

Prosjektoppgave 2013

**PERSISTERENDE PULMONAL  
HYPERTENSJON HOS NYFØDTE (PPHN)**



**Det medisinske fakultet  
UNIVERSITETET I OSLO**

**Av stud.med Tonje Caroline Øverby, kull H08 UiO**

**Veileder: Professor dr. med. Thor Willy Ruud Hansen, Kvinne- og barneklubben, OUS Rikshospitalet & Institutt for klinisk medisin, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo.**

# Innholdsfortegnelse

<b>Abstract</b> .....	<b>4</b>
<b>Innledning</b> .....	<b>4</b>
Problemstilling.....	4
Hvorfor har jeg valgt oppgaven? .....	4
<b>Bakgrunn</b> .....	<b>5</b>
Fostersirkulasjonen .....	5
Nyføds sirkulasjonen .....	6
Hva er PPHN?.....	6
Forekomst .....	6
Etiologi.....	6
Diagnostikk og symptomer .....	7
Komplikasjoner.....	8
Behandling .....	8
Prognose.....	9
<b>Materiale og metode</b> .....	<b>9</b>
Eksklusjonskriterier .....	10
Litteratursøk .....	10
Forkortelser som er brukt mye i oppgaven .....	10
<b>Resultater</b> .....	<b>11</b>
Insidensrate .....	11
Gestasjonsalder .....	11
Fødselsvekt: .....	12
Apgar score .....	12
Symptomer/klinikk .....	13
Årsaker .....	14
Ekkokardiografi som ”gullstandard” .....	15
Cerebral ultralyd (CUL), evt.CT/MR .....	16
Behandlingstiltak .....	16
Volum ekspansjon.....	16
Oksygenbehandling og inhalasjon av NO.....	16
Mekanisk ventilasjon .....	17
Medikamentell behandling.....	18
Ekstrakorporeal membranoksygenering- ECMO .....	19
Fødselsvekt versus inhalasjon av NO .....	20
Gestasjonsalder versus oksygenbehandling .....	21
Gestasjonsalder versus ECMO .....	22

Mortalitet.....	23
<b>Diskusjon .....</b>	<b>23</b>
Insidensrate .....	23
Gestasjonsalder .....	23
Fødselsvekt .....	24
Årsaker .....	24
Apgar score .....	25
Ekkokardiografi og cerebral ultralyd .....	25
Behandlingstiltak .....	25
ECMO .....	26
Mortalitet.....	26
<b>Feilkilder .....</b>	<b>26</b>
<b>Konklusjon.....</b>	<b>26</b>
<b>Referanselisteliste.....</b>	<b>28</b>

## Abstract

**Objective:** By studying newborn with persistent pulmonary hypertension retrospectively at OUS Rikshospitalet (the national referral facility), it may add some knowledge about this serious neonatal respiratory disease.

**Material and methods:** All neonates born with PPHN and admitted to NICU at the national referral hospital (n=164) in Norway during 2002-2011 were included in the study. Of these, 107 neonates were transported from their local hospital to Rikshospitalet, while 57 neonates were delivered at the referral facility. Median GA was 39.2W, median birth weight 3410 g. 61, 6% were boys and 38, 4% girls. Apgar score, associated conditions and diagnosis after echocardiography were recorded. Duration of treatments like oxygen, inhaled nitric oxide, assisted ventilation, sedation, vasopressor support and extracorporeal membrane oxygenation were also noted. These parameters were used to evaluate the characteristics and severity of PPHN. We could also calculate the incidence of this disease in Asker and Bærum municipality in Norway.

**Results:** The incidence of PPHN is estimated to 1,0 per 1000 live births. In neonates with PPHN, the median Apgar score after 1 minute was 7 and after 5 minutes 8. 92,1% needed oxygen and the median of this treatment was 7 days. Median of CPAP was 4,0 days, ventilator 72,0 hours and HFV 66,0 hours. 56,1% of the neonates with PPHN received iNO, the median was 74,5 hours. 58,5% needed vasopressor support and 38,4% was not given any sedation. 13 neonates were added to ECMO, median 98,0 hours. In this study 69,2% survived ECMO. The overall mortality of PPHN was 14,0%.

**Conclusion:** PPHN appear to affect more premature and neonates with lower gestational age compared to neonates in the normal population in Norway. It is also several neonates with PPHN who has birth weight < 2000 g and Apgar score < 7 (after 1 and 5 minutes).

## Innledning

Persisterende pulmonal hypertensjon hos nyfødte er et klinisk syndrom som skyldes svikt i omstillingen fra foster- til nyfødsirkulasjonen med hensyn til å oppnå eller vedlikeholde lav karmotstand i lungekarsengen etter fødselen (1). Tilstanden har blitt kalt persisterende føtal sirkulasjon, men dette er misvisende da en av de karakteristiske særtrekkene ved fostersirkulasjonen mangler, nemlig den lave karmotstanden og den høye blodgjennomstrømningen gjennom placenta (2). Syndromet er et komplekst sykdomsbilde assosiert med en rekke forskjellige sykdomstilstander. Dette er kritisk syke nyfødte med høy dødelighetsrate (3).

### Problemstilling

Gjennom denne oppgaven ønsket jeg å lære mer om persisterende pulmonal hypertensjon hos nyfødte, og om mulig bidra til økt kunnskap ved å gå gjennom et klinisk pasientmateriale.

### Hvorfor har jeg valgt oppgaven?

For å besvare denne problemstillingen, har jeg valgt en retrospektiv deskriptiv form på oppgaven. Helt fra jeg startet på medisinstudiet har jeg hatt en stor interesse for og nysgjerrighet rundt nyfødtmedisin. Dermed var jeg ikke i tvil om at det var dette området jeg brant for og ville fordype meg i. Gjennom kontakt med veilederen min, fikk jeg mulighet til å fortsette og videreutvikle et prosjekt som overlege Khalaf Mreihil (nå Barne- og Ungdomsklinikken, Akershus Universitetssykehus) startet på for flere år siden. Dermed var valget av tema enkelt.

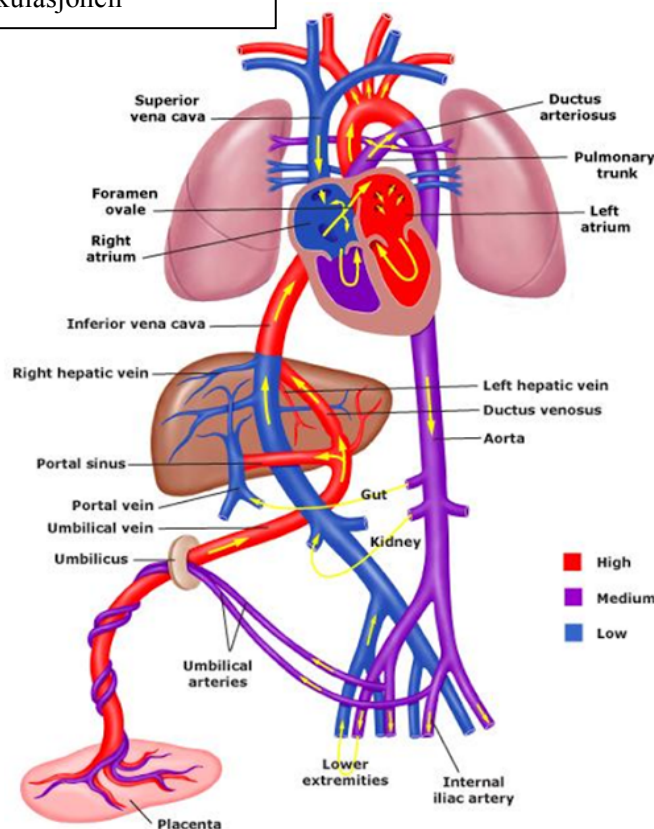
Jeg har valgt å få en oversikt over hva som kjennetegner nyfødte med PPHN innlagt på Nyfødtavdelingen, Rikshospitalet i en 10 års periode - tidsrommet 2002-2011. Målet har vært å undersøke om pasientkarakteristika og behandlingsinnsats, samt insidens og utfall hos pasientene med PPHN på OUS Rikshospitalet samsvarer med internasjonale studier.

## Bakgrunn

### Fostersirkulasjonen

I fosterlivet sørger placenta for gassutvekslingen. Sirkulasjonen er parallellkopledd ved at deler av blodet passerer via "fostershuntene", de to ekstrakardiale forbindelsene (ductus venosus og ductus arteriosus) og den intrakardiale forbindelsen (foramen ovale) (3). Disse shuntene sørger for at mesteparten av blodet passerer utenom leveren og lungene. Lungekarmotstanden er høyere enn den systemiske karmotstanden. Tykkelse og høy muskeltonus i karveggen bidrar til den høye lungekarmotstanden (PVR= pulmonary vascular resistance) (4). Ca. 10 % av føtal cardiac output går gjennom lungene (5). Navleaven transporterer det mest oksygenrike blodet til portveien i leveren. 20- 30 % shuntes normalt gjennom ductus venosus forbi leveren direkte til hjertet (6, 7). Blodet styres mot foramen ovale fra ductus venosus når den kommer inn i høyre atrium (8). Over 1/3 av det oksygenerte blodet fra placenta krysser gjennom foramen ovale til venstre atrium. Her mikses det oksygenerte blodet med noe oksygenfattig blod fra pulmonalvenene. Så går blodet til venstre ventrikkel og pumpes ut i oppadstigende aorta. Slik sørges det for perfusjon av hodet, nakken og overkroppen med relativt oksygenrikt blod. Blod hovedsakelig fra vena cava superior går til høyre ventrikkel. Her leder ductus arteriosus i stor grad lavere oksygenert blod fra høyre ventrikkel utenom lungekretsløpet til nedadstigende aorta. Dette gir lavere oksygenmetning til underkroppen (9).

Figur 1. Fostersirkulasjonen



(10)

## Nyfødtsirkulasjonen

Nyfødtsirkulasjonen er karakterisert ved lav lungekarmotstand og høy systemisk karmotstand. Denne omstillingen er sårbar og skjer i løpet av 12- 24 timer etter fødselen. Det systemiske blodtrykket øker ved at den lave motstanden som placenta representerer, opphører (4). Foramen ovale- klaffen presses inntil septum og åpningen lukkes funksjonelt når det systemiske trykket og karmotstanden er høyere enn i lungene. Ductus arteriosus lukker seg hos barn som fødes ved termin normalt funksjonelt innen få timer etter fødselen (11). Når den nyfødte trekker pusten (mekanisk utvidelse av lungene), faller PVR drastisk og perfusjonen av lungene øker slik at hele blodvolumet fra høyre ventrikkel går gjennom lungekarsengen. Dette fasiliterer gassutveksling over alveole-kapillærmembranen. Den økte oksygeneringen av blodet i lungekarene er ytterligere med på å senke motstanden i lungekarene (4). I tillegg kan også produksjon av lokalt virkende vasodilaterende mediatorer fra endotelet (NO, prostacyclin, leukotriener) være med på å redusere PVR (8, 9). I løpet av dager til måneder remoduleres muskulaturen i lungekarveggen slik at veggen blir tynnere og tynnere. Slik vedlikeholdes lav PVR hos nyfødte og voksne (4).

## Hva er PPHN?

Persisterende pulmonal hypertensjon hos nyfødte (PPHN) oppstår når lungekarmotstanden, PVR, forblir høy etter fødselen, noe som resulterer i en høyre til venstre shunting av blod gjennom fostersirkulasjonens veier (12). Dermed oppstår det en redusert blodgjennomstrømning gjennom lungene og den normale gassutvekslingen av oksygen og karbondioksid over alveolembranen forstyrres (13). Fordi karbondioksid er en mye lettere diffusibel gass enn oksygen, er oksygentransporten som regel tydelig mye mer affisert enn transporten av karbondioksid. Denne tilstanden forekommer vanligvis hos terminfødte og postmature nyfødte, og viser seg med alvorlig hypoksemi. Blodet shuntes fra høyre til venstre både intra- og ekstrapulmonalt gjennom ductus arteriosus, foramen ovale eller begge (14). Den alvorlige hypoksemien responderer ikke alltid på konvensjonell respirasjonsstøtte (12).

## Forekomst

Respirasjonssvikt hos nyfødte forekommer hos 2 % av alle levende fødte, og er årsaken til 1/3 av alle neonatale dødsfall. PPHN er en kompliserende årsak hos ca. 10 % av de med respirasjonssvikt (15). Jeg fant en artikkel som sa noe om forekomsten av PPHN (16). Her er prevalensen beregnet til 1,9 per 1000 levende fødte, med en variasjon fra 0,43- 6,82 per 1000 levende fødte. Det er imidlertid viktig å påpeke at denne studien ikke var populasjonsbasert, men baserte seg på fødselstall fra de institusjonene som deltok i studien. Det er derfor rimelig å anta at materialet som studien baserer seg på i noen grad er selektert.

## Etiologi

Årsaken til persisterende pulmonal hypertensjon hos nyfødte kan være idiopatisk, men er som oftest assosiert med spesifikke tilstander (17) og de kan deles inn i tre typer: Underutvikling, feilutvikling og feiltilpasning av lungekarsengen.

1. Underutvikling forekommer ved lungehypoplasi assosiert med en rekke tilstander, inkludert medfødt diafragmahernie, alveolær kapillær dysplasi, cystisk adenomatoid malformasjon av lungen, nyreagenesi (Potter syndrom), oligohydramnion som følge av obstruktiv uropati og intrauterin vekstrestriksjon. Dødeligheten er størst i denne gruppen fordi selv om en viss grad av pulmonal vasodilatasjon etter fødselen kan oppnås, er tilpasningsmulighetene begrenset (18).

Medfødte diafragmahernie er relativt vanlig og forekommer hos 1 per 2500-5000 levende fødte. Rundt 11-15 % av disse pasientene har kardiovaskulære malformasjoner, lungehypoplasi og forhøyet PVR. Dødeligheten ved medfødte diafragmahernie varierer mellom 20 til 90 %, avhengig av alvorlighetsgraden til den persisterende pulmonale hypertensjonen i nyfødtp perioden (4).

2. Feilutvikling vil si forstyrrelse i reguleringsmekanismene og en økning av muskulaturen i de pulmonale arteriolene. Den ekstracellulære matrixen er også fortykket. Tilstander assosiert med PPHN forårsaket av vaskulær feilutvikling er mekoniumaspirasjonssyndrom og fødsel etter termin (18). Idiopatiske former og primær pulmonal hypertensjon hører også til her. Flere studier har syntes å vise at bruk av NSAIDs og SSRI i svangerskapet (spesielt under 3.trimester) er forbundet med økt risiko for PPHN (12, 18), men en ny stor epidemiologisk studie kunne ikke konkludere med at NSAIDs er assosiert med økt risiko (19) .
3. Ved feiltilpasning er lungekarsengen normalt utviklet. Ugunstige perinatale tilstander fører til aktiv vasokonstriksjon og forstyrrer det normale fallet i lungekarmotstanden etter fødselen (12). Disse tilstandene inkluderer mekoniumaspirasjonssyndrom (MAS), respiratorisk distress syndrom (RDS), perinatal asfyksi, pulmonal parenchymal sykdom og bakterieinfeksjoner (spesielt gruppe B streptokokker, GBS sepsis) (8, 18). Bakterieendotoksiner forårsaker pulmonal hypertensjon gjennom flere mekanismer, inkludert frigjøring av tromboksan, endotelin og ulike cytokiner. PPHN kan forekomme som en følge av RDS hos sene premature (GA 34-37), ofte etter keisersnitt. Lavere nivå av surfaktant kan være predisponerende faktor for utvikling av pulmonal hypertensjon (20). Ved PPHN sekundært til alvorlig perinatal asfyksi virker hypoksi og acidose som vasokonstriktorer i lungene, noe som hindrer de normale sirkulatoriske forandringene etter fødselen (2).

## Diagnostikk og symptomer

PPHN må mistenkes når et nyfødt barn viser sviktende oksygenering med cyanose innen de første 12-24 timene etter fødselen, noen ganger etter en initial periode med god oksygenering. Sykehistorie, klinisk undersøkelse, laboratorietester, røntgen thorax, forskjell i preduktal og postduktal oksygenmetning og ekkokardiografi er med på å stille diagnosen. Varierende grader av rask og anstrengt respirasjon med respirasjonssvikt, bilyd over prekordiet og eventuelt sviktende systemiskblodtrykk kan forekomme (21).

Ekkokardiografi er gullstandarden ved diagnostikk av PPHN, og utføres som øyeblikkelig hjelp ved mistanke om dette. Symptomer hos den nyfødte, risikofaktorer hos mor eller under fødsel, lavere oksygenmetning i underkroppen (>10 % forskjell i forhold til høyre arm) skal gi mistanke om PPHN (21, 22). Sene premature (GA 34-37 uker) og overtidige nyfødte (GA >41 uker) har økt risiko for PPHN. Hos mor er faktorer som høy BMI (>27 vs. <20) før graviditeten, mørk hudfarge eller asiatisk opprinnelse, diabetes og astma assosiert med høyere risiko for persisterende pulmonal hypertensjon hos den nyfødte. Samtidig er det vist økt risiko ved keisersnitt sammenliknet med vaginal fødsel, samt de nyfødte som er store for gestasjonsalderen (LGA- over 90 %- percentilen for vekt i forhold til alder) (13).

Den viktigste differensialdiagnosen er medfødt cyanotisk hjertefeil og dette må utelukkes ved hjelp av ekkokardiografi (2).

EKKO cor viser tilstedeværelse av pulmonal hypertensjon i form av høyre-til-venstre shunting over ductus arteriosus og/eller foramen ovale (2). Avflatet eller høyreforskjøvet ventrikkelseptum kan også være tegn på pulmonal hypertensjon. Trykket i pulmonalarterien kan estimeres ved å måle gradienten av blodstrømhastigheten over en triskupidalinsuffisiens, hvis den er tilstede, ved hjelp av kontinuerlig Doppler registreringer (12, 14). Et systolisk trykk i pulmonalarterien over eller lik 75 % av systolisk trykk i aorta bekrefter diagnosen (22).

## **Komplikasjoner**

Hvis pneumotoraks forekommer, må den dreneres. Hypoksemi forårsaket av pneumotoraks kan forverre vasokonstriksjonen i pulmonalkarene slik at babyen kan få irreversibel hypoksemi, hypotensjon og bradykardi. Premature med PPHN som er alvorlig hypoksemiske, acidotiske og/eller hypotensive har stor risiko for hjerneskade, særlig hvis hypokapni brukes i behandlingen (2).

## **Behandling**

Ro, optimal temperatur, minst mulig stressende prosedyrer og tilstrekkelig overvåkning er av stor betydning (3). Behandlingen av persisterende pulmonal hypertensjon er først og fremst understøttende og inkluderer oksygen, nasal CPAP, mekanisk ventilasjon, alkalisering, sedasjon, inotrope medikamenter (dopamin, dobutamin og adrenalin), vasodilatorer og antibiotika (14, 17). Siden bakteriefosfolipider kan forårsake pulmonal hypertensjon, er det viktig å komme tidlig til med antibiotikabehandling når infeksjon (spesielt GBS) mistenkes som bakenforliggende årsak (23).

Nitrogenoksid blir konstant produsert i lungevevet, men kan også bli inhalert som behandling av sykdommer assosiert med eller forårsaket av økt motstand i lungekarene og forhøyet arterietrykk. Derfor blir inhalert nitrogenoksid (iNO) brukt som vasodilator hos nyfødte med PPHN og var et stort behandlingsgjennombrudd da det kom. NO diffunderer over alveolekapillærmembranen, øker den intracellulære konsentrasjonen av syklisk guanosin monofosfat (cGMP) og får glatt muskulatur til å relaksere. Dette skjer både i lungekarene og bronkiene (24). Den vasodilaterende effekten av iNO er selektiv, ved at NO fort binder seg til hemoglobin og blir inaktivert. Dermed gir det ingen systemiske bivirkninger. Ikke alle babyer responderer på NO, spesielt gjelder dette ved alvorlig parenkymal sykdom, pulmonal hypoplasi og dysplasi, systemisk hypotensjon og dysfunksjon av hjertemuskulaturen (2).

Høyfrekvens ventilasjon (HFV), inhalasjon av nitrogenoksid (NO) og ekstrakorporeal membranoksygenering blir brukt når understøttende behandling ikke når fram, og innebar vesentlige framskritt i behandlingsmulighetene (14). Etter introduksjon av disse terapiformene har overlevelsen økt signifikant, men HFV og særlig ECMO er ikke uten risiko (17). Målet med ECMO er å vedlikeholde adekvat vevsoksygenering og unngå irreversibel lungeskade mens PVR synker og den pulmonale hypertensjonen opphører (12). Ifølge retningslinjene ved nyfødteksjonen på OUS- Rikshospitalet skal Bartlett-kriteriene være oppfylt for å starte ECMO behandling ved PPHN. Disse kriteriene er: >34 uker GA, >2kg FV, oksygeneringsindeks (OI) >40 i >3 timer. Ultralyd caput trengs umiddelbart hos ECMO-kandidater da intraventrikulær blødning (IVH) er en kontraindikasjon (25). Oksygeneringsindeks (OI) gjenspeiler hvor alvorlig hypoksemien ved PPHN er. Den beregnes før oppstart av behandlingen (se nedenstående formel) og følges så over tid (12).



$$OI = \frac{F_iO_2 (\%) * MAP (\text{cm H}_2\text{O})}{P_aO_2 (\text{kPa}) * 7,5}$$

(MAP= mean airway pressure)  
(25)

Sildenafil er et medikament som også blir brukt i behandlingen av PPHN. Det er en potent og selektiv hemmer av cGMP-spesifikk fosfodiesterase type 5 (PDE5) som finnes i corpus cavernosum og i pulmonale kar. Sildenafil øker derfor nivået av cGMP i glatt muskulatur, som igjen fører til relaksasjon (12).

## Prognose

Sannsynligheten for overlevelse varierer med den bakenforliggende årsaken til PPHN. Selv med introduksjon av nyere behandlingsprinsipper som iNO, ECMO og avanserte former for mekanisk ventilasjon, er dødeligheten likevel 10-20 % (13). De fleste dør som følge av komplikasjoner til prematuritet eller nevrologiske sekveler etter alvorlig fødselsasfyksi, samt enten av irreversibel hypoksi sekundært til PPHN eller bakterietoksiner som forårsaker arytmi, hjertesvikt eller omfattende hypotensjon (2) Risikoen for langvarige nevrologiske sekveler er beregnet til 25 % hos disse barna (8).

Når motstanden i lungekarene synker og sørger for perfusjon av lungene, og dermed omstillingen fra foster- til nyfødtsirkulasjonen, kan man forvente komplett tilfriskning. De vanligste sekvelene er BPD (bronkopulmonal dysplasi) etter langvarig bruk av intensiv/aggressiv respirasjonsstøtte eller nevrologisk skade etter alvorlig hypoksi (2). Flere randomiserte studier av iNO- behandling har vist signifikant økt risiko for hørselstap og nevrologiske svekkelser hos de med PPHN som overlever (20).

PPHN som følge av alveolær kapillær dysplasi er svært alvorlig og responderer ikke på ECMO- behandling (2). Extracorporeal Life Support Organization Registry (år 2000) viste at ECMO ga en totaloverlevelsesrate på 78 % hos nyfødte med en beregnet dødelighetsrate (uten ECMO) på 80 %. ECMO reduserer således dødeligheten hos nyfødte både uten og med diafragmahernie, selv om overlevelsen er lavere med den siste tilstanden. Høyere fødselsvekt, høyere Apgar etter 5 min og fravær av diafragmahernie er faktorer som forbedrer sannsynligheten for overlevelsen hos ECMO-pasienter. Insidensen av nevrologiske funksjonshemninger hos de som overlever ECMO, er 15- 20 % (21).

## Materiale og metode

Vi søkte om tilganger til pasientdata via Doculive og Neonatalprogrammet, og de aktuelle journalene ble hentet frem. Prosjektet var på forhånd godkjent av Pasientvernombudet ved Oslo Universitetssykehus som en kvalitetsstudie, og derfor unntatt fra kravet om informert samtykke. Diagnosekoden som blir brukt er P29.3 Persisterende pulmonal hypertensjon hos nyfødte (ICD- 10). De som er innlemmet i studien er alle nyfødte med PPHN-diagnosen som har vært innlagt ved nyfødt intensivavdelingen til Oslo Universitetssykehus-Rikshospitalet, over en 10 års periode. Perioden strekker seg fra 01.01.2002 til 31.12.2011. Pasientene var enten født på Rikshospitalet eller overflyttet dit fra et annet lokalsykehus etter fødselen. Diagnosen var ikke alltid kjent på overflyttingstidspunktet. De fleste ble transportert tilbake så fort tilstanden ble ansett som stabil nok, selv om ikke behandlingen var helt fullført/seponert.

Til sammen har vi samlet informasjon om 164 nyfødte med PPHN innlagt ved nyfødt intensiv på OUS-RH i den aktuelle perioden. Ved å gå gjennom journalene i Doculive og

registreringer i Neonatalprogrammet, har vi samlet en mengde informasjon om disse barna. Jeg har gått systematisk til verks for å registrere data som inkluderer fødselsvekt, gestasjonsalder, Apgar score, varighet av oksygenbehov, ulike former for respirasjonsstøtte, medikamentell behandling med inotropika og sedativa, samt ekstrakorporeal membranoksygenering (ECMO). I tillegg undersøkte vi grunnlaget for at diagnosen ble gitt, hovedsakelig etter ekkokardiologiske funn, samt mulige årsaker, symptomer og til slutt utfall. Vi har også registrert de som hadde bostedsadresse i Asker og Bærum med tanke på å kunne beregne insidensrate.

For å utføre statistikkberegningene, lage figurer og tabeller, har jeg brukt Excel og SPSS Statistics 20.

### **Eksklusjonskriterier**

De få som tydelig hadde sekundær pulmonal hypertensjon som følge av hyperflow i lungekarsengen er blitt ekskludert i samarbeid med veileder. Vi ekskluderte de dobbeltregistrerte og de som fikk stilt diagnosen etter de tre første levedøgnene. De som tydelig fikk PPHN som følge av behandling eller annen sykdom ble også ekskludert. Til sammen var det 4 dobbeltregistrerte og 8 ekskludert på bakgrunn av sekundær PPHN. Jeg har kun oversikt over de ekskluderte i materialet fra 2007 til og med 2011 (84 pasienter), men vet at det har blitt vurdert på samme måte også for de tidligere årene (Khalaf Mreihil, personlig meddelelse).

### **Litteratursøk**

Noe av det første jeg gjorde var å søke etter oppdatert kunnskap og litteratur om persisterende pulmonal hypertensjon hos nyfødte. Jeg søkte etter vitenskapelige artikler i søkemotorene Medline, PubMed og McMaster Plus, samt i artikkelarkivet til Tidsskriftet for Den norske legeforening. Anvendte søkeord har vært:

Medline, PubMed og McMaster Plus: ”persistent fetal circulation syndrome”, ”persistent pulmonary hypertension of the newborn”, ”- and evaluation”, ”- and epidemiology”, ”- and outcome”.

Den norske legeforening: ”persisterende pulmonal hypertensjon hos nyfødte”, ”- og forekomst”, ”- og behandling”.

Det ble fort klart at det finnes svært lite populasjonsbaserte forekomstdata når det gjelder PPHN. Min veileder gjorde meg da oppmerksom på at mitt materiale nettopp gjør det mulig å beregne insidensen av PPHN i Asker og Bærum, fordi nyfødte fra dette avgrensede geografiske området i det aktuelle tidsrommet hadde Rikshospitalet som lokalsykehus. Først kontaktet vi derfor Drammen og Ullevål sykehus, siden det var tenkelig at barn født på Sykehuset Asker og Bærum og hjemmehørende kunne ha blitt innlagt primært på disse sykehusene ved plassproblemer på RH. De hadde ingen registrerte pasienter med PPHN fra Asker eller Bærum. Dermed har jeg kunnet bruke mine registreringer av bostedsadresser til å beregne populasjonsbaserte forekomstdata for Asker- og Bærumpopulasjonen av nyfødte.

### **Forkortelser som er brukt mye i oppgaven**

PPHN- persisterende pulmonal hypertensjon hos nyfødte/persistent pulmonary hypertension of the newborn

FV- fødselsvekt

GA- gestasjonsalder

RDS- respiratory distress syndrome

MAS- meconium aspiration syndrome

PDA- persisterende ductus arteriosus  
 PFO- persisterende foramen ovale  
 ASD- atrie septumdefekt  
 VSD- ventrikkel septumdefekt  
 AVSD- atrioventrikulær septumdefekt  
 HVHS- hypoplastisk venstre hjertesyndrom  
 TGA- transposisjon av de store arterier  
 NO- nitrogen(mon)oksid  
 HFV- høyfrekvens ventilasjon  
 ECMO- ekstrakorporeal membranoksygenering  
 EKKO cor- ekkokardiografi av hjertet  
 CPAP- vedvarende overtrykk i luftveiene  
 OUS- RH- Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

## Resultater

Vi har undersøkt data fra et materiale bestående av 164 nyfødte som var innlagt på OUS-Rikshospitalet og fikk diagnosen P29.3 i gjeldende tidsrom. Av disse var det 101 gutter (61,6 %) og 63 jenter (38,4 %). 57 (34,8 %) av disse nyfødte hadde Rikshospitalet som fødesykehus og 107 (65,2 %) var født på et annet sykehus, og deretter overflyttet til nyfødt intensiv på Rikshospitalet.

### Insidensrate

Det var totalt 19 pasienter med PPHN som hadde bostedsadresse i Asker og Bærum. I perioden 01.01.2001- 31.12.2011 var det 5931 fødsler i Asker og 13379 fødsler i Bærum (26). Det vil si til sammen 19310 fødsler. Dermed er insidensraten i Asker og Bærum 1,0 per 1000 levende fødte.

### Gestasjonsalder

Når det gjelder gestasjonsalder fordelte den seg slik:

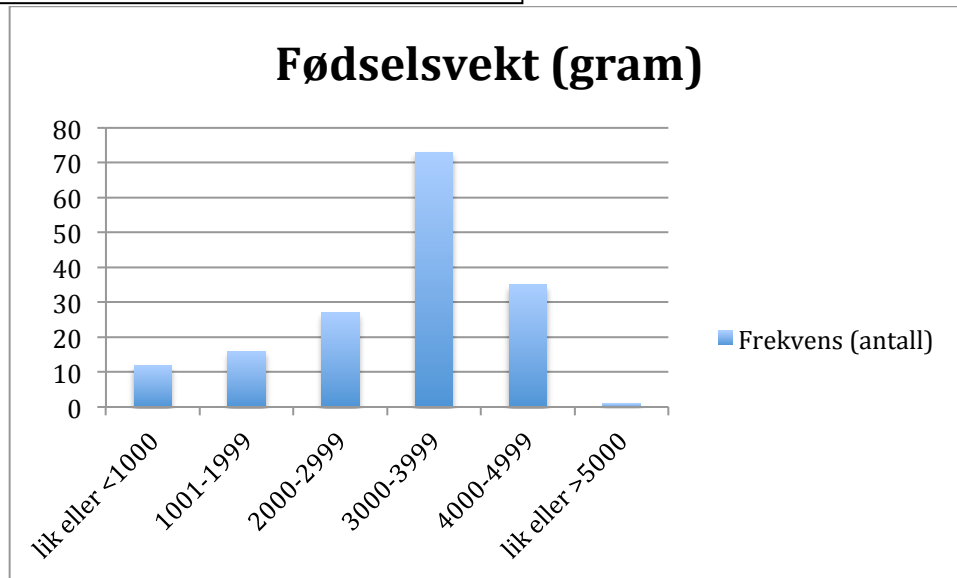
Gestasjonsalder (uker+dag)	Antall nyfødte	Prosent %
< 28,0	13	8,0
28,0- 33,6	15	9,0
34,0- 36,6	23	14,0
37,0- 40,0	40	24,4
40,1- 42,0	60	36,6
> 42,0	13	8,0
Totalt	164	100

*Intervallene er ikke like store, men er valgt for å synliggjøre de premature, de terminfødte og de overtidige (postmature).*

Gjennomsnittlig gestasjonsalder var 37,5 uker (SD 4,6) og medianen 39,2 uker. Den tidligste fødte med PPHN var 24,4 uker og den eldste var 42,5 uker. Totalt var det 51 premature (GA<37 uker), 100 født til termin (GA 37- 42 uker) og 13 postmature (GA>42 uker) nyfødte.

## Fødselsvekt:

Figur 2. Fordeling av fødselsvekt hos PPHN.



Gjennomsnittlig fødselsvekt blant de med PPHN var 3145,2 gram (SD 1078,4) og medianen 3410,0 gram. Den som veide minst var 347 gram og mest 5070 gram.

## Apgar score

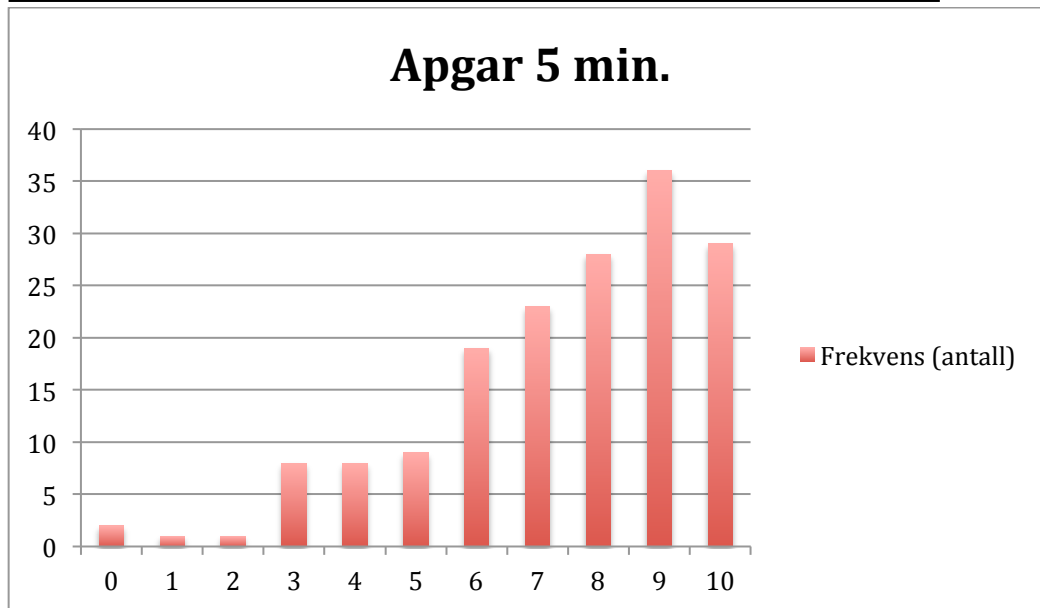
Apgar gjenspeiler den kliniske tilstanden til den nyfødte i de første minuttene etter fødselen, og er beregnet ut fra observasjon av hudfarge, hjerterefrekvens, reaksjon, muskeltonus og respirasjon (2). Hver observasjon kan gi fra 0-2 poeng og scores rutinemessig 1 og 5 minutter etter fødselen, men lengre hvis barnet er dårlig og trenger hjelp. Ved en samlet score på 3 eller mindre er barnets tilstand kritisk og krever handling. Apgar score på 7 eller bedre tilsier oftest at barnets tilstand er normal (27).

Figur 3 a. Fordeling av Apgar score etter 1 min. hos nyfødte med PPHN.



Gjennomsnittlig Apgar score etter 1 min var 6,3 (SD 2,8) og medianen var 7,0.

Figur 3 b. Fordeling av Apgar score etter 5 min. hos nyfødte med PPHN.



Gjennomsnittlig Apgar score etter 5 min var 7,4 (SD 2,2) og medianen var 8,0.

### Symptomer/klinikk

(noen nyfødte hadde flere enn ett symptom)

Symptom	Antall nyfødte
Pressende respirasjon	41
O <sub>2</sub> -behov (under 95% i metning)	151
Tachypnoe	30
Systemisk hypotensjon	12
Dårlig sirkulasjon	26
Cyanose	45
Acidose	22
Hypotermi	9
Bradykardi	24

Symptomer som er å betrakte som mulig presentasjon av PPHN:

Lav O<sub>2</sub>-metning (hypoksemi), O<sub>2</sub>-behov, pressende respirasjon (respirasjonssvikt), tachypnoe og systemisk hypotensjon (dårlig sirkulasjon).

## Årsaker

Mulige årsaker eller assosierte tilstander til PPHN fordelt seg slik (det var en kombinasjon av én eller flere til grunnliggende årsaker):

Assosierte tilstander	Antall nyfødte
1- Infeksjon uten oppvekst i blodkultur	62
2- Mikrobiologisk verifisert sepsis (med oppvekst i blodkultur)	10
3- Respiratorisk	
Mekoniumaspirasjonssyndrom	26
Respiratorisk distressyndrom (RDS)	38
Pneumotoraks	18
Diafragmahernie	4
Hypoplasi og/eller dysplasi i lunge	9
Medfødt mesenchymal dysplasi (congenital mesenchymal dysplasia)	1
4- Sirkulatorisk	
Anomale lungevener	2
Stenose av a.pulmonalis	1
Medfødt valvulær pulmonalstenose	2
Pulmonal atresi	1
Pulmonal alveolar proteinose	1
Absent pulmonary valve syndrom	1
Kongenitt cystisk adenomatoid malformasjon	1
Hydrotoraks	3
Pleuraeffusjon	7
Føtal hydrops	3
5- Asfyxi	
Alvorlig fødselsasfyksi	21
Lett og moderat fødselsasfyksi	42
6- Annet	
Medfødt nyresvikt	7
Uspesifisert leversvikt	3
Central hemoragisk levernekrose	1
Cystenyre	1
Nyresvikt	3
Proksimal fokal femurdefekt	1
Down syndrom	10
Medfødt hypotyreose	1
Piersons syndrom	1
Miller- Dieker syndrom	1
Diabetes mellitus hos nyfødt	9
Nekrotiserende enterocolitt	1
Diabetes matris (mor med diabetes)	2
Medfødt hydronefrose	1
Uspesifisert Turner syndrom	1

Diagnosen "Infeksjon uten oppvekst i blodkultur" ble gitt og antibiotikabehandling ble startet pga. stigende CRP eller andre kliniske tegn eller mistanke, samt funn på for eksempel røntgen toraks.

Det var noen ganger vanskelig å skille mellom pneumotoraks som oppsto spontant eller som følge av behandlingen som ble gitt.

## Ekkokardiografi som ”gullstandard”

Ekkokardiografi ble utført på 159 (97 %) av babyene med PPHN. Hos totalt 5 (3 %) kunne man ikke finne dokumentasjon på at det er gjort EKKO selv om PPHN-diagnosen var gitt.

<b>Funn som ga grunnlag for PPHN-diagnosen *</b>	<b>Antall nyfødte</b>	<b>Prosent (%) av de EKKO ble utført på</b>
Høyre-til-venstre shunt	72	45,3
Suprasystemisk trykk i høyre ventrikkel	25	15,7
Høyt trykk i lungekretsløpet (pulmonalarterien)	51	32,1
Trikuspidalinsuffisiens	45	28,3
Dilatert høyre atrium	10	6,3
Dilatert høyre ventrikkel	17	10,7
<b>Funn som IKKE ga bidrag til PPHN-diagnosen i seg selv *</b>		
PDA	116	
PFO	59	
Venstre til høyre- shunt	52	
Biderksjonell shunt i PDA eller PFO	47	
ASD	12	
VDS	18	
AVSD	1	
HVHS	4	
TGA	4	
Hypoplastisk aortabue (disse hadde HVHS)	2	
Hypoplastisk aortaklaff	1	
Mitralinsuffisiens	11	
Dyskienetisk ventrikkel	8	
Truncus arteriosus communis type 2	1	
Myocard hypertrofi med dårlig kontraktilitet	3	
Trikuspid aortaklaff	3	
Dobbel vena cava superior	1	
Pulmonalinsuffisiens	5	
Aortainsuffisiens	3	
Aortastenose	1	
Ebsteins anomali	2	
Pulmonal atresi	1	
Pulmonal stenose	3	
Anormale lungevener	2	
Coartctatio aortae og buehypoplasi	1	
Fallots tettrade, hypoplasi av lungearterie med infundibulær valvulær og supravulvulær stenose	1	

\*Noen hadde flere enn ett funn ved undersøkelsen.

## Cerebral ultralyd (CUL), evt.CT/MR

Utført på 114 (dvs. 69,5 %) av babyene med PPHN.

Funn	Antall nyfødte
Normale	73
Hjerneblødning	27 (16,4 % av alle de 164 nyfødte)
Ventrikkelasymmetri	2
Økt periventrikulært ekko	8
Hypoksi/ischemi forandringer	5
Patologisk ekko forenlig med asfyksiforandringer	4
Generalisert laktatopphopning	2

## Behandlingstiltak

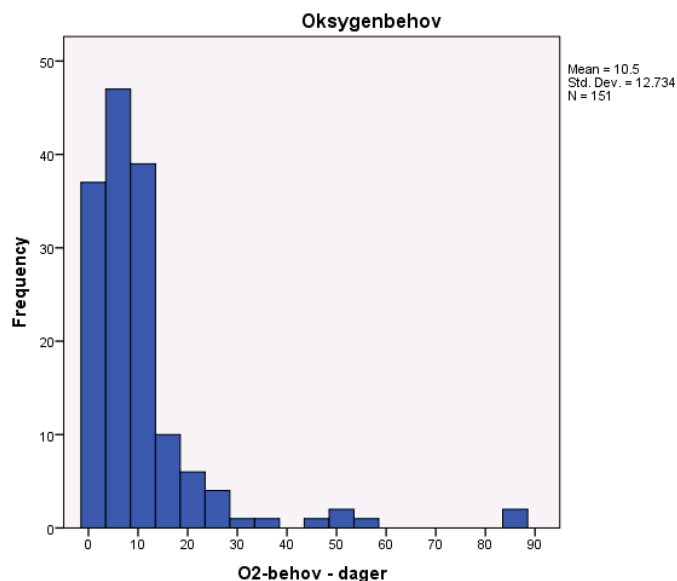
### Volum ekspansjon

Volum ekspansjon	Antall nyfødte
NaCl 0,9 %	74
Albumin/Plasma	50
Trombocytt transfusjon	25
Blodtransfusjon	50

## Oksygenbehandling og inhalasjon av NO

Figur 4 a og b viser varigheten av oksygenbehandlingen og inhalasjon av NO hos nyfødte med PPHN. De som ikke trengte O<sub>2</sub> eller iNO er ikke med i histogrammet eller beregningene.

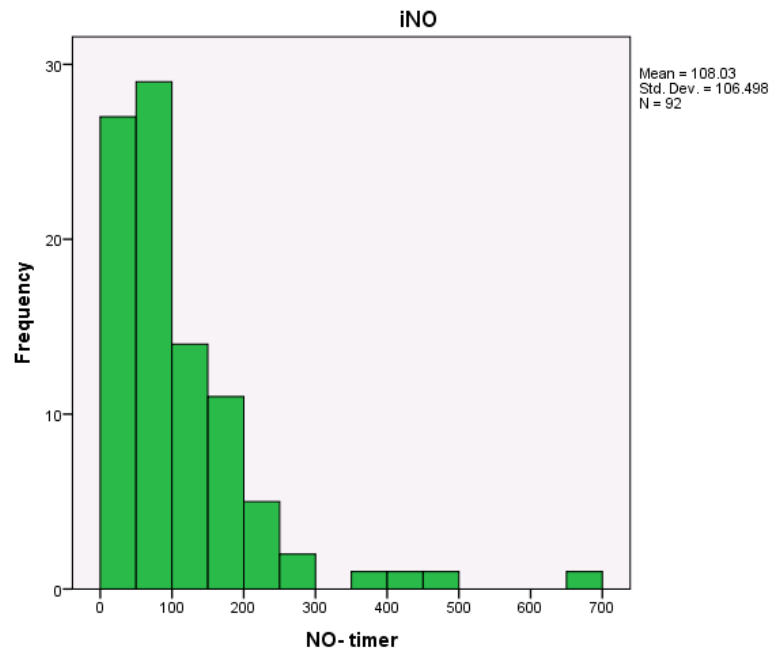
Fig. 4 a. Antall dager med O<sub>2</sub>-behov



13 barn (7,9 %) fikk ikke oksygenbehandling. Medianen blant de behandlede var 7 dager, minimum 1 dag og maksimum 85 dager. 25-, 50- og 75-persentilen var henholdsvis 4,0, 7,0 og 12,0 dager.



Fig. 4 b. Antall timer med iNO.

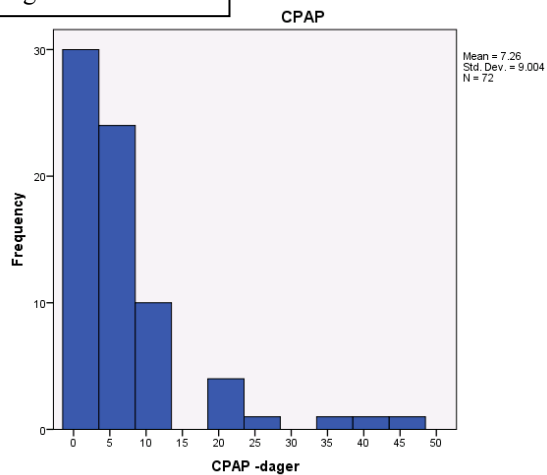


72 barn (43,9 %) fikk ikke iNO. Medianen blant de behandlede var 74,5 timer, minimum 1 time og maksimum 671 timer. 25-, 50- og 75-persentilen var henholdsvis 45,5, 74,5 og 144,0 timer.

## Mekanisk ventilasjon

Figur 5 a, b og c er oversikter over behandlingstidslengden av CPAP, konvensjonell respirator og høyfrekvens ventilasjon hos nyfødte med PPHN. De som ikke trengte denne behandlingen er ikke med i histogrammet eller beregningene.

Fig. 5 a. Antall dager med CPAP



92 barn (56,1 %) fikk ikke CPAP-behandling. Medianen blant de på CPAP var 4,0 dager, minimum 1 dag og maksimum 48 dager. 25-, 50- og 75-persentilen var henholdsvis 2,0, 4,0 og 8,8 dager.

Fig. 5 b. Antall timer på respirator

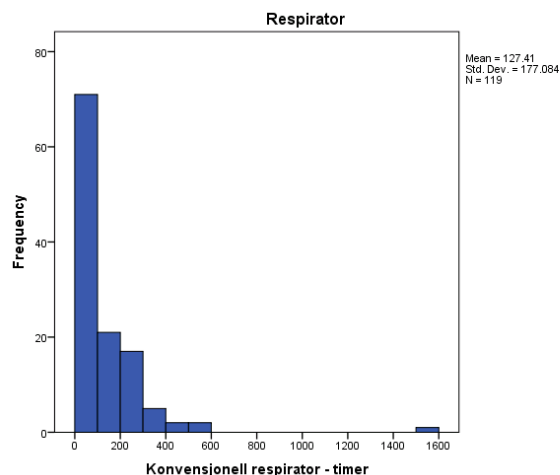
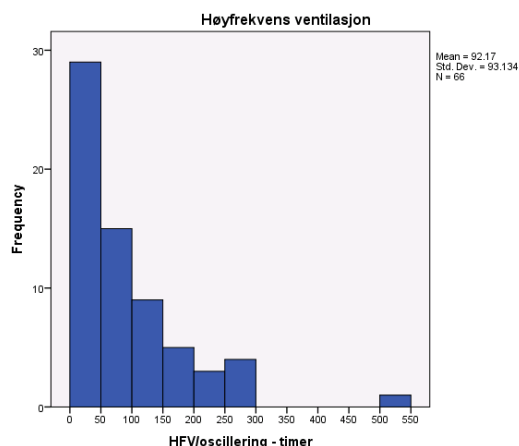


Fig. 5 c. Antall timer på høyfrekvens ventilasjon



Blant de 119 barna som fikk respiratorbehandling var medianen 72,0 timer, minimum 1 time, maksimum 1557 timer. 25-, 50- og 75-persentilen var henholdsvis 24,0, 72,0 og 183,0 timer. 98 barn (59,8 %) lå ikke på HFV. Hos de som fikk denne behandlingen var medianen 66,0 timer, minimum 1 time, maksimum 520 timer. 25-, 50- og 75-persentilen var henholdsvis 23,3, 66,0 og 132,8 timer.

45 barn (27,4 %) lå ikke på respirator.

- 25 av disse barna klarte seg med O<sub>2</sub>
- 9 trengte O<sub>2</sub> og CPAP
- 1 barn trengte O<sub>2</sub> og HFV
- 1 barn fikk bare HFV
- 9 barn trengte ingen slik behandling

## Medikamentell behandling

Figur 6 a, b, c og d viser lengden av den medikamentelle behandlingen hos nyfødte med PPHN. De som ikke trengte inotrop behandling eller sedasjon er ikke med i histogrammet eller beregningene.

Fig. 6 a. Antall timer med adrenalin

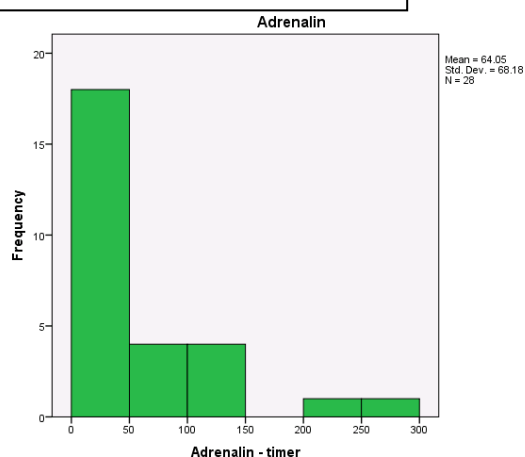
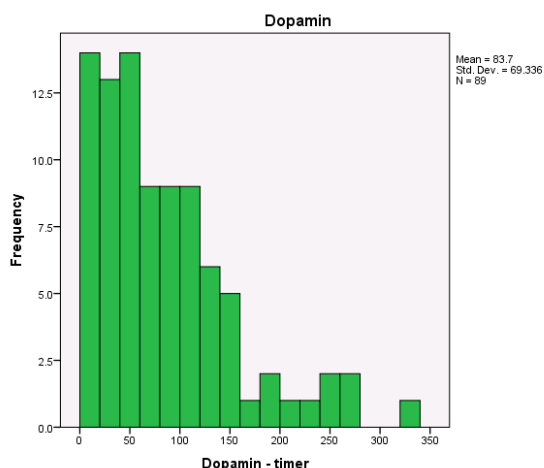


Fig. 6 b. Antall timer med dopamin



136 barn (82,9 %) fikk ikke adrenalin og 75 barn (45,7 %) fikk ikke dopamin. Blant de som fikk adrenalin var medianen 40,0 timer, minimum 2 timer og maksimum 287 timer. 25-, 50- og 75-persentilen var henholdsvis 17,3, 40,0 og 99,0 timer.

Blant de som fikk dopamin var medianen 67,0 timer, minimum 1 time og maksimum 339 timer. 25-, 50- og 75-persentilen var henholdsvis 33,5, 67,0 og 116,0 timer.

Fig. 6 c. Antall timer med dobutamin

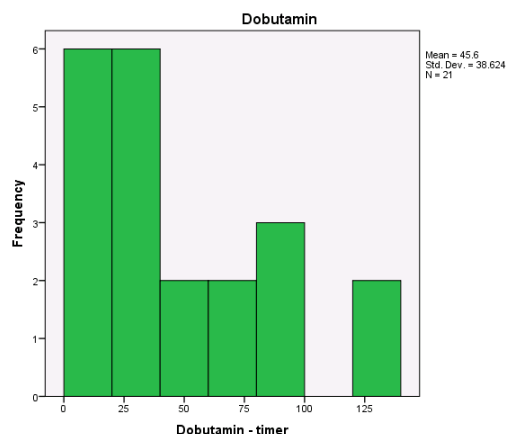
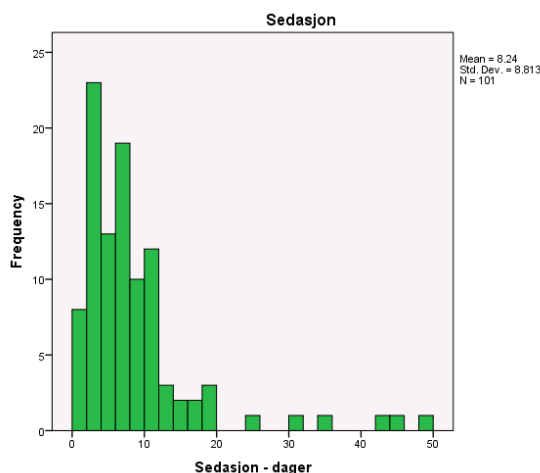


Fig. 6 d. Antall dager med sedasjon



143 barn (87,2 %) fikk ikke dobutamin og 63 barn (38,4 %) fikk ingen form for sedasjon. Blant de som fikk dobutamin var medianen 32,0 timer, minimum 4 timer og maksimum 139 timer. 25-, 50- og 75-persentilen var henholdsvis 10,0, 32,0 og 71,0 timer.

Blant de som fikk sedasjon var medianen 6,0 dager, minimum 1 dag og maksimum 49 dager. 25-, 50- og 75-persentilen var henholdsvis 3,0, 6,0 og 10,0 dager.

### Inotrop behandling

Inotropika	Antall nyfødte	Prosent (%)
Dopamin som eneste	55	33,5
Adrenalin som eneste	4	2,4
Dobutamin som eneste	2	1,2
Dopamin + adrenalin	16	9,8
Dopamin + dobutamin	11	6,7
Adrenalin + dobutamin	1	0,6
Dopamin + adrenalin + dobutamin	7	4,3
Ingen	68	41,5

### Ekstrakorporeal membranoksygenering- ECMO

Hvis man ikke når fram med understøttende behandling, vurderes pasienten for ECMO-behandling. Hos de 164 nyfødte ble totalt 13 behandlet med ECMO, dvs. 7,9 %.

- 9 av 13 (69,2 %) overlevde ECMO- behandlingen.
- 4 av 13 (30,8 %) døde etter/ under ECMO- behandlingen.

De 4 nyfødte som døde under behandlingen, ble observert i perioden 01.01.2002- 31.12.2006. Dødsårsakene var som følger:

1 døde etter 4 timer på ECMO. CUL viste iskemiske forandringer. EKKO ikke utført.

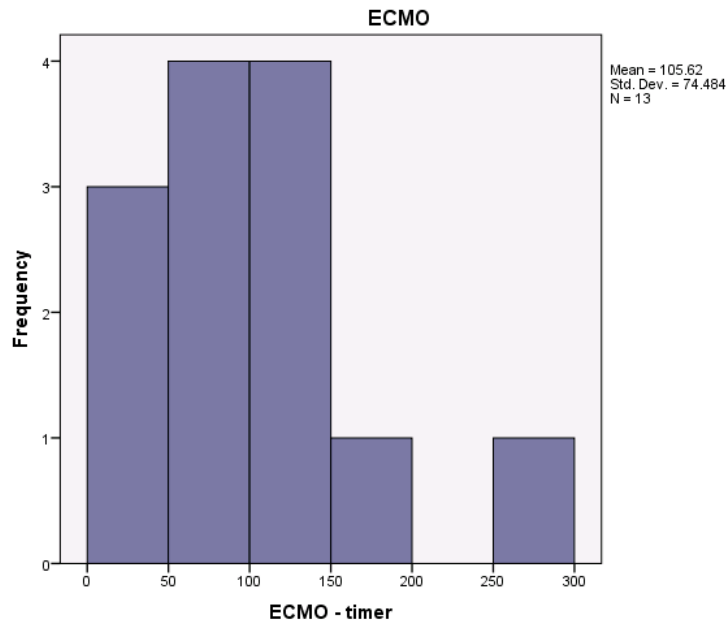
1 døde pga koagulert krets, hypertensjon og dårlig ventilasjon. CUL viste normale forhold, EKKO viste åpen ductus, høyre-venstre shunt og PPHN.

1 døde pga ventrikkelflimmer. CUL viste hjerneblødning grad 4. Ekko viste PPHN.

1 døde pga pulmonal hypertensiv krise. CUL viste normale forhold. EKKO viste åpen ductus, høyre-venstre shunt og PPHN.

Antall timer de nyfødte var koplet til ECMO ble også registrert. I gjennomsnitt lå de 105,6 timer, medianen var 98,0 timer, minimum 4 timer og maksimum 282 timer. 25-, 50- og 75-persentilen var henholdsvis 60,0, 98,0 og 130,5 timer.

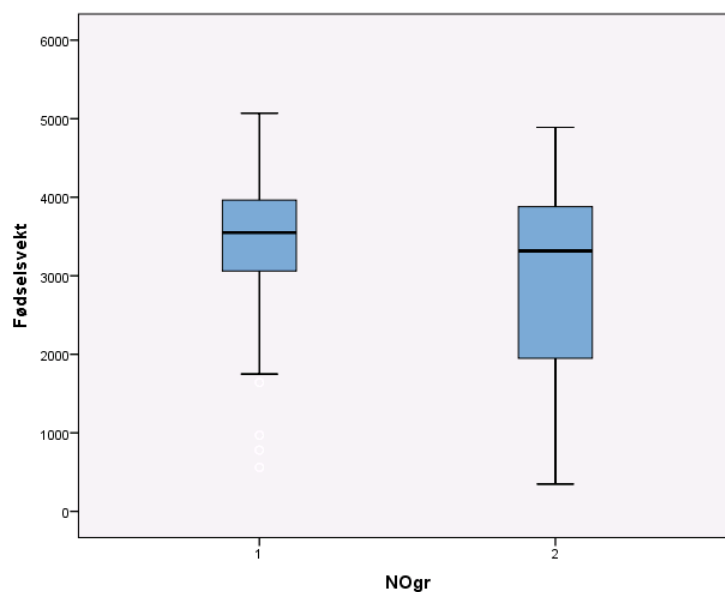
Fig. 7. Antall timer på ECMO



## Fødselsvekt versus inhalasjon av NO

Figur 8 a. Fødselsvekten fordelt på de som ble behandlet med iNO og de som ikke fikk denne behandlingen.

I box-and-whisker plotet er den øverste streken i boksen 75 %- persentilen og den nederste 25 %- persentilen, det vil si at 50 % av verdiene ligger i den blå boksen. Den tykke streken representerer medianen. Whiskers indikerer variasjon utenfor øvre og nedre persentil. Ekstreme verdier blir plottet som uteliggere og vises ikke her.



Her er NO gruppe 1 er de som ikke fikk noe iNO-behandling. Gruppe 2 er alle som fikk behandling med iNO. I gr. 1 er det 4 ekstreme verdier (FV < 1641 gram). Medianen i gr. 1 er 3550,0 gram og 95 % konfidensintervallet av gjennomsnittet på 3418,3 gram er 3216,5-3620,2 med SD 859,0.

I gr. 2 er medianen 3316,5 gram og 95 % konfidensintervallet av gjennomsnittet på 2931,4 gram er 2686,2-3176,7 med SD 1184,1.

Ved uavhengig nonparametrisk testing med signifikansnivå  $p < 0,05$ , der nullhypotesen er at det ikke er noe forskjell i fødselsvekten mellom NO gr 1 og 2, viser testen  $p = 0,017$ . Dermed er det signifikant forskjell i de to gruppene. Gruppene er ikke like store da 92 barn fikk iNO behandling og 72 ikke fikk slik behandling.

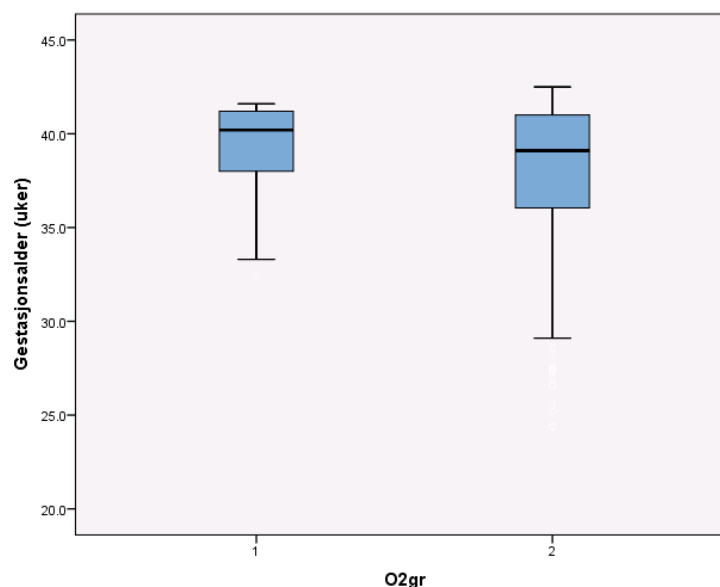
**Hypothesis Test Summary**

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of Fødselsvekt is the same across categories of NOgr.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.017	Reject the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

## Gestasjonsalder versus oksygenbehandling

Figur 8 b. Gestasjonsalderen fordelt på de som fikk oksygen behandling og de som ikke trengte dette. I box-and-whisker plotet er den øverste streken i boksen 75 %- persentilen og den nederste 25 %- persentilen, det vil si at 50 % av verdiene ligger i den blå boksen. Den tykke streken representerer medianen. Whiskers indikerer variasjon utenfor øvre og nedre persentil. Ekstreme verdier blir plottet som uteliggere og vises ikke her.



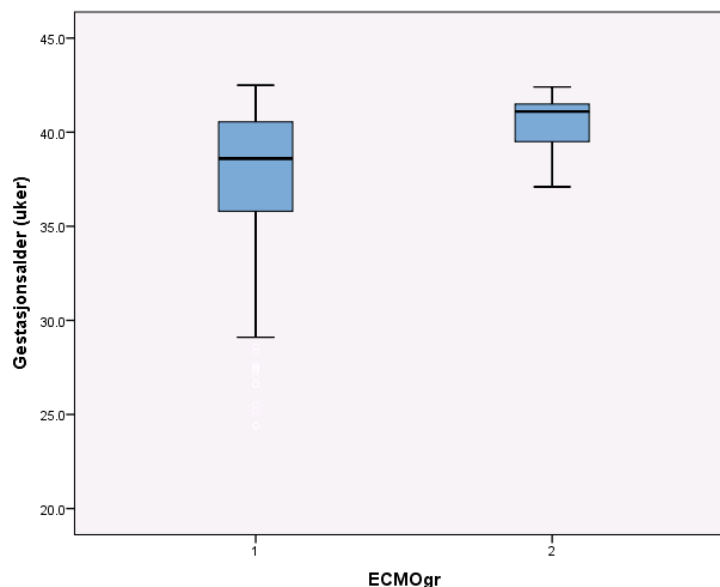
Her er O<sub>2</sub>-gruppe 1 de som ikke trengte behandling med oksygen og gruppe 2 er de som fikk oksygen. I gr. 1 er det 1 ekstrem verdi (GA < 32,0 uker). Medianen i gr. 1 er 40,2 uker og 95 % konfidensintervallet av gjennomsnittet på 38,8 uker er 36,9-40,7 med SD 3,2.

Det er 15 ekstreme verdier i gr. 2 ( $GA < 28,6$ ). Medianen i gr. 2 er 39,1 uker og 95 % konfidensintervallet av gjennomsnittet på 37,4 uker er 36,7-38,2 med SD 4,7. Det er ikke signifikant forskjell på gruppene da  $p=0,4$  ved nonparametrisk testing.

## Gestasjonsalder versus ECMO

Figur 8 c. Gestasjonsalderen fordelt på de som lå på ECMO og de som ikke trengte slik behandling.

I box-and-whisker plotet er den øverste streken i boksen 75 %- persentilen og den nederste 25 %- persentilen, det vil si at 50 % av verdiene ligger i den blå boksen. Den tykke streken representerer medianen. Whiskers indikerer variasjon utenfor øvre og nedre persentil. Ekstreme verdier blir plottet som uteliggere og vises ikke her.



ECMO gruppe 1 er de som ikke trengte ekstrakorporeal membranoksygenering og gruppe 2 er de som fikk denne behandlingen. I gr. 1 er det 15 ekstreme verdier ( $GA < 28,6$ ). Medianen i gr. 1 er 38,6 uker og 95 % konfidensintervallet av gjennomsnittet på 37,3 uker er 36,5-38,0 med SD 4,7. I gr. 2 er medianen 41,1 uker og 95 % konfidensintervallet av gjennomsnittet på 40,5 uker er 39,6-41,5 med SD 1,5.

Ved uavhengig nonparametrisk testing med signifikansnivå  $p < 0,05$ , der nullhypotesen er at det ikke er noe forskjell i gestasjonsalder mellom ECMO gr 1 og 2, viser testen  $p=0,006$ . Dermed er det signifikant forskjell i de to gruppene. Gruppene er ikke like store da 13 barn ble lagt på ECMO, mens 151 ikke ble det.

### Hypothesis Test Summary

Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
The distribution of Gestasjonsalder (uker) is the same across categories of ECMOgr.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.006	Reject the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

## Mortalitet

Til sammen døde 23 nyfødte av de 164 registrerte. Dette gir en total dødelighet på 14,0 % og overlevelse på 86,0 %. Dødsårsakene varierte, men felles var liten eller ingen respons på den intensive behandlingen. Alle hadde irreversibel respirasjonssvikt med høy PVR kombinert med andre tilstander. Flere hadde cerebral skade etter hjerneblødning eller alvorlig asfyksi. Noen hadde medfødte misdannelser og ulike syndromer (Down syndrom, Miller- Dieker syndrom, Pierson syndrom), en hadde HVHS og en medfødt difragmahernie. Tre døde av sepsis. Den ene var forårsaket av betahemolytiske streptokokker gruppe B, mens hos de to andre fant man ikke agens. I tillegg var det en med føtalt hydrops som utviklet hjertesvikt. Andre assosierte tilstander som til slutt førte til døden var Ebsteins anomali, pulmonal alveolær proteinose, ekstrem lav fødselsvekt (<500g), hypoplastiske og umodne lunger, immaturitet og ekstrem prematuritet. Sykdomsbildene var gjennomgående komplekse og behandlingen var utilstrekkelig enten kirurgisk og/eller medisinsk.

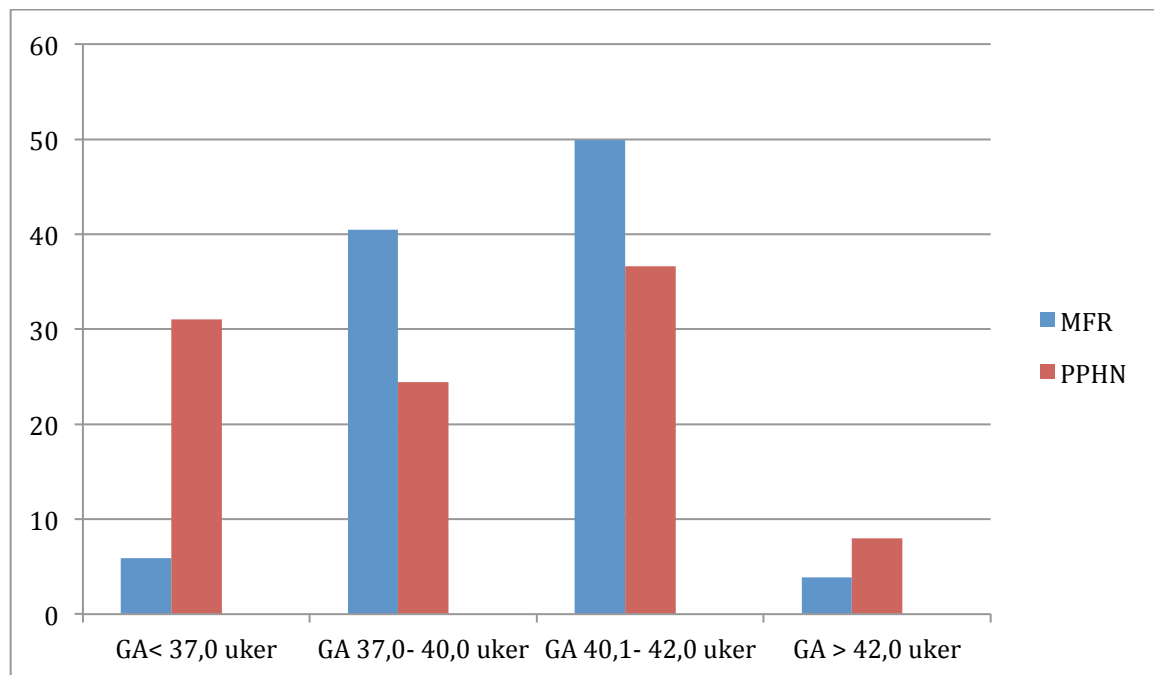
## Diskusjon

### Insidensrate

Det var 19310 fødsler i Asker og Bærum i denne 10 års perioden. Gitt befolkningsgrunlaget, passer tallene ganske godt med norsk fertilitetsrate. Det gir en insidensrate på 1,0 per 1000 levende fødte. Det finnes ingen populasjonsbaserte insidenstall i litteraturen som jeg kan sammenlikne med. Det eneste er prevalensen beregnet til 1,9 per 100 levende fødte (med variasjon 0,43- 6,82 per 1000) (16). Det er feil å sammenlikne insidensen og prevalensen direkte. Studien var heller ikke populasjonsbasert og materialet kan derfor i noen grad være selektert. Derfor representerer vårt insidenstall et nytt bidrag til kunnskapen om PPHN.

### Gestasjonsalder

Figur 9. Sammenlikning av gestasjonsalder mellom nyfødte i normalbefolkningen (MFR) og med PPHN. Tallene langs y-aksen er i prosent.

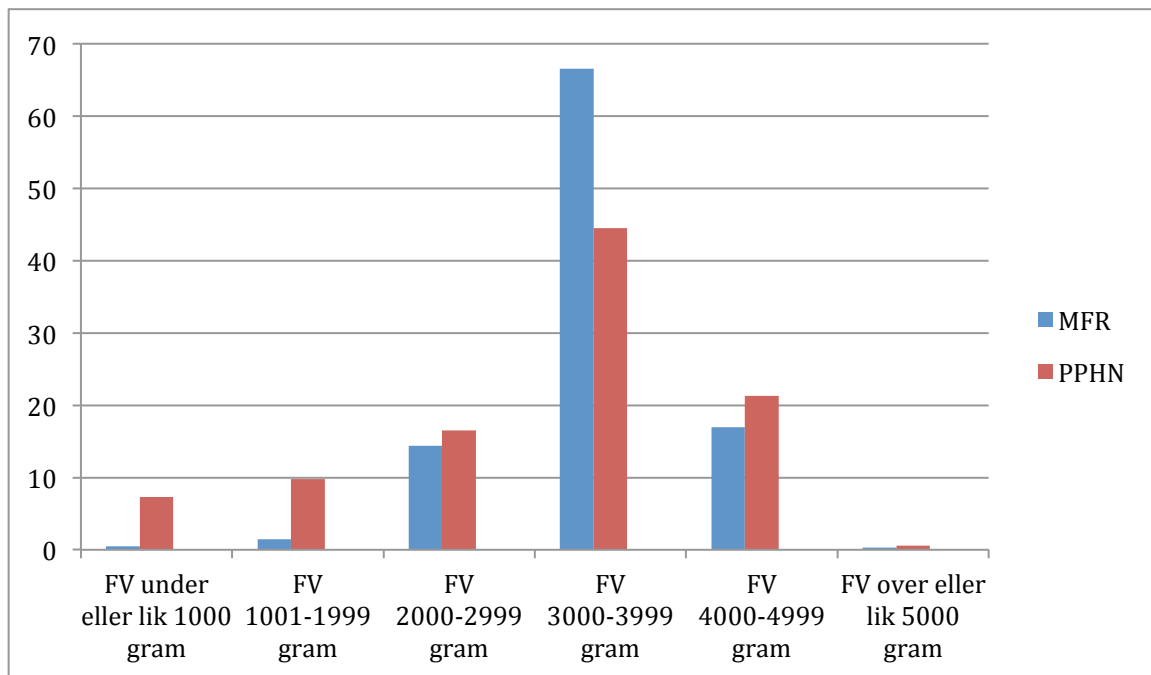


MFR- Medisinsk fødselsregister (tall hentet fra statistikkbank 2012 (28)).

39,3 uker er gjennomsnittslengden av et svangerskap i Norge i 2012 (28). Gjennomsnittet hos nyfødte med PPHN er 37,5 uker. I forhold til normalbefolkningen er PPHN assosiert med lavere gestasjonsalder. Ifølge litteraturen ser man PPHN hyppigere hos terminfødte og postmature nyfødte. Dette stemmer ikke hvis man sammenlikner med normalbefolkningen i Norge i 2012. Likevel ser man en tydelig en tendens mot høyere gestasjonsalder og postmature hvis man bare ser på nyfødte med PPHN isolert. Det er viktig å påpeke at prematuritet ikke utelukker persisterende pulmonal hypertensjon.

## Fødselsvekt

Figur 10. Sammenlikning av fødselsvekt mellom nyfødte i normalbefolkningen (MFR) og de med PPHN. Tallene langs y-aksen er i prosent.



MFR- Medisinsk fødselsregister (tall hentet fra statistikkbank 2012 (28)).

Gjennomsnittlig fødselsvekt i 2012 var 3480 gram (28). Hos nyfødte med PPHN var fødselsvekten i gjennomsnitt 3145,2 gram.

I forhold til normalbefolkningen, er det flere nyfødte med lavere fødselsvekt som får PPHN. Den største prosentandelen i denne diagnosegruppen er fortsatt normalvektige, men sammenliknet med alle levende fødte i Norge 2012, er det mange flere med fødselsvekt under 2000 gram. Det kan skyldes noen av årsakene til PPHN som intrauterin vekstrestriksjon og malformasjoner i kombinasjon med lavere fødselsvekt. Likevel er det rart at en tilstand som først og fremst skyldes ugunstige perinatale tilstander som infeksjon, mekoniumaspirasjonssyndrom og asfyksi, ikke følger fødselsvekten i normalbefolkningen bedre. Gjennomsnittlig lavere gestasjonsalder hos de med PPHN må ha en innvirkning på fødselsvekten.

## Årsaker

Hovedvekten av de nyfødte hadde respiratoriske diagnoser assosiert med utviklingen/årsaken til PPHN. En oversiktsartikkel sier at 41 % skyldes mekoniumaspirasjonssyndrom, 13 % RDS, 10 % medfødt diafragmahernie og 4 % lungehypoplasi (12). Fordi det er stor usikkerhet rundt og i mange tilfeller vanskelig å angi hovedårsaken til PPHN i hvert enkelt tilfelle, har



jeg ikke valgt å oppgi de assosierte tilstandene som prosenter. Vi registrerte én eller flere mulige årsaker hos hvert barn. Det er et stort antall nyfødte med pulmonal hypertensjon som hadde infeksjon med eller uten oppvekst i blodkultur, mekoniumaspirasjonssyndrom, respiratorisk distressyndrom og fødselsasfyksi. Fire hadde diafragmahernie.

### **Apgar score**

I en normalpopulasjon hadde 3,4 % av alle nyfødte i 2011 en Apgar score < 6 etter 1 min. Etter 5 min hadde denne prosentandelen sunket til 1,1 % (28). Blant PPHN hadde 34,8 % en Apgar score < 6 etter 1 min. 17,7 % hadde fremdeles så lav score etter 5 min. Dermed kan man konkludere med at flere nyfødte med PPHN har unormalt lav Apgar score etter både 1 og 5 min sammenliknet med normalpopulasjonen. Det vil si at den kliniske tilstanden rett etter fødselen hos disse barna gjennomsnittlig er dårligere.

### **Ekkokardiografi og cerebral ultralyd**

Det ble utført EKKO på nesten alle våre nyfødte med dignostisert PPHN. Funn som indikerte diagnosen var høyre-til-venstre shunt over ductus arteriosus, foramen ovale eller begge, samt suprasystemisk trykk i høyre ventrikkel, høyt trykk i pulmonalarterien, triskupidalinsuffisiens og dilatert høyre atrium eller ventrikkel. Det ble som regel gjort flere ekkokardiologiske kontroller av funnene under sykehusoppholdet. 16,4 % av de med PPHN hadde hjerneblødning. Arterielt iskemisk hjerneslag rundt fødselen forekommer hos ca 1 av 4000 terminfødte (29). Selv om blant annet prematuritet øker forekomsten av hjerneslag, er det rimelig å si at nyfødte med PPHN har betydelig økt risiko for hjerneblødning i forhold til normalbefolkningen av nyfødte. Det kan tenkes å være kompleksiteten av de komorbide tilstandene eller også den pulmonale hypertensjonen som bidrar til den økte risikoen. Behandlingen er hos mange høyintensiv og er også forbundet med risiko.

### **Behandlingstiltak**

Varigheten av behandlingen de nyfødte med PPHN trenger før tilstanden eventuelt reverserer varierer. Det er tydelig at flertallet av de nyfødte med PPHN klarer seg med lite intensiv behandling før PVR synker. Likevel fant vi noen få som pekte seg ut ved lang varighet av behandlingen. Siden dataene ikke er normalfordelte og en del av pasientene ikke fikk behandling i hver kategori, har jeg ekskludert null fra histogrammene. Gjennomsnittene og medianene er bare beregnet ut ifra de som fikk behandling slik at de gjenspeiler snittet på selve varigheten av den behandlingen pasientene med PPHN trengte. 92,1 % av alle nyfødte med PPHN trengte oksygenbehandling, mens 56,1 % fikk NO. Når det gjelder respirasjonsstøtte, var det flest som lå på respirator (72,6 %). En av disse lå hele 1557 timer på respirator. Dette barnet døde. Denne varigheten skiller seg betraktelig ut fra flertallet og vil være med på å trekke gjennomsnittslengden på behandlingen opp. Det samme gjelder for høyfrekvensventilasjon. Ett barn lå 520 timer på HFV og skilte seg ut fra de andre med mye lengre varighet på denne behandlingen. 27,4 % lå ikke på respirator. Av disse fikk 55,6 % bare O<sub>2</sub>-behandling. Flesteparten (61,6 %) fikk sedasjon. Ved første observasjonsperiode var det 58,8 % og 63,1 % fikk sedasjon de siste fem årene. Det vil si at totalt 38,4 % ikke fikk noen form for sedasjon, men det var flere de siste fem årene sammenliknet med de fem første. Dopamin (54,3 %) var den pressoren som ble brukt mest. Til sammen var det 58,5 % som fikk inotropika, enten dopamin, adrenalin, dobutamin eller ulike kombinasjoner av disse tre.

## **ECMO**

ECMO ga blant nyfødte med PPHN en dødelighet på 30,8 % og overlevelse på 69,2 %. Hvis vi sammenlikner med tallene fra Extracorporeal Life Support Organization Registry (år 2000), viste at ECMO ga en totaloverlevelsesrate på 78 % hos nyfødte med en beregnet dødelighetsrate (uten ECMO) på 80 % (21). Ekstrakorporal membranoksygenering vurderes som siste behandlingsmessige strategi hos nyfødte med lungesvikt på grunn av PPHN, mekoniumaspirasjonssyndrom, medfødt diafragmahernie, sepsis, RDS og aspirasjon. Det er de sykeste som blir lagt på ECMO og dermed er det forventet høyere dødelighet sammenliknet med den totale dødeligheten hos nyfødte med PPHN.

## **Mortalitet**

Den totale dødeligheten hos disse nyfødte er 14,0 %. Det passer godt til de nyere studiene fra Storbritannia der mortaliteten var estimert til 10-20 % etter innføring av nyere behandlingsprinsipper (2).

## **Feilkilder**

Noen av de nyfødte ble flyttet tilbake til sitt lokalsykehus etter at situasjonen var tilstrekkelig stabil. Noe av behandlingen ble da kontinuert, for eksempel oksygenbehandling. Dermed gjenspeiler resultatene angående lengde av behandlingen bare den som ble gitt på OUS-Rikshospitalet.

Når man leser gjennom journaler og registrerer funn som for eksempel symptomer hos den nyfødte, er man avhengige av at alle funn har blitt observert og notert korrekt. Det er umulig å etterprøve og et symptom kan ha vært tilstede selv om det har blitt unnlatt i journalen. Dette er utfordringen ved en retrospektiv studie. Man kan ikke etterprøve eller utfylle informasjonen.

## **Konklusjon**

Rikshospitalet er et referansesykehus for avansert respirasjonsstøtte. Organiseringen av nyfødtmedisinen i Norge er regional og alle pasienter som kan trenge ECMO- behandling overflyttes til OUS-Rikshospitalet. ECMO-programmet ved Rikshospitalet ble startet med behandling av lungesvikt i 1990. Dermed er en stor andel av pasientene på dette sykehuset henvist fra andre lokale sykehus i landet. Mine resultater er derfor basert på flest henviste barn og gjennomsnittet gjenspeiler da også de mindre alvorlige og livstruende tilstandene av PPHN. I observasjonsperioden var Rikshospitalet lokalsykehuset til Asker og Bærum. Insidensraten er beregnet til 1,0 per 1000 levende fødte. Videre er det mulig å undersøke om de 19 barna fra dette avgrensede geografiske området skiller seg ut fra resten av barna med PPHN, både med tanke på sykdomsalvorlighet og behandlingsvarighet. Det er planlagt undersøkt nærmere. Det er totalt flere premature og gjennomsnittlig lavere gestasjonsalder blant nyfødte med PPHN sammenliknet med nyfødte i normalbefolkningen. Mange klarer seg med lite intensiv behandling, men det gjelder absolutt ikke alle. Dødeligheten er høy og det er viktig å følge opp disse barna også etter behandlingen er avsluttet. Slik kan man fange opp og forebygge også sene komplikasjoner.

*Først av alt vil jeg takke for all hjelp fra min veileder dr.med. Thor Willy Ruud Hansen. Takk også til overlege Arild Rønnestad, seksjonsleder Nyfødt intensiv Rikshospitalet og overlege Khalaf Mreihil for god hjelp med innhenting av data og opplysninger knyttet til oppgaven.*

## Referanselisteliste

1. Steinhorn RH, Millard SL, Morin FC, 3rd. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. Role of nitric oxide and endothelin in pathophysiology and treatment. *Clinics in perinatology*. 1995;22(2):405-28.
2. Robertson NRC RJ, red. *Textbook of Neonatology*.: Edinburgh: Churchill Livingstone; 2012. 495-501 p.
3. DM F. Persisterende pulmonal hypertensjon hos nyfødte. *Tidsskriftet for Den norske legeforening* 2001;121:3074-8.
4. Gao Y, Raj JU. Regulation of the pulmonary circulation in the fetus and newborn. *Physiological reviews*. 2010;90(4):1291-335.
5. Sluiter I, Reiss I, Kraemer U, Krijger R, Tibboel D, Rottier RJ. Vascular abnormalities in human newborns with pulmonary hypertension. *Expert review of respiratory medicine*. 2011;5(2):245-56.
6. Kiserud T, Eik-Nes SH, Blaas HG, Hellevik LR. Ultrasonographic velocimetry of the fetal ductus venosus. *Lancet*. 1991;338(8780):1412-4.
7. Kiserud T, Rasmussen S, Skulstad S. Blood flow and the degree of shunting through the ductus venosus in the human fetus. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000;182(1 Pt 1):147-53.
8. Porta NF, Steinhorn RH. Pulmonary vasodilator therapy in the NICU: inhaled nitric oxide, sildenafil, and other pulmonary vasodilating agents. *Clinics in perinatology*. 2012;39(1):149-64.
9. Anderson RH BE, Penny DJ, Redington AN, Rigby ML, Wernovsky G. *Paediatric cardiology*. Churchill Livingstone 2010.
10. [http://o.quizlet.com/i/yxEEpF-qjTKxXFB-WQhGXg\\_m.jpg](http://o.quizlet.com/i/yxEEpF-qjTKxXFB-WQhGXg_m.jpg).
11. Fugelseth D, Lindemann R, Liestol K, Kiserud T, Langslet A. Ultrasonographic study of ductus venosus in healthy neonates. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 1997;77(2):F131-4.
12. Adams JM SA, Garcia-Prats JA, Kim MS Persistent pulmonary hypertension of the newborn. Up to date (last updated nov 2012). 2012.
13. Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Mitchell AA. Risk factors for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics*. 2007;120(2):e272-82.
14. Peterson AL, Deatsman S, Frommelt MA, Mussatto K, Frommelt PC. Correlation of echocardiographic markers and therapy in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatric cardiology*. 2009;30(2):160-5.
15. Steinhorn RH. Neonatal pulmonary hypertension. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2010;11(2 Suppl):S79-84.
16. Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, Bauer CR, Korones SB, Stevenson DK, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes. *Pediatrics*. 2000;105(1 Pt 1):14-20.
17. O'Rourke PP, Crone RK, Vacanti JP, Ware JH, Lillehei CW, Parad RB, et al. Extracorporeal membrane oxygenation and conventional medical therapy in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a prospective randomized study. *Pediatrics*. 1989;84(6):957-63.
18. Stayer SA, Liu Y. Pulmonary hypertension of the newborn. *Best practice & research Clinical anaesthesiology*. 2010;24(3):375-86.
19. Van Marter LJ M, Hernandez-Diaz S, Werler MM, Louik C, Mitchell AA. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Late Pregnancy and Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Pediatrics*. 2013;131(1).

20. Konduri GG, Kim UO. Advances in the diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatric clinics of North America*. 2009;56(3):579-600, Table of Contents.
21. Ostrea EM, Villanueva-Uy ET, Natarajan G, Uy HG. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: pathogenesis, etiology, and management. *Paediatric drugs*. 2006;8(3):179-88.
22. Ho JJ, Rasa G. Magnesium sulfate for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007(3):CD005588.
23. Curtis J, Kim G, Wehr NB, Levine RL. Group B Streptococcus, phospholipids and pulmonary hypertension. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2011;31 Suppl 1:S24-8.
24. Dani C, Pratesi S. Nitric oxide for the treatment of preterm infants with respiratory distress syndrome. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2013;14(1):97-103.
25. Overlege pdmTWRH. Diagnostikk og behandling av persisterende pulmonal hypertensjon hos nyfødte. Rikshospitalet- Radiumhospitalet HF, barneklubben, nyfødtsseksjonen 2009.
26. Leinan PR, Degroote J, Kiserud T, Skallerud B, Vierendeels J, Hellevik LR. Velocity profiles in the human ductus venosus: a numerical fluid structure interaction study. *Biomechanics and modeling in mechanobiology*. 2013.
27. Merenstein GB GS. *Handbook of neonatal intensive care*. Moseby Elsevier 2006. 61 p.
28. Kilde: Medisinsk fødselsregisters statistikkbank. <http://mfr-nesstar.uib.no/mfr/> [Internet].
29. Lynch JK, Nelson KB. Epidemiology of perinatal stroke. *Current opinion in pediatrics*. 2001;13(6):499-505.