

JAANA A. LEIPÄLÄ

DOSENTTI, LASTENTAUTIEN JA
NEONATOLOGIAN
ERIKOISLÄÄKÄRI, YLILÄÄKÄRI
STAKES, FINOHTA
jaana.leipala@stakes.fi

MARJO METSÄRANTA

DOSENTTI, LASTENTAUTIEN
ERIKOISLÄÄKÄRI
HYKS, LASTEN JA NUORTEN
SAIRAALA, LASTENKLINIKKA

RIITTA MARTTILA

LT, OSASTONYLILÄÄKÄRI
SEINÄJOEN KESKUSSAIRAALA

RIITTA GRAHN

FM, INFORMAATIKKO
STAKES, FINOHTA

REIJO SUND

VTT, TILASTOTIETILIJÄ
STAKES, TERVEYDENHUOLLON
JA TERVEYSPOLITIIKAN
TUTKIMUSRYHMÄ

ANTTI MALMIVAARA

DOSENTTI, YLILÄÄKÄRI
STAKES, FINOHTA



Viilennyksen vaikuttavuus ja turvallisuus vastasyntyneen hypoksis-iskeemisen enkefalopatian hoidossa

- Suomessa vuosittain pari sataa vastasyntynyttä saa hapenpuutteesta johtuvan aivovaurion, hypoksis-iskeemisen enkefalopatian (HIE). Osalla heistä vaurio johtaa pitkäaikaisseurauksiin. Puolet näistä lapsista syntyy yliopistosairaaloissa.
- Viilennyksen vaikuttavuudesta ja turvallisuudesta vastasyntyneen HIE:n hoidossa tehtiin yleiskatsaus järjestelmällisistä katsauksista. Järjestelmälliset katsaukset perustuivat kahdeksaan satunnaistettuun hoitokokeeseen, joissa oli mukana 638 lasta.
- Vuonna 2007 tehdyn Cochrane-katsauksen mukaan alle kuuden tunnin iässä aloitettu viilennyshoito vähentää täysiaikaisten ja lähes täysiaikaisten vastasyntyneiden kuolleisuutta ja eloonjääneiden neurologista vammautumista.
- Viilennyshoidolla ei ole todettu pitkäaikaisia haittavaikutuksia. Ohimenevinä haittoina on raportoitu bradykardiaa ja trombosytopeniaa.
- Ajoissa aloitettu viilennys on ilmeisesti turvallinen ja vaikuttava täysiaikaisen ja lähes täysiaikaisen vastasyntyneen HIE:n hoito.
- Suomessa viilennyshoitoa oli huhtikuun 2008 loppuun mennessä annettu HYKS:ssä 20 lapselle. Asiantuntija-arvion mukaan viilennyshoidon käyttöönottoon riittävät valmiudet Suomessa on yliopistollisten sairaaloiden vastasyntyneiden teho-osastoilla. Muissa sairaaloissa syntyneiden HIE-potilaiden viilennyshoito edellyttäisi nopeaa kuljetusta yliopistosairaalaan.

Perinataalisen asfyksian (hapenpuutetilan) arvioidaan aiheuttavan noin neljänneksen maailman vuosittaisesta noin neljästä miljoonasta neonataalikuolemasta (1). Kehittyneissä maissa perinataalista asfyksiaa arvioidaan esiintyvän 3-5 vastasyntyneellä tuhannesta elävänä syntyneestä (2), ja sen aiheuttamaa keskivaikeaa tai vaikeaa hypoksis-iskeemistä enkefalopatiaa (HIE) 1-3 vastasyntyneellä tuhannesta elävänä syntyneestä (1,3,4). Noin 25-60 % tapauksista johtaa pitkäaikaisiin neurologisiin seurauksiin (5). Vastasyntyneen HIE ilmenee ensimmäisellä elinviikolla neurologisina oireina ja löydöksinä, kuten alentuneena tajunnantasona, velttoutena, syömishäiriöinä, poikkeavina varhaisheijasteina ja kouristuksina. Usein HIE:n aiheuttanut asfyksia on vaurioittanut muitakin elimiä, jolloin vastasyntyneellä voi olla hengitysvaikeuksia sekä verenkiertoelimestön ja munuaisten vajaatoimintaa. HIE jaetaan kolmeen vaikeusasteeseen kliinisen taudinkuvan ja EEG-muutosten perusteella (6) (taulukko 1).

Perinteinen asfyksian ja HIE:n hoito on keskittynyt sekundaaristen vaurioiden ehkäisyyn ja kunkin potilaan oireiden yksilölliseen hoitoon, kuten hengityksen ja verenkierron tukihoidon, neste- ja sokeritasapainon ylläpitoon sekä kouristusten lääkehoitoon. Eläinkokeissa on todettu, että muutaman tunnin kuluessa perinataalisen asfyksian jälkeen aloitetun viilennyksen 33-34 °C:seen on todettu lieventävän vastasyntyneiden koe-eläinten aivovauriota (5). Viime vuosina on kertynyt näyttöä viilennyksen vaikuttavuudesta perinataalisen asfyksian seurausten lievittämisessä siinä määrin, että se on jo otettu rutiinikäyttöön monissa maissa.

Satunnaistettuihin tutkimuksiin on otettu mukaan täysiaikaisia tai lähes täysiaikaisia alle kuuden tunnin ikäisiä vastasyntyneitä, joilla on merkkejä huomattavasta asfyksiasta (huomattava asidoosi, huonot Apgarin pisteet ja/tai jatkuva elvytyksen ja ventilaation tarve) ja asfyksian jälkeinen oireinen HIE. Viilennystutkimusten ulkopuolelle on rajattu vastasynty-

Kirjallisuutta

- 1 Shah PS, Ohlsson A, Perlman M. Hypothermia to treat neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161(10):951-8.
- 2 Jacobs S, Hunt R, Tarnow-Mordi W, Inder T, Davis P. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):[CD003311].
- 3 Levene MI, Sands C, Grindulis H, Moore JR. Comparison of two methods of predicting outcome in perinatal asphyxia. *Lancet* 1986;1(8472):67-9.
- 4 Low JA, Lindsay BG, Derrick EJ. Threshold of metabolic acidosis associated with newborn complications. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:1391-4.
- 5 Schulzke SM, Rao S, Patole SK. A systematic review of cooling for neuroprotection in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy – are we there yet? *BMC Pediatrics* 2007;7:30.
- 6 Samat HB, Samat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol* 1976;33(10):696-705.
- 7 Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Perinatologisen seuran Suomen Neonatologit -alajaoksen asettama työryhmä. Vastasyntyneen elvytys Käypä hoito -suositus. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2008. www.kaypahoito.fi
- 8 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;69:45-50.
- 9 Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP ym. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: Efficacy outcomes. *Pediatr Neurol* 2005;32:11-7.
- 10 Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP ym. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: Safety outcomes. *Pediatr Neurol* 2005;32:18-24.
- 11 Gluckman P, Wyatt J, Azzopardi D ym. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet* 2005;365:663-70.
- 12 Gunn AJ, Gluckman PD, Gunn TR. Selective head cooling in newborn infants after perinatal asphyxia: a safety study. *Pediatrics* 1998;102:885-92.
- 13 Inder T, Hunt R, Morley C ym. Randomized trial of systemic hypothermia selectively protects the cortex on MRI in term hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr* 2004;145:835-7.
- 14 Lin Z, Yu H, Lin J, Chen S, Liang Z, Zhang Z. 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;26:180-4.

tyneet, joilla on merkittäviä epämuodostumia. Lisäksi osasta tutkimuksia on rajattu pois vaikeasti kasvuhäiriöisinä syntyneet lapset. Vähintään kohtalaista HIE:aa tai kouristuksia on yleensä pidetty tutkimukseen ottamisen edellytyksenä. Lisävaatimuksena on voitu käyttää vähintään kohtalaisesti poikkeavaa löydöstä amplitudi-integroidussa EEG (aEEG)-rekisteröinnissä. Tunteja tai vuorokausia jatkuvaa asfyktisten vastasyntyneiden aivotoinnin monitorointia on teknisesti hankala toteuttaa perinteisellä monikanavaisella EEG-tutkimuksella. Seurantaan onkin sovellettu helpommin toteutettavaa aEEG:tä, missä joko yhdestä tai kahdesta kytkennästä rekisteröity aivokuoren toiminta suodatetaan, vahvistetaan, tiivistetään ja esitetään puolilogaritmisella asteikolla.

Tutkimuksissa on viilennetty joko koko vastasyntynyt tai hänen päätänsä. Koko kehon viilennyksessä vastasyntynyt jäädytetään 33-34 °C:een lämpötilaan 48-72 tunnin ajaksi ulkoisen viilennyslaitteen avulla. Viilennyslaite kierrättää lapsen alla olevassa patjassa tai ympärille kiedotussa peitossa nestettä, jonka lämpötila voidaan säätää halutuksi. Erityistilanteissa (esimerkiksi kuljetuksen aikana) vastasyntynyttä voidaan viilentää myös hänen ympärilleen asetuihin jää- ja kylmäpakkauksiin tai lopettamalla lapsen lämmitys. Pään viilennyksessä viilennysmyssyssä kiertää neste, jonka lämpötilaksi säädetään aluksi noin 8-12 °C. Lapsen ydinlämpötila säädetään iholämpöohjauksen avulla 34-35 °C:seen; tätä syvemmästä hypotermiasta mahdollisesti aiheutuvat sivuvaikutukset pyritään välttämään. Sekä pään että koko kehon viilennyksen jälkeen lapsen annetaan lämmitä normaali- ja viilennyslämpötilaan hitaasti (noin 0,5 °C tunnissa).

Suomalainen ohjeistus ja käytäntö

Vastasyntyneiden viilennystä ei ole vielä otettu yleisesti käyttöön Suomessa eikä siitä ole kansallista suositusta tai ohjeistusta. Vastasyntyneen elvytys Käypä hoito -suositus vuodelta 2008 (7) mainitsee viilennyshoidon hyvin lyhyesti ottamatta kantaa sen organisointiin. Kaksi yliopistosairaala, HYKS ja OYS osallistuivat kansainväliseen monikeskustutkimukseen (TOBY-tutkimus) vuonna 2006, OYS:ssa tosin tutkimuksen kriteerit täyttäviä potilaita ei ollut. HYKS:ssä on tutkimuspoti-

laiden rekrytoinnin jälkeen jatkettu viilennys-hoitoa tutkimusprotokollan mukaisesti. HYKS:ssä käytetyt TOBY-tutkimuksesta muokatus viilennyshoidon aloituskriteerit on esitetty taulukossa 2 ja HYKS:ssä käytetty viilennyshoito-ohje on lehden internet-sivuilla artikkelin pdf-version liitteenä 1 (www.laakari-lehti.fi > Sisällysluettelot > 49/2008). Huhtikuun 2008 loppuun mennessä HYKS:ssa oli hoidettu yhteensä 20 potilasta. Muissa Suomen yliopistosairaaloissa viilennyshoitoa ei tätä katsausta kirjoitettaessa ollut annettu, mutta niissä kaikissa sen käyttöönottoa harkittiin jo. Keskus- ja aluesairaaloissa viilennyshoitoa ei ollut annettu.

Arviointitutkimuksen tavoite ja menetelmät

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida järjestelmällisistä katsauksista ja satunnaisesti kontrolloiduista hoitokoikeista saatua näyttöä viilennyksen vaikuttavuudesta ja haitoista vastasyntyneen HIE:n hoidossa, selvittää vaikean asfyksian ja HIE:n esiintyvyyttä Suomessa sekä pohtia viilennyshoidon käytönoton vaikutuksia ja organisointia Suomessa.

Järjestelmällisten katsausten sisäänottokriteerit

Mukaan otettiin laadukkaat satunnaistettuihin tutkimuksiin perustuvat järjestelmälliset katsaukset. Niiden tutkimusasetelma (PICO: patient, intervention, control intervention, outcome) määriteltiin seuraavasti:

P = vastasyntyneet, joilla on asfyksia ja HIE; I = viilennys; C = ei viilennystä hoidetut vastasyntyneet, joilla on asfyksia ja HIE; O = kuolleisuus tai vaikea neurologinen vamma.

Kirjallisuushaku ja kirjallisuuden laadun arviointi

Alustavassa kirjallisuushaussa löytyi tutkimusaihetta käsittelevä tuore Cochrane-katsaus (2), johon oli sisällytetty kesäkuuhun 2007 mennessä julkaistut kliiniset tutkimukset.

Tähän järjestelmällisten katsausten yhteenvetokatsaukseen on haettu muita järjestelmällisiä katsauksia HALO-katsauksia varten määritellyllä hakumetodologialla toteutetulla kirjallisuushaulla. Haut tehtiin 15.-16.1.2008

- 15 Shankaran S, Laptook A, Wright L ym. Whole-body hypothermia for neonatal encephalopathy: animal observations as a basis for a randomized, controlled pilot study in term infants. *Pediatrics* 2002;110:377–85.
- 16 Shankaran S, Laptook A, Ehrenkranz RA ym. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med* 2005;353:1574–84.
- 17 Bhat MA. Therapeutic hypothermia following perinatal asphyxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91:464.
- 18 Leipälä J. Henkilökohtainen tiedonanto Suomen perinatologisen seuran neonatologisen alajaoksen kokouksesta 2.4.2008.
- 19 Lindström K, Hallberg B, Blennow M, Wolff K, Fernell E, Westgren M. Moderate neonatal encephalopathy: pre- and perinatal risk factors and long-term outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87(5):503–9.

TAULUKKO 1.

Mukaeltu hypoksis-iskeemisen enkefalopatian luokitus (6).

Luokituksen kohde	Lievä (I aste)	Kohtalainen (II aste)	Vaikea (III aste)
Tajunnantaso	Yliärtynyt	Heikentynyt	Tajuton, reagoimaton
Jänteveys	Normaali tai korostunut	Heikentynyt	Velto
Spontaani asento	Lievä fleksio	Voimakas fleksio	Ajoittainen deserebraatio ¹
Spontaanit liikkeet	Normaalit	Vähentyneet	Liikkeitä vain reaktiona voimak. ärsykkeille tai ei lainkaan
Primitiivirefleksit	Normaalit Imemisrefleksi heikko	Vaimeat; Imemisrefleksi heikko tai puuttuu	Hyvin vaimeat / puuttuvat Ei imemisrefleksiä
Autonomisen hermoston toiminta	Sympaattinen aktiivisuus: suuret pupillat, tiheälyönt. vähentynyt limaneritys	Parasympaattinen aktiivisuus: pienet pupillat, harvalyöntisyys, lisäänt. limaneritys, hengitystautot	Lamaantunut: pupillat eivät reagoi valolle, spontaani hengitys puuttuu
Aivoperäiset kohtausoireet	Ei	Kyllä (paikallisia ja yleistyneitä)	Harvoin
EEG	Normaali valve-EEG	Lievästi vaimentunut EEG, jossa voi näkyä purkauksia	Vaimea tai lähes inaktiivinen EEG, jossa voi olla purskeita
Oireiden kesto	Alle 1 vuorokausi	2–14 vuorokautta	Tunteja – viikkoja

¹Deserebraatio = deserebraatorigiditeetti, vaikeaan aivorunkovaurioon viittaava laaja-alainen etenkin ojentajalihasten jäykkäisy (engl. "decerebration").

TAULUKKO 2.

Viilennyshoidon aloittamisen aiheet HYKS:n vastasyntyneiden teho-osastolla.

Jos kriteerit 1–3 sekä jokin kohtien 4 ja 5 kriteereistä täyttyy, aloitetaan amplitudi-integroidun EEG:n (aEEG:n) rekisteröinti tai harkinnan mukaan suoraan viilennyshoito. Kaikkia asfyktisiä lapsia rekisteröidään aEEG:n avulla, mikäli laite on saatavilla.

- Lapsen gestaatioikä syntyessä >36 viikkoa
- Ei epämuodostumia, jotka vaativat leikkaushoitoa vastasyntyneenä
- Ikä alle kuusi tuntia
- Merkittävä asfyksia eli jokin seuraavista (ns. A-kriteereistä):
Apgar 10 min iässä < 6
elvytyksen ja/tai ventilaation tarve 10 min iässä
asidoosi 60 min sisällä syntymästä (pH alle 7,00)
emäsväje 16 tai enemmän 60 min sisällä syntymästä
- Kohtalainen tai vaikea hypoksis-iskeeminen enkefalopatia (ns. B-kriteerit):
kouristukset
tai seuraavat kolme (ellei kouristuksia, kaikki alla luetellut kolme tulee olla)
tajunnan tason muutos (heikentynyt tai puuttuva vaste stimulaatiolle)
hypotonia (paikallinen tai yleistynyt)
poikkeavat refleksit (poikkeava/puuttuva imu tai Moro)
- Jos käytössä aEEG-rekisteröinti, jokin seuraavista löydöksistä:
normaali tausta, joitakin purkauksia
kohtalaisesti poikkeava
vahvasti poikkeava
jatkuvat purkaukset

Esimerkkejä aEEG-löydöksistä löytyy internet-osoitteesta www.npeu.ox.ac.uk/TOBY kohdasta "cerebral function monitoring".

KATSAUS

ja aikarajauksena oli 2005–2008. Perushakulausekkeena käytettiin (exp Asphyxia Neonatorum/ OR (exp Hypoxia-Ischemia, Brain/ AND Infant, Newborn)) AND exp *Hypothermia, Induced/ ja sitä täydennettiin aihetta kuvaavilla vapaatekstermeillä. Järjestelmälliset katsaukset haettiin CDSR(Coch)-, Medline-, DARE-, CLHTA, CLEED, CINAHL ja JournalsOvid-tietokannoista Ovidin kautta. PubMed-tietokannasta tarkistettiin, löytyisikö uusia kesäkuun 2007 jälkeen julkaisuja satunnaistettuja kliinisiä tutkimuksia.

Kolme kirjoittajaa (JL, MM, RM) luki haussa löydettyjen katsausten tiivistelmät toisis-

taan riippumatta. Jos tiivistelmistä ei saatu riittävästi tietoa, hankittiin alkuperäiset artikkelit. Sisäänottokriteeri oli satunnaistettuihin tutkimuksiin perustuva järjestelmällinen katsaus. Mahdollisesti relevantit katsaukset tarkistettiin täydellisinä alkuperäisjulkaisuina em. kriteeriä noudattaen (JL, MM, RM), ja lopullinen tiedonlähteiden valinta tehtiin koko työryhmän yksimielisellä päätöksellä. Artikkelin kirjoittajia tai julkaisufoorumia ei sokkoutettu valintaprosessin aikana.

Samat kolme kirjoittajaa myös arvioivat järjestelmällisten katsausten laadun toisistaan riippumatta. Laadun arvioinnin ristiriitati-

TAULUKKO 3.

Katsaukseen hyväksytyjen alkuperäistutkimusten (n = 8) potilasaineistojen kuvaus.

Tutkimus (viite)	Pot.määrä (tapaukset/verrokki)	Synt.paikka sama/muu kuin viilennyspaikka	Raskauden kesto	Lapsen ikä hoidon alussa	Mukaanottokriteerit			Viilennys kuljetuksen aikana
					Asfyksian aste	HIE:n vaikeusaste	aEEG	
Akisu ym. (8)	21 (10/11)	Ei ilmoitettu	≥ 37 vk	Ei ilmoitettu	5 min Apgar < 6 ja napa-pH < 7,1 tai emäsvaje > 10	II-III aste	Ei	Ei ilmoitettu
Eicher ym. (9,10)	65 (32/33)	Molempia (muu 49)	≥ 35 vk	< 6 t	10 min Apgar < 6 tai napa-pH ≤ 7,0 tai emäsvaje ≥ 13 tai elvytys 5 min tai pH syntymän jälkeen < 7,1	≥ 2 neurol. oiretta	Ei	Kyllä
Gluckman ym. COOLCAP (11)	234 (116/118)	Ei ilmoitettu	≥ 36 vk	< 6 t	10 min Apgar < 6 tai pH < 7,0/BE > 16 tai hengitystuki vähintään 10 min	II-III aste	Kyllä	Ei ilmoitettu
Gunn ym. (12)	31 (18/13)	Molempia (2 verrokkiä syntyi kotona)	≥ 37 vk	2–5 t	5 min Apgar < 7 tai napa-pH < 7,1	II-III aste	Ei	Ei
Inder ym. ICE (13)	27 (13/14)	Molempia (määriä ei ilmoitettu)	≥ 35 vk	< 6 t	2 seuraavista: 10 min Apgar < 6, pH < 7,0/emäsvaje > 12 ensimmäisen 60 min aikana tai hengitystuki vähintään 10 min ajan	I-III aste	Ei	Ei ilmoitettu
Lin ym. (14)	62 (32/30)	Ei ilmoitettu	≥ 37 vk	< 6 t	5 min Apgar < 6 ja ensimmäinen pH syntymän jälk. ≤ 7,10 tai emäsvaje > 15	I-III aste	Ei	Ei ilmoitettu
Shankaran ym. (15)	19 (9/10)	Ei ilmoitettu selvästi (1 verrokkiä syntyi kotona)	≥ 36 vk	< 6 t	pH ≤ 7,0 tai emäsvaje ≥ 16 ensimmäisen 60 min aikana, tai jos pH 7,01–7,15 tai emäsvaje 10,0–15,9, lisäksi akuutti perinataalitapahtuma ja 10 min Apgar < 6 tai hengitystuki vähintään 10 min ajan	II-III aste	Ei	Ei ilmoitettu
Shankaran ym. (16)	208 (102/106)	Molempia (muu 93)	≥ 36 vk	< 6 t	pH ≤ 7,0 tai emäsvaje ≥ 16 ensimmäisen 60 min aikana tai jos pH 7,01–7,15 tai emäsvaje 10,0–15,9, lisäksi akuutti perinataalitapahtuma ja 10 min Apgar < 6 tai hengitystuki 10 min	II-III aste	Ei	Ei

lanteet ratkaistiin koko työryhmän yksimielisellä päätöksellä. Taulukot järjestelmällisten katsausten ja alkuperäistutkimusten laadun arvioinnin tuloksista ovat lehden internet-sivuilla artikkelin pdf-version liitteenä 2 ja 3 (www.laakarilehti.fi > Sisällysluettelot > 49/2008). Yksi kirjoittaja (RM) keräsi ja taulukoi ja kaksi muuta kirjoittajaa (JL, MM) tarkasti tiedot alkuperäistutkimuksista (potilasaineistot, interventiot ym. kuvailevat tiedot). Vaikutavuus- ja turvallisuustiedot otettiin järjestelmällisistä katsauksista.

Rekisteritutkimuksen menetelmät

HIE:n esiintyvyyttä Suomessa selvitettiin poimimalla Stakesin sairaaloiden hoitoilmoitusrekisteristä vuosilta 1996–2006 alle yksivuotiaiden hoitojaksot, joissa oli rekisteröity diagnosoiksi syntymäasfyksia (P21.0, P21.1, P21.2), vastasyntyneen kouristelu (P90) tai vastasyntyneen hypoksis-iskeeminen aivosairaus (P91.00, P91.01, P91.02). Sairaali tieto poimittiin kunkin lapsen ensimmäisestä poimin-

taehdot täytäneestä hoitojaksosta ja muodostettiin diagnosoiyhdistelmiä, jotka ovat lehden internet-sivuilla artikkelin pdf-version liitteessä 4 osoitteessa www.laakarilehti.fi > Sisällysluettelot > 49/2008), joiden olettaa edustavan HIE:aa. Ne lapset, joilla oli useampia kuin yksi hoitojakso tutkitulla ajanjaksolla, laskettiin aineistoon vain keran. Pois rajattiin tapaukset, joissa diagnosoina oli vain vastasyntyneen kouristelu (P90), vain lievä tai kohtalainen (P21.1) tai vain määrittämätön (P21.9) syntymäasfyksia, koska niissä ei oletettavasti ollut kyseessä HIE.

Tulokset

Kirjallisuushaussa löytyi 34 artikkelia, joista tiivistelmien perusteella hankittiin kokonaisuina teksteinä 11 ja näistä valittiin lopullisesti kolme laadukasta järjestelmällistä katsausta. Hakuprosessi on kuvattu lehden internet-sivuilla artikkelin pdf-version liitteessä 5 osoitteessa www.laakarilehti.fi > Sisällysluettelot > 49/2008).

TAULUKKO 4.

Katsauksen hyväksytyjen alkuperäistutkimusten (n = 8) interventiot.

Tutkimus	Lapsen lämpötila hoidon alussa (°C)	Viilennystapa	Viilennyslaite	Aloitus aika (lapsen ikä min.)	Tavoitelämpö (°C)	Tavoitelämmön saavutus aika, min	Viilennyksen kesto, t
Akisu ym. (8)	Ei ilmoitettu	Pää	Ei ilmoitettu (servokontroll. hoitopöytä, viilennysmyssy)	110	korva 33,0–33,5 peräsuoli 36,0–36,5	Ei ilmoitettu	72
Eicher ym. (9,10)	Ei ilmoitettu	Pää + keho	Jää Blanketrol II ¹	120	32,5–33,5	30–300	48
Gluckman ym. (11) COOLCAP	Ei ilmoitettu	Pää	Olympic Medical Cool Care System, USA ²	330	34,0–35,0	Ei ilmoitettu	72
Gunn ym. (12)	Ilmoitettu vain osalle potilaista	Pää	Silclear tubing ³	294 (vain osa potilaista)	36,0–36,5 35,5–35,9 34,5–35,5	Ei ilmoitettu	48–72
Inder ym. ICE (13)	Ei ilmoitettu	Keho	Ei ilmoitettu (kylmäpakkaukset)	< 360	33,0–34,0	Ei ilmoitettu	72
Lin ym. (14)	35,6 ± 0,5	Pää	SDL-V ⁴	216	34,0–35,0	35–70	72
Shankaran ym. (15)	Ei ilmoitettu	Keho	Blanketrol ¹	318	34,5	90	72
Shankaran ym. (16)	Ei ilmoitettu	Keho	Blanketrol II ¹	302	33,5	90	72

1 Cincinnati Sub-Zero, USA; 2 Sponsoroinut tutkimuksen; 3 Degania Silicone Ltd., Israel; 4 Tianyuan Scientific Development Inc., Kiina

KATSAUS

Kuvaileva tieto potilaista ja interventioista
Valittuihin kolmeen järjestelmälliseen katsaukseen oli otettu mukaan samat satunnaisesti alkuperäistutkimukset (8-16) (taulukot 3, 4 ja 5) seuraavin poikkeuksin: Vain Jacobs ym. (2) katsauksessa oli mukana vielä menossa ollut Inder ym. (13) tutkimus. Schulzke ym. (5) katsauksessa huomioitiin Eicher ym. (9,10) tutkimuksesta tulokset vain kuolleisuudesta

ja haitoista, koska neurologista jälkiseurantaa pidettiin liian lyhyenä. Shah ym. (1) katsaukseen oli otettu mukaan Bhatin (17) vain kirjeenä päätoimittajalle raportoima 35 potilasta sisältävä tutkimus. Koska Bhatin (17) tutkimus oli puutteellisesti kuvattu eikä ollut käynyt läpi tavanomaista alkuperäistutkimuksen tieteellistä vertaisarviointia, sitä ei ole tässä katsauksessa sisällytetty taulukoihin 3, 4 tai 5.

TAULUKKO 5.

Yhteenveto katsauksen hyväksytyjen alkuperäistutkimusten (n = 8) tuloksista.

Tutkimus	Seuranta-aika	Kuolleisuus		Neurologinen vamma		Kuolleisuus tai vaikea neurologinen vamma		Haittavaikutukset
		Tapaukset vs. verrokki	Riskisuhde (95 %:n LV)	Tapaukset vs. verrokki	Riskisuhde (95 %:n LV)	Tapaukset vs. verrokki	Riskisuhde (95 %:n LV)	
Akisu ym. (8)	10 vrk tai kotiutus	0/11 vs. 2/10 (0,001-3,41)	0,18	Ei seurantaa		Ei seurantaa		Bradykardia ²
Eicher ym. (9,10)	12 kk	10/32 vs. 14/33 kuolleista 22/24 "outborn" lapsia (p = 0,007)	0,74 (0,38-1,41)	Bayley MDI < 70 4/17 vs. 5/12 Bayley PDI < 70 4/17 vs. 7/11 Viilennshoidon saaneiden outborn/inborn-lasten välillä ei eroja		14/27 vs. 21/25	0,62 (0,41-0,92)	Bradykardia ² , hypotensio, metabolinen asidoosi, verivirtsaisuus, trombosytopenia ³ , PPHN, stridor, kohtausoireet
Gluckman ym. (11) COOLCAP	18 kk	36/108 vs. 42/110	0,87 (0,61-1,25)	Vaikea neurol. vamma 14/72 vs. 21/68, Bayley MDI 21/70 vs. 24/61, Bayley PDI < 70 21/69 vs. 23/56	0,70 (0,46-1,07) 0,76 (0,47-1,23) 0,74 (0,46-1,19)	59/108 vs. 73/110	0,82 (0,66-1,02)	Sydämen rytmihäiriö, suurentuneet maksasentsyymiarvot
Gunn ym. (12)	18 kk	3/18 vs. 3/13	0,72 (0,17-3,03)	Vaikea neurol. vamma 4/15 vs. 1/10	2,76 (0,35-20,51)	7/18 vs. 4/13	1,26 (0,46-3,44)	Ei tilastollisesti merkitseviä
Inder ym. ¹ ICE (13)	Kotiutus	1/7 vs. 0/3/10	0,48 (0,06-3,69)	Ei seurantaa		Ei seurantaa		Ei ilmoitettu
Lin ym. (14)	10 vrk	2/32 vs. 2/30	0,94 (0,14-6,24)	Ei seurantaa		Ei seurantaa		Ei tilastollisesti merkitseviä
Shankaran ym. (15)	Kotiutus	2/9 vs. 3/10	0,74 (0,16-3,48)	Ei seurantaa		Ei seurantaa		Ei tilastollisesti merkitseviä
Shankaran ym. (16)	18-22 kk	24/102 vs. 38/106	0,68 (0,44-1,05)	Vaikea CP-vamma 15/77 vs. 19/64, Bayley MDI < 70 19/75 vs. 24/62, Bayley PDI < 70 20/74 vs. 22/62	0,68 (0,38-1,22) 0,71 (0,43-1,17) 0,80 (0,48-1,33)	45/102 vs. 64/103	0,72 (0,54-0,95)	Ei tilastollisesti merkitseviä

MDI = Mental Developmental Index; PDI = Psychomotor Developmental Index; NBNA = Neonatal Behavioral Neurological Assessment; PPHN = persistoiva neonataalinen pulmonaalihypertensio

¹ Kuolleisuustiedot Cochrane-katsauksesta (Jacobs ym. 2007). ² Sydämen syketaajuuus < 80/min. ³ Trombosyytit < 150

Viilennyksen vaikuttavuus ja turvallisuus

Vaikka kolmeen tarkastelemaamme järjestelmälliseen katsaukseen olikin valittu alkuperäistutkimukset hiukan toisistaan poikkeavin kriteerein, kuten edellä on kerrottu, vaikuttavuuden ja haittavaikutusten meta-analyysissä päädyttiin yhteneviin tuloksiin: viilennys vähensi täysiaikaisten ja lähes täysiaikaisten vastasyntyneiden kuolleisuutta ja kuolleisuudesta sekä 18 kuukauden iässä todetusta vaikeasta neurologisesta vammasta koostuvaa yhdistettyä tulosmuuttujaa (taulukot 6 ja 7). Viilennys myös vähensi eloonjääneiden neurologista vammautumista: viilennyksellä hoidettujen suhteellinen riski oli 0,68 (95 %:n LV 0,51–0,92) Jacobs ym. (2) katsauksen mukaan ja 0,72 (95 %:n LV 0,53–0,98) Schulzke ym. (5) katsauksen mukaan. Shah ym. (1) eivät raportoineet eloonjääneiden neurologisen vammautumisen riskiä. Kuuden tunnin ikään mennessä aloitettu viilennys on siis vaikuttava ja turvallinen hoito täysiaikaisen ja lähes täysiaikaisen vastasyntyneen HIE:ssä.

Rekisteritutkimuksen tulokset

Hoitoilmoitusrekisteristä löytyi keskimäärin 226 HIE-tapausta vuosittain. HIE:n vuosittainen esiintyvyys ei muuttunut 11 vuoden tarkasteluajanjaksolla. Noin puolet HIE-lapsista syntyi yliopistosairaaloissa, kuten kaikista vastasyntyneistäkin (liite 4).

Kustannukset

Koko kehon viilennyslaitteiden hinnat vaihtelevat 13 000 eurosta 18 500 euroon (hintatiedot lehden internet-sivuilla artikkelin pdf-version liitteenä 6 osoitteessa www.laakarilehti.fi > Sisällysluettelot > 49/2008). Tämän lisäksi viilennyspatjan tai -peiton hinnat voivat aiheuttaa huomattavia kustannuksia. Käytössä on sekä kerta- että monikäyttöisiä patjoja ja peittoja. Koko kehon viilennykseen käytetyissä Criticool- ja Blanketrol-laitteissa on automaattisesti ohjautuva lämpötilan säätö, joka voi helpottaa tavoitelämpötilan ylläpitoa ja siten vapauttaa hoitajan keskittymään lapsen muun voimien seuraamiseen ja hoitamiseen. Laitteista selvästi kallein on pään viilennyslaitte. Edullisimmat aEEG-laitteet maksavat 18 000 euroa.

Viilennyksen käyttöönoton kokonaiskustannuksia arvioitaessa on otettava huomioon sen toteutukseen tarvittava henkilökuntaresursointi ja hoidon mahdollisesta keskittämisestä seuraavien siirtokuljetusten kustannukset.

Pohdinta

Viilennys on osoitettu vastasyntyneen asfyksian jälkeisen oireisen HIE:n vaikuttavaksi ja turvalliseksi hoidoksi kahdeksassa satunnaistetussa hoitokokeessa, joissa on ollut mukana yhteensä 638 lasta. Lisäksi odotetaan vielä lopullisia seurantatuloksia kolmesta satunnaistetusta hoitokokeesta, joihin osallistui 672 lasta. Näistä kolmesta tutkimuksesta vielä odotettavissa olevat tulokset eivät todennäköisesti tule kumoamaan näyttöä viilennyksen vaikuttavuudesta kuolleisuuden vähenemisessä ja vaikean neurologisen vammautumisen lievittämisessä. Tutkimuksissa viilennyksellä on raportoitu olevan vain ohimenevä haittoja, kuten sydämen harvalyöntisyyttä ja trombosytopeniaa.

Järjestelmällisten katsausten mukaan viilennyshoitoa tulisi toistaiseksi antaa vain

TAULUKKO 6.

Viilennyshoidon vaikutus kuolleisuuden ja 18–22 kk:n iässä todetun vaikean neurologisen vaman yhdistelmämuuttujan katsaukseen hyväksytyissä järjestelmällisissä katsauksissa.

Katsaus	Potilaiden lukumäärä		Riskisuhde (95 %:n LV)	NNT
	Viilennys	Verrokki		
Jacobs ym. (2)	255	251	0,76 (0,65–0,89)	7
Schulzke ym. (5)	223	226	0,78 (0,66–0,92)	8
Shah ym. (1)	249	248	0,76 (0,65–0,88)	6

TAULUKKO 7.

Viilennyshoidon haittavaikutukset.

Katsaus	Sinusbradykardia ¹		Trombosytopenia ²	
	Riskisuhde (95 %:n LV)	NNH	Riskisuhde (95 %:n LV)	NNH
Jacobs ym. (2)	6,0 (2,2–16,5)		1,6 (1,1–2,1)	
Schulzke ym. (5)	7,4 (2,5–21,9)	13	1,5 (1,1–2,0)	8
Shah ym. (1)	6,3 (1,4–27,8)	25	1,5 (1,1–2,1)	8

¹ Määritelmä vaihteli alkuperäistutkimuksissa: < 80/min viitteissä 8–12, muissa ei määritetty.

² Määritelmä vaihteli alkuperäistutkimuksissa: < 150 viitteissä 9,10,12 ja < 100 viitteessä 11, muissa ei määritetty.

Kaikissa synnytyksiä hoitavissa sairaaloissa on varauduttava asfyktisen vastasyntyneen välittömään hoitoon ja mahdolliseen siirtokuljetukseen viilennyshoito-yksikköön.

asiaan perehtyneissä yksiköissä hyväksi koetuilla menetelmillä (1,5). Suomessa viilennyshoitoa on toistaiseksi toteutettu HYKS:n vastasyntyneiden teho-osastolla. Oireisesta HIE:sta kärsivillä vastasyntyneillä on usein monielinvaurio ja he tarvitsevat teho-osastolla annettua hengityksen ja verenkierron tukihoidoa. HIE-potilaiden perinteinenkin hoito edellyttää siis valmiuksia täysimittaiseen vastasyntyneen tehohoitoon. Näihin valmiuksiin sisältyy riittävä henkilökuntaresursointi. Vastasyntyneen viilennyshoito on raskasta tehohoitoa, mikä edellyttää muun muassa, että viilennettävän lapsen hoitajalla ei ole samanaikaisesti muita hoidettavia potilaita ja että yksikössä on 4,5-5 hoitajaa sairaansijaa kohti (18). Ruotsissa vastasyntyneen viilennyshoito on keskitetty yliopistosairaaloihin, joissa on ympärivuorokautinen neonatologitakapävystys (Vineta Fellman, henkilökohtainen tiedonanto 27.5.2008). Asiantuntija-arvion mukaan Suomessakin viilennyshoidon käyttöönottoon riittävät valmiudet on yliopistollisten sairaaloiden vastasyntyneiden teho-osastoilla. Viilennyksellä hoidettujen lasten kehitystä olisi hyvä seurata kouluikään asti, koska kohtalaiseen HIE:aan liittyy neurologisia ja kognitiivisia häiriöitä (19).

Suomen HIE-vastasyntyneistä 51 % syntyy yliopistosairaaloiden ulkopuolella. Jos Suomessa otettaisiin viilennys käyttöön ja keskitettäisiin se yliopistosairaaloihin, jouduttaisiin vuosittain kuljettamaan alue- ja keskussairaaloista yliopistosairaaloihin noin 115 vastasyntynyttä HIE-potilasta (liite 4). Tieto viilennyksen vaikuttavuudesta perustuu tutkimuksiin, joissa viilennys on aloitettu kuuden tunnin kuluessa syntymästä ja hoito on todennäköisesti sitä vaikuttavampaa, mitä varhemmin se saadaan aloitettua. Alue- ja keskussairaaloissa syntyneiden HIE-potilaiden viilennyksen vaikuttavuus siis edellyttää, että heidät kuljetetaan mahdollisimman nopeasti hoitoa antavaan yksikköön.

Kaikissa synnytyksiä hoitavissa sairaaloissa on varauduttava asfyktisen vastasyntyneen välittömään hoitoon ja mahdolliseen siirtokuljetukseen viilennyshoito-yksikköön. Suomessa vastasyntyneiden sairaalasiirroista ei ole olemassa ohjeistusta eikä standardeja ja siirrosta vastaa lähettävä sairaala. Siirtojen harvinaisuuden takia kullekin siirtoja suorit-

tavalle yksikölle kertyy niukasti kokemusta. Useissa maissa onkin otettu käyttöön vastaanottavien yliopistosairaaloiden hakujärjestelmä (1), koska vaikeasti sairaan vastasyntyneen hoito etenkin kuljetuksen aikana on vaativaa ja edellyttää laaja-alaista asiantuntemusta. Ruotsissa HIE-potilaiden siirrot viilennyshoitoa antaviin yliopistosairaaloihin on keskitetty: yliopistosairaaloiden kuljetustiimit hakevat lapset ambulansseilla tai helikoptereilla, stabiloivat lapsen voinnin ja aloittavat viilennyshoidon ennen kuljetukseen lähtöä (19).

Viilennyshoitoa antavien sairaaloiden ulkopuolella syntyneiden HIE-potilaiden viilennystä kuljetuksen aikana ei ole tutkittu. Vain yhdessä tässä katsauksessa mukana olevassa tutkimuksessa (9,10) kuljetustiimi haki ja viilensi potilaita jo kuljetuksen aikana. Kuljetuksen aikana koko kehoa viilennettiin jääpussein ja samalla tavalla viilennettiin myös muita tutkimuspotilaita hoidon kahden ensimmäisen tunnin ajan. Tutkimuksessa ei raportoitu kuljetettujen lasten tuloksia erikseen. Ei siis ole näyttöä siitä, että viilennys pitäisi aloittaa jo siirron aikana. Jos kuitenkin oletetaan, että viilennys on sitä vaikuttavampaa mitä varhemmin se aloitetaan, aloitus kuljetuksen aikana olisi perusteltua. Kuljetuksen aikana viilennettäessä lapsen peräsuolilämpöä tulisi monitoroida liiallisen jäähtymisen estämiseksi. Eicherin ym. (9,10) tutkimuksessa ei raportoitu hoitoa antaneessa sairaalassa ja muussa sairaalassa syntyneiden (eli kuljetettujen) lasten viilennyshoidon tuloksia erikseen, mutta kerrottiin kuolleisuuden olleen viilennyshoitoa antavassa sairaalassa syntyneillä 7 % ja muualla syntyneillä 45 % (OR 10,7; 95 %:n LV 1,3-90; p = 0,03). Vaikka tutkimuspotilaista suurin osa (81 % viilennysryhmässä ja 70 % verrokkiryhmässä) oli kuljetettuja, viilennyshoito tässäkin tutkimuksessa vähensi kuolleisuudesta ja vakavasta neurologisesta vammautumisesta koostuvaa lopputulosmuuttujaa merkitsevästi.

Seitsemässä satunnaistetussa hoitokokeessa käytettiin kliinisiä viilennyksen aloituskriteereitä (9-11,13-17); vain yhdessä tutkimuksessa (12) aEEG-löydös oli mukana kriteereissä. Kliinisten kriteerien soveltamista päätettäessä lähdetäänkö potilasta kuljettamaan puoltaa viiveen minimointi: aEEG-rekisteröin-

LIITEINEISTO

www.laakarilehti.fi

Sisällysluettelot
SLL 49/2008

tiin ei hukata aikaa ennen kuljetukseen lähtöä. Kliinisten kriteerien soveltamista puoltaa myös aEEG-tekniikan riittävän käyttökokeemuksen saavuttamisen ja ylläpidon hankaluus pienissä yksiköissä.

Viilennykseen liittyy vielä monia avoimia kysymyksiä. Viilennyshoitoa on kliinisissä hoitokokeissa annettu 48 tai 72 tunnin ajan eläinkokeista saatujen tietojen perusteella, mutta viilennyksen keston vaikutusta ei ole tutkittu ihmisillä. Ei myöskään ole vertailtu eri lämpötilatavoitteiden vaikutuksia, eikä

tutkittu mahdollisten liitännäishoitojen, kuten uusien kouristuslääkkeiden vaikutusta. Tähänastisen näytön perusteella viilennyksestä on hyötyä keskivaikeassa ja vaikeassa HIE:ssä, mutta sen vaikutusta ei ole tutkittu lievässä HIE:ssä.

Kiitämme professori Vineta Fellmania tiedoista Ruotsin viilennyshoitokäytännöistä sekä kehittämispäällikkö Niina Kovasta ja tutkimussihteerin Tiina Lehmussaarta avusta katsauksen laatimisessa. ■

ENGLISH SUMMARY

Efficacy and safety of cooling in newborns with hypoxic-ischaemic encephalopathy

Aims:

The aims were to evaluate the efficacy and safety of cooling in newborns with hypoxic-ischaemic encephalopathy (HIE), to estimate the annual number of newborns with HIE in Finland, and to discuss how cooling in newborns with HIE could be organised in Finland.

Methods:

Three systematic reviews of good quality were obtained in a systematic literature search. These systematic reviews were based on eight randomised clinical trials with 638 newborns with HIE. The number of newborns with HIE in Finland was estimated using the Hospital Discharge Register at the National Research and Development Centre for Welfare and Health (STAKES).

Results:

Cooling that was started within six hours of birth decreased mortality and severe neurological disability in term and near-term newborns with HIE. Transient bradycardia and thrombocytopenia were reported but no long-term adverse effects occurred. In Finland, some 220 newborns have HIE every year. About half of these infants are born in university hospitals. Cooling has already been applied to newborns with HIE in Helsinki University Hospital, and several other university hospitals will probably start to offer the treatment in the near future.

Conclusions:

Cooling is a safe and efficacious treatment of term and near-term newborns with HIE. Since cooling requires full neonatal intensive care, it is the authors' opinion that it should in Finland be given only in university hospitals. Thus some 115 newborns with HIE per year would be transferred to university hospitals for cooling.

JAANA A. LEIPÄLÄ
M.D., PH.D., SPECIALIST IN
PEDIATRICS AND
NEONATOLOGY, ADJUNCT
PROFESSOR
FINNISH OFFICE FOR HEALTH
TECHNOLOGY ASSESSMENT,
HELSINKI, FINLAND

**MARJO METSÄRANTA,
RIITTA MARTTILA,
RIITTA GRAHN,
REIJO SUND,
ANTTI MALMIVAARA**

HYKS:n vastasyntyneiden teho-osaston ohje viilennyshoidosta asfyksian jälkeen

Lapset kuivataan ja heitä lämmitetään alkuelvytyksen aikana. Tämän jälkeen viilennykseen tulevat potilaat hoidetaan ensisijaisesti avopöydällä. Jos lapsi on valmiiksi viileä, lämmitys ei todennäköisesti paranna ennustetta. Ennen viilennyksen aloitusta lapselle pyritään asettamaan tarvittavat laskimo- ja valtimokanyylit. Kanylointia varten ihoa ja suonia voi paikallisesti lämmittää vesipussilla.

Viilennyshoidossa tavoitteena on peräsuolesta mitattu lämpö 33-34 °C.

Viilennys aloitetaan alkuelvytyksen jälkeen viivyttämättä teho-osastolla, joka tapauksessa alle 6 tunnin iässä. Viilennyksessä käytetään Tecotherm-viilennyspatjaa, joka viilentää kiertävän nesteen avulla. Termostaatin avulla nesteen lämpötila säädetään aluksi noin 25-30 °C:een. Myöhemmin patjan lämpötilaa voi joutua lisäämään, ettei lapsi viilene liikaa. Viilennyksen aikana ei yleensä käytetä avopöydän lämpösäteilijää.

Peräsuolilämpötila pidetään 33-34 °C:ssa seuraavien 72 tunnin ajan. Lämpöä seurataan laiteliitännän kautta jatkuvasti.

Viilennyksen päätyttyä lämpötila nostetaan hitaasti 0,5 astetta/tunti 37 +/-0,2 °C:een säätämällä patjan lämpötilaa ja potilaan iholämpöohjausta. Lapsen lämpötilaa tarkkaillaan vielä 4 tunnin ajan viilennyksen loputtua, jotta lämpö ei nouse hoidon jälkeen liian korkeaksi.

Laboratoriotutkimukset

Juuri ennen hoidon aloittamista ja 24 tunnin välein viilennyshoidon loppumiseen saakka tutkitaan pvkt, p-hyytek, hetion, P-krea, P-alat, P-gluk, p-crp.

Muina asfyksianäyteinä tutkitaan ainakin kertaalleen S-S100, P-tnt, p-ck ja tarvittaessa S-CK-isoentsyymit

Kuvantaminen

- aivojen UÄ-tutkimus I päivänä ja viilennyksen loputtua
- MRI-tutkimus noin 5-14 päivän iässä

Hoidon keskeyttämisen aiheet

- 1) vanhempien toive
- 2) palautumaton vaikea aivovaurio
- 3) lämpötilatavoitteeseen ei päästä
- 4) lapsi tarvitsee ECMO:a
- 5) aEEG-rekisteröinti on normaali ja lapsi voi hyvin

Tutkittavien lasten muu kliininen hoito

- 1) kouristusten hoito: ensisijaisesti fenobarbitaali
- 2) kivun hoito: fentanyyliä voi käyttää, kipua tulisi hoitaa herkästi (pulssitaso yli 140/min on aihe)
- 3) nestehoito: tavoitteena normoglykemia ja riittävä diureesi
- 4) ventilaatio: tavoitteena normoventilaatio
- 5) verenkierron tukihoito: viilennyshoito nostaa yleensä hieman verenpainetta, mutta pulssitaso viilennyksen aikana on normaalisti noin 100-120/min (ei ole hoidon aihe), täyttönä tarvittaessa ensisijaisesti Ringer tai 0,9-%:nen NaCl
- 6) vuoto- ja tromboosiriski voivat olla suurentuneet, joten niiden varalta tarkka seuranta
- 7) lapselle voi antaa maitoa, jos maha vetää
- 8) lapsen saa antaa viilennyksen aikana vanhempiensa syliin viilennyspatjaan käärittynä

Tietojen kerääminen

Jokaisen viilennetyn lapsen tehohoitodiagnooseihin kuuluu viilennyshoito. Lapsen neurologia arvioidaan päivittäin. Tätä varten CIMS-järjestelmään on tulossa omat sivut, jotka perustuvat TOBY-rekisterin seurantaavakkeeseen (www.npeu.ox.ac.uk/TOBY). Lapsen ydinlämpökäyrä ja aEEG-nauha tulostetaan hoidon loputtua ja liitetään potilaan sairauskertomukseen. Lisäksi nämä käyrät tallennetaan myös tiedostoina.

Kehitysseuranta

Kaikki viilennetyt lapset tarvitsevat kehitysseurantaa. Ensisijainen seurantapaikka on Lastenki-
linikan vastasyntyneiden poliklinikka (avo-7). Kahden vuoden iässä lastenneurologin arvio ja re-
sursien mukaan neuropsykologiset testit esim. Bayley II tai III.

LIITE 2.

Järjestelmällisten katsausten laatuarvio Hovingin ym.¹ mukaan. Sarakkeiden otsikoissa suluissa olevat numerot viittaavat artikkelin kirjallisuusluettelon numeroihin.

Laatukriteeri	Jacobs ym. (2)	Schulzke ym. (5)	Shah ym. (1)
Hakumenetelmät			
Kuvaus	2	2	2
Perusteellisuus	2	2	2
Valintamenetelmät			
Kriteerit	2	2	2
Harhan välttäminen	1	1	1
Validiteetin arviointi			
Validiteettikriteerien kuvaus	2	2	2
Arviointi	2	2	1
Synteesi			
Menetelmien kuvaus	2	2	2
Tulosten yhdistäminen	2	2	2
Johtopäätökset	2	2	2
Yhteensä (maksimi 18)	17	17	16

¹ Hoving JL, Gross AR, Gasner D ym. A critical appraisal of review articles on the effectiveness of conservative treatment for neck pain. Spine 2001;26:196-205.

LIITE 3.

Katsauksen hyväksytyjen alkuperäistutkimusten (n = 8) laatuvaatimusten toteutuminen.

Tutkimus	Aineiston koko (tap./verr.)	Todellinen satunnaistaminen	Satunnaistamisen sokkoutus	Intervention sokkoutus	Lopputulospuuttajien arvioijien sokkoutus	Jälkiseuranta
Akisu 2003	21 (10/11)	Kyllä	Ei ilmoitettu	Ei	Ei ilmoitettu	Seuranta kotiutukseen
Eicher 2005	65 (32/33)	Kyllä	Kyllä (central website)	Ei	Kyllä	12 kk seuranta 43 %:lla
Gluckman COOLCAP 2005	234 (116/118)	Kyllä	Kyllä (suljettu kirjakuori)	Ei	Kyllä	18 kk seuranta 93 %:lla
Gunn 1998	22 (6 + 6/10)	Kyllä	Kyllä (suljettu kirjakuori)	Ei	Ei kattavasti	6-12 kk seuranta 100 %:lla
Inder ICE 2004	27 (13/14)	Kyllä	Kyllä (suljettu kirjakuori)	Ei	Ei	Seuranta kotiutukseen
Lin 2006	62 (32/30)	Kvasi-satunnaistettu	Ei	Ei	Ei kattavasti	Seuranta kotiutukseen
Shankaran 2002	19 (9/10)	Kyllä	Kyllä (datakoordinaatiokeskus)	Ei	Ei	Seuranta kotiutukseen
Shankaran 2005	208 (102/106)	Kyllä	Kyllä (datakoordinaatiokeskus)	Ei	Kyllä	18-22 kk seuranta 99 %:lla

LIITE 4.

Stakesin hoitoilmoitusrekisteristä syntymävuosien 1996–2006 HIE-tapausten ja tarkastelun ulkopuolelle rajattujen tapausten määrät diagnoosiluokittain.

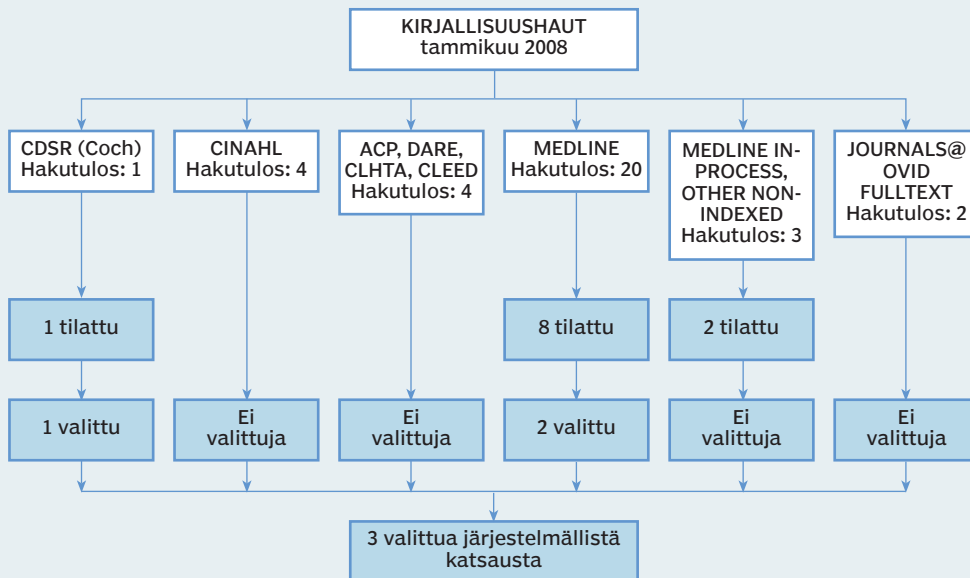
	Määrä	Diagnoosiluokka
Mukaanotetut		
	48	Hypoksis-iskeeminen aivosairaus
	13	Vastasyntyneen kouristelu JA hypoksis-iskeeminen aivosairaus
	2 202	Vaikea syntymäasfyksia
	83	Syntymäasfyksia JA hypoksis-iskeeminen aivosairaus
	128	Syntymäasfyksia JA vastasyntyneen kouristelu
	10	Syntymäasfyksia JA vastasyntyneen kouristelu JA hypoksis-iskeem. aivosairaus
Pois rajatut		
	599	Vain vastasyntyneen kouristelu
	4 420	Vain lievä tai kohtalainen TAI määrittämätön syntymäasfyksia

Stakesin hoitoilmoitusrekisteristä saadut HIE-tapausten kokonaismäärät syntymävuosittain ja sairaalatyypeittäin.

Vuosi	Yliopistosairaala	Keskussairaala	Aluesairaala	Yhteensä
1996	95	95	19	209
1997	111	100	21	232
1998	99	100	14	213
1999	115	81	13	209
2000	110	103	19	232
2001	103	78	14	195
2002	83	86	10	179
2003	123	103	8	234
2004	152	129	11	292
2005	121	126	20	267
2006	104	106	12	222
Yhteensä	1 216	1 107	161	2 484

LIITE 5.

Järjestelmällisten katsausten haku- ja valintaprosessi



LIITE 6.

Vastasyntyneen viilennyshoitoon käytetyt laitteistot hintoineen (toukokuun 2008 hinnoin), euroa.

Laite	Laitteen hinta	Monikäyttöisen patjan/peitteen hinta	Kertakäyttöisen patjan/peitteen hinta
Koko kehon viilennys			
Blanketrol	13 000	195	12
Criticool	18 000	Ei saatavana Suomessa	168
Tecootherm 200	18 500	Sisältyy hintaan	Ei saatavilla
Pään viilennys			
Olympic Cool Cap System	38 000		