## Terapeutisk hypotermi ved perinatal asfyksi

**Oppdatert nasjonal versjon november 2017.**

**C Klingenberg, R Støen, D Moster, PA Tølløfsrud, T Stiris**

**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 annen blodprøve (arteriell, kapillær, evt venøs) innenfor 60 min etter fødselen
* BE ≤ -16 i navlearterieblod eller i annen blodprøve (arteriell, kapillær, evt venøs) innenfor 60 min etter fødselen

Barn som fyller kriteriene under punkt A undersøkes nøye, fortrinnsvis sammen med bakvakt/nyfødtlege, 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 bakvakt/nyfødtlege raskt vurdere 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 og iii) man bør gjøre aEEG registrering på minst 30 minutter. Hvis denne viser helt normal bakgrunnsaktivitet og fravær av elektrografiske kramper er ikke C-kriteriene (se under) oppfylt. Man kan da avstå fra TH. Hvis pasienten fyller både A+B+C kriterier anbefales TH med mindre det foreligger kontraindikasjoner.

**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 dersom barnet har fått fenobarbital/midazolam før tilkobling.

**Kontraindikasjoner:**

Barnet er eldre enn 6 timer ved start av kjøling. **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:**

* Kjøleutstyr inkl. kjølevester/madrass
* aEEG
* Åpen kuvøse for mottak etter fødsel og videre hypotermibehandling
* Dobbellumen navlevenekateter eller annet sentralvenøst kateter
* Arteriekateter/Navlearteriekateter
* 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 at barnet blir for kaldt.

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 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 vanligvis 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: Kliniske eller subkliniske (elektrografiske) kramper detektert på aEEG behandles etter vanlige retningslinjer på hver avdeling.

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

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 opioid-infusjon - hypotermi er ubehagelig for barnet! Dyrestudier tyder også på mindre effekt av hypotermi hvis det ikke samtidig gis adekvat analgesi.

Vær obs på at både nedkjøling og lever-/nyrepåvirkning etter perinatal asfyksi vil nedsette elimineringen av opioider og dermed kunne øke halveringstiden.

Analgetika og sedasjon følger retningslinjer på hver avdeling.

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 (PaO2 på 6-10 kPa og PaCO2 på 5-7 kPa).

Hyperventilasjon med PaCO2 < 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. annen sirkulasjonsstøttende behandling ved behov, se under.

Elektrolytter og glukose: Magnesium tilstrebes å være > 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 (1-3 ml/kg x 6) kan vurderes fra dag 2. Start ellers med Glukose 100-200 mg/ml 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 hypoksisk iskemisk encefalopati (HIE). Mean BT < 40 mm Hg behandles først med bolus NaCl 9 mg/ml 10-15 ml/kg. Hvis vedvarende lavt BT gis dopamin og/eller dobutamin. Hvis behov for ytterligere sirkulasjonsstøtte følger hver avdeling sine rutiner.

Antibiotika: Ved alvorlig asfyksi gis ofte initialt antibiotika hvis man ikke kan utelukke infeksjon. Valg av antibiotika følger hver avdeling sine rutiner. Hvis man bruker aminoglykosider bør oftest doseringsintervall forlenges pga ofte nedsatt nyrefunksjon ved alvorlig asfyksi. Behandlingen seponeres etter 2-3 dager hvis ingen verifisert infeksjon.

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, alternativt trombocyttkonsentrat ved samtidig trombocytopeni.

**Bivirkninger av hypotermi**

* Hypovolemi pga. økt diurese i starten. Væske og senere evt. inotropi for å ha adekvat blodtrykk og cerebralt perfusjonstrykk.
* Elektrolyttforstyrrelser (Lav Mg, K, fosfat, Ca). Mg er antagelig viktig for å forebygge karspasmer og reperfusjonsskade. Serumverdier gjenspeiler ikke alltid total Mg-status og Mg anbefales å ligge > 1,0 mmol/l.
* Insulinresistens og evt. høyt blodsukker. 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 høyt blodsukker på tross av glukosetilførsel på 5 mg/kg/min. Man følger da hver avdeling sine rutiner.
* Koagulopati: Økt blødningstid, økt INR, trombocytopati, trombocytopeni (ofte 30 -100 x 109/l, sjelden < 30 x 109/l),
* Leukopeni, ofte 2-3 x 109/l, sjelden < 2 x 109/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, frie fettsyrer, glycerol, ketoner), kan være uttalt ved svært alvorlig asfyksi. Ved vedvarende uttalt laktacidose og dysmorfe tegn – tenk kongenitt metabolsk sykdom
* Subkutan fettvevsnekrose (denne er vanligvis først synlig etter dag 5-7). Man må da følge s-Ca etter utreise fra avdeling!

**Monitorering**

1. Daglig registrering i Neonatalprogrammet, se eget skjema/protokoll

2. aEEG registrering: Under hele behandlingstiden + under oppvarming.

3. Blodprøver (veiledende forslag, kan evt reduseres):

Før oppstart: Hb, hvite, trc, INR, kreatinin, Na, K, Mg, fosfat, ALAT, amylase, troponin, CRP, syre/base, ionisert Ca, laktat og blodsukker.

Minimum hver 6. time: Syre/base (ofte er da 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 + unngå trykk. Ev. smøres med fuktighetskrem.

**Diagnostikk**

UL-caput: Skal gjøres innen første 24 timer. Gjøres av differensialdiagnostisk hensyn (utelukke blødning), men er ikke en veldig god metode for å vurdere hypoksi-iskemi. Man kan vurdere å gjenta UL-caput etter oppvarming inkludert måling av RI.

Cerebral MR: Det tilstrebes 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.

Dersom man vurderer å stoppe aktiv behandling før tre døgn, bør det vurderes å gjøre MR med spektroskopi som støtte for beslutningen.

Standard EEG: Gjøres etter oppvarming hvis usikkerhet rundt elektrografiske kramper under kjøling.

**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 6-12 timer på oppvarming (øke med 0,3-0,5˚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)

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.

Thyagarjan B, et al. Minimal enteral nutrition during neonatal hypothermia treatment for perinatal hypocic-ischaemic encephalopathy is safe and feasible. Acta Paediatr 2015; 104: 146-51