

Landelijke aanbeveling prognose na neonatale hypothermie in verband met perinatale asfyxie

Initiatief: werkgroep N3 aanbevelingen

In samenwerking met: alle NICU's in Nederland, sectie neonatologie

Met ondersteuning van: Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Financiering SKMS

Colofon: Naam Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, jaar van publicatie 2019

Disclaimer: De werkgroep N3 aanbevelingen heeft geen bezwaar tegen gebruik van de aanbeveling door andere (niet-NICU) centra, maar vermeldt met nadruk dat deze aanbeveling specifiek en alleen ontwikkeld is voor gebruik op de NICU.

Geautoriseerd door: sectie neonatologie, NeoNed, commissie Richtlijnen en indicatoren.

Samenstelling van de werkgroep:

- Floris Groenendaal, kinderarts-neonatoloog UMC Utrecht
- Karen de Bijl-Marcus, kinderarts-neonatoloog UMC Utrecht
- A. van den Hoogen, NICU verpleegkundige UMC Utrecht
- Sandra Prins, kinderarts-neonatoloog Amsterdam UMC
- Marije Hogeveen, kinderarts-neonatoloog Radboud UMC
- Tim Antonius, kinderarts-neonatoloog Radboud UMC
- Remco Visser, kinderarts-neonatoloog Leids UMC
- Andrea van Steenis, kinderarts-neonatoloog Leids UMC
- Mayke van der Putten, kinderarts-neonatoloog Maastricht UMC
- Hendrik Niemarkt, kinderarts-neonatoloog Maxima Medisch Centrum
- Estelle Mulder, kinderarts-neonatoloog Isala Ziekenhuis
- Florian Cassel, kinderarts-neonatoloog Erasmus MC
- Nanda van Paassen, kinderarts-neonatoloog Erasmus MC
- Margriet van Stuijvenberg, kinderarts-neonatoloog UMC Groningen

Inhoudsopgave

Paragraaf organisatie van zorg

Hoofdstuk 1. Algemene inleiding

1.1 Aanleiding voor het maken van de richtlijn

1.2. Definitie en doelstelling van de richtlijn

1.3. Probleemomschrijving en afbakening: definitie, patiëntenpopulatie, etiologie, incidentie NL, relevante uitkomstmaten

1.4. Methode richtlijnontwikkeling

1.5. Knelpuntenanalyse

1.6. Proces samenstelling werkgroep, belangen

1.7. Werkwijze werkgroep

1.8. Patiënten participatie

Implementatie en indicatorontwikkeling

Literatuurlijst

Hoofdstuk 2. Uitgangsvragen

Voldragen pasgeborenen met perinatale asfyxie en aansluitend encefalopathie lopen een groot risico op een ongunstige uitkomst. Door therapeutische hypothermie wordt getracht de uitkomst van deze kinderen te verbeteren. Van belang is gedurende deze behandeling de kans op een ongunstige afloop goed te kunnen voorspellen om ofwel intensive care volledig voort te zetten en zo nodig aanvullende (neuroprotectieve) behandelingen te starten, of anderzijds een zinloze behandeling te staken.

Hierbij zijn de volgende uitgangsvragen van belang:

1. Zijn klinische parameters van belang voor het voorspellen van de uitkomst na perinatale asfyxie en encefalopathie?
2. Zijn laboratorium bepalingen van belang voor het voorspellen van de uitkomst na perinatale asfyxie en encefalopathie?
3. Zijn beeldvormende technieken van belang voor het voorspellen van de uitkomst na perinatale asfyxie en encefalopathie?
4. Zijn elektrofysiologische parameters van belang voor het voorspellen van de uitkomst na perinatale asfyxie en encefalopathie?

**DIAGNOSTISCHE PARAMETERS MET BESTE VOORSPELLENDE WAARDE BIJ VOLDRAGEN
PASGEBORENEN MET STATUS NA PERINATALE ASFYXIE EN THERAPEUTISCH HYPOTHERMIE:**

- **aEEG na een postnatale leeftijd van 48 uur, tijdens hypothermie:**

Burst suppression, continuous low voltage of flat trace zijn geassocieerd met een ongunstige uitkomst (LoE GRADE high)

- **Echografie op dag 4-7:**

Persisterende echogeniciteit van de basale kernen/thalamus en echolucentie van de capsula interna zijn geassocieerd met een ongunstige uitkomst (LoE GRADE low; geen data na hypothermie)

- **MRI op dag 4-7:**

Matig/ernstige afwijkingen in de basale ganglia en thalami, ernstige witte stof laesies of een afwijkende PLIC; lage ADC waarden van de basale kernen/thalamus zijn geassocieerd met een ongunstige uitkomst (LoE GRADE high)

- **¹H-MRS op dag 4-7:**

Hoge lactaat/NAA ratio's van de basale kernen/thalamus zijn geassocieerd met een ongunstige uitkomst (LoE GRADE high)

Samenvatting voor zorggebruikers

NVT

Paragraaf organisatie van zorg

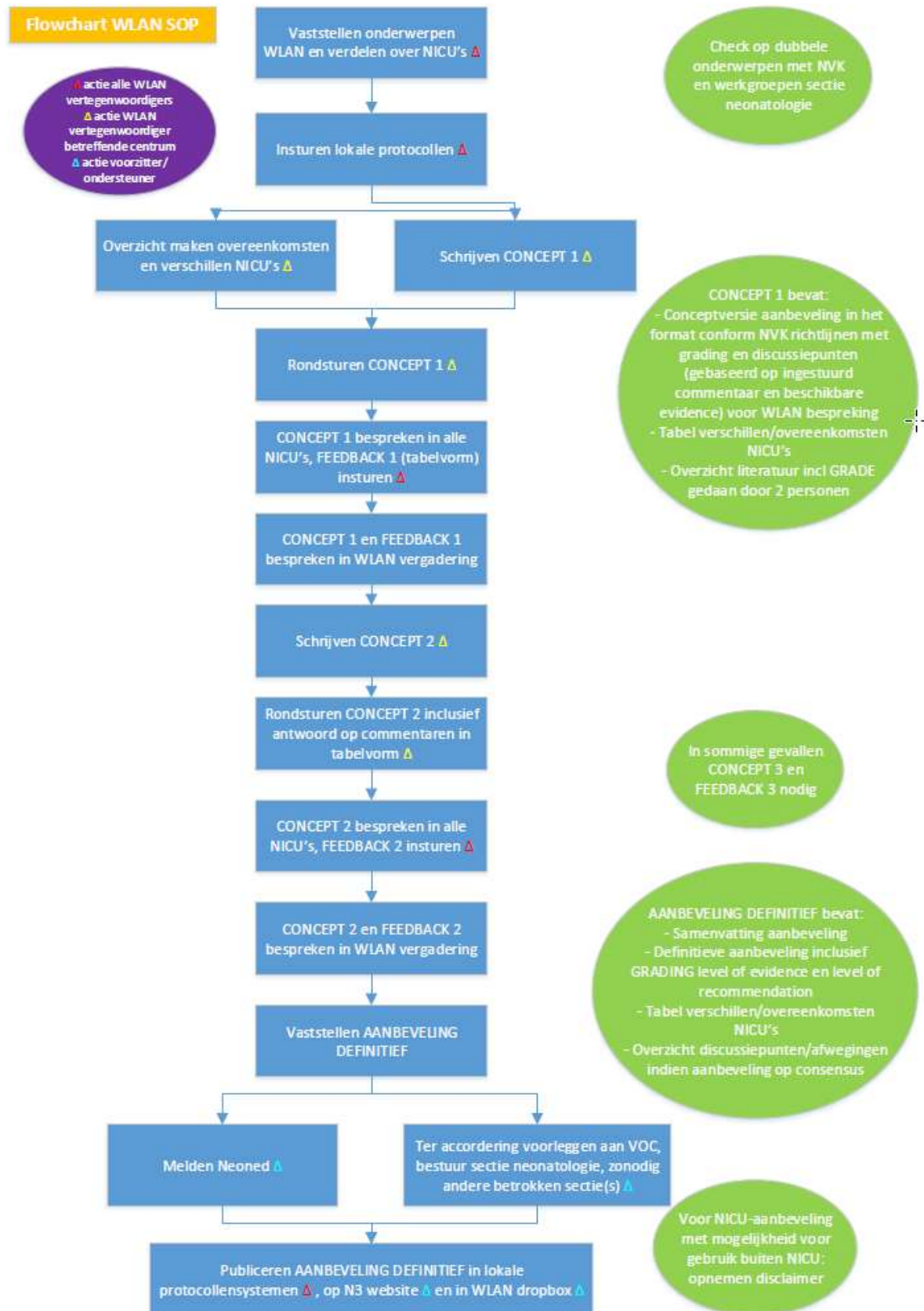
In 2013 is de Werkgroep Landelijke Aanbevelingen Neonatologie (WLAN) van start gegaan, ondertussen N3 aanbevelingen genaamd. Deze werkgroep heeft als doel uniformering van de zorg binnen de toen 10, nu 9 Neonatale Intensive Care Units (NICU's) in Nederland. Stapsgewijs worden lokale zorgprotocollen gezamenlijk omgezet naar landelijke aanbevelingen die vervolgens geïmplementeerd worden op de 9 NICU's. Ons primaire doel is komen tot een gezamenlijk ontwikkeld, breed gedragen product. We gebruiken beschikbare evidence, bestaande protocollen en zoeken nadrukkelijk naar consensus. Onze filosofie is dat het in Nederland beter is voor onze kwetsbare patiënten als er uniformiteit is in diagnose en therapie bij identieke problemen. Dit geeft ook de kans om evidence te verzamelen waar deze ontbreekt. Wij willen met nadruk vermelden dat deze aanbevelingen specifiek en alleen ontwikkeld zijn voor gebruik op de NICU!

De werkwijze van de werkgroep N3 aanbevelingen is als volgt (zie figuur 1):

Iedere NICU krijgt per periode één onderwerp om uit te werken. Alle bestaande (lokale) NICU-protocollen over dat onderwerp worden verzameld en dienen als basis voor de landelijke aanbeveling. Aanvullende literatuur over het onderwerp wordt verzameld en gewogen en - indien relevant - meegenomen in de concept aanbeveling. Daarnaast worden relevante deelspecialisten werkzaam in het betreffende centrum gevraagd om mee te werken aan de concept aanbeveling. Dit concept wordt verstuurd naar alle 9 NICU's in Nederland en de patiëntenvereniging (VOC). Binnen de NICU's geeft de staf neonatologie en de relevante deelspecialist(en) commentaar op de concept aanbeveling. Dit commentaar wordt teruggekoppeld aan en verder verwerkt door de werkgroep N3 aanbevelingen. Een tweede conceptversie volgt een vergelijkbare route. Hierna wordt - in het algemeen via consensus - een definitieve aanbeveling opgesteld die goedgekeurd moet worden door alle 9 NICU's.

Mede op verzoek van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) wordt als laatste stap de aanbeveling officieel geaccordeerd door de bestuur van de sectie Neonatologie. Omdat het hier uitsluitend gaat om aanbevelingen gemaakt voor en door de NICU's wordt geen sectie brede commentaar rondom doorlopen.

Zoals hierboven al aangegeven, kunnen sommige onderwerpen raakvlakken hebben met andere kindergeneeskundige subspecialismen. Wij wijzen er nogmaals op dat de deelspecialisten in alle NICU's betrokken zijn bij de totstandkoming van de landelijke aanbevelingen en meerdere keren de kans hebben gehad feedback te verstrekken op de concept versie(s) van de aanbeveling.



Figuur 1: Standard Operating Procedure werkgroep N3 aanbevelingen

Hoofdstuk 1. Algemene inleiding

1.1 Aanleiding voor het maken van de richtlijn

Er zijn verschillende inzichten met betrekking tot de geschatte prognose na therapeutische hypothermie in verband met perinatale asfyxie op de NICU's in Nederland. Tijdens overleg van de werkgroep N3 aanbeveling werd besloten dit onderwerp op te nemen in de landelijke ronde te ontwikkelen aanbevelingen.

1.2. Definitie en doelstelling van de richtlijn

Deze aanbeveling werd in 2018 ontwikkeld door dr. F. Groenendaal, kinderarts-neonatoloog in het UMC Utrecht in samenwerking met alle 9 Nederlandse NICU's met het doel meer eenheid van behandelingen tussen de Nederlandse NICU's te krijgen. De aanbevelingen zijn deels gebaseerd op kennis uit wetenschappelijke studies, en deels op kennis waarover neonatologen van deze NICU's consensus hebben bereikt.

Betrokken NICU-Verpleegkundige is: A. van den Hoogen.

1.3. Probleemomschrijving en afbakening: definitie, patiëntenpopulatie, etiologie, incidentie NL, relevante uitkomstmaten

Deze aanbeveling is bedoeld voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor pasgeborenen die worden behandeld met therapeutische hypothermie in verband met perinatale asfyxie.

Doel

Deze aanbeveling heeft betrekking op voldragen of bijna voldragen pasgeborenen gediagnosticeerd met perinatale asfyxie die daarvoor een behandeling met gecontroleerde hypothermie hebben ondergaan op de NICU. Het doel van deze aanbeveling is een theoretische achtergrond bieden aan professionals werkzaam op de NICU met betrekking tot het voorspellen van de prognose van de psychomotorische ontwikkeling en kansen op overleving. Deze aanbeveling kan de zorgverleners die verantwoordelijk zijn voor de zorg van deze patiëntenpopulatie ondersteunen bij medische besluitvorming en informatievoorziening aan ouders.

Definities

In dit document worden de volgende definities gehanteerd (zie landelijke NICU aanbeveling: Therapeutische hypothermie na perinatale asfyxie, versie 4.3, maart 2014).

- Asfyxie: tijdelijk tekort aan zuurstof, waardoor verschillende organen in het lichaam schade op kunnen lopen.
- Therapeutische hypothermie: het gecontroleerd kunstmatig afkoelen van de neonaat om reperfusie hersenschade te voorkomen.
- Hypoxisch-ischemische encefalopathie (HIE): encefalopathie ten gevolge van onvoldoende bloed- en/of zuurstofaanvoer.
- Afwijkingen bij neurologisch onderzoek zijn gedefinieerd als:¹
 - (1) Mate van bewustzijn: matig afwijkend (lethargisch) of ernstig (stupor/coma).
 - (2) Spontane motoriek: matig afwijkend (verminderde spontane motoriek, afwijkende spontane bewegingen) of ernstig afwijkend (geen spontane motoriek).
 - (3) Houding: matig afwijkend (distale flexie, complete extensie), ernstig afwijkend (decerebratie houding).
 - (4) Tonus: mild afwijkend (milde hypotonie/hypertonie), ernstig afwijkend (slap).
 - (5) Primitieve reflexen: matig afwijkend (zwakke zuigreflex; incomplete Moro), of ernstig afwijkend (afwezige zuigreflex, afwezige Moro, afwezige wurgreflex).

(6) Autonoom zenuwstelsel: matig afwijkend (nauwe pupillen, bradycardie, periodieke ademhaling), of ernstig afwijkend (gedilateerde niet reactieve pupillen, apneu).

Additionele bevindingen die ook als afwijkend geduid worden: klinische convulsies, clonus en aanhoudende noodzaak tot sondevoeding.

- Uitkomstmaten: met 'afwijkende uitkomst (adverse outcome)' wordt een samengestelde uitkomst bedoeld van sterfte, cerebrale parese, een verstandelijke beperking (<-1 s.d. op de BSID-III), slechthorendheid en/of slechthoortendheid. In studies worden echter verschillende afkapwaardes gehanteerd voor een afwijkende ontwikkeling ('impairment').

Epidemiologie

Perinatale asfyxie gevolgd door ernstige HIE heeft een incidentie van 1-2/1000 pasgeborenen.

Uit de literatuur blijkt een ongunstige uitkomst (overlijden of matig tot ernstige handicaps) bij 45% ondanks tijdig gestarte therapeutische hypothermie (binnen 6 uur na de asfyxie).^{2,3}

Differentiaal Diagnose

Neonatale encefalopathie kan het gevolg zijn van perinatale asfyxie, (centraal zenuwstelsel) infecties, metabole stoornissen, intoxicaties, elektrolytstoornissen, uremie, leverinsufficiëntie of een syndromale/genetische aandoening. Op indicatie is nader onderzoek zinvol.

1.4. Methode richtlijnontwikkeling

Zie figuur 1.

1.5. Knelpuntenanalyse:

Er werd een overzicht gemaakt van alle bestaande lokale protocollen om inzicht te krijgen in overeenkomsten en verschillen. Zie hiervoor tabel 1.

1.6. Proces samenstelling werkgroep, belangen

De landelijke werkgroep N3 aanbevelingen bestaat uit vertegenwoordiger(s) van elke NICU. Deze vertegenwoordiger(s) worden afgevaardigd door hun NICU. Zij coördineren het verzamelen van bestaande protocollen; de ontwikkeling van aanbevelingen; verzamelen van feedback; bereiken van consensus.

1.7. Werkwijze werkgroep

Algemene uitgangspunten werkgroep N3 aanbevelingen

Elke NICU vaardigt 1 (optioneel 2) vertegenwoordiger(s) af voor deelname aan de werkgroep N3 aanbevelingen. Het doel van de werkgroep is te komen tot uniform beleid voor de 9 NICU's in Nederland. De werkgroep ontwikkelt evidence based (waar mogelijk), en anders consensus based aanbevelingen voor het beleid bij veel voorkomende problemen op de NICU. De werkgroep vergelijkt bestaande protocollen, gebruikt de overeenkomsten, onderzoekt de verschillen en creëert een praktisch, goed bruikbaar, breed gedragen en snel implementeerbare aanbeveling.

De werkgroep N3 aanbevelingen is onderdeel van het Neonatologie Netwerk Nederland N3.

Ontwikkelen aanbeveling

De onderwerpen worden in de werkgroep gezamenlijk vastgesteld. Er wordt per ronde afgesproken hoeveel nieuwe aanbevelingen worden ontwikkeld en hoeveel updates van bestaande aanbevelingen worden gemaakt.

Bij het vaststellen van onderwerpen moet worden voorkomen dat in verschillende gremia hetzelfde werk wordt gedaan. Er wordt geïnformeerd bij de NVK welke richtlijnen er in de maak zijn, overleg met werkgroepen van de sectie neonatologie volgt indien van toepassing.

Bij het vaststellen van de onderwerpen en de verdeling over de NICU's wordt rekening gehouden met de lokale expertise van de NICU's.

De vertegenwoordigers van alle NICU's sturen hun lokale protocollen over alle WLAN onderwerpen naar de betreffende centra.

Verantwoordelijke centrum (niet per se de vertegenwoordiger) schrijft CONCEPT 1 van de aanbeveling en stuurt deze rond voor commentaar.

- CONCEPT 1 bevat:
 - Conceptversie aanbeveling in het format conform NVK richtlijnen met grading en discussiepunten (gebaseerd op ingestuurd commentaar en beschikbare evidence) voor de werkgroep N3 aanbevelingen vergadering
 - Tabel verschillen/overeenkomsten verschillende NICU's
 - Overzicht literatuur incl GRADE gedaan door 2 personen

Binnen elk centrum wordt CONCEPT 1 door de staf besproken, commentaar wordt verzameld FEEDBACK 1 (=commentaar ronde betrokken professionals). CONCEPT 1 en FEEDBACK 1 worden besproken tijdens de vergadering van de werkgroep N3 aanbevelingen.

Aan de hand van de discussie in de werkgroep-bespreking en de ingestuurde feedback wordt CONCEPT 2 gemaakt. Er wordt een antwoord op de inhoudelijke commentaren meegestuurd (tabel vorm). Zo nodig volgt nader literatuuronderzoek op basis van de geleverde feedback.

CONCEPT 2 wordt aan de vertegenwoordigers van alle NICU's gestuurd en opnieuw besproken in de staf. Uitgangspunt is nu alleen nog commentaar te geven op punten die nieuw of gewijzigd zijn in CONCEPT 2 en die voor het betreffende centrum niet op de in CONCEPT 2 geformuleerde wijze geïmplementeerd zouden kunnen worden (FEEDBACK 2).

CONCEPT 2 en FEEDBACK 2 worden in de werkgroep-vergadering besproken. In sommige gevallen kan een CONCEPT 3 en FEEDBACK 3 nodig zijn.

Vaststellen definitieve versie aanbeveling (AANBEVELING DEFINITIEF).

- AANBEVELING DEFINITIEF bevat:
 - Samenvatting aanbeveling
 - Definitieve aanbeveling inclusief GRADING voor level of evidence en level of recommendation
 - Tabel verschillen/overeenkomsten verschillende NICU's
 - Overzicht discussiepunten en afwegingen indien aanbeveling op basis van consensus

Per centrum is een verpleegkundige aangewezen die meeleest (bij voorkeur CONCEPT 1) om te waarborgen dat eventuele verpleegkundige aspecten voldoende aan bod komen. Deze verpleegkundige is eveneens betrokken bij de ontwikkeling van de richtlijn van het eigen centrum.

Accorderen aanbeveling

Feedback 1 en 2 (en eventueel 3) = commentaar ronde alle betrokken professionals van de 9 NICU's in Nederland

AANBEVELING DEFINITIEF wordt gestuurd naar vertegenwoordiger van de VOC ter waarborging van het patiënten perspectief. De VOC heeft 1 maand de tijd om commentaar te geven (=commentaar vertegenwoordiger patiënten). Bij geen commentaar wordt akkoord verondersteld.

NICU-specifieke aanbevelingen:

1. Melden aan Neoned (actie voorzitter/ondersteuner)
2. Ter accordering voorleggen aan bestuur sectie neonatologie (actie voorzitter/ondersteuner)
3. Sectie bevestigt accordering aan voorzitter werkgroep N3 aanbevelingen
4. Voorzitter werkgroep N3 aanbevelingen stuurt accordering aan SKMS

NICU-specifieke aanbevelingen met input andere subspecialismen:

1. Betreffende specialismen in ontwikkeling betrekken (actie centrum dat aanbeveling ontwikkelt)
2. Betreffende specialismen in feedback rondes betrekken (vastleggen wie commentaar heeft gegeven)
3. Melden aan Neoned
4. Ter accordering voorleggen aan bestuur sectie neonatologie en andere betreffende sectie(s) (actie voorzitter/ondersteuner)
5. Sectie(s) bevestig(t)en accordering aan voorzitter werkgroep N3 aanbevelingen
6. Voorzitter werkgroep aanbevelingen stuurt accordering aan SKMS

NICU-aanbeveling met mogelijkheid voor gebruik buiten NICU:

1. Proces van accorderen idem aan NICU-specifieke aanbeveling
2. Opnemen van disclaimer met betrekking tot gebruik buiten NICU
 - Mag worden gebruikt door regionale ziekenhuizen NICU-centra onder expliciete voorwaarde dat deze aanbevelingen zijn ontwikkeld VOOR en DOOR de NICU's
3. Geen sectie brede commentaarronde

De AANBEVELING DEFINITIEF wordt na accordering geplaatst in de werkgroep N3 aanbevelingen dropbox, wordt geïmplementeerd in de centra, wordt gepubliceerd op de N3 website (<https://neonatalogynetwork.eu/n3-aanbevelingen>).

Implementatie aanbeveling

De aanbevelingen worden in de oorspronkelijk door de werkgroep N3 aanbevelingen vastgestelde vorm gepubliceerd in de lokale protocollen systemen. Eventuele lokale aanpassingen/aanvullingen (in principe alleen logistiek) worden specifiek bv in rood weergegeven. Bij het maken van een update worden alle lokale aanpassingen/aanvullingen bekeken op mogelijkheid deze te implementeren in de aanbeveling.

1.8. Patiënten participatie:

De VOC leest mee met de landelijke aanbevelingen en geeft waar zij dat nodig acht feedback.

Implementatie en indicatorontwikkeling

Na landelijke consensus worden de landelijke aanbevelingen lokaal geïmplementeerd in de lokale protocollen systemen. Zie ook bij werkwijze.

Literatuurlijst

1. Shankaran S, Laptook AR, Tyson JE, et al. Evolution of encephalopathy during whole body hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr* 2012;160:567-72.e3.
2. Groenendaal F, Casaer A, Dijkman KP, et al. Introduction of Hypothermia for Neonates with Perinatal Asphyxia in the Netherlands and Flanders. *Neonatology* 2013;104:15-21.
3. 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.
4. Sabir H, Cowan FM. Prediction of outcome methods assessing short- and long-term outcome after therapeutic hypothermia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2015;20:115-21.
5. Hagberg H, Edwards AD, Groenendaal F. Perinatal brain damage: The term infant. *Neurobiol Dis* 2015.
6. Laptook AR, Shankaran S, Ambalavanan N, et al. Outcome of term infants using apgar scores at 10 minutes following hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. United States 2009;1619-26.
7. Sarkar S, Bhagat I, Dechert RE, Barks JD. Predicting death despite therapeutic hypothermia in infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. England 2010:F423-8.
8. Thorsen P, Jansen-van der Weide MC, Groenendaal F, et al. The Thompson Encephalopathy Score and Short-Term Outcomes in Asphyxiated Newborns Treated With Therapeutic Hypothermia. *Pediatr Neurol* 2016;60:49-53.
9. Weeke LC, Vilan A, Toet MC, van Haastert IC, de Vries LS, Groenendaal F. A Comparison of the Thompson Encephalopathy Score and Amplitude- Integrated Electroencephalography in Infants with Perinatal Asphyxia and Therapeutic Hypothermia. *Neonatology* 2017;112:24-9.
10. Gunn AJ, Wyatt JS, Whitelaw A, et al. Therapeutic hypothermia changes the prognostic value of clinical evaluation of neonatal encephalopathy. *Journal of Pediatrics* 2008;152:55-8, 8.
11. Coleman MB, Glass P, Brown J, et al. Neonatal neurobehavioral abnormalities and

MRI brain injury in encephalopathic newborns treated with hypothermia. *Early Hum Dev* 2013;89:733-7.

12. Barkovich AJ, Hajnal BL, Vigneron D, et al. Prediction of neuromotor outcome in perinatal asphyxia: evaluation of MR scoring systems. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:143-9.

13. Miller SP, Ramaswamy V, Michelson D, et al. Patterns of brain injury in term neonatal encephalopathy. *J Pediatr* 2005;146:453-60.

14. Beken S, Aydin B, Dilli D, Erol S, Zenciroglu A, Okumus N. Can biochemical markers predict the severity of hypoxic-ischemic encephalopathy? *Turk J Pediatr* 2014;56:62-8.

15. Thoresen M, Liu X, Jary S, et al. Lactate dehydrogenase in hypothermia-treated newborn infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Acta Paediatr* 2012;101:1038-44.

16. Massaro AN, Chang T, Kadom N, et al. Biomarkers of brain injury in neonatal encephalopathy treated with hypothermia. *J Pediatr* 2012;161:434-40.

17. Gazzolo D, Pluchinotta F, Bashir M, et al. Neurological abnormalities in full-term asphyxiated newborns and salivary S100B testing: the "Cooperative Multitask against Brain Injury of Neonates" (CoMBINE) international study. *PLoS One* 2015;10:e0115194.

18. Thoresen M, Hellstrom-Westas L, Liu X, de Vries LS. Effect of Hypothermia on Amplitude-Integrated Electroencephalogram in Infants With Asphyxia. *Pediatrics* 2010;126:e131-9.

19. Lemmers PM, Zwanenburg RJ, Benders MJ, et al. Cerebral oxygenation and brain activity after perinatal asphyxia: does hypothermia change their prognostic value? *Pediatr Res* 2013;74:180-5.

20. Daneman A, Epelman M, Blaser S, Jarrin JR. Imaging of the brain in full-term neonates: does sonography still play a role? *Pediatr Radiol* 2006;36:636-46.

21. Leijser LM, de Vries LS, Cowan FM. Using cerebral ultrasound effectively in the newborn infant. *Early Hum Dev* 2006;82:827-35.

22. Elstad M, Whitelaw A, Thoresen M. Cerebral Resistance Index is less predictive in hypothermic encephalopathic newborns. *Acta Paediatr* 2011;100:1344-9.

23. Skranes JH, Elstad M, Thoresen M, Cowan FM, Stiris T, Fugelseth D. Hypothermia makes cerebral resistance index a poor prognostic tool in encephalopathic newborns. *Neonatology* 2014;106:17-23.

24. Rutherford M, Ramenghi LA, Edwards AD, et al. Assessment of brain tissue injury after moderate hypothermia in neonates with hypoxic- ischaemic encephalopathy: a nested substudy of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9:39-45.

25. Alderliesten T, de Vries LS, Staats L, et al. MRI and spectroscopy in (near) term neonates with perinatal asphyxia and therapeutic hypothermia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017;102:F147-f52.

26. Tusor N, Wusthoff C, Smee N, et al. Prediction of neurodevelopmental outcome after hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia by diffusion tensor imaging analyzed using tract-based spatial statistics. *Pediatr Res* 2012;72:63-9.

27. Bonifacio SL, de Vries LS, Groenendaal F. Impact of hypothermia on predictors of poor outcome: How do we decide to redirect care? *Semin Fetal Neonatal Med* 2015;20:122-7.

Hoofdstuk 2: Uitgangsvragen

Diagnostiek voor het inschatten van een prognose

In een recente studie is een overzicht gegeven van prognostische factoren na perinatale asfyxie en therapeutische hypothermie^{4,5}. Aan de gegevens van dit artikel zijn recente MRI- en ¹H-MRS-gegevens toegevoegd.

4. Op welke tijdstippen geven bovenstaande onderzoekstechnieken de meest betrouwbare informatie?

UITGANGSVRAAG 1: Zijn klinische parameters van belang voor het voorspellen van de uitkomst na perinatale asfyxie en encefalopathie?

Apgar score (schaal 0-10)

De Apgar score na 5 min is niet nuttig gebleken bij de voorspelling van mortaliteit en/of morbiditeit van neonaten therapeutische hypothermie hebben ondergaan.

Een score ≤ 2 bij 10 min is wel geassocieerd met sterfte of matig/ernstige handicaps op een leeftijd van 18-22 maanden (78% van deze kinderen overlijdt of is matig-ernstig gehandicapt bij follow up).^{6,7}

Thompson score (schaal 0-22)⁸ (zie appendix 1)

Score ≥ 12 dag 1: Zeer voorspellend voor een slechte uitkomst (ontwikkelingsachterstand of sterfte)^{9,8,9} (OR 3.9 voor sterfte, OR 8.4 voor ernstige convulsies).

Sedatie (afhankelijk van de mate waarin) en zeker spierverslapping kan van invloed zijn op de betrouwbaarheid van de voorspellende waarde van de Thompson score.

Sarnat score (stadium I-III)¹¹ (zie appendix 2)

De Sarnat gradering is gepubliceerd in 1976 en is gebaseerd op een combinatie van klinische verschijnselen en EEG. De score wordt nog steeds veel gebruikt in de USA, en is gebruikt als inclusie criterium van de trial van Shankaran in de USA.¹

Sarnat HIE stadium 24 uur p.p.: stadium II en III zijn geassocieerd met sterfte of handicaps op een leeftijd van 18 - 22 maanden.

Sarnat HIE stadium 72 uur p.p.: stadium II OR 9.2 (95% C.I. 2.9 - 29, $p < .001$).
stadium III OR 60 (95% C.I. 14.6 - 246, $p < .001$).

Sedatie (afhankelijk van de mate waarin) en zeker spierverslapping kan van invloed zijn op de betrouwbaarheid van de voorspellende waarde van de Sarnat score.

Neurologisch onderzoek

De ernst van encefalopathie op de 4^e dag na de geboorte bij kinderen met therapeutische hypothermie is minder voorspellend dan bij niet-gekoelde kinderen:

Een gunstige uitkomst werd gezien op dag 4 bij:

- 13/18 kinderen met graad 1 HIE
- 31/45 met graad 2 HIE
- 3/25 met graad 3 HIE.¹⁰

Sedatie (afhankelijk van de mate waarin) en zeker spierverslapping kan van invloed zijn op de betrouwbaarheid van de voorspellende waarde van het lichamelijk onderzoek. Abnormaal neurologisch onderzoek na dag 11 heeft een goede correlatie met schade zichtbaar op een MRI van de hersenen (MRI verricht op een mediane leeftijd van 8 dagen p.p).

Hierbij wordt ernstige schade zichtbaar op een MRI gedefinieerd als:

- Basale Ganglia ≥ 3
- Waterscheidingsscore ≥ 4
- of ernstige witte stofschaade conform Barkovich, Miller¹¹⁻¹³

UITGANGSVRAAG 2: Zijn laboratorium bepalingen van belang voor het voorspellen van de uitkomst na perinatale asfyxie en encefalopathie?

Navelstreng pH (arterieel) en/of arteriële pH < 1 uur p.p.

De pH is geassocieerd met sterfte of schade (zichtbaar op MRI in de tweede levensweek).¹⁶

De gecombineerde uitkomst van sterfte of cerebrale parese was 3%, 10% en 40% bij een laagste pH van respectievelijk 6.90 – 6.99, 6.80 – 6.89 en < 6.80.

De gecombineerde uitkomst van sterfte of cerebrale parese was 8%, 14% en 59% bij een base deficit van respectievelijk -12.0 tot -15.9, -16.0 tot -19.9 en -20 mmol/L of lager.¹⁷

Lactaat

Een lactaat waarde ≥ 4.4 mmol/L (tussen 1 en 5 uur na de geboorte) is zeer voorspellend voor de ernst van encefalopathie (Sarnat 1 versus Sarnat 2/3), wanneer het gecombineerd wordt met een gestegen LDH. Lactaat als enige parameter heeft een slechte voorspellende waarde.¹⁴

LDH

Een LDH waarde van > 3500 IU/L 72 uur na de geboorte is geassocieerd met sterfte of handicaps op een leeftijd 18-22 maanden.^{19,15}

S100B en NSE

Het eiwit S100B is een calcium-bindend eiwit dat voornamelijk in glia cellen van het centraal zenuwstelsel voorkomt. Neuron-specific enolase (NSE) is een marker van neuronale schade. Een S100B waarde van 0.7 ng/ml of hoger en een NSE van 81 ng/ml of hoger bij aanvang van hypothermie zijn significante voorspellers van sterfte of ernstige cerebrale schade (o.b.v. MRI) (AUC 0.786 voor beide). Na 72 uur hypothermie zijn de afkapwaardes voor het voorspellen van sterfte of significante neurologische schade voor S100B 0.2 ng/ml en voor NSE 67 ng/ml, (AUC 0.814 en 0.816).¹⁶⁰ Een hoog S100B in speeksel gecorrigeerd voor de zwangerschapsduur en gemeten binnen 24 uur na de geboorte bij voldragen pasgeborenen bleek een goede voorspeller van een ongunstige

uitkomst. Bij een afkapwaarde van 3,25 'multiples of median' voor de zwangerschapsduur was de AUC 1,0 in een kleine serie patiënten.¹⁷

UITGANGSVRAAG 3: Zijn elektrofysiologische parameters van belang voor het voorspellen van de uitkomst na perinatale asfyxie en encefalopathie?

Abnormaal aEEG (bovengrens >10 μ V, ondergrens < 5 μ V)

Een 'continuous low voltage' of 'flat trace' patroon bij opname (voorafgaande aan hypothermie) is geassocieerd met een slechte uitkomst (80% overlijdt of heeft bij follow up een ernstige handicap).¹⁰

Een abnormaal aEEG gedefinieerd als 'burst-suppression', 'low voltage' of 'flat trace' 48 uur na de geboorte kan sterfte of handicaps voorspellen op een leeftijd van 18-22 maanden (positief voorspellende waarde > 0.90). Het ontstaan van een slaap-waak ritme is vertraagd als gevolg van de hypothermie, maar is een voorspeller van een goede uitkomst indien het ontstaat binnen 60 uur na de geboorte.¹⁸ Alle kinderen in de gerefereerde studie kregen morfine toegediend. Zere hoge doseringen midazolam kan het aEEG signaal supprimeren. Welke gevolgen dit heeft voor de voorspellende waarde is niet bekend.

Moderne aEEG apparatuur registreren tevens het EEG van het betreffende kanaal. Een volledig EEG lijkt nauwelijks meerwaarde te hebben ten opzichte van meerkanaals aEEG/EEG registraties in zowel het detecteren van convulsies of het beoordelen van het achtergrondpatroon.²³

Near-infrared spectroscopy (NIRS)

Een hoge regionale cerebrale zuurstofsaturatie (rScO₂) en een lage cerebrale fractionele weefsel zuurstofextractie (cFTOE) op 24-48 uur na de geboorte zijn geassocieerd met een ongunstige uitkomst (PPV 0,53-0,57, NPV 0,94-0,96).¹⁹ De waarde van NIRS is beperkt bij patiënten met een hoge FiO₂ en hoge PaO₂, zoals frequent voorkomt bij behandeling van PPHN.

UITGANGSVRAAG 4: Zijn beeldvormende technieken van belang voor het voorspellen van de uitkomst na perinatale asfyxie en encefalopathie?

Cerebrale echografie

Abnormale echodensiteiten in de basale kernen en de visualisatie van de capsula interna (te zien als een echolucente zone lopend tussen de basale kernen), meestal zichtbaar vanaf 24 uur na de reanimatie, zijn zeer voorspellend voor een abnormale motorische ontwikkeling indien deze bevindingen persisteren of toenemen.^{20,216}

M.b.v. Doppler onderzoek van grote cerebrale arteriën kan een Resistance Index (Pourcelot) bepaalde worden. Een RI van ≤ 0.55 , passend bij een te hoge diastolische flow en 'luxury hyperperfusion', na hypothermie is een redelijke voorspeller van een slechte uitkomst.^{22,238} De voorspellende waarde is echter slechter dan bij normothermie.

Conventionele MRI 4-7 dagen p.p.

Ernstige MRI afwijkingen voorspellen sterfte of ernstige handicaps op een leeftijd van 18 maanden (< 8 dagen: 16/17 pasgeborenen met MRI-afwijkingen hadden een ongunstige uitkomst; ≥ 8 dagen 6/12).²⁴ De voorspellende waarde van matig/ernstige afwijkingen in de basale ganglia en thalami, ernstige witte stof laesies of een afwijkende PLIC (posterior limb van de capsula interna) voor sterfte of ernstige neurologische beperkingen op een leeftijd van 18 maanden is 0,84 (95 CI 0,74 – 0,94) na

hypothermie. Afwijkende in de basale ganglia en thalami voorspellen met name motorische stoornissen (dyskinetische CP). Geïsoleerde ernstige witte stof laesies daarentegen met name een ontwikkelingsachterstand. Een recente MRI score bestaande uit 3 subscores (diepe grijze stof, witte stof/cortex en cerebellum) toonde aan dat afwijkingen van de diepe grijze stof een goede associatie hadden met uitkomst op 2 jaar en schoolleeftijd (AUC van ROC curve > 0,83).³⁰

DWI data (diffusion weighted imaging MRI)

DWI is gebaseerd op de beweeglijkheid van watermoleculen in (hersens)weefsel. Via DWI kunnen Apparent Diffusion Coefficients (ADC waardes) van weefsel berekend worden. Deze techniek is eenvoudig uitvoerbaar op alle MR systemen. ADC waardes van de basale kernen en thalamus verkregen in de eerste levensweek zijn een maat voor diffusierestrictie (cytotoxisch oedeem) en een goede voorspeller van sterfte of een ongunstige neurologische ontwikkeling op een leeftijd van 18-22 maanden (AUC 0.89).²⁵

DTI data (diffusion tensor MRI)

DTI is een MRI techniek waarbij banen in de hersenen zichtbaar gemaakt kunnen worden door de preferente diffusie in deze banen. DTI binnen de eerste drie weken p.p., waarbij de analyse uitgevoerd wordt middels TBSS (tract based spatial statistics) is een goede voorspeller van de cognitieve uitkomst op een leeftijd van 18-28 maanden.²⁶ Deze analysemethode, TBSS, is echter complex en slechts in enkele centra in de wereld uitvoerbaar.

¹H-MRS (magnetische resonantie spectroscopie)

D.m.v. proton MRS kunnen concentraties van metabolieten als lactaat, choline (Cho), creatine en N-acetylaspartaat (NAA), in hersenweefsel aangetoond worden. NAA wordt als een neuronale marker beschouwd. Hoge lactaat/NAA en lage NAA/Cho ratio's van de basale kernen en de thalamus verkregen door middel van ¹H-MRS binnen de eerste levensweek zijn een goede voorspeller van sterfte of een ongunstige neurologische ontwikkeling op een leeftijd van 18-28 maanden (AUC 0.87).²⁵

Beschikbaarheid diverse MR technieken

Behoudens TBSS zijn alle genoemde MR technieken beschikbaar op systemen van 1,5 T en 3,0 T van alle fabrikanten.

Huidige gebruiken in de Nederlandse NICU's

Tot op heden gebruikt geen van de Nederlandse NICU's een scoringssysteem om de prognose t.a.v. psychomotore ontwikkeling of mortaliteit in te schatten.

RESUMEREND: DIAGNOSTISCHE PARAMETERS MET BESTE VOORSPELLENDE WAARDE BIJ VOLDRAGEN PASGEBORENEN MET STATUS NA PERINATALE ASFYXIE EN THERAPEUTISCH HYPOTHERMIE:

- **aEEG na een postnatale leeftijd van 48 uur, tijdens hypothermie:**
Burst suppression, continuous low voltage of flat trace zijn geassocieerd met een ongunstige uitkomst^{10,18} (LoE GRADE high)
- **Echografie op dag 4-7:**
Persisterende echogeniciteit van de basale kernen/thalamus en echolucentie van de capsula interna zijn geassocieerd met een ongunstige uitkomst^{20,21} (LoE GRADE low)
- **MRI op dag 4-7:**
Matig/ernstige afwijkingen in de basale ganglia en thalami, ernstige witte stof laesies of een afwijkende PLIC; lage ADC waarden van de basale kernen/thalamus zijn geassocieerd met een ongunstige uitkomst²⁵ (LoE GRADE high)
- **¹H-MRS op dag 4-7:**
Hoge lactaat/NAA ratio's van de basale kernen/thalamus zijn geassocieerd met een ongunstige uitkomst²⁵ (LoE GRADE high)

Schema voor gebruik van prognostische factoren:²⁷

Dag 1: Ernst van asfyxie (pH), Sarnat HIE-stadium, Thompsonscore en aEEG
Dag 2: Ernst van asfyxie (pH), aEEG, schedelecho
Dag 3 en later: Ernst van asfyxie (pH), neurologisch onderzoek, aEEG, schedelecho, MRI (inclusief DWI) en indien beschikbaar ¹H-MRS

Voorlichting

Met de ouders worden de uitkomsten van het aanvullend onderzoek besproken, waarbij de beperkingen van het onderzoek aangegeven worden. In het bijzonder kan het belang van aEEG na 48 uur, en tijdig (dag 4-7) MRI onderzoek van de hersenen genoemd worden. Daarbij blijft belangrijk om te realiseren dat er enige mate van onzekerheid blijft bestaan om risico's te vertalen naar een individuele patiënt.

APPENDIX 1

THOMPSON SCORE

Sign	0	1	2	3
Tone	Normal	Hyper	Hypo	Flaccid
Level of consciousness	Normal	Hyperalert/stare	Lethargic	Comatose
Fits	None	<3 per day	>2 per day	
Posture	Normal	Fisting, cycling	Stron distal flexion	Decerebrate
Moro	Normal	Partial	Absent	
Grasp	Normal	Poor	Absent	
Suck	Normal	Poor	Absent, bites	
Respiration	Normal	Hyperventilation	Brief apnea	IPPV (apnea)
Fontanel	Normal	Full not tense	Tense	

IPPV – Intermittent positive pressure ventilation

APPENDIX 2

SARNAT SCORE

Severity	Stage 1 (Mild)	Stage 2 (Moderate)	Stage 3 (Severe)
Level of consciousness	Hyperalert	Lethargic or Obtunded	Stupor or coma
Activity	Normal	Decreased	Absent
Neuromuscular Control			
Muscle Tone	Normal	Mild hypotonia	Flaccid
Posture	Mild distal flexion	Strong distal flexion	Intermittent decerebration
Stretch Reflexes	Overactive	Overactive	Decreased or absent
Complex or primitive reflexes			
Suck	Weak	Weak or absent	Absent
Moro (Startle)	Strong	Weak	Absent
Tonic neck	Slight	Strong	Absent
Autonomic Function			
Pupils	Mydriasis	Miosis	Variable
Heart Rate	Tachycardia	Bradycardia	Variable
Seizures	None	Common	Uncommon

Vraagstelling: Moet aEEG gebruikt worden voor de diagnose van hersenschade bij asfyxie en hypothermie?

Sensitiviteit	0.77 (95% CI: 0.64 tot 0.86)
Specificiteit	0.88 (95% CI: 0.76 tot 0.95)

Prevalenties	50%		
--------------	-----	--	--

Uitkomst	Aantal studies (Aantal patiënten)	Studieopzet	Factors that may decrease certainty of evidence					Effect per 100 patients tested	Test accuracy CoE
			Risk of bias	Indirect bewijs	Inconsistentie	Onnauwkeurigheid	Publicatie bias	Voorafkans 50%	
Terecht positieven (patiënten met hersenschade)	4 studies 71 patiënten	cross-sectionele studies (cohort type accuratesse studie)	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	dosis- response relatie	38 (32 tot 43)	⊕⊕⊕⊕ HOOG
								12 (7 tot 18)	
Fout negatieven (patiënten onterecht geclassificeerd als geen hersenschade)									
Terecht negatieven (patiënten zonder hersenschade)	4 studies 128 patiënten	cross-sectionele studies (cohort type accuratesse studie)	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	dosis- response relatie	44 (38 tot 47)	⊕⊕⊕⊕ HOOG
								6 (3 tot 12)	
Fout positieven (patiënten onterecht geclassificeerd als met hersenschade)									

Vraagstelling: Moet DW-MRI gebruikt worden voor de diagnose van afwijkingen bij asfyxie?

Sensitiviteit	0.70 (95% CI: 0.55 tot 0.81)
Specificiteit	0.95 (95% CI: 0.84 tot 0.98)

Prevalenties	45%		
--------------	-----	--	--

Uitkomst	Aantal studies (Aantal patiënten)	Studieopzet	Factors that may decrease certainty of evidence					Effect per 100 patients tested	Test accuracy CoE
			Risk of bias	Indirect bewijs	Inconsistentie	Onnauwkeurigheid	Publicatie bias	Voorafkans 45%	
Terecht positieven (patiënten met afwijkingen)	2 studies 47 patiënten	cross-sectionele studies (cohort type accuratesse studie)	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	31 (25 tot 36)	⊕⊕⊕⊕ HOOG
								14 (9 tot 20)	
Fout negatieven (patiënten onterecht geclassificeerd als geen afwijkingen)									
Terecht negatieven (patiënten zonder afwijkingen)	2 studies 95 patiënten	cross-sectionele studies (cohort type accuratesse studie)	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	52 (46 tot 54)	⊕⊕⊕⊕ HOOG
								3 (1 tot 9)	
Fout positieven (patiënten onterecht geclassificeerd als met afwijkingen)									

Vraagstelling: Moet Proton MRS gebruikt worden voor de diagnose van hersenschade bij HIE en koeling?

Sensitiviteit	0.69 tot 0.86
Specificiteit	0.94 tot 1.00

Prevalenties	40%		
--------------	-----	--	--

Uitkomst	Aantal studies (Aantal patiënten)	Studieopzet	Factors that may decrease certainty of evidence					Effect per 100 patients tested	Test accuracy CoE
			Risk of bias	Indirect bewijs	Inconsistentie	Onnauwkeurigheid	Publicatie bias	Voorafkans 40%	
Terecht positieven (patiënten met hersenschade)	2 studies 26 patiënten	cross-sectionele studies (cohort type accuratesse studie)	ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	dosis- response relatie	28 tot 34	⊕⊕⊕⊕ HOOG
								6 tot 12	
Fout negatieven (patiënten onterecht geclassificeerd als geen hersenschade)									
Terecht negatieven (patiënten zonder hersenschade)	2 studies 74 patiënten	cross-sectionele studies (cohort type accuratesse studie)	ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	dosis- response relatie	56 tot 60	⊕⊕⊕⊕ HOOG
								0 tot 4	
Fout positieven (patiënten onterecht geclassificeerd als met hersenschade)									