

De landelijke aanbeveling:

Therapeutische hypothermie na perinatale asfyxie

De aanbeveling werd ontwikkeld door: Floris Groenendaal en Mieke Brouwer (UMC) in samenwerking met alle 10 Nederlandse NICU's met het doel meer eenheid van behandelingen tussen NICU's te krijgen. De aanbevelingen zijn deels gebaseerd op kennis uit wetenschappelijke studies (zie referenties), en deels op kennis waarover neonatologen/experts van die NICU's consensus hebben bereikt.

Doelgroep

Deze aanbeveling is bedoeld voor: zorgverleners op de IC neonatologie die betrokken zijn bij de zorg voor neonaten met therapeutische hypothermie als behandeling na perinatale asfyxie.

En gaat over: beleid en behandeling van hypothermie bij neonaten

Definities

In dit document worden de volgende definities gehanteerd:

Asfyxie: tijdelijk tekort aan zuurstof, waardoor verschillende organen in het lichaam schade op kunnen lopen.

Hypothermie: het kunstmatig afkoelen van de neonaat om hersenschade tegen te gaan.

Hypoxisch-ischemische-encefalopathie: cerebrale dysfunctie ten gevolge van onvoldoende bloed en/of zuurstof aanvoer.

Epidemiologie

Perinatale asfyxie gevolgd door ernstige hypoxisch-ischemische encefalopathie (HIE) heeft een incidentie van 1-2/1000 pasgeborenen(1). Uit de literatuur blijkt een ongunstige uitkomst (overlijden of handicaps) bij 45-65%(2)

Milde, gecontroleerde hypothermie (afkoeling van het hoofd of de centrale lichaamstemperatuur tot 33-34^o C) heeft een gunstig effect op de overleving en lange-termijn uitkomst, indien dit binnen 6 uur na de asfyxie wordt gestart(2).

Eerste handelingen

Inclusie (aan elk van de punten 1 t/m 4 moet voldaan zijn)

1. leeftijd < 6 uur na asfyxie (N.B.: sommige experimentele studies suggereren, dat latere behandeling schadelijk zou kunnen zijn (3))

2. Zwangerschapsduur ≥ 36+0 weken

3. Perinatale asfyxie gedefinieerd als **minimaal 1** van de volgende criteria:

- Apgarscore op 5 min ≤ 5
- Reanimatie
- Beademing (na reanimatie) gedurende ≥ 10 minuten na de geboorte
- pH < 7.0 (navelstrengbloed of tot 1 uur na geboorte arterieel, veneus of capillair)
- BE < -16 mmol/L (navelstrengbloed of tot 1 uur na geboorte arterieel, veneus of capillair)

- Lactaat > 10.0 mmol/L (navelstrengbloed of tot 1 uur na geboorte arteriëel, veneus of capillair)

4. Encefalopathie

Thompson score > 7 op 1 uur na de geboorte (zie verder)(4).

Toelichting mbt tijdstip:

Dit tijdstip is om meerdere redenen belangrijk. Er kan overleg gepleegd worden met het perinatale centrum, rekening houdend met de aanrijtijd van ambulances in sommige regio's, en er kunnen afspraken gemaakt worden over vervolg observaties (verslechtering of snelle normalisatie). Een recente publicatie suggereert, dat vroeg starten met koeling betere resultaten geeft (5).

Toelichting m.b.t. zwangerschapsduur:

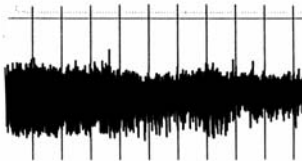
Mogelijk zou ook behandeling vanaf 35+0 weken zinvol zijn – Jacobs SE et al. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jan 31;1:CD003311.)

Of

aEEG(6)

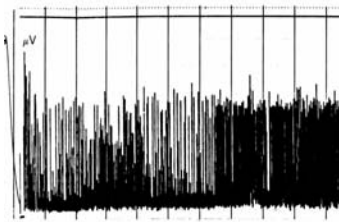
N.B. Er is geen bewijs voor superioriteit van Thompsonscore of aEEG

- Discontinu normaal voltage (DNV) met een ondergrens van 5 μ V of lager,

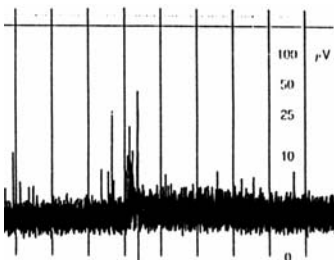


Of

- Burst-Suppressie (BS): periodes van zeer lage voltage met pieken van hoge amplitude

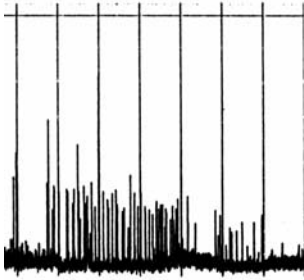


: continu zeer laag gevolteerde basisactiviteit rond of onder 5 μ V



Of

-Flat Trace (FT): zeer lage voltage, deels iso-elektrisch met activiteit onder de 5 μ V.



Of

Convulsies

Thompson Score

| Verschijnsel | Score 0 | 1 | 2 | 3 |
|---------------------|---------|----------------------------------|-----------------------|----------------------|
| Tonus | normaal | hypertonie | Hypotonie | slap |
| Bewustzijn | normaal | hyperalert | lethargisch | comateus |
| Convulsies | geen | < 3/dag | > 2/dag | |
| Houding | normaal | gebalde vuisten, fietsbewegingen | sterke distale flexie | decerebratie houding |
| Moro reflex | normaal | afgezwakt | Afwezig | |
| Grijpreflex | normaal | zwak | Afwezig | |
| Zuigreflex | normaal | zwak | afwezig, evt. bijten | |
| Ademhaling | normaal | hyperventilatie | korte apnoes | beademing (apneu) |
| Fontanel | normaal | vol, niet gespannen | gespannen | |
| Totale score | | | | |

Patiënten die kort na de geboorte een afwijkende Thompsonscore hebben en snel (<1 uur) normaliseren hoeven niet gekoeld te worden, aangezien zij dan geen matig-ernstige encefalopathie meer hebben.

Exclusie

Gewicht <1800 gram

N.B. Congenitale afwijkingen zijn geen contra-indicatie.

Therapie

Start hypothermie binnen 6 uur na de geboorte/asfyxie. Er zijn aanwijzingen dat eerder starten met hypothermie een gunstiger effect heeft (5), terwijl te laat starten mogelijk negatieve effecten zou kunnen hebben (3).

Verwijzing en transport(7)

Tijdens de opvang moet hyperthermie (temperatuur >37,5°C) voorkomen worden. Bij een reanimatie worden de warmtelamp en reanimatietafel na 10 minuten uitgezet. Er wordt geen muts op het hoofd gedaan. In de fase voor actief koelen wordt *passieve* hypothermie toegepast.

Temperatuurcontrole is belangrijk om doorschieten van de temperatuur te voorkomen.

Een centrale temperatuur tussen de 34 en 35 °C wordt nagestreefd. Tijdens transport vanuit een perifere kliniek wordt ook de (rectale) temperatuur gemeten. De couveusetemperatuur wordt aangepast op geleide van de rectale of oesofageale temperatuur.

Gezien de intensiteit van de behandeling kan hypothermie alleen plaatsvinden op een Neonatale Intensive Care Unit.

Methode

Indien totale lichaamskoeling wordt toegepast, wordt gestreefd naar een rectale temperatuur: 33,5 °C. De rectale sensor wordt 6 cm ingebracht. De temperatuur kan ook oesofageaal gemeten worden (positie sensor: afstand neusgat, langs het oor tot onderkant sternum, minus 2 cm).

Geadviseerd wordt het hoofd niet te omwikkelen bij gebruik van totale lichaamskoeling en af te schermen van het koelmatras, gezien de kans op wisselende temperatuur van het hoofd door fluctuaties in temperatuur van het koelmatras.

De behandelduur is 72 uur. Na 72 uur start de opwarmfase. Er wordt opgewarmd met 0,4°C per uur tot 36,5 °C. Na de opwarmfase wordt de patiënt aansluitend nog 12 - 24 uur op een temperatuur van 36,5°C gehouden.

Bij convulsies gedurende het opwarmen wordt het opwarmen tenminste 2 uur gestopt alvorens het opwarmen te hervatten. Aansluitend moet het opwarmen hervat worden op halve snelheid, dus 0,2 °C per uur.

Voeding tijdens hypothermie

'Minimal enteral feeding'

Medicatie tijdens hypothermie

Adequate pijnstilling en sedatie, bijv. met morfine. Dit is ook geïndiceerd bij spontaan ademende neonaten, aangezien uit experimenteel onderzoek is gebleken dat stress de gunstige effecten van hypothermie teniet kan doen.

Behandeling van convulsies met de gebruikelijke medicatie (richtlijn neonatale convulsies)(8;9). Voor lidocaïne geldt een aangepast schema.

| Tijdstip | Dosering lidocaïne |
|--------------------|------------------------------|
| t = 0 uur // start | 2 mg/kg gedurende 10 minuten |
| t = 10 minuten | 4 mg/kg/uur gedurende 6 uur |
| t = 6 uur | 2 mg/kg/uur gedurende 12 uur |
| t = 18 uur // stop | Stop infusie |

Voorzorgen

- Inbrengen van een centraal veneuze lijn en een arteriële lijn is aan te bevelen. Dit mag echter niet het starten van het koelen vertragen.
- Aansluiten van een aEEG apparaat gedurende de gehele periode van hypothermie, en tenminste 24 uur na opwarmen.
- Hypotensie behandelen/voorkomen
- $\text{SaO}_2 > 0,93$ houden
- PaCO_2 geanalyseerd bij 37°C: 45-58 mmHg (6,0 - 7,7 kPa) houden, (de waarde in een Point-of-Care apparaat bij 37°C geanalyseerd en vervolgens vermenigvuldigd met factor 0,8 geeft de *in vivo* waarde bij 33,5°C – als voorbeeld: een PaCO_2 van 50 mmHg gemeten bij 37°C reflecteert een *in vivo* waarde bij 33,5°C van ca. 40 mmHg)(10)
- PaO_2 geanalyseerd bij 37°C: 60-100 mmHg (8,0 - 13,3 kPa) houden, (bij 37°C geanalyseerd met factor 0,8 vermenigvuldigen)
- Glucose $> 3,5$ mmol/l houden

Complicaties

Bradycardie is een obligaat verschijnsel (daling 14 slagen per minuut per graad Celsius temperatuur verlaging).

Thrombocytopenie ($< 150 \times 10^9 /L$)

Niet bewezen, maar wel (relatief) frequent beschreven bij hypothermie zijn(2)

- Hypokaliaemie
- Coagulopathie
- PPHN
- Subcutane vetnecrose

Vervolg en organisatie van zorg

Tijdens hypothermie vindt aEEG registratie plaats. De positief predictieve waarde van het aEEG ten aanzien van een slechte uitkomst is gedurende de eerste 24 uur niet hoog, daarna wel(11).

Tijdens opname wordt regelmatig schedelechografie verricht.

MRI (T1, T2 en diffusie gewogen onderzoek) en zo mogelijk proton MRS onderzoek van de hersenen bij voorkeur verrichten tussen de 4^e en 8^e levensdag (12-14).

Onderzoek van de psychomotore ontwikkeling tenminste t/m de leeftijd van 24 maanden.

Literatuur

1. Groenendaal F, Hukkelhoven CW, de Vries LS, van Bel F. Neuroprotectie door hypothermie na perinatale asfyxie bij voldragen pasgeborenen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008; 152:2210-2212.
2. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1:CD003311.
3. Sabir H, Scull-Brown E, Liu X, Thoresen M. Immediate Hypothermia Is Not Neuroprotective After Severe Hypoxia-Ischemia and Is Deleterious When Delayed by 12 Hours in Neonatal Rats. *Stroke* 2012; 43:3364-3370.
4. Thompson CM, Puterman AS, Linley LL et al. The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. *Acta Paediatr* 1997; 86:757-761.
5. Thoresen M, Tooley J, Liu X et al. Time Is Brain: Starting Therapeutic Hypothermia within Three Hours after Birth Improves Motor Outcome in Asphyxiated Newborns. *Neonatology* 2013; 104:228-233.
6. Toet MC, Hellstrom-Westas L, Groenendaal F, Eken P, de Vries LS. Amplitude integrated EEG 3 and 6 hours after birth in full term neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 81:F19-F23.
7. Groenendaal F, Brouwer AJ. Clinical aspects of induced hypothermia in full term neonates with perinatal asphyxia. *Early Hum Dev* 2009; 85:73-76.
8. van den Broek MP, Groenendaal F, Toet MC et al. Pharmacokinetics and clinical efficacy of phenobarbital in asphyxiated newborns treated with hypothermia: a thermopharmacological approach. *Clin Pharmacokinet* 2012; 51:671-679.
9. de Haan TR, Bijleveld YA, van der Lee JH et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of medication in asphyxiated newborns during controlled hypothermia. The PharmaCool multicenter study. *BMC Pediatr* 2012; 12:45.

10. Groenendaal F, De Vooght KMK, Van Bel F. Blood gas values during hypothermia in asphyxiated full term neonates. *Pediatrics* 2009; 123:170-172.
11. Thoresen M, Hellstrom-Westas L, Liu X, de Vries LS. Effect of hypothermia on amplitude-integrated electroencephalogram in infants with asphyxia. *Pediatrics* 2010; 126:e131-e139.
12. Alderliesten T, de Vries LS, Benders MJ, Koopman C, Groenendaal F. MR imaging and outcome of term neonates with perinatal asphyxia: value of diffusion-weighted MR imaging and ¹H MR spectroscopy. *Radiology* 2011; 261:235-242.
13. Thayyil S, Chandrasekaran M, Taylor A et al. Cerebral magnetic resonance biomarkers in neonatal encephalopathy: a meta-analysis. *Pediatrics* 2010; 125:e382-e395.
14. van Laerhoven H, de Haan TR, Offringa M, Post B, van der Lee JH. Prognostic tests in term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review. *Pediatrics* 2013; 131:88-98.