

# Kylbehandling av nyfödda med syrebrist (Hypotermisk behandling vid förlossningsasfyxi)

## Inledning

I Sverige drabbas årligen 300–500 barn av [förlossningsasfyxi](#), vilket är en kombination av syrebrist och nedsatt blodförsörjning till bland annat hjärnan hos nyfödda. För cirka 100 av dessa är situationen så allvarlig att de utvecklar en hjärnfunktionspåverkan (hypoxisk ischemisk encefalopati, HIE) med risk för utveckling av permanenta hjärnskador. [Kylbehandling](#) av asfyktiska nyfödda barn är en behandlingsmetod som har visat sig kunna minska dödligheten och begränsa hjärnskadorna.

I en rapport från SBU Alert år 2009 framgick att kylbehandling av barn med måttliga till svåra symtom på HIE minskar risken för att barnen dör eller drabbas av svårt funktionshinder [1].

Här sammanfattar och kommenterar SBU en systematisk kunskapsöversikt från Cochrane Collaboration 2013. Översikten bidrar med uppdaterad information om det vetenskapliga stödet för kylbehandling av nyfödda barn som drabbats av asfyxi under förlossningen [2].

### Kommenterad rapport

Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 1. Art. No.: CD003311. DOI: 10.1002/14651858.CD003311.pub3.

Publikationsdatum: januari 2013  
Senaste sökdatum: maj 2012

### SBU:s kommentar

Cochrane-rapporten visar att [kylbehandling](#) av nyfödda barn som har drabbats av måttliga eller svåra symtom på hjärnfunktionspåverkan reducerar dödligheten och risken för överlevnad med svårt funktionshinder.

SBU:s specifika kommentarer nedan:

- Sannolikt skulle fler barn överleva och färre skulle drabbas av funktionshinder om alla svenska sjukhus där barn föds hade rutiner för att bedöma behov av och kunna initiera

kylbehandling samt beredskap för transport till kylbehandlingscenter. Idag erbjuds kylbehandling vid Sveriges alla sju regionssjukhus och dessutom vid 3–4 länssjukhus.

- De sjukhus som erbjuder kylbehandling bör tillhandahålla full neonatal intensivvård och ha ett tillräckligt stort patientunderlag för att utveckla och upprätthålla kompetensen. Efter att resultaten från de största studierna publicerades har kylbehandling fått ett stort genomslag och rekommenderas numera såväl i nationella som internationella konsensusdokument. Originalrapportens författare framhåller risken för att detta kan resultera i att kylbehandling utförs på sjukhus där kompetensen att bedöma indikationerna för och genomförandet av behandlingen inte är optimala.
- Effekten av kylbehandling på längre sikt har hittills endast rapporterats från en av de ingående studierna (NICHD-studien från USA). Man såg där vid 6–7 års ålder ingen signifikant minskning i det primära kombinerade utfallet död eller uttalad kognitiv funktionsnedsättning, dock var det kombinerade utfallet död till svårt handikapp signifikant bättre hos kylbehandlade barn. Resultaten från uppföljning i tidig skolålder för den största studien ([TOBY](#)) kommer att publiceras under 2014.
- Risken för död eller neurologiska funktionshinder var fortsatt hög i den redovisade översikten, 46 procent, för kylbehandlade barn. Det finns därför ett fortsatt starkt behov att utveckla behandlingen. Studier med längre kylbehandling och behandling till lägre måltemperaturer pågår. I andra studier provas tilläggsbehandlingar som tillsats av Xenon till andningsgaserna, erythropoetin och olika antiepileptiska farmaka.
- En annan viktig forskningsfråga är om kylbehandling är effektivt även vid andra tillstånd hos det nyfödda barnet med risk för död/neurologiskt funktionshinder. Exempel på sådana är för

tidigt födda barn som varit utsatta för förlossningsasfyxi, livlöshetsattacker efter födelsen, barn som behandlas med ECMO<sup>1</sup> och barn med hjärnfunktionspåverkan av andra orsaker än förlossningsasfyxi.

<sup>1</sup> ECMO, Extracorporeal Membran Oxygenation, vilket betyder syresättning utanför kroppens organ via ett membran. Behandlingen görs med en ECMO-maskin, vilken är en modifierad hjärt/lungmaskin. Blodet pumpas genom en konstgjord lunga som syresätter blodet och tar bort koldioxid. Maskinen kan helt ta över lungornas och/eller hjärtats funktion under en längre tid för att ge organen möjlighet att vila och återhämta sig.

## Sammanfattning av originalrapporten

### Om studierna i originalrapporten

Rapporten är en uppdatering av en Cochrane-översikt publicerad år 2007. Vid uppdateringen har tre nya studier tillkommit och en tidigare inkluderad studie kompletterades med ett större antal patienter. I rapporten sammanfattas resultat från 11 randomiserade kontrollerade studier i vilka konventionell intensivvård (stöd av vitala andnings-, cirkulations- och nutritionsfunktioner samt krampbehandling) jämförs med mild till måttlig kylbehandling som tilläggsbehandling. Av samtliga studier var fyra internationella och omfattade flera länder i Europa, Nordamerika, Asien samt Australien och Sydafrika. De övriga studierna var utförda i Turkiet, Nya Zeeland, Kina och USA. Studierna varierade i storlek från 19 till 325 barn. Totalt ingick 1 505 nyfödda barn i studierna, av vilka 752 kylbehandlades och 753 fick standardbehandling.

Nyfödda barn (gestationsålder<sup>2</sup>  $\geq 35$  veckor) med tecken på förlossningsasfyxi randomiserades till kylbehandling eller standardbehandling. I samtliga studier påbörjades kylbehandling inom sex timmar efter födseln och pågick i 72 timmar (utom i en studie där kylbehandling pågick i 48 timmar). Nedkylning utfördes med hjälp av kylmossa (fem studier) eller kylmadrass (sex studier). Måltemperaturen varierade mellan studierna, delvis beroende på kylmetoden, och det var även variationer i uppvärmningstakten.

Det primära effektmåttet var en sammanräkning av flera effektmått (kompositmått), nämligen dödlighet eller svårt funktionshinder hos överlevande (inkluderande cerebral pares, försenad utveckling eller intellektuell funktionsnedsättning, blindhet eller sensorineural hörselnedsättning vid 18 månaders ålder).

<sup>2</sup> Längden på havandeskapet mätt från den första dagen av den sista normala menstruationen. Gestationsålder uttrycks i hela dagar eller hela veckor+ dagar.

Sekundära effektmått var dödlighet, svårt funktionshinder samt biverkningar av kylbehandling.

### Resultat

Cochrane-översikten visade att:

- kylbehandling jämfört med standardbehandling minskade dödligheten och risken för överlevnad med svårt handikapp med 25 procent (relativ risk<sup>3</sup>, RR 0,75 (95 % KI 0,68 till 0,83) (8 studier, 1 344 barn)
- antalet barn som måste behandlas för att förbättra prognos hos ett barn är 7 ("number needed to treat"<sup>4</sup>, NNT 7 (95 % KI 5 till 10). För barn med måttlig hypoxisk ischemisk encefalopati (HIE) var siffran något lägre, NNT 6 (95 % KI 4 till 11) (8 studier, 1 344 barn).

Gällande de sekundära effektmått visades att kylbehandling jämfört med standardbehandling gav:

- minskad dödlighet RR 0,75 (95 % KI 0,64 till 0,88), NNT 11 (95 % KI, 8 till 25) (11 studier, 1 468 barn)
- minskad risk för överlevnad med svårt handikapp, RR 0,77 (95 % KI, 0,63 till 0,94), NNT 8 (95 % KI 5 till 14) (8 studier, 917 barn).

Under pågående kylbehandling ses högre förekomst av sinusbradykardi (långsam hjärtrytm) och trombocytopeni (lågt antal blodplättar). Dessa bieffekter är reversibla. Förekomsten av sepsis (blodförgiftning) eller intrakraniella blödningar är inte ökad.

### Slutsatser enligt originalrapporten

Kylbehandling är gynnsam för nyfödda barn som drabbas av måttlig till svår grad av HIE. Behandling minskar risken för det kombinerade primära utfallet död och svåra funktionshinder vid 18 månaders ålder.

Behandlingen minskar också signifikant risken för de enskilda utfallen död, svår neurologisk utvecklingsförsening, cerebral pares, neuromotorisk och allmän utvecklingsförsening.

### SBU:s granskning av originalrapporten

Vid SBU:s genomgång av originalrapporten användes en granskningsmall för systematiska översikter som kallas AMSTAR. Granskningen visade att litteratursökning, studieurval och dataextraktion uppfyllde definierade kvalitetskrav för en systematisk översikt [3].

<sup>3</sup> Relativ risk är risken för ett önskat utfall i behandlingsgruppen dividerat med samma risk i kontrollgruppen.

<sup>4</sup> "Number needed to treat" är antalet personer som behöver behandlas för att, under viss angiven tid, en av dem sannolikt ska dra nytta av behandlingens gynnsamma effekt.

**Förlossningsasfyxi**

Asfyxi betyder ordagrant "pulslös", men används för att beskriva en kombination av nedsatt blodförsörjning och syresättning hos det nyfödda barnet som är så allvarlig att den hotar barnets liv eller framtida hälsa.

Cirka 10 procent av alla nyfödda behöver vid födel- sen hjälp att etablera egenandning, för 1 barn av 1 000 resulterar detta i en hjärnfunktionspåverkan med risk för död eller varaktig hjärnskada.

Vanliga orsaker till asfyxi är t ex att moderkakan lossnar, navelsträngskomplikationer, havandeskaps- förgiftning, missbildningar hos barnet eller infektio- ner. I många fall är dock orsaken okänd.

I de fall hjärnans funktioner påverkas, dvs vid HIE (hypoxisk ischemisk encefalopati), uppstår symtom i form av irritabilitet/slöhet/medvetlöshet, kramp- anfall, dålig muskeltonus och påverkan på det auto- noma nervsystemet. I svårare fall ses multiorgan- svikt.

**Selektiv eller generell kylbehandling?**

Kylbehandling kan ges via en generell nedkylning av hela barnets kropp (kylmadrass) eller via en speciell kylmossa. Syftet är i bägge fallen att sänka tempe- raturen i hjärnans centrala strukturer till 33–34° C. Praktiska experiment och teoretiska modeller har visat att detta kräver generell hypotermi och idag är det få centra som använder selektiv kylning med kylmossa.

**Hur skyddar kylbehandling mot hjärnskador?**

Vid svår förlossningsasfyxi skadas hjärnans celler såväl direkt i samband med hypoxin-ischemin och av olika biokemiska processer som leder till en se- kundär skadeutveckling. Experimentella studier har visat att kylbehandling minskar denna sekundära skada genom att minska hjärnans ämnesomsätt- ning, hämma ökningen av programmerad celldöd (apoptos), minska frisättningen av exitotoxiska neurotransmittorer, kväve-monoxid (NO) och fria syreradikaler.

## Lästips

- Blennow M, Sjörs G. Asfyxi och neonatal HLR. Stockholm: Svensk förening för obstetrik och gynekologi. Arbets- och referensgrupp för perinatologi (SFOG). Rapport nr 2013-70
- Neonatal HLR. <http://www.neohlrutbildning.se/>
- Hypotermibehandling efter asfyxi. Svensk Barnläkarförening. [http://www.blf.net/neonatal/index.php?option=com\\_content&view=article&id=1&Itemid=2](http://www.blf.net/neonatal/index.php?option=com_content&view=article&id=1&Itemid=2)

## Referenser

1. SBU. Kylbehandling av nyfödda barn som drabbats av allvarlig syrebrist under förlossningen. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2009. SBU Alert-rapport nr 2009-01. ISSN 1652-7151. <http://www.sbu.se>
2. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 1. Art. No.: CD003311. DOI: 10.1002/14651858.CD003311.pub3.
3. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Med Res Methodol 2007;7:10.

## Projektgrupp

### Sakkunnig

Mats Blennow, adjungerad professor i perinatal hjärnforskning, Institutionen för klinisk vetenskap, intervention och teknik (CLINTEC), H9, överläkare, Neonatalverksamheten, Karolinska universitetssjukhuset Huddinge

### Granskare

Lena Hellström-Westas, professor i neonatalmedicin, Uppsala universitet, överläkare, Neonatalkliniken Akademiska sjukhuset, Uppsala

### Projektledare

Naama Modén och Mikael Nilsson, SBU

### Projektadministratör

Madelene Lusth Sjöberg, SBU

### SBU utvärderar sjukvårdens metoder

SBU, Statens beredning för medicinsk utvärdering, är en statlig myndighet som utvärderar hälso- och sjukvårdens metoder. SBU analyserar metodernas nytta, risker och kostnader och jämför vetenskapliga fakta med svensk vårdpraxis. Målet är att ge ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör hur vården ska utformas.

SBU Kommenterar och sammanfattar utländska medicinska kunskapsöversikter. SBU granskar översikten men inte de enskilda studierna. Forskning som förändrar kunskapsläget kan ha tillkommit senare.

SBU Kommenterar publicerad: 2014-04-15  
Originalrapporten publicerad: januari 2013  
Rapporten kan hittas på [www.sbu.se/2014\\_05](http://www.sbu.se/2014_05).

Läs fler SBU Kommenterar på [www.sbu.se](http://www.sbu.se)

Ansvarig utgivare: Måns Rosén, Direktör SBU  
Programchef: Jan Liliemark, SBU  
Grafisk produktion: Elin Rye-Danjensen, SBU

SBU – Statens beredning för medicinsk utvärdering  
Box 3657, 103 59 Stockholm • Olof Palmes Gata 17  
Telefon: 08-412 32 00 • Fax: 08-411 32 60  
E-post: [registrator@sbu.se](mailto:registrator@sbu.se) • [www.sbu.se](http://www.sbu.se)