



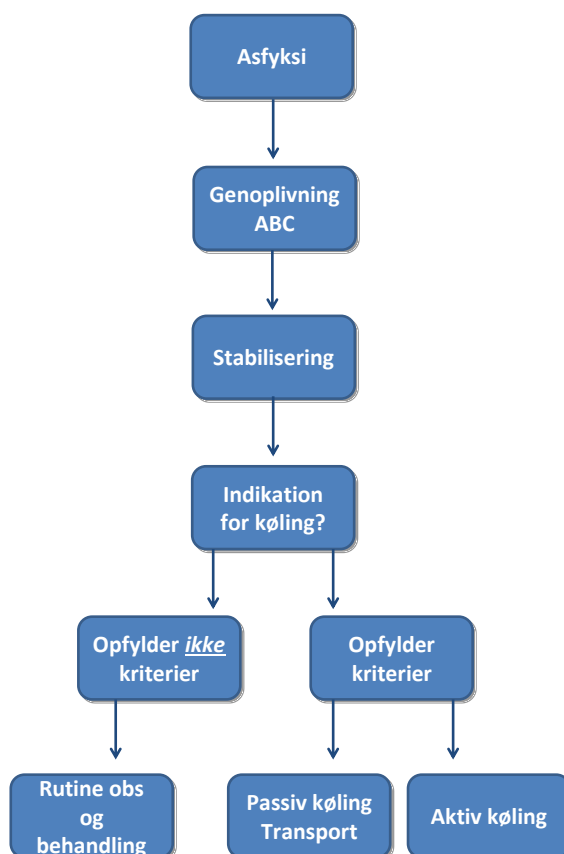
<b>Titel:</b>	Køling af nyfødte med hypoksisk iskæmisk encephalopati
<b>Forfattergruppe</b>	Kasper Jacobsen Kyng, Rikke Ruager, Gitte Hahn, Carolina Hvelplund, Lars Bender, Anne-Mette Bæk Jensen
<b>Kontaktperson</b>	Rikke Ruager, Anne.Rikke.Ruager.Martin@rsyd.dk
<b>Fagligt ansvarlige DPS-udvalg</b>	Neonatologi

## Køling af nyfødte med hypoxisk iskæmisk encephalopati

### Indholdsfortegnelse

Resume	1
Baggrund	2
Symptomer og objektive fund	2
Køling før og under transport	3
Behandling	4
Monitorering	7
Opfølgning	7
Referencer	9
Appendiks, Thompson Score	10

### Resume





## Baggrund

Peripartum asphyxi rammer 3-5 pr 1000 levende fødte, med efterfølgende moderat til svær encephalopati hos 0,5-1 pr 1000 levende fødte (1). HIE er et stort problem på verdensplan, hvor 10-60% af de ramte børn dør og mindst 25% af de overlevende har neurologiske sequelae (2). Kliniske og eksperimentielle studier har vist, at neuron død efter et globalt hypoxisk-iskæmisk insult, finder sted i to faser (3-5). Første fase i umiddelbar forbindelse med en svær hypoxisk episode (primær energi svigt) og anden fase efter en latens periode på mindst 6 timer (6). Anden fase involverer talrige mekanismer til celledød og er ansvarlig for en væsentlig del af det samlede celledød. Køling menes at virke via en modificering af nerveceller programmeret til celledød. Studier har vist at kroppens kerne temperatur skal under 35°C for at kunne nedsætte temperaturen i hjernens dybe dele (7).

Der er publiceret 11 randomiserede studier om terapeutisk hypothermi til behandling af børn med moderat til svær encephalopati, inkluderende mere end 1505 børn (8). Cochrane meta-analyse viser signifikant reduktion i risiko for død og svære neurologiske deficit i hypothermi gruppen (RR 0,75 95% CI 0,68-0,83).

## Symptomer og objektive fund

1. Nyfødte med gestationsalder  $\geq 36$  uger (1) og  $< 6$  timer gamle

Ikke evidens for effekt og bivirkninger ved kølebehandling af børn med gestationsalder  $< 36$  uger.

**og**

2. Mindst ét af følgende kriterier:

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

**og**

3. Moderat eller svært encephalopatisk

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

Indikationen for køling stilles sammen med det lokale kølecenter. Er barnet ældre end 6 timer, anbefales ligeledes, at der konfereres med lokale kølecenter, da der kan være gevinst ved at køle så sent som 12 timer p.p. (9,10).

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

### Køling før og under transport

- Ingen aktiv opvarmning af barnet. Sluk for alle eksterne varmekilder.
- Når barnet er stabiliseret på neonatalafsnit, ca. 60 min. gammel vurderes barnets neurologiske tilstand jf. Skema ovenfor. Tidspunkt og resultat noteres i journalen. Opfylder barnet kriterierne for hypotermibehandling kontaktes bagvagt på nærmeste hospital, hvor barnet kan behandles med hypotermi. Afdelingen kontaktes også i tvivlstilfælde. **Barnet skal holdes normotermt fremtil den endelige beslutning om køling er taget.**
- Kontakt neonatal bagvagt på
  - Rigshospitalet 3545 1327
  - Odense Universitetshospital 6541 1081
  - Aarhus Universitetshospital 5173 7582
  - Aalborg Universitetshospital 99321111, kode 304

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

## Behandling

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

### Køling

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

### Opvarmning

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

### Antibiotika

- Vær opmærksom på nedsat creatininclearance. Iværksættes behandling med gentamycin anbefales at behandelende afdeling justerer dosis vejledt af serum værdier (13-14). Første dosis kan gives jf. lokal retningslinje.

## Smertebehandling

- Barnet smertevurderes i hele kølingsperioden, scores efter Comfort-Neo
- opstart morfin po/iv til sedation enten som bolus eller infusion. Vigtigt at dosis nedtrappes i løbet af køleperioden.
- Morfin seponeres senest, når opvarmningsfasen startes.

Overvej at supplere med paracetamol.

## Respiration

- Behov for respirationstøtte vurderes i hvert enkelt tilfælde
- Vanlig temperatur på indåndingsluft ved CPAP eller respiratorbehandling
- Tilstræb normoventilation. Hypothermi nedsætter metabolisme og CO<sub>2</sub> produktion og derfor behov for nedsat minutvolumen (tidalvolumen og/eller frekvens reduceres).
- Ingen CPAP hue
- Sekretion er mere sejt ved hypothermi. Hyppig sugning og vending af barnet.

## Væske og ernæring

- 1. døgn 70 ml/kg
- 2- (5) ml/kg p.o. hver 4. time (mors mælk eller almindelig modermælksersättning). Stige efter evne.
- Med varierende grader af oliguri og ledsagende væskeophobning samt hyponatriæmi kan der være behov for yderligere væskerestriktion

## Kramper

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

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

## Inotropi:

- Behandl efter vanlige retningslinjer. Der henvises til DPS retningslinje:

[https://paediatri.dk/images/dokumenter/Retningslinjer\\_2021/Hypotension\\_retningslinje\\_21.pdf](https://paediatri.dk/images/dokumenter/Retningslinjer_2021/Hypotension_retningslinje_21.pdf)

### **Koagulation:**

- Ved kliniske tegn på forlænget blødningstid undersøges og behandles efter sædvanlige retningslinjer

### **Hypocalcæmi:**

- Behandles efter afdelingens vanlige retningslinjer

### **Behandlingsmål:**

- Sat 94-98%
- PO<sub>2</sub>: max 12 kPa
- PCO<sub>2</sub>: 4,5-6,5 kPa<sup>3</sup>
- MABP: > 40 mmHg
- Laktat inden for normal området
- Blod sukker: 3-8 mmol/l
- Calcium niveau efter afdelingens vanlige retningslinjer
- Kalium lavt i normalområdet

Resultater af blodgas analyser skal korrigeres for den lavere temperatur. Korrigér den målte værdi med en faktor 0,83, såfremt dette ikke kan indtastes i blodgasapparatet. Alternativt korrigeres normalområdet til 5,5-8,0 kPa. De transkutant målte gasværdier er ikke påvirket af køling.

### **Bivirkninger**

- Trombocytopeni (RR 1,21 95% CI 1,05-1,40 for trombocytter under 150x10<sup>9</sup>/L)
- Sinus bradycardi (RR 11,59 95% CI 4,94-27,17). Pulsen reduceres 14 slag/minut per grad celsius køling, slagvolumen øges)
- Persisterende pulmonal hypertension (PPHN)

### **Interaktioner (terapi-medikament)**

Nedsat metabolisme og elimination af en række farmaka (formentlig stor variation)

- Fenemal
- Morfin
- Dormicum
- Vancuronium

## Monitorering

- aEEG under køling og opvarmning
- Pulsoximetri
- Transcutane gasværdier
- Rectal temperatur til 24 timer efter opnået normotermi
- Invasivt blodtryk
- Thompson score dagligt, minimum første 4 dage
- Smertescoring (nedsat morfin clearance, øget behov)
- Fortsæt monitorering 24 timer efter endt opvarmning

Blodprøver dagligt:

- Syrebase, incl. væsketal, BS

Følgende tages minimum én gang:

- Lactat
- $\text{Ca}^{2+}$
- Trombocytter
- CRP og leukocytter
- Creatinin
- ALAT, bilirubin
- PP eller INR
- Overvej at undersøge for metabolisk sygdom
- Overvej konventionel EEG første hverdag efter start af behandling
- Ultralyd af cerebrum, for at udelukke anden patologi
- Overvej MR/ MR spektroskopi

## Opfølgning

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

Alle hypothermibehandlede børn i Danmark skal registreres i den landsdækkende database. Der skal indhentes samtykke til dette fra forældrene. Mhp udsending af ASQ i e-boks, skal maters CPR nr også noteres.

**Prognose ved svær asfyksi**

*Baggrundsaktiviteten på aEEG* kan anvendes som tidlig prognostisk markør, men kølebehandling ændrer den prædiktive værdi således, at normalisering først kan forventes senere end hos ikke-kølede asfyktiske nyfødte. Mens normalisering af baggrundsaktiviteten (det vil sige aEEG med diskontinuerlig eller kontinuerlig aktivitet) indenfor de første 24 timer efter fødslen hos ikke-kølede børn indikerer godt neurologisk outcome i 18-måneders alderen, så er normalisering af baggrundsaktiviteten så sent som 48 timer efter fødslen korreleret med godt outcome hos kølebehandlede (15). Ligesom opnåelse af søvn-vågen-kurve så sent som 36-45,5 timer efter fødslen også er vist at indikere godt neurologisk outcome i 18-måneders alderen (16,17).

*Thompson score* kan også anvendes som en tidlig prognostisk markør, der dog har større sensitivitet 3 dage efter fødslen, måske fordi morfin og eventuel antiepileptisk behandling kan påvirke scoren (18). Maksimal Thompson score  $\geq 12$  er associeret med død inden udskrivelse (OR 3,9 (1,3-11,2)) og svær epilepsi (OR 8,4 (2,5-27,8)) (19).

For de kølede børns vedkommende ser det ud til, at effekten på reduktion i død og neurologisk dårligt outcome, holder ind i skolealderen. The CoolCap trial har fundet at outcome ved 18 mdr. sandsynligvis har positiv prediktiv værdi for outcome i 7-8 års alderen, i hvert tilfælde er der set en positiv association mellem godt outcome ved 18 mdr. og godt outcome ved 7-8 års alderen (20). At effekten af køling holder ind i barneårene bliver bekræftet af NICHD's follow up studie. De finder her en signifikant risiko reduktion for død eller IQ score  $< 70$ , død, død og alvorlig neurologisk outcome, død eller IQ  $< 55$  samt død og CP for gruppen af kølede børn sammenlignet med ikke kølede (21).

Ingen af de til dato publicerede studier har haft styrke til at vurdere sekundære outcomes som kognitiv outcome samt almindelig fysisk og psykosocial velvære.

Fra opgørelser blandt HIE børn før kølebehandlingens indførelse, fremgår det, at ikke-handicappede børn er forsinkede på områder som læsning, stavning, sprog, hukommelse og sensorimotorisk perceptions score samt har øget forekomst af opmærksomheds og aktivitets forstyrrelser.



## Referencer

- 1) Levene MI, Sands C, Grindulis H. Comparison of two methods of predicting outcome in perinatal asphyxia. *Lancet* 1986;1,(8472) 67-9.
- 2) Vannucci RC. Current and potentially new management strategies for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 1990, 85, 6, 961-8.
- 3) Gluckman PD, Williams CE. When and why do brain cells die? *Developmental medicine and child neurology* 1992, 34, 11, 1010-04.
- 4) Penrice J, Cady EK, Lorek A. Proton magnetic resonance spektroskopi of the brain in the preterm and term infant, and early changes after perinatal hypoxia-ischemia. *Pediatric research* 1996 ,40, 1, 6-14.
- 5) Lorek A, Takei Y, Cady EB. Delayed cerebral energy failure after acute hypoxia-ischemia in the newborn piglet. *Pediatric Research* 1994, 36, 6, 699-706.
- 6) Williams CE, Gunn A, Gluckman PD. Time course of intracellular edema and eleptiforme activity following prenatal cerebral ischemia 1991, 22, 4, 516-21.
- 7) Van Leeuwen GM, Hand JW, Lagendijk JW. Numerical modeling of temperature distrubution within the neonatal head. *Pediatric research* 2000, 48, 3, 351-6.
- 8) Jacobs SE. Cooling of newborns with ischaemic encephalopathy, *Cochrane rewiev* 2013.
- 9) Laptok AR. Effect of Therapeutic Hypothermia Initiated After 6 Hours of Age on Death or Disability Among Newborns With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017, 318 (16): 1550-60.
- 10) Wen Jia, Xiaoping Lei, Wenbin Dong. Benefits of starting hypothermia treatment within 6 h vs. 6–12 h in newborns with moderate neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *BMC pediatrics* February 2018
- 11) Bennet J. The effect of cerebral hypothermia on white and grey matter injury induced by severe hypoxia in preterm fetal sheep. *J Physiol.* 2007, 491-506
- 12) Thoresen M. Who should we cool after perinatal asphyxia? *Sem in fetal and neonatal med.* 2015;20, 66-71.
- 13) Mark LF, Solomon A, Northington FJ, Lee CK. Gentamicin pharmacokinetics in neonates undergoing therapeutic hypothermia. *Ther Drug Monit.* 2013 Apr;35(2): 217-22.
- 14) Frymoyer A, Lee S, Bonifacio SL, Meng L, Lucas SS, Guglielmo BJ, Sun Y Verotta D. Every 36-h gentamicin dosing in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy receiving hypothermia. *Journal of perinatology* (2013), 1-5.
- 15) Thoresen M. Effect of hypothermia on amplitude integrated encephalogram on infants with asphyxia. *Ped res* 2010; 126, e131-9
- 16) Thoresen M, Hellstrom L, Liu X and de Vries L. Effect of hypotheria on amplitude-integrated electroencephalogram in infants with asphyxia. *Pediatrics* 2010,1, 131-139
- 17) Sewell KE, Vezina G, Chang T, Tsuchida T, Harris K, Ridore M, Glass P and Massaro AN. Evolution of amplitude-integrated electroencephalogram as a predictor of outcome in term encephalopathic neonates receiving therapeutic hypothermia. *Am J perinatol.*, 35 (3), 277-85
- 18) Mendler MR, Mendler I, Hassan MA, Mayer B, Bode H, Hummler HD. Predictive Value of Thompson-Score for Long Term Neurological and Cognitive Outcome in Term Newborns with Perinatal Asphyxia and Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Undergoing Controlled Hypothermia Treatment. *Neonatology* 2018;114:341–347
- 19) Thorsen P, Weide J, Grenedaal F, Zecic A, Van Kaam AH, Haan TR. The Thompson encephalopathy score and short-term outcomes in asphyxiated newborns treated with therapeutic hypothermia. *Pediatr Neurol.* 1016, 60, 49-53
- 20) Guillet R, Edwards AD, thoresen M. Seven-to egiht-year follow-up of the CoolCap trial of head cooling for neonatal encephalopathy. *Ped res* 2012; 71, 205- 09
- 21) Shankaran S, Pappas A, McDonald SA. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. *NEJM* 2012; 366;22, 2085-92.

## Interessekonflikter

Ingen



## Appendiks

### Thompson Score

#### THOMPSON SCORE

Scoringen kan ikke anvendes på et paralyseret barn

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