få mat ½-1 time etter fødsel, og det første døgnet 5-10 ml hver 3. time etter amming. Ved behov økes gradvis matmengden fra 2. dag ut i fra vekt/alder/problemstilling og evt. i henhold til "ernæringskurve". Tilleggsmat gis på kopp eller ved hjelpebryst **etter** at barnet først har ammet hos mor. Foreldrene læres opp i å gjøre dette selv. Om barnet ikke dier må matmengde tilpasses etter "ernæringskurve". Ved utfordringer kan NI tilby å legge ned ernæringssonde – mat kan gis av barselpersonal, evt forelder selv ved opplæring. Tilleggsmating gis minimum første 2-3 dager. Deretter gradvis overgang til full amming ut i fra en totavurdering av barnets vektutvikling, våkenhet og hvor mye barnet tar ved brystet. Disse barna må holdes varme; "Kangaroo care" anbefales.

- Dysmature, store barn og barn født av diabetesmor har også økt risiko for hypoglykemi, men er mer modne og spiser bedre enn de lett premature/små barna. **Det gis derfor ikke rutinemessig tillegg av morsmelkerstatning til disse, kun ved behov/lavt blodsukker.**

Hos store barn og "diabetesbarn" er en relativ hyperinsulinisme den vanligst årsak til at de utvikler hypoglykemi. Hypoglykemi oppstår da det nesten alltid allerede innen første 12 levetimer.
Hos asfyktiske barn kan også hypoglykemi oppstå de første 12-24 levetimer da de har "brukt opp" energireserver. Hos premature og SGA-barn kan tendens til hypoglykemi noen ganger vedvare lenger (24-48 timer), avhengig av matinntak og hvor "underernært" de er.

Oppfølging av barn med økt risiko for hypoglykemi; blodsukkermålinger
I de første 4 levetimer er blodsukkeret normalt på det laveste. Verdier ned til 1,4 mmol/l fra 0-4 timers alder kan aksepteres, se under. Hos alle risikobarn skal første blodsukker måles 30-60 min etter første måltid, dvs. senest 2 timer etter fødsel.
1. Blodsukker < 1,4 mmol/l: Innlegges Nyfødt Intensiv (NI)
2. Blodsukker 1,4-1,9 mmol/l: Gi ekstra måltid (5-15 ml; mest hos de største) på kopp/hjelpebryst. Kontroll blodsukker senest 1-2 timer etter dette måltidet (rundt 3-4 timers alder), følg da prosedyren for "etter 4 timers alder". Obs også temperatur.

Etter 4 timers alder bør blodsukker være > 2,0 mmol/l
- Hos premature og SGA-barn måles blodsukker til sammen x 3-4 første levedøgn. Hvis blodsukkeret er stabilt > 2,0 mmol/L (> 2,6 mmol/ etter 1. levedøgn) avsluttes blodsukker-kontroller. Blodsukkeret tas også ved hypoglykemisymptomer eller stort vekttap/lite matinntak. Temperatur måles x 3 første levedøgn hos premature og SGA barn. Om barnet har tempr < 36,8 ^{0} anbefales varmetiltak. Ved hypotermi (< 36,0 ^{0} C) tas et blodsukker som ø-hjelp.
- Hos dysmature barn, barn av mødre med diabetes og store barn er **to blodsukkekontroller** med normale verdier (> 2,0 mmol/l) etter 4 t alder tilstrekkelig når/hvis de ellers ammer godt.

Ved lavt blodsukker (≤ 2,0 mmol/l) etter 4 t alder; meld fra til barnelege med en gang
1. Dersom barnet er friskt/asymptomatisk, kan die og blodsukkeret er 1,6-2,0 mmol/l legges barnet til brystet som første tiltak. Gi i tillegg et ekstra måltid med morsmelkerstatning (5-15 ml; mest hos de største) på kopp/hjelpebryst etter amming. Kontroll blodsukker senest 1-2 timer etter dette måltidet. Hvis nytt blodsukker fortsatt < 2,0 mmol/l legges barnet inn på NI.
2. Hvis hypoglykemisymptomer og ved blodsukker < 1,6 mmol/l legges barnet direkte inn på NI.

Hos barn med økt risiko for hypoglykemi **tilstrebes blodsukker > 2,6 mmol/l** ved å øke matmengden. Enkelte verdier på 2,0-2,6 mmol/l kan aksepteres hvis barnet virker friskt/ asymptomatisk.

Barnelege kontaktes uansett ved følgende symptomer hos barna
1. Rask respirasjon (> 60 ganger pr. minutt)
2. Cyanose (dårlig hudfarge, blålig/blek)
3. Uvanlig mye sitring (små fine skjelvebevegelser)
4. Gulping, dårlig spising, slapp muskulatur
5. Dersom man er «utrygg» på at noe er «galt» med barnet

Ved dårlig vektoppgang/vekttap > 8-10 %
Iverksett "økedager". Barnet legges hyppig til brystet.
Barnet legges til brystet med høyst 2 timers intervall (3 timer om natten) for å stimulere til økt melkeproduksjon. Det foretas daglig nettoveiing. Ammestilling samt sugetak og -effektivitet vurderes nøye. **Sammen med mor legges det en konkret, journalført plan.**
Dersom barnet fortsetter å gå ned i vekt tross disse tiltakene, vurderes bruk av bankmelk eller eventuelt morsmelkerstatning. Små, tynne, slappe barn tåler lite vekttap, og tillegg gis liberalt.

Referanser:

- **Kap 6 og kap. 15. Nytt liv og trygg barseltid for familien - Nasjonal faglig retningslinje for barselomsorgen. Helsedirektoratet 2014. IS-2057**

20.6 Hjemmefødsler – undersøkelse av nyfødte

Klinisk undersøkelse av nyfødte:

Sted for undersøkelse:
- Vanligvis Barselpoliklinikken etter avtale.

Undersøkelsen:
- Vanlig klinisk undersøkelse og registrering i Partus
- Det taes også Nyfødtscreening og evt. bilirubin ved behov.

20.7 Oppfølging av avvik/sykdom hos barn innlagt på Barsel

Hos en del barn vil det i svangerskapet eller i barseltiden oppdages patologi som vil kreve oppfølging, men ikke umiddelbar innleggelse eller poliklinisk behandling ved Nyfødt Intensiv.

Det er viktig at det i barseltiden skrives journal/notat på slike pasienter.
Barnelegen som oppdager tilstanden på føden/barsel er ansvarlig for å diktere notat.
Det er oftest mest praktisk at dikteringen skjer etter at utredninger er utført.

Evt. henvisning/tilsynsanmodning direkte til ortoped, plastikkirurg, nevrokirurg eller andre, for videre behandling. Henvisningen skrives/dikteres av undersøkende lege.
Informer ansvarlig overlege på Nyfødt Intensiv.

20.8 Andre tilstander/tilstander omtalt i andre avsnitt

Kap. 17: Ortopedi, plastisk kirurgi og hud: Hofteleddsdysplasi, Fotdeformiteter, Clavicula fraktur, Humerus fraktur, Plexus brachialis skade, Leppe-gane spalte, Syndaktylier, Polydaktylier
Kap. 4: Infeksjoner: Hepatitt B, Hepatitt C, HIV, Rutiner for BCG og hepatitt B vaksinasjon, Konjunktivitt, vannkopper
Kap. 6: Hjerte og sirkulasjon: Bilyd oppdaget på barsel
Kap. 12. Nefrologi og urologi: Prenatalt påvist utvidet nyrebekken, Hypospadi
Kap. 9. Nevrologi: Kramper, floppy infant etc.

Andre tilstander

Tannutbrudd forekommer hos noen nyfødte (natal tooth). Oftest er tannen løs og bør da fjernes pga en risiko for aspirasjon.
Stramt tungebånd trenger vanligvis ikke noen behandling, men ved store ammeproblemer kan man evt. klippe båndet. Det finnes en skarp liten saks på barsel som kan brukes. Barnet roes ned med sukkervann i forkant. Vær stø på hånden!
Sacrococcygeale pits.
Svært vanlig med noe innsøkk i rima internates. Isolert pit i øvre del av rima internates er godartet, men sjekk kort nevrologisk status.
Ved større forandringer diskuter med overlege. DD spinal dysrafisme, se kap.9.7
Preaurikulære tags (= utvekst) eller pits (= lite innsøkk)
Hos ca 5/1000 nyfødte, oftes unilateralt. Ikke arvelig.
Lett økt risko for hørseltap (obs screening)
Assosiserte misdannelser i nyre/urinveier er sjelden. Ikke behov for rutinemessig ultralyd.
Skjev nese
Kan skyldes septumluksasjon (spetum luksert ut på siden av vomer). Bør reponeres innen få dager, henvis til ØNH.

20.9 Medikamenter og amming, hva sier RELIS?

Generelt:

Mengden legemiddel et barn får i seg gjennom morsmelken oppgis ofte som maternal vektjustert dose, eller % relativ infant dose (RID). Dette beregnes slik:

RID (%) = (barnets dose via melk per kg / maternal dose per kg) x 100

Beregning av RID forutsetter at konsentrasjonen av legemiddel i melken er kjent. Denne typen data mangler for veldig mange legemidler, men er kjent for noen. Den totale mengden legemiddel barnet får i seg tar utgangspunkt i et inntak på 150 ml melk per kg kroppsvekt. Ved RID > 10 % anses det generelt å være en reell risiko for farmakologisk påvirkning av barnet. Når barnet er født prematurt eller sykt eller legemidlet er toksisk bør grensen settes lavere (1).

Det er svært få legemidler som er kontraindisert ved amming, men i mange preparatomtaler (Felleskatalogen) frarådes behandling av ammende på et "føre-var"-grunnlag fordi verken overgang i morsmelk eller effekter på diebarnet er tilstrekkelig studert. Fordelene ved å amme anses generelt som store, og det er derfor sjelden grunn til å fraråde amming selv om mor behandles med legemidler.

Hvis man er i tvil om mor kan amme når hun bruker medikamenter slås det oppi relevante lærebøker eller man tar kontakt med RELIS.
https://relis.no/sok/#?filterQueries=categoryNames:GRAVIDITET&sortByDate=false&currentPage=0

Mødrene kan selv også undersøke dette på «Trygg mammamedisin»
https://www.tryggmammamedisin.no/

20.10 Barselinformasjon – Helse Nord 2017

Denne brosjyren, utarbeidet fra Barneavdelingen i Hammerfest, Tromsø og Bodø, distribueres til nybakte foreldre på fødeavdelinger i Helse Nord,

Noen viktige ting om barnet etter hjemreisen

Etter hjemreisen fra barselavdelingen/fødestuen kan enkelte sjeldne tilstander oppstå med barnet ditt. Hensikten med dette skrivet er å informere om noen tilstander der det er viktig at foreldrene raskt tar kontakt med helsevesenet.

Helt generelt bør man alltid ta kontakt hvis barnet er:

- påfallende slapp
- ikke tar til seg mat over lang tid
- puster veldig fort
- har påfallende endret hudfarge (blek, gul, blålig)
- viser en utrøstelig adferd

Gulsott i første leveuke
Omtrent halvparten av alle barn blir gule i huden 2–3 dager etter fødselen. Deretter avtar vanligvis gulfargen frem mot én ukes alder. Gulsott hos nyfødte er vanligvis ufarlig, men det er noen tilfeller der gulsott kan bli skadelig og trenger behandling. Hvis du reiser tidlig hjem fra barselavdelingen/fødestuen kan imidlertid behandlingskrevende gulsott oppstå de første dagene etter hjemkomst. Hvis gulfargen blir uttalt, eller ledsages av at barnet er vanskelig å vekke, veldig urolig eller ikke tar brystet (flasken) godt, må dere umiddelbart ta direkte kontakt med den barselavdelingen/fødestuen der barnet ble født. Barnet bør trolig komme for å bli grundig undersøkt.

Langvarig gulsott
Dersom barnet fortsatt har gulsott ved 2–3 ukers alder må det undersøkes nærmere. Kontakt helsestasjon/fastlege.

For helsestasjon/fastlege: Aktuelle prøver ved langvarig gulsott er hemoglobin, total og konjugert bilirubin, GT og ALAT. Dersom konjugert bilirubin overstiger 25 µmol/l må nærmeste barneavdeling kontaktes! Hvis avføringen er avfarget/lys og urinen mørk kan det skyldes en svikt i utskillelse av galle til tarmen. Barnet skal da henvises umiddelbart til nærmeste barneavdeling.

Vekttap
Barnet faller normalt litt i vekt (inntil 10 %) de første levedagene, men øker oftest i vekt igjen fra fjerde dag etter fødselen. Hvis barnet virker usedvanlig glupskt ved brystet, eller blir trett og passivt anbefaler vi at helsestasjonen/lege kontaktes for vurdering. Vanligvis skyldes dette at barnet får for lite melk, men andre årsaker bør også utelukkes.

Manglende barnebek
Mekonium (barnebek) er svart avføring som dannes under fostertiden. De aller fleste nyfødte har mekoniumavgang første, eller ev. andre levedøgn. Dette registreres på barselavdelingen/fødestuen. Dersom du reiser hjem med barnet før mekonium er kommet, må du ta kontakt med barselavdelingen/fødestuen hvis mekonium ikke er kommet innen barnet er to døgn gammel.

Hjertefeil
Hjertefeil forekommer hos ca. 1 % av alle nyfødte, og oppdages ofte av barnelegen ved rutineundersøkelsen før hjemreise eller hvis barnet har lav oksygenmetning ved screening første levedøgn. I sjeldne tilfeller kan alvorlige feil foreligge selv om barnet ikke har symptomer på dette under barseloppholdet. Barnet kan i slike tilfeller utvikle symptomer etter noen dager eller uker med blek/gusten/blålig hudfarge, slapphet, svetting under måltidene, rask pust og dårlig vektøkning. Ta kontakt med helsestasjon/lege for å få barnet undersøkt.

Sovestilling – krybbedød

La barnet sove i ryggleie!

Bruk en myk pute under hodet. Det forhindrer avflating av bakhodet. Unngå mageleie eller sideleie når barnet sover. Ryggleie reduserer risikoen for plutselig uventet spedbarnsdød (krybbedød).

Andre viktige råd for å forebygge krybbedød er at barnet ikke utsettes for tobakksrøyk, unngå at barnet blir for varmt, og unngå at det ligger for trangt nedpakket i vogn, bag eller seng (barnet må kunne røre seg fritt).

Nyfødtscreening
Omtrent 48–60 timer etter fødselen anbefaler vi at det blir tatt en blodprøve fra hælen til barnet. Denne blodprøven tas for å utelukke over 20 sjeldne men alvorlige medfødte sykdommer, som kan behandles hvis de oppdages tidlig.

Ta gjerne opp andre spørsmål dere har når dere kommer for å ta denne prøven!

21 DIVERSE GENERELLE RUTINER

21.1 OPPLÆRING LEGER UNDER SPESIALISTUTDANNELSE INNEN PEDIATRI 379
21.2 FERDIGHET- OG SAMHANDLINGSTRENING 382
21.3 OPERASJONER PÅ SYKE NYFØDTE 383
21.4 SJEKKLISTE FØR UTSKRIVING FRA NYFØDT INTENSIV 386
21.5 OPPFØLGING AV PREMATURE/NYFØDTE MED RISIKO FOR SENERE SKADER 387
21.6 INFORMASJON TIL FORELDRE - ALVORLIG TILSTAND HOS NYFØDT 389
21.7 ETISKE PRINSIPPER OG VURDERING RUNDT LIVSFORLENGENDE BEHANDLING 389
21.8 NEONATAL ETIKETTE 390
21.9 REGLER FOR HJEMREISE MED APNEALARM 392
21.10 FARSKAP 393
21.11 FORELDRERETTIGHETER 394
21.12 RETNINGSLINJER FOR AVVIKSMELDINGER VED DØDSFALL ELLER ALVORLIG SKADE HOS NYFØDTE 397
21.13 INFUSJONSLISTE - NYFØDT INTENSIV UNN 399

21.1 Opplæring leger under spesialistutdannelse innen pediatri

C Klingenberg, PI Kaaresen

Introduksjonsprogram 2 første uker på Nyfødt Intensiv

De første 2 ukene ved Barneavdelingen UNN, skal LIS være på Nyfødt Intensiv.
Denne perioden benyttes til å bli kjent med den daglige rutine, bli kjent med personalet, se u.s. av premature i kuvøse, bli kjent med respiratorinnstillinger og CPAP, samt sette venekanyle. Dette er ment som forberedelse til vaktarbeid.
Han/hun får utdelt målbeskrivelsen for neonatologi. Gjennomføringen av det opplæringsprogrammet som der er skissert forutsettes å skje senere i en periode hvor LIS har sitt daglige virke på Nyfødt Intensiv over en periode på ca. 6-12 mndr.
I tillegg vil vaktarbeid være en viktig læresituasjon.

Program første 2 uker:
En overlege/erfaren LIS (navn.....…….....)
og en kontaktsykepleier (navn.....…….)
er ansvarlig for oppfølgingen de 2 første ukene.

Program:
Følge previsitt og visitt daglig.
Delta på barselvisitt daglig.
Ledig tid skal brukes til å gjennomgå følgende punkter (kryss av og signer).

- Observasjon av premature. (Følge erfaren sykepleier ved kuvøsen. Vektlegge pleie, temperaturregulering, ernæring og observasjonsrutiner)
- Praktisk trening på resuscitering av nyfødte
- Innføring i respiratorbehandling (lege)
- Respirator-"knottologi" (sykepleier)
- Bli kjent med asfyksibord (nyfødt intensiv/føden/operasjonsstua)
- Øve venfloninnlegging
- Kort innføring om ikterus
- Kort innføring om transfusjoner
- Kort innføring i sepsisbehandling
- Ta minst 2 egne journaler (Neonatalprogrammet, DIPS)
- Bli kjent med bestilling av prøver (skjemaer/elektronisk)

Målbeskrivelse for neonatologi, Barneavdelingen, UNN

Utdannelsen i neonatologi skal gi ass.legen kunnskap og ferdigheter til å:

- gjennomføre klinisk undersøkelse av friske og syke nyfødte barn
- vurdere normale og patologiske kliniske funn, planlegge og iverksette utredning og/eller henvisning ved påviste eller mistenkte sykdomstilstander.
- gjennomføre adekvat overvåkning og behandling ved vanlige sykdomstilstander, inkludert intensivbehandling av syke nyfødte og premature barn.
- kjenne til og kunne informere om forventet forløp, spesifikke problemer og prognose ved prematuritet og de vanlige sykdomstilstandene hos nyfødte.
- kjenne kompetanse og ansvarsområde, og lære samarbeide med andre yrkesgrupper som arbeider ved en føde-, barsel- og neonatalavdeling.
- kjenne til foreldres/pårørendes rettigheter ved sykdom og død hos nyfødt barn.
- kjenne til foreldres og pårørendes normale og patologiske reaksjonsmønstre når de får et sykt eller funksjonshemmet barn, og når de mister barn i nyfødt- eller spedbarnsperioden, og kunne gjennomføre informasjons- og oppfølgingssamtaler.

Tilegnelse av kunnskap:
Det forventes et generellt kunnskapsnivå m.h.t. epidemiologi, patogenese, patofysiologi, patologi og prognose for de forskjellige tilstander som tilsvarer innholdet i pediatriske lærebøker.

Det forventes tilleggskunnskap om intensiv overvåkning og behandling som tilsvarer vanlige håndbøker i intensiv neonatologi. En ramme er angitt i avdelingens metodebok.

Ferdigheter:
Ved avslutning av tjeneste ved barneavd., UNN, er det et mål at ass.legen skal ha følgende ferdigheter i nyfødtmedisin:

1. Klinisk undersøkelse og grunnleggende vurdering:
- effektiv undersøkelsesteknikk for "normale" nyfødte
- bedømme maturitet ad modum Finnstrøm.
- målrettet klinisk undersøkelse av syke nyfødte, deriblant kjenne normalområder for fysiologiske parametre som respirasjon, puls, blodtrykk
- foreta en differensialdiagnostisk vurdering og planlegge utredning og behandling ut fra kliniske funn
- kjenne normalområdet og betydningen av avvik ved vanlige blod, spinalvæske og urinprøver
- kunne bedømme røntgen thorax, røntgen oversikt abdomen og cerebral ultralyd hos nyfødte

2. Bruk av teknisk overvåkningsutstyr:
- kunne kalibrere, applisere, tolke og kjenne til feilkilder og begrensninger, og kjenne normalområder for vanlig overvåkningsutstyr som: $TcpO_2/pCO_2$, pulsoxymeter, EKG/respirasjonsmonitor, apnealarmer, blodtrykksmodul (invasiv), blodtrykksapparat (non-invasiv), oksygenmåler, elektroniske termometre

3. Bruk av teknisk behandlingsutstyr
- Kuvøser- kjennskap til funksjonsprinsipper, hvordan de er koblet, hvordan de rengjøres og hvordan filtre skiftes.
- kjenne prinsipp for fukting og temperaturstyring

Reisekuvøse
- kunne klargjøre reisekuvøse, deriblant koble oksygentilskudd til kuvøse, til bag, samt oksygen og luft til respirator.
- (Gjelder både reisekuvøsen på KK/Fødeavd. og avd.s reisekuvøse for henting av barn ute.)
- kunne beregne varighet av luft- og oksygenkolber ved gitt fylning.

Respirator
- kjenne prinsipp for styring og funksjon av IPPV, IMV, SIMV, A/C, PSV, VG, HFV, NO.
- kunne koble slanger, uttak fra vegg, vann til fukter
- teste funksjon av respirator inkludert trykkbegrensende ventiler, og fukter
- stille inn respirator og modifisere flow, trykk, PEEP, frekvens, inspirasjonstid, oscillering og FiO2 etter klinisk respons, transcutane målinger og syre-baseverdier
- kunne feilsøking ved dysfunksjon av respirator.

CPAP-enheter:
- kunne koble enkle CPAP-enheter og bedømme adekvat flow og adekvat respons ut fra observasjon og auskultasjon av barnet.

Infusjonspumper:
- kunne koble slangesett og anvende sprøytepumper og andre infusjonspumper.
- kunne blande vanlige løsninger (elektrolytt, aminosyrer, medikamentinfusjoner

Lysbehandlingsenheter:
- kjenne funksjon, indikasjon, forsiktighetsregler og kontraindikasjoner ved bruk.

4. Behandlingsrutiner:

Kuvøsebehandling:
- kjenne termonøytral sone og ut fra klinikk og temperaturmålinger bedømme om barnet er i termonøytral sone
- kunne anvende servo- og manuell styring
- bedømme indikasjon for og kunne gi økt fuktighet i kuvøsen
- indikasjon for bruk og seponering av kuvøse

Respirator - og CPAP-behandling:
- kunne indikasjon for start og seponering av respirator og CPAP-behandling ut fra klinikk, transcutane målinger og syre-baseverdier
- kunne styre behandling ut fra klinikk og blod- og transcutane analyser
- kunne teoretiske grunnlag for å velge forskjellige innstillinger
- kunne symptomer og beherske tiltak ved komplikasjoner som feilplassert tube, tett tube, pneumothorax og dysfunksjon av respirator
- kunne rutiner for indikasjon og praktisk utførelse av suging og drypping i endotrachealtube
- kunne velge rett temperatur på fukter

Væskebehandling og ernæring:
- kjenne normalt væske- og elektrolyttbehov ved forskjellig gestasjonsalder, postnatal alder og forskjellige tilstander.
- kunne ordinere væskemengde og sammensetning ut fra klinikk og laboratorieprøver
- kunne indikasjon og kontraindikasjon for total parenteral ernæring, og kunne rekvirere og styre slik behandling
- kjenne kalori- og proteinbehov ved peroral ernæring for forskjellige pasientgrupper
- kunne indikasjon for og former for tilskudd til peroral ernæring (protein, kalorier, vitaminer, mineraler) og overvåkning av vekstparametre og biokjemiske parametre.
- beherske sondeernæring og gastrisk infusjon, kjenne indikasjon, kontraindikasjon og forsiktighetsregler ved opptrapping, deriblant rutiner for aspirering.

5. Prosedyrer

Etablere intravenøs infusjon:
- kunne anvende veneflon, navlevenekateter, og kjenne indikasjon for å avbryte infusjon (infiltrasjon, tette katetre)
- kjenne til utstyr og metode for andre sentrale venekatetre og i alle fall observert innleggelse av slike

Utskiftningstransfusjon:
- ved erytroblastose/annen icterus: Sjelden i dag, bør ha teoretisk kunnskap
- ved polycytemi: skal kunne indikasjon og utføre beregning av nødvendig volum

Arteriekatater:
- bør ha observert og forsøkt navle-arteriekateterisering
- skal ha observert og forsøkt kanylering av perifere arterier og kjenne kontraindikasjoner og forsiktighetsregler
- kunne stell og anvendelse (rutiner for blodprøvetaking og trykkmåling) ved arteriekateter

Intubering:
- først forsøke intubering av stabilt barn under nøye veiledning
- deretter flere ganger gjennomføre intubering av relativt stabile barn som trenger tube
- i løpet av utdannelsen bør ass.legen ha intubert flere barn, de første under veiledning inntil han/hun føler seg trygg
- kunne rutiner for å sjekke riktig posisjon, plastring og kontroll
- kjenne prosedyrene ved seponering av tube

Resuscitering:
- kunne doseringer for medikamenter på resusciteringsskjema
- kunne demonstrere hjertekompresjon, bag-maske ventilasjon og anvendelse av svelgtube på dukke

Spinalpunksjon:
- observere holderutiner og punksjon
- utføre spinalpunksjon på nyfødte

Blærepunksjon - blærekateterisering:
- observere og utføre flere blærepunksjoner
- samme for kateterisering

21.2 Ferdighet- og samhandlingstrening

M. Nordhov

Ferdighetstrening er en viktig del av Barne- og ungdomsavdelingens kvalitetssikring. Treningen er tverrfaglig og obligatorisk for alle som deltar i vakt. Den skal gjennomføres ca to ganger pr. mnd og varierer mellom ren ferdighetstrening (for eksempel håndtere luftvei) eller scenariotrening med fokus på medisinsk behandling, rollefordeling og kommunikasjon.

Hver enkelt deltager på denne treningen skal passe på at det blir registret at treningen er gjennomgått.

21.3 Operasjoner på syke nyfødte

C Klingenberg, HE Nilssen, Kaaresen PI

Personalet ved anestesiavdelingen, kirurgiske avdelinger og operasjonsavdelingen har et relativt lite volum av små nyfødte. Nyfødt Intensiv (NI) sitt personale må derfor i noe større grad enn det som ellers er vanlig engasjere seg både pre-, per- og postoperativt. Vurdering av operasjonsindikasjon og preoperativ vurdering gjøres i fellesskap av barnelege, anestesilege og kirurg.

Hvor skal barnet opereres?
Hvis barmet er transportabel vil det bli overflyttet til Trondheim/Oslo for nyfødtkirurgiske inngrep. Hos barn som ikke er transportable har vi etablert gode rutiner for at operasjoner kan gjennomføres på NI. Det har fungert godt samarbeidsmessig/teknisk. Før slike operasjoner skal barnelege og kirurg/anestesilege alltid diskutere valg av sted for operasjon og komme til enighet om dette. Det er klare fordeler ved å unngå transport av kritisk syke nyfødte og dette taler ofte i favør av å operere barnet på NI. Se eller prosedyre i kursiv under.

Laserbehandling for ROP gjøres rutinemessig på NI, uten behov for assistanse av anestesiavdelingen. Vi bruker da på rom 556 pga behov for mørklegging.

Operative inngrep på høyrisikopasienter ved nyfødt intensiv – perioperativ prosedyre
Denne prosedyren gjelder for planlagte og øhj operasjoner på høyrisikopasienter som for eksempel ekstremt premature, pasienter med alvorlig BPD. Indikasjonen for det operative inngrepet, risikovurdering og informasjon til pårørende skal alltid dokumenteres i journal. Overlege på NI har ansvar for dette.

I den grad det er mulig utfra kirurgiske vurderinger utføres inngrepet på NI, se over.
Dette er etablert praksis i dag for duktus-lukkinger og laparatomier.

Ved planlagte inngrep innkaller ansvarlig overlege på NI til et møte mellom anestesilege, kirurg, nyfødtmedisiner og neonatalsykepleier for å gjennomgå pasienten og planlegge inngrepet og narkosen. Dette skal skje senest dagen før ved planlagte inngrep eller så raskt som mulig i øhj situasjoner. Det må være kontinuitet av personell i forhold til planlegging og gjennomføring av inngrepet og narkosen. Ved bruk av Dräger respirator skal alltid kompetent neonatolog være tilstede under hele operasjonen og har ansvar for ventilasjonen. Ellers avtales dette konkret i hvert enkelt tilfelle.

Foreldrene informeres fortrinnsvis av neonatolog, anestesilege og operatør i fellesskap.

Ved inngrep som utføres på operasjonsstuen har NI ansvaret for transport av pasienten til og fra operasjonsavdelingen. Pasienten transporteres av neonatalsykepleier(e) og neonatolog. Neonatalsykepleier skal være tilstede under hele operasjonen. Dersom neonatolog ikke er tilstede under hele inngrepet skal han tilkalles (telefon 98103) ved uforutsette problemer. Neonatolog tilkalles alltid minimum 15 minutter før planlagt avslutning av inngrepet og har sammen med neonatalsykepleier ansvaret for transport av pasienten tilbake til NI.

NI har i samarbeid med kirurg ansvaret for den postoperative behandlingen av pasienten på NI.
Gjeldende fra Mars 2011, ligger også i DocMap

Preoperative blodprøver (vurder noe etter behov)
Hb, hvite, tr.cyt, Na, K, SBS, glukose, albumin, blodgruppe og forlik. Forlik er gyldig i 3 mnd.

Faste før narkose (Jfr. UpToDate)
- Klare væsker (vann): 2 timer
- Morsmelk og morsmelkerstatning: 4 timer

Når barnet har startet faste skal det i forkant være lagt inn venflon og det startes et vedlikeholdsdrypp med glukoseinfusjon med elektrolytter.

Preoperative undersøkelser og forberedelser
- Rtg. thorax, BT, temperatur, pulsoxymetri, blodgasser etc.. I denne pasientgruppen vil ofte de fleste adekvate u.s. være gjort som ledd i overvåkning og behandling av sykdom før operativt inngrep er aktuelt.
- Pasienten må være i rimelig væskebalanse og ikke være hypoterm.
- Ventrikkelsonde legges ned.
- Det sikres gode (2) intravenøse veier. En av disse bør ikke ha filter slik at den kan brukes akutt til blodprodukter ved behov.
- Hvis mulig også arteriekran.
- Kateter til urinblæren overveies.
- Det bestilles blod og forlik. (ved blødningsfare: SAGM + evt. ferskt frosset plasma)

Ved operasjoner som gjøres på NI er det viktig at følgende klargjøres
- Vurder hensiktsmessig flytting/plassering av andre barn.
- Rydd bort overflødig utstyr og ring inn vask av gulv.
- Sjekk overvåkningsutstyr og fyll opp forbruksmateriell.
- Bytt til ny kuvøse med varmemadrass (oppstart ca 38 grader). Bruk minst mulig tøy mellom barnet og madrassen.
- Følg temp til barnet kontinuerlig med rektalmåler.
- Avklar roller for å sikre godt tverrfaglig samarbeid.
- Husk plakat på døren som viser at det er stengt.

Hvis barnet skal opereres på operasjonsstua tas følgende utstyr med
NB! UTSTYRET MÅ TESTES PÅ FORHÅND.
1. Spebarnstetoskop
2. Laryngoskop
3. Trakealtuber i riktig str.
4. Bag med maske som passer barnet. Prøves på forhånd.
5. Temperaturmåler for rectaltemperatur.
6. BT-apparat med mansjett i riktig str. (invasiv eller non-invasivt utstyr)
7. Transcutanmåler for $tcpO_2$ og $tcpCO_2$.
8. Pulsoksymeter.
9. Respirator (innstilles på forhånd)

Overflytning til operasjonsavd.
Barnet fraktes i mottaksbord/Giraffekuvøse med transportmodul. Husk at transportmodulen må også settes i strøm. Bruk overvåkning under overflytting.
Dersom barnet ikke er respiratoravhengig før overflyttingen, er det best å vente med intuberingen til man er på operasjonsavd. NB! Ta med tube fra Nyfødt Intensiv.

Før oppstart operasjon: Kontroller alle i.v. tilganger og ventrikkelsonden
Overvåkningsappatur kobles til pas.
(elektrode, BT-mansjett, pulsoxymeter, rektal tempmålere, tc-måler, timediuresemåler)

Viktige forhold under operasjonen
1. Premature blir fort hypoterme i for lav omgivelsestemperatur.
2. Det tilstrebes: Rektaltemperatur 36,5-37 ^{0}C
3. Varmekilde med varm luft i madrass på operasjonsbordet

4. Barnet tildekkes snarest!
5. Væskebalansen ivaretas i samarbeid med anestesilege: 15-20 % av kroppsvekt/døgn tilsvarer 6-8 ml/kg/time. Beregn ca 20 ml/kg/time i tredjeromstap (isotone løsninger/plasma/blod), kan være behov for mer.

Barneavdelingens rolle peroperativt:
1. Vi stiller med lege og erfaren sykepleier.
2. De passer apparaturen, observerer pasienten og assisterer anestesipersonalet. Avklar roller!
3. Dette er et tverrfaglig samarbeid!
4. Om det ikke føres anestesiskjema under operasjone skal nyfødtspl. føre eget akuttskjema.

Postoperativ oppfølging; viktige momenter:
1. Legg barnet tilbake i varm kuvøse
2. Tilbakeflytting til Nyfødt Intensiv. etter samme prinsipp som til operasjonstua.
3. Fortsett intensiv overvåkning og behandling, trapp denne ned så fort som mulig.
4. Vær spesielt oppmerksom på væskebalansen og smertebehandling.

Generelle betraktninger:

Respirasjon:
Små respirasjonsreserver (bløt thorax, svak muskulatur). Ofte postoperativt reversering til mer primitivt pustemønster med periodisk respirasjon og apnetendens opp til 3-4 dager. Fare for snikende respirasjonssvikt første døgn. Vanligvis elektiv respiratorbehandling i minst 12-24 timer etter thorakotomier og store abdominaloperasjoner.

Sirkulasjon:
Hypoperfusjon (blodtap, væsketap, lav cardiac output):
- Perifer vasokonstr. (blekhet, kjølig perifert, takycardi).
- Hypotensjon (sent funn; da gjerne deficit på 30 ml/kg)

Tiltak: Blod, plasma og/eller albumin fortynnet til (40 mg/ml): 10 + evt. 10 ml/kg (eventuelt mer).
Obs. resp.svikt, hypoksi, hypoglykemi!

Termoregulering:
Obs normal rektaltemperatur og varm perifert. Kalde ekstremiteter betyr hypoperfusjon eller utilstrekkelig varmetilskudd selv om rektaltemperatur er tilnærmet normal.

Smerte:
Paracetamol alltid som grunnbehandling, gi ladningsdose preoperativt.
Morfin, fortrinnsvis som kontinuerlig infusjon, ved behov. Se egen prosedyre, kap. 18.1.

Væske:
- Basisbehov som tidligere. Tap i fistler, aspirat og evt. abnorme tap urin/avføring.
  Evt. økt tap/behov etter abdominal kirurgi (ofte 2 ggr basisbehov + proteinbehov).
- Vurdering: Klinisk hydreringsstatus.
- Postoperativt og senere daglig vekt om mulig.
- Urin volum: >= 1 ml/kg/t (0,5 ml/kg/t akseptabelt første par dagene hvis godt sirkulert). Hb, (Hct) - gjerne flere ganger 1. døgn.
- Na, K, SBS, (urinstoff), (albumin), (Ca), (glukose) 1-2 ganger pr 24 timer.
- Rtg thorax postop. og 4-6 timer etter thorakotomier (luft, væske, blod, atelektase).

21.4 Sjekkliste før utskriving fra Nyfødt intensiv

C Klingenberg

UL-caput
- Se rutiner for nevroradiologisk oppfølging (kap. 9.10). Husk å ta UL caput før utskrivelse på alle barn med FV < 1500 g/GA < 32 uker

Øyeundersøkelse
- Alle med gestasjonsalder (GA) < 31 uker skal henvises øyelege ved 4 ukers alder med sikte på første undersøkelse ved 6 ukers alder. Autmatisk påminning i Neonatalprogrammet. All videre oppfølging organiseres av øyelege som tar stilling til når kontroller skal gjøres og har ansvar for at barna undersøkes.
- Før utskrivelse må imidlertid barnelege sjekke at øyelegekontroller er utført på alle barn som skal ha vært undersøkt!

Hørselsundersøkelse (otoakustiske emisjoner = OAE)
- Før utskrivelse må barnelege sjekke at hørseltest er utført. Evt AABR.

Pleiepenger
- Sjekk at foreldrene har fått pleiepengeskjema.

Fysioterapivurdering
- Alle barn med FV < 1500 g og/eller GA < 32 uker
- Alle barn med asfyksi og hypoksisk iskemisk encefalopati
- Andre barn med behov for fysioterapi

Vitaminer og jern
- Til alle barn med FV < 2500 g, ferdig utfylte "resepter"

Adekvat innhold i epikrisen
- Årsak til innleggelse og funn ved innkomst (journalresyme brukes hvis det er godt).
- Angi alltid fødselsvekt, gestasjonsalder og Apgarverdier
- Konsist resyme av sykdomsforløpet og behandlingen i avdelingen (gjerne satt opp etter organsystemer hvis det har vært en langvarig innleggelse).
- Hva slags ernæring ved utskrivelse (fullammende, morsmelkerstatning, sonde)?
- Vitale mål ved utskriving (vekt, lengde, HO) + evt. siste blodprøvesvar(Hb).
- Videre avtaler og oppfølging:
  - Når avtalt kontroll på UNN? Avtal helst dato ved utreise.
  - Anbefaling vedr. kontroller på helsestasjon eller på andre sykehus
  - Anbefaling vedr. vaksiner (skal generelt gis etter kronologisk alder = ukorrigert alder)
  - Medisiner ved utskrivelse
  - Kort om videre prognose
- Husk å se til at alle diagnosekoder og prosedyrekoder er tatt med!
- Husk å klarlegg hvem som skal ha epikrise (fødeavdeling, fastlege, helsestasjon). BUPA skal ha kopi av disse epikrisene for å kunne innkalle til oppfølging ved 2 og 5 år.
- Kontrasigneres av overlege
- Oppfølgingsprogram for premature/nyfødte med risiko for senere "problemer": Se kap. 21.5.

Hvem skal henvises Habiliteringsenheten?

- Barn hvor det forventes multiple problemstillinger og større funksjonshemninger bør tidlig diskuteres i felles møter med hab.enheten. En vil da kunne ta stilling til målrettet oppfølging
- Generelt må barna også følges opp uavhengig av hab.enheten både på barneavdelingen og i det lokale helsevesen.

Adekvate informasjon/råd ved utskrivingssamtalen:

Prognose: Beton at sjansen for normal utvikling er god ved fravær av større hjerneblødninger (grad 3-4) og PVL. Generelt er det likevel en viss økt risiko for utvikling av CP (oftest spastisk diplegi) og andre sekveler ved FV < 1500 gram, selv uten påvist cerebral patologi. Også noe økt risiko for ADHD-lignende adferdsproblemer, men husk at premature barn utgjør kun en liten prosentandel av barn med slike problemer!

Generell informasjon/råd

Premature barn er ofte mer krevende og "kolikkpregete" og mindre "kosete" første året uten at det er patologisk.
Måltider: Oppretthold en regelmessighet inntil man er trygg på at barnet våkner til måltidene og legger godt på seg. Premature: Forsett nattmåltid iallfall til passert 3 kg selv om barnet ikke våkner selv.
Luftveisinfeksjoner: Umulig å unngå, de fleste vil tolerere dette greit. Gi info om at lege bør kontaktes ved tegn på anstrengt respirasjon.

21.5 Oppfølging av premature/nyfødte med risiko for senere skader

Konsensus mellom Nyfødt Intensiv, BUPA, Barnehabiliteringen og barnefysioterapeuter, august 2012. PLANLAGT REVIDERT/OPPDATERT 2017-2018

Dette oppfølgingsprogrammet tar sikte på å oppdage avvik i 1. leveår samt å følge opp over lengre tid med tanke på kognitiv utvikling, adferds- og læringsproblemer. Programmet er blant annet basert på egne erfaringer i forskningsstudien "Tidlig intervensjon" samt nasjonale anbefalinger for oppfølging av for tidlig fødte barn. Det må foretas individuelle tilpasninger innenfor dette kontrollopplegget utfra klinikk og barnets problemer og utvikling. Barn med multiple problemstillinger/større funksjonshemninger vil bli fulgt opp av barnehabiliteringen som har de fleste av undersøkelsene i dette programmet allerede inne i sin oppfølging. Man må unngå dobbeltoppfølging der det ikke er medisinsk behov for det.

Hvem skal følges opp i dette programmet:

- Alle barn med FV < 1500 g og/eller GA < 32 uker
- Alle barn som har blitt hypotermibehandlet for alvorlig asfyksi
- Barn med komplekse/cyanotiske hjertefeil (individuelt utvalg)
- Andre risikobarn på indikasjon (ekstrem veksthemmelse, hjerneblødning, kramper, misdannelser, meningitt osv.). Avgjøres av overlege på Nyfødt om barnet skal følges helt/delvis.

Første måneder etter utskrivelse:

Sykepleier vil ha telefonisk kontakt med de med størst behov.

Ktr. etter korrigert alder 3 måneder.

- Barnelege: Fokus på motorisk utvikling/sekvele samt vekst/ernæring.
- Fysioterapeut: Fokus på motorisk utvikling/sekvele samt rådgivning til foreldre/lokalt helsevesen. Klinisk vurdering og standardisert undersøkelse/tester.

Ktr. etter korrigert alder 6 måneder.

- Fysioterapeut: Fokus på motorisk utvikling/sekvele. Klinisk vurdering og standardisert undersøkelse/tester. Henvises videre til barnelege kun på indikasjon.

Ktr. etter korrigert alder 1 år

- Barnelege: Fokus på psykomotorisk utvikling og vekst.
- Fysioterapeut: Fokus på motorisk utvikling/sekvele. Klinisk vurdering og standardisert undersøkelse/tester.

Ktr. etter korrigert alder 2 år

- Barnelege: Fokus på psykomotorisk utvikling og vekst.
- Fysioterapeut: Fokus på motorisk utvikling/sekvele. Klinisk vurdering og standardisert undersøkelse/tester.
- BUPA: Nevropsykologisk vurdering og adferdsprofil.

Skolestart og evt. utsettelse diskuteres første gang på dette tidspunkt. *Generelt anbefales skolestart utifra det året et prematurt barn skulle vært født (f.eks ved termin i februar 2017, men født prematurt i uke 26 i oktober 2016 anbefaler vi at barnet starter på skole sammen med barn født i 2017).*

Etter kontroll ved korrigert alder 2 år avsluttes rutinemessig oppfølging hos barnelege og fysioterapeut, men ved behov følges barnet videre poliklinisk. De fleste somatiske sykdommer/motoriske avvik som krever videre oppfølging vil på dette stadiet være avdekket. Imidlertid vil vi fortsette rutinemessig oppfølging på BUPA også ved 5 års alder mtp å avdekke avvik i adferd eller kognitiv utvikling.

Ktr. alder 5 år

- BUPA: Nevropsykologisk vurdering og adferdsprofil.

Referanser:

- **Faglige retningslinjer for oppfølging av for tidlig fødte barn. IS-1419. Sos. og Helsedirektoratet 2007.**
- **Nordhov SM, et al. Early intervention improves behavioral outcomes for preterm infants: randomized controlled trial. Pediatrics. 2012;129: e9-e16.**
- **Nordhov SM, et al. Early intervention improves cognitive outcomes for preterm infants: randomized controlled trial. Pediatrics. 2010; 126: e1088-94.**
- **Kaaresen PI, et al. A randomized controlled trial of an early intervention program in low birth weight children: outcome at 2 years. Early Hum Dev. 2008; 84:201-9.**
- **Landsem IP. The power of early interventions in families with preterm born children. Nurs Child Young People. 2016; 28:52**
- **Landsem IP, et al. Early intervention influences positively quality of life as reported by prematurely born children at age nine and their parents; a randomized clinical. Health Qual Life Outcomes. 2015; 13:25**

21.6 Informasjon til foreldre - alvorlig tilstand hos nyfødt

Basert på Metodebok Haukeland sykehus

- Informasjon må skje så snart berettiget mistanke om alvorlig tilstand foreligger og av den fagperson som naturlig er den første. Husk at informasjon om mistanker som ikke bekreftes kan forstyrre mor-barn forholdet. OBS. Etter narkose oppfatter mor lite eller ingen ting!
- Begge foreldre bør helst være tilstede, eventuelt foreløpig informasjon til mor.
- Håndhils. Gi inntrykk av tid. Sett deg.
- Gi utvetydig informasjon uten å virke "kald". Ikke vær skråsikker hvor foreldre ikke umiddelbart innser at diagnosen er rett (f.eks. ved Down syndrom - la en liten tvil være tilstede, men opptre forøvrig som om du regner med at diagnosen er rett dersom du er overbevist). Unngå detaljdiskusjon som fører til belæring for å bevise at du har rett!
- Unngå "overinformasjon" ved første samtale. Fortell kort hva du bygger diagnosen på, men ta det ikke opp og poengter alle dine forskjellige fortreffelige funn uten at foreldrene spør direkte. Ved misdannelse som kan virke skremmende: Vurder å vise bilde først for å forberede foreldrene.
- Gi tid til reaksjon fra foreldrene. Lytt og svar.
- Ikke diskuter fostervannsprøve eller neste svangerskap ved første samtale. Dette hører med før utreise, og da meget kort.
- Hvis du informerer om alvorlige tilstander bør ofte sykepleier som kjenner foreldrene være med. Ved informasjon til foreldre på barselavdelingen gi også beskjed til jordmødrene/barnepleiere om hva du har sagt.

21.7 Etiske prinsipper og vurdering rundt livsforlengende behandling

All behandling og tiltak rundt syke nyfødte må sees i lys av og vurderes ut fra de fire etiske grunnprinsippene:

- ikke gjøre skade
- gjøre godt
- respektere barnets og familiens autonomi
- fordele begrensede goder på en rettferdig måte

Det kan oppstå situasjoner som utfordrer etisk refleksjon i nyfødtavdelinger. Det kan dreie seg om situasjoner der barnet kan oppfattes som døende eller der det er fastslått livstruende tilstander eller komplikasjoner. I noen slike tilfeller kan det være snakk om begrensing av livsforlengende behandling. Gode beslutningsprosesser og kommunikasjon er viktig, men ofte krevende. Helsedirektoratet har utformet en veileder om beslutningsprosesser ved begrensing av livsforlengende behandling der aspekter omkring etikk og juss presenteres. Det er viktig at det gis rom for åpen etisk refleksjon der alle profesjoner deltar og der foreldre involveres som barnets talsperson og en del av behandlingsteamet. Ingen kan kreve nytteløs behandling, og ingen kan kreve at helsepersonell skal handle uforsvarlig i strid med lov eller i konflikt med faglige retningslinjer.

Referanser/litteratur

- **Beauchamp, T., & Childress, J. F. (2012). Principles of Biomedical Ethics (7th ed.). Oxford University Press.**
- **Helsedirektoratet. Beslutningsprosesser ved begrensning av livsforlengende behandling. IS-2091 (2013).**
- **Pedersen, R., Bahus, M. K., & Kvisle, E. M. (2007). Behandlingsunnlatelse, etikk og jus. Tidsskr Nor Lægeforen 2007; 12: 1648-50.**

21.8 Neonatal etikette

I dette avsnittet finnes den engelske originalversjonen og en norsk oversettelse av en liste på 10 punkter som den canadiske nyfødtmedisiner (og pappa til et ekstremt prematurt barn) Keith Barrington har laget og som han kaller neonatal etikette eller **hva foreldre til syke nyfødte ønsker seg av leger, sykepleier og annet helsepersonell som jobber med deres barn.**

1. Say my baby's name, regardless of how odd or misspelled it may be to you. Know my baby's sex.

2. Don't label my baby. My baby is not a diagnosis. She is not the "T-18," the "23-weeker," the "tiny critter," or the "horrible BPDer in room 8."

3. Say your name. Tell us who you are, what your profession is, and why you are here. Don't assume we know and don't assume we remember.

4. Listen to me. When you enter my baby's bedside, acknowledge my presence. Sit down if you can. Ask me how I think my baby is doing. Embrace silence. Expect us to be upset. Don't take it personally.

5. Speak my language. Every parent is different. Some of us want numbers, predictions, and statistics. Others don't. We generally want to know whether our baby's course is comparable with other babies with similar conditions or gestational age. Adapt your language to fit our needs.

6. Speak with one voice. We are overwhelmed with health care team members—nurses, students, residents, advanced practice nurses, respiratory therapists, and more. Limit the number of providers attending deliveries, difficult conversations, and code situations. Limit the number of people who examine my baby. Communicate with us in a consistent way.

7. Know my baby. We expect you to know everything about our baby. Take ownership and be responsible. Give us the results that are important to us the same day. Know the facts. Never tell us, "I'm just covering for today."

8. Acknowledge my role. I contribute to my baby's care too. I spend hours at the bedside; I pump my breast milk. I may be juggling a job or other children, operating on little sleep, and exercising continuous worry. Please understand and acknowledge this. Your acknowledgment of me in the role of a caring parent strengthens my resolve to be that good parent.

9. Don't label me. Remember you are meeting me under the worst of circumstances. What is routine to you may be the greatest stress I've encountered in my life. Avoid the expression "difficult parents." Instead, talk about "parents in a difficult situation." If you feel the need to complain about a family, do so in privacy.

10. Know how important you are to me. I am placing my child's life in your hands. Do not underestimate how important you are to our family.

Hva foreldre til syke nyfødte ønsker seg av leger, sykepleier og annet helsepersonell som jobber med deres barn.

Si alltid mitt barns navn, uansett hvor rart eller feilstavet det kan være for deg. Husk om mitt barn er en gutt eller jente.

Ikke omtal barnet mitt med merkelapper. Mitt barn er ikke en diagnose; hun/han er ikke ”23 ukers ungen”, ”den vanskelige BPD ungen” eller ”Trisomi ungen”

Når du kommer inn på rommet. Fortell oss hvem du er, hva yrket ditt er og hvorfor du er her. Ikke anta at vi vet og ikke anta at vi husker.

Hør på meg. Hils på meg og se at jeg er der når du kommer inn på rommet/til kuvøsen eller sengen til mitt barn. Sitt ned hvis du kan. Spør meg hvordan jeg tror min baby har det. I vanskelig situasjoner kan stillhet også være bra. Forvent at jeg kan være opprørt. Ikke ta det personlig.

Snakk mitt språk. Alle foreldre er forskjellige. Noen av oss ønsker tall, spådommer, og statistikk. Andre ikke. Vi ønsker generelt å vite om forløpet til vår barn sammenlignbart med andre babyer som har lignende tilstand og alder. Tilpass språket til å passe våre behov.

Snakk med en-1 stemme. Vi blir møtt av en stor mengde helsepersonell og studenter. Prøv å begrens antall deltagere på vanskelige samtaler og akutte situasjoner. Begrens antall personer som undersøker barnet mitt. Kommunisere med oss på en ensartet måte.

Kjenn til mitt barn. Vi forventer at du skal ha god kunnskap om vår baby. Sett deg inn i vårt barns sykehistorie - og ta ansvar. Gi oss de resultatene som er viktige for oss samme dag. Kjenn til fakta. Ikke fortell oss at jeg bare er ”innom og kjenner ikke barnet ditt”.

Anerkjenn min rolle. Jeg bidrar til omsorgen for min baby. Jeg tilbringer timesvis ved sengen/kuvøsen. Jeg pumper min morsmelk. Jeg kan ha en jobb eller andre barn jeg må tenke på. Jeg sover lite og er kontinuerlig bekymret. Vennligst forstå og anerkjenn dette. Din anerkjennelse av meg i rollen som en omsorgsfull mor/far styrker min mulighet til å være en god forelder.

Ikke sett merkelapper på meg. Husk at du møter meg under de vanskeligste omstendigheter i mitt liv. Det som er vanlig/rutine for deg kan være den største utfordringen jeg har møtt i mitt liv. Unngå uttrykket "vanskelige foreldre." Snakk heller om "foreldre som er i en vanskelig situasjon." Hvis du føler behov for å klage om en familie, ikke gjør det for alle, men gjør det til ledelsen/noen få du kjenner godt.

Vær klar over hvor viktig du er for meg/oss. Jeg/vi plasserer vårt barns liv i dine hender. Ikke undervurder hvor viktig du er for vår familie.

21.9 Regler for hjemreise med apnealarm

Basert på Metodebok Haukeland sykehus

Indikasjoner:
Det er få, egentlige indikasjoner, men noen grupper kan få tilbud om apnoealarm:

- Søsken av barn som er død i krybbedød.
- Spedbarn som har hatt livløshetsanfall, se oppdatert retningslinje BRUE.

Det skal være tungtveiende grunner før andre får alarm.

Prematuritetsapnoe og forbigående apnoe de første få dagene etter fødsel utgjør ingen indikasjon for apnoealarm.

Opplæring:
Foreldrene skal lære bruk av alarm og gjenopplivningsprosedyre! Dette gjøre av sykepleier på Nyfødt Intensiv. Alarm settes på 20 sekunder.

Utleveringsprosedyre:
Avdelingen har apparatet. Den utleveres etter at opplæring i gjenoppliving er gitt og lege har hatt samtale med foreldrene om apparatets begrensninger.
Det skal være planlagt oppfølging på poliklinikken for å begrense tidsbruken av alarmen til et minimum (4-6 mndr.)

Tilbakelevering:
Foreldrene har ansvaret for å levere apparatet tilbake til avdelingen. Tidspunkt for innlevering bestemmes av lege og foreldre ved utleveringen og evt. senere poliklinikk-besøk.

21.10 Farskap

Barneloven regulerer fastsetting og endring av farskap. Farskap til et barn kan fastsettes på tre måter:
1. Automatisk for barn født i ekteskap
2. Ved erklæring
3. Ved dom.

Det offentlige har plikt til å fastsette farskap for barn som det ikke er fastsatt farskap for.
Foreldreansvar er den plikten og retten foreldrene har til å bestemme for barnet i personlige forhold. Den eller de som har foreldreansvar er også barnets verge.

- Gifte foreldre: Dersom foreldrene er gift, regnes automatisk den mannen mor er gift med ved fødselen som barnets far, den såkalte *pater est-regelen*. Verken foreldrene eller det offentlige må da foreta seg noe. Gifte foreldre får automatisk også felles foreldreansvar for barnet.
- Separerte foreldre: Dersom barnets mor formelt er separert ved fødselen, fastsettes farskapet som om mor var ugift. Hvis imidlertid den fraseparerte ektefellen erklærer farskapet, vil barnet regnes som født av gifte foreldre.
- Ugifte foreldre: Dersom barnets foreldre ikke er gift, vil farskapet vanligvis fastsettes ved at mor oppgir navnet på far som så erklærer farskapet. Hvis mor ikke oppgir navnet på barnets far og en mann erklærer farskapet, må mor godta erklæringen. Dersom foreldrene ikke bor sammen når farskapet fastsettes, har mor foreldreansvaret alene. Foreldrene kan imidlertid avtale felles foreldreansvar, enten i forbindelse med erklæringen eller ved egen avtale om dette til folkeregistermyndigheten. Foreldre som bor sammen når farskapet fastsettes får også automatisk felles foreldreansvar.

Erklæring av farskap: Far kan erklære farskapet både før fødselen, i forbindelse med fødselen og etter fødselen. Erklæring av farskap skal gjøres skriftlig på fastsatt blankett utarbeidet av NAV. Far må møte personlig, samt forevise legitimasjon for en av disse instansene:

- Lege/jordmor i forbindelse med svangerskapskontroll/fødsel
- Skattekontor
- NAV-kontor
- Dommer
- Norsk diplomatisk eller konsulær tjenestemann, dersom faren er i utlandet

Dersom farskapet ikke blir erklært vil det offentlige ha ansvar for å få fastsatt dette. Ansvaret vil ivaretas av NAV og eventuelt domstolene. Da kan det være aktuelt med innkalling av mulige parter og bekreftelse av farskapet ved bruk av DNA-analyse.

21.11 Foreldrerettigheter

Sosionom Edel Grane

OMSORGSPENGER

§9-5 > §9-9: Såkalte "syke barn-dager" – i utgangspunktet 10 dager i året pr. arbeidstaker, 15 hvis flere enn to barn. Hvis man har et kronisk sykt eller funksjonshemmet barn, kan dette antallet dager økes til 20 i året pr. arbeidstaker. Hvert kronisk syke eller funksjonshemmede barn utløser rett til flere stønadsdager med omsorgspenger. Hvis en av foreldrene har den daglige omsorgen alene, får denne "hele potten". Dagene kan også deles med den andre etter nærmere avtale og ihht. omfanget av samværet. Foreldre som er alene om omsorgen kan overføre inntil 10 stønadsdager til ny ektefelle, eller samboer dersom samboerforholdet har vart i minst 12 måneder. Bestemmelsen om økt antall stønadsdager gjelder til barnet er 18 år.
NAV må forhåndsgodkjenne dagene – blankett 09-06.05.

PLEIEPENGER

Regjeringen har foreslått en utvidelse av **pleiepengeordningen** ved å inkludere yrkesaktive foreldre til noen grupper av syke barn som i dag faller ut. Dette gjelder barn som ikke er livstruende eller svært alvorlig syke, men som har et kontinuerlig pleiebehov, og barn med varig sykdom. Regjeringen vil videre forenkle dagens regelverk og gjøre ordningen mer fleksibel ved å øke graderingsmulighetene slik at det skal bli lettere å kombinere pleieoppgaver og yrkesdeltakelse. De nye reglene som er foreslått vil også innebære en endring i ytelsens størrelse og varighet. Mere informasjon om de foreslåtte endringene finner du her:
https://www.regjeringen.no/no/aktuelt/flere-foreldre-skal-fa-mulighet-til-a-pleie-sine-alvorlig-syke-barn/id2514432/. **Det tas sikte på iverksettelse av endringene 1. oktober 2017.**

Gjeldende per i dag (mai 2017): Pleiepenger er en ytelse som tilsvarer sykepenger og er avledet av sykepengerettigheter, men grunnet barns sykdom og ikke egen. Det er to §§ som regulerer pleiepenger:

§9-10 Til et medlem som har omsorg for barn under 12 år som er eller har vært innlagt i helseinstitusjon eller er behandlet poliklinisk i sykehus, ytes det pleiepenger hvis barnet trenger kontinuerlig tilsyn og pleie. Også andre enn barnets foreldre kan få pleiepenger dersom det er nødvendig av hensyn til barnet. Pleiepenger tilstås når pleiebehovet strekker seg over mer enn sju kalenderdager. Det er et vilkår at det ikke ytes pleiepenger etter § 9-11. Pleiepenger etter denne bestemmelsen kan ikke gis begge foreldre samtidig. Dersom barnet er kronisk sykt eller funksjonshemmet, gjelder retten til barnet fyller 18 år.

§9-11 Til et medlem som har omsorg for barn under 18 år som har en livstruende eller annen svært alvorlig sykdom eller skade, ytes det pleiepenger. Det er et vilkår at medlemmet av hensyn til barnet må oppholde seg i en helseinstitusjon mens barnet er innlagt, eller må være hjemme fordi barnet trenger kontinuerlig tilsyn og pleie. Begge foreldre kan få pleiepenger samtidig, hvis det er behov for det. Også andre enn barnets foreldre kan få pleiepenger dersom det er nødvendig av hensyn til barnet. Når sykdom som nevnt over må anses for varig, er retten til pleiepenger begrenset til perioder hvor sykdommen er ustabil. Når barnet lider av en svært alvorlig progredierende sykdom, kan det foreligge en kontinuerlig rett til pleiepenger. Det kan også utbetales pleiepenger i startfasen av en svært alvorlig, varig sykdom. Til et medlem som har omsorgen for en psykisk utviklingshemmet person som har en livstruende eller annen svært alvorlig sykdom eller skade, ytes det pleiepenger uten hensyn til aldersgrensen på 18 år. Den som har mottatt fulle pleiepenger i minst tre år har rett til fortsatt ytelse i inntil tre måneder etter at pleieforholdet har opphørt fordi barnet dør. Ved eventuell arbeidsinntekt i denne perioden ytes graderte pleiepenger etter reglene i **§ 9-11a.**

§ 9-11 a. Graderte pleiepenger. Det kan ytes graderte pleiepenger i tilfeller når barn som nevnt i §§ 9-10 og 9-11, trenger kontinuerlig tilsyn og pleie, men hvor det er etablert tilsyns- eller avlastningsordning deler av dagen eller noen dager i uken. Ytelsen kan graderes ned til 50%.

Ordinært sykmeldingsskjema brukes ikke, men NAV 09-11.05 – legeerklæring ved krav om pleiepenger ved barns sykdom. Det er Nav som godkjenner kravet, og - på bakgrunn av diagnose og beskrivelse av tilstand – hvorvidt §9-10 eller §9-11 tilstås.

I NAVs rundskriv er retten til pleiepenger for foreldre til for tidlig fødte barn, barn med alvorlige medfødte misdannelser og andre kritisk syke nyfødte barn presisert nærmere:

Retten til pleiepenger er knyttet opp mot barnets sykdom og barnets behov for å ha foreldrene til stede. Lovens krav om at situasjonen skal være livstruende eller svært alvorlig medfører imidlertid at ikke alle tilfeller med for tidlige fødsler vil kunne dekkes etter denne bestemmelsen. Når det gjelder for tidlig fødte barn som blir innlagt på nyfødtavdelingen, er den medisinske situasjonen ofte uavklart. Det medisinske hendelsesforløpet kan beskrives i tre faser:

Fase A
I en avklaringsperiode på inntil syv dager kan pleiepenger ytes til begge foreldrene. I denne perioden vil mistanke om livstruende eller svært alvorlig sykdom som oftest bli bekreftet eller avkreftet. Det er viktig at begge foreldrene gis mulighet for å være hos barnet, slik at familien kan mestre situasjonen best mulig til beste for barnet.

Fase B
Etter avklaringsperioden vil det for noen nyfødte være nødvendig med behandling/intensivbehandling. I tilfeller hvor barnet trenger pustehjelp, får behandling mot pustestopp eller får intravenøse infusjoner/medisiner, vil situasjonen være såpass alvorlig at vilkårene for rett til pleiepenger etter § 9-11må anses for å være oppfylt.

Fase C
I en stabil "voksefase", vil retten til pleiepenger etter § 9-11 som regel ikke foreligge. Selv om barnet fremdeles vil ha behov for sondemat eller oppvarming for å holde på temperaturen, vil barn i denne fasen ikke komme inn under alvorlighetskravet i § 9-11.

Noen syke nyfødte har spesielle behov for behandling og oppfølging av lengre varighet. Ved behov for opplæring for at foreldrene skal kunne ta den videre omsorg og pleie av barnet når de kommer hjem, kan opplæringspenger etter § 9-13 tilstås dersom de øvrige vilkår er oppfylt.

Etter folketrygden § 14-11 kan perioden med foreldrepenger utsettes dersom barnet er innlagt i helseinstitusjon. Hvorvidt det i en slik periode kan ytes pleiepenger etter §§ 9-10 eller 9-11, avgjøres ved en selvstendig vurdering av vilkårene i kapittel 9.

Når barnet kommer hjem kan den ene forelder få pleiepenger etter § 9-10 samtidig med at den andre forelder mottar foreldrepenger, så lenge vilkårene for øvrig er oppfylt.

OPPLÆRINGSPENGER

§9-13 Til et medlem som har omsorg for barn med en funksjonshemning eller en langvarig sykdom, ytes det opplæringspenger dersom medlemmet gjennomgår opplæring ved en godkjent helseinstitusjon eller deltar på foreldrekurs ved et offentlig spesialpedagogisk kompetansesenter. Det er et vilkår at opplæringen er nødvendig for at medlemmet skal kunne ta seg av og behandle barnet. Stønad kan gis selv om barnet har fylt 18 år.

Blankett NAV 09-11.08 benyttes.

FORELDREPENGER/ FØDSELSPERMISJON

Foreldrepenger/fødselspermisjonen starter ikke før barnet friskmeldes. Så fremt det ikke er snakk om en tilstand som krever fortsatt pleie i hjemmet, vil dette i praksis oftest bety ved utskriving.

Når barnet det ytes foreldrepenger for er formelt innlagt i helseinstitusjon kan perioden med foreldrepenger utsettes. Perioden kan utsettes tilsvarende perioden barnet var innlagt i helseinstitusjon.

Det er altså presiserte bestemmelser om at barnet skal være formelt innlagt på helseinstitusjon for at forskyvning av fødselspermisjonen skal gis. Det anses at foreldrepenger er den korrekte ytelsen frem til permisjonen er over, for så å evt. komme tilbake til pleiepengespørsmålet ved behov. Hvis tilstanden imidlertid tilsier behov for *begge* foreldrene hjemme, er dette mulig – vi viser til de presiserte bestemmelsene i rundskrivet ovenfor: "Når barnet kommer hjem kan den ene forelder få pleiepenger etter § 9-10 samtidig med at den andre forelder mottar foreldrepenger, så lenge vilkårene for øvrig er oppfylt".

Hvis barnet skulle bli innlagt igjen under fødselspermisjonen, kan det ytes pleiepenger igjen, og det kan søkes om tilsvarende forskjøvet fødselspermisjon for den aktuelle perioden. Fødselspermisjonen må imidlertid tas ut i løpet av barnets 3 første leveår.

DØDSFALL

Ved dødsfall ytes 6 ukers fødselspermisjon/foreldrepenger. Foreldrenes adgang til å dele stønadsperioden gjelder også i forbindelse med dene ordningen.
I praksis vil vi ved dødsfall ofte, etter samtale med foreldrene, sykmelde far (diagnose reaktiv depresjon) for 2-3 uker, mens mor avvikler de 6 ukene permisjon. Hvis far har behov for lengre sykemelding bes han kontakte fastlege. Det samme gjelder for mor; dvs hvis hun har behov for lengre sykemelding, utover 6 ukers fødselspermisjon, bes hun kontakte fastlege. Hvis barnet dør rett etter/kort tid etter fødselen, kan valg av dekningsgrad (prosentvis permisjon) omgjøres da forutsetninger for valg av lengre permisjonstid (f.eks 80%) er endret.
Se ellers egne brosjyrer utabeidet på Nyfødt Intensiv med informasjon til foreldrene når et barn dør.

DEKNING AV REISEUTGIFTER (FORSKRIFT OM BARNS OPPHOLD I HELSEINSTITUSJON)

§ 6. Barn har rett til å ha minst en av foreldrene hos seg under institusjonsoppholdet i den grad det følger av pasientrettighetsloven § 6-2. Ved alvorlig/livstruende sykdom skal begge foreldrene få være hos barnet

§ 10. Reiseutgifter for ledsager i forbindelse med innleggelse og utskriving dekkes av det regionale helseforetaket i barnets bostedsregion, jf. pasientrettighetsloven § 2-6 og syketransportforskriften § 9.

Institusjonen dekker reiseutgifter etter pasientrettighetsloven § 2-6, jf. syketransportforskriften § 9, når institusjonen senere av medisinske grunner innkaller foreldre for å være hos barnet, for informasjon om sykdomsutvikling eller for nødvendig opplæring i forbindelse med barnets sykdom og videre behandling og pleie.

Når barn har foreldre hos seg under opphold i helseinstitusjon, skal institusjonen etter 14 dagers liggetid dekke en reise (tur/retur) i uken for én av foreldrene dersom denne har behov for å reise hjem. Dekningen beregnes etter reglene i syketransportforskriften § 9.

21.12 Retningslinjer for avviksmeldinger ved dødsfall eller alvorlig skade hos nyfødte

Interessegruppen for Nyfødtmedisin, NBF, publiserte i september 2014 følgende skriv vedr. avviksmeldinger for dødsfall hos nyfødte.
http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-barnelegeforening/Interessegrupper/neonatologi/Retningslinjer-for-avviksmeldinger-ved-dodsfall-eller-alvorlig-skade-hos-nyfodte/

Grunnlagsinformasjon for avviksmeldinger er følgende lovverk:

- Spesialisthelsetjenesteloven § 3-3: Meldeplikt til Meldeordningen.no ved Nasjonalt Kunnskapssenter for helsetjenesten. Meldeplikten gjelder ved betydelig skade på pasient, eller ved forhold som kunne ført til betydelig skade.
- Spesialisthelsetjenesteloven § 3-3a: Varsel til Statens helsetilsyn. Med alvorlig hendelse menes dødsfall eller betydelig skade på pasient hvor utfallet er uventet i forhold til påregnelig risiko.
- §36 Helsepersonelloven. Meldeplikt til politiet ved unaturlig dødsfall.

§3-3:Følgende hendelser skal meldes til Meldeordningen i Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

De aller fleste sykehus har automatiserte løsninger for å melde gjennom eget elektronisk avvikssystem til Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, men det kan også meldes via nettsiden www.melde.no. På UNN meldess dette via avviksmelding i DocMap

Det følgende er ikke en uttømmende liste over alt som skal meldes. Også andre hendelser som oppfyller kriteriene *betydelig skade* eller *kunne ha medført betydelig skade* skal meldes.

- Uventede komplikasjoner som kan skyldes svikt i diagnostisering og/eller behandling

- Prosedyrerelaterte komplikasjoner, som for eksempel
  a) Uventet/ikke erkjent luftlekkasjesyndrom som fører til død eller gir varig skade
  b) Kateterrelatert tamponade
  c) Kateterrelaterte alvorlige/livstruende blødninger
  d) Kateterrelatert tarmperforasjon
  e) Nekrotiske ekstremiteter p.g.a sentralt kateter (NAK) eller perifer arteriekran.
  f) Intubasjon i øsofagus som fører til død eller varig skade.
  g) Perforasjon av trakea under intubasjon
  h) Andre prosedyrerelaterte komplikasjoner som fører til død eller alvorlig skade.

- Svikt ved transport/valg av behandlingssted for kritisk syke nyfødte og premature.

- Feilmedisinering eller mangelfull medisinering som kan føre til død eller skade.

- Asfyksi meldes av lokal fødeavdeling, men opplysninger om postnatalt forløp gis på forespørsel fra fødeavdeling, Kunnskapssenteret eller andre.

- Kjente komplikasjoner til ekstrem prematuritet som nekrotiserende enterokolitt, hjerneblødning, retinopati meldes kun hvis det er mistanke om feil eller svikt ved diagnostisering eller behandling. Hvis slike komplikasjoner opptrer hos barn med høyere gestasjonsalder, bør det være lav terskel for å melde.

- Vurderes meldt:
  - Alvorlige misdannelser (inkludert hjertefeil) som ikke er erkjent prenatalt eller på barselavdeling
  - Alvorlige nosokomiale infeksjoner
  - Alvorlig sepsis
  - Alle avvik som varsles Statens helsetilsyn skal også meldes til Meldeordningen i Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten.

§3-3a Følgende hendelser skal varsles Statens helsetilsyn:

Dødsfall eller betydelig skade på pasient hvor utfallet er uventet i forhold til påregnelig risiko. Varsel skal sendes per epost til adressen varsel@helsetilsynet.no. Det skal bare opplyses om at det har skjedd en alvorlig hendelse, hvilket helseforetak, avdeling og kontaktperson, samt hvordan personen kan nås (telefon/mobiltelefon).
Ved vurderingen av om det skal varsles Statens Helsetilsyn skal det legges vekt på:

- Om hendelsen kan skyldes feil eller uhell på system eller individnivå.
- Om det er uklart hva som har skjedd
- Om saken er kompleks med flere involverte helsepersonell.
- Alle tilfeller som meldes etter §3-3 til Meldeordningen i Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten der død eller betydelig skade er utfallet, bør meldes Statens helsetilsyn.

Statens helsetilsyns oppgaver: Innhenting av informasjon: Statens helsetilsyn kontakter kontaktpersonen så snart som mulig, og senest første virkedag. Det innhentes opplysninger om hendelsen og eventuelt journal.

Vurdering av om det skal skje utrykning: Statens helsetilsyn vurderer hendelsen i samråd med Fylkesmannen, på bakgrunn av innhentede opplysninger. Statens helsetilsyn beslutter om det skal gjennomføres utrykning. Dersom utrykning ikke skjer, får virksomheten beskjed om dette og eventuelt at saken oversendes til Fylkesmannen for tilsynsmessig oppfølging.

§36 Melding til politiet om unaturlig dødsfall.

Alle unaturlige dødsfall skal meldes til politiet. Det vil i praksis si alle dødsfall hos barn som er unaturlige eller der det er gjort feil, forsømmelse eller uhell ved undersøkelse, overvåking eller behandling, eller der det er berettiget tvil om dette. I aktuelle saker bør lege konferere med klinikksjef. Det er vakthavende politijurist som skal kontaktes.

Kilder:

- Lov om spesialisthelsetjenesten § 3-3 og 3-3a
- IS-1997 Veileder til spesialisthelsetjenesteloven - meldeplikt til Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten §3-3. Helsedirektoratet.
- Helsepersonelloven § 36
- Forskrift om leges melding til politiet om unaturlig dødsfall o.l.
- Internettsiden til meldeordningen i hht §3-3: www.melde.no
- Høring og innspill i det norske barnelege miljøet om hva som meldes og innspill til retningslinjer.

21.13 Infusjonsliste - Nyfødt intensiv UNN

Medikamenter/konsentrasjoner markert med gult er ennå ikke programmert i pumpene, skal gjøres ved oppgradering.
Norsk barnelegeforening (NBF) har utarbeidet blandekort for en rekke infusjoner. Der det er aktuelt å bruke disse er dette angitt.
Md forbehold om endringer/oppdateringer.

Medikamentnavn (konsentrasjoner angitt er programmert på infusjonspumpene)	Konsentrasjon/ volum utblanding	Utblandes i (fortynningsvæske)	Doserings-enhet	Kommentar
Aciklovir 5 mg/ml	100 mg/20 ml (5 mg/ml)	NaCl 9 mg/ml	mg/kg/h	**Se blandekort NBF**
Adrenalin 0,02 mg/ml (20 µg/ml)	1 mg/50 ml (0,02 mg/ml)	NaCl 9 mg/ml eller Glukose 50 mg/ml	µg/kg/min	**Se blandekort NBF** Vekt < 1 kg: "Lav dose" adrenalin (0,05-0,3 µg/kg/min)
Adrenalin 0,04 mg/ml (40 µg/ml)	2 mg/50 ml (0,04 mg/ml)	NaCl 9 mg/ml eller Glukose 50 mg/ml	µg/kg/min	**Se blandekort NBF** Vekt 1-3 kg: "Lav dose" adrenalin (0,05-0,3 µg/kg/min)
Adrenalin 0,1 mg/ml (100 µg/ml)	2 mg/20 ml (0,1 mg/ml)	NaCl 9 mg/ml eller Glukose 50 mg/ml	µg/kg/min	**Se blandekort NBF** "Høy dose" adrenalin (0,3-1,0 µg/kg/min)
Alteplase 0,2 mg/ml INF	4 mg/20 ml (0,2 mg/ml)	NaCl 9 mg/ml	mg/kg/h	**Se Metodebok Nyfødt 7.6**
Alteplase 0,2 mg/ml STØT	4 mg/20 ml (0,2 mg/ml)		mg/kg/h	
AmBisome 1 mg/ml	50 mg/50 ml (1 mg/ml)	Glukose 50 mg/ml	mg/kg/h	**Se blandekort NBF (amfotericin B)**
Amiodarone 5 mg/ml	50 mg/ 10 ml (5 mg/ml)	Glukose 50 mg/ml	mg/kg/h	**Se blandekort NBF og Metodebok Nyfødt 6.6**
Blod	No Concentration (ml)	Gis ufortynnet	ml/h	
Ca-glukonat 9 mg/ml	90 mg/10 ml (9 mg/ml)	NaCl 9 mg/ml eller Glukose 50 mg/ml	mg/kg/h	**Se blandekort NBF (Kalsiumglubionat)**
Clindamycin 15 mg/ml	150 mg/10 ml (15 mg/ml)	NaCl 9 mg/ml eller Glukose 50 mg/ml	mg/kg/h	**Se blandekort NBF (Klindamycin)**
Caffeincitrat METN	100 mg/20 ml (5 mg/ml)	Gis ufortynnet	mg/kg/h	
Caffeincitrat VEDL	100 mg/20 ml (5 mg/ml)		mg/kg/h	
Digoxin 10 ug/ml	100 µg/10 ml (10 µg/ml)	NaCl 9 mg/ml	µg/kg/h	**Se Metodebok Nyfødt** Obs utregning!!
Dobutamin 1 mg/ml	50 mg/50 ml (1 mg/ml)	NaCl 9 mg/ml eller Glukose 50 mg/ml	µg/kg/min	**Se blandekort NBF** Vekt < 1 kg
Dobutamin 2 mg/ml	100 mg/50 ml (2 mg/ml)		µg/kg/min	**Se blandekort NBF** Vekt ≥ 1 kg
Dopamin 1 mg/ml	50 mg/50 ml (1 mg/ml)	NaCl 9 mg/ml eller Glukose 50 mg/ml	µg/kg/min	**Se blandekort NBF** Vekt < 1 kg
Dopamin 2 mg/ml	100 mg/50 ml (2 mg/ml)		µg/kg/min	**Se blandekort NBF** Vekt ≥ 1 kg
Doxapram 1 mg/ml	50 mg/50 ml (1 mg/ml)	NaCl 9 mg/ml eller Glukose 50 mg/ml	mg/kg/h	**Se Metodebok Nyfødt 5.11**
Fenobarbital 10 mg/ml	100 mg/10 ml (10 mg/ml)	NaCl 9 mg/ml	mg/kg/h	**Se blandekort NBF**

Medikamentnavn (konsentrasjoner angitt er programmert på infusjonspumpene)	Konsentrasjon/ volum utblanding	Utblandes i (fortynningsvæske)	Doserings-enhet	Kommentar
Flekainid 1 mg/ml	50 mg/ 50 ml (1 mg/ml)	Glukose 50 mg/ml	mg/kg/h	**Se Metodebok Nyfødt 6.6**
Fluconazol 2 mg/ml	40 mg/ 20 ml (2 mg/ml)	Gis ufortynnet	mg/kg/h	**Se blandekort NBF**
Fosfenytoin-Na- Ekvivalent (FNE) 10 mg/ml	100 mg/ 10 ml (10 mg/ml)	NaCl 9 mg/ml eller Glukose 50 mg/ml	mg/kg/h	**Se blandekort NBF og Metodebok Nyfødt UNN 9.1**
Furosemid 1 mg/ml	10 mg/ 10 ml (1 mg/ml)	Gis ufortynnet	mg/kg/h	
Ganciclovir 10 mg/ml	100 mg/10 ml (10 mg/ml)	NaCl 9 mg/ml eller Glukose 50 mg/ml	mg/kg/h	**Se blandekort NBF**
Gentamicin 5 mg/ml	20 mg/4 ml (5 mg/ml)	NaCl 9 mg/ml eller Glukose 50 mg/ml	mg/kg/h	**Se blandekort NBF**
Glucagon 20 ug/ml	1 mg/50 ml (0,02 mg/ml)	NaCl 9 mg/ml eller Glukose 50 mg/ml	µg/kg/h	**Se Metodebok Nyfødt 10.1**
Glukose 50 mg/ml (5%)	1 g/20 ml (50 mg/ml)	Gis ufortynnet	ml/h	
Glukose 50 mg/ml (5%)	2,5 g/50 ml (50 mg/ml)	Gis ufortynnet	ml/h	
Glukose 100 mg/ml (10%)	5 g/50 ml (100 mg/ml)	Gis ufortynnet	ml/h	
Glukose 150 mg/ml (15%)	7,5 g/50 ml (150 mg/ml)	Gis ufortynnet	ml/h	
Glukose 200 mg/ml (20%)	10 g/50 ml (200 mg/ml)	Gis ufortynnet	ml/h	
Glukose 300 mg/ml (30%)	6 g/20 ml (300 mg/ml)	Gis ufortynnet	ml/h	
Glukose 500 mg/ml (50%)	10 g/20 ml (500 mg/ml)	Gis ufortynnet	ml/h	
Heparin 1E/ml	50 E/50 ml (1 E/ml)	NaCl 9 mg/ml	ml/h	
Heparin 1E/ml	50 E/50 ml (1 E/ml)	NaCl 9 mg/ml	ml/h	
Ibuprofen 5 mg/ml 1. dose	5 mg/ml	Gis ufortynnet	mg/kg/h	
Ibuprofen 5 mg/ml 2-3. dose	5 mg/ml	Gis ufortynnet	mg/kg/h	
Insulin 0,05 E/ml	2.5 E/50 ml (0,05 E/ml)	Glukose 50 mg/ml	E/kg/h	**Se Metodebok Nyfødt 10.2**
Insulin 0,1 E/ml	5 E/50 ml (0,1 E/ml)	Glukose 50 mg/ml		
Insulin 0,2 E/ml	10 E/50 ml (0,2 E/ml)	Glukose 50 mg/ml		
Isoprenalin 10 ug/ml	0,5 mg/50 ml (10 ug/ml)	NaCl 9 mg/ml eller Glukose 50 mg/ml	µg/kg/min	**Se Metodebok Nyfødt 6.7**
Kiovig 100 mg/ml	1000 mg/10 ml (100 mg/ml)	Gis ufortynnet	mg/kg/h	**Se Metodebok Nyfødt 7.3 og 8.1**
Kiovig 100 mg/ml	2000 mg/20 ml (100 mg/ml)	Gis ufortynnet	mg/kg/h	

Medikamentnavn (konsentrasjoner angitt er programmert på infusjonspumpene)	Konsentrasjon/ volum utblanding	Utblandes i (fortynningsvæske)	Doserings-enhet	Kommentar
Kiovig **100 mg/ml**	5000 mg/50 ml (100 mg/ml)	Gis ufortynnet	mg/kg/h	
Klonidin **5 ug/ml**	150 ug/30 ml 5 ug/ml	NaCl 9 mg/ml	µg/kg/h	**Se blandekort NBF**
Levetiracetam **2,5 mg/ml**	200 mg/80 ml 2,5 mg/ml	NaCl 9 mg/ml eller Glukose 50 mg/ml	mg/kg/h	**Se blandekort NBF**
Lidokain **1 mg/ml**	50 mg/50 ml (1 mg/ml)	NaCl 9 mg/ml	mg/kg/h	**Se Metodebok Nyfødt 9.1**
Meropenem **10 mg/ml**	100 mg/10 ml (10 mg/ml)	NaCl 9 mg/ml eller Glukose 50 mg/ml	mg/kg/h	**Se blandekort NBF**
Metronidazo **l 5 mg/ml**	50 mg/10 ml (5 mg/ml)	Gis ufortynnet	mg/kg/h	**Se blandekort NBF**
Magnesiumsulfat 0,2 **mmol/ml**	4 mmol/20 ml (0,2 mmol/ml)	Glukose 50 mg/ml	mmol/kg/h	**Se blandekort NBF**
Milrinon **100 µg/ml**	5 mg/50 ml (100 µg/ml)	NaCl 9 mg/ml eller Glukose 50 mg/ml	µg/kg/min	**Se Metodebok Nyfødt 6.2-3**
Midazolam **100 µg/ml**	5 mg/50 ml (100 µg/ml)	NaCl 9 mg/ml eller Glukose 50 mg/ml	µg/kg/h	**Se blandekort NBF** Vekt < 3 kg; til sedasjon
Midazolam **200 µg/ml**	10 mg/50 ml (200 µg/ml)		µg/kg/h	**Se blandekort NBF** Vekt ≥ 3 kg; til sedasjon
Midazolam **500 µg/ml**	25 mg/50 ml (500 µg/ml)		µg/kg/h	**Se blandekort NBF** Vekt ≥ 3 kg; ved væskerestriksjon og ved kramper (høy dose)
Midazolam **1000 µg/ml = 1 mg/ml**	50 mg/50 ml (1000 µg/ml)	Gis ufortynnet	µg/kg/h	Vekt ≥ 3 kg; ved væskerestriksjon og ved kramper (høy dose)
Morfin **0,02 mg/ml (20 µg/ml)**	1 mg/50 ml (0,02 mg/ml)	NaCl 9 mg/ml eller Glukose 50 mg/ml	µg/kg/h	**Se blandekort NBF** Vekt < 1 kg
Morfin **0,05 mg/ml (50 µg/ml)**	2,5 mg/50 ml (0,05 mg/ml)		µg/kg/h	**Se blandekort NBF** Vekt 1-3 kg
Morfin **0,1 mg/ml (100 µg/ml)**	5 mg/50 ml (0,1 mg/ml)		µg/kg/h	**Se blandekort NBF** Vekt ≥ 3 kg eller ved væskerestriksjon/ behov for høy dose
Morsmelk	No Concentration (ml)	Matpumpe	ml/h	
NaCl **9 mg/ml**	9 mg/ml	Gis ufortynnet	ml/h	
NaHCO3 **0,5 mmol/ml**	10 mmol/20 ml (0,5 mmol/ml)	Kan gis ufortynnet sentralt eller utblandes 1:1 med NaCl 9 mg/ml eller Glukose 50 mg/ml	ml/h	
Noradrenalin **0,05 mg/ml (50 µg /ml)**	2,5 mg/50 ml (0,05 mg/ml)	Glukose 50 mg/ml	µg/kg/min	**Se blandekort NBF** Obs ikke angitt utblanding i "vår konsentrasjon" på 50 mcg/ml
Octaplas	No Concentration (ml)	Gis ufortynnet	ml/h	
Perfalgan **10 mg/ml**	200 mg/20 ml (10 mg/ml)	Gis ufortynnet	mg/kg/min	**Se blandekort NBF (paracetamol)**
Prematur	No Concentration (ml)	Gis ufortynnet	ml/h	**Obs standard tilsetninger av vitaminer og sporelementer, se egen prosedyre**

Medikamentnavn (konsentrasjoner angitt er programmert på infusjonspumpene)	Konsentrasjon/ volum utblanding	Utblandes i (fortynningsvæske)	Doserings-enhet	Kommentar
Prostivas 2500 ng/ml	125 µg/50 ml (2,5 µg/ml)	Glukose 50 mg/ml	ng/kg/min	**Se Metodebok Nyfødt UNN 6.1**
Ranitidin 1 mg/ml	20 mg/20 ml (1 mg/ml)	NaCl 9 mg/ml eller Glukose 50 mg/ml	mg/kg/h	**Se blandekort NBF**
Ringer-Acetat	No Concentration (ml)	Gis ufortynnet	ml/h	
SMOFlipid 200 mg/ml	4 g/20 ml (200 mg/ml)	Gis ufortynnet	ml/h	
Tribonat 0,5 mmol/ml	10 mmol/20 ml (0,5 mmol/ml)	Kan gis ufortynnet sentralt eller utblandes 1:1 med NaCl 9 mg/ml eller Glukose 50 mg/ml	ml/h	
Trombocytter	No Concentration (ml)	Gis ufortynnet	ml/h	
Vaminolac	No Concentration (ml)	NaCl 9 mg/ml eller Glukose 50 mg/ml	ml/h	
Vancomycin 5 mg/ml	100 mg/20 ml (5 mg/ml)	NaCl 9 mg/ml eller Glukose 50 mg/ml	mg/kg/h	
Vecuronium 0,2 mg/ml (200 µg/ml)	1 mg/50 ml (0,2 mg/ml)	NaCl 9 mg/ml eller Glukose 50 mg/ml	µg/kg/min	