

# Kylbehandling av nyfödda barn som drabbats av allvarlig syrebrist under förlossningen

SBU ALERT-RAPPORT NR 2009-01 • 2009-02-25 • WWW.SBU.SE/ALERT



## Sammanfattning och slutsatser

### SBU:s bedömning av kunskapsläget

Förlossningsasfyxi innebär att barnet i samband med födelsen drabbas av en kombination av syrebrist och nedsatt blodförsörjning. Om asfyxin är allvarlig kan barnet kort efter födelsen utveckla symtom på hjärnskada, så kallad hypoxisk ischemisk encefalopati (HIE). Vid måttlig till svår asfyxi kan skadorna på hjärna och andra organ till följd av syrebrist bli mycket allvarliga, och en del av barnen avlider. Hos dem som överlever finns en ökad risk för måttliga eller svåra funktionshinder, t ex i form av cerebral pares (CP) eller syn- och hörselskador. Kylbehandling är en ny metod för behandling av HIE efter asfyxi i samband med födelsen och ges som ett komplement till sedvanlig symtomlindrande behandling.

- Kylbehandling av fullgångna nyfödda barn som har drabbats av måttliga eller svåra symtom på hjärnskada (HIE) till följd av allvarlig förlossningsasfyxi minskar risken för att barnen dör eller drabbas av svårt funktionshinder (Evidensstyrka 2)\*. Det vetenskapliga underlaget är dock otillräckligt\* för att bedöma metodens effekter på längre sikt än 18 månader.
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt\* för att dra säkra slutsatser om biverkningar och komplikationer relaterade till kylbehandling. Inga allvarliga biverkningar eller komplikationer har identifierats i de studier som granskats i denna rapport, men dessa studier har inte varit specifikt upplagda för att studera detta.
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt\* för att dra säkra slutsatser om metodens kostnadseffektivitet. Det faktum att metodens merkostnader är relativt måttliga och effekterna goda, talar dock för att metoden är kostnadseffektiv.
- Det är oklart hur behandlingen ska utföras på bästa sätt. Därför är det viktigt att erfarenheter och resultat av behandlingen följs upp, t ex med hjälp av ett centralt kvalitetsregister. Det är också angeläget med fortsatt forskning för att vinna kunskap om optimal praxis och eventuella komplikationer och biverkningar.

\* För förklaring av evidensstyrka, se sidan 2.

### MÅLGRUPP OCH BEHANDLINGSMETOD

Potentiell målgrupp för kylbehandling är barn födda efter fullgången graviditet, som har drabbats av måttliga eller svåra symtom på HIE efter allvarlig asfyxi i samband med födelsen. I Sverige handlar det om 50–200 barn per år som kan vara aktuella för kylbehandling.

Kylbehandling innebär att barnets kroppstemperatur sänks till 33–35 grader under 72 timmar. Detta görs genom kylning av enbart huvudet eller av hela kroppen. Därefter värms barnet långsamt upp till normal kroppstemperatur. Behandlingen kräver specialkompetens hos vårdpersonalen och särskild apparatur för nedkylning och övervakning. Kylbehandling är inte en etablerad metod för behandling av HIE efter förlossningsasfyxi hos nyfödda i Sverige. Metoden används dock på ett tiotal av landets sjukhus, av vilka de flesta är universitetssjukhus.

Den etablerade behandlingen för barn med HIE är understödande och symtomlindrande. Behandlingen inkluderar neonatal intensivvård, eftersom flera organsystem kan svikta. Under det senaste decenniet har kliniska studier visat att kylbehandling som inletts inom sex timmar efter födelsen kan ha en skyddande effekt för hjärnan.

### FRÅGOR

- Vilka effekter har kylbehandling på dödlighet respektive överlevnad med måttligt eller svårt funktionshinder hos fullgångna barn som har drabbats av måttliga eller svåra symtom på hypoxisk ischemisk encefalopati (HIE) efter allvarlig förlossningsasfyxi?
- Vilka eventuella komplikationer och biverkningar kan behandlingen medföra?
- Vad kostar behandlingen? Är den kostnadseffektiv?

### PATIENTNYTTA

Tre systematiska översikter som bedöms ha hög kvalitet visar att kylbehandling av fullgångna barn med måttlig eller svår HIE efter allvarlig förlossningsasfyxi minskar risken för att barnen dör eller överlever med svåra funktionshinder. Barnen följdes upp till minst 12 och som längst 18 månaders ålder. Resultaten är statistiskt signifikanta och

Fortsätter på nästa sida

kliniskt betydelsefulla. Den relativa riskreduktionen var 22–24 procent och den absoluta riskreduktionen var 14–16 procentenheter. Detta innebär att av 100 barn med HIE som kylbehandlats kommer i genomsnitt 14–16 fler barn att överleva utan svåra funktionshinder jämfört med om de inte fått kylbehandling. Vid separata analyser av de två utfallsmåtten död respektive att överleva med måttligt/svårt funktionshinder visar översikterna att kylbehandling minskar risken för båda utfallen.

Inga allvarliga biverkningar eller komplikationer relaterade till kylbehandlingen har identifierats i de studier som granskats i denna rapport, men det saknas välgjorda studier som specifikt varit upplagda för att studera detta.

### ETISKA ASPEKTER

Livskvaliteten för de barn som kylbehandlas ökar genom att färre barn dör och färre drabbas av svåra funktionshinder. Därigenom ökar även livskvaliteten för föräldrar och syskon. Detta ska dock ställas mot osäkerheter om hur behandlingen ska utföras på bästa sätt och dess effekter på längre sikt.

Kylbehandling måste påbörjas inom sex timmar efter att barnet har fötts. Tillgången till kylbehandling varierar mellan olika delar av landet. Detta innebär en risk för att kylbehandling inte erbjuds inom sex timmar till alla barn som behöver sådan vård, vilket strider mot den så kallade rättvisepincipen. Med nuvarande spridning av metoden krävs därför ett väl utvecklat samarbete mellan sjukhus och ett väl fungerande transportsystem.

Ett beslut om att inleda kylbehandling måste ske akut. Detta kan innebära att vårdpersonalen inte alltid hinner samråda med barnets föräldrar innan behandlingen påbörjas. Föräldrarna bör emellertid så snart som möjligt få allsidig, objektiv och väl genomtänkt information om metodens potentiella nytta och risker.

När metoden införs i klinisk praxis finns en risk att de inklusionskriterier som använts i forskningsstudierna, och som för närvarande rekommenderas för kliniskt bruk, inte strikt kommer att tillämpas. Detta kan leda till att barn som är alltför skadade får kylbehandling och att de överlever med mycket svåra funktionshinder, vilket påverkar barnens och familjernas livskvalitet. En mindre strikt tillämpning kan även leda till att barn som inte har tillräckligt allvarliga skador, och därmed inte uppfyller kriterierna för kylbehandling, kommer att behandlas i onödan. Mot denna bakgrund är det viktigt att de barn som behandlas följs upp och att data samordnas i ett kvalitetsregister. Förutsatt att alla barn som behöver kan få kylbehandling, att föräldrarnas behov av information tillgodoses, och att noggrann uppföljning sker, framstår metoden vid en samlad bedömning som etiskt försvarbar med hänsyn till vinsterna i livskvalitet.

### EKONOMISKA ASPEKTER

Den genomsnittliga merkostnaden per barn som kylbehandlas kan grovt beräknas till 5 000–10 000 kronor, inklusive extra kostnad för personal under vårdtiden. Dessutom tillkommer kostnader för eventuell transport till och från hemortssjukhuset samt kostnader för uppföljande undersökningar av barnens motoriska och kognitiva utveckling. Den enda tillgängliga hälsoekonomiska studien, en amerikansk modellstudie, visar att kylbehandling ger bättre effekt till lägre kostnad än alternativet utan kylbehandling.

*\*Detta är en gradering av styrkan i det vetenskapliga underlag som en slutsats grundas på;*

*Evidensstyrka 1 – starkt vetenskapligt underlag. Slutsatsen stöds av minst två oberoende studier med hög kvalitet eller en god systematisk översikt.*

*Evidensstyrka 2 – måttligt starkt vetenskapligt underlag. Slutsatsen stöds av en studie med hög kvalitet och minst två studier med medelhög kvalitet.*

*Evidensstyrka 3 – begränsat vetenskapligt underlag. Slutsatsen stöds av minst två studier med medelhög kvalitet.*

*Otillräckligt vetenskapligt underlag – Inga slutsatser kan dras eftersom identifierade studier är för få eller av otillräcklig kvalitet.*

*Motsägande vetenskapligt underlag – Inga slutsatser kan dras när det finns studier som har samma kvalitet men vilkas resultat är motstridiga.*

# Kylbehandling av nyfödda barn som drabbats av allvarlig syrebrist under förlossningen

Rapporten är framtagen av SBU i samarbete med:

- **Uwe Ewald**, adjungerad professor, överläkare, verksamhetschef, Neonatalkliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala,
- **Fredrik Serenius**, adjungerad professor, klinisk vetenskap, pediatrik, Umeå universitet, Umeå.

Rapporten har granskats av:

- **Mats Blennow**, docent, överläkare, Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Stockholm,
- **Vineta Fellman**, professor, överläkare, Universitetssjukhuset, Lund.

Projektledare:

- **Karin Rydin**, SBU, rydin@sbu.se

## Problembeskrivning

Förlossningsasfyxi innebär att barnet i samband med födelsen drabbas av nedsatt gasutbyte och blodförsörjning av vitala organ, vilket medför otillräcklig syrsättning samt ökad koldioxidhalt och surhetsgrad (laktacidosis) i blodet. Om asfyxin är allvarlig kan barnet kort efter födelsen utveckla kliniska symtom på hjärnskada, så kallad hypoxisk ischemisk encefalopati (HIE). Skadorna i hjärna och andra organ kan vara allvarliga och vid svår asfyxi avlider upp till 60 procent av barnen [1]. Hos de barn som överlever varierar risken för måttliga eller svåra funktionshinder mellan 30 och 60 procent i senare åldrar beroende på graden av HIE [1]. Den etablerade behandlingen för barn med HIE är understödande och symtomlindrande. Behandlingen inkluderar neonatal intensivvård, eftersom flera organsystem kan svikta.

Djurexperimentella studier har visat att måttlig sänkning av kroppstemperaturen efter en episod av syrebrist och försämrad blodcirkulation i hjärnan har en skyddande effekt på hjärnans struktur och funktion [2–7]. Studier på lammfoster [8] och andra djur [8,9] har visat att kylbehandling som inletts inom sex timmar efter en sådan episod hade en skyddande (neuroprotektiv) effekt pga en bromsande inverkan på flera av de cellnedbrytande processer som påbörjats. Dessutom hade behandlingen en bromsande inverkan på flera av de cellnedbrytande processer som påbörjats.

Den skyddande effekten beror på att utvecklingen av hjärnskadan sker i två faser [1]. Den första fasen äger rum i anslutning till den asfyktiska episoden och karakteriseras av en "primär energibrist" i hjärnans celler. Vid

framgångsrik hjärt-lungräddning återupprättas syrsättning och cirkulation till hjärnan, den primära energibristen hävs och hjärncellerna kan återhämta sig helt eller delvis. Efter en latensperiod på några timmar inleds i vissa fall den andra fasen som karakteriseras av en "sekundär energibrist" till följd av den kaskad av komplexa biokemiska processer i hjärnans celler som utlösts i den första fasen. Den sekundära energibristen leder till förlust av hjärnceller i en process som kan pågå i flera dagar och som slutligen kan resultera i bestående hjärnskador.

Latensperioden ger en möjlighet till neuroprotektiv behandling innan den sekundära energibristen utvecklas. På basen av resultat från djurexperimentella studier har kylbehandling inletts inom sex timmar från födelsen i randomiserade kontrollerade studier (se Tabell 1), men sannolikt är det en fördel att den inleds så snabbt som möjligt [10]. Kylbehandling är inte en etablerad metod för behandling av HIE efter förlossningsasfyxi hos nyfödda i Sverige. Metoden används dock på ett tiotal av landets sjukhus, av vilka de flesta är universitetssjukhus.

## Frågor och avgränsningar

- Vilka effekter har kylbehandling på dödlighet respektive överlevnad med måttligt eller svårt funktionshinder hos fullgångna barn som har drabbats av måttliga eller svåra symtom på hypoxisk ischemisk encefalopati (HIE) efter allvarlig förlossningsasfyxi?
- Vilka eventuella komplikationer och biverkningar kan behandlingen medföra?
- Vad kostar behandlingen? Är den kostnadseffektiv?

Kylbehandling av hela kroppen eller kylning av enbart huvudet jämförs med sedvanlig behandling av fullgångna nyfödda barn (i denna rapport definierat som barn som fötts vid minst 36 fullgångna graviditetsveckor)<sup>1</sup> som har drabbats av HIE efter förlossningsasfyxi. De studier som inkluderas i rapporten är i första hand randomiserade kontrollerade studier med minst 12 månaders uppföljning samt systematiska översikter.

I rapporten belyses även etiska aspekter, och en undersökning av nuvarande praxis redovisas.

## Beskrivning av behandlingsmetoden

Kylbehandling ges som ett komplement till sedvanlig understödande och symtomlindrande behandling, vilken inkluderar intensivvård. Kylbehandlingen innebär att barnets kroppstemperatur sänks till 33–35 grader och

<sup>1</sup> Enligt WHO:s definition räknas barn födda vid minst 37 fullgångna graviditetsveckor som fullgångna.

kan antingen ges i form av kylning via huvudet med hjälp av kylmossa eller genom kylning av hela kroppen med kylmadrass. I de studier som har inkluderats i denna rapport har kylbehandlingen inletts inom sex timmar efter födelsen. Nedkylningen pågår under 72 timmar. Därefter värms barnet långsamt upp (max 0,5 graders temperaturökning per timme) till 37 graders kroppstemperatur. Det är viktigt att undvika förhöjd kroppstemperatur före, under och efter kylbehandling [11]. Behandlingen kräver specialkompetens hos vårdpersonalen och specifik apparatur för nedkylning och övervakning. Neonatalsektionen inom Sveriges barnläkarförening har utarbetat rekommendationer för hur och när kylbehandling bör utföras på nyfödda barn som drabbats av HIE till följd av asfyxi i samband med förlossningen [12].

### Målgrupp

Målgrupp för kylbehandling är fullgångna barn som har drabbats av måttliga eller svåra symtom på HIE efter allvarlig asfyxi i samband med födelsen. Incidensen<sup>2</sup> av måttlig till svår asfyxi varierar mellan olika studier från 0,5 till 2,0 per 1 000 levande födda [13,14], vilket innebär att målgruppen i Sverige uppskattas till 50–200 barn per år.

### Relation till andra behandlingsmetoder

Metoden är ett komplement till sedvanlig behandling. Den ersätter inget tidigare behandlingsalternativ.

### Patientnytta

#### Hälsoeffekter

#### Enskilda randomiserade kontrollerade studier

Sju publicerade randomiserade kontrollerade studier (Tabell 1) har inkluderats i de metaanalyser (Tabell 2) som granskats i denna utvärdering. Av dessa randomiserade studier är två stora internationella multicenterstudier [15,16], två är måttligt stora nationella studier [17,18] och resterande [19–23] är pilotstudier som värderar säkerhet och logistik. En av studierna rapporteras i tre olika publikationer [20–22] och refereras i fortsättningen som Gunn och medarbetare [20].

I samtliga studier inkluderades fullgångna eller nära fullgångna barn (födda efter minst 36 graviditetsveckor) som uppvisade symtom på måttlig eller svår hjärnskada (HIE) orsakad av asfyxi vid födelsen. I en av studierna [17] inkluderades barn som var födda efter minst 35 graviditetsveckor. Förekomst av asfyxi i samband med födelsen har definierats enligt vedertagna kliniska kriterier, som varit snarlika men inte identiska i de granskade studierna. Symtom på måttlig eller svår HIE har bedömts vid neurologisk undersökning vid några timmars ålder. I samtliga studier uteslöts barn med synliga missbildningar eller rubbningar av ämnesomsättningen. I tre studier [15–17]

uteslöts barn med låg födelsevikt i relation till graviditetslängden, och i de två stora studierna [15,16] uteslöts barn som bedömdes vara döende [16] eller så kritiskt sjuka att intensivvård ansågs vara utsiktslös [15].

Kylbehandlingen inleddes i samtliga studier inom sex timmar efter födelsen. I fyra studier [15,18,20,23] användes huvudnedkylning i kombination med lätt helkroppsnedkylning, och i tre studier [16,17,19] användes enbart helkroppsnedkylning. Kylbehandlingen pågick i 72 timmar i alla studier utom en [17] där den pågick i 48 timmar. Efter kylbehandlingen värmdes barnen upp till normal temperatur med 0,5 °C per timme i sex av studierna [15–17,19,20,23]. I en av studierna [18] återtog barnen normal temperatur spontant, vilket kunde dröja upp till 12 timmar. I samtliga studier har kylbehandling jämförts med sedvanlig understödjande och symtomlindrande behandling, inklusive neonatal intensivvård. Måltemperaturen hos barnen i kontrollgrupperna varierade mellan som lägst 36,0–36,5 °C [23] till som högst 36,5–37,5 °C [17].

Utfallet "död" rapporteras i alla studier. Tidpunkten för registrering av "död" var 10 dagar i en studie [18], utskrivning efter första vårdtillfället i två studier [19,23], 12 månader i en studie [17] och 18 månader i tre studier [15,16,20]. I samtliga studier har vårdgivarna känt till vilken behandling barnen har fått. Detta medför en risk för att livsuppehållande behandling mer sällan kan ha avbrutits i interventionsgrupperna jämfört med kontrollgrupperna, vilket måste tas hänsyn till vid bedömningen av utfallet "död". Utfallet "förekomst av måttliga eller svåra funktionshinder" rapporteras vid 18 månaders ålder i tre studier [15,16,20] och vid 12 månaders ålder i en studie [17]. Övriga studier saknar uppföljningsdata efter primärt vårdtillfälle. Förekomst av komplikationer eller biverkningar rapporteras i samtliga studier.

Studien av Gluckman och medarbetare [15] är en internationell, välgjord multicenterstudie som omfattar totalt 234 barn av vilka 218 (93 procent) följts upp till 18 månaders ålder. Barnen kyldes med huvudnedkylning. Till skillnad från övriga studier krävdes också måttliga till allvarliga förändringar i amplitudintegrerat EEG (aEEG) för inklusion i studien. Svårt funktionshinder definierades som antingen IQ <70 (BSID<sup>3</sup>), grav cerebral pares (oförmåga att sitta eller gå) eller dubbelsidig kortikal synnedsättning. För det primära utfallet "död eller överlevnad med svårt funktionshinder" var oddskvoten<sup>4</sup> (OR) 0,61 (95 procent KI<sup>5</sup> 0,34–1,09), vilket inte var statistiskt signifikant. Motsvarande siffror omräknat till relativ risk<sup>6</sup> (RR)

<sup>3</sup> Bayleys Scale of Infant Development.

<sup>4</sup> Odds för ett önskat utfall i behandlingsgruppen dividerat med odds i kontrollgruppen.

<sup>5</sup> Konfidensintervall.

<sup>6</sup> Risken för ett önskat utfall i behandlingsgruppen dividerat med motsvarande risk i kontrollgruppen.

<sup>2</sup> Antalet fall av en viss sjukdom/diagnos som uppträder i en befolkning under viss tid.

**Tabell 1** Randomiserade kontrollerade studier (RCT) avseende överlevnad och/eller överlevnad med funktionshinder hos barn som kylbehandlats.

Författare År, referens Land	Studie- design	Studiegrupper	Bortfall	Resultat	Studiekvalitet Kommentarer
Gluckman et al 2005 [15] USA	RCT, multicenter	I: 116 Selektiv huvudnedkylning, måltemperatur rektalt 34–35 °C, kylning 72 timmar K: 118 Sedvanlig behandling <u>Inklusionskriterier</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gravitetetslängd ≥36 veckor</li> <li>• Asfyxi ("Apgar score" ≤5 vid 10 minuters ålder eller behov av återupplivning vid 10 minuters ålder eller antingen pH &lt;7,0 eller BD &gt;16 före 1 timmes ålder)</li> <li>• Encefalopati</li> <li>• Patologiskt aEEG</li> </ul>	<u>Vid uppföljning efter 18 månader</u> I: 8 K: 8 (7%)	<b>Primärt utfallsmått</b> <u>Död eller svårt funktionshinder vid 18 månader</u> I: 59/108 (55%) K: 73/110 (66%) OR: 0,61 (95% KI 0,34–1,09) RR: 0,82 (95% KI 0,66–1,02) <b>Sekundära utfallsmått</b> <u>Död registrerat vid 18 månader</u> I: 36/108 (33%) K: 42/110 (38%) OR: 0,81 (95% KI 0,47–1,41) RR: 0,87 (95% KI 0,61–1,25) <u>Svårt funktionshinder hos överlevande vid 18 månader</u> I: 23/72 (32%) K: 31/68 (46%) OR: 0,54 (95% KI 0,25–1,17) RR: 0,70 (95% KI 0,46–1,07) <b>Allvarliga biverkningar</b> Ingen skillnad mellan interventions- och kontrollgrupp	Hög  Välgjord studie med tillräcklig statistisk styrka för analys av primärt utfall "död eller svårt funktionshinder vid 18 månader"  Studien sponsrades av tillverkare  Inklusionskriteriet patologiskt aEEG kan ha inneburit att barnen varit svårare sjuka än i övriga studier
Shankaran et al 2005 [16] USA	RCT, multicenter	I: 102 Helkroppsnedkylning, måltemperatur mätt i esofagus 33,5 °C, kylning 72 timmar K: 106 Sedvanlig behandling <u>Inklusionskriterier</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gravitetetslängd ≥36 veckor</li> <li>• Asfyxi (antingen pH &lt;7,0 eller BD &gt;16 före 1 timmes ålder eller behov av återupplivning vid 10 minuters ålder. Om blodgas saknas och pH är 7,01–7,15 eller BD är 10–15 krävs "Apgar score" ≤5 vid 10 minuters ålder och akut händelse vid förlossning)</li> <li>• Encefalopati</li> </ul>	<u>Vid uppföljning efter 18 månader</u> I: 0 K: 3 (1%)	<b>Primärt utfallsmått</b> <u>Död eller måttligt/svårt funktionshinder vid 18 månader</u> I: 0 K: 64/103 (62%) RR: 0,72 (95% KI 0,54–0,95) <b>Sekundära utfallsmått</b> <u>Död registrerat vid 18 månader</u> I: 24/102 (24%) K: 38/103 (37%) RR: 0,68 (95% KI 0,44–1,05) <u>Måttligt/svårt funktionshinder hos överlevande vid 18 månader</u> I: 21/78 (30%) K: 26/65 (40%) RR: 0,67 (95% KI 0,42–1,08)* <b>Allvarliga biverkningar</b> Ingen skillnad mellan interventions- och kontrollgrupp	Hög  Välgjord studie med tillräcklig statistisk styrka för analys av primärt utfall "död eller måttligt/svårt funktionshinder vid 18 månader"  Endast 3 (I: 2; K: 1) av barnen med "måttligt/svårt funktionshinder vid 18 månader" hade ett måttligt funktionshinder [24]

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 1 Fortsättning.

Författare År, referens Land	Studie- design	Studiegrupper	Bortfall	Resultat	Studiekvalitet Kommentarer
Eicher et al 2005 [17,25] USA	RCT, multicenter	I: 32 Helkroppsnedkylning, måltemperatur rektalt 33,0±0,5 °C, kylning 48 timmar  K: 33 Sedvanlig behandling <u>Inklusionskriterier</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Graviditetslängd ≥35 veckor</li> <li>Asfyxi ("Apgar score" ≤5 vid 10 minuters ålder eller behov av återupplivning vid 5 minuters ålder eller antingen pH ≤7,0 eller BD ≥13 i navelsträng eller första blodgas pH &lt;7,1 eller akut perinatal anamnes)</li> <li>Encefalopati</li> </ul>	<u>Vid uppföljning efter 12 månader</u> I: 5 K: 8 (20%)	<b>Primära utfallsmått</b> <u>Död eller svårt funktionshinder vid 12 månader</u> I: 14/27 (52%) K: 21/25 (84%) RR: 0,62 (95% KI 0,41–0,92)* <u>Död registrerat vid 12 månader</u> I: 10/32 (31%) K: 14/33 (42%) RR: 0,74 (95% KI 0,38–1,41)* <u>Svårt funktionshinder hos överlevande vid 12 månader</u> I: 4/17 (24%) K: 7/11 (64%) RR: 0,37 (95% KI 0,14–0,97)* <b>Allvarliga biverkningar</b> Ingen skillnad mellan interven- tions- och kontrollgrupp	Medelhög för utfallet "död". Låg för övriga utfall  Pilotstudie där syftet bl a var att studera säker- het och lämplig studiestorlek för efterföljande RCT  Ej blindad utvär- dering av behand- lingsresultat. Relativt stort bort- fall vid 12 måna- ders uppföljning
Shankaran et al 2002 [19] USA	RCT, multicenter	I: 9 Helkroppsnedkylning, måltemperatur esofagus 34,5 °C, kylning 72 tim- mar  K: 10 Sedvanlig behandling <u>Inklusionskriterier</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Graviditetslängd ≥36 veckor</li> <li>Asfyxi (antingen pH &lt;7,0 eller BD &gt;16 vid &lt;1 timmes ålder eller behov av återuppliv- ning vid 10 minuters ålder. Om blodgas saknas eller pH är 7,01–7,15 eller BD är 10–15 krävs "Apgar score" ≤5 vid 10 minu- ters ålder och akut händelse vid förloss- ning)</li> <li>Encefalopati</li> </ul>	<u>Vid utskriv- ningstillfället</u> Inget bortfall	<b>Utfallsmått</b> <u>Död registrerat vid utskriv- ningstillfället</u> I: 2/9 (22%) K: 3/10 (30%) p: ej signifikant <b>Allvarliga biverkningar</b> Ingen skillnad mellan interven- tions- och kontrollgrupp	Låg  Välgjord pilot- studie i syfte att studera metodik och säkerhet för efterföljande RCT  Endast korttids- uppföljning och begränsat antal studiedeltagare

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 1 Fortsättning.

Lin et al 2006 [18] Kina	RCT, kvasirando- miserad	I: 32 Selektiv huvudnedkylning, måltemperatur rektalt 34–35 °C, kylning 72 timmar  K: 30 Sedvanlig behandling <u>Inklusionskriterier</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gravitetetslängd <math>\geq 37</math> veckor</li> <li>• Asfyxi ("Apgar score" <math>\leq 5</math> vid 5 minuters ålder och pH <math>&lt; 7,1</math> eller BD <math>&gt; 15</math>)</li> <li>• Encefalopati</li> </ul>	<u>Vid utskrivningstillfället</u> Inget bortfall	<b>Utfallsmått</b> <u>Död registrerat vid utskrivningstillfället</u> I: 2/32 (6%) K: 2/30 (7%)  <u>Måttliga/svåra förändringar i hjärnan vid 7–10 dygn påvisade med datortomografi</u> I: 4/30 (13%) K: 18/28 (64%) p $< 0,01$ <u>"Neonatal Behavioral Neurological Assessment", medelvärde (SD) vid 10 dygn</u> I: 32 poäng (2) K: 28 poäng (3) p $< 0,01$ <b>Biverkningar</b> Ingen skillnad mellan interventions- och kontrollgrupp	Låg  Primärt syfte inte att studera dödlighet eller funktionshinder  Måttligt stor studie med flera metodologiska brister såsom randomisering baserad på datum vid inskrivning, ej blindad utvärdering av behandlingsresultat och kort uppföljningstid
Akisu et al 2003 [23] Turkiet	RCT	I: 11 Selektiv huvudnedkylning, måltemperatur vänster öra 33,0–33,5 °C, kylning 72 timmar  K: 10 Sedvanlig behandling <u>Inklusionskriterier</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gravitetetslängd <math>\geq 37</math> veckor</li> <li>• Asfyxi ("Apgar score" <math>\leq 5</math> vid 5 minuters ålder och pH <math>&lt; 7,1</math> eller BD <math>&gt; 10</math> i navelsträng eller första blodgas)</li> <li>• Encefalopati</li> </ul>	<u>Vid utskrivningstillfället</u> Inget bortfall	<b>Utfallsmått</b> <u>Död registrerat vid utskrivningstillfället</u> I: 0/11 (0%) K: 2/10 (20%) RR: 0,18 (95% KI 0,01–3,41)* <u>Koncentration av "platelet activating factor" (PAF) i CSF, medelvärde (SD) vid 1,5 dygn</u> I: 302 (113) K: 703 (304) p $< 0,01$ <b>Biverkningar</b> Ingen skillnad mellan interventions- och kontrollgrupp	Låg  Primärt syfte att se om hypotermi reducerar PAF. Studien saknar tillräcklig statistisk styrka för analys av överlevnad  Ingen uppföljning efter initial sjukhusvård
Gunn et al 1998 [20], Battin et al 2001 [21], Battin et al 2003 [22] Nya Zeeland	RCT	I: 13 Selektiv huvudnedkylning, måltemperatur rektalt 34,5–35,5 °C (n=6) resp 34,0–35,0 °C (n=7)  K: 13 Sedvanlig behandling <u>Inklusionskriterier</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gravitetetslängd <math>\geq 37</math> veckor</li> <li>• Asfyxi ("Apgar score" <math>\leq 5</math> vid 5 minuters ålder eller pH <math>&lt; 7,1</math> i navelsträng eller första blodgas)</li> <li>• Encefalopati</li> </ul>	<u>Vid uppföljning efter 18 månader</u> Inget bortfall	<b>Utfallsmått</b> <u>Död eller svårt funktionshinder vid 18 månader</u> I: 4/13 (31%) K: 4/13 (31%) p: ej signifikant <u>Död registrerat vid 18 månader</u> I: 1/13 (8%) K: 3/13 (23%) p: ej signifikant <u>Svårt funktionshinder vid 18 månader</u> I: 3/12 (25%) K: 1/10 (10%) p: ej signifikant <b>Biverkningar</b> Ingen skillnad mellan interventions- och kontrollgrupp	Låg  Primärt syfte att utvärdera säkerhet, främst av olika grader av nedkylning

\* = Framräknat värde

**aEEG** = Amplitudintegrerat EEG; **Apgar score** = System för utvärdering av fysisk status hos nyfödda; **BD** = Base deficit; **CSF** = Cerebrospinalvätska; **I** = Interventionsgrupp; **K** = Kontrollgrupp; **KI** = Konfidensintervall; **OR** = Odds ratio (oddskvot); **PAF** = Platelet activating factor; **RR** = Relativ risk; **SD** = Standardavvikelse

för det primära utfallet ger ett värde på 0,82 (95 procent KI 0,66–1,02), vilket inte var statistiskt signifikant. En hypotes vid planeringen av studien var att barn med grava aEEG-förändringar antogs ha ett sämre utfall än barn med måttliga förändringar. Då barn med grava aEEG-förändringar uteslöts, och analysen begränsades till 172 barn med måttliga aEEG-förändringar, var den relativa risken för "död eller överlevnad med svårt funktionshinder" 0,7 (95 procent KI 0,5–0,9), vilket var statistiskt signifikant. För de sekundära utfallen "död" och "svårt funktionshinder hos överlevande barn" var risken lägre för båda utfallen för de barn som fått kylbehandling, men resultaten var inte statistiskt signifikanta. Frånsett en mindre sänkning av hjärtfrekvensen (sinusbradykardi) och en övergående höjning av blodsockervärdena, noterades inga komplikationer eller biverkningar som kunde relateras till kylbehandlingen.

Studien av Shankaran och medarbetare [16] är en multicenterstudie initierad av National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Neonatal Research Network. Denna välgjorda studie omfattade 208 barn av vilka 205 (99 procent) följdes upp till 18 månaders ålder. Barnen kylades med helkroppsnedkylning. Svår funktionsnedsättning definierades som antingen IQ <70 (BSID), grav cerebral pares (oförmåga att sitta eller gå), blindhet eller hörselnedsättning som kräver hörapparat. Måttligt funktionshinder definierades som IQ 70–85 (BSID) i kombination med antingen måttligt grav cerebral pares (kan sitta men inte gå), lindrigare hörselnedsättning eller epilepsi. Vid uppföljning hade endast två barn som fått kylbehandling och ett barn som fått sedvanlig behandling ett måttligt funktionshinder. Den relativa risken för "död eller överlevnad med måttligt eller svårt funktionshinder" var 0,72 (95 procent KI 0,54–0,95), vilket var statistiskt signifikant. För de sekundära utfallen "död" respektive "överlevnad med svårt funktionshinder" var risken lägre hos de kylbehandlade barnen, men skillnaden var inte statistiskt signifikant. Några komplikationer eller biverkningar som kunde relateras till kylbehandlingen noterades inte.

Studien av Eicher och medarbetare [17] är en måttligt stor multicenterstudie omfattande 65 barn av vilka 52 (80 procent) följts upp till 12 månaders ålder. Barnen behandlades med helkroppsnedkylning. Svår funktionsnedsättning definierades som antingen IQ <70 (BSID) eller allvarligt neuromotoriskt funktionshinder (BSID, PDI<sup>7</sup>). Relativ risk för "död eller överlevnad med svårt funktionshinder" var 0,62 (95 procent KI 0,41–0,92), vilket var statistiskt signifikant. Resultatet måste bedömas som mindre säkert pga ett stort bortfall (20 procent) samt att de som utvärderade behandlingsresultatet kände till vilken behandling barnen fått. För de sekundära utfallen var risken statistiskt signifikant lägre hos de kylbehandlade barnen för utfallet "överlevnad med

svårt funktionshinder". Även för utfallet "död" var risken lägre men skillnaden var inte statistiskt signifikant. Behandlingens säkerhetsaspekter rapporterades i en separat artikel [25]. Sänkning av hjärtfrekvensen, måttlig sänkning av antal trombocyter (trombocytopeni) och ökat behov av blodtryckshöjande läkemedel var vanligare bland kylbehandlade barn. Biverkningarna bedömdes som lindriga eller måttliga och krävde endast mindre behandlingsinsatser.

Studien av Lin och medarbetare [18] är en kvasirandomiserad måttligt stor studie omfattande 62 barn som tilldelades behandling beroende på jämn eller udda intagningsdag. Barnen i interventionsgruppen fick helkroppsnedkylning. Alla barn följdes upp till tio dygns ålder. Det primära syftet var att studera förekomst av neurologiska förändringar som påvisades med datortomografi av hjärnan. Dessutom studerades beteendeavvikelser. Relativ risk för utfallet "död" var 0,94 (95 procent KI 0,14–6,24), vilket inte var statistiskt signifikant. Studien har flera metodologiska svagheter. Bland dessa kan nämnas brister i randomiseringsprocessen, kort uppföljningstid samt att de som utvärderade behandlingsresultatet kände till vilken behandling barnen fått. Frånsett en sänkning av hjärtfrekvensen hos de barn som fått kylbehandling noterades inga skillnader i biverkningar mellan grupperna.

I studien av Akisu och medarbetare [23] randomiserades 21 barn till huvudnedkylning eller sedvanlig behandling. Barnen följdes till utskrivning från det primära vårdtillfället. Studiens primära syfte var att testa hypotesen att kylbehandling kan reducera ökningen av frisättning av "platelet activating factor" (PAF), som är en mediator i utvecklingen av hypoxisk-ischemiska hjärnskador. Studien har flera metodologiska brister. Den relativa risken för utfallet "död" var 0,18 (95 procent KI 0,01–3,41), vilket inte var statistiskt signifikant. Inga komplikationer eller biverkningar som kunde relateras till kylbehandlingen noterades.

Studierna av Shankaran [19] och Gunn [20] är pilotstudier i syfte att bedöma säkerhet och logistik inför efterföljande randomiserade kontrollerade multicenterstudier. I studien av Shankaran [19] behandlades 9 av totalt 19 barn med helkroppsnedkylning och följdes från det primära vårdtillfället till utskrivning. I studien av Gunn [20] behandlades 13 av 26 barn med huvudnedkylning och följdes till 18 månaders ålder. Inte i någon av studierna rapporterades komplikationer eller allvarliga biverkningar, vilka kunde relateras till kylbehandlingen.

### Metaanalyser

De randomiserade kontrollerade studier som publicerats har sammanfattats i tre systematiska översikter med metaanalyser [26–28] (Tabell 2). De systematiska översikterna har granskats av SBU avseende litteratursökning, inklusions- och exklusionskriterier, samt hur de ingående studierna har bedömts. Samtliga översikter har bedömts vara av hög kvalitet.

<sup>7</sup> Psychomotor Development Index.



**Tabell 2** Resultat från metaanalyser av enskilda randomiserade kontrollerade studier (RCT).

Författare År, referens	Primärt utfall: Död eller måttligt/svårt funktionshinder vid 12–18 månaders ålder	Sekundärt utfall: Död registrerat vid primärt vårdtillfälle eller 12–18 månaders ålder	Sekundärt utfall: Måttligt/svårt funktionshinder vid 12–18 månaders ålder
Schulzke et al 2007 [26]	RR: 0,78 (95% KI 0,66–0,92) NNT: 8 RD: –0,14	RR: 0,75 (95% KI 0,59–0,96) NNT: 11 RD: –0,09	RR: 0,72 (95% KI 0,53–0,98) NNT: 9 RD: –0,12
Shah et al 2007 [27]	RR: 0,76 (95% KI 0,65–0,88) NNT: 6 RD: –0,16	RR: 0,74 (95% KI 0,58–0,94) NNT: 11 RD: –0,09	RR: 0,65 (95% KI 0,48–0,87) NNT: 6 RD: –0,16
Jacobs et al 2007 [28]	RR: 0,76 (95% KI 0,65–0,89) NNT: 7 RD: –0,15	RR: 0,74 (95% KI 0,58–0,94) NNT: 11 RD: –0,09	RR: 0,68 (95% KI 0,51–0,92) NNT: 8 RD: –0,13

**KI** = Konfidensintervall; **NNT** = Number needed to treat; **RD** = Riskdifferens (risken i behandlingsgruppen minus risken i kontrollgruppen); **RR** = Relativ risk

De tre systematiska översikterna publicerades 2007. I samtliga har primärt analyserats det sammansatta utfalls-måttet "död eller överlevnad med måttligt/svårt funktionshinder" vid 12–18 månaders ålder. I alla tre översikterna har det också gjorts en separat analys av utfallen "död" respektive "måttligt/svårt funktionshinder" vid 12–18 månaders ålder. I praktiken representerar utfallet beträffande funktionshinder svåra sådana, då måttliga funktionshinder mättes bara i en studie [16] och endast tre av barnen i denna hade ett måttligt funktionshinder.

Med få undantag har samma randomiserade kontrollerade studier inkluderats i översikterna. De två största studierna [15,16] har inkluderats i analysen för samtliga utfall i översikternas metaanalyser, medan de övriga studierna har hanterats något olika. I översikten av Schulzke [26] har studierna av Lin [18] och Akisu [23] uteslutits pga metodologiska brister. Likaså har data avseende funktionshinder i Eichers studie [17] och Shankarans mindre studie [19] uteslutits pga stort bortfall respektive kort uppföljningstid. I översikten av Shah [27] har studien av Bhat [29] inkluderats och i översikten av Jacobs [28] har även preliminära data från den pågående ICE-studien tagits med i analysen [30]. En studie har rapporterats i tre artiklar [20–22]. Antalet barn som har inkluderats i metaanalyserna från denna studie skiljer sig åt mellan de tre översikterna. Samtliga metaanalyser visar dock i princip samma resultat avseende effekter och biverkningar. Resultaten beträffande de tre huvudsakliga utfallsmåtten redovisas i Tabell 2.

I metaanalysen av Schulzke [26] inkluderades tre studier [15,16,20] för det primära utfallet "död eller måttligt/svårt funktionshinder" vid 18 månaders ålder. Totalt omfattade analysen 449 barn. Fem studier omfattande totalt 536 barn inkluderades för det sekundära utfallet "död" [15–17,19,20]. Tre studier omfattande 305 barn inkluderades för det sekundära utfallet "överlevt med måttligt/svårt funktionshinder" [15,16,20]. Relativ risk för det primära

utfallet "död eller överlevnad med måttligt eller svårt funktionshinder" var 0,78 (95 procent KI 0,66–0,92), vilket var statistiskt signifikant. "Number needed to treat"<sup>8</sup> (NNT) beräknades till 8. Även när det gäller de sekundära utfallen var den relativa risken sänkt, vilket var statistiskt signifikant (se Tabell 2). Sammanställning av biverkningar och komplikationer visade ökad risk för lägre hjärtfrekvens (sinusbradykardi) och lägre trombocytantal hos de kylbehandlade barnen.

I metaanalysen av Shah [27] inkluderades fyra studier [15–17,20] för det primära utfallet "död eller överlevnad med måttligt eller svårt funktionshinder" vid 12–18 månaders ålder. Totalt omfattade analysen 497 barn. Vid analys av det sekundära utfallet "död" inkluderades samtliga sju studier i Tabell 1 [15–20,23] samt ytterligare en mindre studie [29] omfattande 35 barn. Sammanlagt omfattade analysen 650 barn. Vid analys av det sekundära utfallet "överlevt med måttliga/svåra funktionshinder" inkluderades fyra studier [15–17,20] omfattande sammanlagt 330 barn. Relativ risk för det primära utfallet "död eller överlevnad med måttligt eller svårt funktionshinder" var 0,76 (95 procent KI 0,65–0,88), vilket var statistiskt signifikant. "Number needed to treat" beräknades till 6. Även när det gäller de sekundära utfallen var den relativa risken sänkt, vilket var statistiskt signifikant (se Tabell 2). Sammanställning av biverkningar och komplikationer visade även i denna översikt ökad risk för lägre hjärtfrekvens (sinusbradykardi) och lägre trombocytantal hos de barn som kylbehandlats.

I metaanalysen av Jacobs [28] inkluderades fyra studier [15–17,20] för det primära utfallet "död eller svårt funktionshinder hos överlevande" vid 12–18 månaders ålder. Totalt omfattade analysen 506 barn. Vid analys av det

<sup>8</sup> Det antal barn som behöver behandlas för att förhindra att ett barn antingen dör eller överlever med måttligt eller svårt funktionshinder.

sekundära utfallet "död" inkluderades samtliga sju studier i Tabell 1 [15–20,23] samt opublicerade preliminära resultat från den pågående så kallade ICE-studien (se avsnittet "Pågående studier"). Sammanlagt omfattar analysen av utfallet "död" 638 barn. Vid analys av det sekundära utfallet "överlevt med svåra funktionshinder" inkluderades fyra studier [15–17,20] omfattande sammanlagt 336 barn. Relativ risk för det primära utfallet "död eller överlevnad med måttligt eller svårt funktionshinder" var 0,76 (95 procent KI 0,65–0,89), vilket var statistiskt signifikant. "Number needed to treat" beräknades till 7. Även när det gäller de sekundära utfallen var den relativa risken sänkt, vilket var statistiskt signifikant (se Tabell 2). Sammanställning av biverkningar och komplikationer visade ökad risk för lägre hjärtfrekvens (sinusbradykardi), lägre trombocytantal och ökat behov av blodtryckshöjande läkemedel hos de barn som kylbehandlats.

### Komplikationer och biverkningar

De randomiserade kontrollerade studier (RCT) och systematiska översikter som inkluderats i denna utvärdering har inte visat att kylbehandling varit förenad med en ökad risk för allvarliga biverkningar eller komplikationer. I en studie där man specifikt studerade säkerhetsaspekter vid kylbehandling sågs ingen ökad risk för komplikationer och biverkningar hos barn som fått kylbehandling jämfört med dem som fått sedvanlig behandling [24].

Randomiserade kontrollerade studier som specifikt studerat läkemedels omsättning i kroppen vid kylbehandling saknas, fränsett en studie [31] som visade att kylbehandlade barn som fått kontinuerlig morfininfusion under kylbehandlingstiden kunde löpa ökad risk för toxiska morfivåer. Risken för komplikationer under transport till sjukhus där behandlingen utförs har inte heller studerats specifikt.

Sammanfattningsvis behövs det väl designade studier som specifikt studerar biverkningar och komplikationer. Då kylbehandling används i rutinsjukvården är en noggrann rapportering av biverkningar viktig.

### Livskvalitet

Det saknas studier som ger underlag för att bedöma effekter av kylbehandling på barnens livskvalitet. Tre metaanalyser visar dock att kylbehandling vid HIE orsakad av förlossningsasfyxi minskar både dödligheten och risken för svåra funktionshinder såsom mental retardation, oförmåga att sitta eller gå, blindhet eller svår hörselnedsättning. Barnen i de granskade studierna följdes upp till 18 månaders ålder. När barn har uppnått 1–2 års ålder kan svåra funktionshinder identifieras med betydande säkerhet [32]. Det kan således antas att kylbehandling har förbättrat livskvaliteten för ett antal barn. Livskvaliteten senare i livet påverkas även av mindre grava funktionshinder såsom måttligt sänkt IQ, lindrigare motoriska

rubbningsproblem och inlärningssvårigheter. Sådan analys kräver dock uppföljning till skolåldern, vilket saknas i tillgängliga studier.

### Diskussion

De randomiserade kontrollerade studier som granskats i denna utvärdering (se Tabell 1) har belyst effekten av kylbehandling vid HIE efter förlossningsasfyxi. I samtliga studier har en gynnsam effekt av kylbehandling noterats. Flera av studierna har dock inte varit tillräckligt stora för att kunna påvisa en statistiskt signifikant effekt beträffande de utfall som är av intresse för denna granskning. I de tre systematiska översikter som har granskats i denna utvärdering har resultaten från enskilda randomiserade studier lagts samman i metaanalyser (se Tabell 2). Dessa har påvisat en statistiskt signifikant och kliniskt betydelsefull effekt av kylbehandling vid måttlig till svår HIE till följd av förlossningsasfyxi. Prognosen är dock fortfarande dålig även för en betydande andel av de kylbehandlade barnen, och nära hälften dör eller överlever med svåra funktionshinder.

Vissa frågor är obesvarade angående hur behandlingen ska utföras på bästa sätt. Bland dessa kan nämnas betydelsen av kortare tid mellan den asfyktiska förlossningsskadan och påbörjande av kylbehandling, kylbehandlingens djup och varaktighet samt hur snabbt uppvärmningen ska ske. Dessutom är det oklart vilken kylmetod som är mest effektiv (helkropps- eller huvudkyllning) och hur barnen bäst kyls under eventuell transport till sjukhus där behandlingen utförs. Vidare behöver inklusionskriterierna utvecklas i syfte att bättre definiera den målgrupp som bäst kan tillgodogöra sig behandlingen [33]. Hänsyn bör tas till pågående forskning rörande andra potentiellt neuroprotektiva åtgärder som eventuellt kan kombineras med kylbehandling [34].

En annan viktig aspekt är i vilken mån barnen i kontrollgruppen i de granskade studierna kan ha avvikit från den måltemperatur som angetts. Vid en senare analys av studien av Shankaran [16] rapporterades att för de barn i kontrollgruppen som haft förhöjd kroppstemperatur under någon del av den 72 timmar långa studieperioden ökade risken för död eller överlevnad med måttligt eller svårt funktionshinder med stigande kroppstemperatur [11]. Feber i samband med neurologisk skada hos vuxna försämrar utfallet [35], och experimentella studier har visat att förhöjd temperatur i hjärnan i samband med asfyxi ökar risken för hjärnskador [36,37]. Detta talar för att förhöjd kroppstemperatur i samband med t ex hjärt-lungräddning och transport av barn som drabbats av förlossningsasfyxi bör undvikas.

Pågående randomiserade kontrollerade studier använder sig av liknande protokoll som de två hittills största randomiserade kontrollerade studierna [15,16]. De kommer därför sannolikt inte att i någon större utsträckning

kunna besvara de metodologiska frågor som återstår. Det är därför angeläget att erfarenheter och resultat av behandlingen följs upp, t ex med hjälp av ett centralt kvalitetsregister. För närvarande pågår uppbyggnad av ett sådant register inom ramen för det nationella perinatala kvalitetsregistret (PNQ).

## Ekonomiska aspekter

### Kostnad

En kylutrustning med kylmadrass kostar cirka 150 000–200 000 kronor och en utrustning med kylmossa kostar upp till 500 000 kronor. Den vanligaste typen av kylutrustning i Sverige är kylmadrass. Flertalet av kylbehandlingarna kommer sannolikt att ske vid universitetskliniker. Varje klinik kan antas behandla i genomsnitt 10–20 barn per år och bör ha tillgång till två utrustningar. Den genomsnittliga merkostnaden per barn som kylbehandlas kan grovt beräknas till 5 000–10 000 kronor<sup>9</sup>, inklusive extra kostnad för personal m m under vårdtiden. Dessutom tillkommer kostnader för eventuell transport till och från hemortssjukhuset samt kostnader för uppföljande undersökningar av barnens motoriska och kognitiva utveckling efter avslutad kylbehandling.

### Kostnadseffektivitet

En studie har identifierats beträffande kostnadseffektivitet vid kylbehandling av nyfödda med HIE till följd av förlossningsasfyxi [38]. I denna välgjorda amerikanska modellstudie simulerades kostnader och effekter som är förenade med metoden. Kostnaderna omfattar förutom kylutrustning också utrustning för att registrera aEEG. Man utgick från faktiska förhållanden i Massachusetts, USA, vad gäller antal födselar, utrustningsbehov, kostnader etc.

I beräkningarna, som utfördes med ett samhällsperspektiv och livstidshorisont, inkluderades kostnader för all form av vård, transporter och även produktionsförluster på lång sikt. Kostnadsdata hämtades från litteraturen eller sjukhusprislistor. Som exempel kan nämnas att som kostnad för kylbehandlingsutrustning användes 40 000 US dollar (2006 års priser), vilket motsvarar cirka 300 000 kronor. Data avseende årlig incidens, risk för utveckling av cerebral pares eller utvecklingsstörning, livskvalitetsviker, risker för mortalitet och andra komplikationer, behandlingseffektivitet etc, hämtades huvudsakligen från litteraturen.

Åtta olika scenarion med avseende på tillgängligheten till kylbehandlingsutrustning (avstånd, restid) simulerades och jämfördes med en situation utan tillgång till sådan

utrustning. I scenariot med 100 procent tillgänglighet, som innebar att alla som behövde kylbehandling fick det inom sex timmar efter födelsen, genererades 0,0088 livskvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) och en besparing på 67 US dollar per födelse. Övriga scenarion genererade något mindre ökning av QALYs (mellan 0,0066 och 0,0077 per födelse) och något mindre besparingar (mellan 49 och 57 US dollar per födelse). Samtliga åtta scenarion innebar dock både bättre effekt och lägre kostnad än alternativet utan kylbehandling. Slutsatsen blev alltså att kylbehandling av nyfödda barn med HIE efter förlossningsasfyxi är en kostnadseffektiv, t o m kostnadsbesparande, strategi jämfört med att inte använda kylbehandling.

## Användning av metoden i Sverige

De randomiserade kontrollerade studier som analyserat effekten av kylbehandling vid HIE efter förlossningsasfyxi har utförts i industrialiserade länder med liknande sjukvårdsstruktur som i Sverige. Orsakerna till asfyxi är dokumenterade i flera av dessa studier [15–17] och är av samma karaktär som orsakerna till asfyxi i Sverige. Även inklusionskriterierna grundar sig på vedertagna parametrar som är gängse i svensk klinisk praxis. Jämfört med andra neonatala intensivvårdsmetoder är kylbehandling inte alltför komplicerad och kylutrustningen förhållandevis billig i inköp (150 000–500 000 kronor). Det tycks därför finnas goda förutsättningar för att använda metoden i Sverige.

Flera universitetskliniker deltog i slutskedet av TOBY-studien (se avsnittet "Pågående studier") och rekryterade forskningspatienter till denna [39]. Då rekryteringen avslutades i november 2006 utfärdade Svenska barnläkarförbundets neonatalsektion rekommendationer för kylbehandling i klinisk praxis i väntan på ytterligare forskningsresultat [12]. Med hänsyn till kvarstående luckor i kunskapsläget och behovet att utveckla kompetens och erfarenhet rekommenderade Svenska barnläkarförbundet att kylbehandling skulle centraliseras till ett fåtal sjukhus i landet, företrädesvis universitetssjukhusen, vilket är i linje med internationella rekommendationer [40–42]. I rekommendationerna definierades även inklusionskriterier (i huvudsak i enlighet med studien av Shankaran [16]) och riktlinjer för behandling. Det betonades att behandlande klinik, förutom kunskaper om kylbehandling och utrustning, bör ha erfarenhet av intensivvård av sjuka nyfödda, neonatal bakjournskompetens dygnet runt och tillgång till undersökningsmetoder såsom magnetkamera och amplitudintegrerat EEG. Vidare rekommenderades rapportering av biverkningar, enhetlig uppföljning till 2–3 års ålder och registrering av kylbehandlade barn i det perinatala kvalitetsregistret (PNQ), som är under utveckling.

Förlossningsasfyxi är en oförutsedd händelse och många barn föds på sjukhus med begränsade intensivvårds-

<sup>9</sup> I beräkningen antas att i genomsnitt 15 barn behandlas med kylmadrass (alternativt kylmossa) per år och klinik. Kylutrustningens ekonomiska livslängd antas vara fem år och en kalkylränta på 5 procent tillämpas.

resurser. För att kunna transportera barn till sjukhus där det finns tillräckliga intensivvårdsresurser krävs en väl fungerande organisation av neonatala transporter. Vid planerad kylbehandling efter förlossningsasfyxi ställs stora krav på att transportverksamheten fungerar effektivt pga att behandlingen bör ske så snabbt som möjligt efter födelsen (inom sex timmar).

Det finns idag ingen nationell transportorganisation, men två organisationer (i Uppsala och Umeå) utför neonatala intensivvårdstransporter med helikopter eller flyg på riks-nivå. Det finns också transportorganisationer i Stockholm och Region Skåne.

Frågan om hur barnen ska behandlas under en eventuell transport mellan sjukhus tas upp i några studier. I studien av Eicher och medarbetare [17] användes aktiv nedkylning med påsar av is kring huvud och bål medan protokollet för TOBY-studien [39] angav passiv nedkylning under transport genom avstängning av extern värmekälla. En mindre fallstudie av två barn [43] stödjer uppfattningen att noggrant övervakad kylning under transport kan vara patientsäker. Svensk barnläkarförening förordar kontinuerlig temperaturmonitorering och passiv nedkylning i enlighet med TOBY-protokollet, men det saknas välde-signerade studier som granskat effektivitet och risker vid kylning under transport.

### Praxisundersökning

SBU riktade våren 2008 en enkät till samtliga barnkliniker i Sverige. Syftet var att belysa inställningen till kylbehandling, användning av metoden samt incidens och handläggning av förlossningsasfyxier under åren 2005–2007. Av 34 tillfrågade kliniker besvarade 32 enkäten (94 procent).

Incidensen av måttlig eller svår HIE till följd av förlossningsasfyxi beräknades på basen av enkätsvaren till 1,6 per 1 000 levande födda barn. Incidensen av barn som respiratorbehandlats pga asfyxi var 0,5 per 1 000 levande födda. Utöver detta hade 0,2 barn per 1 000 levande födda remitterats till annat sjukhus, sannolikt för intensivvård, innebärande att antalet intensivvårdskrävande barn kan beräknas till 0,7 per 1 000 levande födda.

Många kliniker rapporterade indikatorer på bristfälliga neonatala intensivvårdsresurser. Av barnkliniker hade 18 (56 procent) tillgång till neonatal bakjournskompetens 24 timmar per dygn, men endast 12 av kliniker (38 procent) hade sjukhusbunden neonataljour.

Av 32 kliniker hade 27 (84 procent) en positiv inställning till kylbehandling. Övriga klinikers inställning var neutral.

Av regionkliniker hade alla utom en tillgång till kylutrustning. Utöver detta fanns kylutrustning på två icke regionkliniker. Ytterligare fem icke regionkliniker planerade inköp och en klinik var osäker beträffande inköp.

Frågan om det med befintlig transportorganisation är möjligt att transportera flertalet barn från mindre klinik till regionsjukhus för kylbehandling så att de når regionklinikerna inom sex timmar besvarades av 24 icke regionkliniker. Av dessa uppgav 9 (38 procent) att detta inte var möjligt. Frågan om kylbehandling borde centraliseras under förutsättning att det fanns en fungerande transportorganisation besvarades jakande av 10 av 24 icke regionkliniker (42 procent), nekande av 10 kliniker (42 procent), medan 4 kliniker (17 procent) inte hade någon åsikt.

### Sjukvårdens struktur och organisation

Kylbehandling av nyfödda med HIE efter förlossningsasfyxi förväntas inte nämnvärt påverka sjukvårdens struktur och organisation i Sverige. Med befintlig spridning av behandlingsmetoden krävs dock att nationella och regionala transportorganisationer utvecklas, så att alla barn vid behov kan erhålla kylbehandling och intensivvård inom sex timmar. Metoden kräver också utbildning av vårdpersonal.

### Etiska aspekter

Livskvaliteten för de barn som kylbehandlas ökar genom att färre barn dör och färre drabbas av svåra funktionshinder. Därigenom ökar även livskvaliteten för föräldrar och syskon. Detta ska dock ställas mot osäkerheter om hur behandlingen ska utföras på bästa sätt, t ex avseende vilka barn som bäst kan tillgodogöra sig behandlingen, hur länge behandlingen ska pågå och hur mycket kroppstemperaturen ska sänkas. Det saknas också data beträffande långsiktig uppföljning av barn som behandlats med metoden.

Kylbehandling måste påbörjas inom sex timmar efter födelsen. Tillgången till kylbehandling varierar mellan olika delar av landet. Detta innebär en risk för att kylbehandling inte erbjuds inom sex timmar till alla barn som behöver sådan vård, vilket strider mot den så kallade rättvisepincipen. Med nuvarande spridning av metoden krävs därför ett väl utvecklat samarbete mellan sjukhus och ett väl fungerande transportsystem.

Ett beslut om att inleda kylbehandling måste ske akut. Detta kan innebära att vårdpersonalen inte alltid hinner samråda med barnets föräldrar innan behandlingen påbörjas. Föräldrarna bör så snart som möjligt få allsidig, objektiv och väl genomtänkt information om metodens potentiella nytta och risker.

När metoden införs i klinisk praxis finns en risk att de inklusionskriterier som använts i forskningsstudierna, och som för närvarande rekommenderas för kliniskt bruk, inte strikt kommer att tillämpas. En av konsekvenserna av en sådan indikationsglidning kan bli att barn som är alltför skadade kylbehandlas och att de överlever med mycket svåra funktionshinder, vilket påverkar barnens och famil-

jernas livskvalitet. En indikationsglidning kan även leda till att barn som inte har tillräckligt allvarliga skador, och därmed inte uppfyller kriterierna för kylbehandling, kommer att behandlas i onödan. Mot denna bakgrund är det viktigt att de barn som behandlas följs upp och att data samordnas i ett kvalitetsregister. Förutsatt att alla barn som behöver kan få kylbehandling, att föräldrarnas behov av information tillgodoses, och att noggrann uppföljning sker, framstår metoden vid en samlad bedömning som etiskt försvarbar med hänsyn till vinsterna i livskvalitet.

### Identifierade kunskapsluckor

- Det saknas kunskap om kylbehandlingens effekter på dödlighet och funktionshinder under längre tid än 18 månader.
- Det saknas välgjorda studier som varit upplagda för att studera biverkningar och komplikationer.
- Det är oklart på vilket sätt kylbehandling ska utföras för att uppnå optimal effekt och vilka barn som bäst kan tillgodogöra sig behandlingen.
- Kunskapen om metodens kostnadseffektivitet är otillräcklig.

### Pågående studier

Resultat från en randomiserad kontrollerad studie från Kina har presenterats vid ett internationellt möte (Hot Topics in Neonatology, Washington DC, 2006) men har inte publicerats. Studien inkluderade 187 barn med måttlig eller svår HIE till följd av förlösningssafyxi som definierats enligt vedertagna kriterier ("Apgar score"<sup>10</sup> ≤5 vid 1 min, pH ≤7,0 eller "base deficit" ≥16). Den relativa risken för utfallet "död eller överlevt med svårt funktionshinder" rapporterades vara 0,63 (95 procent KI 0,42–0,92), vilket var statistiskt signifikant.

Den europeiska studien Neo.nEuro.network omfattar barn som randomiserats till helkroppsnedkyllning till 33–34 °C i 72 timmar eller till standardbehandling [44]. Inklusionskriterierna är identiska med Gluckmans [15]. Primärt utfall är "överlevnad vid 18–21 månader utan svårt funktionshinder". Man planerade att inkludera 150 barn men studien avbröts i april 2006 då 129 barn hade rekryterats. Preliminära resultat har presenterats vid ett internationellt möte (Hot Topics in Neonatology, Washington DC, 2008). Dessa indikerar en statistiskt signifikant och kliniskt betydelsefull effekt av kylbehandling.

Den brittiska TOBY-studien [39] omfattar barn som randomiserats till helkroppsnedkyllning till 33–34 °C i 72 timmar eller till standardbehandling. Inklusionskriterierna är identiska med Gluckmans [15]. Primärt utfall är "död eller överlevnad med svårt funktionshinder vid 18 måna-

ders ålder". Rekryteringen upphörde i november 2006 då 325 barn hade inkluderats. Preliminära resultat har presenterats vid ett internationellt möte (Hot Topics in Neonatology, Washington DC, 2008). Dessa indikerar en statistiskt signifikant och kliniskt betydelsefull effekt av kylbehandling.

Den australiensisk-kanadensiska ICE-studien [30] omfattar barn som randomiserats till helkroppsnedkyllning med enklare metoder (ingen uppvärmning, isförpackningar) till 33–34 °C i 72 timmar eller till standardbehandling. Inklusionskriterierna är snarlika Shankarans [16]. Primärt utfall är "överlevnad utan svårt funktionshinder vid 24 månader". Studien förväntas även belysa aspekter av kylning under transport. Planerat antal var 300 barn men rekryteringen avbröts i juli 2007 då 218 barn hade inkluderats. Resultat förväntas år 2010.

### Metod

#### Litteratursökning

Litteratursökning har utförts i databaserna PubMed, Cochrane Library, Embase och Cinahl t o m november 2008. För en mer detaljerad beskrivning av vilka söktermer och begränsningar som använts, se Tabell 3. Förutom sökningar i databaser har referenslistor granskats i relevanta arbeten.

#### Kvalitetsgranskning av ingående studier och tabellering

De abstraktlistor som erhöles efter litteratursökningen har granskats av två personer. De systematiska översikter som har inkluderats i denna rapport har granskats med hjälp av mallar och har graderats med hög, medelhög eller låg studiekvalitet. Översikterna har bedömts bl a avseende hur litteratursökningen har utförts, vilka studier som har inkluderats, hur granskning och beskrivning av ingående studier är utförd, hur metaanalysen har utförts samt om det föreligger bindningar och jäv som kan påverka resultaten. Dessutom har de i metaanalyserna ingående enskilda publicerade studierna granskats med hjälp av en mall för att kontrollera att fakta, tolkningar och bedömning av studiernas kvalitet är acceptabel. Studiernas kvalitet har bedömts utifrån deras relevans för de frågeställningar som ingår i denna utvärdering.

#### Bindningar och jäv

Sakkunniga och granskare har i enlighet med SBU:s krav inlämnat deklaration rörande bindningar och jäv. Dessa dokument finns tillgängliga på SBU:s kansli och kan rekvideras från SBU (Box 5650, 114 86 Stockholm, eller e-post: info@sbu.se).

SBU har på detta underlag bedömt att jäv inte föreligger.

<sup>10</sup> System för utvärdering av fysisk status hos nyfödda.

**Tabell 3** Sökstrategi.

<b>PubMed 1950–2008 (november)</b>						
<b>Sökstrategi: effekt av kylbehandling och ekonomiska aspekter</b>						
Hypothermia Hypothermia, induced	AND	Hypoxia ischemia, brain Asphyxia neonatorum Asphyxia	AND	Infant, newborn	AND	Randomized controlled trial (PT) Meta analysis (PT) Systematic reviews (SB) Costs and cost analysis /economics /adverse effects /complications Side effect(s) (TW) Adverse effect(s) (TW) Complication(s) (TW) Risk(s) (TW)
OR						
Hypothermia (TW) Cooling (TW)	AND	Encephalopathy (TW) Asphyxia (TW)	AND	Infant(s) (TW) Neonate(s) (TW) Neonatal (TW)	AND	Random (TW) Randomly (TW) Randomised (TW) Randomized (TW) Meta analysis (TW) Systematic review (TW) Cost benefit (TW) Cost effectiveness (TW) Cost utility (TW) Side effect(s) (TW) Adverse effect(s) (TW) Complication(s) (TW) Risk(s) (TW)
<b>Cochrane Library vers 4–2008</b>						
<b>Sökstrategi: effekt av kylbehandling och ekonomiska aspekter</b>						
Hypothermia Hypothermia, induced	AND	Hypoxia ischemia, brain Asphyxia neonatorum Asphyxia	AND	Infant, newborn		
OR						
Hypothermia (ti, ab, kw) Cooling (ti, ab, kw)	AND	Encephalopathy (ti, ab, kw) Asphyxia (ti, ab, kw)	AND	Infant(s) (ti, ab, kw) Neonate(s) (ti, ab, kw) Neonatal (ti, ab, kw)		
<b>Cinahl 1982–2008 (november)</b>						
<b>Sökstrategi: effekt av kylbehandling</b>						
Hypothermia Hypothermia, induced	AND	Asphyxia Asphyxia neonatorum Cerebral ischemia (exp)	AND	Infant newborn (exp)	AND	Clinical trials (exp) Meta analysis Systematic review
<b>Embase 1966–2008 (november)</b>						
<b>Sökstrategi: effekt av kylbehandling</b>						
Hypothermia (exp) Induced hypothermia (exp) Cooling (exp)	AND	Newborn (exp)	AND	Randomized controlled trial (exp) Systematic review (exp) Meta analysis (exp)		

Söktermerna i PubMed har utgjorts av MeSH-termer (NLM:s kontrollerade nyckelord, Medical Subject Heading) om inget annat anges.

**TW** = text word; **PT** = publication type; **SB** = subset; / = subheading

Söktermerna i Cochrane Library har utgjorts av MeSH-termer (NLM:s kontrollerade nyckelord, Medical Subject Heading) om inget annat anges.

**ti** = title; **ab** = abstract; **kw** = keyword

Söktermerna i Cinahl och Embase har utgjorts av nyckelord specifika för databaserna. **exp** = explode

## Referenser

- Shankaran S, Laptook AR. Hypothermia as a treatment for birth asphyxia. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50(3):624-35.
- Thoresen M, Bågenholm R, Løberg EM, Apricena F, Kjellmer I. Posthypoxic cooling of neonatal rats provides protection against brain injury. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996;74(1):F3-9.
- Sirimanne ES, Blumberg RM, Bossano D, Gunning M, Edwards AD, Gluckman PD et al. The effect of prolonged modification of cerebral temperature on outcome after hypoxic-ischemic brain injury in the infant rat. *Pediatr Res* 1996;39(4 Pt 1):591-7.
- Yager J, Towfighi J, Vannucci RC. Influence of mild hypothermia on hypoxic-ischemic brain damage in the immature rat. *Pediatr Res* 1993;34(4):525-9.
- Gunn AJ, Gunn TR, de Haan HH, Williams CE, Gluckman PD. Dramatic neuronal rescue with prolonged selective head cooling after ischemia in fetal lambs. *J Clin Invest* 1997;99(2):248-56.
- Yager JY, Asselin J. Effect of mild hypothermia on cerebral energy metabolism during the evolution of hypoxic-ischemic brain damage in the immature rat. *Stroke* 1996;27(5):919-25; discussion 926.
- Laptook AR, Corbett RJ, Sterett R, Burns DK, Garcia D, Tollefsbol G. Modest hypothermia provides partial neuroprotection when used for immediate resuscitation after brain ischemia. *Pediatr Res* 1997;42(1):17-23.
- Gunn AJ, Gunn TR, Gunning MI, Williams CE, Gluckman PD. Neuroprotection with prolonged head cooling started before postischemic seizures in fetal sheep. *Pediatrics* 1998;102(5):1098-106.
- Colbourne F, Corbett D. Delayed and prolonged post-ischemic hypothermia is neuroprotective in the gerbil. *Brain Res* 1994;654(2):265-72.
- Gunn AJ, Gluckman PD. Head cooling for neonatal encephalopathy: the state of the art. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50(3):636-51.
- Laptook A, Tyson J, Shankaran S, McDonald S, Ehrenkranz R, Fanaroff A et al. Elevated temperature after hypoxic-ischemic encephalopathy: risk factor for adverse outcomes. *Pediatrics* 2008;122(3):491-9.
- Svensk barnläkarförening. Rekommendationer för hypotermibehandling av asfyktiska nyfödda barn från BLF:s Neonatalsektion, 2008. <http://www.blf.net>.
- Levene MI, Sands C, Grindulis H, Moore JR. Comparison of two methods of predicting outcome in perinatal asphyxia. *Lancet* 1986;1(8472):67-9.
- Gunn AJ, Gunn TR. Changes in risk factors for hypoxic-ischaemic seizures in term infants. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1997;37(1):36-9.
- Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet* 2005;365(9460):663-70.
- Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med* 2005;353(15):1574-84.
- Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, Hulseley TC, Bass WT, Kaufman DA et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: efficacy outcomes. *Pediatr Neurol* 2005;32(1):11-7.
- Lin ZL, Yu HM, Lin J, Chen SQ, Liang ZQ, Zhang ZY. Mild hypothermia via selective head cooling as neuroprotective therapy in term neonates with perinatal asphyxia: an experience from a single neonatal intensive care unit. *J Perinatol* 2006;26(3):180-4.
- Shankaran S, Laptook A, Wright LL, Ehrenkranz RA, Donovan EF, Fanaroff AA et al. Whole-body hypothermia for neonatal encephalopathy: animal observations as a basis for a randomized, controlled pilot study in term infants. *Pediatrics* 2002;110(2 Pt 1):377-85.
- Gunn AJ, Gluckman PD, Gunn TR. Selective head cooling in newborn infants after perinatal asphyxia: a safety study. *Pediatrics* 1998;102(4 Pt 1):885-92.
- Battin MR, Dezoete JA, Gunn TR, Gluckman PD, Gunn AJ. Neurodevelopmental outcome of infants treated with head cooling and mild hypothermia after perinatal asphyxia. *Pediatrics* 2001;107(3):480-4.
- Battin MR, Penrice J, Gunn TR, Gunn AJ. Treatment of term infants with head cooling and mild systemic hypothermia (35.0 degrees C and 34.5 degrees C) after perinatal asphyxia. *Pediatrics* 2003;111(2):244-51.
- Akisu M, Huseyinov A, Yalaz M, Cetin H, Kultursay N. Selective head cooling with hypothermia suppresses the generation of platelet-activating factor in cerebrospinal fluid of newborn infants with perinatal asphyxia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2003;69(1):45-50.
- Shankaran S, Pappas A, Laptook AR, McDonald SA, Ehrenkranz RA, Tyson JE et al. Outcomes of safety and effectiveness in a multicenter randomized, controlled trial of whole-body hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2008;122(4):e791-8.
- Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, Hulseley TC, Bass WT, Kaufman DA et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: safety outcomes. *Pediatr Neurol* 2005;32(1):18-24.
- Schulzke SM, Rao S, Patole SK. A systematic review of cooling for neuroprotection in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy - are we there yet? *BMC Pediatr* 2007;7:30.
- Shah PS, Ohlsson A, Perlman M. Hypothermia to treat neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161(10):951-8.
- Jacobs SE, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD003311. DOI: 10.1002/14651858.CD003311.pub2.
- Bhat MA. Re: Therapeutic hypothermia following perinatal asphyxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91(6):F464; author reply F465.
- Perinatal trials report PTO367 ICE: Infant Cooling Evaluation Trial. <http://www.ctc.usyd.edu.au/6registry/PTO367.htm>.
- Róka A, Melinda KT, Vasarhelyi B, Machay T, Azzopardi D, Szabo M. Elevated morphine concentrations in neonates treated with morphine and prolonged hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2008;121(4):e844-9.
- O'Shea TM, Goldstein DJ. Follow-up data their use in evidence-based decision-making. *Clin Perinatol* 2003;30(2):217-50.
- Hoehn T, Hansmann G, Bührer C, Simbruner G, Gunn AJ, Yager J et al. Therapeutic hypothermia in neonates. Review of current clinical data, ILCOR recommendations and suggestions for implementation in neonatal intensive care units. *Resuscitation* 2008;78(1):7-12.
- Perlman JM. Intervention strategies for neonatal hypoxic-ischemic cerebral injury. *Clin Ther* 2006;28(9):1353-65.
- Polderman KH. Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries. *Lancet* 2008;371(9628):1955-69.
- Mishima K, Ikeda T, Yoshikawa T, Aoo N, Egashira N, Xia YX et al. Effects of hypothermia and hyperthermia on attentional and spatial learning deficits following neonatal hypoxia-ischemic insult in rats. *Behav Brain Res* 2004;151(1-2):209-17.
- Yager JY, Armstrong EA, Jaharus C, Saucier DM, Wirrell EC. Preventing hyperthermia decreases brain damage following neonatal hypoxic-ischemic seizures. *Brain Res* 2004;1011(1):48-57.
- Gray J, Geva A, Zheng Z, Zupancic JA. CoolSim: using industrial modeling techniques to examine the impact of selective head cooling in a model of perinatal regionalization. *Pediatrics* 2008;121(1):28-36.
- TOBY: a study of treatment for Perinatal Asphyxia. <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00147030?order=5>.

40. Perlman JM. Hypothermia as a therapeutic intervention in term infants with neonatal encephalopathy: is it ready for prime time? *Resuscitation* 2008;78(1):1-2.
41. Higgins RD, Raju TN, Perlman J, Azzopardi DV, Blackmon LR, Clark RH et al. Hypothermia and perinatal asphyxia: executive summary of the National Institute of Child Health and Human Development workshop. *J Pediatr* 2006;148(2):170-5.
42. Blackmon LR, Stark AR. Hypothermia: a neuroprotective therapy for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2006;117(3):942-8.
43. Anderson ME, Longhofer TA, Phillips W, McRay DE. Passive cooling to initiate hypothermia for transported encephalopathic newborns. *J Perinatol* 2007;27(9):592-3.
44. Neo.nEuro.network - Induced systemic hypothermia in asphyxiated newborn infants: a randomized, controlled multicenter study. <http://neonatal-research.at/php/portal.php>.

### SBU – Statens beredning för medicinsk utvärdering

SBU är en statlig myndighet som kritiskt granskar hälso- och sjukvårdens metoder och utvärderar metodernas nytta, risker och kostnader. Målet är ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör vilken sjukvård som ska bedrivas.

I rapporterna från SBU Alert redovisas kunskapsläget rörande nya metoder inom hälso- och sjukvården avseende patientnytta, ekonomiska och etiska konsekvenser samt påverkan på sjukvårdens organisation och struktur. Rapporterna skrivs och publiceras i samarbete med sakkunniga inom respektive ämnesområde, Socialstyrelsen, Läkemedelsverket och Sveriges Kommuner och Landsting samt med en särskild rådsgrupp (Alerträdet), knuten till SBU Alert.

Publicering av SBU Alert-rapporter sker på SBU:s hemsida där det även finns en kostnadsfri prenumerationstjänst.

---

SBU Alert-rapport nr 2009-01. ISSN 1652-7151 (webb).  
 Ansvarig utgivare: Måns Rosén, Direktör SBU

---

SBU, Box 5650, 114 86 Stockholm  
[www.sbu.se/alert](http://www.sbu.se/alert) • [alert@sbu.se](mailto:alert@sbu.se)

### SBU Alert

Ingemar Eckerlund, Programsamordnare  
 Anne Christine Berg, Projektassistent  
 Laura Lintamo, Utredare  
 Karin Rydin, Projektledare och ansvarig för litteratursökning  
 Elin Rye, Publikationskoordinator  
 Lena Wallgren, Projektassistent  
 Johan Wallin, Projektledare

---

### Alerträdet

Jan-Erik Johansson, Ordförande, Professor, Urologi  
 Christel Bahtsevani, Universitetsadjunkt, Omvårdnad  
 Bo Carlberg, Docent, Internmedicin  
 Jane Carlsson, Professor, Sjukgymnastik  
 Per Carlsson, Professor, Hälsoekonomi  
 Björn-Erik Erlandson, Professor, Medicinsk teknik  
 Märten Fernö, Professor, Experimentell onkologi  
 Stefan Jutterdal, Utvecklingsdirektör  
 Viveca Odling, Professor, Gynekologi  
 Thomas Tegenfeldt, Dr, Anestesi och Intensivvård  
 Jan Wahlström, Professor emeritus, Klinisk genetik  
 Anna Åberg Wistedt, Professor, Psykiatri  
 Katrine Åhlström Riklund, Professor, Medicinsk radiologi och Nuklearmedicin