



Argomento del Gruppo di Esperti: Cure mediche e pratica clinica

Gestione postnatale dei neonati con encefalopatia ipossico ischemica (EII)

Van Bel F, Hellström-Westas L, Zimmermann L, Buonocore G, Murray D, Saliba E, Thoresen M

Chi beneficia dello standard

I neonati a termine e late preterm con encefalopatia ipossico-ischemica (EII) ed i loro genitori.

Chi applica lo standard

Professionisti sanitari, reparti di neonatologia, ospedali e servizi sanitari

Dichiarazione dello standard

I neonati che hanno subito un grave evento ipossico-ischemico ricevono una valutazione precoce ed un'adeguata gestione postnatale, compresa l'ipotermia terapeutica ed il monitoraggio.

Razionale

L'obiettivo è ridurre gli effetti a lungo termine del danno cerebrale di origine ipossico-ischemica. L'asfissia perinatale da moderata a grave, nei neonati a termine e late preterm, è una delle cause più importanti di morte neonatale e di esiti motori e cognitivi sfavorevoli, con un'incidenza di 2-20 per 1000 neonati nati vivi, variabile a livello mondiale. (1) Fino a poco tempo fa, la terapia era limitata alla stabilizzazione del neonato ed al trattamento delle convulsioni indotte dall'encefalopatia ipossico-ischemica (EII). L'ipotermia a 33,5° C è l'unica terapia riconosciuta in grado di ridurre gli esiti sfavorevoli dovuti all'asfissia perinatale (decesso o disabilità a 18 mesi di età), da circa il 66% al 50%. (2,3) Sono in corso studi approfonditi per esplorare interventi (farmacologici) neuroprotettivi da utilizzare in aggiunta all'ipotermia, per migliorare gli esiti. (4-7)

Benefici

Benefici a breve termine

- Riduzione del danno cerebrale dovuto ai neurotrasmettitori eccitatori ed alle specie reattive dell'ossigeno (8,9)
- Miglioramento della prognosi, in categorie di neonati con diversa severità di encefalopatia ipossico-ischemica (EII), classificati ad es. mediante a-EEG (10-12) o EEG (13) (vedi GdE Cure mediche e pratica clinica)
- Riduzione delle lesioni cerebrali mediante trattamento precoce delle convulsioni (13,14)
- Riduzione della mortalità (3)

Benefici a lungo termine

- Miglioramento degli outcome neurocognitivi, aumento del tasso di outcome senza disabilità a 5 anni (3,15), riduzione dei costi sanitari e sociali (16), riduzione dell'incidenza di epilessia a 2 anni (7), riduzione della gravità della paralisi cerebrale nei sopravvissuti (15)



Componenti dello standard

Componente	Grado di evidenza	Indicatore di conformità allo standard
Per i genitori e la famiglia		
1. I genitori vengono informati dai professionisti sanitari sulla gestione e sugli esiti dell'encefalopatia ipossico-ischemica (EII) (17-20)	A (Qualità bassa) B (Qualità alta) C (Qualità moderata)	Materiale informativo per il paziente
2. I genitori ricevono un counseling sull'outcome a breve e lungo termine e sulla prognosi correlata alla EII, prima della dimissione, da parte dei professionisti sanitari. (20)	B (Qualità alta) C (Qualità moderata)	Cartelle cliniche
Per i professionisti sanitari		
3. Una linea guida di reparto sulla gestione dell'EII, inclusi i criteri per il trattamento ipotermico, è seguita da tutti i professionisti sanitari.	A (Qualità alta) B (Qualità alta)	Linea guida
4. La formazione sulla valutazione e gestione dei neonati con encefalopatia è seguita da tutti i professionisti sanitari coinvolti. (21,22)	A (Qualità moderata) B (Qualità alta)	Evidenza documentale della formazione
5. Nei neonati eleggibili, il trattamento ipotermico viene avviato entro le 6 ore di vita e continuato per 72 ore (2,23)	A (Qualità alta)	Report dell'audit
Per il reparto di neonatologia		
6. È disponibile e regolarmente aggiornata una linea guida di reparto per la gestione dell'EII (22), che includa indicazioni sul monitoraggio della glicemia, sull'uso dell'aEEG, sulla gestione delle convulsioni (14), sui valori target di frequenza cardiaca (24), saturazione in ossigeno (25), pCO ₂ (14,25) e pressione sanguigna	A (Qualità moderata) B (Qualità alta)	Linea guida
7. I neonati che richiedono trattamento ipotermico sono gestiti in centri con competenza ed esperienza documentate; se necessario, vengono trasferiti. (vedi GdE Nascita e trasferimento)	B (Qualità moderata)	Linea guida
Per l'ospedale		
8. È garantita la formazione per la valutazione e la gestione dei neonati con encefalopatia.	B (Qualità alta)	Evidenza documentale della formazione



9. I reparti che effettuano il trattamento ipotermico dispongono di dispositivi adeguati per il raffreddamento e di apparecchiature per il monitoraggio.	B (Qualità alta)	Report dell'audit
Per il servizio sanitario		
10. È disponibile e regolarmente aggiornata una linea guida nazionale sulla gestione dell'EII, che comprenda i criteri di inclusione al trattamento ipotermico.	B (Qualità alta)	Linea guida
11. Si assicura un programma di follow-up per i neonati ad alto rischio, che includa valutazioni neurologiche, motorie e comportamentali, oltre a questionari per i genitori.	B (Qualità alta)	Report dell'audit
12. Sono disponibili servizi di supporto per famiglie con bambini con EII.	B (Qualità alta)	Report dell'audit

Dove andare - Sviluppi futuri dell'assistenza

Sviluppi futuri	Grado di evidenza
Per i genitori e la famiglia	
<ul style="list-style-type: none">Utilizzare il servizio sanitario per i programmi di follow-up a lungo termine.)	B (Qualità moderata)
Per i professionisti sanitari	
N/A	
Per il reparto di neonatologia	
<ul style="list-style-type: none">Sviluppare programmi di formazione regionali sulla valutazione e gestione precoce dell'encefalopatia ischemica ipossica (EII).Promuovere la ricerca su ulteriori trattamenti, sul monitoraggio dell'assistenza e sui predittori di outcome.	B (Qualità alta) B (Qualità moderata)
Per l'ospedale	
N/A	
Per il servizio sanitario	
<ul style="list-style-type: none">Mettere a punto un registro dell'asfissia che comprenda i risultati del follow-up a 2 anni di età. (14,18)	B (Qualità moderata)

Per iniziare

Passi iniziali	
Per i genitori e la famiglia	
<ul style="list-style-type: none">I genitori vengono informati verbalmente dagli operatori sanitari sulla gestione e l'outcome dell'encefalopatia ipossico-ischemica (EII).	
Per i professionisti sanitari	
<ul style="list-style-type: none">Frequentare la formazione sulla valutazione e sulla gestione dei neonati con encefalopatia.Partecipare alla formazione post-accademica sull'ipotermia e sul monitoraggio ed interpretazione dell'aEEG o dell'EEG.Sviluppare adeguate competenze di follow-up neurologico.	



Per il reparto di neonatologia

- Sviluppare ed implementare una linea guida di reparto sulla gestione dell'EII, che comprenda i criteri per il reclutamento all'ipotermia
- Sviluppare materiale informativo sulla gestione e sull'outcome dell'EII, per i genitori.
- Fornire dispositivi appropriati e favorire lo sviluppo di conoscenze relative all'utilizzo di tali dispositivi. (22)

Per l'ospedale

- Sostenere gli operatori sanitari nella partecipazione alla formazione sulla valutazione e gestione dei neonati encefalopatici.
- Fornire fondi e supporto tecnico adeguati per la formazione e le attrezzature.

Per il servizio sanitario

- Sviluppare ed implementare una linea guida nazionale sulla gestione dell'EII, che comprenda i criteri di inclusione al trattamento ipotermico ed il follow-up dei neonati sottoposti ad ipotermia.
- Riconoscere che i trattamenti riportati in questo standard sono obbligatori.

Descrizione

Oltre alle terapie per la stabilizzazione emodinamica e per il supporto respiratorio, oltre al monitoraggio dei vari parametri fisiologici e metabolici (ad es. glicemia, elettroliti, ecc.), oltre al trattamento delle convulsioni, deve essere iniziata, il prima possibile, e non oltre le sei ore dopo la nascita (all'interno della cosiddetta finestra terapeutica), un'ipotermia moderata (target; 33-34° C), continuata per 72 ore, accompagnata da adeguata sedazione e gestione del dolore. (2,23) E' importante conoscere i possibili effetti collaterali dell'ipotermia, tra cui la trombocitopenia, l'ipotensione, l'aritmia/bradicardia e la perdita dell'udito. (3,26) Se si sospetta una sepsi o un'infezione, è necessario prendere in considerazione il trattamento antibiotico. Anche se non è argomento di questo standard, è obbligatorio un adeguato monitoraggio cerebrale. La depressione dell'attività elettrica cerebrale all'aEEG precoce o l'anomalia dell'attività elettrica all'EEG multi-canale, costituiscono eccellenti indicatori di gravità e possono essere usati per stratificare i neonati da sottoporre al trattamento ipotermico. Il monitoraggio continuo con aEEG/EEG è essenziale per rilevare le convulsioni elettriche e valutare l'efficacia delle terapie anticonvulsivanti. Inoltre, il monitoraggio dell'ossigenazione cerebrale tramite NIRS (rScO2) può essere utile per stimare la gravità dell'EII. Una corretta documentazione del danno cerebrale, con valutazioni ripetute dell'ecografia cerebrale, della risonanza magnetica, preferibilmente con sequenze di diffusione, con dosaggio di marcatori biochimici, nel sangue/siero o nel plasma, è importante al fine di stabilire una prognosi nella prima settimana di vita. E' importante essere consapevoli dell'effetto dell'ipotermia su vari marker biochimici (27-29) e sui parametri fisiologici. (21) E' importante eseguire test neuro-comportamentali standardizzati e documentare il follow-up a due anni di vita, ad es. mediante la Bayley III (30) o la scala di Griffiths (31), ed in età scolare, ad es. a 5-8 anni (vedi GdE Follow-up e cure post-dimissione). (18)

1. Misure generali (stabilizzazione emodinamica/respiratoria; trattamento delle convulsioni; sorveglianza metabolica/elettrolitica)
2. Ipotermia moderata sistemica (33,5 ± 0,5° C)
3. Ulteriori terapie sulla base dei risultati di studi (ad es. farmaci/gas nobili/cellule staminali provenienti dal cordone ombelicale)



Le terapie ai punti 1 e 2 sono consolidate e rappresentano pratiche cliniche standard; le terapie di cui al punto 3 sono sperimentali e sono attualmente in corso di valutazione clinica.

Sono in corso diversi studi di fase II e III per individuare trattamenti da aggiungere all'ipotermia, principalmente farmaci (rhEPO; melatonina; allopurinolo) e gas nobili (Xenon). È in fase di studio la riparazione con cellule staminali (ad esempio cellule staminali mesenchimali, autologhe -cellule staminali del cordone ombelicale- e trapianto allogenico). (4,13,32-34)

Fonti

1. Glass HC, Ferriero DM. Treatment of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns. *Curr Treat Options Neurol.* 2007 Nov;9(6):414–23.
2. Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, Halliday H, Juszczak E, Levene M, et al. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *BMJ.* 2010 Feb 9;340:c363.
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 Jan 31;(1):CD003311.
4. Bel F van, Groenendaal F. Drugs for neuroprotection after birth asphyxia: Pharmacologic adjuncts to hypothermia. *Semin Perinatol.* 2016 Apr;40(3):152–9.
5. Zhu C, Kang W, Xu F, Cheng X, Zhang Z, Jia L, et al. Erythropoietin improved neurologic outcomes in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics.* 2009 Aug;124(2):e218-226.
6. Azzopardi D, Robertson NJ, Bainbridge A, Cady E, Charles-Edwards G, Deierl A, et al. Moderate hypothermia within 6 h of birth plus inhaled xenon versus moderate hypothermia alone after birth asphyxia (TOBY-Xe): a proof-of-concept, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2016 Feb;15(2):145–53.
7. Dingley J, Tooley J, Liu X, Scull-Brown E, Elstad M, Chakkarapani E, et al. Xenon ventilation during therapeutic hypothermia in neonatal encephalopathy: a feasibility study. *Pediatrics.* 2014 May;133(5):809–18.
8. Thoresen M, Satas S, Puka-Sundvall M, Whitelaw A, Hallström A, Løberg EM, et al. Post-hypoxic hypothermia reduces cerebrocortical release of NO and excitotoxins. *Neuroreport.* 1997 Oct 20;8(15):3359–62.
9. Ma H, Sinha B, Pandya RS, Lin N, Popp AJ, Li J, et al. Therapeutic hypothermia as a neuroprotective strategy in neonatal hypoxic-ischemic brain injury and traumatic brain injury. *Curr Mol Med.* 2012 Dec;12(10):1282–96.
10. Thoresen M, Hellström-Westas L, Liu X, Vries LS de. Effect of Hypothermia on Amplitude-Integrated Electroencephalogram in Infants With Asphyxia. *Pediatrics.* 2010 Jul 1;126(1):e131–9.
11. Skranes JH, Løhaugen G, Schumacher EM, Osredkar D, Server A, Cowan FM, et al. Amplitude-Integrated Electroencephalography Improves the Identification of Infants with Encephalopathy for
12. Therapeutic Hypothermia and Predicts Neurodevelopmental Outcomes at 2 Years of Age. *J Pediatr.* 2017 Aug;187:34–42.
13. Hellström-Westas L, Rosén I, Svenningsen NW. Predictive value of early continuous amplitude integrated EEG recordings on outcome after severe birth asphyxia in full term infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1995 Jan;72(1):F34-38.



14. Lemmers PMA, Zwanenburg RJ, Benders MJNL, de Vries LS, Groenendaal F, van Bel F, et al. Cerebral oxygenation and brain activity after perinatal asphyxia: does hypothermia change their prognostic value? *Pediatr Res*. 2013 Aug;74(2):180–5.
15. Liu X, Jary S, Cowan F, Thoresen M. Reduced infancy and childhood epilepsy following hypothermia-treated neonatal encephalopathy. *Epilepsia*. 2017;58(11):1902–11.
16. Jary S, Smit E, Liu X, Cowan FM, Thoresen M. Less severe cerebral palsy outcomes in infants treated with therapeutic hypothermia. *Acta Paediatr Oslo Nor 1992*. 2015 Dec;104(12):1241–7.
17. Regier DA, Petrou S, Henderson J, Eddama O, Patel N, Strohm B, et al. Cost-effectiveness of therapeutic hypothermia to treat neonatal encephalopathy. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2010 Oct;13(6):695–702.
18. Davidson J, Aslakson R, Long A, et. al. Guidelines for Family-Centered Care in the Neonatal, Pediatric, and Adult ICU. *Crit Care Med*. 2017;45(1):103–28.
19. Azzopardi D, Strohm B, Linsell L, Hobson A, Juszczak E, Kurinczuk JJ, et al. Implementation and conduct of therapeutic hypothermia for perinatal asphyxial encephalopathy in the UK—analysis of national data. *PLoS One*. 2012;7(6):e38504.
20. Azzopardi D, Strohm B, Marlow N, Brocklehurst P, Deierl A, Eddama O, et al. Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. *N Engl J Med*. 2014 Jul 10;371(2):140–9.
21. Ministerie van Volksgezondheid W en S. Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO) - Rechten in de zorg - Informatiepunt dwang in de zorg [Internet]. 2017 [cited 2018 May 29]. Available from: <https://www.dwangindezorg.nl/rechten/wetten/wgbo>
22. Thoresen M. Hypothermia after perinatal asphyxia: selection for treatment and cooling protocol. *J Pediatr*. 2011 Feb;158(2 Suppl):e45–49.
23. Chakkarapani E, Thoresen M. Brain and whole-body cooling. In: *Atlas of Procedures in Neonatology*. 6th ed. Lippincott Williams and Wilkins; 2018.
24. Thoresen M, Tooley J, Liu X, Jary S, Fleming P, Luyt K, et al. Time is brain: starting therapeutic hypothermia within three hours after birth improves motor outcome in asphyxiated newborns. *Neonatology*. 2013;104(3):228–33.
25. Elstad M, Liu X, Thoresen M. Heart rate response to therapeutic hypothermia in infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Resuscitation*. 2016;106:53–7.
26. Sabir H, Jary S, Tooley J, Liu X, Thoresen M. Increased inspired oxygen in the first hours of life is associated with adverse outcome in newborns treated for perinatal asphyxia with therapeutic hypothermia. *J Pediatr*. 2012 Sep;161(3):409–16.
27. Smit E, Liu X, Gill H, Jary S, Thoresen M. Factors associated with permanent hearing impairment in infants treated with therapeutic hypothermia. *J Pediatr*. 2013;163(4):995–1000.
28. Thoresen M, Liu X, Jary S, Brown E, Sabir H, Stone J, et al. Lactate dehydrogenase in hypothermia-treated newborn infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Acta Paediatr Oslo Nor 1992*. 2012 Oct;101(10):1038–44.
29. Chakkarapani E, Davis J, Thoresen M. Therapeutic hypothermia delays the C-reactive protein response and suppresses white blood cell and platelet count in infants with neonatal encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014 Jun 27;99.
30. Liu X, Chakkarapani E, Stone J, Thoresen M. Effect of cardiac compressions and hypothermia treatment on cardiac troponin I in newborns with perinatal asphyxia. *Resuscitation*. 2013 Nov;84(11):1562–7.



31. Jary S, Whitelaw A, Walløe L, Thoresen M. Comparison of Bayley-2 and Bayley-3 scores at 18 months in term infants following neonatal encephalopathy and therapeutic hypothermia. *Dev Med Child Neurol*. 2013 Nov;55(11):1053–9.
32. Griffiths R. The Griffiths mental development scales from birth to two years, manual, the 1996 revision. 1996;12.
33. Broad KD, Fierens I, Fleiss B, Rocha-Ferreira E, Ezzati M, Hassell J, et al. Inhaled 45-50% argon augments hypothermic brain protection in a piglet model of perinatal asphyxia. *Neurobiol Dis*. 2016 Mar;87:29–38.
34. Liao Y, Cotten M, Tan S, Kurtzberg J, Cairo MS. Rescuing the neonatal brain from hypoxic injury with autologous cord blood. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Jul;48(7):890–900.
35. Donega V, Nijboer CH, van Velthoven CTJ, Youssef SA, de Bruin A, van Bel F, et al. Assessment of long-term safety and efficacy of intranasal mesenchymal stem cell treatment for neonatal brain injury in the mouse. *Pediatr Res*. 2015;78:520–6.

Prima edizione, Novembre 2018

Ciclo vitale

5 anni/prossima revisione: 2023

Citazione raccomandata

EFCNI, van Bel F, Hellström-Westas L et al., European Standards of Care for Newborn Health: Postnatal management of newborn infants with hypoxic ischaemic encephalopathy (HIE). 2018.

Un ringraziamento a Fabrizio Sandri e Piero Catenazzi per la traduzione di questo standard in italiano