

Resultater efter ekstrakorporal membranoxygeneringsbehandling af nyfødte og spædbørn i Danmark 1995-2004

Stud.med. Vibeke Eriksen, overlæge Morten H. Helvind & professor Gorm Greisen

Rigshospitalet, Juliane Marie Centret, Neonatalklinikken og Hjertecentret, Thoraxkirurgisk Klinik

Resume

Introduktion: Ekstrakorporal membranoxygenering (ECMO) blev indført i Danmark i 1995 som behandling af svært syge nyfødte børn. ECMO bruges fortrinsvist til behandling af svær mekoniumaspiration, men kan bruges ved alle former for livstruende lunge- eller kredsløbssvigt. Formålet med dette arbejde var at evaluere indsatsen.

Materiale og metoder: Data er indhentet ved en retrospektiv gennemgang af journaler for de 55 børn, der har været behandlet. Der er sendt spørgeskemaer ud til forældrene til de overlevende børn. En var udvandet, og alle øvrige besvarede skemaet. Vi brugte χ^2 -test og 5% signifikansniveau.

Resultater: Kun fire ECMO-behandlinger forløb helt ukompliceret. I alt 31 børn blev udsat for tekniske komplikationer, og 48 børn fik medicinske komplikationer, heraf cerebrale hos 28 børn. I alt 39 (71%) børn levede på undersøgelsestidspunktet. Forældrene rapporterede om senfølger eller mistanke om senfølger hos 42%. Der drejede sig om nedsat hørelse hos otte børn og lungeproblemer hos syv. Kun et barn var svært handicappet.

Konklusion: De tilgrundliggende diagnoser, mortaliteten og senfølgerne svarer til resultaterne i en engelsk randomiseret undersøgelse.

Ekstrakorporal membranoxygenering (ECMO) har på Rigshospitalets neonatalklinik siden 1995 været tilbudt 55 kritisk syge neonatale børn fra hele landet. ECMO-behandlingen tilbydes svært syge børn med potentielt reversibelt lunge- eller kredsløbssvigt og kan i en kortere periode (dage til uger) varetage iltningen af blodet og hjertets pumpefunktion. Som indikation benyttes oxygeneringsindeks, $OI = (F_{iO_2} \times MAP) / P_{aO_2}$, hvor F_{iO_2} måles i procent, MAP er middelluftvejstryk i mmHg, og P_{aO_2} måles i kPa. Ved $OI > 300$ i flere timer og manglende udsigt til bedring ved konventionel behandling er der indikation for ECMO. For at ECMO-behandling er en mulighed, skal barnet have en fødselsvægt på > 2 kg, en gestationsalder på > 35 uger, og der må ikke være blødningsproblemer. Der indlægges kateter via v. jugularis til højre atrium, herfra føres blodet ud i det ekstrakorporale kredsløb, hvor det bliver iltet og opvarmet. Blodet kan nu føres tilbage enten via et dobbeltløbet kateter til højre atrium (veno-venøs) eller via

a. carotis communis til aortabuen (veno-arteriel). Fordelen ved veno-venøs ECMO-behandling er, at a. carotis communis ikke beskadiges, og desuden vil blodet fra det ekstrakorporale kredsløb blive ført gennem lungerne, og her kan eventuelle koagler eller luftbobler blive filtreret fra. Under ECMO-behandling er heparinisering nødvendig.

Vi ønskede at undersøge, hvilke resultater der er opnået ved ECMO-behandlingen i Danmark og at sammenligne dette med en publiceret statistik fra den amerikanske Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) [1] og en nyere engelsk randomiseret undersøgelse fra UK Collaborative ECMO Trial Group [2-4].

Metode

Oplysningerne blev indhentet ved retrospektiv journalgennemgang, og der blev sendt spørgeskemaer ud til de forældre, hvis børn overlevede. En familie var udvandet, og alle øvrige spørgeskemaer blev besvaret.

Til signifikanstest blev der benyttet χ^2 -test, signifikansniveau 5%.

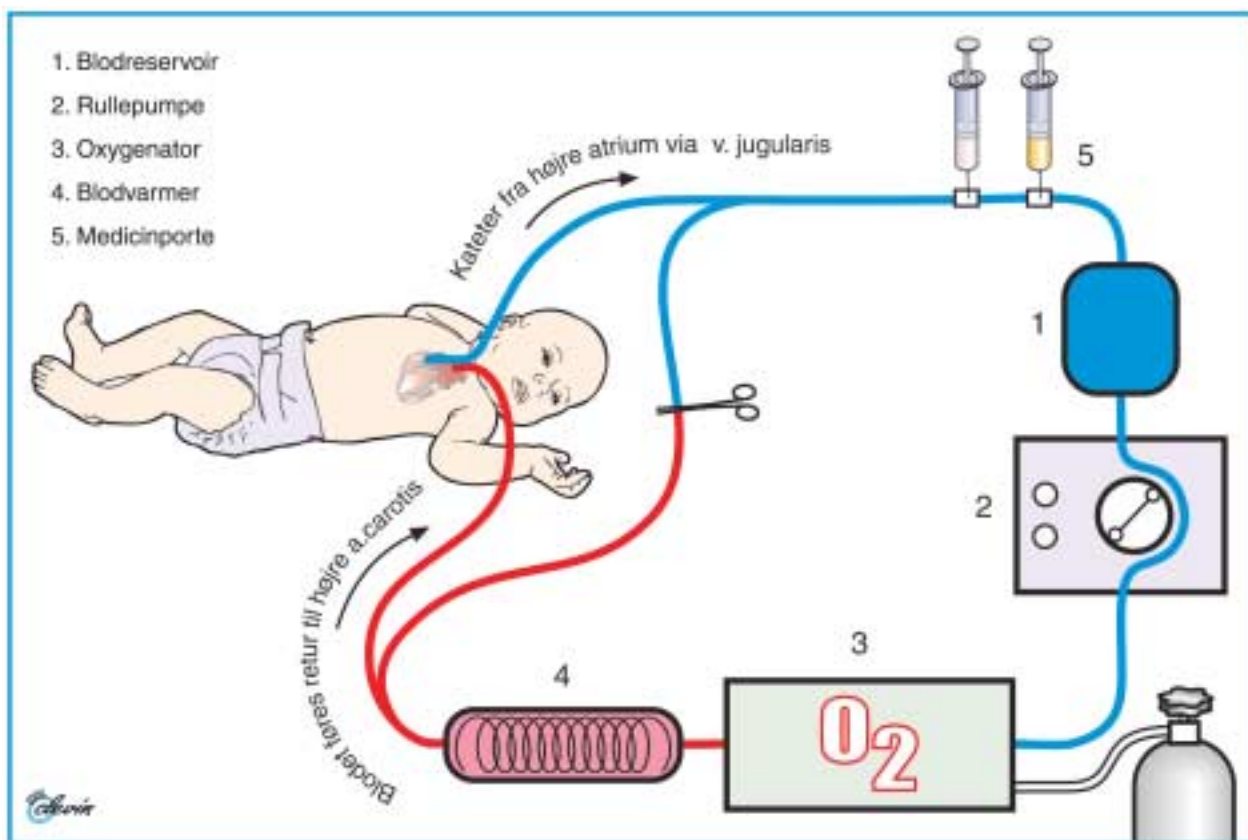
Resultater

Fra september 1995 til juli 2004 havde 55 børn været behandlet med ECMO. Niogfyrre af de 55 var nyfødte (< 28 dage) ved ECMO-behandlingens begyndelse; de øvrige seks børn var mellem 28 dage og 25 måneder ved ECMO-forløbets start.

I et tilfælde kunne man ikke lægge kanyler og derfor ikke etablere ECMO, man fortsatte med konventionel behandling, og barnet overlevede. De børn, der ikke var født på Rigshospitalet, blev transporteret med neonatalklinikens hentehold. I et tilfælde måtte en helikoptertransport aflyses pga. vejrforholdene, og barnet døde på det lokale sygehus. I et andet tilfælde var barnets tilstand på hjemsygehuset for ustabil til transport, det blev derefter lagt i ECMO af et hold fra Stockholm og efterfølgende transporteret dertil og overlevede. Disse tre børn er ikke taget med i undersøgelsen.

Fjorten børn blev hentet fra et sygehus vest for Storebælt, og 35 børn kom øst for Storebælt; heraf blev to transporteret fra Bornholm. Af de 55 børn blev seks behandlet pga. utilstrækkelig pumpefunktion efter en hjerteoperation.

Niogtredive børn (71%) overlevede. Fire børn havde et fuldstændigt ukompliceret ECMO-forløb. Hos 31 børn var der tekniske vanskeligheder i form af problemer med kanyleanlæggelse, ændring i kanyleplacering eller stop af det ekstrakorporale kredsløb. Hos 48 børn var der medicinske kompli-



kationer i form af neurologiske komplikationer, infektioner, blødningsproblemer eller renale problemer.

De neurologiske komplikationer, som var kramper, ophævet kortikal aktivitet, intracerebral blødning, hypoksisk-iskæmiske læsioner eller andre cerebrale forandringer, forekom hos 28 børn, af dem døde 11.

Tabel 1. Diagnoser blandt de behandlede børn, dødelighed, alder ved ekstrakorporal membranoxigenation (ECMO)-behandlingsstart, ECMO-behandlingsforløbs varighed og varighed i respiratorbehandling efter ECMO-behandling. De kvantitative variable er opgivet som median.

Grundsygdom	Antal	Mors antal	Overlevelsesrate, %	Alder ved ECMO-behandlingsstart, timer ^a	ECMO-behandlingsforløb, timer	Respiratorbehandling efter ECMO-behandling, timer
MAS	32	4	88	24	103	48
CDH	4	1	75	33	168	240
Mb. cordis ^b	7	4	43	124	53	72
PPHN	6	4	33	48	205	48
Andet ^c	6	3	50	22	120	168
Total	55	16	71	26	103	48

MAS: mekoniumaspirationssyndrom, CDH: kongenit diafragmahernie, PPHN: persisterende pulmonal hypertension.

a) Eksklusive børn > 28 døgn.

b) Tre af børnene med diagnosen mb. cordis var > 28 døgn.

c) Tre af børnene var > 28 døgn.

Grundsygdommen hos de behandlede børn var hovedsageligt mekoniumaspiration (MAS). De øvrige diagnoser var mb. cordis, persisterende pulmonal hypertension (PPHN), kongenit diafragmahernie (CDH), infektion, respiratorisk distressyndrom, tussis og pneumoni (**Tabel 1**).

Mortalitet

Af de 55 behandlede børn døde 16 (**Tabel 1**). Dødeligheden hos børn med MAS var lav, men høj for børn med mb. cordis og PPHN. Af de 16 børn, som døde, kunne dødsårsagen i ni tilfælde måske relateres til ECMO-behandlingen. Af disse ni var syv cerebralt påvirkede og heraf havde to multiorgansvigt. Hos et barn kom ECMO-behandlingen aldrig til at fungere optimalt, og et barn med MAS døde af lungeinsufficiens to dage efter ophør med ECMO-behandlingen.

Senfølger

I spørgeskemaerne rapporterede forældrene om senfølger hos 16 af de 38 overlevende børn (**Tabel 2**). Børnene var fra tre måneder til ni år ved undersøgelsen.

Barnet med tussis var svært hjerneskadet med mental retardering, tetraplegi, en svær grad af epilepsi samt både høre- og synstab. Før påbegyndelse af ECMO-behandlingen havde barnet haft tre episoder med hjertestop. Umiddelbar efter ECMO-behandlingens start observeredes isoelektrisk signal

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

på elektroencefalogram (EEG). Efter forældrenes ønske fortsattes ECMO-behandlingen. Det andet barn med motoriske problemer havde venstresidig hemiplegi. 18% af de 38 overlevende børn havde efterfølgende lungeproblemer. Forældrene rapporterede om høretab hos seks børn (16%), og hos yderligere to var forældrene i tvivl. Fem af børnene med høretab havde ikke udviklet tale svarende til deres alder. Under behandlingen blev der registreret forhøjede serumkoncentrationer af gentamycin hos børn både med og uden høretab.

Diskussion

Komplikationer

Der forekom medicinske komplikationer hos 48 børn (87%; konfidensinterval (KI) 95%, 78-96%). Medicinske komplikationer omfattede neurologiske komplikationer inklusive kramper, blødningsproblemer, arytmier, infektion eller renale problemer, der blev behandlet med hæmofiltration. Hos ELSO havde kun 63% af børnene medicinske komplikationer (χ^2 : $p < 0,001$) [1]. Til de medicinske komplikationer inkluderede man i ELSO de samme faktorer som i denne undersøgelse, men man medregnede desuden også metaboliske komplikationer. De metaboliske komplikationer udgjorde kun 8% af de samlede medicinske komplikationer [1].

En forklaring på, at de medicinske komplikationer forekom oftere i denne undersøgelse end i ELSO's materiale, kunne være, at vi havde en langt højere andel af børn, der fik registreret kramper (Tabel 3). I vores undersøgelse havde 51% (KI 95%, 38-64%) af børnene cerebral påvirkning i form af kramper, intracerebral blødning, ophævet kortikal aktivitet, hypoksi eller andre cerebrale forandringer. ELSO fandt, at kun 35% af børnene havde cerebral påvirkning under forløbet (χ^2 : $p < 0,05$). Vi fandt hyppigere kramper end ELSO ($p < 0,01$), fordi vi rutinemæssigt brugte kontinuerlig EEG-overvågning og derfor så subkliniske kramper. Den prognostiske betydning af kramper hos nyfødte er uvis, men de har med sikkerhed mindre betydning end den cerebrale patologi, som kan ligge bag kramperne. Overlevelsen blandt de børn, der havde neurologiske komplikationer, adskilte sig ikke i de to undersøgelser.

Mortalitet

Seksten af de 55 børn døde (29%) (KI 95%, 17-41%). I ELSO's

Tabel 2. Forælderreporterede senfølger, + problemer, ± forældrene var i tvivl. Tal uden for parentes er antallet af børn med forælderreporterede senfølger, i parentesen er medtaget de børn, hvor forældrene var i tvivl.

Patient, grundsygdom	Motorisk	Hørelse	Tale	Syn	Lungeproblemer
Barn 1, MAS	±				
Barn 2, MAS					+
Barn 3, MAS		+			
Barn 4, MAS		+	+		
Barn 5, MAS					+
Barn 6, MAS	+	±			
Barn 7, MAS	±		±		+
Barn 8, MAS					±
Barn 9, MAS				+	
Barn 10, MAS				±	
Barn 11, CDH (venstresidigt)				±	
Barn 12, CDH (venstresidigt)		+	+		
Barn 13, CDH (venstresidigt)		+	+		
Barn 14, PPHN		±	+		+
Barn 15, tussis	+	+	+	+	+
Barn 16, infektion		+		+	+
De 16 børn i alt	2 (4)	6 (8)	5 (6)	3 (5)	6 (7)

MAS: mekoniumaspirationssyndrom, CDH: kongenit diafragmahernie, PPHN: persisterende pulmonal hypertension.

undersøgelse var mortaliteten 17% [1]. Den dårligere overlevelse (χ^2 : $p < 0,05$) skyldes sandsynligvis en forskellig fordeling af diagnoser blandt de behandlede børn i de to undersøgelser. For eksempel blev der i Danmark behandlet syv børn med diagnosen mb. cordis, hvoraf de seks (11%) blev lagt i ECMO pga. utilstrækkelig pumpefunktion efter en hjerteoperation. Hos ELSO var andelen af børn, der havde brug for aflastning af kredsløbet, kun 2% [1]. Denne forskel (χ^2 : $p < 0,001$) indvirkede på overlevelsen. En stor andel (58%) af de behandlede børn havde MAS som grundsygdom. ECMO-behandlingen er i dette tilfælde ideel, fordi det ekstrakorporale kredsløb kan varetage iltningen af blodet i den periode, hvor lungeparankymet restitueres. Samtidig reduceres respiratorbehandlingen, således at risikoen for irreversible lungeskader forårsaget af mekanisk ventilation mindskes. Endelig bidrager den for-

Tabel 3. Neurologiske komplikationer observeret i Danmark og i en opgørelse fra Extracorporeal Life Support Organisation (ELSO) [5]. I punktet »andet« har vi bl.a. medtaget hypoksis-iskæmisk hjerneskade og dilatation af ventriklernerne. Det er uvist, hvad ELSO indbefatter i gruppen »andet«.

Komplikation	Danmark (n = 55)		ELSO (n = 3.528)	
	forekomst n (%)	overlevende %	forekomst n (%)	overlevende %
Kramper	17 (31)	71	526 (15)	68
Intracerebral blødning	8 (15)	63	532 (15)	58
Isoelektrisk signal på elektroencefalogram	3 (5)	33	61 (2)	7
Andet	5 (9)	20	108 (3)	66
I alt	28 (51)	61	1.227 (35)	60

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

bedrede iltning under ECMO til dilatation af lungearterierne. Vi fandt ingen forskel i overlevelsen blandt børn med MAS, der var behandlet i Danmark, og børnene i ELSO-undersøgelsen. The UK Collaborative ECMO Trial Group sammenlignede ECMO med konventionel behandling i en randomiseret undersøgelse. I denne undersøgelse blev der fundet en mortalitet på 32% (KI 95%, 20-43%), hos de børn, der blev behandlet med ECMO, hvilket ikke er forskelligt fra, hvad vi fandt, men signifikant bedre end i kontrolgruppen (59%) [3].

Af de 16 børn, der døde, kunne dødsårsagen hos syv beskrives således, at ECMO hverken havde eller kunne have haft en indvirkning på udfaldet. De resterende ni børns dødsårsag kunne være relateret til eller forårsaget af selve ECMO-proceduren. Der tilkom cerebral påvirkning hos syv af disse børn. Vi kan ikke udelukke, at hepariniseringen af børnene under forløbet havde indflydelse på de cerebrale ændringer, der blev observeret. Blandt de fire børn, der havde MAS og ikke overlevede, afsluttedes ECMO-behandlingen muligvis for tidligt hos en. En havde multiorgansvigt med intracerebrale blødninger, hos en afsluttedes ECMO-behandlingen pga. hypoksisk-iskæmiske cerebrale skader, og den fjerde havde problemer med vedvarende blødning. Hos denne patient kom ECMO-behandlingen aldrig til at fungere optimalt. To af disse børn kunne måske have overlevet, hvis de enten var blevet lagt tilbage i ECMO-behandling, eller ECMO-kreds-løbet havde fungeret optimalt. For de øvrige to børn, kan vi ikke udelukke, at dødsårsagen skyldes heparinisering eller hypoksi som følge af behandlingen. Der er således en risiko forbundet med ECMO-behandlingen.

Senfølger

Hos 18% (KI 95%, 6-31%) af de 38 overlevende børn rapporterede forældrene om lungeproblemer. I den engelske randomiserede undersøgelse havde 42% (KI 95%, 29-54%) af børnene respiratoriske symptomer ved efterundersøgelsen [4]. Forekomsten af lungeproblemer var således lavere i Danmark end i den engelske undersøgelse (χ^2 : $p < 0,05$). Når det tages i betragtning, hvilke grundsygdomme børnene havde, og hvor respiratorisk dårlige de var, kan man sige, at forekomsten af lungeproblemer var lav.

Der var en høj forekomst (6-8 børn) af høreproblemer blandt de børn, der blev behandlet med ECMO. I den randomiserede engelske undersøgelse havde 18% af børnene høreproblemer ved etårsalderen [2]. Ved fireårsalderen havde 12% et signifikant høretab [4]. Vi registrerede forhøjet serum-gentamycin såvel hos børn med høretab som hos børn uden. Det er usikkert, hvilken betydning gentamycin har haft for udviklingen af høreskaderne. Generelt er ototoksiciteten af gentamycin lavere hos neonatale end hos voksne. Det er også muligt, at høreskaden kunne være hypoksisk-iskæmisk betinget. Børnene med høreproblemer i denne undersøgelse var alle over tre år. Man kan forestille sig, at der er flere af de yngre børn, der har uopdagede høreproblemer. Det er i tidligere undersøgelser vist, at der er en større andel af høreskader hos

nyfødte, der er blevet intensivt behandlet, end hos resten af befolkningen [5]. Fra den 1. februar 2005 er der indført generel hørescreening med otoakustiske emissioner og desuden hjernestammeaudiometri for alle, der har været indlagt på en neonatalafdeling i mere end to døgn. Herved vil den andel af børn, som ikke udvikler tale svarende til alderen som følge af høreskade, sandsynligvis mindskes.

Kun to af børnene i denne undersøgelse (4%) fik motoriske handicap. Den ene blev svært hjerneskadet som følge af hypoksi med mental retardering, tetraplegi og svær grad af epilepsi; den anden fik venstresidig hemiplegi efter en hjerneblødning. På trods af at heparinisering er nødvendig, og risikoen for at få hjerneskade er øget, er forekomsten af børn, der overlever med svær hjerneskade, lav.

The UK Collaborative ECMO Trial Group fandt i gruppen af ECMO-behandlede børn en højere forekomst af senfølger, der ikke blev kategoriseret som svære (13%), end i gruppen, der var konventionelt behandlet (4%) [2].

I alt fik 16 af børnene i denne undersøgelse senfølger. Dette svarer til, at 58% (KI 95%, 42-74%) af børnene ikke fik senfølger efter behandlingen. Det samme resultat opnåede man i den engelske randomiserede undersøgelse (50%) [4].

Konklusion

Vores resultater viste en dårligere overlevelse end i en stor amerikansk opgørelse, men samme overlevelse som i en nyere engelsk undersøgelse. Forskellene skyldes formentlig forskelle i de diagnoser, som fører til behandling med ECMO. Endvidere var der i vores undersøgelse en højere forekomst af medicinske komplikationer. Forekomsten af senfølger var til gengæld som forventet, og kun et enkelt barn blev svært handicappet. Man kunne overveje ikke at tilbyde ECMO-behandlingen til den forskelligartede gruppe af børn med dårlig prognose – men hvad er alternativet? Så længe vi i Danmark kontinuerligt overvåger børnene med EEG og tager konsekvensen af de eventuelle cerebrale komplikationer, og forældrene er informeret om risikoen, mener vi, at det er rimeligt at fortsætte med at tilbyde ECMO på samme indikationer som hidtil.

Korrespondance: *Vibeke Eriksen*, Vibevej 5, 3. th., DK-2400 København NV.
E-mail: vibekeeriksen@stud.ku.dk

Antaget: 23. maj 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Stolar CJH, Snedecor SM, Bartlett RH. Extracorporeal membrane oxygenation and neonatal respiratory failure: experience from the Extracorporeal Life Support Organization. *J Pediatr Surg* 1991;26:563-71.
2. UK Collaborative ECMO Trial Group. The collaborative UK ECMO trial: follow-up to 1 year of age. *Pediatrics* 1998;101:1-10.
3. UK Collaborative ECMO Trial Group. UK collaborative randomised trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. *Lancet* 1996;348:75-82.
4. UK Collaborative ECMO Trial Group. UK collaborative randomised trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation: follow-up to age 4 years. *Lancet* 2001;357:1094-6.
5. Kawashiro N, Tsuchihashi N, Koga K et al. Delayed post-neonatal intensive care unit hearing disturbance. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1996;34:35-43.