

Detta är ett svar från SBU:s Upplysningstjänst 14 sep 2012. SBU:s Upplysningstjänst svarar på avgränsade medicinska frågor. Svaret bygger inte på en systematisk litteraturoversikt, varför resultaten av litteratursökningen kan vara ofullständiga. Kvaliteten på ingående studier har inte bedömts. Detta svar har tagits fram av SBU:s kansli och har inte granskats av SBU:s råd eller nämnd. Detta svar är granskat av docent, överläkare, sektionschef Magnus Tisell, neurokirurgen vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg och professor, överläkare Lena Hellström-Westas vid Akademiska barnsjukhuset i Uppsala .

Avvaktande eller tidig tappning av cerebrospinalvätska (CSF) hos nyfödda barn med vattenskalle (hydrocefalus) på grund av blödning till hjärnans hålrum

Hydrocefalus är en allvarlig komplikation som kan uppstå efter hjärnblödningar hos nyfödda barn. Det finns flera behandlingsalternativ och strategier, men samsynen när det gäller behandling är dålig. Förekomsten och svårighetsgraden av blödningar hos mycket för tidigt födda barn har minskat men är fortfarande ett allvarligt problem inom neonatalsjukvården.

Fråga

Är det bäst att avvakta eller tidigt starta tappningar av CSF hos för tidigt födda barn med hydrocefalus på grund av blödning, för att minska risk för neurologiska handikapp, kognitiva problem och långvarig shuntbehandling?

Sammanfattning

Intraventrikulära hjärnblödningar¹ hos för tidigt födda (prematurfödda) barn medför ibland att den normala cirkulationen av cerebrospinalvätska hindras. Detta leder till ansamling av cerebrospinalvätska i hjärnans ventriklar, så kallad posthemorragisk ventrikeldilatation och hydrocefalus (vattenskalle). Vätskeansamlingen är ibland temporär vilket gör att man i de flesta fall försöker avvakta med att sätta in en permanent shunt². Andra skäl för att avvakta med shuntinsättning kan vara att barnet är litet och skört och att det av denna anledning kan vara tekniskt svårt, eller pga komplikationsrisk där hög proteinhalt i cerebrospinalvätskan kan leda till att flödet i shunten stoppas. Alternativ till att sätta in en permanent shunt är att tappa ut cerebrospinalvätska via direkt ventrikelpunktion, via en inopererad ventrikelreservoar eller genom punktion av ryggmärgskanalen. Man har också försökt med fibrinolys³, och genom att ge läkemedel som minskar produktionen av cerebrospinalvätska samt vätskedrivande medel. Avvaktande eller tidig behandling av hydrocefalus är inte helt entydigt definierat, men i den sparsamma litteraturen finns det definitioner för avvaktande och tidig behandling[1].

Nyfödda barn kan utveckla hydrocefalus även av andra orsaker, t ex infektioner och medfödda missbildningar, och hos barn med ryggmärgsbråck (myelomeningocele) är hydrocefalus vanligt. De bakomliggande orsakerna till hydrocefalus vid dessa tillstånd är annorlunda och frågan om avvaktande eller tidig behandling är som regel inte aktuell i dessa situationer.

Upplysningstjänsten har identifierat en Cochraneöversikt från 2009 som inkluderar tre randomiserade kontrollerade studier och en studie som är kontrollerad med alternerande fördelning av försökspersonerna till behandling och kontroll. En retrospektiv observationsstudie har också hittats.

Cochranerapporten utvärderar tidig tappning av cerebrospinalvätskan på nyfödda barn med blödning i hjärnans ventrikelsystem för att undvika bestående hydrocefalus. Den retrospektiva

studien jämför tidig och sen behandling med externt ventrikeldränage på barn med hydrocefalus på grund av blödning.

Sammantaget har det publicerats få studier för att utvärdera avvaktande eller tidig kirurgisk behandling av blödningsorsakad hydrocefalus hos nyfödda barn. För de redovisade studierna ingår det totalt 312 försökspersoner. Cochraneöversikten kommer fram till slutsatsen att det inte finns evidens för att tidiga tappningar kan minska risken för shuntberoende, handikapp eller död. Tidig tappning av cerebrospinalvätska bör vara reserverad för fall med symtomgivande ökat intrakraniellt tryck.

Två större internationella randomiserade studier pågår för närvarande för att undersöka denna frågeställning, ELVIS, ISRCTN43171322 och LETAP, NCT00875758.

¹ Intraventrikulär blödning är blödningar i eller runt ventrikulerna, utrymmen i hjärnan som innehåller cerebrospinalvätska.

²En shunt är en flexibel slang som placeras i det ventrikulära systemet. Den avleder flödet av cerebrospinalvätska till en annan del av kroppen där den kan absorberas.

³Fibrinolys är upplösning av koagulerat mänskligt blod med hjälp av läkemedel.

Bakgrund

Blödningar i hjärnans hålrum (intraventrikulära) hos nyfödda barn uppstår som regel i germinalmatrix, en tillväxtzon för nervceller invid hjärnans sidoventriklar. Blödningarna kan vara lokaliserade till germinalmatrix eller ha genombrott till sidoventriklarna, så att blod fyller ut sidoventriklarna. Sidoventriklarna är de hålrum i hjärnan där cerebrospinalvätskan bildas för att sedan cirkulera runt det centrala nervsystemet. Intraventrikulär blödning är en allvarlig komplikation som framför allt drabbar mycket för tidigt födda. Koagel från intraventrikulära blödningar, och sannolikt även inflammatoriska reaktioner, kan hindra den normala cirkulationen av cerebrospinalvätska och ge upphov till hydrocefalus. Strategier och behandlingsalternativ varierar vid hydrocefalusutveckling efter intraventrikulära blödningar hos prematurfödda barn [2-4]. Framsteg i perinatalvården har minskat både frekvensen och svårighetsgraden av dessa blödningar men de är fortfarande relativt vanligt förekommande hos extremt tidigt födda barn och kan medföra neurologiska handikapp, invaliditet och död[5]. Runt 15 till 20 procent av barn som väger mindre än 1500 gram vid födseln utvecklar germinalmatrix/intraventrikulär blödning [6].

Hydrocefalus kan behandlas genom att man opererar in en ventrikuloperitoneal shunt som leder cerebrospinalvätska från sidoventriklarna till bukhålan där vätskan kan absorberas. Barn med ventrikuloperitoneal shunt kan bli shuntberoende för resten av livet och kommer då att behöva genomgå flertalet operationer även om inga andra problem uppkommer. Komplikationer i samband med shuntbehandling, såsom CNS-infektion, kan ge en negativ påverkan på bl a inlärningsförmåga. Dock kan det vara svårt att veta om nedsättningen beror på effekten av den primära blödningen eller på sekundära problem av shuntbehandlingen. Tidig tappning av cerebrospinalvätska med punktion av ryggmärgskanalen, eller ventrikeltappning genom direkt punktion eller inlagd ventrikulreservoar har föreslagits som en temporär metod för att ta bort blod och proteiner för att minska risken för permanent hydrocephalus[5].

Tidig respektive avvaktande behandling av hydrocefalus är inte helt entydigt definierat, men i den sparsamma litteratur som finns innebär tidig behandling i de flesta fall att man påbörjar en aktiv åtgärd då vidden på sidoventriklarna överstiger den normala för 97% av barn (97:e percentilen) vid en viss gestationsålder⁵ och avvaktande behandling är när man väntar tills ventrikulvidden överstiger 97:e percentilen+4 mm [1].

Två större internationella randomiserade studier pågår för närvarande för att undersöka frågeställning om avvaktande eller tidig kirurgisk behandling. En europeisk multicenterstudie (ELVIS, ISRCTN43171322) som för närvarande rekryterat 70 av de planerade 125 barn ska inkluderas. Primära utfallsmått i studien är shuntinläggning och mortalitet och sekundära utfallsmått inkluderar CSF-infektion, sekundär blödning och funktionsnivå vid två års ålder. En amerikansk singelcenterstudie (LETAP, NCT00875758) planerar att rekrytera 50 barn.

⁵Gestationsålder, term för kvinnans graviditetstid när det är fostrets ålder som avses

Avgränsningar

Upplysningstjänsten har begränsat sökningen till studier som utvärderar avvaktande och tidig kirurgisk behandling av neonatala barn med hydrocephalus. Sökning har skett i Embase/Medline, Cochrane och flertalet HTA-databaser.

Resultat

Upplysningstjänstens litteratursökning genererade totalt 306 träffar och 24 av dessa lästes i fulltext. Två publikationer ingår i svaret.

Whitelaw (Tabell 1) [5] publicerade 2009 en Cochraneöversikt som utvärderar om upprepad tappning av cerebrospinalvätskan via lumbalpunktion eller ventrikeltappning kan reducera risken för permanent shuntberoende, utvecklingsneurologiska funktionshinder eller död hos nyfödda som riskerar eller har utvecklat hydrocefalus på grund av blödningar i hjärnans hålrum. Cochranerapporten är en sammanställning av fyra studier som har publicerats i totalt fem vetenskapliga artiklar mellan åren 1980 och 1990. Alla ingående studier var randomiserade eller kvasirandomiserade där upprepad tappning jämförts med behandling utan tappning. Tre av dessa studier var blindade och i en studie fick varannan försöksperson behandling och varannan fick tillhöra kontrollgruppen. Två studier utvärderade effekter av upprepad lumbalpunktion och två av studierna utvärderade upprepad ventrikeltappning. Totalt ingick 144 barn i interventionsgruppen och 136 barn i kontrollgruppen.

Bassan och medförfattare (Tabell 1) [7] publicerade 2012 en retrospektiv jämförande studie av prematurfödda barn, tio som fick tidig (de första 25 dagarna) och 22 som fick sen behandling (efter 25 dagar) med externt ventrikeldränage vid progredierande hydrocefalus, dvs då hydrocefalus fortsatte att utvecklas trots upprepad tappning, eller när det inte gick att tappa ut någon vätska. Studien exkluderade barn med misstänkta missbildningar i hjärnan, medfödda missbildningar på grund av genetiska syndrom, ämnesomsättningsjukdomar, kromosomförändringar eller infektion i centrala nervsystemet under de första sex dagarna i livet. Studien använde Battelle Developmental Inventory II [8] för att utvärdera rörelseförmåga, inlärningsförmåga, kommunikationsförmåga, social förmåga och anpassningsförmåga vid i median 73 månaders ålder (omfång 29–100).

Det är en viktig begränsning i studien att man i efterskott delat in patienterna i tidig och sen behandling. Författarna ifrågasätter själva de ursprungliga skälen för indelning i tidig eller sen behandling. Initialt valdes dag 25 på grund av att de fick bäst känslighet inom området med utgångspunkt från Battelle-testet. Denna studie antyder att tidig behandling med externt ventrikeldränage är associerat med mindre förekomst av kognitiv, kommunikation och sociala handikapp jämfört med sen behandling av spädbarn. Värt att notera är att alla patienter i denna studie blev shuntberoende. Eftersom studien är en retrospektiv studie med få patienter måste resultatet tolkas med stor försiktighet och författarna själva efterlyser en randomiserad prospektiv studie för att kunna konfirmera resultatet.

Tabell 1. Identifierade artiklar

Författare (År) Land [Ref] Inkluderade studier	Population	Utfallsmått	Författarnas slutsatser
Whitelaw (2009) Storbritannien [5] RCT:3 CCT:1	Barn under 3 månader med a) intraventrikulär blödning med risk att utveckla hydrocefalus b) intraventrikulär blödning med progredierande ventrikeldilatation. Barn som utvecklat hydrocefalus av andra orsaker (t ex infektion och tumörer) exkluderades från studien.	ventrikuloperitoneal shunt, dödlighet, multipelt handikapp och dödlighet eller handikapp	“There is no evidence that early tapping of cerebrospinal fluid by lumbar puncture or ventricular tap reduces the risk of shunt dependence disability, multiple disability or death. The use of repeated taps was associated with an increased risk of central nervous system infection. Thus the early use of early tapping cannot be recommended. Removing cerebrospinal fluid should be reserved for cases where there is symptomatic raised intracranial pressure”
Bassan (2012) Israel [7] Retrospektiv studie	Prematurfödda barn med intraventrikulär blödning och progredierande hydrocefalus som behandlades med externt ventrikeldränage antingen: a) tidigt, dvs under de första 25 dagarna, eller; b) sent, från och med 25 dagar och senare	Neurologisk utveckling på lång sikt mätt med Batelle developmental Inventory II	“In this small series, early EVD is associated with lower rates of cognitive, communication and social disabilities than later EVD in infants with PHH without parenchymal injury. A randomized prospective trial is warranted.”

RCT: Randomized controlled trial, dvs randomiserad kontrollerad studie

CCT: Controlled clinical trial, dvs kontrollerad studie

IVH: Intraventricular haemorrhage, dvs intraventrikulär blödning

CSF: Cerebrospinal fluid, dvs cerebrospinalvätska

EVD: External ventricular drainage, dvs externt ventrikeldränage

PHH : Posthemorrhagic hydrocephalus, dvs hydrocefalus orsakad av blödning

Projektgrupp

Detta svar är sammanställt av Göran Bertilsson, Jessica Dagerhamn, Christel Hellberg och Jan Liliemark vid SBU. Svaret är granskat av docent, överläkare, sektionschef Magnus Tisell neurokirurgen vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg och professor, överläkare Lena Hellström-Westas vid Akademiska barnsjukhuset i Uppsala.

Litteratursökning

EMBASE och Medline via embase.com 11 juni 2012		
Neonatal hydrocephalus		
	Search terms	No of hits
Intervention		
1.	'hydrocephalus'/exp/mj OR hydrocephalus:ab,ti OR ventriculomegaly:ab,ti	27,532
Population		
2.	'prematurity'/exp OR 'preterm infant':ab,ti OR 'preterm infants':ab,ti OR neonatal:ab,ti	214,502
3.	2 AND 'ventricular reservoir':ab,ti OR 'subgaleal shunt':ab,ti OR 'subgaleal reservoir':ab,ti OR 'intraventricular hemorrhage':ab,ti OR 'posthemorrhagic hydrocephalus':ab,ti OR 'subcutaneous reservoir':ab,ti OR 'ventriculoperitoneal shunt':ab,ti OR 'ventriculoperitoneal shunting':ab,ti OR 'lumbar punctures':ab,ti OR 'reservoir tapping':ab,ti OR tapping:ab,ti	10,289
Final		
4.	1 AND 3	280

ab,ti: abstract or title

mj: major subject

exp: explosion searches, mapped searches of index terms

Cochrane 11 juni 2012			
Neonatal hydrocephalus			
		Search terms	No of hits
Intervention			
1.		(hydrocephalus):ti,ab,kw	225
Population			
2.		(preterm infant):ti,ab,kw or (prematurity):ti,ab,kw or (preterm infants):ti,ab,kw or (neonatal):ti,ab,kw	8515
Final			
3.		1 AND 2	25 (CDSR 2)

ab,ti: abstract or title

exp: explosion searches, mapped searches of index terms

kw: keywords

CRD 11 juni 2012			
Neonatal hydrocephalus			
		Search terms	No of hits
Intervention			
1.		MeSH DESCRIPTOR Hydrocephalus EXPLODE ALL TREES	21
Population			
2.		(preterm infant) OR (prematurity) OR (preterm infants) OR (neonatal)	1358
Final			
3.		1 AND 2	3

Referenser

1. Levene MI. Measurement of the growth of the lateral ventricles in preterm infants with real-time ultrasound. *Archives of Disease in Childhood* 1981;56:900-904.
2. Riva-Cambrin J, Shannon CN, Holubkov R, Whitehead WE, Kulkarni AV, Drake J, et al. Center effect and other factors influencing temporization and shunting of cerebrospinal fluid in preterm infants with intraventricular hemorrhage: Clinical article. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics* 2012;9:473-481.
3. Shooman D, Portess H, Sparrow O. A review of the current treatment methods for posthaemorrhagic hydrocephalus of infants. *Cerebrospinal Fluid Research* 2009;6.
4. Yu B, Li S, Zhou D, Davis PG. Subcutaneous reservoir drainage versus ventriculoperitoneal shunt for the treatment of posthemorrhagic hydrocephalus in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009.
5. Whitelaw A. Repeated lumbar or ventricular punctures in newborns with intraventricular hemorrhage. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 2009. p 1-14.
6. Robinson S. Neonatal posthemorrhagic hydrocephalus from prematurity: Pathophysiology and current treatment concepts: A review. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics* 2012;9:242-258.
7. Bassan H, Eshel R, Golan I, Kohelet D, Ben Sira L, Mandel D, et al. Timing of external ventricular drainage and neurodevelopmental outcome in preterm infants with posthemorrhagic hydrocephalus. *European Journal of Paediatric Neurology* 2012 May 14. [Epub ahead of print].
8. Newborg J. Battelle developmental inventory. Riverside Publishing 2004: 2an ed.