

# Afkøling efter asfyksi ved fødslen – tiden er moden

Professor Gorm Greisen, e-mail: greisen@rh.dk, & overlæge Finn Jonsbo

H:S Rigshospitalet, Neonatalklinikken

Afkøling efter hjertestop hos voksne er blevet klinisk praksis. Formålet er at øge chancen for at overleve uden hjerneskade. Det har i randomiserede kontrollerede forsøg vist sig effektivt efter hjertestop pga. ventrikelflimren. En lang række dyreforsøg har vist, at der er effekt af mild hypotermi (ca. 33 grader), at effekten er større, des hurtigere afkølingen finder sted, og at afkøling virker ved at hæmme af apotosen – den programmerede celledød – som initieres af subletale insulter.

Hvorfor har afkøling indtil nu ikke været et tilbud til nyfødte?

For det første skal man skal generelt være forsigtig med at ekstrapolere fra voksne til børn. For det andet er perioden med cirkulationsstop normalt velafgrænset ved genoplivning efter ventrikelflimren, hvorimod asfyksi under fødslen ofte er en gradvis og nogle gange intermitterende proces. For det tredje kender man normalt den voksnes helbred før hjertestoppet, mens symptomer på asfyksi hos nogle nyfødte kan skyldes medfødt hjerneskade, metabolisk sygdom, eller sepsis. Det vil sige, at man alt andet lige vil forvente en lavere succesrate. For det fjerde tager det længere tid at vurdere behandlingseffekten hos nyfødte, fordi barnet skal have en vis alder, før hjerneskaden kommer fuldt til udtryk.

Nu foreligger der tre publicerede, randomiserede, kontrollerede studier af afkøling efter hjertestop hos nyfødte, som tilsammen viser en statistisk signifikant øget chance for overlevelse uden alvorlige psykomotoriske senfølger ved 18-måneders-alderen. For hver fire børn som blev afkølet, blev der et ekstra raskt overlevende barn. Yderligere fire store randomiserede undersøgelser er undervejs, en engelsk, en europæisk, en kinesisk og en australsk.

I Sverige [1], England [2] og USA [3] har man sidste år konkluderet, at man skal vente på flere data. Et argument er, at der kan være bias, hvad angår overlevelsen. Studierne var ikke blindede. De læger, som havde ansvaret for børnenes behandling, kan have været mere tilbageholdende med at indstille den livsbevarende behandling af de afkølede børn. Det kunne dels skyldes tiltro til behandlingens effekt, dels skyldes forsigtighed i tolkningen af de tegn på svær hjerneskade, som er baggrunden for beslutningen om at indstille behandling. Et andet argument er, at børn ikke er fuldt udviklede ved 18-måneders-alderen, og at der kan vise sig uventede forskelle mellem grupperne senere. Universitetsklinikkerne i Sverige delta-

ger i det engelske studie, som fortsætter randomisering indtil udgangen af 2006.

Neonatalafdelingen på H:S Rigshospitalet deltager i det europæiske studie. Det blev indstillet april 2006 – før tid. En grund var langsom rekruttering, ikke mindst pga. vanskeligheden ved at opnå et godt informeret samtykke fra forældrene hurtigt nok efter fødslen. En anden grund var, at studiets monitoreringskomite udtrykte tvivl om, hvorvidt det fortsat var rigtigt at randomisere med den viden, som findes nu. Da studierne blev planlagt i sin tid, var man bange for, at afkøling måske kun ville mindske hjerneskaden så meget, at barnet netop kunne overleve, men at der ville blive flere handicappede børn. Hyppigheden af handicap blandt de overlevende børn har imidlertid været mindre, ikke større, efter afkøling, selv om dette resultat ikke er statistisk signifikant i sig selv. En tredje grund var, at data fra de studier, som er undervejs, vil mere end fordoble det totale antal randomiserede børn og dermed forbedre de separate estimater for behandlingseffekt mht. overlevelse og risiko for handicap.

Der er et dilemma. På den ene side står klinikerens ønske om at give det enkelte barn den bedste chance på den anden forskerens og samfundets ønske om at få sikker viden som grundlag for fremtidens behandling. Neonatologer er fortsat ikke enige om, hvorvidt tiden er moden til at indføre afkøling som klinisk praksis [4]. Men alle er enige om, at hvis man vil tilbyde afkøling, skal det gøres ifølge protokol med klar information af forældrene og med registrering og systematisk opfølgning. Det har vi besluttet at gøre på Rigshospitalet. Vi vil fortrinsvist anvende elektroencefalografikriterier til selektion af patienter, som vi har gjort i den protokol, vi kender, og om nødvendigt afkøle under transport.

Artiklen bygger på en større litteraturgennemgang. En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

## Litteratur

1. Hellstrom-Westas L. Hypotermi efter perinatal asfyxi minskar risken för hjärnskada. *Läkartidningen* 2005;102:3030-1.
2. Edwards AD, Azzopardi DV. Therapeutic hypothermia following perinatal asphyxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91:F127-31.
3. Higgins RD, Raju TN, Perlman J et al. Hypothermia and perinatal asphyxia: executive summary of the National Institute of Child Health and Human Development workshop. *J Pediatr* 2006;148:170-5.
4. Polderman KH, Girbes ARJ, Nelson K et al med svar af Shankaran S, Laptook AR. Hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med* 2006;354:1643-5.