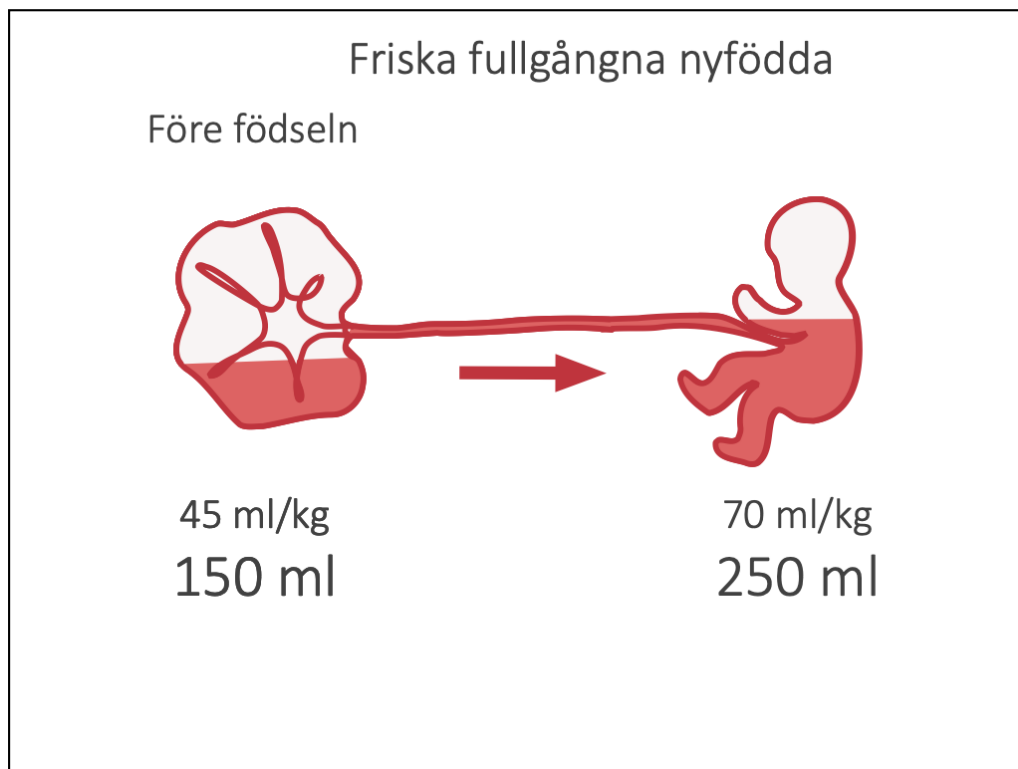




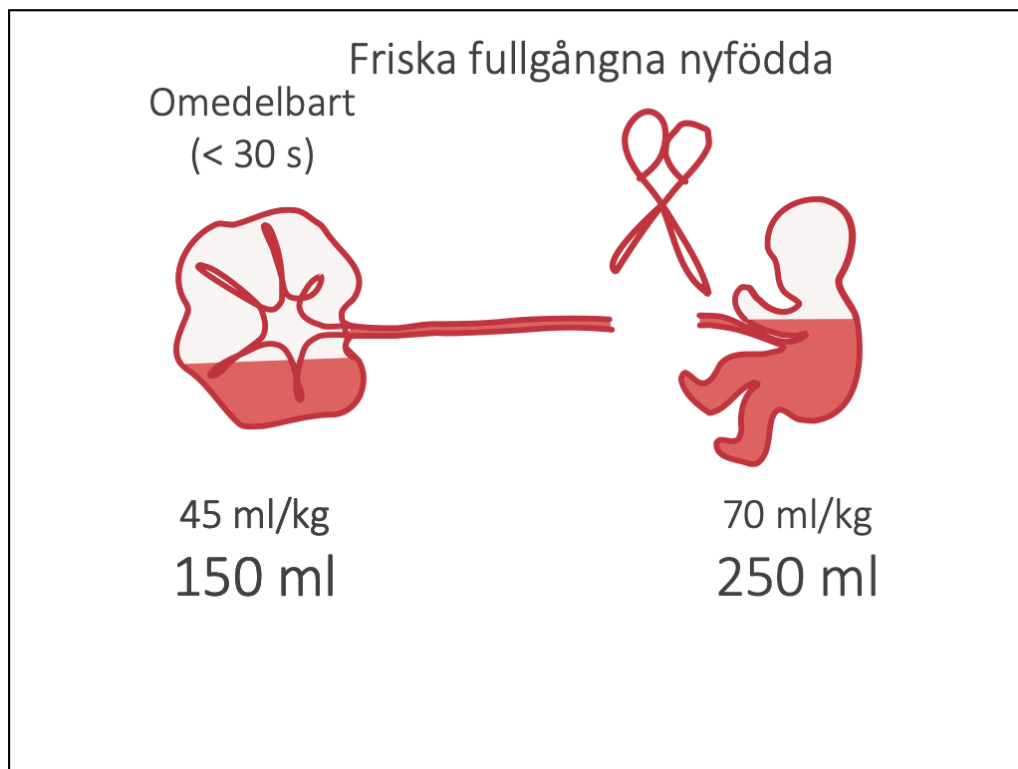
Blodet i moderkakan
- behandlar anemi, främjar utveckling, räddar liv

- Introduktion av SAVE-studien

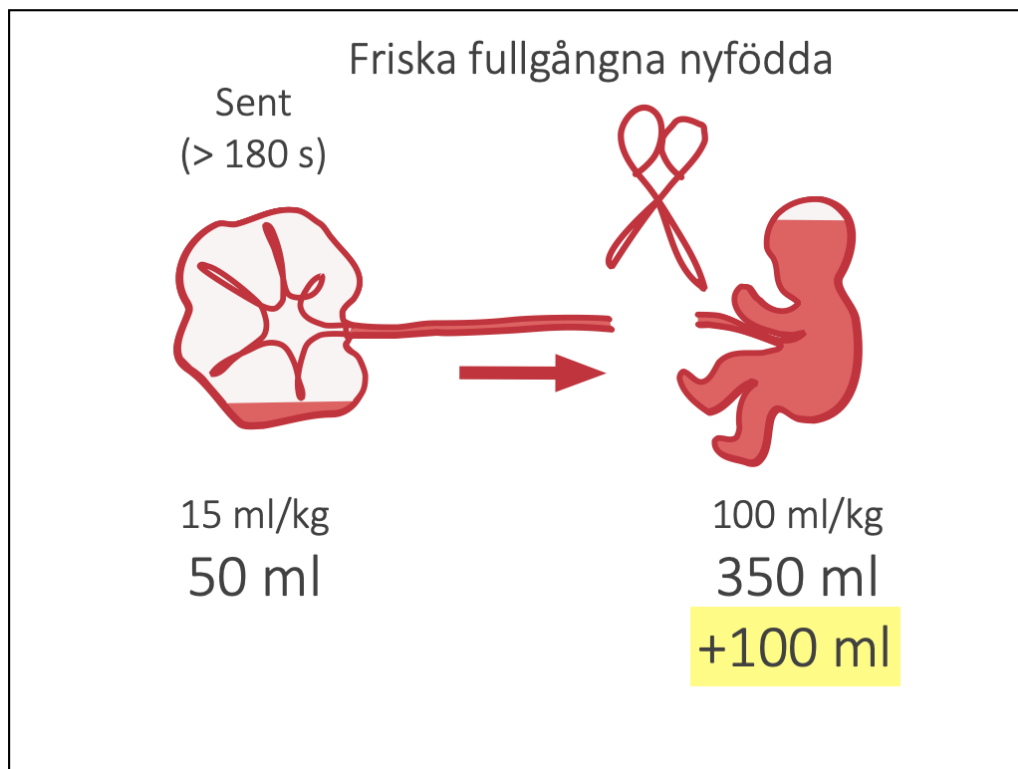




Före födseln befinner sig drygt 1/3 av barnets blod i moderkakan och navelsträngen



Om man klämmer av navelsträngen (avnavlar) före 30 sekunder så kommer blodet vara kvar i moderkaka och navelsträng



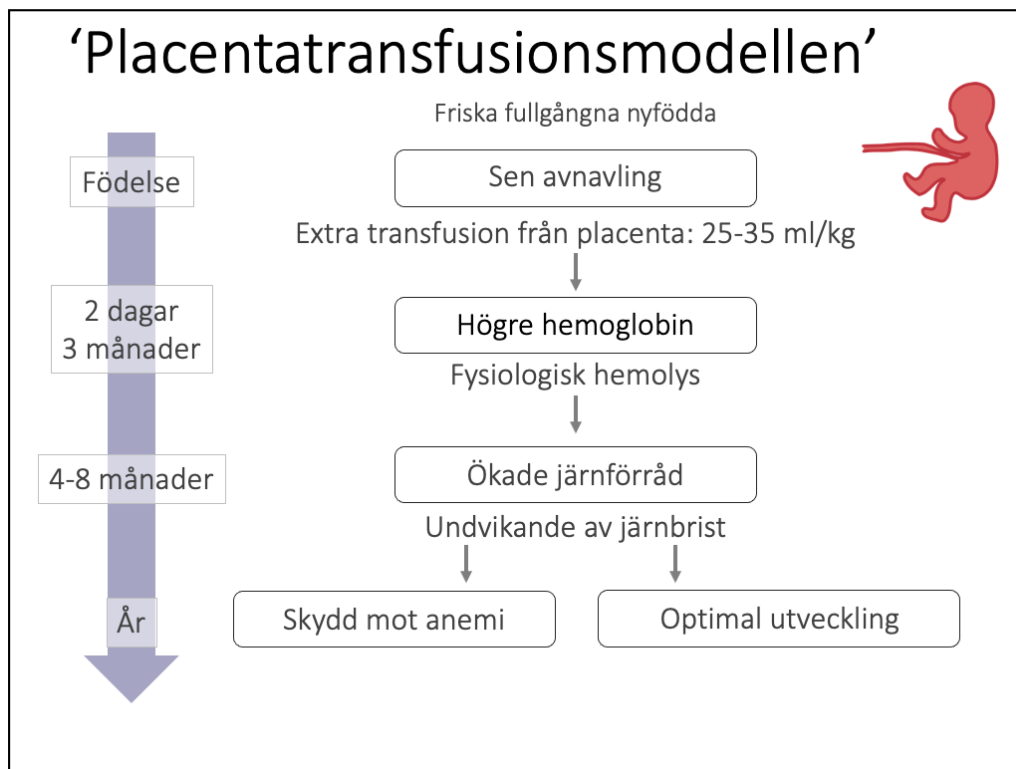
Väntar man cirka tre minuter kommer en stor del av blodet i moderkaka och navelsträng överföras till barnets blodcirkulation, 25-30 ml/kg eller ca 1 dl blod hos ett normalstort fullgånget barn



En deciliter låter ju inte så mycket – kan det ha någon betydelse?



Men översätter man det till en vuxen som väger 70 kg motsvarar det drygt 2 liter blod



När vi undersökte effekterna av sen avnavling på friska fullgångna (i Sverige 2008 och i Nepal 2014) så ställde vi upp en modell vi ville undersöka som vi kallar "placentatransfusionsmodellen". Modellen innebär att den extra blodtransfusionen gör att barnet får ett högre blodvärde, hemoglobin, från en dag efter förlossningen upp till 2-3 månader efteråt.

Kroppen bryter ner det överskott av hemoglobin som barnet har när de föds och vid fyra månaders ålder är det normalt att sjunka i Hb från ca 180 till ca 115. Det hemoglobin som då bryts ner frigör järn-molekyler som kroppen sparar som Ferritin.

Detta järn finns kvar i kroppen och kan vara ett reservförråd för att bilda nytt hemoglobin när så behövs, men också för att användas i hjärnans utveckling och uppbyggandet av musklerna.

Vår studie

	Cord clamping		P value of difference
	Early (n=189)	Delayed (n=193)	
Maternal characteristics			
Age (years)	31.6 (4.2)	30.9 (4.7)	NS
Parity (including study child)	1.76 (0.85)	1.74 (0.73)	NS
Weight at first antenatal visit (kg)	66.6 (12.1)	67.4 (12.0)	NS
Body mass index	23.8 (4.0)	24.2 (3.7)	NS
Haemoglobin at first antenatal visit (g/L)	128 (9)	128 (11)	NS
No (%) with Rh negative blood group	27 (14)	40 (21)	NS
No (%) of vaginal deliveries:			
Non-instrumental	176 (93)	174 (90)	NS
Vacuum extraction	11 (6)	16 (8)	NS
Forceps	1 (0.5)	1 (0.5)	NS
No (%) of caesarean sections	1 (0.5)	2 (1)	NS
Infant characteristics			
Gestational age (weeks)	40.1 (1.1)	40.0 (1.1)	NS
No (%) of males	93 (49)	86 (45)	NS
No (%) with Apgar score 7=10 at 1 minute	181 (96)	188 (97)	NS
Birth weight (g)	3533 (486)	3629 (460)	0.05*
Birth length (cm)	50.8 (1.0)	50.9 (1.0)	NS
Head circumference (cm)	34.7 (1.4)	34.9 (1.4)	NS
Umbilical cord haemoglobin (g/L)	163 (16)	159 (18)	0.01†
Umbilical cord packed cell volume	0.49 (0.04)	0.47 (0.05)	0.01‡

- DCC hade
 - 96 g högre Fv
 - Approx 27 g/kg

I Halland vägde de sent avnavlade (> 3 min) barnen ett hekto mer än de tidigt (< 10 sek) avnavlade barnen. Vilket alltså väl motsvarar den förväntade viktskillnaden om barnet fick ca 100 ml blod extra

Hemoglobin – "slow release" av järn



- 1 dl blod innehåller ca 75 mg –
- **motsvarar 3 månaders behov för 6-12 månaders spädbarn**
- **8 behandlingar med maxdos venofer**

- (höja Hb från ca 80 til 150 g/L)

Den deciliter blod barnet får innehåller en stor mängd järn, motsvarande vad man räknar det behöver i 3 månader

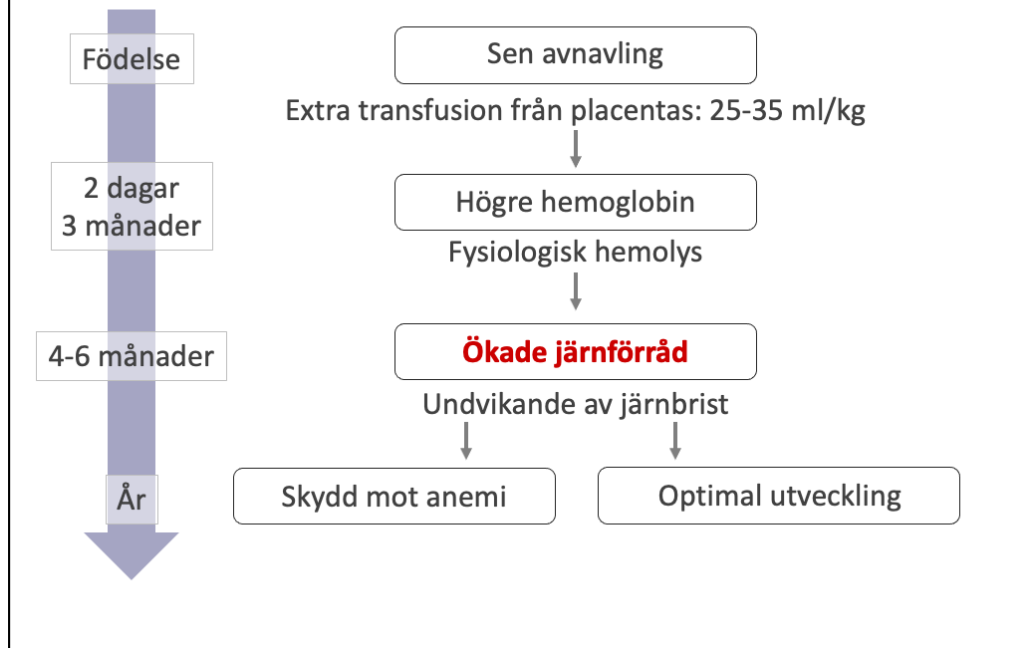
Barnet behöver mycket järn första året

- Hemoglobin
- Muskler
- Hjärna

- Hög tillväxthastighet – behov ca 25 mg/mån

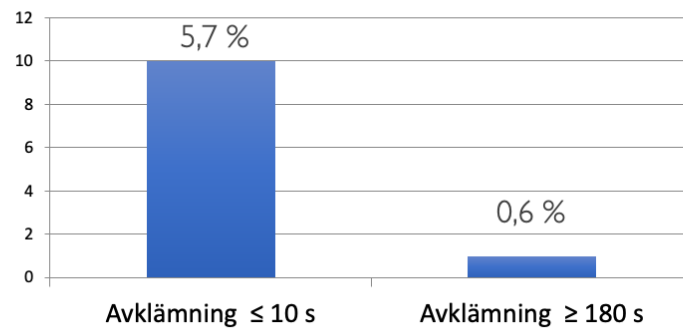
Barnet behöver mycket järn första året, som tidigare nämnts för att bilda nytt blod, men också för att bilda myoglobin i musklerna och inte minst för hjärnans utveckling.

‘Placentatransfusionsmodellen’



I avnavlingsstudien var vår utgångspunkt att undersöka om de sent avnavlade barnen skulle öka sina järnförråd vid 4 månaders ålder

Järnbrist 4 månader i Sverige



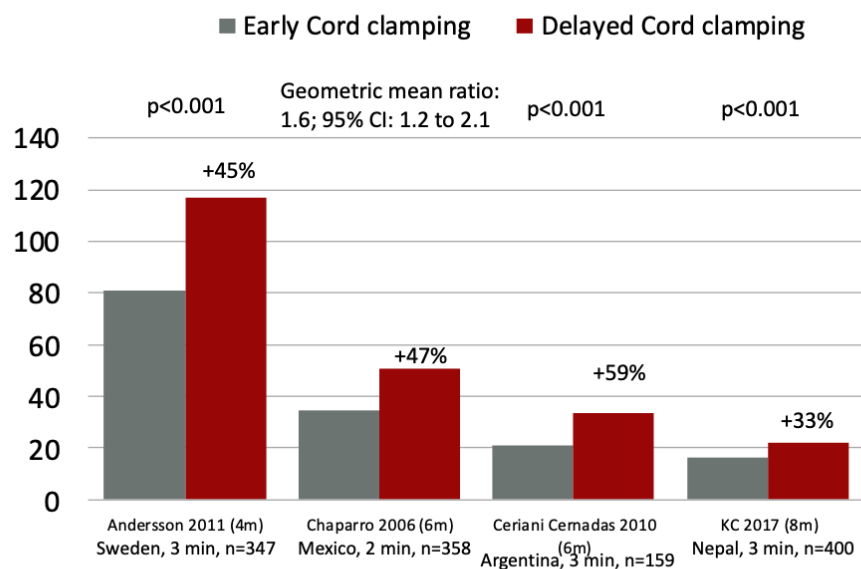
Reduktion av järnbrist med 90%

(95% konfidensintervall 38% till 98%)

Number needed to treat: **20** (17 till 67)

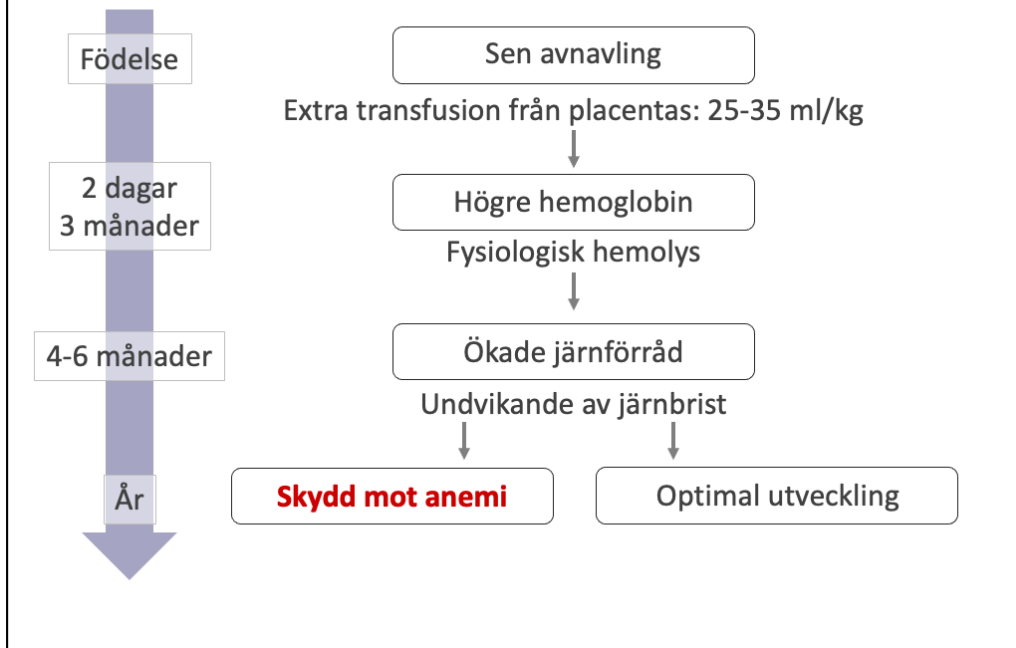
Effekten var uttalad, förekomsten av järnbrist minskade med 90% bland de sent avnamlade barnen i vår studie, jämfört med de tidigt avnamlade.

Sen avnavling och Ferritinnivåer vid 4-8 månader



Flera studier visar liknande resultat, Ferritin ligger ca 50% högre vid 4-6 månaders ålder, och vi kunde visa i Nepal att det finns en tydlig effekt fortsatt vid 8 månaders ålder.

‘Placentatransfusionsmodellen’



Vi fortsatte och undersöka om de ökade järnförråden kunde skydda mot senare uppkommen blodbrist

Sverige: Järnbrist 12 månader

- Ingen skillnad mellan tidigt och sent avnavlade
- De tidigt avnavlade hade "ätit upp" sig
- Ferritin < 12 nu ca 2% jmf med 25 % på 1990-talet

Vi hittade ingen skillnad i varken blod- eller järnbrist i Sverige, ett skäl är att man i slutet av 1990-talet gav rekommendationer om järntillskott i maten till barn mellan 6-12 månaders ålder, vilket hade medfört att järnbrist numera är ovanligt i Sverige.

Studie i Nepal

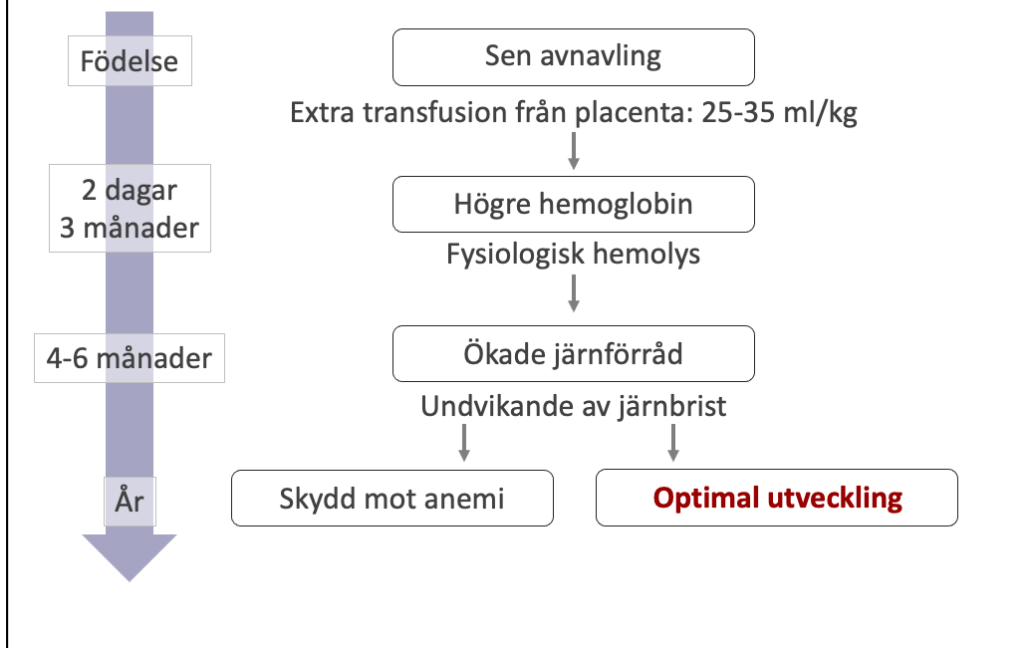
- 540 barn
- ≤ 1 min vs. ≥ 3 min
- **Minskning av järnbrist och järnbristanemi vid 8 månader med ca 45 %**
- **Minskning av anemi med 11 % vid 8 mån och 9 % vid 12 mån**



KC & al, JAMA Ped 2017

Däremot kunde vi visa påtagliga effekter på såväl järn- som blodbrist i Nepal, där järnbristen bland barnen minskade med ca 45 % vid 8 månaders ålder och det var 11 respektive 9% färre barn som hade anemi vid 8 och 12 månaders ålder

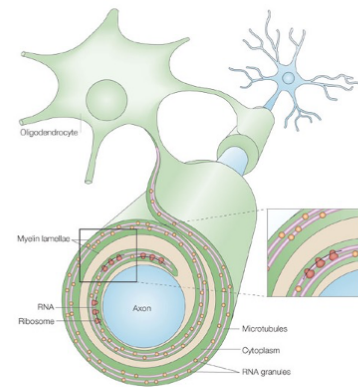
‘Placentatransfusionsmodellen’



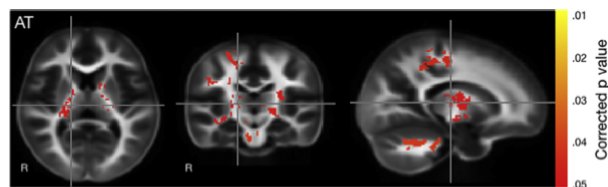
Vi har också undersökt om sen avnavling kan vara en fördel för barnets utveckling

Varför oroa sig för järn och hjärnans utveckling?

- **Myelin =** nervcellernas isoleringsmaterial
 - medierar hastighet och genomförande
 - Kritisk period: GÅ 32 v till 2 år

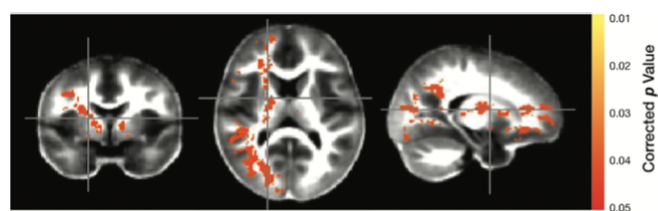


Något som visats i såväl djurförsök som studier på spädbarn är att bildningen av myelin försämras om man lider brist på järn. Myelin är "isoleringen" runt våra nerver, som man kan säga gör att nervsignalerna blir snabbare och starkare.

Effects of Delayed Cord Clamping on 4-Month Ferritin Levels, Brain Myelin Content, and Neurodevelopment: A Randomized Controlled TrialJudith S. Mercer, PhD^{1,2,3}, Debra A. Erickson-Owens, PhD^{1,2}, Sean C. L. Deoni, PhD^{1,2}, Douglas C. Dean, III, PhD¹, Jennifer Collins, BSN¹, Ashley B. Parker, BA¹, Meijia Wang, MPH¹, Sarah Joelson, BA¹, Emily N. Mercer, BA¹, and James F. Padbury, MD^{1,3}**The Effects of Delayed Cord Clamping on 12-Month Brain Myelin Content and Neurodevelopment: A Randomized Controlled Trial**Judith S. Mercer, PhD^{1,2,3}, Debra A. Erickson-Owens, PhD^{1,2}, Sean C. L. Deoni, PhD^{1,2,3}, Douglas C. Dean III, PhD^{1,2,3}, Richard Tucker, BA², Ashley B. Parker, MS², Sarah Joelson, BA⁴, Emily N. Mercer, BA⁴, Jennifer Collins, BSN², James F. Padbury, MD^{2,3}**Ferritin:**At 4 months, infants with DCC had significantly greater ferritin levels (96.4 vs 65.3 ng/dL, $P = .03$)**Myelin:**

4 mån

Figure 3. Group differences in myelin content between infants with DCC vs ICC by actual treatment. Significance is indicated by the color scale on the right with yellow at P value of .01 and red at a P value of .05. These colors represent areas in which myelin is greater in infants who had DCC compared with those who had ICC.



12 mån

Fig. 2 MRI view comparison of brain myelin. Significance is indicated by the color scale on the right with yellow at a p -value of 0.01 and red at p -value of 0.05. The color represents areas in which myelin is greater in infants who had DCC compared with those who had ICC. DCC, delayed cord clamping; ICC, immediate cord clamping; MRI, magnetic resonance imaging.

Två mycket viktiga studier, som genomförts av bammorskan och professorn Judy Mercer och hennes kollega Debra Ericksen-Owens har visat förbättrad myelinisering i friska, fullgångna barns hjärnor vid såväl 4 som 12 månaders ålder.

4-års uppföljning

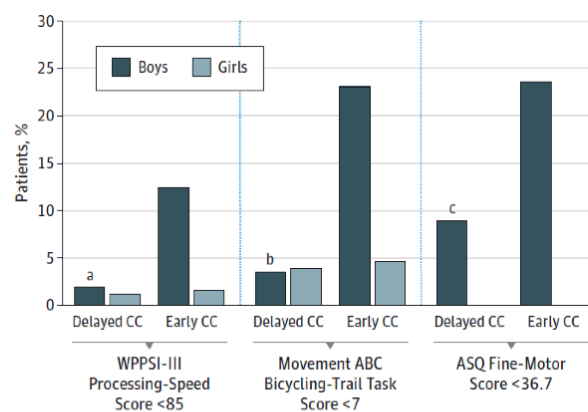


I Sverige gjorde vi en noggrann uppföljning av barnen vid 4 års ålder. En psykolog testade barnens utveckling med instrumenten Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI), 3:e upplagan och The Movement Assessment Battery for Children- 2:a upplagan (MABC-2),

Föräldrarna fick besvara de två frågeformulären The Ages & Stages Questionnaires (ASQ) 3:e upplagan och The Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ)

”Processing speed” och finmotorik

Figure 2. Proportion of Children With a Neurodevelopmental Score Below the Normal Range at 48 Months of Age

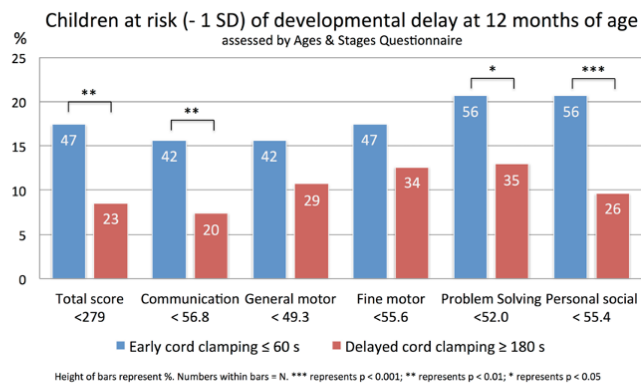


Andersson & al, JAMA Ped 2015

I det mesta hade barnen liknande resultat, men när det kom till moment där finmotoriken var inblandad hade de tidigt avnavlade barnen, och då främst pojkarna, avvikande resultat



Nepal

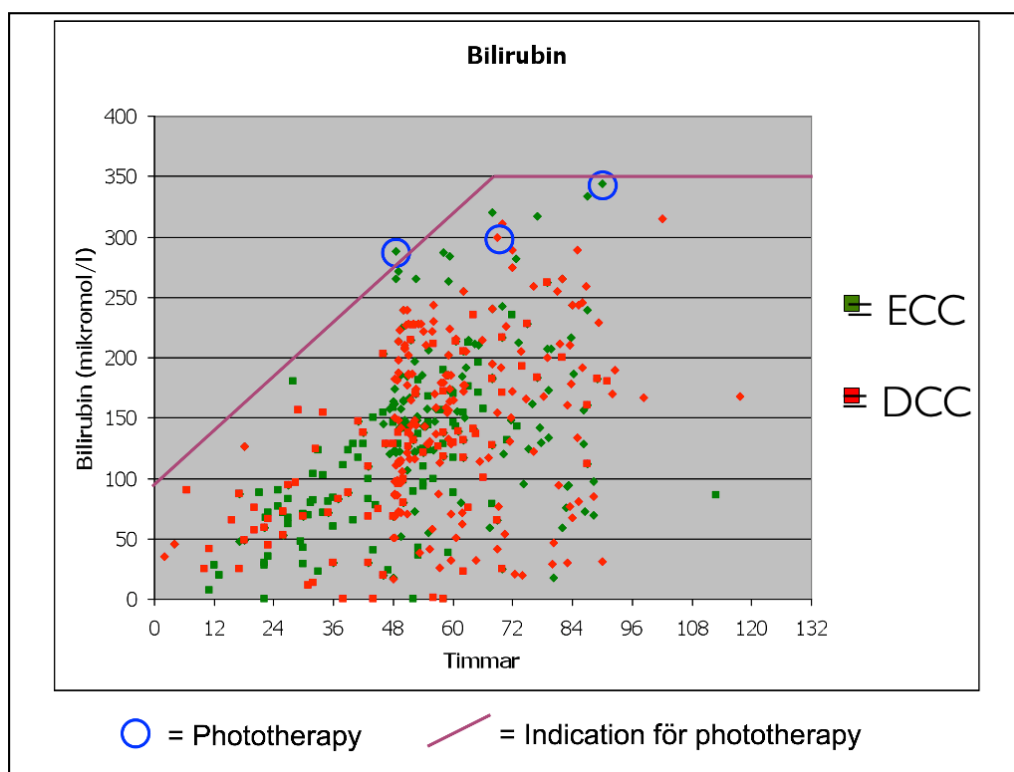


Rana & al, Neonatology 2018

I Nepal såg vi bättre resultat inom flera områden redan vid ett års ålder. Det verkade vara mer beroende av att barnen hade högre blodvärde än att de hade haft bättre jämförråd.

Biverkningar/nackdelar?

Mest kommer det frågor om inte sen avnavling innebär att fler barn får gulsot.



I den svenska avnavlingsstudien fanns det inga tecken på att sen avnavling ökade antalet barn som behövde ljusbehandling.

Återupplivning?



Contents lists available at ScienceDirect

Resuscitation

journal homepage: www.elsevier.com/locate/resuscitation



European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 Section 7. Resuscitation and support of transition of babies at birth



Jonathan Wyllie^{a,*}, Jos Bruinenberg^b, Charles Christoph Roehr^{c,d,e}, Mario Rüdiger^f,
Daniele Trevisanuto^g, Berndt Uriesberger^h

^a Department of Neonatology, The James Cook University Hospital, Middlesbrough, UK

^b Department of Pediatrics, Sint Elisabeth Hospital, Tilburg, The Netherlands

^c Department of Women and Children's Health, Padua University, Azienda Ospedaliera di Padova, Padua, Italy

^d Department of Neonatology, Charité Universitätsmedizin, Berlin, Berlin, Germany

^e Newborn Services, John Radcliffe Hospital, Oxford University Hospitals, Oxford, UK

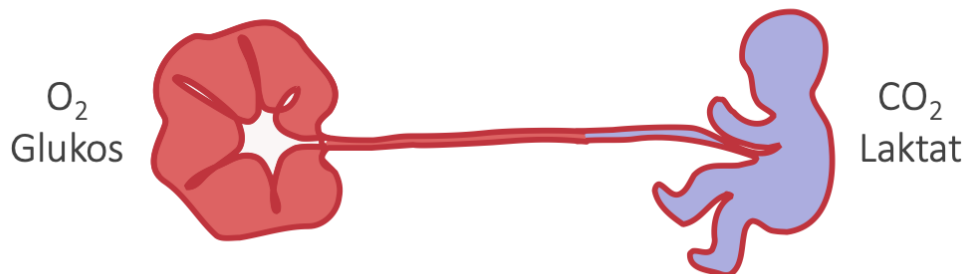
^f Department of Neonatology, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, TU Dresden, Germany

^g Division of Neonatology, Medical University Graz, Graz, Austria

“For uncompromised babies, a delay in cord clamping of at least 1min from the complete delivery of the infant, is now recommended for term and preterm babies. As yet there is insufficient evidence to recommend an appropriate time for clamping the cord in babies who require resuscitation at birth.”

Vad gäller när man ska klämma av navelsträngen vid omhändertagandet av nyfödda som är i beov av neonatal HLR, eller återupplivning, är forskningen inte tillräcklig för att man ska kunna rekommendera en särskilt tidpunkt

Asfyxi = pulslöshet (grekiska)
Syrebrist i samband med förlossningen



Störning i cirkulationen mellan moderkaka och foster:

Hypoxi/anoxi ➤ ökning av koldioxid/kolsyra

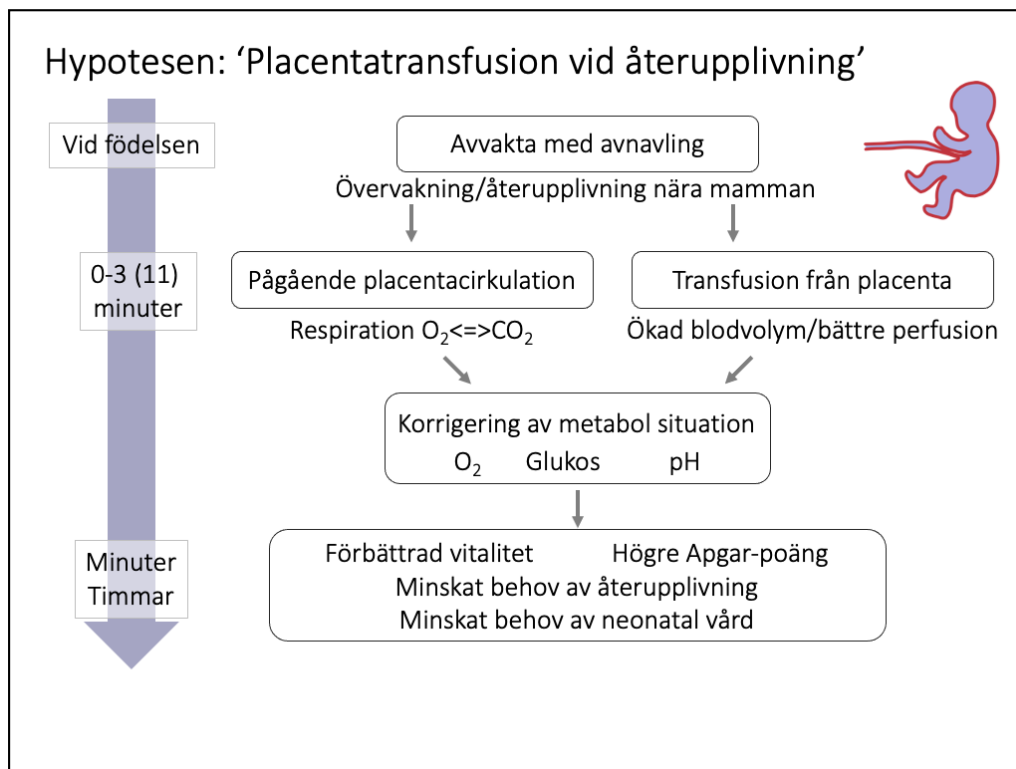
Anaerob glykolys ➤ ökning av laktat

Ineffektivt energiutnyttjande ➤ hypoglykemi

pH sjunker

Cellskada – inflammation - celldöd

Vid asfyxi ansamlas koldioxid och mjölksyra i barnet, och om syrebrist fortsätter kan kroppens celler ta skada



Hypotesen som SAVE-studien utgår från är att man genom att ge neonatal HLR med intakt navelsträng ska kunna hjälpa det nyfödda barnet att återhämta sig snabbare, dels genom att använda sig av en kvarvarande cirkulation mellan barn och moderkaka, dels att barn kan tillgodogöra sig den transfusion av dess egna blod som det får minuterna efter födelsen.

Pilotstudie i Nepal
Inkluderade = 1560
Randomisering före födelsen



Sent avnavlade
total= 780

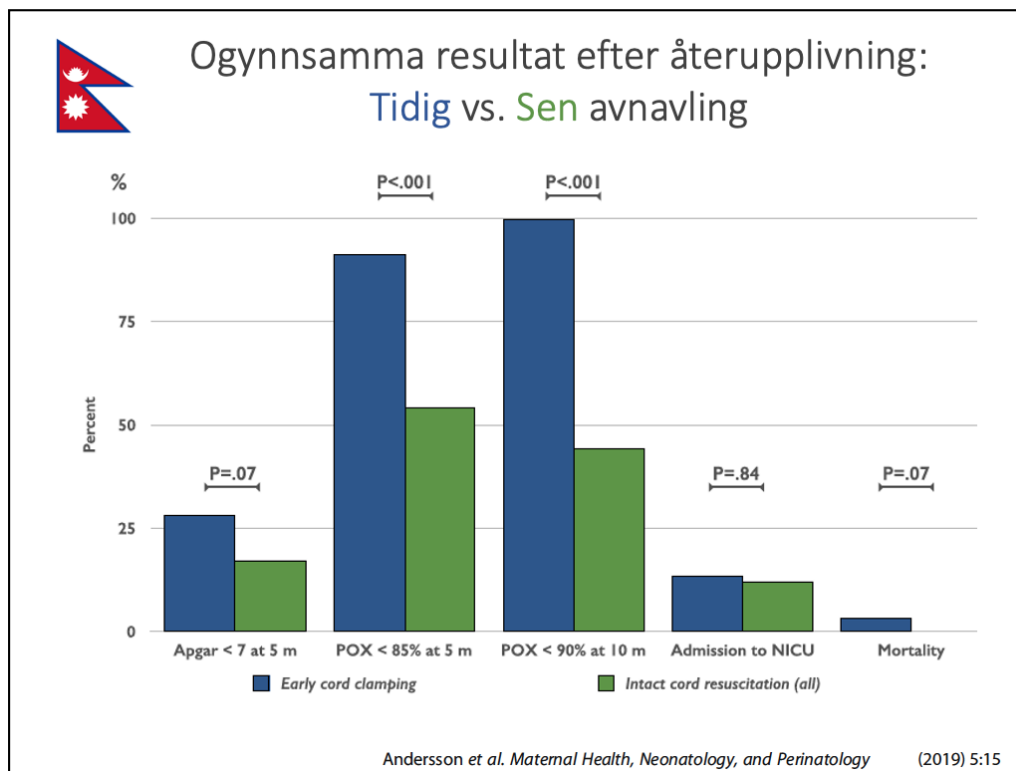
Tidigt avnavlade
total = 780

Barn som behövde återupplivning
total= 231

Sena total= 134

Tidigt total= 97

Vi har genomfört en pilot-studie i Nepal. Vi lottade 1560 gravida till om deras barn skulle få återupplivning med intakt navelsträng eller återupplivas enligt rutinerna på sjukhuset. Totalt 231 barn behövde någon typ av åtgärd för att komma igång och andas.



Studien visade förbättrad syresättning och förbättrad Apgar-poäng både vid 5 och 10 minuters ålder



SAVE-studien

Sen **A**vnaving vid behov av **V**entilation
Sustained cord circulation **A**nd **V**entilation

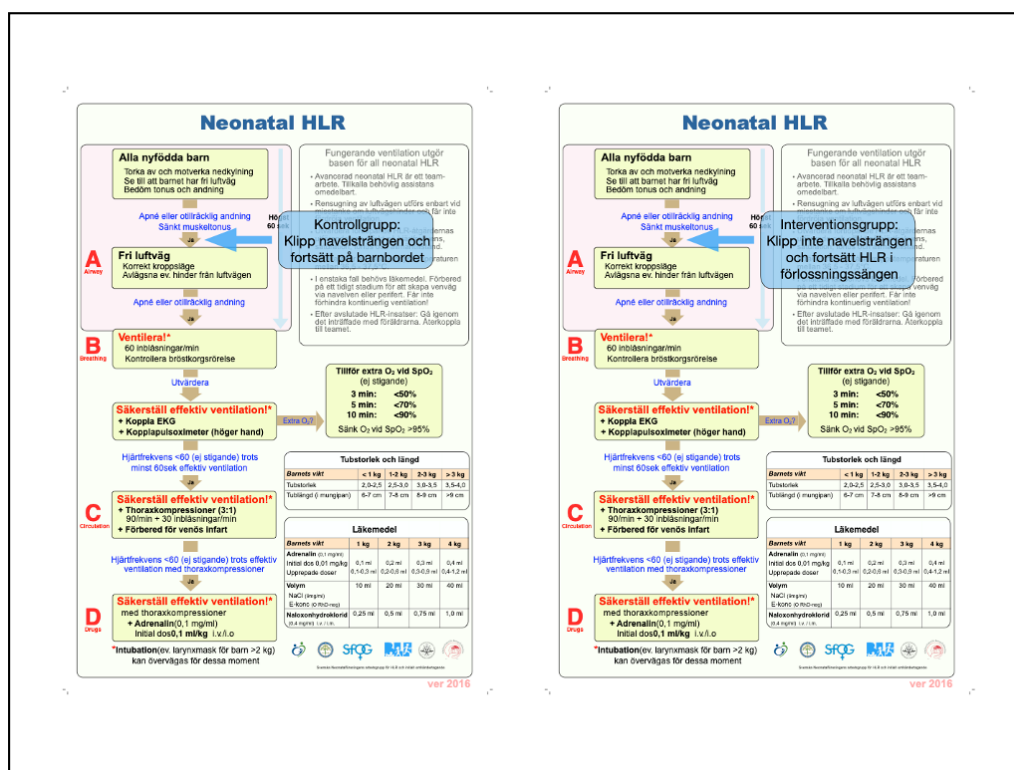
Tyvärr var bortfallet stort, och det fanns enbart enklare möjligheter att följa upp barnen i studien, varför vi nu vill genomföra en multicenter-studie i Sverige: SAVE-studien

SAVE

- Jämföra vad som sker om vi väntar att klippa navelsträngen (3min) hos barn som behöver återupplivning, mot idag där vi klipper navelsträngen direkt.
- Vilka blir effekterna?
- För barnet, kort-/långsiktiga



Vi vill jämföra vad som sker om vi väntar att klippa navelsträngen (3min) hos barn som behöver återupplivning, mot idag där vi klipper navelsträngen direkt



Jämfört med det "vanliga" Neonatal HLR schemat är enda skillnaden att man inte klipper av navelsträngen och tar barnet till ett bambord för återupplivning, utan istället utför denna i mammas säng

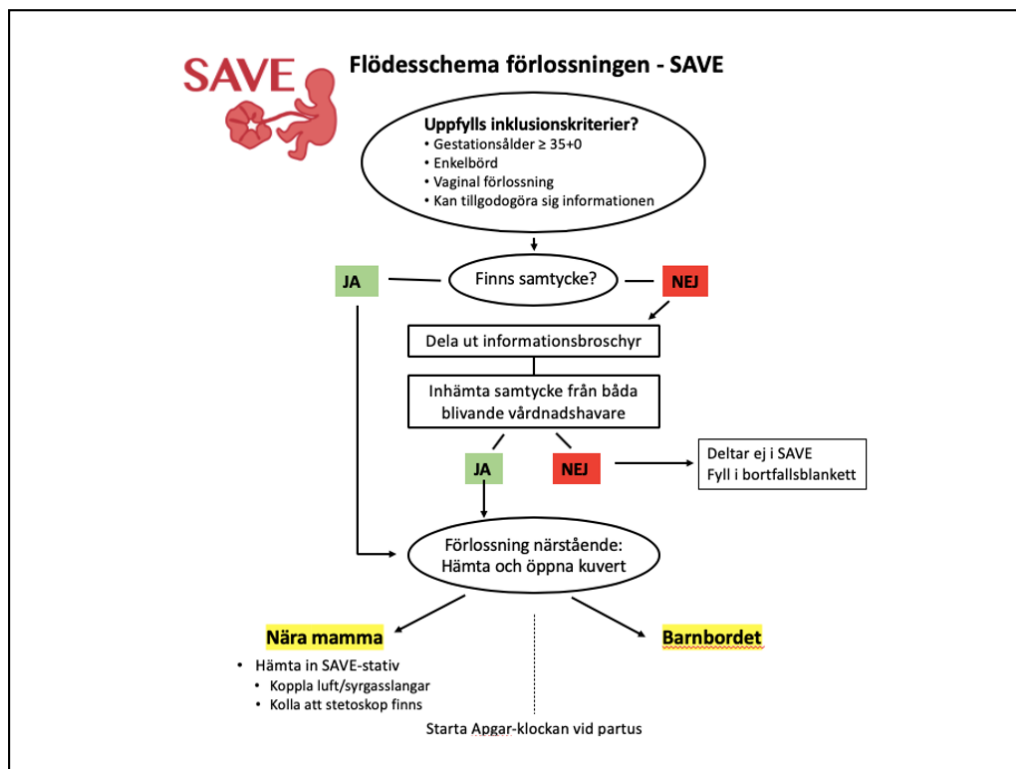
Urval

- Inklusionskriterier:

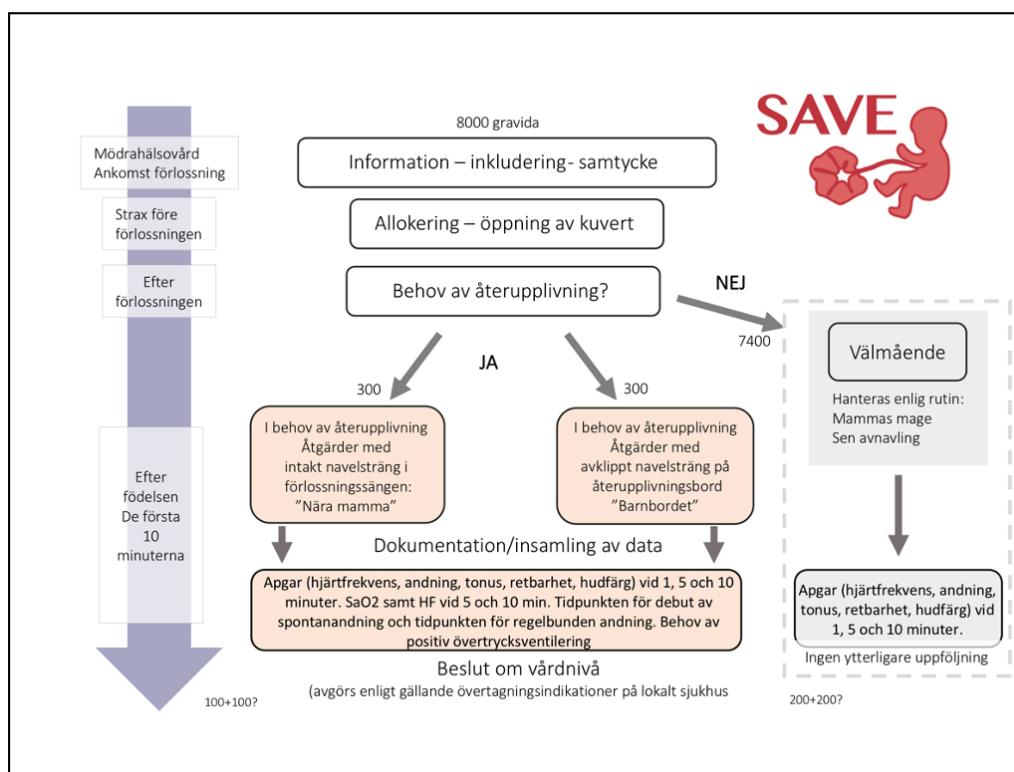
- Fullgången graviditet ($\geq 35+0$ graviditetsveckor)
- Enkelbörd
- Kvinnan/paret kan tillgodogöra sig information om studien
- Undertecknat informerat samtycke

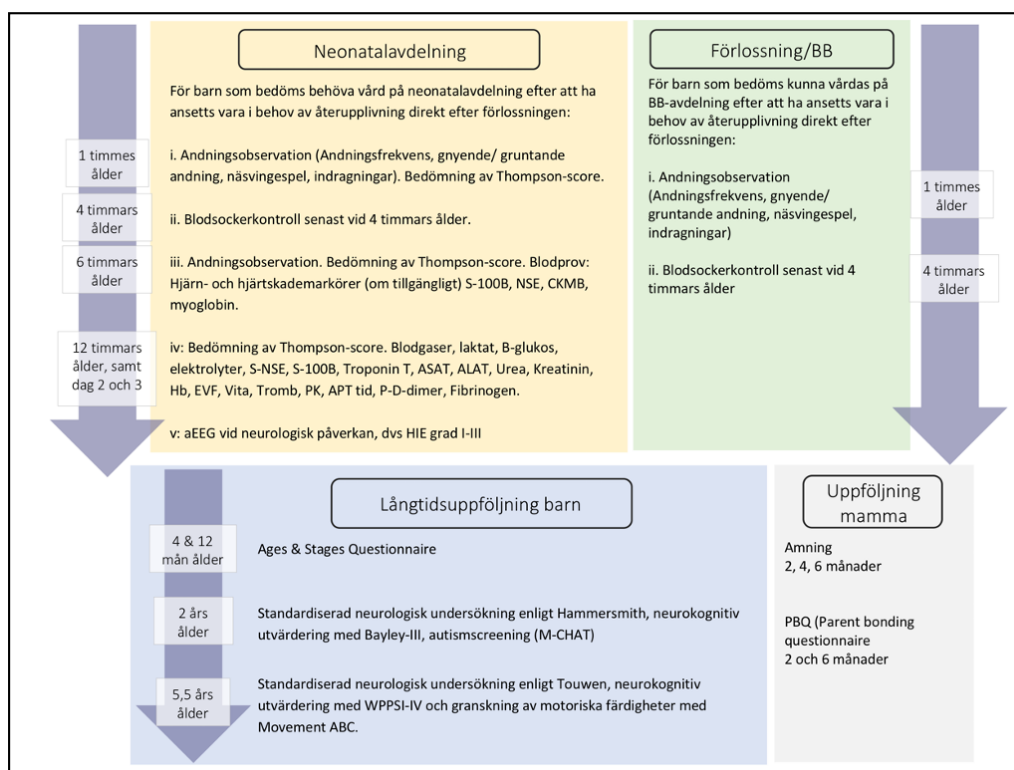
- Exklusionskriterier:

- Kongenital missbildning som försvårar återupplivningen (som svår missbildning av mun, svalg, andningsorgan) eller som gör att barnet inte kan återupplivas pga inre strukturella missbildningar (såsom svårare hjärtfel, diafragmabråck etc)
- Att barnet efter inklusion och öppnande av studiekuvert föds med planerat eller akut kejsarsnitt
- Avlossning av placenta och/eller skada på navelsträng under förlossning



Så här ser flödesschemat ut i Malmö. Detta kan behöva anpassas efter lokala rutiner och förhållanden.





Outcome?

- Apgar < 9 vid 5 minuter
- Beror på svårighetsgraden av asfyxi
- Hypotesen är att
 - färre behöver ventileras
 - Färre behöver NICU-vård
 - Färre får HIE av de olika graderna
 - Bättre aEEG, EEG, hjärnskademarkörer (S-100 etc), kortare vårdtid, neurologisk undersökning före hemgång
 - Mortalitet
 - Morbiditet (inklusive neurodevelopment at 12-18-24 months)
 - Baileys
 - General movements, ASQ etc etc

Vi följer upp ett stort antal saker i studien.

Inne på rummet



Inne på rummet

- Neopuff
 - Sug
 - Gasblandare
 - Apgar-klocka
 - Saturationsmätare
-
- Inne på rummet när barnet är med i studien och lottat till Neo-HLR med intakt navelsträng



Svåra frågor

- Hur/när inkludera
- Hur randomisera
- Hur få samtycke

- Utrustning

Forskningsteam

2-3 barnmorskor + chef

1-2 undersköterska

Obstetriker

Admin resurs

1-2 barnssk gärna CEPS

Barnläk/ST-läk

Varje ort som deltar formerar ett forskningsteam som planerar och genomför studien på respektive forskningsort

Utbildning

- Övningstillfälle där man framför allt kan träna på att förbereda inför återupplivning "nära mamma" genom att göra iordning utrustning, testa var alla ska stå, göra "långbädd" som så behövs etc.
- "Alla" på förlossningen i 1:a hand
 - De är redan på plats
- Neonatal/barn i 2:a hand
 - Om de finns på plats
 - T.ex instrumentella förlossningar
 - Akuta kejsarsnitt



- Malmö Startade 30 sept 2019
 - 670 inkluderade
 - Startar på nytt 3/10

Hösten 2020 (15-20 000 förlossn)

- Halmstad
- Ystad

Tidigt 2021

- Lund
- SÖS
- NÄL
- Falun

Ev våren 2021

- Helsingborg

- Slut före 2021 års utgång

TACK!

