

Titelblad

Medfødt diafragmahernie = Congenital hernia diaphragmatica (CDH)

Forfattere:

Arbejdsgruppens medlemmer anføres alfabetisk efter efternavn.

Navn:	Stilling:	Arbejdssted:
Geske Bak	Overlæge	OUH Gyn-obs afd D
Christina Fagerberg	Overlæge	OUH Klinisk Genetisk Afd
Søren Jepsen	Overlæge	OUH Børneintensiv
Ulrik Lausten-Thomsen	Overlæge, PhD	RH Neonatal afd
Ulla Lei Larsen	Overlæge	OUH Børneintensiv afd
Sven Mortensen	Overlæge	OUH Neonatal afd H
Susanne Poulsen	Overlæge	RH Neonatal afd
Maja Rask	Afdelingslæge	OUH Gyn-obs afd D
Lars Rasmussen	Overlæge	OUH Børnekirurgisk afd A
Lene Sperling	Overlæge, PhD	OUH Gyn-obs afd D
Kirsten Søgaard	Overlæge	RH Gyn-obs afd
Jørgen Thorup	Professor overlæge dr.med	RH Kirurgisk afd
Pernille Tørring	Afdelingslæge, PhD	OUH Klinisk Genetisk Afd
Niels Qvist	Professor overlæge dr.med	OUH Børnekirurgisk afd A

Korrespondance:

Lene Sperling: lene.sperling@rsyd.dk

Status

Første udkast: januar 2019 / januar 2020

Diskuteret af dato: Januar 2020

Korrigeret udkast dato: juni 2021

Guideline: postanatale del er godkendt i Dansk Pædiatrisk Selskab

Dansk anæstesiologiske selskab (DASAIM) Foråret 2021

Endelig guideline dato: 17 juni 2021

Guideline skal revideres seneste dato:

Externt review:

Guideline vil blive gennemgået på plenar-gennemgang på guidelinemødet 15-01-2020

Indholdsfortegnelse

Titelblad	1
Forfattere:	1
Indholdsfortegnelse	3
Forkortelser:	7
Litteratursøgningsmetode:	8
Evidensgradering:	8
Resume af evidens med evidens gradering:	8
PÆNATALT	9
Kliniske anbefalinger og Styrke:	11
POSTNATALT	12
Baggrund:	23
Begrundelse:	23
Afgrensning af emnet:	23
Emneopdelt gennemgang:	24
PICO spørgsmål:	24
Embryologi og patogenese:	25
Incidens:	26
Typer:	26
Præ- og postnatal diagnosticeret CDH:	27
Associerede misdannelser:	27
Resume af evidens:	28
Anbefaling	28
Genetik	29
Resume af evidens:	30
Anbefaling	30
Prognostiske faktorer:	30
O/E LHR observed to expected LHR	31
Højresidige contra Venstresidige hernier	33
MR skanning	33
Lever-herniering:	34
Resume af evidens	34
Anbefaling	34
Obstetriske komplikationer:	35
Antepartum monitorering:	35
IUFD:	35
IUGR:	35

Polyhydramnios:.....	36
Præterm fødsel.....	37
Hydrops fœtalis.....	37
Antenatal corticosteroids	38
Flerfoldsgraviditet	38
Resume af evidens.....	39
Anbefaling.....	39
Forløsning	40
Forløsningsstidspunkt	40
Forløsningsmåde:	41
Forløsningssted.....	42
Resume af evidens:.....	43
Anbefaling:.....	43
Tracheal Occlusion (FETO):	44
Prænatal behandling af CDH, Percutaneous Fetoscopic Endoluminal Tracheal Occlusion (FETO).....	44
TotalTrial.....	44
Procedure:	45
Risiko og gevinst:	46
Resume af evidens:.....	46
Anbefaling.....	46
Operativ behandling	47
Resume af evidens:.....	49
Anbefaling:.....	49
Prognosen for børn født med CDH (medfødt diafragmahernie)	49
Pulmonal Hypertension (PH):	50
Gastro-intestinale problemer:.....	50
Reflux:.....	51
Spise- og trivselsproblemer:	51
Recidiv:	51
Lungeproblemer:	52
Iltbehov efter udskrivelsen:.....	52
Recidiverende luftvejsinfektioner:	52
Lungefunktion:.....	52
Neurologiske følger:	53

Høretab og forsinket sproglig udvikling:	53
Forsinket udvikling:.....	53
Muskuloskeletale følger:	54
Thorakale deformiteter:	54
Livskvalitet:	55
Opfølgning	55
Forslag til indhold i opfølgningsprogram:.....	55
Appendiks 1.....	57
METODEBESKRIVELSER:.....	57
ULTRALYD:	57
Color Doppler	57
Differentialdiagnoser	57
LHR Lung-head-ratio	57
Lever-herniering	58
Andre indirekte tegn til at bestemme leverens position	59
Appendiks 2-søgeprofiler:	60
Prænatalt	60
Pregnancy complications/Delivery mode.....	60
Medline.....	60
Embase	61
Cochrane.....	62
Prenatal diagnosis	63
Medline.....	63
Embase (1. søgning).....	64
Embase (2. søgning).....	65
Cochrane.....	67
Prognostic factors:.....	68
Medline.....	68
Embase	69
Cochrane.....	69
Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO)	70
Medline.....	70
Embase	71

Cochrane.....	71
Enteral Nutrition.....	72
Medline.....	72
Embase	73
Cochrane.....	74
Mechanical ventilation	74
Medline.....	74
Embase	76
Cochrane.....	77
Prostaglandins	78
Medline.....	78
Embase	79
Cochrane.....	80
Sildenafil	81
Medline.....	81
Embase	82
Cochrane.....	83
Appendiks 3: Evidenstabeller.....	85
Resumé af evidens:.....	85
Kliniske rekommandationer:	85
Appendiks 4-Patientinformation 2021 version.....	87
Referenceliste:	90

Forkortelser:

AFI:	Amnion Fluid Index
AGA:	Appropriate for Gestational Age
ASD:	Atrie Septum Defect
CDHSG:	CDH study group
CAPS-net:	The Canadian Pediatric Surgery Network
CDH:	Congenital Diafragmatic hernia
CMV:	Conventional mechanical ventilation
DORV:	Double Outlet Right Ventricle
ECMO:	Extracorporeal Membrane Oxygenation
EKKO:	Ekkokardiografi
ELSO:	Extracorporeal Life Support Organization
FGR:	Fetal Growth Retardation = IUGR
FETO:	Percutaneous Fetoscopic Endoluminal Tracheal Occlusion
FP:	Falsk positiv
GA:	Gestationsalder
HFOV:	High-frequency oscillatory ventilation
IUFD:	Intrauterin føtal død
IUGR:	Intrauterine Growth Restriction, intrauterin væksthæmning
iNO:	Inhaled nitric oxide
LHR:	Lung-head ratio, Lung-to-head ratio
LiTR:	Liver-thoracic volume ratio
%-LH	Grad af leverherniering i thorax
MDH	Medfødt Diafragma Hernie
MR:	Magnetisk Resonance Imaging
NPV:	Negativ prædiktiv værdi
O/E LHR:	Observed-to-Expected LHR
PPHN:	Persistent pulmonary hypertension of newborn
PPROM:	preterm prelabour rupture of membranes
PPV:	Positiv prædiktiv værdi
SGA:	Small for Gestational Age
TGA:	Transposition of the Great Arteries
TOF:	Tetralogy of Fallot
TOP:	Termination of Pregnancy
VSD:	Ventrikel Septum Defekt
WES:	Exomsekventering (Whole Exome Sequencing)
WGS:	Genomsekventering (Whole Genome Sequencing)

Litteratursøgningsmetode:

Vi har for den prænatale del samt inden de fleste postnatale områder søgt litteraturen systematisk efter udformning af søgeprotokol med assistance fra videnskabsmedarbejdere på Videncentret OUH.

Litteratursøgning for den prænatale del blev afsluttet dato: 21. september 2017, og er opdateret 4. april 2021. Herudover er anvendt kædesøgning.

Litteratursøgning for den postnatale del blev afsluttet dato: 14. november 2017 og er herefter opdateret med søgninger via specifikke søgetermer og kædesøgninger.

Databaser der er søgt i: Pubmed, Embase, Cochrane og Up-To-Date.

Søgetermer: se søgeprotokol (Appendiks 2)

Tidsperiode: 1946-2021 (med vægt på 1992-2021)

Sprogområde: engelsk, dansk, norsk og svensk

Litteraturen er udvalgt efter oversigtslæsning af abstracts og der er fundet full-text på de udvalgte artikler, der er læst i detaljen og evidensgraderet.

Evidensgradering:

Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence, <http://www.cebm.net> (dansk oversættelse ved SST). [Appendiks 3: Evidenstabeller](#)

Resume af evidens med evidens gradering:

PÆNATALT	Evidensgrad
Den prænatale detektionsraten er år for år steget- specielt i DK hvor alle gravide får tilbudt en prænatal screening. I de seneste studier ligger den på 70 %	II
Op mod 40 % af fostre med CDH har associerede misdannelser , hvoraf hjertemisdannelser er den hyppigste, og da prognosen for et barn født med kompleks CDH er væsentlig forskellig fra børn født med isoleret CDH, er det væsentligt at udelukke associerede misdannelser hos fosteret før prognosen kan tegnes.	III
<p>Diafragmaherneier er genetisk meget heterogent, og viden på området er fortsat begrænset. Viden må forventes at øges i takt med implementering af metoder omfattende genetisk sekventering. Den diagnostiske gevinst er på nuværende tidspunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kromosom mikroarray: 5-18 %, hvoraf ca. 5 % vil kunne erkendes med almindelig kromosomanalyse • Exom/genom sekventering: yderligere 10-20 % <p>Den diagnostiske gevinst er større for de syndromale tilfælde end ved de isolerede tilfælde af CDH, med den nuværende viden formentlig dobbelt så stor..</p>	III
<p>Der foreligger ikke enkeltstående målemetoder og ej heller metoder som i kombination kan estimere en sikker mortalitetsrisiko.</p> <p>De mest anvendte målemetoder til vurdering af perinatal overlevelse er</p> <ul style="list-style-type: none"> • den ultralydsestimerede O/E LHR i kombination med • føtal MR-skanning, hvor graden af leverherniering bl. a vurderes. <p>Mange undersøgelser har vist en overall sensitivitet og specificitet for O/E LHR omkring 70%, men ved at anvende en kategorisering fra mild til ekstrem alvorlig, så er sensitivitet og specificitet betydelig højere og dermed også den PPV og den NPV. Ved disse to kategorier kan målet anvendes. som prognoseværktøj.</p>	III
<p>Obstetriske komplikationer</p> <ul style="list-style-type: none"> • Risikoen for IUFD for CDH-børn angives i litteraturen til 2-9 %, men upublicerede danske tal viser ingen IUFD • Et populationsstudie har vist øget risiko for FGR hos CDH-børn med RR på 3,8. Andre studier viser ikke sikkert øget risiko FGR og i upublicerede danske tal var der ingen fødte CDH-børn med SGA/FGR • Der ses polyhydramnios i 30(-50) % af tilfældene. Ikke væsentlig forskel mellem højre- og venstresidige CDH. Polyhydramnios giver ikke øget risiko for præterm fødsel, neonatal og infant død sammenlignet med CDH-graviditeter uden polyhydramnios. Dog sparsom evidens. • Ved højresidig CDH ses oftere hydrops end ved de venstresidige men hos begge er det en relativ sjælden komplikation (3-5%) Morgagni-hernier (højresidige anteriore CDH) kan være forbundet med pericardieexudat • Overlevelsen hos CDH-børn bedres ikke ved gentagne Betamethason doseringer og heller ikke efter GA 34+0 	III-IV

<ul style="list-style-type: none"> • Flerfoldsgraviditeter med CDH føder typisk i tidligere GA end singleton CDH (median GA hhv 34 og 38), hvilket påvirker overlevelsen, men ellers er grupperne sammenlignelige mht overlevelse. • Uafficerede flerfolds-søskende har generelt et godt outcome. 	
<p>Det optimale forløsnings tidspunkt for børn med CDH er ikke fuldt afklaret, men flere studier tyder på GA 37-39 er at foretrække (fremfor 39-41), især for isoleret venstresidigt moderat CDH.</p> <ul style="list-style-type: none"> • CDH-børn født præterm har dårligere prognose. • Der er ikke klar evidens, der taler for en bestemt forløsningsmåde. Der er ikke evidens for at planlagt sectio er en fordel. • Børn med prænatalt diagnosticeret CDH har generelt en sværere tilstand end postnalt diagnosticerede børn • Børn med CDH har bedre overlevelse, hvis de fødes på højt specialiseret center. 	
<p>Fetoscopic Endoluminal Tracheal Occlusion (FETO)</p> <ul style="list-style-type: none"> • FETO øger overlevelsen signifikant ved svær venstresidig CDH med O/E LHR < 25% og højresidig CDH med O/E LHR < 50%. • Risikoen ved FETO for PPROM er 20% og de FETO opererede føder gennemsnitligt 2 uger tidligere end kontroller. 	

Kliniske anbefalinger og Styrke:

PRÆNATALT	Styrke
Gravide der venter barn med CDH henvises til rådgivning, udredning og fødsel på højtspecialiserede centre (RH i Østdanmark og OUH i Vestdanmark).	C
Når diagnosen CDH stilles skal der foretages en grundig misdannelsesskanning inkl fosterhjerteskaning for at udelukke associerede misdannelser før prognosen kan beskrives.	C
<p>En genetisk diagnose kan have betydning i forhold til beslutning om afbrydelse af graviditeten, men også i forhold til forberedelse af fødslen. Man kan ikke prænatalt med sikkerhed skelne mellem isoleret og syndromal CDH, og genetisk udredning bør tilbydes i alle tilfælde med CDH erkendt prænatalt.</p> <p>Følgende genetiske analyser bør tilbydes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kromosom mikroarray. • Omfattende sekventering (exomsekventering (WES) eller genomsekventering (WGS) som trioanalyse. <p>Anvendelse af exom (WES) og helgenom (WGS) sekventering prænatalt indebærer en række forudsætninger, der er en væsentlig kontekst for forståelsen og anvendelsen af anbefalingerne (se DFMS guideline 'Anvendelse af exom-sekventering (WES) og helgenom-sekventering (WGS) i prænatal diagnostik'). Om der skal tilbydes WES/WGS vil derfor i hvert enkelt tilfælde afhænge af flere faktorer, som bør diskuteres på føtalmedicinsk-genetisk MDT.</p> <p>Hvis fostret aborteres på grund af misdannelser, kan den genetiske udredning med fordel vente til efter fostret er aborteret, og invasiv diagnostik er således ikke nødvendig prænatalt. På dette tidspunkt kan analyserne håndteres som rutineanalyser uden det tidspres der er på analyser i pågående graviditeter (Styrke C).</p>	C
<p>Føtalmedicinske kontroller:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MR-skanning kan anvendes til at bekræfte diagnosen og til at afgøre graden af leverherniering. • Ultralydsestimerede O/E LHR anbefales og kan indgå i mortalitetsrådgivningen af forældrene. Ved O/E LHR < 15 og > 46 kan metoden anvendes umiddelbart, men ved O/E LHR mellem 15 og 45 anbefales supplerende MR-skanning. Metoden har dog en mere begrænset anvendelighed for disse mellemkategorier. 	C
Ved fortsat graviditet	

<ul style="list-style-type: none"> • Tilvækst og evt flow samt fostervand tilrådes målt hver 4. uge mhp at opspore FGR, polyhydramnios og forebygge IUFD. • Ved polyhydramnios følges DSOGs guidelines for Polyhydramnios. • Det anbefales at give Betamethason til gravide, der venter barn med CDH, hvis der er udsigt til forløsning før GA 34+0. Ligesom andre gravide. • Der er ikke indikation for at give Betametason efter GA 34+0 til gravide, der venter barn med CDH. • Singleton og Flerfoldsgraviditeter med CDH bør primært følges på et center med tilknyttet højt specialiseret børnekirurgiske center. 	
<p>Gravide der venter med CDH henvises</p> <ul style="list-style-type: none"> • til rådgivning, udredning og fødsel på højt specialiserede centre (RH i Østdanmark og OUH i Vestdanmark). • Planlagt forløsning GA 39 medmindre andet obstetrisk taler for tidligere forløsning. • P.p.med. anbefales som udgangspunkt. Sectio på vanlig obstetrisk indikation. 	C
<p>Ved fortsat graviditet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ved svær venstresidig CDH med O/E LHR < 25 % kan man overveje at tilbyde FETO inden uge 27-30 • Ved højresidig CDH med O/E LHR < 50% kan man overveje at tilbyde FETO i uge 27-30 • Og O/E LHR må derfor gentages på dette tidspunkt 	C

<p>POSTNATALT</p>	
<p>Modtagelse af barn med CDH ved fødslen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Barnet bør modtages af et team med intensiv neonatologisk erfaring. Teamet sammensættes efter lokale forhold. • Barnet modtages direkte på åben kuvøse/Airshield, for at sikre mod afkøling og for at undgå unødigt forflyttelse af barnet. • Husk: Apgar score, Tp, Vægt, Konaktion. • Præ-dukta saturationsmålere og EKG-elektroder påsættes hurtigst muligt. 	D

<ul style="list-style-type: none"> • Præduktal saturation 80-95 % tilstræbes. Præduktal saturation ned til 70 % de første 2 timer accepteres, hvis tilstanden bedres klinisk og organ perfusion vurderes tilstrækkelig. • Naso- eller orogastrisk sonde til svagt sug eller åben pose anlægges hurtigst muligt. • Standard PVK (gerne 2) hurtigst muligt – ved vanskelig adgang anlægges NVK. • Maske-ventilation bør begrænses mest muligt. • CPAP er som udgangspunkt kontraindiceret. • Blid sugning af næse/svælg/øvre luftvej kan være nødvendigt. • Ved forventet god lungefunktion baseret på antenatale scanninger (venstre CDH, leveren nede, O/E LHR > 50), kan intubation undlades hvis barnet kan opnå nævnte mål for præduktal saturation ved spontan respiration uden støtte. Således reduceres risiko for ventilator induceret lungeskade. • Ved behov for respiratorisk støtte intuberes barnet umiddelbart efter fødslen. Intubation foretages af erfarent personale. • Der stiles mod, at det intuberede barn ventileres med PEEP 2-5, PIP 20-25, RF 40-60/min, FiO2 efter behov med henblik på at opnå præ-duktal saturation som beskrevet. • Barnet overflyttes hurtigst muligt til modtageafsnittet til fortsat behandling. 	
<p>Modtagelse på Intensiv/Neonatalafdeling</p> <p><i>Fuld monitorering:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kontinuerlig EKG, præ- og post duktal saturationsmåling. • Temperaturmåling – (hypotermi kan forværre den pulmonale hypertension) • Hvis intuberet barn: Tæt monitorering af CO₂ • Kontinuerlig BT-måling (se evt nedenfor) • Måling af timediureser (KAD ved intuberet barn) • Tæt monitorering af barnets komfort og vurdering af sedationsbehov. 	D

<p><i>Vaskulære adgange:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • PVK anlægges hurtigst muligt med henblik på hurtig opstart af nødvendig behandling • Yderligere vaskulære adgange sikres i det omfang det er klinisk indiceret (udbygges under afsnittet venøse og arterielle adgange nedenfor) <p><i>Parakliniske undersøgelser:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rtg thorax: så snart som praktisk mulig. • Blodprøver: Syrebase status ved indlæggelse og løbende for at tilpasse behandling. Øvrige blodprøver efter indikation og efter vanlige retningslinjer. • Ultralyd af cerebrum: Minimum x 1 inden operation. Kontrol UL efter operation, inden evt. ECMO, dagligt under ECMO-behandlingen og inden udskrivelse • EKKO: Fuld strukturel og funktionel EKKO i første levedøgn – om muligt indenfor de første levetimer. Funktionel vurdering: Dag 3, Dag 7, Inden for 1. post opr døgn, 1 uge post opr og før udskrivelse. Derudover ved behov på klinisk indikation. <p><i>Lejring, komfort og smerte-/sedationsbehandling:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Barnet lejres primært på "herniesiden" og aflastes på ryggen. • Procedurer og tiltag reduceres mest muligt. Undgå unødigt påføring af smerte og stress, som kan forværre tilstanden. • Low-touch"-regime iværksættes, så snart de nødvendige procedurer er udført. • Regelmæssig smerte-/komfortscoring mhp at sikre bedst mulig komfort. • Alle intuberede børn skal have fast analgetika (Fentanyl eller morfin). • Rutinemæssig brug af dyb sedation og relaksation anbefales ikke. 	
<p>Behandlingsmål:</p> <p><i>Komfort, smerte-/sedationsbehandling:</i></p> <p>Der sikres passende komfort og smertelindring for at undgå stress og/eller smerte-udløst forværring af tilstanden.</p> <p>Barnet lejres primært på "herniesiden" og aflastes på ryggen</p> <p><i>Saturation:</i></p> <p>Præduktal saturation mellem 85-95 %. Præduktal saturation ned til 70 % de første 2 timer kan accepteres, hvis organperfusionen og ventilationen vurderes tilstrækkelig. For at</p>	D

<p>undgå hyperoxi, reduceres ilttilskud gradvist, hvis den præduktale saturation ligger over 95 %.</p> <p>Postduktal saturation > 70% ved i øvrigt stabile forhold, dvs: Barnet har ikke tachycardi, TD >1 mL/kg/t, pH >7.20, PaCO₂ mellem 6,9 - 9,3 kPa, laktat <3.</p> <p><i>Blodtryk:</i></p> <p>Normalt blodtryk for alderen. Ikke indikation for at behandle moderat hypotension, hvis organperfusionen vurderes tilstrækkelig: dvs. ikke tachycard, TD >1 mL/kg/t, pH >7.20, laktat <3, præ-duktal saturation >85 %. Der er ikke indikation for at øge BT til supranormalt niveau, så længe præduktal saturation er > 85 %.</p> <p><i>Timediurese:</i></p> <p>TD >1 ml/kg/t. Ved lav TD, tilstræbes optimering af hæmodynamikken før opstart af diuretika.</p> <p><i>Vægt/hydreringsgrad:</i></p> <p>Normovolæmi. Der tilstræbes fysiologisk vægttab postnatalt over de først 2-3 dg.</p> <p><i>Temperatur:</i></p> <p>Normotermi sikres, idet hypotermi kan udløse/forværre den pulmonale hypertension.</p>	
<p>Hæmodynamik:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Optimering af cirkulationen er nødvendig med henblik på at sikre sufficient organ perfusion vurderet ud fra puls, BT, laktat, urinproduktion (timediurese - TD) og kapillærrespons (KRT). • Tilgangen er primært at behandle den pulmonale hypertension og forebygge hypertensive kriser. • EKKO er et vigtigt redskab i monitorering af PH og behandlingsrespons. • Tilstrækkelig intravaskulært volumen sikres. Restriktiv tilgang til basal væskebehandling de første dage, da væske-overload øger belastningen af højre ventrikel. 	

<ul style="list-style-type: none"> • Hvis systemisk hypotension og nedsat organperfusion ikke afhjælpes af forsigtig behandling med væske bolus kan vasoaktive stoffer benyttes (inotropika og vasokontraherende stoffer). • Ved tegn på dårlig ventrikelfunktion med påvirket kredsløb/nedsat cardiac output understøttes hjertets pumpefunktion (Milrinon anbefales). • På indikation, og forudgået af en ekkocardiografisk vurdering, kan pulmonal vasodilaterende behandling tillægges. iNO er traditionelt førstevalg ved behandling af pulmonal hypertension hos nyfødte (aftrappes ved manglende effekt). • Ved livstruende pulmonal hypertension med tegn til højresidigt svigt, sikres aflastning af højre ventrikel evt. ved genåbning/opretholdelse af ductus arteriosus (ex. prostglandin). • Hydrocortison kan overvejes i den tidlige fase ved manglende behandlingsrespons (behandlings -refraktær shock). • Ved forværring trods optimal behandling efter ovenstående principper bør det behandlende specialist-team tage stilling til om patienten er kandidat til ECMO-behandling (Ekstracorporeal membrane oxygenation). 	
<p>Venøse og arterielle adgange:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PVK (perifert vene kateter) bør anlægges hurtigst muligt efter fødslen med henblik på administration af medicin og væske. • Vaskulær adgang bør anlægges af det mest erfarne personale for at sikre mindst mulig stress/agitation ved procedurene. • NVK (navle-vene kateter), oftest 4fr, 2-lumen, kan anlægges hurtigt og er førstevalg ved akut påvirkede børn. Ultralyd kan med fordel bruges til at bedømme placeringen af NVK. En lav placering kan accepteres, indtil CVK kan anlægges. • Invasiv måling af BT anbefales til alle intuberede patienter. NAK (navle-arterie kateter) eller PAK (perifer arterie kateter) anvendes. 	D

<ul style="list-style-type: none"> • NAK (3.5fr, 1-lumen) kan bruges til invasiv BT-måling og blodprøvetagning. • PAK anlægges så vidt muligt svt. højre overekstremitet med henblik på invasiv BT-måling og præ-ductale blodprøver. • CVK (central venøs kateter), oftest 4fr, 2-lumen, anlægges på indikation (afhængig af øvrige adgange). 	
<p>Analgetika, sedativa og hypnotika:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle intuberede børn skal have fast analgetika, bør gives som kontinuerlig infusion. • Fentanyl er førstevalg. • Midazolam kan tillægges ved uro under hensyntagen til den øvrige hæmodynamik. 	D
<p>Neuromuskulær blokade:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neuromuskulær blokade anbefales ikke til rutinebrug ved CDH • Neuromuskulær blokade kan anvendes i kombination med dyb sedation ved vanskelig ventilation og stigende iltkrav trods optimal behandling • Rocuronium anbefales i standard doser som førstevalg ved et evt. behandlingsforsøg 	D
<p>Respiratorisk støtte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nyfødte med kongenit diafragmahernie (CDH), som udviser tegn på respiratorisk insufficiens bør intuberes snarest efter fødslen med henblik på at begrænse stress/agitation samt tid med maskeventilation. • Lungeprotektiv ventilation ("gentle ventilation") tilstræbes: <p>Konventionel mekanisk ventilation: PIP < 25, RF 40-60/min, peep 2 – 5. HFO: MAP 13-17, 10 Hz, Amplitude 30 – 50.</p>	

<ul style="list-style-type: none"> • Der stiles mod præductal saturation på > 85 % men < 95 % og postductalt saturation > 70 %, ved i øvrigt stabile forhold med bevaret sufficient organperfusion (se afsnit om hæmodynamik). • PaCO₂ mellem 6,9 - 9,3 kPa. Yderligere hyperkapni (permissiv hyperkapni) kan accepteres efter individuel vurdering hvis pH > 7,20. 	<p style="text-align: center;">C</p> <p style="text-align: center;">D</p>
<p>Surfaktant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rutinemæssig anvendelse af surfaktant anbefales ikke. • Ved præmaturitet (GA <34) og klinisk mistanke om/radiologisk tegn til kan surfaktant administration overvejes. 	<p style="text-align: center;">D</p>
<p>Postnatal ekkokardiografi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EKKO udføres inden for det første levedøgn. Fuld strukturel og funktionel EKKO. • Under forløbet på intensivafdelingen foretages løbende EKKO på indikation, med henblik på justering af behandling og vurdering af behandlingsrespons. • Minimum på dag 3, dag 7 og inden for 1. post-operative døgn foretages EKKO med henblik på funktionel vurdering inkl. PAP (pulmonal arterie tryk) og flowforhold svt. ductus/foramen ovale. • 1 uge post-operativt og før udskrivelse foreslås EKKO med henblik på funktionel vurdering, herunder PAP og ductus flow. • EKKO foretages altid før opstart af ECMO-behandling. • Før udskrivelse: Follow-up planlægges, særligt ved PH ved EKKO før udskrivelse og behandling med sildenafil. Funktionel vurdering og PAP/ductus flow. 	<p style="text-align: center;">D</p>
<p>Væske resuscitation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der tilstræbes de første dage relativ væskerestriktion 	

<ul style="list-style-type: none"> • Ved hypotension og tegn til hypovolæmi med behov for væskebolus er isoton 0,9 % NaCl eller Ringer acetat førstevalg. • Der gives 10mL/kg ad gangen. • Ved behov for > 2x bolus genovervejes indikation og der opstartes evt. yderligere adjuverende behandling. 	D
<p>Dopamin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dopamin kan anvendes ved vedvarende systemisk hypotension trods væskeresuscitation. • Valg af dopamin versus anden inotropika afhænger af barnets kliniske præsentation og ekkokardiografiske fund • Startdosis på 5 µg/kg/min og kan øges op til 10 - 15 µg/kg/min. • Højere doser bør undgås på grund af den potentielle øgning af den pulmonale vaskulære modstand. 	D
<p>Noradrenalin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Noradrenalin kan anvendes ved vedvarende systemisk hypotension (trods væskeresuscitation) med nedsat perifer modstand. • I tilfælde med dysfunktion af venstre ventrikel, bør der suppleres med inotropika (dobutrex, milrinon, adrenalin). • Startdosis er 0.02 µg/kg/min og kan øges indledningsvis til 0,1 µg/kg/min. Dosis kan øges til 0,5 µg/kg/min, højere doser anvendes med forsigtighed. 	D
<p>Dobutamin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dobutamin kan anvendes til at understøtte hjertets pumpefunktion og bedre cardiac output ved systemisk hypotension og højre og/eller venstre ventrikel dysfunktion. • Anbefalet startdosis er 5 µg/kg/min og kan øges op til 15 µg/kg/min. 	D
<p>Milrinon:</p>	D

<ul style="list-style-type: none"> • Behandlingsforsøg med Milrinon anbefales ved pulmonal hypertension og tegn på kardiell dysfunktion. • Startdosis på infusion 0,3 mikrogram/kg/min, kan justeres op til 0,75 ug/kg/min efter effekt og under hensyntagen til nyrefunktion. • Loadingdosis anbefales ikke pga. risiko for hypotension, som kan forværre det kliniske billede. 	
<p>iNO:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rutinemæssig behandling med iNO anbefales ikke. • iNO er førstevalg ved svær PPHN med resistent hypoksi, der ikke stabiliseres på ovenstående strategi (sedation, intubation og circulatorisk understøttende behandling). • EKKO bør foretages forud for opstart af iNO med henblik på at vurdere funktionen af venstre ventrikel. • iNO er kontraindiceret ved nedsat funktion af venstre ventrikel med forhøjet tryk i venstre atrie (se indledning under pulmonale vasodilatorer). • iNO opstartes med 20ppm (max-dosis) og reduceres til mindste effektive dosis. • Ved manglende effekt (ingen effekt på BT, saturation eller laktat) trods behandling gennem 60 min. bør iNO behandling aftrappes • iNO anbefales ved PH, der udvikles efter kirurgisk korrektion for CDH. 	D
<p>Sildenafil:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sildenafil kan anvendes i behandlingen af pulmonal hypertension ved CDH. • Sildenafil kan anvendes som supplement til behandling med andre vasodilatorer, fx som supplement til iNO, enten ved svag effekt eller ved rebound pulmonal hypertension/hypoxi i forbindelse med aftrapning af iNO. • Dosering: Enteral administration med startdosis på 0,5 mg/kg x 4, kan op titreres til 2 mg/kg x 4. • Dosering: iv administration med loadingdosis på 0,4 mg/kg over 3 t efterfulgt af vedligeholdelsesinfusion 1,6 mg/kg/døgn. • Sildenafil aftrappes gradvist under fortsat kontrol af pulmonal hypertension. 	D

<p>Steroid:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Det anbefales ikke at behandle med steroid rutinemæssigt. • Hydrokortisol behandling bør overvejes ved behandlingsrefraktær shock hos nyfødte med CDH. 	D
<p>Prostaglandin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandling med infusion PGE1 kan overvejes ved CDH med supra-systemisk pulmonal hypertension eller tegn på svigt af højre ventrikel. • Behandling med infusion PGE1 kan overvejes ved svær venstre ventrikel dysfunktion med nedsat cardiac output og ductus afhængigt systemkredsløb. • Postductal saturation tilstræbes > 70 %. • Startdosis 0,05-0,1 µg/kg/min. Der kan forsøges gradvis reduktion til 0,01 µg/kg/min, når tilstand er stabil. 	D
<p>ECMO:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Det behandlingsansvarlige team tager stilling til om der er indikation for at tilbyde ECMO-behandling ud fra en vurdering i det konkrete tilfælde af reversible forhold og evt. konkurrerende lidelser. Vanlige kontraindikationer respekteres: GA<34, Vægt<2000 g, IVH eller andre tilstande hvor heparinisering er kontraindiceret, livsbegrænsende medfødte anomalier. • Findes barnet kandidat til ECMO-behandling diskuteres situationen med Rigshospitalets ECMO-funktion, gerne inden (supra-) maksimal behandling er nået. • Indikationen for opstart af ECMO-behandling kan stilles ud fra følgende kriterier: <u>Anbefalet kriterier for at starte ECMO:</u> Vægt over 2000 g, GA over 34 uger Ingen IVH eller andre tilstande, hvor heparinisering er kontraindiceret. Ingen andre livsbegrænsende medfødte anomalier Responderer ikke sufficient på optimal medicinsk behandling. Dette er en individuel overvejelse baseret på en kombination af følgende tegn: 	D

<ul style="list-style-type: none"> ○ Hypoxæmi: præduktal saturation < 85 % eller postduktal saturation < 70 % ○ Behandlingsrefraktær metabolisk acidose: laktat >5 mmol/l eller pH <7,15 ○ Behandlingsrefraktær respiratorisk acidose: pH < 7,15 pga. hyperkapni = PCO₂ over 9,3 kPa ○ Hypotension, der giver dårlig vævsperfusion, urinproduktion < 0,5 ml/kg/time gennem 12-24 timer eller ikke responderende på optimal intensiv behandling inkl. volumen og/eller inotropi. ○ Oxygeneringsindex ≥ 40 gennem mindst 3 timer. ○ Behov for PIP >28 cm H₂O i konventionel respiratorbehandling eller MAP>17 i HFO <ul style="list-style-type: none"> • Kontakt neonatal bagvagt GN, Rigshospitalet: tlf 3545 1327 	
<p>Antibiotika:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Systematisk brug af antibiotika på fødselstidspunktet anbefales ikke. • Brug af antibiotika bør følge vanlige retningslinjer for nyfødte. 	D
<p>Ernæring:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Parenteral ernæring startes efter vanlige retningslinjer. • Enteral ernæring startes når den kliniske situation tillader dette og efter lokal retningslinje. • Når barnet starter enteral ernæring, foretrækkes modermælk så vidt muligt. 	D

Baggrund:

Congenital diafragmatic hernie (CDH) eller medfødt diafragma hernie (MDH) skyldes en defekt i diafragma, som medfører at abdominalorganer kan herniere op i thorax.

Begrundelse:

Congenital diafragmatic hernie (CDH) er valgt som emne, fordi der internationalt er divergerende meninger om diverse behandlingsmodaliteter. Vi har derfor fundet det nødvendigt at prøve at afdække baggrunden for disse forskelligheder.

Vi har taget udgangspunkt i

- Europæisk koncensus-rapport 2016: Standardized Postnatal Management of Infants with Congenital Diafragmatic Hernia in Europe: The CDH EURO Consortium Consensus – 2015 Update. [1].
- Up-To- Date 2021 Congenital diafragmatic hernia: Prenatal issues.[2]
- Canadisk Guideline 2018: The Canadian Congenital Diafragmatic Hernia Collaborative. Diagnosis and management of congenital diafragmatic hernia: a clinical practice guideline. [3],
- Cochrane review 2015: Prenatal interventions for congenital diafragmatic hernia for improving outcomes. [4]
- Amerikansk Review 2017: Congenital Diafragmatic hernia - a review. [5]
- Det europæiske reference-netværk for sjældne medfødte sygdomme (ERNICA) [6].

Afgrænsning af emnet:

Formålet med denne litteraturgennemgang er at komme med guidelines, der særlig fokuserer på flg:

1. Afdække risikoen for associerede misdannelser og genetisk sygdom i bred forstand.
2. Afdække den divergerende holdning om i hvor høj grad forskellige prognostiske redskaber er anvendelige.
3. Undersøge om MR kan bidrage i væsentlig grad i diagnostikken sammenholdt med 2D og 3D ultralydsundersøgelse.
4. Om Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) forbedrer overlevelsen.
5. Om forløsningsmåde og tidpunkt er af væsentlig betydning for prognosen.
6. Om prænatal kirurgisk behandling er en mulighed, og hvad man vinder i forhold til postnatal kirurgisk behandling.

Emneopdelt gennemgang:

PICO spørgsmål:

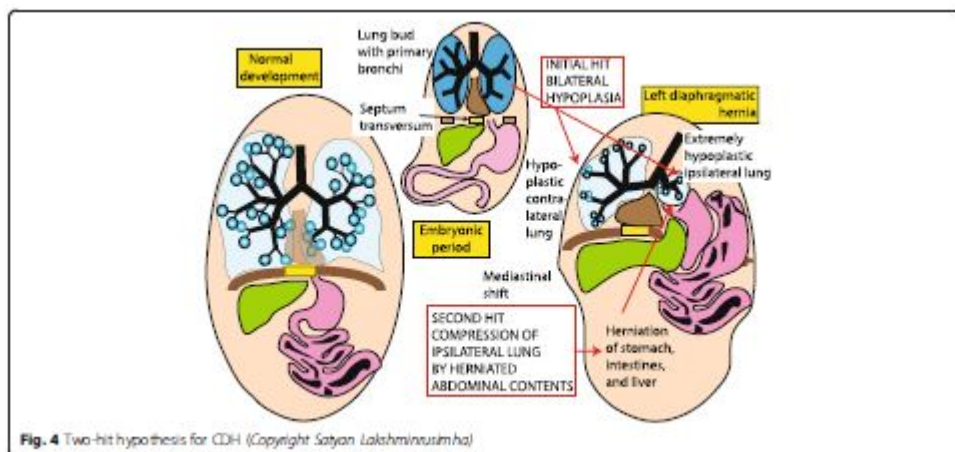
Føtalmedicinske

1. Hvad er risikoen for associerede anomalier og hvilke er mest frekvente/ser man typisk?
2. Hvor hyppigt findes en genetisk årsag til CDH? Skal der tilbydes genetisk analyse og i givet fald hvilken?
3. Hvad er sensitiviteten og specificiteten på LHR og O/E LHR?
4. Skal LHR og O/E LHR foretages løbende i graviditeten hos den samme patient?
5. Er den diagnostiske sikkerhed større ved MR skanning end ved UL alene?
6. Skal der anvendes andre prognostiske parametre?
7. Hvor ofte skal de gravide kvinder følges og hvad skal undersøges? Er der øget risiko for IUGR og intrauterin fosterdød?
8. Er der gavnlige effekt af Betamethason på CDH (ikke som vanlig lungemodnende)?
9. Hvad er risikoen for polyhydramnios og præterm fødsel ved CDH?
10. Hvad er det optimale forløsningstidspunkt og – forløsningsmåde og – sted?
11. Hvad er evidens for Tracheal-occlusion effekt af behandling? Hvilke typer patienter? - og hvilke kriterier skal de opfylde?

Embryologi og patogenese:

Ætiologien bag CDH er formentlig multifaktoriel og kan skyldes genetiske faktorer, vitamin A mangel [7] og miljømæssige påvirkninger. Medicamina som thalodomid, anticonvulsiva og kinin er også rapporteret at være associeret til CHD [8, 9].

Der hersker fortsat usikkerhed om patogenesen bag CDH, men den mest fremherskende teori er fortsat, at CDH skyldes en mangelfuld fusion i de forskellige dele af diafragmas komponenter [10, 11]}, som består af de pleuraperitoneale folder, kropshulens muskulatur, oesophagus-mesenteriet og septum transversum, som fusionerer fra 4.-12. graviditetsuge [12].

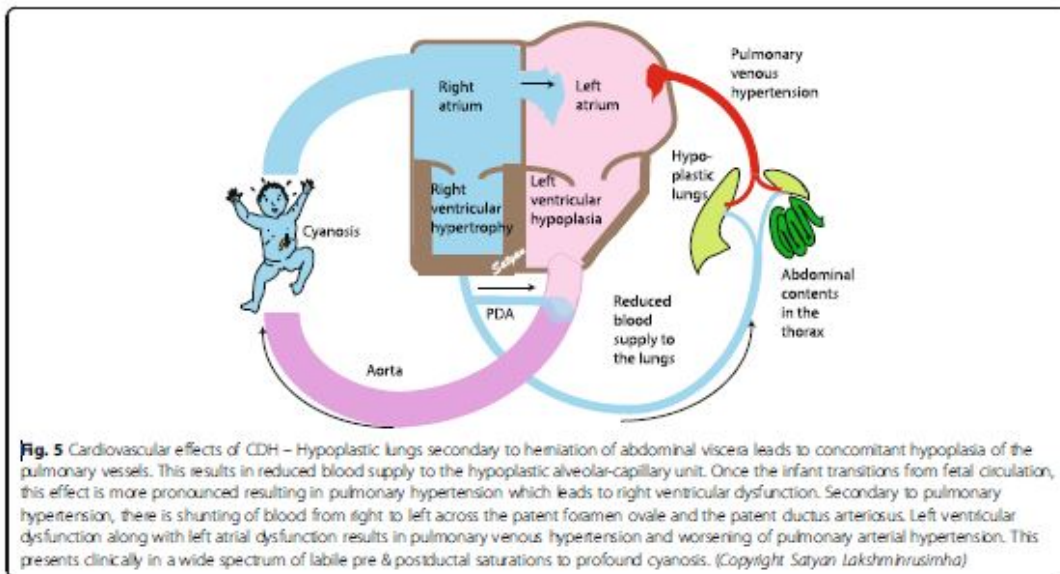


Figur 1: Illustrerer hypotesen for diafragmahernie med tilladelse fra Chandrasekharan [5]

Lungerne udvikles fra 3-16. gestationsuge, hvor bronchier og pulmonalarterierne forgrener sig. Forstyrres denne udvikling ses reduceret bronchiolær forgrening og dermed tab af lungevæv (lungehypoplasi), ligesom de pulmonære kar reduceres og der udvikles ikke sufficient elastiske kar og deraf opstår pulmonær hypertension [13, 14].

I føtallivet sørger ductus arteriosus for reduceret højresidig ventrikulær belastning. Efter fødslen af børn med CDH vil ductus arteriosus, modsat hos raske børn, bevares åbentstående og blodet ledes uden om lungerne, grundet den pulmonære hypertension. Herved falder iltningen af blodet. Det høje pulmonære arterielle tryk fører til højresidig ventrikeldysfunktion og shunting af blod fra højre mod venstre og samtidig dysfunktion og hypoplasi af venstre ventrikel, der fører til øget tryk i venstre atrie og pulmonær venøs hypertension som samlet resulterer i svær persistent pulmonær hypertension hos den nyfødte (PPHN) (Figur 2) [15].

Lungeforandringerne er generelt sværest på den samme side som herniet, men ses også på den kontralaterale side af herniet.



Figur 2: viser den kardiovaskulære påvirkning ved CDH med tilladelse fra Chandrasekharan [5]

Incidens:

Incidensen af CDH angives i Europa at ligge på 2-3 per 10.000 levendefødte, med lidt flere drenge end pigefostre. Dertil skal lægges de fostre, hvor graviditeten er blevet afbrudt (Termination Of Pregnancy (TOP)), eller hvor der kom Intrauterin Føtal Død (IUFD). Incidensen steg derved til ca. 3,5 per 10.000 graviditeter [16].

Typer:

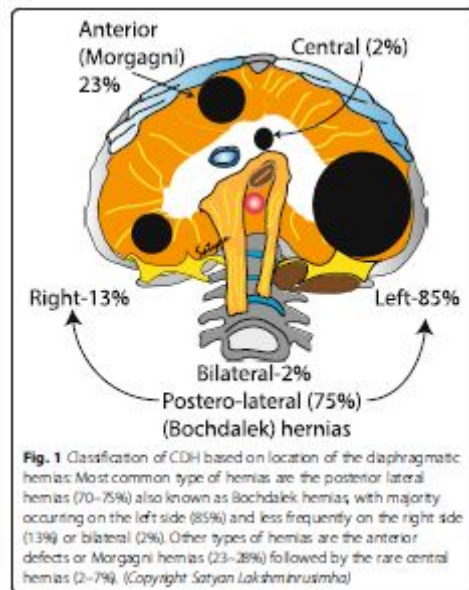
Diafragmadefekter inddeles i (figur 3):

- Posterolaterale 70-95% (Bochdalek hernia)
- Anteriore 23-28 % (Morgagni hernia)
- Centrale 2-7 %

De posteriolaterale/Bochdalek hernier ses i 85 % af tilfældene på venstre side, mens 13 % ses på højre side og kun 2 % bilateralt. Defekter kan være fra helt små til en fuldstændig mangel af diafragma.

De posterior-laterale venstresidige hernier er karakteriseret ved, at der ligger en heterogen masse i brysthulen, som displacerer hjertet. Bagved eller ved siden af hjertet kan en væskefyldt ventrikel ses, men ventriklen ligger ikke altid i thorax. Den heterogene masse består bl.a. af tarme, der bevæger sig. Milten samt en del af leveren kan ligeledes ligge i thoraxhulen, ligesom galdeblæren og umbilcalvenen kan ses i thorax.

De posterior-laterale højresidige hernier er mere ukarakteristiske, men ofte vil leveren ligge i højre side af thorax, og forskyde hjertet mod venstre. Der ses ofte pleraexudat og ventriklen kan være trukket op i thorax ligesom galdeblæren kan ses [17].



Figur 3; viser de forskellige typer af diafragmehernier (med tilladelse fra Chandrasekharan [5]).

Præ- og postnatal diagnosticeret CDH:

I et dansk studie over en 17 års periode (1998-2015) var der 95 levendefødte. Af disse var 52% diagnosticeret prænatalt. For perioden 2005-2015 var 70% af de levendefødte diagnosticeret prænatalt [18].

I et stort multicenterstudie fra CDH Study Group database for perioden 2007-2015 var 68% af de 3746 cases diagnosticeret prænatalt. Overlevelsen var signifikant bedre i de tilfælde, hvor herniet ikke var opdaget prænatalt, sammenlignet med de der først var diagnosticeret postnatalt (83 vs 65%). Der var signifikant flere store hernier blandt dem der var diagnosticeret prænatalt, end de der først diagnosticeres postnatalt [19].

Associerede misdannelser:

Hvad er risikoen for associerede anomalier og hvilke er mest frekvente/ser man typisk

De fleste af tilfældene er isolerede, men der ses ikke sjældent associerede misdannelser. Antallet varierer efter hvilke typer af misdannelser / deformiteter, der medtages i opgørelserne. Ofte undtages pulmonal hypoplasi, malrotation og højreforskydning hjertet, idet det opfattes som følgetilstande til CDH og ikke som egentlige misdannelser.

Op mod 20-40 % af fostre med CDH har associerede misdannelser

Hjertemisdannelser er den hyppigste associerede misdannelse til CDH. CNS og urogenitale misdannelser er de næst-hyppigste. (se nedenstående figur over "Table 1" som stammer fra det europæiske referencenetværk for sjældne medfødte sygdomme (ERNICA)).

TABLE 1 Structural anomalies most frequently associated with congenital diaphragmatic hernia

Associated Structural Anomalies, Nonsyndromic	
Cardiovascular malformations (25-30%)	Ventricular septal defects and atrial septal defects; Tetralogy of Fallot; Hypoplastic left heart; Transposition of great vessels; Double outlet of right ventricle; Aortic coarctation.
Genitourinary abnormalities (5-10%)	Undescended/ectopic testis; Ectopic kidney; Horse-shoe kidney; Gonadal aplasia and hypoplasia, ambiguity.
Central nervous system abnormalities (1-10%)	Neural tube defects; Hydrocephalus; Corpus callosum agenesis (rare).
Musculoskeletal anomalies (1-15%)	Polydactyly; Syndactyly; Limb reduction defects.
Gastro-intestinal malformations (2-10%)	Malrotation/atresia; Omphalocele; Situs ambiguous.
Chest anomalies (2-5%)	Bronchopulmonary sequestration; Congenital pulmonary airway malformation.

Figur 4 viser en kopi af Tabel 1 fra det fra det europæiske referencenetværk for sjældne medfødte sygdomme (ERNICA) [6].

Hjertemisdannelser.

Medfødte hjertefejl forekommer hos 11-15 % af nonsyndromale CDH. Fordelingen på specifikke hjertefejl er som i baggrundsbefolkningen

Dvs mellem 30 – 50 % af hjertefejlene er septumdefekter. Conotruncale hjertemisdannelser har dog været overrepræsenteret i nogle studier.

Venstresidige kammerdimensioner findes ofte små – men der konkluderes, at det ikke er strukturelt betinget, men betinget af belastning af højre side af hjertet [20].

Resume af evidens:

Op mod 40 % af fostre med CDH har associerede misdannelser, hvoraf hjertemisdannelser er den hyppigste, og da prognosen for et barn født med kompleks CDH er væsentlig forskellig fra børn født med isoleret CDH, er det væsentligt at diagnosticere associerede misdannelser hos fosteret før prognosen kan tegnes (Evidens grad III).

Anbefaling

Når diagnosen CDH stilles skal der foretages en grundig misdannelsesskanning inkl. fosterherteskanning for at udelukke associerede misdannelser før prognosen kan beskrives (Styrke C).

Genetik

Hvor hyppigt findes en genetisk årsag til CDH? Skal der tilbydes genetisk analyse og i givet fald hvilken?

Der er beskrevet enkelte sjældent forekommende familiære CDH cases (med forskellige arvegange), men langt de fleste CDH tilfælde er sporadisk forekommende. Ved fem beskrevne tilfælde af monozygote tvillingepar med CDH, var konkordansraten 0/5, hvilket vil sige, at i alle fem tilfælde var kun den ene tvilling afficeret [21]

Der ses en meget heterogen genetisk baggrund ved CDH, som inkluderer aneuploidier, cytogenetiske kromosomale rearrangementer, copy number varianter (CNV'er) samt monogene årsager.

Aneuploidier, cytogenetiske kromosomale rearrangementer og CNV'er observeres hos 10-20 % af prænatalt identificerede CDH-cases (UpToDate) [2]. Kromosomanomalier, aneuploidier og CNV'er, ses hyppigst ved syndromalt forekommende (non-isoleret) CDH.

Den hyppigste enkeltårsag er trisomi 18 (2-5 % af CDH-cases). Andre kromosomale årsager er trisomi 13 (<1 % af CDH cases), trisomi 21, Turner syndrom (monosomi X), tetrasomi 12p (Pallister Killian Syndrom), partiel trisomi 5, partiel trisomi 20, trisomi 9 samt mosaik trisomi 2, 15q26.1-26.2 deletion og 8p23.1 deletion [2, 22, 23].

Standardanalysen til diagnostisk af kromosomanomalier er kromosom mikroarray. Patogene CNV'er påvises hos 3.5-13 % af CDH-cases.

Der er endvidere beskrevet et stort antal syndromer med monogen årsag til CDH, hvor CDH oftest ses sammen med andre misdannelser eller kliniske træk, som eksempelvis Donnai-Barrow, Frasier, Kabuki, og Denys-Drash Syndrom (for uddybning, se Tabel 1 i Kardon et al. [24]).

I de senere år er der foretaget flere studier med store genpaneler samt whole exome sequencing (WES) som påviser monogene årsager i 10-20 % af CDH-cases, hyppigst i de syndromale tilfælde. Trioexomanalyse (exom sekventering af patient og forældre) blev således udført i et studium med 39 patienter med komplekst CDH, hvor man fandt en øget frekvens af de novo varianter sammenlignet med kontroller [25]

I et studium med trio-exomer på 87 fostre eller levendefødte (og deres forældre) med syndromal eller isoleret CDH, fandt man en øget frekvens af de novo mutationer, nemlig varianter, der forudsiges at være patogene i 21 % af de syndromale tilfælde og 12 % af de isolerede tilfælde [26]. Det skal bemærkes, at ikke alle de fundne sekvensvarianter kan anvendes prognostisk, idet viden om disse på nuværende tidspunkt er begrænset.

I et nyere studie fra 2020 hvor man har set på fødte børn med CDH og mindst én anden misdannelse påvises en molekylærgenetisk årsag hos 28/76 (37%) vha. exom sekventering [27]

Da den genetiske heterogenitet er stor og da der løbende identificeres gener associeret med CDH, forventes exomsekventering (WES) eller helgenomsekventering (WGS) i fremtiden at afklare genetiske årsager til flest mulige tilfælde af CDH, samt bidrage til øget viden på området. Da man ikke altid kan skelne mellem isoleret og syndromal CDH prænatalt, og da der er en diagnostisk gevinst for begge grupper ved omfattende genomisk sekventering, vurderes omfattende genomisk sekventering relevant for alle tilfælde af prænatalt erkendt CDH.

Resume af evidens:

CDH er genetisk meget heterogent, og viden på området er fortsat begrænset. Viden må forventes at øges i takt med implementering af metoder omfattende genetisk sekventering. Den diagnostiske gevinst er på nuværende tidspunkt:

- Kromosom mikroarray: 5-18 %, hvoraf ca. 5 % vil kunne erkendes med almindelig kromosomanalyse
- Exom/genom sekventering: yderligere 10-20 %

Den diagnostiske gevinst er større for de syndromale tilfælde end ved de isolerede tilfælde af CDH, med den nuværende viden formentlig dobbelt så stor (Evidensgrad III).

Anbefaling

En genetisk diagnose kan have betydning i forhold til beslutning om afbrydelse af graviditeten, men også i forhold til forberedelse af fødslen. Man kan ikke prænatalt med sikkerhed skelne mellem isoleret og syndromal CDH, og genetisk udredning bør tilbydes i alle tilfælde med CDH erkendt prænatalt.

Følgende genetiske analyser bør tilbydes:

- Kromosom mikroarray.
- Omfattende sekventering (exomsekventering (WES) eller genomsekventering (WGS) som trioanalyse.

Anvendelse af exom (WES) og helgenom (WGS) sekventering prænatalt indebærer en række forudsætninger, der er en væsentlig kontekst for forståelsen og anvendelsen af anbefalingerne (se DFMS guideline 'Anvendelse af exom-sekventering (WES) og helgenom-sekventering (WGS) i prænatal diagnostik'). Om der skal tilbydes WES/WGS vil derfor i hvert enkelt tilfælde afhænge af flere faktorer, som bør diskuteres på føtalmedicinsk-genetisk MDT.

Hvis fostret aborteres på grund af misdannelser, kan den genetiske udredning med fordel vente til efter fostret er aborteret, og invasiv diagnostik er således ikke nødvendig prænatalt. På dette tidspunkt kan analyserne håndteres som rutineanalyser uden det tidspres der er på analyser i pågående graviditeter (Styrke C).

Prognostiske faktorer:

Hvad er sensitivitet og specificitet på Lung-Head-Ratio og O/E LHR?

Skal LHR og O/E LHR foretages løbende i graviditeten hos den samme patient?

Skal der anvendes andre prognostiske parametre?

Lung-head-ratio/lunge-hoved-ratio/LHR blev første gang beskrevet i 1996 af Metkus et al. [28], som et indirekte mål for lungestørrelse.

LHR defineres som ratio mellem den kontralaterale lunges størrelse og fosterets hovedomfang, som udtryk for diafragmaherniets sværhedsgrad.

Da dette udtrykker lungestørrelsen i forhold til fosterets størrelse, skulle LHR kunne forudsige sværhedsgraden af lungehypoplasi efter fødslen og forudsige det postnatale udkomme. Cut-off værdierne for overlevelse på LHR har været diskuteret og undersøgt i mange centre. I flere studier er en cut off værdi på 1, den værdi, der performer bedst.

I et canadisk systematisk review med metaanalyse af 6 studier fra 1996-2016 brugte man netop cutoff værdien 1 og fandt at OR for overlevelse ved $LHR < 1$ var 0,14 (CI: 0,1-2,7), men i flere af studierne fandt man LHR begrænset af, at den ikke tager højde for gestationsalderen. [29] En tidligere metaanalyse har fundet tilsvarende resultater.[30].

LHR ændres (øges) med gestationsalderen, idet lungearealet vokser hurtigere end hovedomfanget. Peralta publicerede i en referencekurve for LHR baseret på et studie af 650 raske fostre med GA mellem 12 og 32 uger [31]. Lungearealet viste sig at vokse med faktor 16 gennem graviditeten, hvorimod hovedomfanget voksede med en faktor 4, dvs. lungevæksten er 4 gange hurtigere end hovedets vækst.

O/E LHR observed to expected LHR

På baggrund af ovenstående observationer om LHR, introducerede Jani i 2007 en mere operationel måling, der tog højde for at lungerne og hoved vokser i forskellig takt.

Ved denne metode sætter man den målte og udregnede LHR ("observed") i relation til normal/forventet ("expected") værdi for GA, hvorved man får en relativ ratio, der ikke øges med GA. For målemetoder se appendix 1

Metoden er valideret hos 354 fostre med isoleret CDH hhv. venstre- og højresidig. Studiet viste at O/E LHR var en uafhængig prædikator for overlevelse, både ved venstre- og højresidig CDH. [32]

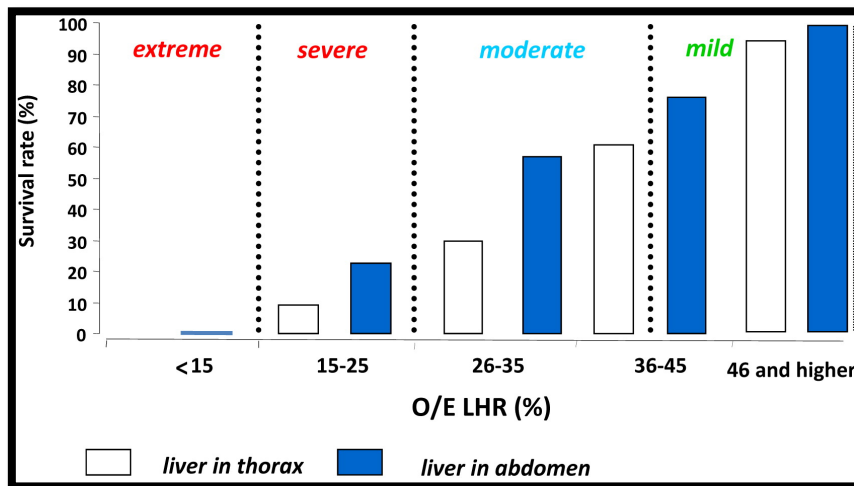
I et canadisk studie fra 2011 relaterede de O/E LHR på 72 cases. I studiet var der en 100 % overlevelse ved O/E LHR, der var større end 46 %, mens kun 21 % overlevede, hvis ratioen var under 25 %. Ved en O/E LHR < 25% var sensitiviteten 36% for en specificitet på 94%. Den PPV og NPV var henholdsvis på 75% og 73% [33]

I et multicenterstudie fra den latin amerikanske CDH study Group fandt fra lande hvor TOP ikke er tilladt flg. Ud af 380 CDH cases var de 144 isolerede hvoraf kun 32% samlet set overlevede. Den perinatale dødelighed var 96,6%, hvis O/E LHR var <35%. Ved en O/E LHR mellem 35 og 45% overlevede 28%, hvis leveren var oppe og 50% hvis nede. Ved O/E LHR >45% overlevede 77% , hvis leveren var nede, mens kun 50% overlevede, hvis den var oppe [34].

I et canadisk metaanalyse publiceret i 2017, hvor 7 studier indgik. Overlevelsen ved O/E LHR < 25% var fra 13-30% mens overlevelsen ved O/E LHR >35% var 65-88% [29]

Så det gamle review fra 2009 af Deprest hvor graden af lungehypoplasi baseret på O/E LHR er opdelt i 4 kategorier baseret på Janis studie fra 2007 [32] ser ud til at stemme godt overens med den canadiske metaanalyse fra 2017 [29, 32].

1. "extreme lungehypoplasi" ved O/E LHR er <15% (Ingen er beskrevet at overleve)
2. "severe" ved O/E LHR 15-25% (overlevelse 10-20% afh. af leverens placering)
3. "moderate" ved O/E LHR 26-35% (overlevelse 30-60% afh. af leverens placering)
- 4.a. "mild" ved O/E LHR 36-45% og lever nede (> 75% overlever)
- 4.b. "mild" ved O/E LHR \geq 46% uanset leverens placering (>95% overlever)

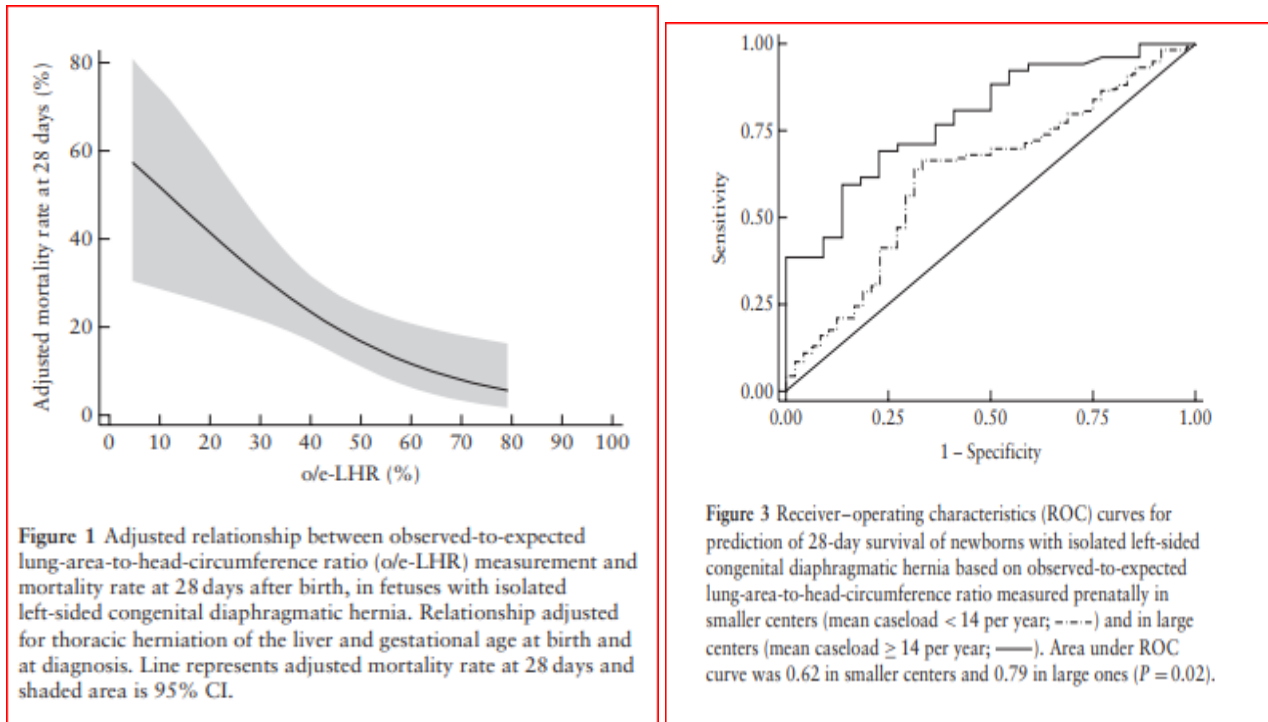


Figur 5: Viser overlevelseshastighed ud fra observed to expected LHR baseret på tal fra Janis studie refereret i Deprest studie [32, 35].

Som det fremgår af ovenstående figur er det et samspil af O/E LHR og plus/minus leverherniering, der afgør hvilken overlevelseshastighed casen falder i. Således er prognosen bedre hvis leveren er nede for alle kategorierne, men ve grænsen O/E LHR er lavere i den milde kategori hvis leveren er nede

I et nyligt publiceret fransk studie af 305 cases fandt man, at den neonatale mortalitet faldt fra 54% til 6% når O/E LHR var estimeret til 20 % mod O/E LHR på 75% ($p < 0,1$).

I undersøgelsen så man også på forskellen mellem små centre (<14 cases om året) og store centre (> 14 cases om året) og fandt, at O/E LHR korrelerede bedre til den postnatale overlevelse i de store centre sammenlignet med de små. De fandt ved en specificitet på 70% og en sensitivitet på 71% i de store centre mod 55% i de små centre. [36]



Figur 6: viser sammenhængen mellem O/E LHR og perinatal mortalitet og ROC kurver over sammenhængen mellem o/E LHR og perinatal mortalitet i små centre kontra større centr. Figurerne er fra Senats studie.

Der er en tendens til bedre prædiktion af overlevelse når O/E LHR blev bestemt i GA 32–33 sammenlignet med GA 22–23 [32], men i en dansk "setting" er det estimering før uge 22, der giver mening at anvende i rådgivningsprocessen. Ved evt. henvisning til FETO kan en senere estimering være relevant. Det er muligt at udregne O/E LHR i Astraia samt på internettet www.perinatology og www.totaltrial.eu

Højresidige contra Venstresidige hernier

Flere studier har vist, at der ikke er forskel i mortaliteten for de venstresidige hernier sammenlignet med de højresidige af samme størrelse og at cut off værdierne for O/E LHR er de samme [33, Burgos, 2017 #14].

MR skanning

Er den diagnostiske sikkerhed større ved MRskanning end ved UL alene?

Føtal Magnetisk Resonance Imaging (føtal MR) som supplement til ultralydsundersøgelse har været brugt i flere centre. I et studie fra Janis gruppe sammenlignede de lungevolumenmåling mellem 3D sonografi og MR-skanning og fandt at de to målemetoder var lige gode hvad angik den kontralaterale men ikke den ipsilaterale lunge. Andre studier har vist er 3D underestimerer lungevolumet. Føtal MR-skanning giver også mulighed for at estimere, hvor stor en del af leveren, der hernierer op i thorax.

I et amerikansk studie fra 2014 blev observed-to-expected lung-head ratio (O/E LHR) sammenlignet ved brug af ultralyd og ved brug af føtal MR-undersøgelse på 80 cases med isoleret CDH. Observed/expected total fetal lung volume (O/E-TLV), predicted pulmonary volume (PPV), procenten af leverherniering (%LH)

and the liver/thoracic volume ratio (LiTR) blev målt i GA=23 og GA= 32 på føtale MR-billeder. Disse målinger blev i samme kohorte sammenlignet med de ved ultralydsmålte LHR-ratio (O/E-LHR) værdier.

De fandt god korrelation mellem O/E LHR, O/E-TLV, PPV, LHR samt mellem %LH og LiTR ($P < 0.01$) mellem de to metoder, mens der var dårlig korrelation mellem målingerne af lungevolumen og leverhernieringsgraden (%LH). I studiet var der desuden en samlet mortalitet på 23 %. De fandt ingen forskel i mortalitet eller i behovet for ECMO ($P=0,48$), hvad enten der var tale om venstre- eller højresidig CDH. [37].

I et andet retrospektivt studie af 85 cases med isoleret venstresidigt CDH fra et enkelt center i USA. O/E LHR blev sammenlignet på ultralydbillederne og på MR og (%LH) blev estimeret. Der var en mortalitet på 35%. Undersøgelsen viste, at føtal MR havde lidt bedre kombination af sensitivitet og specificitet på målingerne sammenlignet med ultralyd [38].

Lever-herniering:

Om leveren er inddraget i herniet er af stor betydning for alvorligheden og dermed prognosen.

En engelsk gruppe gennemgik i 2010 litteraturen vedrørende plus/minus lever-herniering og mortalitet i et systematisk review. 20 studier opfyldte gruppens opstillede kriterier. De kom frem til at overlevelsen faldt fra 74 % til 45 %, hvis der var påvist lever-herniering med en sensitivitet på 73 %, en specificitet på 54 %, en positiv prædiktiv værdi på 54 % og negativ prædiktiv værdi på 73 %.

Gruppen tog mange forbehold pga meget heterogene populationer og forskellige definitioner af lever-herniering. Der blev desuden ikke skelnet mellem anvendelse UL og MR, og heller ikke mellem præ- og postnatal mortalitet [39].

På trods af den MR-beregnete lever-hernieringsgrad (%HL) korrelerer godt med prognosen, har man ikke været i stand til at fastlægge et cut off ifht. overlevelse, og bl.a. af denne grund har metoden endnu ikke vundet overbevisende indpas (Victoria 2012).

Resume af evidens

Der foreligger **ikke enkeltstående målemetoder** og ej heller metoder som i kombination kan estimere en sikker mortalitetsrisiko.

De mest anvendte målemetoder til vurdering af perinatal overlevelse er

- den ultralydsestimerede O/E LHR i kombination med
- føtal MR-skanning, hvor graden af leverherniering bl. a vurderes.

Mange undersøgelser har vist en overall sensitivitet og specificitet for O/E LHR omkring 70%, men ved at anvende en kategorisering fra mild til ekstrem alvorlig, så er sensitivitet og specificitet betydelig højere og dermed også den PPV og den NPV. Ved disse to kategorier kan målet anvendes. som prognoseværktøj.

Anbefaling

MR-skanning kan anvendes til at bekræfte diagnosen og til at afgøre graden af leverherniering.

Ultralydsestimerede O/E LHR anbefales og kan indgå i mortalitets-rådgivningen af forældrene.

Ved O/E LHR < 15 og > 45 kan metoden anvendes umiddelbart, men ved O/E LHR mellem 15 og 45 anbefales supplerende MR-skanning. Metoden har dog en mere begrænset anvendelighed for disse mellemkategorier (Styrke C).

Obstetriske komplikationer:

Antepartum monitorering:

Hvor ofte skal de gravide kvinder følges og hvad skal undersøges?

Der findes ikke veldesignede studier med anbefalinger for hvorledes CDH-graviditeter skal monitoreres i graviditeten.

Hedrick et al i Up-to-date 2021 anbefaler ultralydsskanninger hver 4. uge mhp at monitorere den føtale tilvækst og AFI samt holde øje med om hydrops udvikles. Fra uge 32-34 tilrådes opstart af ugentlig biofysisk profil, der øges til x 2 ugentlig ved FGR eller afvigelser i mængden af fostervand. Polyhydramnios kan udvikles efter GA 28-32 og indikerer at fosterets synkning af fostervand kan være påvirket. Amnioreduktion kan blive nødvendig i visse tilfælde. [2].

Der er ikke tradition for at anvende biofysisk profil på samme måde i DK.

IUFD:

Er der øget risiko for IUGR og intrauterin fosterdød?

Intrauterin fetal death (IUFD) rapporteres til 2-9 % [40-44]. Disse tal indeholder både isolerede CDH (50-70 %) og komplekse CDH (30-50 %) med associerede malformationer og/ eller kromosomafvigelser.

Til sammenligning var IUFD hos ikke-CDH 0,8 % i det studie mod 9 % IUFD for CDH.

Antallet af IUFD for CDH-graviditeter i Danmark kendes ikke, men i et dansk materiale fra 2016-2020 var der 23 cases som valgte at fortsætte graviditeten. Ingen af disse døde intrauterint (ikke-publicerede data).

IUGR:

Vægttestimeringer

I graviditeten kan vægttestimeringer være behæftet med fejl hos CDH-børn, idet bugorganer ligger i thorax og AC-målet dermed bliver mindre og vægten dermed også kan blive underestimeret [45]. Faschingbauer et al har udarbejdet en vægttestimeringsformel for CDH-børn baseret på 146 CDH-graviditeter. Denne er mere præcis sammenlignet med 8 vanligt brugte vægtformler for intrauterin vægttestimering. Imidlertid har denne endnu ikke vundet indpas i DK [46].

I et senere retrospektivt studie af med 77 isolerede CDH fremskrives det sidste ultrasoniske vægttestimat (Hadlocks formel) til fødselstidspunktet (7-20 dage efter skanning) og sammenlignes med fødselsvægten. I det studie var der god overensstemmelse, og de konkluderer, at standard

tilvækst-estimering med brug af Hadlocks formel er en passende metode til vægtestimering af CDH-fostre [47].

Balayla et al fandt i deres retrospektive populationsstudie af 32 million fødsler i USA i perioden 1995-2002 en øget risiko for væsthæmning hos CDH-børn. FGR er i studiet defineret som *fødselsvægt* under 3-percentilen (sv.t. < -20 % af normal gns fødselsvægt) og er tæt på de -22 %, som man opererer med i DK som grænse for SGA/FGR. De fandt i en kohorte på 5968 børn SGA hos hhv 15,5% CDH-børn og 4,4% ikke-CDH-børn sv.t en korrigeret RR på 3,84 for FGR for CDH-børn. Der er ikke skelnet mellem isolerede- og komplekse CDH-børn i studiet. [42].

Zenilman et al fandt at 15,6% af 571 nyfødte CDH-børn var SGA. Data er kun publiceret som abstrakt fra multicenter Diafragmatic Hernia Reaserach &Exploration Advancing Molecular Science (DHREAMS) database i USA. Deres fokus var hvordan børnene klarede sig, og CHD-børn med SGA havde i det studie dårligere prognose end AGA-børn. Dog udlignes denne forskel, når der blev korrigeret for andre misdannelser og genetisk sygdom De beskriver ikke direkte, at også SGA skyldes disse associerede lidelser, men det er deres mistanke. [48].

I et upubliceret dansk materiale over fødte børn med isoleret CDH fra 2016-2021 var der ingen, der var SGA.

Polyhydramnios:

Hvad er risikoen for polyhydramnios og præterm fødsel ved CDH?

I flere studier skrives, at polyhydramnios ses i en undergruppe af CDH med svær læsion, hvor mavesækken og esophagus er svært komprimerede. [49, 50]

Der findes sparsomt materiale vedr. CDH og polyhydramnios. Oftest er tilstanden rapporteret som led i anden opgørelse. Dog undersøgte Berger et al 2017 om polyhydramnios i CDH-graviditeter kunne prædiktere et dårligt perinatalt outcome. Desværre er data kun publiceret som abstrakt fra Scientific Meeting of the American College of Obstetricians and Gynecologists 2017. Opgørelsen beskriver et retrospektivt kohorte-studie med 192 CDH-cases, hvoraf 56 (29,2 %) havde polyhydramnios defineret som AFI over 25 cm. Der sås ingen forskel i GA ved fødsel, præterm fødsel, neonatal eller infant død. Heller ikke forskel i associerede misdannelser. Der var en tendens til øget risiko for IUFD og øget indlæggelsestid efter fødsel, 37 dage versus 22 dage. [51].

Barbosa et al 2018 ser på polyhydramnios (AFI over 25 cm) og risiko for præterm fødsel hos 80 børn med isoleret CDH og finder 59 fødte til terminen og 21 fødte prætermt. Der var polyhydramnios hos hhv 25/59 (42%) og 7/21 (33%) og de konkluderer at der ikke er øget risiko for præterm fødsel hos dem med polyhydramnios i forhold til dem uden [52].

Sperling 2018 finder i deres materiale med 189 CDH-cases, hvoraf 32 er højresidige diafragmahenier, at raten for polyhydramnios var 31.3 % (10/32) sammenlignet med de venstresidige, hvor der var 28.7% (45/157) med polyhydramnios. Ingen signifikant forskel (p-værdi 0,83).

Betremieux et al 2002 finder ingen forskel i polyhydramnios relateret til fødemåde i deres retrospektive opgørelse af 31 CDH-cases, hvor 20 cases fortsatte graviditeten. Der sås polyhydramnios hos hhv 50 % af

CDH-graviditeter der endte med vaginal fødsel og i 58% af gruppen med sectio af CDH-børn (Betremieux [53]).

Laudry et al 2003 har vurderet polyhydramnios som element til forudsigelse af prognose p.p. I alt 26 cases, hvoraf 12 havde polyhydramnios (AFI over 25 cm, men ikke flere detaljer). 7 af de 12 cases (58%) med polyhydramnios døde postnalt mod 6 ud af 14 (43%) der ikke havde polyhydramnios. Forskellen var ikke signifikant. [54].

Gentili et al 2014 finder heller ikke signifikant forskel i andel af fostre med polyhydramnios blandt dem der overlever og dør efter fødslen - hhv 13 og 18% havde prænatal polyhydramnios.

Præterm fødsel

Risiko for præterm fødsel i CDH-graviditeter er i forskellige studier opgivet til 22-36%. Der er øget mortalitetsrisiko for CDH-børn, der er præmature med en odds ratio på (3,06-3,20).

Barbosa et al 2018 finder i deres retrospektive studie af 80 børn med isoleret CDH, hvor af 21 (26%) blev født prætermt, at O/E LHR er den eneste uafhængige prædikator for præmatur fødsel. Hver gang O/E LHR falder med 1 stiger risikoen for præterm fødsel med 6,38%. Dette er ikke relateret til polyhydramnios [52].

I et upubliceret dansk materiale over fødte børn med isoleret CDH fra 2016-2021 var der 20% der blev født før uge 37. Ingen før uge 28.

Hydrops fotalis

Hydrops er en sjælden komplikation til CDH.

Sydorak et al gennemgik i deres retrospektive undersøgelse 175 (153 venstre- og 21 højresidige) CDH-graviditeter henvist prænalt til deres tertiære center i USA (USCF) i årene 1993-2002. De fandt 9 (5 %) venstre- og 6 (3 %) højresidige CDH'er med hydrops. 5 af disse havde associerede alvorlige anomalier og døde efter fødslen (alle var venstresidige). 4 af de højre- og 1 af de venstresidige fik prænatal intervention i form af FETO eller shunt. De konkluderer, at kombinationen af CDH og hydrops er sjælden og formentlig mindre end i deres materiale, da de modtager CDH-cases med alvorlig prognose. Tilstanden er associeret med letale anomalier, højresidig defekt og leverherniering. [55]

Sperling et al finder tilsvarende i deres kohorte, at højresidige hernier er associerede med øget incidens af pleuraexudat og ascites (men ikke pericardieexudat, hudødem eller polyhydramnios). Dog ses ikke dårligere outcome for højresidig CDH med hydrops sammenlignet med venstresidige CDH med hydrops baseret på IUFD og infant overlevelse indtil udskrivelse. I deres kohorte fik 2 højresidige CDH-børn thoracoabdominal shunt. Generelt er opgørelserne vedr. hydrops confounded pga føtal intervention og derfor svære at tolke. [41]

Andre forfattere rapporterer om Morgagni-hernier (højresidige anteriore CDH) kan være forbundet med pericardieexudat. I en artikel af Zamprakouet fra 2016 beskrives en case med Morgagni-hernie og svært pericardieexudat, der behandles med shunt [56]. I artiklen gennemgås desuden litteraturen fra 1991-2015 og der er fundet 13 andre cases med Morgagnihernie; de fleste er fundet i 2-3.trimester og pga stort pericardieexudat.

Flere har rapporteret om en subtype af Morgagni-hernier med intrapericardiel diafragmahernie og massivt pericardiel exudat. [57, 58]. Der er siden 1980 rapporteret 16 lignende cases.

Antenatal corticosteroids

Er der gavnlig effekt af antenatal corticosteroider (Betamethason) på CDH (ikke som vanlig lungemodnende)?

Der findes kun et sparsomt antal undersøgelser vedr. CDH og antenatal corticosteroider til børn med CDH.

Flere dyre-studier på rotter og lam har vist at lungerne hos CDH-dyrene er mere umodne og corticosteroider bedrer oxygeneringen og lungecompliance. [59] .

På den baggrund rapporterer Ford tre cases, hvor de gav øget Betamethason til gravide, der ventede børn med CDH med dårlig prognose defineret som lever i thorax, tidlig diagnose og LHR<1. De 3 cases fik corticosteroider fra GA 24-26 og herefter x 2 ugentlig indtil terminen. Alle overlevede. CDH-defekten var lille i den ene case og er ikke rapporteret i de 2 andre. [60].

Moya et Lally (CDHSG) konkluderer i deres evidence-based review fra 2005 om håndtering af CDH-børn prænatalt, at i lyset af manglende evidens, kan det på daværende tidspunkt ikke anbefales at give betamethason repetitivt, men kun en enkelt omgang og ikke efter GA 34. Til trods for denne anbefaling kan det ses, at 14 % i CDHSG-register får Betamethason efter GA 34.

I 2006 undersøger CDHSG, om Betamethason givet til sene præterme (GA 34-37) CDH-graviditeter kan modne lungerne yderligere. Studiet består af 2 dele: 1. lille RTC hvor hhv 15 fik placebo og 17 fik Betamethason først 2 doser i GA 34 og herefter 2 gange med en uges mellemrum og 2. registerstudie fra CDHSG fra 2000-2005 fra 67 centre med forskellige protokoller for at give Betamethason. RTC'en blev stoppet før tid af sikkerhedsmæssige årsager. Man fandt ingen forskel i outcome (overlevelse, længde af hospitalsophold, ventilator-længde, oxygen-behandling efter 30 dage) mellem dem der fik Betamethason eller dem der ikke fik. De konkluderer, at man skal følge NIH-konsensus om kun at give Betamethason under GA 34. [59].

The Canadian CDH Collaborative (under CAPSnet), der i 2018 udgav CDH-guideline "Diagnosis and management of congenital diaphragmatic hernia: a clinical practice guideline" refererer også Lally og CDH study groups studie, men anbefaler at man giver antenatal corticosteroider før GA 37+0 baseret på Gyamfi-Bannerman et al's multicenterstudie, der fandt et bedre samlet/sammensat neonatalt outcome for de sene præterme børn i GA 34-37, hvis de havde fået betamethason frem for placebo. [61]. DSOG's guideline om antenatal corticosteroid fra 2018 anbefaler ikke betamethason efter GA 34 og der henvises til denne guideline [DSOG celeston 2018](#).

Flerfoldsgraviditet

CDH optræder sjældent i flerfolds-graviditeter. Balayla fandt i et studie fra 2014 at singleton udgjorde 96.6 %, tvillinger 3.25 % og trillinger 0.14 % af alle CDH i deres population af 5968 CDH-graviditeter[42].

Jancelewicz beskriver at mono- og dizygotiske tvillinger stort set aldrig er konkordante mht CDH og søskende har < 1 % for at få CDH. Der findes kun 2 studier, der sammenholder, hvorledes det går tvillinger, hvor den ene har CDH med singletons med CDH.[62].

I det første studie sammenlignede de 16 flerfold CDH-cases med 91 kontrol singleton CDH-cases. Der forsvandt 4 cases ved followup i flerfoldgruppen og af de resterende 12 CDH-børn døde 2 intrauterint (1 ved IUFD og 1 ved selektiv reduktion).

De 2 grupper adskilte sig ved, at deres mediane gestationsalder ved fødsel var forskellig, således var GA 34 (32-36) for flerfold og 38 (28-41) for singleton.

Af de 10 resterende flerfold CDH-børn, overlevede 7 (70 %) og 3 (30 %) døde. For deres flerfold ikke-CDH-søskende overlevede 9, men 1 døde pga præterm fødsel).

Forfatterene konkluderer, at mortalitet for CDH ved flerfoldsgraviditet ikke er højere end for singletons med CDH, og at prognosen formentlig knytter sig i højere grad til sværhedsgraden af CDH end til flerfold eller ej [62].

I det andet og seneste studie af Wang et al 2019 sammenlignes 11 tvillinge-graviditeter, hvoraf 10 var dichoriske, hvor den ene tvilling har CDH med 78 singleton CDH-graviditeter. De finder, at præterm fødsel (64%) og lav fødselsvægt (55%) er hyppigere blandt de tvillinge-gravide. Der er dårligere outcome blandt tvillingerne og overlevelsen var hhv 46% og 80% for tvillinger og singleton. Der var flere med større defekt i diafragma blandt tvillingerne. [63].

Resume af evidens

- Risikoen for IUFD for CDH-børn angives i litteraturen til 2-9 %, men upublicerede danske tal viser ingen IUFD. (Evidensgrad III-IV)
- Et populationsstudie har vist øget risiko for FGR hos CDH-børn med RR på 3,8. Andre studier viser ikke sikkert øget risiko FGR og i upublicerede danske tal var der ingen fødte CDH-børn med SGA/FGR (Evidensgrad III-IV).
- Der ses polyhydramnios i 30(-50) % af tilfældene. Ikke væsentlig forskel mellem højre- og venstresidige CDH. Polyhydramnios giver ikke øget risiko for præterm fødsel, neonatal og infant død sammenlignet med CDH-graviditeter uden polyhydramnios. Dog sparsom evidens.
- Ved højresidig CDH ses oftere hydrops end ved de venstresidige men hos begge er det en relativ sjælden komplikation (3-5%) Morgagni-hernier (højresidige anteriore CDH) kan være forbundet med pericardieexudat (Evidensgrad III-IV).
- Overlevelsen hos CDH-børn bedres ikke ved gentagne Betamethason doseringer og heller ikke efter GA 34+0 (Evidensgrad III-IV)
- Flerfoldsgraviditeter med CDH føder typisk i tidligere GA end singleton CDH (median GA hhv 34 og 38), hvilket påvirker overlevelsen, men ellers er grupperne sammenlignelige mht overlevelse. (Evidensgrad III-IV)
- Uafficerede flerfolds-søskende har generelt et godt outcome. (Evidensgrad III-IV)

Anbefaling

- Tilvækst og evt flow samt fostervand tilrådes målt hver 4. uge mhp at opspore FGR, polyhydramnios og forebygge IUFD.
- Ved polyhydramnios følges DSOGs guidelines for Polyhydramnios.
- Det anbefales at give Betamethason til gravide, der venter barn med CDH, hvis der er udsigt til forløsning før GA 34+0. Ligesom andre gravide.
- Der er ikke indikation for at give Betamethason efter GA 34+0 til gravide, der venter barn med CDH.
- Singleton og Flerfoldsgraviditeter med CDH bør primært følges på et center med tilknyttet højt specialiseret børnekirurgiske center.

Forløsning

Hvad er det optimale forløsnings tidspunkt og – forløsningsmåde og – sted?

Forløsnings tidspunkt

Der findes ingen randomiserede studier, der behandler fødselstidspunktet.

En del studier stammer fra 4 store CDH-registre i verden, som opsamler præ- og postnatale data om CDH [64]:

1. CDH study group (**CDHSG**) med over 79 centre fordelt på 15 lande med udgangspunkt i Texas USA
2. **CAPSnet** (The Canadian Pediatric Surgery Network), der indsamler data fra Canadas 16 børnehospitaler
3. Hernie de Coupole Diafragmatique (Frankrig) og
4. Japanese Congenital Diafragmatic Hernia Study Group (Japan)

De 2 største og mest produktive mht publicering af data er CDHSG og CAPSnet.

Under CAPSnet findes desuden: The Canadian CDH Collaborative, der i 2018 udgav CDH-guideline "Diagnosis and management of congenital diafragmatic hernia: a clinical practice guideline" (The Canadian CDH Collaborative 2018).

Flere forfattere med tilknytning til CDHSG og CAPSnet har undersøgt det optimale forløsnings tidspunkt v.h.j.a. data indsamlet i de 2 store registre. Stevens (CDHSG) fandt at early-term (GA 37-38) havde nedsat behov for extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) og tendens til øget overlevelse i forhold til late-term (GA 39-41) i deres data fra 1995-2006. [65]. Safavi (CAPSnet) fandt i 2010 ikke nogen signifikant fordel ved fødsel i nogen bestemt GA, om end en lille tendens til højere overlevelse for GA 37-38. [66]

Hutcheon undersøgte i deres retrospektive populationsstudie fra 2010 alle spontane vaginale CDH-fødsler til terminen (GA 37-41) i perioden 1995-2002 i USA, og fandt modsat CDHSG gruppen, at risikoen for neonatal og infant død var højere for børn født i GA 37 og 38 sammenlignet med børn født i GA 40. Studiets begrænsning var dog, at der ikke var differentieret mellem præ- og postnatal diagnosticeret CDH. [67]. Til sammenligning indeholder studiet fra CDHSG kun prænatalt diagnosticerede CDH-børn, men besidder til gengæld en større "hidden mortality", da studiet ikke inkluderer de CDH-børn der er født uden for et af CDHSG's tertiære centre og som dør inden overflyttelse. Herudover var grupperne i CDHSG-gruppen ikke fuldt matchede således, at der var flere afroamerikanske drengbørn i GA 39-41 gruppen, og fødselsmåde var kun kendt i halvdelen af tilfældene [65].

I et nyere multicenterstudie af Burgos og CDHSG med data fra CDHSG-registret fra 2001-2015 fandt man, at outcomes hos børn med prænatalt diagnosticeret CDH var stærk associeret til GA ved fødsel (jo tidligere GA jo dårligere outcome). Børnene var opdelt i følgende GA-grupper: GA < 33; GA 33-36; GA 37-42. Det er således ikke muligt at vurdere ud fra dette studie, om early-term, late-term eller post-term er at foretrække [16].

Tsao et al (2010) og CDHSG undersøgte outcome for præterme CDH-børn (GA < 37) og fandt øget mortalitet sammenlignet med GA > 37 med korrigeret Odds ratio på 1.68 (korrigeret for kromosomændringer og

hjertermisdannelser, der var hyppigere samt for ECMO og kirurgi, der var sjældnere i den præterme gruppe) og en gennemsnitlig overlevelse på 50 % - dog faldende med faldende GA [68].

Danzer et al 2016 rapporterede en forskel i psykomotoriske udvikling hos 135 CDH-børn afhængig af GA ved fødsel (korrigeret for GA). Således scorede børn født før GA 39 i større grad under gennemsnittet sammenlignet med full-term børn (GA 39-41). Data er retrospektive fra et stort tertiært center i USA fra 2004-13, hvoraf 40 % af CDH-børn er henvist postpartum.[69]. I et review af Chandrasekharan et al (2017) anbefales fødsel GA 39+0 for at undgå komplikationer forbundet med præmaturitet og early-term fødsel [5] – denne anbefaling baseres på Sengupta et al's (2013) studie om neonatal outcomes og GA på *ikke-CDH-børn*. De konkluderer, at early-term fødsel er associeret med øget morbiditet og behov for neonatologisk assistance. Der er en omvendt proportional sammenhæng mellem GA og morbiditet med lavest risiko omkring GA 39-40. Studiets begrænsning er imidlertid at der ikke er oplysninger for indikationen for forløsning, og GA er således ikke en sikker uafhængig faktor [70].

Snoek et al (2016) og The CDH EURO Consortium Consensus – 2015 Update anbefaler ligeledes planlagt forløsning ved GA 39 og opefter således, at man opnår de bedst mulige betingelser, og de relevante klinikere er klar og til stede. Tidspunktet er dog også afhængigt af maternelle og andre føtale indikationer [71].

Hedrick et al (Up-to-date 2021) anbefaler også at planlægge forløsning ved GA 39. Forløsning før kan være indikeret på andre føtale indikationer, der kan ses ved CDH (IUGR, øget/nedsat fostervand, CTG-forandringer, hydrops føtalis eller mekonium i fostervandet) [2].

I det nyeste studie af Bouchghoul fra 2020 der retrospektivt vurderer overlevelsen efter 28 dage og 6 mdr ved forskellige GA ved fødsel. Deres gruppe indeholder 213 prænatalt diagnosticerede isolerede venstresidige CDH. Opdelt på O/ELHR i hhv svær CDH (o/e LHR < 25%) 35 børn, moderat CDH (o/e LHR 25-45%) 128 børn og let CDH (o/e LHR >45%) 50 børn. De finder som tidligere studier, at der er dårligere overlevelse ved præterm fødsel før GA 37. Samlet for alle O/ELHR ses en tendens mod bedre overlevelse ved fødsel GA 37-39, der falder efter GA 39. For den *moderate* CDH-gruppe er dette fund signifikant, således at 28-dages og 6 mdr.s overlevelsen ved GA 37-39 er hhv. 82% og 80% og efter GA 39 hhv. 62% og 56%. Dette er uafhængig af leverens placering og forløsningsmåde. Konklusionen var at tilråde forløsning inden GA 39 især ved moderat isoleret venstresidige CDH. [72]

Det optimale forløsningsstidspunkt for børn med CDH er ikke fuldt afklaret, men flere studier tyder på GA 37-39 er at foretrække fremfor 39-41.

Forløsningsmåde:

Der er ikke klar evidens, der taler for en bestemt forløsningsmåde. Der er ikke evidens for at planlagt sectio er en fordel.

Et centralt registerstudie af Frenckner et al 2007 og **CDHSG** fandt ingen forskel i overlevelse mellem 3 grupper: spontan vaginal fødsel, igangsat fødsel eller elektivt sectio for børn nær terminen. Børn født ved akut sectio blev allokeret til deres planlagte forløsnings-gruppe. Frenckner fandt signifikant færre der fik ECMO-behandling i gruppen med elektive sectio (40%) mod 51% i de 2 andre. Konklusionen er at det er umuligt at afgøre om årsagen hertil er sectio - kan også skyldes, at de centre, der foretrækker elektivt sectio generelt håndterer CDH-børn bedre efter fødslen [73]. Dette studie er refereret af flere andre centrale CDH-studier. [64, 74].

Et andet centralt registerstudie fra Safavi et al 2010 og CAPSnet fandt ingen forskel i overlevelse pga forløsningsmåde, der var planlagt i GA 32 (spontan vaginal fødsel, igangsat fødsel eller elektivt sectio). Subgruppe-analyse fandt en tendens til bedre overlevelse for dem der forblev i deres planlagte forløsningsgruppe ("conformers") sammenlignet med dem der endte i en anden gruppe ("non-conformers"). De konkluderer at elektivt sectio ikke er at foretrække på baggrund af prænatal CDH-diagnose. [66].

Flere andre mindre opgørelser rundt i verdenen ha ligeledes fundet, at der ikke er evidens for at anbefale en bestemt fødemåde. [40 , 53, 75].

Mills 2010 og CAPSnet har undersøgt om fødselstidpunktet på døgnet har betydning for outcome, mhp at vurdere om børn født om aftenen eller natten har dårligere outcome, da bemandingen typisk er mindre.

Konklusionen er at "overnight" fødsel ikke giver dårligere outcome, men der ses dog en tendens til at den initiale cardio-respiratoriske stabilisering muligvis er lidt nedsat, men det ikke har betydning på den lange bane [76].

Dette fastslås også af Burgos 2017, der indeholder opdaterede data fra CDHSG fra 2001-2015. Der konkluderes at hverken forløsningsmåde eller tidspunkt på døgnet har effekt på outcome for børn med prænatalt dignosticeret CDH. [16].

Snoek et al (2016) og The CDH EURO Consortium Consensus – 2015 Update anbefaler planlagt forløsning fra GA 39 enten i form af p.p.med. eller sectio afhængig af det lokale set-up. [71].

Hedrick et al (Up-to date 2021) foreslår at planlægge p.p. med. i GA 39 med CTG-overvågning fra tidligt i fødslen. Sectio udføres ud fra vanlige obstetriske indikationer [2].

Bouchghoul et al 2020 finder i deres studie med 213 isolerede venstresidige CDH-fødsler, at 67% føder vaginalt (86% var intenderet vaginal fødsel). Ingen forskel i 28 dages overlevelse mellem vaginal fødsel og sectio, men en tendens mod lavere overlevelse i sectio-gruppen (59%) sammenlignet med vaginal-gruppen (71%). I gruppen med elektive sectioer var overlevelsen som vaginal fødsel (71%), mens den var 52% ved akut sectio. De konkluderer at fødselsmåde bør afhænge af den obstetriske indikation og CDH er ikke tilstrækkelig årsag til at lave sectio. [72]

Forløsningssted

Det er tilrådet i mange opgørelser og studier, at børn med CDH bør fødes i højtspecialiserede centre for CDH. I Danmark findes 2 centre for CDH - hhv Rigshospitalet for Østdanmark og Odense Universitetshospital (OUH) for Vestdanmark.

Et dansk studie fra OUH ved Andersen et al i 2009 i Ugeskriftet fandt signifikant faldende mortalitet efter etablering af tværfagligt behandlingsteam i 1998 på OUH bestående af obstrikerer/føtalmedicinere, neonatologer og anæstesi-læger samt børnekirurger. Dette var den væsentligste enkeltfaktor, der blev ændret fra perioden 1995-97 til perioden 1998-2005.[77].

Grushka et al 2009 og CAPSnet viste at centre med højt volumen af CDH-børn (defineret som mere end CAPSnetværkets gennemsnit, dvs > 6 cases pr år) havde bedre overlevelse end dem med lavere volumen [78]. Dette studie er også baggrunden for anbefalingerne om ≥ 6 CDH-fødsler pr år på et center fra The CDH Euro Consortium [71]. Ved gennemgang af CAPSnet -registeret i 2015 var der dog ikke længere forskel i overlevelsen for CDH-børn født på højt - eller lavt volumen centre. [64].

Colvin et al 2005 fandt i deres retrospektive populationsstudie, at børn med CDH født "outborn" (dvs på en obstetrisk afd., hvor interhospital transport var nødvendig) havde en bedre overlevelse end dem der var født "inborn" (dvs på obstetrisk afdeling børnehospital). Colvin et al inkluderede alle CDH-børn – både præ- og postnalt diagnosticerede – i Vestaustralien fra 1991-2002. I opgørelsen ses, at det går dårligst for de prænalt diagnosticerede, der typisk fødes "inborn" med lavere GA og vægt, men var ellers sammenlignelige [79]. Burgos et al fandt at prænalt diagnosticerede CDH-børn udgør en population med en dårligere prognose sammenlignet til CDH-børn diagnosticeret postnalt. Dette er også fundet i flere andre studier [16].

Sidenhen har Nasr et al 2011 og CAPSnet vist at *prænalt diagnosticerede* CDH-børn har bedre overlevelse, hvis de fødes "inborn" sammenlignet med "outborn". "Outborn" havde en øget Odds ratio for at dø på 2.8 (korrigeret for sværhedsgrad af CDH v.hj.a. SNAP-II score og associerede misdannelser. De konkluderer at "Outborn" fødsel er en prædikator for mortalitet hos børn med CDH [80].

Man skal være opmærksom på at der kan forekomme "hidden mortality" fra institutionelle studier sammenlignet med populationsstudier pga CDH-børn, der er født uden for det tertiære center og som ikke overflyttes (enten dør inden overflyttelse eller som klarer sig godt og derfor ikke overflyttes), ikke er medtaget i opgørelserne. [81].

Flere oversigtartikler refererer til Nasr 2011 i deres anbefalinger af højtspecialiseret fødested. [64, 71]

Hedrick et al (Up-to-date 2021) tilråder også fødsel på centre med ekspertise i stabilisering af neonatal pulmonal - og kardiovaskulær funktion og som kan udføre korrigerende børnekirurgi, når det er passende.

Resume af evidens:

- Det optimale forløsningstidspunkt for børn med CDH er ikke fuldt afklaret, men flere studier tyder på GA 37-39 er at foretrække (fremfor 39-41), især for isoleret venstresidigt moderat CDH.
- CDH-børn født præterm har dårligere prognose.
- Der er ikke klar evidens, der taler for en bestemt forløsningsmåde. Der er ikke evidens for at planlagt sectio er en fordel.
- Børn med prænalt diagnosticeret CDH har en sværere tilstand end postnalt diagnosticerede børn
- Børn med CDH har bedre overlevelse, hvis de fødes på højtspecialiseret center.'

Anbefaling:

- Gravide der venter med CDH henvises til rådgivning, udredning og fødsel på højtspecialiserede centre (RH i Østdanmark og OUH i Vestdanmark).
- Planlagt forløsning GA 39 medmindre andet obstetrisk taler for tidligere forløsning.
- P.p.med. anbefales som udgangspunkt. Sectio på vanlig obstetrisk indikation.

Tracheal Occlusion (FETO):

Hvad er evidens for Tracheal-occlusion effekt af behandling? Hvilke typer patienter? - og hvilke kriterier skal de opfylde?

Prænatal behandling af CDH, Percutaneous Fetoscopic Endoluminal Tracheal Occlusion (FETO)

Det kritiske ved CDH er ikke defekten i diafragma, men den deraf forårsagede nedsatte tilgængelige lungevolumen ved fødslen og det persisterende forhøjede lungetryk. Målet for den prænatale behandling for CDH er derfor at reducere den pulmonære lungehypoplasi og det forhøjede lungetryk.

Historisk startede man for ca. 25 år siden prænatal behandling af CDH med at operere diafragma defekten in utero ved åben føtal kirurgi i håb om at dette kunne hjælpe på overlevelsen. Denne form for prænatal behandling viste dog ingen overlevelsesgevinst [82]. Senere forsøgte man ved åben føtal kirurgi at okkludere trachea, hvilket øgede overlevelsen, men gav svær morbiditet med især længerevarende behov for ventilatorisk støtte [83, 84].

TotalTrial

I 2004 kom de første resultater med Fetoscopic Tracheal Occlusion (FETO) (Deprest J, Gratacos E, Nicolaidis KH, Group FT. Fetoscopic tracheal occlusion (FETO) for severe congenital diaphragmatic hernia: evolution of a technique and preliminary results.[85] og i 2009 startede et stort internationalt multicenter randomiseret kontrolleret studie, Tracheal Occlusion to Accelerate Lung growth-trial, **TOTAL-trial**, ledet af Jan Deprest fra Belgien, hvor man undersøger effekten af proceduren; perkutan minimal invasiv fetoskop med tracheal okklusioni.

Man forventer ved prænatalt at obstruere fostrets trachea og forhindre lungevæsken i at forlade lungerne, vil mængden af lungevæske øges og samtidig øges trykket i lungerne. Når trykket øges strækkes lungevævet og dette signal opfanges som et signal på at lungeparenchymet skal udvikle sig og blodkarrene øge deres elasticitet. Imidlertid vil vedvarende okklusion af trachea frem til fødslen forårsage nedsatte mængder af alveolær epitelial type-II celler, som producerer surfactant og derved vil effekten af okklusionen falde grundet manglende lungemodning. Ved at fjerne den tracheale okklusion igen prænatalt in utero kan dette afhjælpes [86].

Initialt var studiet kun til svær venstresidig diafragmahernie defineret ud fra O/E LHR uden leverinvolvering, men senere tilkom patienter med moderat venstresidig diafragma hernie både med og uden leverinvolvering. (www.totaltrial.eu).

	Svære	Moderate
O/E LHR	<25%	25-44,9
Lever	Ikke involveret	O/E LHR 25-34,9% lever involveret eller ej O/E LHR 35-44,9% lever involveret
FETO (GA)	27+0 – 29+6	30+0 – 31+6
FETO removal (GA)	34+0 – 34+6	34+0 – 34+6

På nuværende tidspunkt er inklusionen til både de svære og de moderate diafragma hernier i TOTAL trial afsluttet i henholdsvis maj 2019 og marts 2020. Data herfra er endnu ikke publiceret, men forventes i juni 2021.

Der henstilles fra gruppen bag TOTAL-trial til, at der ikke udføres FETO behandling af fostre med moderate diafragmahernier, idet behandlingen vurderes eksperimentel, førend data er publiceret og evt. viser en gevinst herved. Da studiet vurderes af stor klinisk relevans for den prænatale behandling af CDH beskrives dette nedenfor.

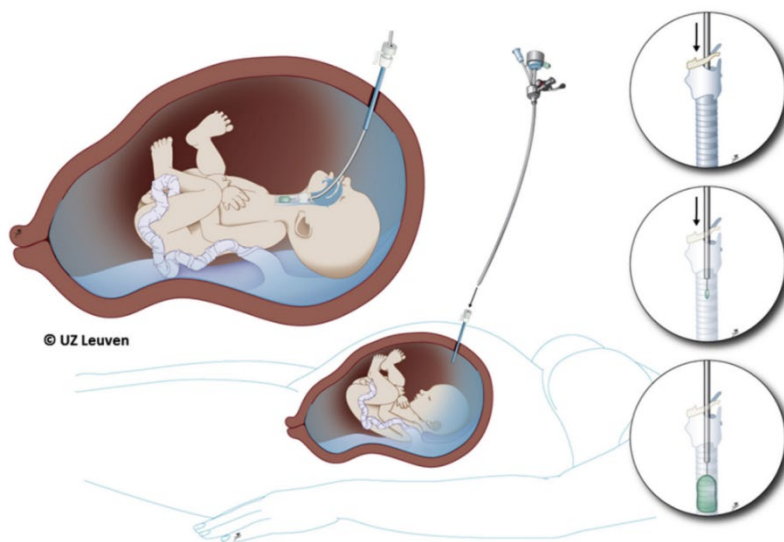
Procedure:

I totaltrial indsatte man hos dem med svære diafragmahernier ballonen omkring uge 27-30, mens man hos dem med moderat diafragmahernie indsatte ballonen omkring uge 30-32.

Behandlingen foregik på FETO-centre flere steder i Europa, Australien, USA, Canada og Japan (se www.totaltrial.eu).

FETO-proceduren foregår i epidural eller lokalbedøvelse til mater og smertestillende og muskelrelaksantia til fostret, som får fostret til at ligge stille under proceduren. Via en 5 mm incision i moderens hud og en 3,3 mm incision i uterus, kan fetoskopet føres ind i uterus og ballonen føres gennem fostrets mund til lige over bifurkaturen i trachea, hvor den oppustes.

I både dem med svære og moderate diafragmahernier stiler man mod, at fjerne ballonen omkring GA 34 enten ved fetoskop (50 %), ved ultralydsguidet punktur (19 %) alternativt ved fødslen, hvis patienterne føder før uge 34 og uden at ballonen er blevet fjernet. Hvis ballonen fjernes efter fødsel, fjernes den ofte under EXIT-procedure med bevaret placentacirkulation enten ved direkte laryngoskopi eller perkutan punktur. [44].



Figur 7: viser FETO proceduren. Med tilladelse fra Leuven Universitetshospital, Leuven, Belgium [44]

Risiko og gevinst:

Deprest konkluderer, at FETO øger overlevelsen ved svær venstresidig CDH fra 24.1 % to 49.1 % ($P < 0.001$). Prædikator for overlevelse var O/E LHR før procedure og gestationsalder ved fødsel, men også lungerespons på FETO spiller en rolle. [44].

En metaanalyse fra 2016 af 5 studier (4 prospective, 1 RCT) med svær CDH med leverinvolvering med ialt 110 FETO-patienter og 101 kontroller viste en øget overlevelse efter FETO (OR 13,32; 95% CI, 5,4-32,87)[87].

Et systematisk review af Araujo E. et al fra 2017 for FETO for svær CDH, blandet venstre- og højresidige, inkluderede i alt 1 RCT og 17 observationelle case-kontrol studier og konkluderede ligeledes at FETO øger overlevelsen, men at de FETO opererede gennemsnitlige føder 2 uger tidligere og har større risiko for præterm vandafgang. Evidensen er dog vurderet lav [88].

Få studier har beskæftiget sig med højresidige CDH og FETO. Et studie fra 2015 viser, at der er en højere overlevelse efter FETO ved en O/E LHR ≤ 45 %, hvor der var overlevelse på 42 % i FETO-gruppen sammenlignet med en overlevelse på 17 % i den observerede gruppe, dog ikke signifikant forskel. [89]. Stort set enslydende resultater ses i et retrospektivt studie af Russo A.M et al fra 2018, hvor man for svær højresidig CDH finder en signifikant overlevelse ved FETO sammenlignet med kontroller (49/120 (41%) vs 4/27 (15%); $P=0,014$) [90].

Generelt beskrives den største risiko ved ovenstående procedure er præterm prelabour rupture of membranes (PPROM), som ligger samlet omkring 20%. Ved præterm fødsel efter PPRM er der en større morbiditet og mortalitet grundet kombination af CDH, præterm fødsel samt risiko for behov for hurtigere fjernelse af ballon, hvis PPRM er før uge 34. Generelt bliver de FETO opererede gennemsnitligt født 2 uger tidligere end kontroller. [91].

Andre risikofaktorer ved FETO er tracheomegali, som kan give midlertidig hoste, men ikke langtidsgener [86, 92] infektion og blødning.

Både Ali et al og Deprest et al, vurderer, at det er vigtigt fortsat at fokusere på at reducere den præmature fødsel efter FETO, blandet andet ved at søge efter mindre invasive og mere potente prænatale interventioner.

Resume af evidens:

- FETO øger overlevelsen signifikant ved svær venstresidig CDH med O/E LHR $< 25\%$ og højresidig CDH med O/E LHR $< 50\%$.
- Risikoen ved FETO er PPRM hos 20% og de FETO opererede føder gennemsnitligt 2 uger tidligere end kontroller

Anbefaling

- Ved svær venstresidig CDH med O/E LHR < 25 % kan man overveje at tilbyde FETO inden uge 27-30
- Ved højresidig CDH med O/E LHR < 50% kan man overveje at tilbyde FETO i uge 27-30

Operativ behandling

Forsinket kirurgi indtil barnet er fysiologisk stabilt har været det fremherskende princip de sidste ca. 20 år. Problemet er, at definitionen for fysiologisk stabilt barn er glidende og ikke veldefineret. Nyligt offentliggjorte guidelines fra Canada rekommanderer: Urinproduktion på >1 ml/kg/t, ventilation med FiO₂ <0,5, præduktal iltmætning på mellem 85 % og 95 %, normal arterielt blodtryk og serum laktat koncentration <3 mmol/l. [61]. . Både evidens og anbefaling er dog svag. Såfremt det ikke er muligt at nå disse mål indenfor 2 uger bør man overvej definitiv kirurgi eller palliativ i samråd med forældrene. Ingen studier har kunnet vise eksplicitte kriterier for det optimale tidspunkt for operation.

Evidensen for princippet med forsinket kirurgi er således svag og to randomiserede studier og et systematisk review kunne ikke demonstrere fordele eller ulemper for enten tidlig eller forsinket kirurgi. [93-96]. Ved mistanke om inkarceration af tarm må der dog altid foretages akut operation Puligandla [95], 2015 #2096}.

Røntgen oversigt over thorax og abdomen vil oftest være tilstrækkelig præoperativ billeddiagnostik til planlægningen af det operative indgreb. Ved højresidige hernier hvor leveren er herniet til thorax eller der er mistanke om andre anomalier anbefales MR-skanning

Generelt anbefales abdominal adgang enten som subcostal tværcinision eller som øvre midtlinje incision. . Defekten i diafragma klassificeres (Fig 5). Argumentationen for at anvende den subcostale incision er optimal adgang til diafragma. Argumentet for den længdegående incision er behandlingen af evt. ledsagende malformationer i mave-tarm kanalen. Her vil en forlængelse af incision distalt skabe fuld adgang til abdomen modsat den subcostale incision. Ved højresidige hernier med delvis displacering af dele af leveren til thorax (paddehatte formation) kan thorakal adgang være en fordel eller eventuel thorakoabdominal adgang. I tilfælde med "broksæk" bør denne fjernes.

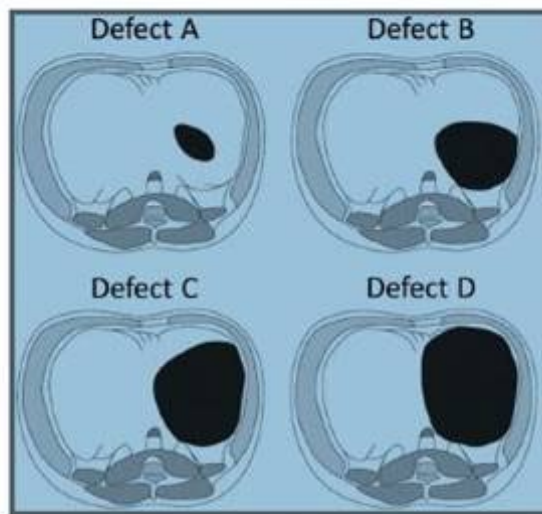


Fig. 1. CDHSC defect staging. An "A" defect is small and largely has all muscular edges. A "B" defect involves less than 1/3 of the chest wall while a "C" involves more than 1/3 of the chest wall. "D" defects are total agenesis of the diaphragm.

Figure 8: viser den perioperative stadietinddeling af herniets størrelse

Minimal invasiv procedure enten thorakoskopisk eller laparoskopisk, kan for nuværende ikke anbefales udenfor et evt. protokolleret forløb, da recidiv frekvensen er forhøjet med op til en faktor 4 [97-99]. Et andet problem er det forhøjede intraabdominale eller intrathorakale tryk i forbindelse med proceduren og den inducerede hypercapni og acidose som barnet påføres [100, 101]. Den kliniske betydning af dette er dog uvis. Der er ingen randomiserede undersøgelser mellem åben og miniinvasiv kirurgi.

Defekten i diafragma bør sutureres med non-absorberbar suturer med approksimation af diafragmakanterne. Der er dog ingen randomiserede undersøgelser i forhold til absorber eller non-absorberbar suturmateriale med hensyn til recidivrate. Der er ikke rapporteret komplikationer til uresorberbar materiale hverken på kortere eller længere sigt. Ved defekter der ikke kan lukkes ved suturering alene må der anvendes kunststofmateriale til at dække defekten. Adskillige forskellige biologiske og syntetiske produkter har været anvendt, men der er generel enighed om, at en kegleformet polytetrafluorethylene (Gore-Tex®) meshe er det mest optimale produkt og som nu er generelt anbefalet som standard [102, 103]. Meshen sutures til kanten af diafragmaresten. Undertiden er denne ikke tilstedeværende således at meshen må sutureres til thoraxvæggen lateralt og til de crurale ligamenter ved øsofagus mediant. Enhver stramning på meshen bør udgå for at mindske risikoen for recidiv og udviklingen af thorax defomiteter. Meshen kræver sjældent udskiftning senere i livet. Ved recidiv af herniet suppleres med ny meshe.

Profylaktisk fundoplikation for at forbygge gastroøsofageal anbefales generelt ikke, da gastroøsofageal reflux forekommer med en højere frekvens initialt sammenlignet med de der ikke har fået foretaget fundoplikation, men efter andet leverår er frekvensen den samme [104]. Hos nogle børn kan det være forbundet med store problemer at få plads til organerne i abdomen efter lukningen af diafragmadefekten med risiko for udvikling af abdominalt compartment syndr [105].

Anvendelsen af pleuradræn er kontroversiel. Det kan medføre en overekspansion af den hypoplastiske lunge med øget risiko for pneumothorax. Senere pleurocentese kan være nødvendig på grund af pleural væskeansamling, der kan påvirke kredsløb og vejrtækningen. Risikoen for symptomgivende pleural væske er højere ved indsættelse af meshe [106]. Såfremt plauradræn anvendes i forbindelse med primære operation bør det seponeres inden for 5 døgn.

Postoperativt bør der foretages rtg. af thorax dagen efter operationen for at kontrollere for recidiv, pneumothorax eller hydrothorax med overskydning af mediastinum. Undesøgelsen bør gentages efter en uge og ved udskrivelsen uanset symptomer eller ej. Evt. recidiv bør reopereres og symptomatisk pneumothorax eller hydrothorax må behandles med pleurdræn anlagt i midtaxillærlinjen sv.t. intercostalrum 7-8.

Resume af evidens:

- Ingen studier har kunnet vise eksplicite kriterier for det optimale tidspunkt for operation.
- Risikoen for symptomgivende pleural væske er højere ved indsættelse af meshe
- Anvendelsen af pleuradræn er kontroversiel.

Anbefaling:

- Minimal invasiv procedure enten thorakoskopisk eller laparoskopisk, kan for nuværende ikke anbefales (grad af evidens 3b, anbefaling B)
- Rtg af thorax bør tages dagen efter operation, efter en uge og ved udskrivelsen uanset symptomer eller ej. (grad af evidens 4, anbefaling C)

Prognosen for børn født med CDH (medfødt diafragmahernie)

Der fødes og behandles i gennemsnit 10-12 børn med CDH om året i Danmark. De fleste tilfælde af CDH erkendes prænatalt ved ultralydsskanning.

Udviklingen inden for de kirurgiske teknikker, timing af operation og udviklingen inden for den intensive behandling (herunder skånsom ventilation, optimal og målrettet medicinsk behandling af pulmonal hypertension) af disse børn har ført til øget overlevelse, men også til øget morbiditet hos de overlevende. [107] Dette hænger sammen med bedre chance for overlevelse hos de sygeste med komplicerede forløb, som ikke tidligere ville have overlevet. [108] Børn med sen symptom debut har en god prognose med nær 100% overlevelse. [109]

Danske tal for overlevelse:

RH: Børn med behov for intensiv terapi inde for første leve-uge, 1997-2006, mortalitet 46,2 % (24/52). 2007-2021, mortalitet 16,9 % (12/71). Ikke publiceret data.

OUH: Børn med behov for intensiv terapi inden for første 24 timer: Før 1997, mortalitet 85,7 %. [110] 1998-2015, mortalitet 22,1% (21/95). [18] Publiceret data. 2016 – 2021, mortalitet 12,5 % (3/24). Ikke publiceret data.

Danske tal for overlevelse stemmer godt overens med nyere tal fra hhv. Sverige: 82% overlevelse til udskrivelse [111], England og Irland: Samlet et-års overlevelse på 75 % [112] Frankrig: 68 % overlevelse til udskrivelse [113] og Canada: 81.5 % overlevelse til udskrivelse [107]. Data for langtidsoverlevelse er fortsat sparsomme. En opgørelse fra Sveriges nationale register i 2012 viste en langtidsoverlevelse på 75% (77 ud

af 102 CDH-børn født i perioden 1993 – 2003) modsat en overlevelse frem til udskrivelsen på 82% (sen mortalitet 6,8 %) og fra USA hvor en sen mortalitet på 1,5 % blev fundet efter 5 års follow up. [111, 114]

Flere faktorer beskrives at være forbundet med øget risiko for død i det primære forløb. Således angives følgende at være associeret med nedsat chance for overlevelse: Lav lung-to-head ratio, lever placeret i thorax, lav APGAR score, prænatal diagnose, præmaturitet (GA<34) og andre misdannelser – særligt hjerte (non-isoleret CDH). [29, 113, 115-117] Derudover har børn med persisterende pulmonal hypertension, vedvarende iltbehov og behov for ECMO behandling, længere og mere komplicerede forløb med øget morbiditet. [114, 118, 119]

Børn født med CDH har risiko for forskellige senfølger i form af kronisk pulmonal hypertension, gastrointestinale problemer (herunder reflux og trivselsproblemer), recidiv af hernie, lungeproblemer, recidiverende infektioner, forsinket neurologisk udvikling, hørenedsættelse, og orthopædiske deformiteter (scoliose mm). [120]

Der foreligger ingen opgørelser eller studier på sen-følger hos den danske population af CDH børn og nedenstående er baseret på udenlandske studier/cases hvor sværhedsgrad af sygdom og behandling kan variere.

Pulmonal Hypertension (PH):

Raske nyfødte normaliserer trykket i det pulmonale kredsløb (< 2/3 af systemtryk) inden for de første 24 timer. Hos nyfødte med CDH er denne transition forsinket. I et studie fra 2015 havde de fleste CDH-børn normaliseret det pulmonale tryk inden for 3 uger (median 14 dage) med god prognose og lav morbiditet. Persisterende PH udover 3 uger var forbundet med høj mortalitet og morbiditet (associeret med behov for iNO, ECMO og længerevarende respirator behandling). [118] Lignende fund er tidligere beskrevet ved Wynn i 2013 [121] og Dillon i 2004.[122]

Persisterende pulmonal hypertension blev fundet hos 18 % (fortsat PH ved udskrivelsen) i en fransk undersøgelse. Forekomsten af PH aftog over tid og ved 1-års follow-up havde ingen børn PH. [113] Lignende tal kom fra en australsk undersøgelse, hvor persisterende pulmonal hypertension blev fundet hos 17%, vurderet ud fra EKKO før udskrivelse og forsat behandling med Sildenafil. Et sen-dødsfald i kohorten blev tilskrevet senfølger efter pulmonal hypertension. Sildenafil blev gradvist aftrappet op til 22 måneders alderen hos de overlevende. [123] Safavi et. al har beskrevet 2 tilfælde af svær persisterende pulmonal hypertension i 2 års-alderen (svt. 4,5 % af kohorten). [107] Derudover er kronisk (ofte asymptomatisk) PH er beskrevet senere i livet hos CDH overlevende med skadelige følger. Kronisk PH medfører kronisk belastning af højre ventrikel med risiko for udvikling af irreversible skader. [124] I et mindre observationsstudie fandt Zussmann et al. at 8 CDH-børn (op til 26 mdr.) med u-specifikke symptomer, som dårlig trivsel eller vedvarende respiratorisk påvirkning, havde uerkendt forhøjet pulmonalt tryk trods nylig EKKO uden tegn på dette. [125] Burgos har beskrevet 2 sene dødsfald pga. PH hh. hos en 16 måneder gamle og en 9-årig (medicin og symptom-fri i flere år). Således uerkendt (og symptom fri) recidiv af PH med fatal udgang.

- Persisterende pulmonal hypertension kan forekomme hos nogle børn efter udskrivelse, hvilket bidrager til øget morbiditet, i sjældne tilfælde, til sen-dødsfald. Recidiv af pulmonal hypertension er beskrevet i sjældne tilfælde, med svag og uspecifik symptomatologi.

Gastro-intestinale problemer:

De primære gastrointestinale gener omfatter reflux, spise og trivsels problemer, og risiko for recidiv.

Reflux:

Reflux eller GERD er velbeskrevet hos børn født med CDH og forekommer hyppigt, i nogle studier beskrevet hos op til 80%. [126, 127] Dette genfindes i et nyere review som fandt en prævalens i neonatal perioden på op til 83% og en persisterende problemstilling hos 61 % af de ældre børn og unge.[128] Reflux behandles primært medicinsk, men nogle børn har behov for kirurgisk behandling i form af fundoplækning. Forekomst af reflux og behov for fundoplækning er relateret til størrelsen på defekten, lever og ventrikel placeret i thorax samt anvendelse af patch [129]. Opfølgning er vigtig, idet Barrett's esofagus og adneokarcinom er beskrevet hos en voksen CDH-overlevende [130]. Morandi et al. fandt at 8/12 asymptomatiske CDH-overlevende med en gennemsnitsalder på 14 år, havde moderat/svær esofagitis på biopsi (af en med Barrett's esofagus) [131].

- Mange børn med CDH oplever reflux/GERD som er behandlingskrævende, og hos flere vil dette strække sig ind i voksen alderen. Stor defekt med anvendelse af patch, samt ventrikel/lever placeret i thorax er disponerende til dette.

Spise- og trivselsproblemer:

Vedvarende nedsat z-score (vægt i forhold til længde) er beskrevet af VU et al i en kohorte på 67 CDH-børn. På udskrivelses tidspunktet havde 26% en z-score under -2 (median -1,2), op til 12 måneders alderen steg z-scoren for herefter at forblive med en median på ca. -0,6. Et ældre studie beskrev nedsat vægt (under 5 percentilen) hos over 40% af CDH-børn ved 2 års alderen [132] og et nyere studie rapporterede om påvirket vækst hos op mod 60% af børnene. Derudover angives udfordringer som opkastninger, synkebesvær, kræsenhed og oral aversion. [133] Således er børn med CDH i risiko for nedsat vækst. Mange faktorer er associerede med dårlig trivsel i småbarnsalderen, herunder typen af operation (+/- patch), behov for respiratorisk støtte ved 30. levedøgn, graden af lungefunktion ved udskrivelsen, kroniske lungeproblemer, øget hvilestofsforbrug og nedsat energiindtag grundet gastroesophageal reflux. Behov for ECMO behandlinger øger risikoen for trivselsproblemer inden for 1. leveår op mod 17-fold. [134] Anvendelse af gastrostomi er beskrevet hos hhv. 18 og 23,6 % [107, 133], hvorvidt indikationen for anlæggelse kan overføres til danske forhold er uklart. Lidt vides om årsagen til de fortsatte spise- og trivselsproblemer, som ses senere i barndom og i ungdomsårene, om end de beskrives aftagende med tiden. [114]

- Flere børn med CDH oplever forsinket vækst, særligt i de første barneår. Hos de fleste bedres trivslen med alderen. Enkelte vil have behov for længerevarende ernæring via sonde og i sjældne tilfælde anlægges PEG sonde.

Recidiv:

Stor defekt og behov for patch er associeret med øget risiko for recidiv af hernie. Canadiske data finder ved opfølgninger efter 24 måneder en forekomst af recidiv hos 15,9 % (her af har 43% patch). [107] En nyere hollandsk opgørelse finder en betydelig lavere forekomst af recidiv. I deres kohorte, med opfølgning i gennemsnit til 7 års alderen (min. 2 år), findes recidiv hos 7%. Signalet om øget risiko for recidiv ved behov for patch er enslydende med de canadiske data. [129] Begge studier rapporterer om behov for andre kirurgiske indgreb hos hhv. 24,3 % og 20 % - hyppigst angives ileus som indikation, men også volvulus er beskrevet. [41] Et single-center studie fra Canada fandt at 70 % af recidivtilfældene optrådte inden 2-års alderen hvor af ca. 2/3 var asymptomatiske. [135]

- Risikoen for recidiv er størst i de første leveår og efter store defekter med behov for anvendelse af patch, i mange tilfælde giver recidivet ikke anledning til symptomer. Behov for anden gastrointestinal kirurgi optræder hos ca. en femtedel.

Lungeproblemer:

Iltbehov efter udskrivelsen:

Behov for supplerende iltbehandling efter udskrivelse er beskrevet og findes associeret med fortsat respiratorisk støtte på 30. levedøgn og behov for lukning af defekten med patch. [114] Data fra den amerikanske nationale database angiver at 24 % udskrives med pågående iltbehandling [116]. I et canadisk og et fransk studie udskrives hhv. 13,6 % og 18 % med supplerende iltbehandling fra det primære behandlingssted, men alle var uden ilt ved kontrol undersøgelse i hhv. 2- og 1-års alderen. [107, 113] Hvorvidt disse tal kan overføres til danske forhold vides ikke, men behovet for supplerende iltbehandling må antages at være afviklet for de flestes vedkommende inden udskrivelse fra lokal sygehuset.

- Nogle få børn har fortsat behov for ilt behandling ved udskrivelse, men behandlingen kan afvikles i de tidlige barneår.

Recidiverende luftvejsinfektioner:

Flere studier angiver recidiverende luftvejsinfektioner og en øget forekomst af pneumoni med behov for indlæggelse i småbarnspopulationen af overlevende CDH-børn. Pneumoni forekommer både på baggrund af infektion og aspiration. Pneumoni/bronkiolitis forekom hos 9,1 % i den canadiske opgørelse [107] og det franske studie angav mindst et genindlæggelsesforløb på respiratorisk indikation hos 26 % inden 2. leveår. [136] Genindlæggelse inden for 1. leveår pga. respiratorisk distress var hyppigst hos børn med langvarigt behov for respirator (17 % hos børn med behov for respiratorisk støtte på 30. levedøgn, mod 9 % hos børn uden behov for respiratorisk støtte). [114]

- Recidiverende luftvejs infektioner forekommer hos nogle børn med CDH, særligt i de første leveår og er associeret med behov for langvarig respiratorisk støtte i det primære forløb.

Lungefunktion:

Det har været antaget, at de fleste børn med CDH har en let nedsat lungefunktion, som dog ikke forhindrer en nær-normal dagligdag, men varierende forekomst af pulmonale gener er rapporteret i litteraturen. Kronisk lungesygdom (hos 22 % ved follow-up hos 2-årige) samt bronkopulmonal dysplasi er beskrevet (begge associeret med faktorer som indikerer svær sygdom) [137, 138], men også en klar bedring af lungefunktionen er beskrevet over tid fra tidligere studier.[139] Et hollandsk studie fra 2007 målte lungefunktion og arbejdstest på 12 unge/voksne CDH-patienter født i perioden 1960-1986 (gennemsnitsalder 24,3 år). De fandt let nedsat lungefunktion sammenlignet med en kontrolgruppen, med både obstruktive og restriktive forandringer. Alle havde normal arbejdskapacitet og iltoptag, således ingen lungemæssige begrænsninger i hverdagen. [140] Dette er enslydende med rapporteret data fra Arena et al. som fandt milde restriktive og/eller obstruktive forandringer ved spirometri hos 45 % af en gruppe voksne, uden påvirkning på livsvilkår. [141] Ligeledes i en kohorte af 6 – 11 årige, hvor 54% havde normal lungefunktionsundersøgelse,

27 % milde/moderate restriktive forandringer og 13% havde obstruktive forandringer. Ingen rapporterede om betydende respiratoriske symptomer. [142]

Et prospektivt studie fra 2001 rapporterede primært om obstruktive forandringer - ved 5 års alderen havde 72 % en normal lungefunktionsundersøgelse, mens 28 % havde et obstruktivt præg med varierende grad af V/Q mismatch. [143] Trachsel et al fandt milde/moderate obstruktive forandringer samt nedsat maximal minut ventilation hos CDH børn. [144] og flere forfattere har rapporteret om, at CDH børn hyppigt får bronchodilaterende behandling. [114, 145] Hvorvidt der reelt er en øget forekomst af astma, eller om luftvejsobstruktion er relateret til de grundlæggende forandringer som følge af CDH eller til respiratorinduceret skade, er ikke fuldt belyst. I nogle studier findes en association til sværhedsgraden af CDH (behov for patch og langvarig respiratorisk støtte) [114] mens andre studier ikke finder samme relation. [146] Derudover er der hos nogle børn fundet forandringer foreneligt med emfysem, særligt af ipsilaterale lunge. [124]

- Hos op mod ca. 1/3 af CDH børn forekommer restriktive og obstruktive forandringer, derudover beskrives hos nogle forandringer foreneligt med emfysem. De fleste oplever nær normal arbejdskapacitet og iltoptag, og har således ingen lungemæssige begrænsninger i hverdagen.

Neurologiske følger:

Høretab og forsinket sproglig udvikling:

For CDH-børn beskrives i litteraturen en øget risiko for nedsat hørelse og dermed øget risiko for forsinket sproglig og social udvikling. Såvel sensorineuralt høretab (SNHL) som konduktivt høretab (CHL) er beskrevet. Hyppigheden varierer fra undersøgelse til undersøgelse, fra 2-62%, hvilket afspejler forskelle i alder ved undersøgelse, kohorternes størrelse, æra for behandling, +/- ECMO mm. [107, 147-149]

Et amerikansk opfølgingsstudie på 112 børn med CDH, hvor børnene fik foretaget neonatal hørescreening efterfulgt af halvårlige kontroller frem til 3 årsalderen (herunder hjernestammeaudiometri ved behov), fandtes SNHL hos 2,7 %. Dette afviger ikke fra prævalensen blandt andre børn, som har haft behov for intensiv terapi og alle blev behandlet med høreapparat. Det samme studie fandt CHL hos 35%, hvilket var overraskende højt, men de fleste af børnene normaliserede hørelsen enten spontant eller efter trykudligning med dræn. 4,5% havde uspecifik hørenerdsættelse og blev fulgt videre efter studiets afslutning. Årsagen til høretabet er uklart, men tænkes delvist at hænge sammen med bivirkninger til den intensive behandling. [150]

Det sensorineurale høretab har en tendens til at udvikle sig sent hos CDH-børn. Opfølgning er derfor vigtig mhp. at sikre tidlig intervention for at forbygge forsinket sproglig udvikling. [148]

- Nogle børn med CDH har øget risiko for at udvikle nedsat hørelse og dermed øget risiko for forsinket sproglig og social udvikling. Behandling kan være anlæggelse af dræn eller høreapparat og andre oplever spontan normalisering af hørelsen over tid.

Forsinket udvikling:

Forskellige abnorme cerebrale forandringer er beskrevet hos overlevende CDH børn, både på MR og CT skanninger. Kun få studier foreligger, undersøgelserne er ikke foretaget systematisk og mange er på ECMO-behandlede børn. Forandringer som mindre/punktformede parenchym blødninger, intraventrikulær blødning, dilateret ventrikel system, forsinket modning og forandringer i hvid substans er beskrevet.

Patogenesen er uklar, men disse børn er særligt udsatte i den umiddelbare postnatale periode, hvor pulmonal hypoplasi og pulmonal hypertension øger risikoen for hypoksi, hyperkapni og acidose. Inflammatorisk respons i forbindelse med operation samt langvarig respirator behandling og ECMO, foreslås også som betydende faktorer. [151] [152]

Et hollandsk studie af 33 overlevende CDH-børn i alderen 6-16 år fandt gennemsnits IQ inden for normal området, diskrete kognitive problemer og selvrapporeret livskvalitet på niveau med kontrolgruppen, fraset en reduceret score på fysisk formåen. De fleste børn fulgte almindelig skolegang, men 12 % modtog specialundervisning (mod 4 % i baggrundbefolkning). Forældrene rapporterede om indlæringsvanskeligheder hos 30%. 20 % havde betydende emotionelle og adfærdsmæssige problemer (mod 10 % af baggrundsbefolkningen). [151]

Safavi et al fulgte 44 overlevende børn født med moderat svær CDH i minimum 24 måneder. Kun 1 af de overlevende var blevet behandlet med ECMO. De fandt signifikant udviklingsforstyrrelse hos 12 børn (27%). [107]

Danzer et al rapporterede data fra et follow-up studie i 5-års alderen, hvor af 37% var behandlet med ECMO og 49 % havde fortsat behov for respiratorisk støtte på dag 30. De fleste børn havde normal udvikling og den gennemsnitlige udviklingen inden for 4 områder blev beskrevet inden for normal området for baggrundsbefolkningen, men studiet fandt signifikant flere med borderline/ekstrem lav IQ samt øget risiko for ADHD/autisme (11 % mod 1,5 % hos alle) [153].

Et review fra 2000, Ijssestijn et al, beskriver flere typer af udviklingsforstyrrelser. I før skolealderen beskrives kognitive og sproglige færdigheder som normale eller let forsinket – med ECMO behandling som prædikator for forsinket udvikling, mens andre studier beskriver forsinket neuro-kognitiv udvikling hos op til 44 % i knap 5-års alderen. Flere studier har rapporteret om intellekt inden for normal området. I skole alderen rapporteres om opmærksomheds- og koncentrations forstyrrelser hos nogle børn. Forsinket motorisk udvikling er også beskrevet, mest udtalt i den tidlige barndom og som aftager med alderen. Et enkelt studie beskriver bedring af motorisk udvikling op til 8-års alderen, for så igen at forværres i takt med mere komplekse udfordringer [41, 114, 119].

- De fleste børn beskrives med intellekt og kognitive funktioner inden for normal området. Nogle børn oplever forsinket udvikling, både motorisk og neurokognitivt. De kan bedres over de første leveår. Koncentrations og opmærksomheds forstyrrelser op gennem skolealderen optræder hyppige end hos baggrundsbefolkningen, særligt de mest syge er udsatte for udvikling af ADHD/autisme-lign forstyrrelser.

Muskuloskeletale følger:

Thorakale deformiteter:

I Safavis canadiske opgørelse forekommer muskuloskeletale deformiteter hos 11,3 % (torticollis, talipes, pectus excavatum og skoliose). Tidligere studier med follow up til voksen alderen har rapporteret om skoliose hos 27 % og pectus excavatum hos 18 % i en population ved 30-års alderen. [107] Janssen et al. fandt en forekomst på 36 %, pectus excavatum og skoliose var hyppigst, men thorakal asymmetri var også inkluderet. Sværhedsgraden af de beskrevne deformiteter og hvorvidt de har været behandlingskrævende er ikke angivet. [129] Jancelewics et al. fandt kun 4/157, som blev sendt til yderligere vurdering for skoliose.

[135] En opgørelse fra 2 historiske perioder angav thorakale deformiteter hos hhv. 46 % i den tidlige periode mod kun hos 29 % i den efterfølgende periode. Den faldende tendens kan repræsentere en ændret operativ tilgang med lukning af defekten med mindre stramning. De thorakale deformiteter kan udvikles over tid afhængig af graden af stramning. [145]

- Nogle børn udvikler thorakale skeletdeformiteter, hvor pectus excavatum og skoliose er hyppigst. Omfanget af behandlingskrævende deformiteter er ikke fuldt belyst i litteraturen, men vurderes at være lav.

Livskvalitet:

I en kohorte af 6 – 16 årige fandt Peetsold et al. (2009) normal IQ og en rapporteret livskvalitet på linje med baggrundsbefolkningen, men øget risiko for indlærings- og koncentrationsproblemer, som ikke kunne relateres til sværhedsgraden af CDH. [151] Både børn og voksne beskrev nedsat livskvalitet i en kohorte fra 2013, hvor 65% af børnene rapporterede sen-følger, hyppigst i form af gastrointestinale og respiratoriske symptomer. [154] Hos voksne fandt et finsk studie fandt nedsat livskvalitet hos 25% af CDH-overlevende [155], mens andre studier har rapporteret om god livskvalitet hos voksne overlevende [140, 156].

Et nyere studie identificerede 7 publicerede (2015 -2020) undersøgelser, som via spørgeskemaer belyste livskvaliteten hos børn født med CDH. Der anvendtes validerede livskvalitets-spørgeskemaer, hvor både barn og forældre blev adspurgt. Studierne havde en stor spredning i median alder ved opfølgning. Resultaterne var ikke entydige, idet 4 studier fandt livskvalitet på linje med baggrundsbefolkningen, 2 studier fandt dårligere livskvalitet hos CDH-børn mod en rask kontrol gruppen. Det sidste studie kunne ikke påvise en relation mellem sygdomssværhedsgrad og livskvalitet. [149] Senest fandt et fransk studie en generel livskvalitet hos børn med CDH, som ikke adskilte sig fra børn født med esofagus-atresi og lå på linje med rapporterede data fra raske børn. [157]

- Der rapporteres overvejende om god livskvalitet hos CDH-overlevende.

Opfølgning

Der findes aktuelt ingen dansk protokol for struktureret opfølgning af børn opereret for CDH. Struktureret opfølgning med det formål at opdage eventuelle senfølger tidligt, og tilbyde rettidig og passende intervention, kunne være med til bedre langtidsprognosen, herunder livskvaliteten for børn født med CDH. Struktureret opfølgning vil også give mulighed for bedre outcome-analyse, som potentielt vil kunne anvendes til at finde frem til bedst mulige behandlingspraksis og opfølgningsprogram for disse børn.

På baggrund af de anførte mulige sen-følger anbefaler vi, at der arbejdes videre på at få tilrettelagt et dansk multidisciplinært opfølgningsprogram - særligt i forhold til de børn, som har øget risiko for senfølger eller påvirket livskvalitet vurderet ud fra risikofaktorer i det primære forløb.

Forslag til indhold i opfølgningsprogram:

- Regelmæssig opfølgning i neonatal ambulatorie frem til 2 års alder med mulighed for multidisciplinært samarbejde (gastroenterologi, pulmonologi, kardiologi, kirurgi, neurologi, fysioterapeut/ergoterapeut, diætist).
- Udvidet hørescreening til alle, evt. inklusive hjernestammeaudiometri. Regelmæssig opfølgning i førskolealderen indtil barnet har udviklet talesprog mhp. at opfange sent udviklet høretab.
- Opmærksomhed på opfølgning af og løbende kontrol for persisterende PH.

- Henvisning til vurdering (og videre opfølgning ved behov) ved et tertiært børnelungecenter.
- Opmærksomhed på kontrol/opsporing af recidiv.
- Behandling for og opmærksomhed på forekomst af følger efter reflux.
- Plan for kontroller efter 2-års alderen i pædiatrisk regi.
- Rådgivning vedrørende kost, evt. via diætist.
- Neurologiske udviklings kontroller mhp opsporing og tidlig indsats (psykomotorisk og social udvikling samt trivsel).

Appendiks 1

METODEBESKRIVELSER:

ULTRALYD:

De venstresidige diafragma hernier er ultrasonisk karakteriseret ved en heterogen masse (tyndtarmen) i venstre side af thorax, der ofte forskyder mediastinum mod højre. De peristaltiske tarme, med eller uden væske, i thorax er typisk for CDH og adskiller sig fra CPAM og andre læsioner i thorax. Den væskefyldte ventrikel ses ofte, men ikke altid i thorax ved siden af eller bag hjertet. Leveren ses mere homogen og kan være delvist hernieret til thorax, hvor resten stadig ses intraabdominalt. Galdebære og umbilicalvene er da ofte displaceret. Leveren kan også være ikke-hernieret og ses kun abdominalt, som vanligt.

De Højresidige diafragma hernier er ultrasonisk karakteriseret ved en homogen masse (leveren) i højre side af thorax, hvorved der ofte ses mediastinal forskydning mod venstre. Ofte ses pleural væske og ventriklen kan være herniet. Hjertet akse er venstreforskudt og galdeblæren kan ses i thorax. Der ses sjældent peristaltiske tarme i thorax.

Color Doppler

Kan være nyttig til at skelne lever fra lungevæv, da de intrahepatiske kar kan visualiseres (se senere).

Differentialdiagnoser

CPAM, bronchopulmonale sequestra, bronchogene cyster, bronchial atresi, teratomer etc

LHR Lung-head-ratio

LHR udregnes ved at fremstille et tværsnit af thorax på niveau med 4-kammer-billedet og udregne arealet af den lunge, som ligger komprimeret posterior for hjertet, kontralateralt for herniet (dvs. ved venstresidig CDH udregnes arealet for højre lunge).

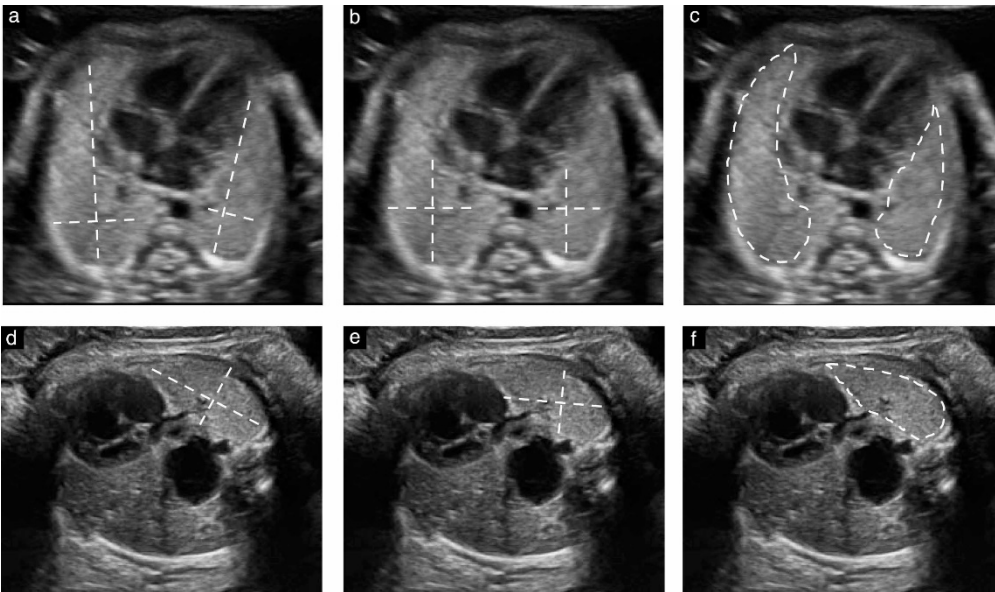
Det bør tilstræbes, at den lunge, der måles, ligger probenært ifht. de hernierede strukturer (dvs. ved venstresidig CDH bør den højre lunge ligge tættest på UL proben).

Billedet skal forstørres, så thorax fylder hele skærmen.

Herefter divideres arealet i mm² med hovedomfanget i mm og således fås LHR.

Arealet kan udregnes på 3 måder:

1. "Longest diameter method", her måles lungens to største diametre vinkelret på hinanden
2. "Anteroposterior method" her måles AP diameter af lungen på midt-klavikulær linjen og herefter diameteren vinkelret herpå
3. "Tracing method", her traces manuelt langs lungens omkreds.



Ultrasound images in fetuses with normal lungs (a–c) and left-sided congenital diafragmatic hernia (d–f) at the level of the four-chamber view of the heart. Three methods of measuring the lung area are illustrated: (a,d) multiplication of the longest diameter of the lung by its longest perpendicular diameter (longest diameter method); (b,e) multiplication of the anteroposterior diameter of the lung at the mid-clavicular line by the perpendicular diameter at the midpoint of the anteroposterior diameter (anteroposterior method); and (c,f) tracing of the limits of the lungs (tracing method).

[158](Jani 2012)

Der har i Danmark - og de fleste andre lande - været tradition for at anvende "Longest diameter-metoden", mens "Tracing-metoden" har i flere studier vist sig mest reproducerbar, ligesom de to andre metoder har tendens til at overestimere lungens areal.[158, 159]

Nogle anfører dog, at det sværeste ved LHR-målingerne mere er at fremstille det korrekte plan til målingen, idet hjertet er displaceret fra det normale, og man skal fremstille et korrekt 4-kammer-billede som reference. I samme arbejde, hvor der testes 3 føtalmedicinere (med 1 års erfaring) under oplæring af LHR-måling, findes der da heller ikke forskel på "Longest diameter-metoden" og "Tracing metoden" mht. oplæringstiden. Det viste sig, at med en erfaren føtalmediciner som reference, skulle der 70 LHR-målinger til, før metoden var indlært og reproducerbar![34] .

Der findes mulighed for udregning af LHR (O/E LHR) i Astraia og på flere hjemmesider f.eks. www.perinatology.com og www.totaltrial.eu, hvor der også er vejledning til udregningen.

Lever-herniering

Praktiske UL-fif:

Sagital-skanning gennem fosterets krop giver mulighed for at visualisere defekten i diafragma. På defektens side, kan man ved sagittalt snit muligvis demonstrere at en del af leveren er hernieret op i thorax. (Fig 3A).

Leverparenkymet kan også visualiseres ved tværsnit af thorax som en homogen masse med tubulære vaskulære strukturer, der er grene fra vena porta.

Andre indirekte tegn til at bestemmelse leverens position

1 Doppler-signal af de hepatiske kar i længdesnit eller coronal snit: visualisering af disse kar løbende op over diafragmas kant til thorax er diagnostisk for lever-herniering (Fig 3B).

2 Visualisering af Ductus venosus og galdeblæren: tilstedeværelsen af disse strukturer i thorax er diagnostisk for lever-herniering. Der er også mistanke om lever-herniering, hvis disse strukturer er ektopisk lokaliseret i abdomen (Fig 3C).

3 Visualisering af det umbilikale segment af den venstre vena porta med color Doppler i tværsnit på det niveau, hvor abdominal circumferencen normalt måles: drejning af dette kar mod venstre kan betyde, at der er lever-herniering (Fig 3D).

4 Mavesækkens position i thorax kan også give indirekte mistanke om lever-herniering.

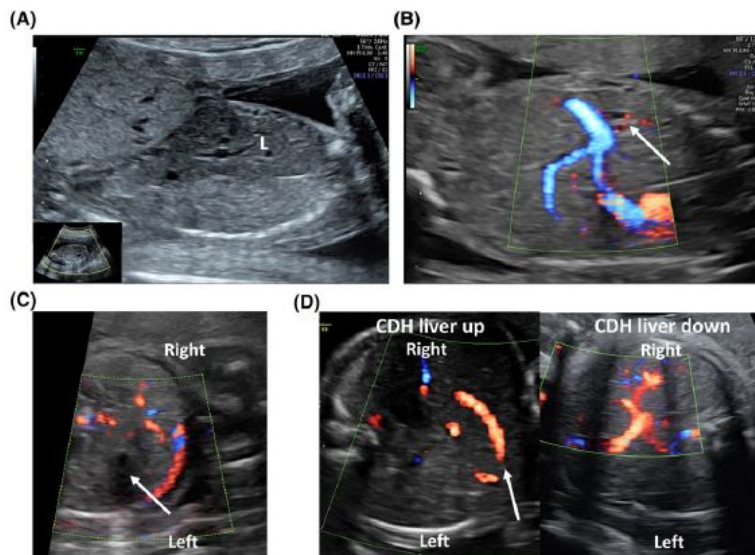


FIGURE 3 Ultrasound evidence of liver herniation in left-sided congenital diaphragmatic hernia (CDH) cases. A, Sagittal section of the fetal abdomen and thorax demonstrating liver herniation (L). B, Visualization of the hepatic vessels above the diaphragmatic edge (arrow). C, The gallbladder (arrow) is identified as a Doppler-negative, anechoic structure inside the liver. As a consequence of the herniation and rotation of the liver, the gallbladder is visualized on the left side of the abdomen. D, Bowing of the umbilical segment of the portal vein towards the left side (arrow); the same section from a CDH fetus without liver herniation is provided on the right for comparison

Appendiks 2-søgeprofiler:

Prænatalt

Pregnancy complications/Delivery mode

Database	Interface	Dato for søgning 1	Dato for søgning 2
Medline Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present	OVID	21. september 2017	4.april 2021
Embase Classic+Embase 1947 to 2017 September 20 and to 2021 April 2	OVID	21. september 2017	4.april 2021
Cochrane	Internet	21. september 2017	4.april 2021

Medline

712 + 145 referencer

#	Query	21. sept 2017	4. april 2021
1	exp Hernias, Diaphragmatic, Congenital/	4312	4903
2	(diaphragm* congenital hernia* or congenital diaphragm* hernia* or congenital hernia* diaphragmatica or congenital diaphragm* defect* or Bochdalek* Hernia* or Morgagni* Hernia*).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	4981	5809
3	1 or 2	5901	6785
4	Pregnancy Complications/	86947	92613
5	exp Delivery, Obstetric/	74761	82237
6	exp Cesarean Section/	42065	46706
7	exp Labor, Induced/	9116	9568
8	exp Natural Childbirth/	2377	2441
9	exp Fetal Death/	29069	29701
10	exp Stillbirth/	4026	5166
11	exp Premature Birth/	10845	15017
12	exp Fetal Growth Retardation/	15267	16698
13	exp Infant, Small for Gestational Age/	6511	7667

14	(deliver* or cesarean or caesarean or sectio caesarea or induc* labo?r or childbirth* or vaginal birth* or pregnancy complication* or ((fetal or fetus* or foetal or foetus* or prenatal or pre natal or intrauterine or intra uterine or in utero or in uterus) adj2 (death* or demise* or (growth adj2 retard*) or (growth adj2 disorder*) or (growth adj2 restrict*))) or dead fetus* or dead foetus* or aborted fetus* or aborted foetus* or iufd or stillbirth* or stillborn or ((premature or pre mature or preterm or pre term) adj2 (birth or labo?r or delivery)) or fgr or iugr or small for gestational age or small for date infant or small for age infant or small for date baby or sga).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	891711	1075472
15	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	897588	1081371
16	3 and 15	712	813
17	(201709* or 20171* or 2018* or 2019* or 202*).dt,ez,da.	-	5663393
18	16 and 17	-	145

Embase

1105 + 295 referencer

#	Query	21. sept 2017	4. april 2021
1	exp congenital diaphragm hernia/	4935	6340
2	(diaphragm* congenital hernia* or congenital diaphragm* hernia* or congenital hernia* diaphragmatica or congenital diaphragm* defect* or Bochdalek* Hernia* or Morgagni* Hernia*).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word]	7319	8929
3	1 or 2	7319	8929
4	pregnancy complication/	72193	80585
5	exp obstetric delivery/	132944	171792
6	exp instrumental delivery/	92846	116938
7	exp cesarean section/	87023	110287
8	exp labor induction/	14019	16106
9	exp natural childbirth/	2411	2640
10	exp vaginal delivery/	26850	35851
11	exp fetus death/	40521	48254
12	exp stillbirth/	16001	20860
13	exp premature labor/	41509	50070
14	exp intrauterine growth retardation/	36130	46993
15	exp small for date infant/	12234	16636

16	(deliver* or cesarean or caesarean or sectio caesarea or induc* labo?r or childbirth* or vaginal birth* or pregnancy complication* or ((fetal or fetus* or foetal or foetus* or prenatal or pre natal or intrauterine or intra uterine or in utero or in uterus) adj2 (death* or demise* or (growth adj2 retard*) or (growth adj2 disorder*) or (growth adj2 restrict*))) or dead fetus* or dead foetus* or aborted fetus* or aborted foetus* or iufd or stillbirth* or stillborn or ((premature or pre mature or preterm or pre term) adj2 (birth or labo?r or delivery)) or fgr or iugr or small for gestational age or small for date infant or small for age infant or small for date baby or sga).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word]	1129000	1450250
17	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	1142790	1465202
18	3 and 17	1105	1372
19	limit 18 to dc=20170920-20210404	-	295

Cochrane

26 + 34 referencer

#	Query	21.sept. 2017	4. april 2021
1	MeSH descriptor: [Hernias, Diaphragmatic, Congenital] explode all trees	27	48
2	diaphragm* congenital hernia* or congenital diaphragm* hernia* or congenital hernia* diaphragmatica or congenital diaphragm* defect* or Bochdalek* Hernia* or Morgagni* Hernia*:ti,ab,kw	148	246
3	#1 or #2	148	246
4	MeSH descriptor: [Pregnancy Complications] this term only	1499	1731
5	MeSH descriptor: [Delivery, Obstetric] explode all trees	4920	5285
6	MeSH descriptor: [Cesarean Section] explode all trees	2883	3153
7	MeSH descriptor: [Labor, Induced] explode all trees	1167	1200
8	MeSH descriptor: [Natural Childbirth] explode all trees	33	39
9	MeSH descriptor: [Fetal Death] explode all trees	290	362
10	MeSH descriptor: [Stillbirth] explode all trees	72	132
11	MeSH descriptor: [Premature Birth] explode all trees	571	1522
12	MeSH descriptor: [Fetal Growth Retardation] explode all trees	306	400
13	MeSH descriptor: [Infant, Small for Gestational Age] explode all trees	255	284
14	(deliver* or cesarean or caesarean or sectio caesarea or induc* labo?r or childbirth* or vaginal birth* or pregnancy complication* or ((fetal or fetus* or foetal or foetus* or prenatal or pre natal or intrauterine or intra uterine or in utero or in uterus) near/2 (death* or demise* or (growth near/2 retard*) or (growth near/2 disorder*) or (growth near/2 restrict*))) or dead fetus* or dead	53786	117142

	foetus* or aborted fetus* or aborted foetus* or iufd or stillbirth* or stillborn or ((premature or pre mature or preterm or pre term) near/2 (birth or labo?r or delivery)) or fgr or iugr or small for gestational age or small for date infant or small for age infant or small for date baby or sga):ti,ab,kw		
15	#4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14	54357	117274
16	#3 and #15	26	34

Prenatal diagnosis

Database	Interface	Dato for søgning 1	Dato for søgning 2
Medline Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present	OVID	20. september 2017	4. april 2021
Embase Classic+Embase 1947 to 2017 September 19 and to 2021 April 2	OVID	20. september 2017	4. april 2021
Cochrane	Internet	20. september 2017	4. april 2021

Medline

836 + 188 referencer

#	Query	20. Sept 2017	4. april 2021
1	exp Hernias, Diaphragmatic, Congenital/	4312	4903
2	(diaphragm* congenital hernia* or congenital diaphragm* hernia* or congenital hernia* diaphragmatica or congenital diaphragm* defect* or Bochdalek* Hernia* or Morgagni* Hernia*).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	4982	5809
3	1 or 2	5902	6785
4	Prenatal Diagnosis/	35790	37686
5	exp Fetal Development/	87024	94781
6	Fetus/	77882	78999
7	(prenatal or pre natal or antenatal or ante natal or fetal or fetus* or foetal or foetus*).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading	514152	558373

	word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]		
8	4 or 5 or 6 or 7	544398	592127
9	Ultrasonography, Prenatal/ or Ultrasonography/	200717	216492
10	exp Magnetic Resonance Imaging/	393676	470138
11	(ultrasound* or ultra sound* or ultrasonic* or ultra sonic* or ultrasonogr* or ultra sonogr* or sonograph* or sono graph* or echograph* or echo graph* or echotomograph* or echo tomograph* or anatomy scan* or MR imaging* or MRI* or magnetic resonance imaging* or MR tomograp* or NMR tomograp*).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	922743	1094365
12	9 or 10 or 11	934313	1111088
13	exp Chromosome Aberrations/	152603	155191
14	exp Chromosome Duplication/	13118	13094
15	exp Chromosome Inversion/	4428	4404
16	exp Karyotype/ or exp Abnormal Karyotype/	2996	4234
17	exp Trisomy/	12367	12104
18	exp Aneuploidy/	46642	47096
19	exp Mosaicism/	10174	10620
20	exp Polyploidy/	9033	9933
21	exp Tetraploidy/	727	1039
22	exp Triploidy/	317	443
23	((Chromosom* adj2 (aberration* or abnormal* or anomal* or microarray* or defect* or error* or duplicat* or inversion*)) or ((autosom* or cytogene*) adj2 (aberration* or abnormal*)) or sequence inversion* or karyotype* or caryotype* or kariotype* or karotype* or karytype* or trisom* or aneuploid* or mosaic* or polyploid* or tetraployd* or triploid*).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	194699	208227
24	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23	233438	248142
25	12 or 24	1157610	1347812
26	3 and 8 and 25	836	968
27	(201709* or 20171* or 2018* or 2019* or 202*).dt,ez,da.	-	5663393
28	26 and 27	-	188

Embase (1. søgning)

1225 referencer

#	Query	20. sept. 2017
1	exp congenital diaphragm hernia/	4934

2	(diaphragm* congenital hernia* or congenital diaphragm* hernia* or congenital hernia* diaphragmatica or congenital diaphragm* defect* or Bochdalek* Hernia* or Morgagni* Hernia*).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word]	7318
3	1 or 2	7318
4	exp prenatal screening/	7611
5	prenatal development/	50530
6	exp fetus development/	26288
7	prenatal diagnosis/	54630
8	fetus/	197214
9	(prenatal or pre natal or antenatal or ante natal or fetal or fetus* or foetal or foetus*).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word]	651148
10	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	651243
11	fetus echography/ or echography/	297452
12	exp nuclear magnetic resonance imaging/	769070
13	exp ultrasound/	154783
14	(ultrasound* or ultra sound* or ultrasonic* or ultra sonic* or ultrasonogr* or ultrasonogr* or sonograph* or sono graph* or echograph* or echo graph* or echotomograph* or echo tomograph* or anatomy scan* or MR imaging* or MRI* or magnetic resonance imaging* or MR tomograp* or NMR tomograp*).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word]	1391614
15	11 or 12 or 13 or 14	1429157
16	exp chromosome aberration/	197975
17	exp autosome aberration/	106
18	exp chromosome duplication/	4869
19	exp chromosome inversion/	5232
20	exp karyotype/	45963
21	exp trisomy/	23925
22	exp aneuploidy/	27301
23	exp mosaicism/	18959
24	exp polyploidy/	17053
25	exp tetraploidy/	4264
26	exp triploidy/	2715
27	((Chromosom* adj2 (aberration* or abnormal* or anomal* or microarray* or defect* or error* or duplicat* or inversion*)) or ((autosom* or cytogene*) adj2 (aberration* or abnormal*)) or sequence inversion* or karyotype* or caryotype* or kariotype* or karotype* or karytype* or trisom* or aneuploid* or mosaic* or polyploid* or tetraployd* or triploid*).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word]	243294
28	16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27	294330
29	15 or 28	1703740
30	3 and 10 and 29	1225

Embase (2. søgning)

299 referencer

#	Query	4. april 2021
1	exp Hernias, Diaphragmatic, Congenital/	6340
2	(diaphragm* congenital hernia* or congenital diaphragm* hernia* or congenital hernia* diaphragmatica or congenital diaphragm* defect* or Bochdalek* Hernia* or Morgagni* Hernia*).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word]	8929
3	1 or 2	8929
4	Prenatal Diagnosis/	59947
5	exp Fetal Development/	29883
6	Fetus/	221712
7	(prenatal or pre natal or antenatal or ante natal or fetal or fetus* or foetal or foetus*).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word]	751266
8	4 or 5 or 6 or 7	751368
9	Ultrasonography, Prenatal/ or Ultrasonography/	245719
10	exp Magnetic Resonance Imaging/	1020798
11	(ultrasound* or ultra sound* or ultrasonic* or ultra sonic* or ultrasonogr* or ultra sonogr* or sonograph* or sono graph* or echograph* or echo graph* or echotomograph* or echo tomograph* or anatomy scan* or MR imaging* or MRI* or magnetic resonance imaging* or MR tomograp* or NMR tomograp*).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word]	1797875
12	9 or 10 or 11	1851901
13	exp Chromosome Aberrations/	213131
14	exp Chromosome Duplication/	5627
15	exp Chromosome Inversion/	5889
16	exp Karyotype/ or exp Abnormal Karyotype/	242425
17	exp Trisomy/	27507
18	exp Aneuploidy/	31962
19	exp Mosaicism/	22046
20	exp Polyploidy/	20026
21	exp Tetraploidy/	4999
22	exp Triploidy/	3193
23	((Chromosom* adj2 (aberration* or abnormal* or anomal* or microarray* or defect* or error* or duplicat* or inversion*)) or ((autosom* or cytogene*) adj2 (aberration* or abnormal*))) or sequence inversion* or karyotype* or caryotype* or kariotype* or karotype* or karytype* or trisom* or aneuploid* or mosaic* or polyploid* or tetraployd* or triploid*).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word]	280684
24	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23	339291
25	12 or 24	2166664
26	3 and 8 and 25	1487

27	limit 26 to dc=20170920-20210404	299
----	----------------------------------	-----

Cochrane

17 + 18 referencer

#			Hits
1	MeSH descriptor: [Hernias, Diaphragmatic, Congenital] explode all trees	27	48
2	diaphragm* congenital hernia* or congenital diaphragm* hernia* or congenital hernia* diaphragmatica or congenital diaphragm* defect* or Bochdalek* Hernia* or Morgagni* Hernia*:ti,ab,kw	148	246
3	#1 or #2	148	246
4	MeSH descriptor: [Prenatal Diagnosis] this term only	380	184
5	MeSH descriptor: [Fetal Development] explode all trees	2254	2798
6	MeSH descriptor: [Fetus] this term only	371	338
7	prenatal or pre natal or antenatal or ante natal or fetal or fetus* or foetal or foetus*:ti,ab,kw	13646	24909
8	#4 or #5 or #6 or #7	14949	26402
9	MeSH descriptor: [Ultrasonography] this term only	3920	4783
10	MeSH descriptor: [Ultrasonography, Prenatal] this term only	529	450
11	MeSH descriptor: [Magnetic Resonance Imaging] explode all trees	7504	7924
12	ultrasound* or ultra sound* or ultrasonic* or ultra sonic* or ultrasonogr* or ultra sonogr* or sonograph* or sono graph* or echograph* or echo graph* or echotomograph* or echo tomograph* or anatomy scan* or MR imaging* or MRI* or magnetic resonance imaging* or MR tomograp* or NMR tomograp*:ti,ab,kw	42793	83333
13	#9 or #10 or #11 or #12	42960	83451
14	MeSH descriptor: [Chromosome Aberrations] explode all trees	499	541
15	MeSH descriptor: [Chromosome Duplication] explode all trees	29	23
16	MeSH descriptor: [Chromosome Inversion] explode all trees	2	2
17	MeSH descriptor: [Karyotype] explode all trees	9	9
18	MeSH descriptor: [Abnormal Karyotype] explode all trees	4	5
19	MeSH descriptor: [Trisomy] explode all trees	29	23
20	MeSH descriptor: [Aneuploidy] explode all trees	152	181
21	MeSH descriptor: [Mosaicism] explode all trees	14	13
22	MeSH descriptor: [Polyploidy] explode all trees	4	4
23	MeSH descriptor: [Tetraploidy] explode all trees	0	0
24	MeSH descriptor: [Triploidy] explode all trees	0	0
25	(Chromosom* near/2 (aberration* or abnormal* or anomal* or microarray* or defect* or error* or duplicat* or inversion*)) or ((autosom* or cytogene*) near/2 (aberration* or abnormal*)) or	1252	2794

	sequence inversion* or karyotype* or caryotype* or kariotype* or karotype* or karytype* or trisom* or aneuploid* or mosaic* or polyploid* or tetraployd* or triploid*:ti,ab,kw		
26	#14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25	1587	2957
27	#13 or #26	44363	85985
28	#3 and #8 and #27	17	18

Prognostic factors:

Database	Interface	Dato for søgning 1	Dato for søgning 2
Medline Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present	OVID	20. september 2017	4. april 2021
Embase Classic+Embase 1947 to 2017 September 19 and to 2021 April 2	OVID	20. september 2017	4. april 2021
Cochrane	Internet	20. september 2017	4. april 2021

Medline

1581+ 316 referencer

#	Query	20. sept 2017	4. april 2021
1	exp Hernias, Diaphragmatic, Congenital/	4312	4903
2	(diaphragm* congenital hernia* or congenital diaphragm* hernia* or congenital hernia* diaphragmatica or congenital diaphragm* defect* or Bochdalek* Hernia* or Morgagni* Hernia*).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	4982	5809
3	1 or 2	5902	6785
4	Prenatal Diagnosis/	35790	37686
5	exp Fetal Development/	87024	94781
6	Fetus/	77882	78999
7	(prenatal or pre natal or antenatal or ante natal or fetal or fetus* or foetal or foetus*).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	514152	558373
8	4 or 5 or 6 or 7	544398	592127
9	Prognosis/	457168	529420
10	exp Lung Volume Measurements/	35041	37108
11	Lung/	211647	227290
12	(prognos* or predict* or lung* or pulmo* or ((ventilatory or respiratory) adj2 (volume* or capacit*)) or qli or ventricle index*).mp. [mp=title,	2998470	3596493

	abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]		
13	9 or 10 or 11 or 12	3004537	3602770
14	3 and 8 and 13	1581	1805
15	(201709* or 20171* or 2018* or 2019* or 202*).dt,ez,da.	-	5663393
16	14 and 15	-	316

Embase

2040 + 450 referencer

#	Query	20. sept 2017	4. april 2021
1	exp congenital diaphragm hernia/	4934	6340
2	(diaphragm* congenital hernia* or congenital diaphragm* hernia* or congenital hernia* diaphragmatica or congenital diaphragm* defect* or Bochdalek* Hernia* or Morgagni* Hernia*).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word]	7318	8929
3	1 or 2	7318	8929
4	exp prenatal screening/	7611	8853
5	prenatal development/	50530	51210
6	exp fetus development/	26288	29883
7	prenatal diagnosis/	54630	59947
8	fetus/	197214	221712
9	(prenatal or pre natal or antenatal or ante natal or fetal or fetus* or foetal or foetus*).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word]	651148	751266
10	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	651243	751368
11	prognosis/	548255	654713
12	prediction/	300643	412631
13	lung volume/	17356	19880
14	exp lung capacity/	2560	2965
15	exp total lung capacity/	5785	7498
16	lung/	232716	255990
17	(prognos* or predict* or lung* or pulmo* or ((ventilatory or respiratory) adj2 (volume* or capacit*)) or qli or ventricle index*).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word]	4015777	5190038
18	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	4015777	5190038
19	3 and 10 and 18	2040	2433
20	limit 19 to dc=20170920-20210404	-	450

Cochrane

14 + 44 referencer

#	Query	20. sept 2017	4. april 2021
1	MeSH descriptor: [Hernias, Diaphragmatic, Congenital] explode all trees	27	48
2	diaphragm* congenital hernia* or congenital diaphragm* hernia* or congenital hernia* diaphragmatica or congenital diaphragm* defect* or Bochdalek* Hernia* or Morgagni* Hernia*:ti,ab,kw	148	246
3	#1 or #2	148	246
4	MeSH descriptor: [Prenatal Diagnosis] this term only	380	184
5	MeSH descriptor: [Fetal Development] explode all trees	2254	2798
6	MeSH descriptor: [Fetus] this term only	371	338
7	prenatal or pre natal or antenatal or ante natal or fetal or fetus* or foetal or foetus*:ti,ab,kw	13646	24909
8	#4 or #5 or #6 or #7	14949	26402
9	MeSH descriptor: [Prognosis] this term only	13270	13731
10	MeSH descriptor: [Lung Volume Measurements] explode all trees	3194	3543
11	MeSH descriptor: [Lung] this term only	2708	3132
12	prognos* or predict* or lung* or pulmo* or ((ventilatory or respiratory) near/2 (volume* or capacit*)) or qli or ventricle index*:ti,ab,kw	145923	231566
13	#9 or #10 or #11 or #12	146731	232342
14	#3 and #8 and 13	14	44

Postnatale

Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO)

Database	Interface	Dato for søgning
Medline Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present	OVID	12. oktober 2017
Embase Classic+Embase 1947 to 2017 October 11	OVID	12. oktober 2017
Cochrane	Internet	12. oktober 2017

Medline

860 referencer

#	Query	1. Oktober 2017
1	exp Hernias, Diaphragmatic, Congenital/	4535
2	(diaphragm* congenital hernia* or congenital diaphragm* hernia* or congenital hernia* diaphragmatica or congenital diaphragm* defect* or unilateral agenes#s of diaphragm* or diaphragm* unilateral agenes#s or agenes#s of hemidiaphragm* or hemidiaphragm* agenes#s or Bochdalek* Hernia* or Morgagni* Hernia*).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	5249
3	1 or 2	6188
4	exp Extracorporeal Membrane Oxygenation/	8343
5	((extracorporeal or extra corporeal or extrapulmonary or extra pulmonary) adj2 (life support* or oxygenation* or ecmo or ecls or echla or (heart adj2 lung adj2 assist*))).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	11989
6	4 or 5	11989
7	3 and 6	860

Embase

1088 referencer

#	Query	12. okt. 2017
1	exp Hernias, Diaphragmatic, Congenital/	4535
2	(diaphragm* congenital hernia* or congenital diaphragm* hernia* or congenital hernia* diaphragmatica or congenital diaphragm* defect* or unilateral agenes#s of diaphragm* or diaphragm* unilateral agenes#s or agenes#s of hemidiaphragm* or hemidiaphragm* agenes#s or Bochdalek* Hernia* or Morgagni* Hernia*).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	5249
3	1 or 2	6188
4	exp Extracorporeal Membrane Oxygenation/	8343
5	((extracorporeal or extra corporeal or extrapulmonary or extra pulmonary) adj2 (life support* or oxygenation* or ecmo or ecls or echla or (heart adj2 lung adj2 assist*))).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	11989
6	4 or 5	11989
7	3 and 6	860

Cochrane

40 referencer

#	Query	12. okt. 2017
---	-------	---------------

1	MeSH descriptor: [Hernias, Diaphragmatic, Congenital] explode all trees	27
2	diaphragm* congenital hernia* or congenital diaphragm* hernia* or congenital hernia* diaphragmatica or congenital diaphragm* defect* or unilateral agenes?s of diaphragm* or diaphragm* unilateral agenes?s or agenes?s of hemidiaphragm* or hemidiaphragm* agenes?s or Bochdalek* Hernia* or Morgagni* Hernia*:ti,ab,kw	150
3	#1 or #2	150
4	MeSH descriptor: [Extracorporeal Membrane Oxygenation] explode all trees	196
5	(extracorporeal or extra corporeal or extrapulmonary or extra pulmonary) near/2 (life support* or oxygenation* or ecmo or ecls or echla or (heart near/2 lung near/2 assist*)):ti,ab,kw	505
6	#4 or #5	505
7	#3 and #6	40

Enteral Nutrition

Database	Interface	Dato for søgning
Medline Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present	OVID	14. oktober 2017
Embase Classic+Embase 1947 to 2017 October 13	OVID	14. oktober 2017
Cochrane	Internet	14. oktober 2017

Medline

61 referencer

#	Query	14. oktober 2017
1	exp Hernias, Diaphragmatic, Congenital/	4538
2	(diaphragm* congenital hernia* or congenital diaphragm* hernia* or congenital hernia* diaphragmatica or congenital diaphragm* defect* or unilateral agenes#s of diaphragm* or diaphragm* unilateral agenes#s or agenes#s of hemidiaphragm* or hemidiaphragm* agenes#s or Bochdalek* Hernia* or Morgagni* Hernia*).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	5253
3	1 or 2	6193

4	exp Enteral Nutrition/	19476
5	exp Breast Feeding/	35734
6	((enteral* or enteric) adj2 (nutrition* or feeding*)).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	24748
7	((intra gastric* or intra gastric* or intestinal* or tube* or oral* or sip* or breast*) adj2 feeding*) or breastfeeding* or tubefeeding*).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	59535
8	4 or 5 or 6 or 7	79093
9	3 and 8	61

Embase

94 referencer

#	Query	14. oktober 2017
1	exp congenital diaphragm hernia/	4952
2	(diaphragm* congenital hernia* or congenital diaphragm* hernia* or congenital hernia* diaphragmatica or congenital diaphragm* defect* or unilateral agenes#s of diaphragm* or diaphragm* unilateral agenes#s or agenes#s of hemidiaphragm* or hemidiaphragm* agenes#s or Bochdalek* Hernia* or Morgagni* Hernia*).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word]	7354
3	1 or 2	7354
4	exp enteric feeding/	27003
5	exp breast feeding/	45643
6	((enteral* or enteric) adj2 (nutrition* or feeding*)).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word]	32368
7	((intra gastric* or intra gastric* or intestinal* or tube* or oral* or sip* or breast*) adj2 feeding*) or breastfeeding* or tubefeeding*).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word]	73098
8	4 or 5 or 6 or 7	99553
9	3 and 8	94

Cochrane

1 reference

#	Query	14. oktober 2017
1	MeSH descriptor: [Hernias, Diaphragmatic, Congenital] explode all trees	27
2	diaphragm* congenital hernia* or congenital diaphragm* hernia* or congenital hernia* diaphragmatica or congenital diaphragm* defect* or unilateral agenes?s of diaphragm* or diaphragm* unilateral agenes?s or agenes?s of hemidiaphragm* or hemidiaphragm* agenes?s or Bochdalek* Hernia* or Morgagni* Hernia*:ti,ab,kw	150
3	#1 or #2	150
4	MeSH descriptor: [Enteral Nutrition] explode all trees	1824
5	MeSH descriptor: [Breast Feeding] explode all trees	1666
6	(enteral* or enteric) near/2 (nutrition* or feeding*):ti,ab,kw	4077
7	((intra gastric* or intra gastric* or intestinal* or tube* or oral* or sip* or breast*) near/2 feeding*) or breastfeeding* or tubefeeding*:ti,ab,kw	4896
8	#4 or #5 or #6 or #7	8298
9	#3 and #8	1

Mechanical ventilation

Database	Interface	Dato for søgning
Medline Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present	OVID	9. oktober 2017
Embase Classic+Embase 1947 to 2017 October 06	OVID	9. oktober 2017
Cochrane	Internet	9. oktober 2017

Medline

404 referencer

#	Query	9. oktober 2017
1	exp Hernias, Diaphragmatic, Congenital/	4534
2	(diaphragm* congenital hernia* or congenital diaphragm* hernia* or congenital hernia* diaphragmatica or congenital diaphragm* defect* or unilateral agenes#s of diaphragm* or diaphragm* unilateral agenes#s or agenes#s of hemidiaphragm* or hemidiaphragm* agenes#s or Bochdalek* Hernia* or Morgagni* Hernia*).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance	5247

	word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	
3	1 or 2	6186
4	Respiration, Artificial/	46822
5	Interactive Ventilatory Support/	198
6	Noninvasive Ventilation/	1244
7	positive-pressure respiration/ or continuous positive airway pressure/ or intermittent positive-pressure breathing/ or intermittent positive-pressure ventilation/	24993
8	((mechanical or artificial or controlled) adj2 (ventilation* or respiration*)).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	73155
9	(inverse ratio ventilation* or interactive ventilatory support* or neural* adjust* ventilator* assist* or proportional assist* ventilation*).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	668
10	((non invasive or noninvasive or positive pressure) adj2 (ventilation* or respiration*)).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	25515
11	(positive adj2 (respiration* or ventilation* or pressure* or breathing)).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	34724
12	(pressure breathing or pressure respiration*).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	18669
13	(continuous positive airway pressure* or CPAP or CPPB or CPPV or nCPAP).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	12933
14	(airway pressure release ventilation* or APRV or IPPB or IPPV or intermittent mandatory ventilation*).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	1994
15	((gentle or protective) adj2 ventilation*).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word,	1289

	protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	
16	permissive hypercapnia.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	361
17	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	103312
18	3 and 17	404

Embase

733 referencer

#	Query	9. oktober 2017
1	exp congenital diaphragm hernia/	4948
2	(diaphragm* congenital hernia* or congenital diaphragm* hernia* or congenital hernia* diaphragmatica or congenital diaphragm* defect* or unilateral agenes#s of diaphragm* or diaphragm* unilateral agenes#s or agenes#s of hemidiaphragm* or hemidiaphragm* agenes#s or Bochdalek* Hernia* or Morgagni* Hernia*).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word]	7348
3	1 or 2	7348
4	artificial ventilation/ or interactive ventilatory support/ or intermittent mandatory ventilation/ or intermittent positive pressure ventilation/ or inverse ratio ventilation/ or noninvasive ventilation/ or positive end expiratory pressure/	155054
5	((mechanical or artificial or controlled) adj2 (ventilation* or respiration*)).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word]	129523
6	(inverse ratio ventilation* or interactive ventilatory support* or neural* adjust* ventilator* assist* or proportional assist* ventilation*).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word]	969
7	((non invasive or noninvasive or positive pressure) adj2 (ventilation* or respiration*)).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word]	20412

8	(positive adj2 (respiration* or ventilation* or pressure* or breathing)).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word]	31127
9	(pressure breathing or pressure respiration*).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word]	2650
10	(continuous positive airway pressure* or CPAP or CPPB or CPPV or nCPAP).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word]	17854
11	(airway pressure release ventilation* or APRV or IPPB or IPPV or intermittent mandatory ventilation*).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word]	3295
12	((gentle or protective) adj2 ventilation*).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word]	1995
13	permissive hypercapnia.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word]	539
14	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	178408
15	3 and 14	733

Cochrane

24 referencer

#	Query	9. oktober 2017
1	MeSH descriptor: [Hernias, Diaphragmatic, Congenital] explode all trees	27
2	diaphragm* congenital hernia* or congenital diaphragm* hernia* or congenital hernia* diaphragmatica or congenital diaphragm* defect* or unilateral agenesis of diaphragm* or diaphragm* unilateral agenesis or agenesis of hemidiaphragm* or hemidiaphragm* agenesis or Bochdalek* Hernia* or Morgagni* Hernia*:ti,ab,kw	150
3	#1 or #2	150
4	MeSH descriptor: [Respiration, Artificial] this term only	3196
5	MeSH descriptor: [Interactive Ventilatory Support] this term only	34
6	MeSH descriptor: [Noninvasive Ventilation] this term only	127

7	MeSH descriptor: [Positive-Pressure Respiration] this term only	1425
8	MeSH descriptor: [Continuous Positive Airway Pressure] this term only	937
9	MeSH descriptor: [Intermittent Positive-Pressure Breathing] this term only	65
10	MeSH descriptor: [Intermittent Positive-Pressure Ventilation] this term only	225
11	inverse ratio ventilation* or interactive ventilatory support* or neural* adjust* ventilator* assist* or proportional assist* ventilation*:ti,ab,kw	241
12	(mechanical or artificial or controlled) near/2 (ventilation* or respiration*):ti,ab,kw	9574
13	(non invasive or noninvasive or positive pressure) near/2 (ventilation* or respiration*):ti,ab,kw	3091
14	positive near/2 (respiration* or ventilation* or pressure* or breathing):ti,ab,kw	4982
15	pressure breathing or pressure respiration*:ti,ab,kw	8037
16	continuous positive airway pressure* or CPAP or CPPB or CPPV or nCPAP:ti,ab,kw	3543
17	airway pressure release ventilation* or APRV or IPPB or IPPV or intermittent mandatory ventilation*:ti,ab,kw	452
18	(gentle or protective) near/2 ventilation*:ti,ab,kw	170
19	permissive hypercapnia:ti,ab,kw	35
20	#4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19	18538
21	#3 and #20	24

Prostaglandins

Database	Interface	Dato for søgning
Medline Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present	OVID	14. november 2017
Embase Classic+Embase 1947 to 2017 November 13	OVID	14. november 2017
Cochrane	Internet	14. november 2017

Medline

43 referencer

#	Query	14. november 2017
1	exp Hernias, Diaphragmatic, Congenital/	4606
2	(diaphragm* congenital hernia* or congenital diaphragm* hernia* or congenital hernia* diaphragmatica or congenital diaphragm* defect* or unilateral agenes#s of diaphragm* or diaphragm* unilateral agenes#s or agenes#s of hemidiaphragm* or hemidiaphragm* agenes#s or Bochdalek* Hernia* or Morgagni* Hernia*).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	5349
3	1 or 2	6305
4	exp Alprostadil/	7429
5	exp Epoprostenol/	13138
6	(prostaglandin* E1 or prostaglandin* E 1 or prostaglandin* E1Alpha).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	8436
7	(prostaglandin* I2 or prostaglandin* I 2 or PGI2 or PG I2 or PG I 2 or PGI 2).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	8752
8	(PGE1 or PGE 1 or PG E1 or PG E 1 or PGE1Alpha or PGX).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	6883
9	(alprostadil or aloprostadil or epoprostenol or epoprostanol).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	20860
10	(prostavasin or prostin* vr or prink or promostan or prostivas or prostacyclin or flolan or veletri or treprostiniil or remodulin).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	15155
11	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	35723
12	3 and 11	43

Embase

139 referencer

#	Query	14. november 2017
1	exp congenital diaphragm hernia/	4988
2	(diaphragm* congenital hernia* or congenital diaphragm* hernia* or congenital hernia* diaphragmatica or congenital diaphragm* defect* or unilateral agenes#s of diaphragm* or diaphragm* unilateral agenes#s or agenes#s of hemidiaphragm* or hemidiaphragm* agenes#s or Bochdalek* Hernia* or Morgagni* Hernia*).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word]	7395
3	1 or 2	7395
4	exp prostaglandin E1/	19020
5	exp prostacyclin/	24507
6	(prostaglandin* E1 or prostaglandin* E 1 or prostaglandin* E1Alpha).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word]	22427
7	(prostaglandin* I2 or prostaglandin* I 2 or PGI2 or PG I2 or PG I 2 or PGI 2).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word]	9501
8	(PGE1 or PGE 1 or PG E1 or PG E 1 or PGE1Alpha or PGX).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word]	8387
9	(alprostadiil or aloprostadiil or epoprostenol or epoprostanol).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word]	2942
10	(prostavasin or prostin* vr or prink or promostan or prostivas or prostacyclin or flolan or veletri or treprostiniil or remodulin).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word]	32260
11	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	55573
12	3 and 11	139

Cochrane

4 referencer

#	Query	14. november 2017
---	-------	-------------------

1	MeSH descriptor: [Hernias, Diaphragmatic, Congenital] explode all trees	29
2	diaphragm* congenital hernia* or congenital diaphragm* hernia* or congenital hernia* diaphragmatica or congenital diaphragm* defect* or unilateral agenes?s of diaphragm* or diaphragm* unilateral agenes?s or agenes?s of hemidiaphragm* or hemidiaphragm* agenes?s or Bochdalek* Hernia* or Morgagni* Hernia*:ti,ab,kw	152
3	#1 or #2	152
4	MeSH descriptor: [Alprostadi] explode all trees	656
5	MeSH descriptor: [Epoprostenol] explode all trees	503
6	prostaglandin* E1 or prostaglandin* E 1 or prostaglandin* E1Alpha:ti,ab,kw	1603
7	prostaglandin* I2 or prostaglandin* I 2 or PGI2 or PG I2 or PG I 2 or PGI 2:ti,ab,kw	1719
8	PGE1 or PGE 1 or PG E1 or PG E 1 or PGE1Alpha or PGX:ti,ab,kw	1340
9	alprostadi or aloprostadi or epoprostenol or epoprostanol:ti,ab,kw	1298
10	prostvasin or prostin* vr or prink or promostan or prostivas or prostacyclin or flolan or veletri or treprostiniil or remodulin:ti,ab,kw	1146
11	#4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	4861
12	#3 and #11	4

Sildenafil

Database	Interface	Dato for søgning
Medline Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present	OVID	13. november 2017
Embase Classic+Embase 1947 to 2017 November 10	OVID	13. november 2017
Cochrane	Internet	13. november 2017

Medline

66 referencer

#	Query	13. november 2017

1	exp Hernias, Diaphragmatic, Congenital/	4606
2	(diaphragm* congenital hernia* or congenital diaphragm* hernia* or congenital hernia* diaphragmatica or congenital diaphragm* defect* or unilateral agenes#s of diaphragm* or diaphragm* unilateral agenes#s or agenes#s of hemidiaphragm* or hemidiaphragm* agenes#s or Bochdalek* Hernia* or Morgagni* Hernia*).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	5349
3	1 or 2	6305
4	((lung* or pulmonary) adj2 (agenes#s or hypoplasia* or absence or aplasia* or agenesia)).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	3565
5	chronic obstructive pseudoemphysema.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	2
6	4 or 5	3567
7	3 or 6	8907
8	exp Sildenafil Citrate/	5250
9	exp Phosphodiesterase 5 Inhibitors/	7730
10	((phosphodiesterase or PDE) adj2 ("5" or "V") adj2 inhibitor*).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	5597
11	(sildenafil or sildefil or revatio or homosildenafil or hydroxyhomosildenafil or desmethylsildenafil or viagra or acetildenafil or erilin or mysildecard or penegra or vizarsin or zwagra).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	7495
12	8 or 9 or 10 or 11	11158
13	7 and 12	66

Embase

86 referencer

#	Query	13. november 2017
1	exp congenital diaphragm hernia/	4988
2	(diaphragm* congenital hernia* or congenital diaphragm* hernia* or congenital hernia* diaphragmatica or congenital diaphragm* defect* or unilateral agenes#s of diaphragm* or diaphragm* unilateral agenes#s or agenes#s of hemidiaphragm* or hemidiaphragm* agenes#s or Bochdalek* Hernia* or Morgagni* Hernia*).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word]	7395
3	1 or 2	7395
4	exp lung agenesis/	777
5	exp lung hypoplasia/	3714
6	chronic obstructive pseudoemphysema.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word]	4
7	((lung* or pulmonary) adj2 (agenes#s or hypoplasia* or absence or aplasia* or agenesia)).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word]	6306
8	4 or 5 or 6 or 7	6307
9	3 or 8	12257
10	exp sildenafil/	19156
11	exp phosphodiesterase V inhibitor/	25648
12	((phosphodiesterase or PDE) adj2 ("5" or "V") adj2 inhibitor*).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word]	9726
13	(sildenafil or sildefil or revatio or homosildenafil or hydroxyhomosildenafil or desmethylsildenafil or viagra or acetildenafil or erilin or mysildecard or penegra or vizarin or zwagra).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word]	19800
14	10 or 11 or 12 or 13	26693
15	8 and 14	86

6 referencer

#	Query	13. november 2017
1	MeSH descriptor: [Hernias, Diaphragmatic, Congenital] explode all trees	29
2	diaphragm* congenital hernia* or congenital diaphragm* hernia* or congenital hernia* diaphragmatica or congenital diaphragm* defect* or unilateral agenes?s of diaphragm* or diaphragm* unilateral agenes?s or agenes?s of hemidiaphragm* or hemidiaphragm* agenes?s or Bochdalek* Hernia* or Morgagni* Hernia*:ti,ab,kw	152
3	#1 or #2	152
4	(lung* or pulmonary) near/2 (agenes?s or hypoplasia* or absence or aplasia* or agenesis):ti,ab,kw	55
5	chronic obstructive pseudoemphysema:ti,ab,kw	0
6	#4 or #5	55
7	#3 or #6	185
8	MeSH descriptor: [Sildenafil Citrate] explode all trees	590
9	MeSH descriptor: [Phosphodiesterase 5 Inhibitors] explode all trees	302
10	(phosphodiesterase or PDE) near/2 (5 or V) near/2 inhibitor*:ti,ab,kw	785
11	sildenafil or sildefil or revatio or homosildenafil or hydroxyhomosildenafil or desmethylsildenafil or viagra or acetildenafil or erilin or mysildecard or penegra or vizarsin or zwagra:ti,ab,kw	1234
12	#8 or #9 or #10 or #11	1701
13	#7 and #12	6

Appendiks 3: Evidenstabeller

Resumé af evidens:

Kortfattet, vurdering med angivelse af referencenummer (til den samlede referenceliste). Evidensgrader angives i teksten for henvisning til litteratur:

I.a.	Evidens fra metaanalyse af randomiserede, kontrollerede undersøgelser.
I.b.	Evidens fra mindst en randomiseret, kontrolleret undersøgelse.
II.a.	Evidens fra mindst en kontrolleret undersøgelse uden randomisering.
II.b.	Evidens fra en anden kvasi-eksperimentel undersøgelse.
III	Evidens fra deskriptive undersøgelser, fx case-kontrol undersøgelser, korrelationsundersøgelser.
IV	Evidens fra ekspertkomitéer, velestimerede autoriteter, enkelttilfælde og små serier.

Kliniske rekommandationer:

Disse afsnit er det vigtigste i guideline, og det som først og fremmest vil blive læst. Det skal kunne forstås uden at man behøver at læse den øvrige del af guideline. Det skal kort og koncist give de anbefalinger til klinisk praksis, man er nået frem til. Dokumentationen for anbefalinger skal man kunne finde i den ovenstående tekst med resume af evidens. For hver anbefaling skal angives styrken af evidens:

A	Baseret på kategori 1a eller 1b-evidens.
B	Baseret på kategori 2a eller 2b-evidens.
C	Baseret på kategori 3-evidens eller ekstrapoleret fra kategori 1- eller 2-evidens.
D	Baseret på kategori 4-evidens eller ekstrapoleret fra kategori 1-, 2- eller 3-evidens.

Appendiks 4-Patientinformation 2021 version

Information til par der venter barn med medfødt mellemgulvsbrok.

Hvad er medfødt mellemgulvsbrok?

Medfødt mellemgulvsbrok (kongenit diafragmahernie, congenital diaphragmatic hernia, CDH) er en medfødt misdannelse, et hul, i den muskelplade, der adskiller lungehulen fra bughulen. Misdannelsen er en udviklingsdefekt, der opstår tidligt i fostertilværelsen i ca. 3,5 ud af 10.000 graviditeter.

Tilstanden er hyppigst en isoleret misdannelse på venstre side. Men op mod 20-40 % af fostrene har ledsagende misdannelser, hvoraf hjertemisdannelse er hyppigst. Dette kaldes kompleks CDH. Kromosomfejl ses hos op mod 10-20% af CDH-fostre, oftest hvis der er ledsagende misdannelser.

Hullet i mellemgulvet medfører at organer fra bughulen (tarm, lever, milt og/eller mavesæk) kan placere sig i brysthulen på barnet under graviditeten. Dette medfører oftest en underudvikling af lungevævet: lungehypoplasi. Barnet fødes med små og skrøbelige lunger og har oftest vejtrækningsbesvær efter fødslen. Hjertet og særligt lungekredsløbet er ofte påvirket af denne misdannelse. Barnets hjerte kan efter fødslen have svært ved at pumpe blodet gennem lungerne, fordi der udvikles stor modstand i lungekredsløbet og dermed et forhøjet blodtryk i lungekredsløbet. Dette medfører en belastning af hjertet og er ofte den største udfordring særligt i perioden lige efter fødslen.

Hvis der ved skanningen i uge 20 findes flere misdannelser eller hvis lungerne ved målinger findes meget underudviklede, da vil overlevelseschancerne nedsættes.

Diagnosen giver mulighed for at søge abortsamrådet om tilladelse til at afbryde graviditeten. Dette skal ske inden graviditetsuge 22.

Er tilstanden farlig for barnet?

CDH er en sygdom, hvor barnet ofte er meget alvorligt sygt fra fødslen og har behov for intensiv behandling. Sygdomsforløbet varierer fra barn til barn og indlæggelsesvarighed varierer fra uger til måneder.

Der behandles ca. 12 nyfødte børn med denne tilstand i Danmark hver år. Danske resultater for behandling af disse børn ligger i toppen sammenlignet med andre store centre i verden.

Trods dette er der en dødelighed på op til 20% blandt levendefødte med denne diagnose.

Ved de mere komplekse tilstande med flere svære misdannelser og/eller genetiske forandringer vil risiko for død være betydeligt større.

Opfølgning under graviditeten samt fødsel.

Ekspertisen for behandling af disse børn er samlet på to centre i Danmark: Odense Universitetshospital (OUH) og Rigshospitalet (RH). Fødslen og intensiv behandling af barnet skal foregå på et af disse centre.

Mellemgulvsbrok opdages i mere end 70% af tilfældene ved ultralydsscanning i forbindelse med graviditetsundersøgelserne.

Den gravide vil blive henvist til nærmere undersøgelse og rådgivning på et af de to specialistcentre. Ultralydsundersøgelsen vil blive gentaget og der vil blive kigget efter yderligere misdannelser. Når diagnosen er stillet, vil der blive tilbudt genetisk udredning og eventuelt MR-skanning med henblik på at afgøre om tilstanden er isoleret eller om den er mere kompleks.

Den gravide vil blive fulgt med hyppigere kontroller på OUH eller på RH, når denne tilstand er påvist. Nogle af kontrollerne vil ofte kunne udføres på sygehus i hjemregionen, hvis den gravide bor udenfor Region Syddanmark eller Region Hovedstaden.

Fødslen kan foregå helt normalt og til tiden. Fødeplan lægges efter individuelle forløb.

Hvordan behandles barnet efter fødslen?

Behandlingen starter allerede på fødestuen, hvor et team af specialister vil tage imod barnet. Barnet vil blive indlagt på intensiv afdeling lige efter fødslen.

Behandlingen er primært rettet mod at stabilisere barnets vejrtrækning (respiratorbehandling) og barnets kredsløb med forebyggelse og behandling af det forhøjede tryk i lungekredsløbet. Under behandlingen vil barnet blive holdt sovende med medicin. Mellemgulvsbrokket opereres først når barnet er i en stabil tilstand, oftest først flere dage eller flere uger efter fødslen. Ved operation, kan hullet lukkes med væv fra mellemgulvet, hvis defekten er lille. Hvis defekten er stor, indsættes kunststof til lukningen. Efter operationen vil der fortsat være behov for behandling på intensiv afdeling (inklusive respirator) i en periode der varierer fra dage til uger.

Når det intensive forløb er overstået, vil barnet blive overflyttet til almindelig børneafdeling, hvor behandlingens fokus vil være på trivsel og ernæring. Amning vil ofte kunne etableres senere, hvis man opstarter udmalkning efter fødsel. Man vil derfor blive adspurg om ønsker for amning.

Efter udskrivelse til eget hjem, vil der ofte være behov for opfølgende kontroller og behandling. Dette omfatter bl.a. kontrol af lunger, hjerte, spisning, hørelse med mere.

Hvordan vil fremtiden være for mit barn?

Hvis alt går vel, vil barnet ikke få vedvarende problemer. Sådan går det desværre ikke altid, og her beskrives nogle af de udfordringer, man kan opleve på lang sigt:

- **Spiseproblemer:** Det kan tage lang tid at die eller spise med sutteflaske. Da disse børn også ofte bruger mere energi på vejrtrækningen, er det ofte en udfordring at få barnet til at vokse tilfredsstillende. Det er derfor ofte nødvendigt for en periode at give barnet mad og evt. medicin gennem en ventrikelsonde (en tynd slange, der via næsen føres til mavesækken). Ernæringsproblemerne aftager med alderen og er sjældent et problem hos større børn.
- **Reflux:** Den normale ventilfunktion mellem mavesækken og spiserøret kan være påvirket, hvis defekten i mellemgulvet omfatter spiserøret, så mavesyren kan løbe op i spiserøret. Det medfører irritation og smerter ved fødeindtagelse og gylp. Tilstanden behandles med medicin, der blokerer for syreproduktionen. I sjældne tilfælde kan der være behov for en operation. Reflux er et hyppigt problem, der hos mange fortsætter til voksenalderen.
- **Nedsat lungefunktion:** De fleste børn har en nedsat lungefunktion, der dog normalt ikke påvirker deres dagligdag og langt de fleste vil f.eks. kunne dyrke almindelig sport. I sjældne tilfælde er der behov for ilttilskud i flere måneder, også efter udskrivelsen. En del førskolebørn har øget tendens til Astmatisk Bronkitis og luftvejsinfektioner med behov for medicin og indlæggelser.

- **Forsinket udvikling:** En del børn har moderat forsinket udvikling. Det gælder specielt den motoriske udvikling, men også koncentrationsevnen, indlæringsevnen og den adfærdsmæssige udvikling kan være påvirket. Der er en øget risiko for nedsat hørelse. Generelt aftager de udviklingsmæssige problemer med alderen. Langt de fleste har almindelig skolegang og normalt intellekt.
 - **Livskvalitet:** I barneårene er barnets livskvalitet præget af ovennævnte udfordringer, men unge og voksne beskriver en livskvalitet, der er sammenlignelig med den øvrige befolkning.
 - **Kirurgiske komplikationer:** Der er en mindre risiko for at mellemgulvsbrokket kan gendanne sig og ny operation kan være nødvendig. Der er også en lille risiko for udvikling af tarmslyng.
 - **Rygproblemer:** Nogle børn udvikler rygsækvhed, som kan kræve opfølgning og evt. behandling ved ortopædkirurger.
-

Referenceliste:

1. Snoek, K., et al. *Conventional Mechanical Ventilation Versus High-frequency Oscillatory Ventilation for Congenital Diaphragmatic Hernia: a Randomized Clinical Trial (The VICI-trial)*. 2016. **263**, 867-874 DOI: 10.1097/SLA.0000000000001533.
2. Hedrick, H.A., *Congenital diaphragmatic hernia: Prenatal diagnosis and management*. www.uptodate.com ©2021 UpToDate,, 2021.
3. Puligandla, P.S., et al., *Diagnosis and management of congenital diaphragmatic hernia: a clinical practice guideline*. CMAJ, 2018. **190**: p. E103-E112.
4. Grivell, R.M., C. Andersen, and J.M. Dodd *Prenatal interventions for congenital diaphragmatic hernia for improving outcomes*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2015. DOI: 10.1002/14651858.CD008925.pub2.
5. Chandrasekharan, P.K., et al., *Congenital Diaphragmatic hernia - a review*. Maternal health, neonatology and perinatology, 2017. **3**: p. 6.
6. Russo, F.M., et al., *Proposal for standardized prenatal ultrasound assessment of the fetus with congenital diaphragmatic hernia by the European reference network on rare inherited and congenital anomalies (ERNICA)*. Prenatal Diagnosis, 2018. **38**: p. 629-637.
7. Anderson, D., *Incidence of congenital diaphragmatic hernia in the young of rats bred on a diet deficient in Vitamin A*. Am J Dis Child, 1941. **62**(888).
8. Beurskens, L.W., et al., *Retinol status of newborn infants is associated with congenital diaphragmatic hernia*. Pediatrics, 2010. **126**(4): p. 712-20.
9. Enns, G.M., et al., *Congenital diaphragmatic defects and associated syndromes, malformations, and chromosome anomalies: a retrospective study of 60 patients and literature review*. American journal of medical genetics, 1998. **79**(3): p. 215-25.
10. Wells, L., *Development of the human diaphragm and pleural sacs*. Contrib Embryol Carnegie Ins, 1954. **35**: p. 107.
11. Harrison, M., *The fetus with a diaphragmatic hernia: pathophysiology, natural history, and surgical management.*, in *The unborn patient fetal diagnosis and treatment.*, W.B. Saunders, Editor. 1990: Philadelphia. p. 259-319.
12. Iritani, I., *Experimental study on embryogenesis of congenital diaphragmatic hernia*. Anat Embryol (Berl), 1984. **169**(2): p. 133-9.
13. DiFiore, J.W., et al., *Experimental fetal tracheal ligation and congenital diaphragmatic hernia: a pulmonary vascular morphometric analysis*. J Pediatr Surg, 1995. **30**(7): p. 917-23; discussion 923-4.
14. Bloss, R.S., J.V. Aranda, and H.E. Beardmore, *Congenital diaphragmatic hernia: pathophysiology and pharmacologic support*. Surgery, 1981. **89**(4): p. 518-24.
15. Kinsella, J.P., D.D. Ivy, and S.H. Abman, *Pulmonary vasodilator therapy in congenital diaphragmatic hernia: acute, late, and chronic pulmonary hypertension*. Semin Perinatol, 2005. **29**(2): p. 123-8.
16. Burgos, C.M. and B. Frenckner, *Addressing the hidden mortality in CDH: A population-based study*. Journal of Pediatric Surgery, 2017. **52**(4): p. 522-525.
17. Veenma, D.C., A. de Klein, and D. Tibboel, *Developmental and genetic aspects of congenital diaphragmatic hernia*. Pediatr Pulmonol, 2012. **47**(6): p. 534-45.
18. Larsen, U.L., et al., *Congenital diaphragmatic hernia presenting with symptoms within the first day of life; outcomes from a non-ECMO centre in Denmark*. BMC pediatrics, 2020. **20**: p. 196.
19. Burgos, C.M., et al., *Prenatally versus postnatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia - Side, stage, and outcome*. Journal of pediatric surgery, 2019. **54**: p. 651-655.
20. Lin, A.E., B.R. Pober, and I. Adatia, *Congenital diaphragmatic hernia and associated cardiovascular malformations: type, frequency, and impact on management*. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2007. **145c**(2): p. 201-16.

21. Pober, B.R., et al., *Infants with Bochdalek diaphragmatic hernia: sibling precurrence and monozygotic twin discordance in a hospital-based malformation surveillance program*. American journal of medical genetics. Part A, 2005. **138A**(2): p. 81-8.
22. Wynn, J., L. Yu, and W.K. Chung, *Genetic causes of congenital diaphragmatic hernia*. Semin Fetal Neonatal Med, 2014. **19**(6): p. 324-30.
23. Salzano, E., et al., *Prenatal profile of Pallister-Killian syndrome: Retrospective analysis of 114 pregnancies, literature review and approach to prenatal diagnosis*. Am J Med Genet A, 2018. **176**(12): p. 2575-2586.
24. Kardon, G., et al., *Congenital diaphragmatic hernias: from genes to mechanisms to therapies*. Disease models & mechanisms, 2017. **10**(8): p. 955-970.
25. Kammoun, M., et al., *Genetic profile of isolated congenital diaphragmatic hernia revealed by targeted next-generation sequencing*. Prenatal diagnosis, 2018. **38**: p. 654-663.
26. Longoni, M., et al., *Genome-wide enrichment of damaging de novo variants in patients with isolated and complex congenital diaphragmatic hernia*. Hum Genet, 2017. **136**(6): p. 679-691.
27. Scott, T.M., et al., *Clinical exome sequencing data reveal high diagnostic yields for congenital diaphragmatic hernia plus (CDH+) and new phenotypic expansions involving CDH*. LID - jmedgenet-2020-107317 [pii] LID - 10.1136/jmedgenet-2020-107317 [doi]. (1468-6244 (Electronic)).
28. Metkus, A.P., et al., *Sonographic predictors of survival in fetal diaphragmatic hernia*. Journal of pediatric surgery, 1996. **31**(1): p. 148-2.
29. Oluyomi-Obi, T., et al., *Antenatal predictors of outcome in prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia (CDH)*. Journal of pediatric surgery, 2017. **52**: p. 881-888.
30. Knox, E., et al., *Prenatal detection of pulmonary hypoplasia in fetuses with congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and meta-analysis of diagnostic studies*. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians, 2010. **23**(7): p. 579-88.
31. Peralta, C.F.A., et al., *Left and right lung volumes in fetuses with diaphragmatic hernia*. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 2006. **27**(5): p. 551-4.
32. Jani, J., et al., *Observed to expected lung area to head circumference ratio in the prediction of survival in fetuses with isolated diaphragmatic hernia*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2007. **30**(1): p. 67-71.
33. Alfaraj, M.A., et al., *Congenital diaphragmatic hernia: lung-to-head ratio and lung volume for prediction of outcome*. American journal of obstetrics and gynecology, 2011. **205**(1): p. 43.e1-8.
34. Cruz-Martinez, R., et al., *A multicentre study to predict neonatal survival according to lung-to-head ratio and liver herniation in fetuses with left congenital diaphragmatic hernia (CDH): Hidden mortality from the Latin American CDH Study Group Registry*. Prenatal diagnosis, 2019. **39**: p. 519-526.
35. Deprest, J.A., et al., *Antenatal prediction of lung volume and in-utero treatment by fetal endoscopic tracheal occlusion in severe isolated congenital diaphragmatic hernia*. Seminars in fetal & neonatal medicine, 2009. **14**(1): p. 8-13.
36. Senat, M.-V., et al., *Prognosis of isolated congenital diaphragmatic hernia using lung-to-head circumference ratio: variability across centers in a national perinatal network*. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 2017.
37. Ruano, R., et al., *Fetal lung volume and quantification of liver herniation by magnetic resonance imaging in isolated congenital diaphragmatic hernia*. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 2014. **43**(6): p. 662-9.

38. Bebbington, M., et al., *Comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging parameters in predicting survival in isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia*. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2014. **43**(6): p. 670-4.
39. Mullassery, D., et al., *Value of liver herniation in prediction of outcome in fetal congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and meta-analysis*. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2010. **35**(5): p. 609-14.
40. Munim, S., et al., *Fetal outcome of cases with diaphragmatic hernia*. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 2013. **26**(14): p. 1439-1442.
41. Sperling, J.D., et al., *Prenatal Diagnosis of Congenital Diaphragmatic Hernia: Does Laterality Predict Perinatal Outcomes?* *American journal of perinatology*, 2018. **35**: p. 919-924.
42. Balayla, J. and H.A. Abenheim, *Incidence, predictors and outcomes of congenital diaphragmatic hernia: a population-based study of 32 million births in the United States*. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2014. **27**(14): p. 1438-44.
43. Harrison, M.R., et al., *A prospective study of the outcome for fetuses with diaphragmatic hernia*. *Jama*, 1994. **271**(5): p. 382-4.
44. Deprest, J., et al., *Prenatal management of the fetus with isolated congenital diaphragmatic hernia in the era of the TOTAL trial*. *Seminars in fetal & neonatal medicine*, 2014. **19**(6): p. 338-48.
45. Faschingbauer, F., et al., *Sonographic weight estimation in fetuses with congenital diaphragmatic hernia*. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)*, 2013. **34**(6): p. 573-9.
46. Faschingbauer, F., et al., *A New Sonographic Weight Estimation Formula for Fetuses with Congenital Diaphragmatic Hernia*. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)*, 2015. **36**(3): p. 284-9.
47. Zuckerwise, L.C., et al., *Accuracy of estimated fetal weight assessment in fetuses with congenital diaphragmatic hernia*.
48. Zenilman, A.L., et al., *Prognosis of Neonates with Congenital Diaphragmatic Hernia Who Are Small for Gestational Age: A Multicenter Study*. *Journal of the American College of Surgeons*, 2019. **229** (4 **Supplement 1**): p. S214.
49. Graham, G. and P.C. Devine, *Antenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia*. *Semin Perinatol*, 2005. **29**(2): p. 69-76.
50. Hedrick, H.L., *Management of prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia*. *Semin Pediatr Surg*, 2013. **22**(1): p. 37-43.
51. Berger, V., et al., *Does polyhydramnios predict adverse perinatal outcome in congenital diaphragmatic hernia?* *Obstetrics and Gynecology*, 2017. **129** (**Supplement 1**): p. 166S.
52. Barbosa, B.M.L., et al., *Spontaneous prematurity in fetuses with congenital diaphragmatic hernia: a retrospective cohort study about prenatal predictive factors*. *BMC pregnancy and childbirth*, 2018. **18**: p. 27.
53. Bétrémieux, P., et al., *Perinatal management and outcome of prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia: a 1995-2000 series in Rennes University Hospital*. *Prenat Diagn*, 2002. **22**(11): p. 988-94.
54. Laudy, J.A.M., et al., *Congenital diaphragmatic hernia: An evaluation of the prognostic value of the lung-to-head ratio and other prenatal parameters*. *Prenatal Diagnosis*, 2003. **23**(8): p. 634-639.
55. Sydorak, R.M., et al., *Congenital diaphragmatic hernia and hydrops: a lethal association?* *Journal of pediatric surgery*, 2002. **37**(12): p. 1678-80.
56. Zamprakou, A., et al., *Morgagni hernia presenting with massive pericardial effusion and ascites: prenatal management by thoraco-amniotic shunting and fetal endoscopic tracheal occlusion (FETO) and review of the literature*. *Archives of gynecology and obstetrics*, 2016. **294**(5): p. 953-958.

57. Ikeda, K., et al., *A congenital anterior diaphragmatic hernia with massive pericardial effusion requiring neither emergency pericardiocentesis nor operation. A case report and review of the literature.* Journal of perinatal medicine, 2002. **30**(4): p. 336-40.
58. Hsieh, C.C., et al., *Prenatal diagnosis and management for congenital intrapericardial diaphragmatic hernia with massive cardiac effusion: A case report and literature review.* Journal of Medical Ultrasound, 2015. **23**(1): p. 42-45.
59. Lally, K.P., et al., *Corticosteroids for fetuses with congenital diaphragmatic hernia: can we show benefit?* J Pediatr Surg, 2006. **41**(4): p. 668-74; discussion 668-74.
60. Ford, W.D., et al., *Antenatal betamethasone and favourable outcomes in fetuses with 'poor prognosis' diaphragmatic hernia.* Pediatr Surg Int, 2002. **18**(4): p. 244-6.
61. Puligandla, P.S., *Diagnosis and management of congenital diaphragmatic hernia: a clinical practice guideline.* Canadian Medical Association journal (CMAJ), 2018. **190**(4): p. E103-E112.
62. Jancelewicz, T., et al., *Outcomes of multigestational pregnancies affected by congenital diaphragmatic hernia.* J Pediatr Surg, 2010. **45**(9): p. 1753-8.
63. Wang, W., et al., *Outcomes of Congenital Diaphragmatic Hernia in One of the Twins.* Am J Perinatol, 2019. **36**(12): p. 1304-1309.
64. Lally, P.A. and E.D. Skarsgard, *Congenital diaphragmatic hernia: The role of multi-institutional collaboration and patient registries in supporting best practice.* Semin Pediatr Surg, 2017. **26**(3): p. 129-135.
65. Stevens, T.P., et al., *Timing of delivery and survival rates for infants with prenatal diagnoses of congenital diaphragmatic hernia.* Pediatrics, 2009. **123**(2): p. 494-502.
66. Safavi, A., Y. Lin, and E.D. Skarsgard, *Perinatal management of congenital diaphragmatic hernia: when and how should babies be delivered? Results from the Canadian Pediatric Surgery Network.* J Pediatr Surg, 2010. **45**(12): p. 2334-9.
67. Hutcheon, J.A., et al., *Timing of delivery for pregnancies with congenital diaphragmatic hernia.* Bjog, 2010. **117**(13): p. 1658-62.
68. Tsao, K., et al., *Congenital diaphragmatic hernia in the preterm infant.* Surgery, 2010. **148**(2): p. 404-10.
69. Danzer, E., et al., *Younger gestational age is associated with increased risk of adverse neurodevelopmental outcome during infancy in congenital diaphragmatic hernia.* J Pediatr Surg, 2016. **51**(7): p. 1084-90.
70. Sengupta, S., et al., *Adverse neonatal outcomes associated with early-term birth.* JAMA Pediatr, 2013. **167**(11): p. 1053-9.
71. Snoek, K.G., et al., *Standardized Postnatal Management of Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia in Europe: The CDH EURO Consortium Consensus - 2015 Update.* Neonatology, 2016. **110**: p. 66-74.
72. Bouchghoul, H., et al., *Optimal gestational age at delivery in isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2020.
73. Frenckner, B.P., et al., *Prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia: how should the babies be delivered?* J Pediatr Surg, 2007. **42**(9): p. 1533-8.
74. Morini, F., et al., *The Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group Registry.* Eur J Pediatr Surg, 2015. **25**(6): p. 488-96.
75. Moya, F.R. and K.P. Lally, *Evidence-based management of infants with congenital diaphragmatic hernia. [Review] [67 refs].*
76. Mills, J.L., et al., *Does overnight birth influence treatment or outcome in congenital diaphragmatic hernia?* Am J Perinatol, 2010. **27**(1): p. 91-5.
77. Andersen, K., et al., *[Congenital diaphragmatic hernia in Western Denmark].* Ugeskr Laeger, 2009. **171**(1-2): p. 29-33.
78. Grushka, J.R., et al., *Effect of hospital case volume on outcome in congenital diaphragmatic hernia: the experience of the Canadian Pediatric Surgery Network.* J Pediatr Surg, 2009. **44**(5): p. 873-6.

79. Colvin, J., et al., *Outcomes of congenital diaphragmatic hernia: a population-based study in Western Australia*. Pediatrics, 2005. **116**(3): p. e356-63.
80. Nasr, A. and J.C. Langer, *Influence of location of delivery on outcome in neonates with congenital diaphragmatic hernia*. J Pediatr Surg, 2011. **46**(5): p. 814-6.
81. Mah, V.K., et al., *Absolute vs relative improvements in congenital diaphragmatic hernia survival: what happened to "hidden mortality"*. J Pediatr Surg, 2009. **44**(5): p. 877-82.
82. Harrison, M.R., et al., *Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero VII: a prospective trial*. J Pediatr Surg, 1997. **32**(11): p. 1637-42.
83. Harrison, M.R., et al., *Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero VIII: Response of the hypoplastic lung to tracheal occlusion*. J Pediatr Surg, 1996. **31**(10): p. 1339-48.
84. Flake, A.W., et al., *Treatment of severe congenital diaphragmatic hernia by fetal tracheal occlusion: clinical experience with fifteen cases*. Am J Obstet Gynecol, 2000. **183**(5): p. 1059-66.
85. Deprest, J., E. Gratacos, and K.H. Nicolaides, *Fetoscopic tracheal occlusion (FETO) for severe congenital diaphragmatic hernia: evolution of a technique and preliminary results*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2004. **24**(2): p. 121-6.
86. Dekoninck, P., et al., *Results of fetal endoscopic tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia and the set up of the randomized controlled TOTAL trial*. Early human development, 2011. **87**(9): p. 619-24.
87. Al-Maary, J., et al., *Fetal Tracheal Occlusion for Severe Pulmonary Hypoplasia in Isolated Congenital Diaphragmatic Hernia: A Systematic Review and Meta-analysis of Survival*. Ann Surg, 2016. **264**(6): p. 929-933.
88. Araujo Júnior, E., et al., *Procedure-Related Complications and Survival Following Fetoscopic Endotracheal Occlusion (FETO) for Severe Congenital Diaphragmatic Hernia: Systematic Review and Meta-Analysis in the FETO Era*. Eur J Pediatr Surg, 2017. **27**(4): p. 297-305.
89. DeKoninck, P., et al., *Right-sided congenital diaphragmatic hernia in a decade of fetal surgery*. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology, 2015. **122**(7): p. 940-6.
90. Russo, F.M., et al., *Fetal endoscopic tracheal occlusion reverses the natural history of right-sided congenital diaphragmatic hernia: European multicenter experience*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2021. **57**(3): p. 378-385.
91. Ali, K., et al., *Congenital diaphragmatic hernia-influence of fetoscopic tracheal occlusion on outcomes and predictors of survival*. Eur J Pediatr, 2016. **175**(8): p. 1071-6.
92. Zani, A., et al., *Tracheomegaly in infants with severe congenital diaphragmatic hernia treated with fetal endoluminal tracheal occlusion*. The Journal of pediatrics, 2014. **164**(6): p. 1311-5.
93. de la Hunt, M.N., et al., *Is delayed surgery really better for congenital diaphragmatic hernia?: a prospective randomized clinical trial*. J Pediatr Surg, 1996. **31**(11): p. 1554-6.
94. Nio, M., et al., *A prospective randomized trial of delayed versus immediate repair of congenital diaphragmatic hernia*. J Pediatr Surg, 1994. **29**(5): p. 618-21.
95. Puligandla, P.S., et al., *Management of congenital diaphragmatic hernia: A systematic review from the APSA outcomes and evidence based practice committee*. J Pediatr Surg, 2015. **50**(11): p. 1958-70.
96. Josephsen, J.B., et al., *Strangulated bowel as an unusual complication of neonatal congenital diaphragmatic hernia: a case report and literature review*. Journal of pediatric surgery, 2013. **48**(4): p. 866-8.
97. Lansdale, N., et al., *Neonatal endosurgical congenital diaphragmatic hernia repair: a systematic review and meta-analysis*. Ann Surg, 2010. **252**(1): p. 20-6.
98. Terui, K., et al., *Surgical approaches for neonatal congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and meta-analysis*. Pediatr Surg Int, 2015. **31**(10): p. 891-7.
99. Zhu, Y., et al., *Minimally invasive surgery for congenital diaphragmatic hernia: a meta-analysis*. Hernia, 2016. **20**(2): p. 297-302.

100. Bishay, M., et al., *Decreased cerebral oxygen saturation during thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia and esophageal atresia in infants*. J Pediatr Surg, 2011. **46**(1): p. 47-51.
101. Okazaki, T., et al., *Safety of surgery for neonatal congenital diaphragmatic hernia as reflected by arterial blood gas monitoring: thoracoscopic versus open repair*. Pediatr Surg Int, 2015. **31**(10): p. 899-904.
102. Nasr, A., et al., *Outcomes after muscle flap vs prosthetic patch repair for large congenital diaphragmatic hernias*. J Pediatr Surg, 2010. **45**(1): p. 151-4.
103. Romao, R.L., et al., *What is the best prosthetic material for patch repair of congenital diaphragmatic hernia? Comparison and meta-analysis of porcine small intestinal submucosa and polytetrafluoroethylene*. J Pediatr Surg, 2012. **47**(8): p. 1496-500.
104. Maier, S., et al., *Preventive antireflux surgery in neonates with congenital diaphragmatic hernia: a single-blinded prospective study*. J Pediatr Surg, 2011. **46**(8): p. 1510-5.
105. Hattori, K., A. Numanoglu, and S. Cox, *Temporary Vacuum-Assisted Closure of the Open Abdomen in Neonates*. Eur J Pediatr Surg, 2017. **27**(5): p. 437-442.
106. Casaccia, G., et al., *Pleural effusion requiring drainage in congenital diaphragmatic hernia: incidence, aetiology and treatment*. Pediatr Surg Int, 2006. **22**(7): p. 585-8.
107. Safavi, A., et al., *Multi-institutional follow-up of patients with congenital diaphragmatic hernia reveals severe disability and variations in practice*. J Pediatr Surg, 2012. **47**(5): p. 836-41.
108. Chiu, P.P.L., *Morbidity and long-term follow-up in CDH patients*. European journal of pediatric surgery, 2012. **22**(5): p. 384-392.
109. Baerg, J., V. Kanthimathinathan, and G. Gollin, *Late-presenting congenital diaphragmatic hernia: diagnostic pitfalls and outcome*. Hernia, 2012. **16**(4): p. 461-6.
110. Andersen, K., [*Congenital diaphragmatic hernia in Western Denmark*]. Ugeskrift for læger, 2009. **171**(1-2): p. 29-33.
111. Öst, E., *Health-related quality of life in children born with congenital diaphragmatic hernia*. Pediatric surgery international, 2018. **34**(4): p. 405-414.
112. Long, A.-M., *One-year outcomes of infants born with congenital diaphragmatic hernia: a national population cohort study*. Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition, 2019. **104**(6): p. F643-F647.
113. Barrière, F., *One-Year Outcome for Congenital Diaphragmatic Hernia: Results From the French National Register*. The Journal of pediatrics, 2018. **193**: p. 204-210.
114. Cauley, R.P., et al., *Pulmonary support on day of life 30 is a strong predictor of increased 1 and 5-year morbidity in survivors of congenital diaphragmatic hernia*. J Pediatr Surg, 2015. **50**(5): p. 849-55.
115. Badillo, A., *Congenital diaphragmatic hernia: treatment and outcomes*. Seminars in perinatology, 2014. **38**(2): p. 92-96.
116. Grover, T.R., *Short-term outcomes and medical and surgical interventions in infants with congenital diaphragmatic hernia*. American journal of perinatology, 2015. **32**(11): p. 1038-1044.
117. Tam, Y.S., *Clinical outcomes of congenital diaphragmatic hernia without extracorporeal membrane oxygenation*. Early human development, 2012. **88**(9): p. 739-741.
118. Lusk, L.A., et al., *Persistence of pulmonary hypertension by echocardiography predicts short-term outcomes in congenital diaphragmatic hernia*. J Pediatr, 2015. **166**(2): p. 251-6.e1.
119. Danzer, E., et al., *Short-Term Neurodevelopmental Outcome in Congenital Diaphragmatic Hernia: The Impact of Extracorporeal Membrane Oxygenation and Timing of Repair*. Pediatr Crit Care Med, 2018. **19**(1): p. 64-74.
120. Dingeldein, M., *Congenital Diaphragmatic Hernia: Management & Outcomes*. Advances in pediatrics, 2018. **65**(1): p. 241-247.
121. Wynn, J., et al., *Outcomes of congenital diaphragmatic hernia in the modern era of management*. J Pediatr, 2013. **163**(1): p. 114-9 e1.

122. Dillon, P.W., et al., *The relationship of pulmonary artery pressure and survival in congenital diaphragmatic hernia*. Journal of Pediatric Surgery, 2004. **39**(3): p. 307-312.
123. Behrsin, J., M. Cheung, and N. Patel, *Sildenafil weaning after discharge in infants with congenital diaphragmatic hernia*. Pediatric cardiology, 2013. **34**(8): p. 1844-7.
124. Morini, F., L. Valfrè, and P. Bagolan, *Long-term morbidity of congenital diaphragmatic hernia: A plea for standardization*. Seminars in Pediatric Surgery, 2017. **26**(5): p. 301-310.
125. Zussman, M.E., et al., *Pulmonary vascular resistance in repaired congenital diaphragmatic hernia vs. age-matched controls*. Pediatr Res, 2012. **71**(6): p. 697-700.
126. Peetsold, M.G., *Congenital diaphragmatic hernia: long-term risk of gastroesophageal reflux disease*. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 2010. **51**(4): p. 448-453.
127. Su, W., *Predictors of gastroesophageal reflux in neonates with congenital diaphragmatic hernia*. Journal of pediatric surgery, 2007. **42**(10): p. 1639-1643.
128. Arcos-Machancoses, J.V., *A systematic review with meta-analysis of the prevalence of gastroesophageal reflux in congenital diaphragmatic hernia pediatric survivors*. Diseases of the esophagus, 2018. **31**(6).
129. Janssen, S., et al., *Factors related to long-term surgical morbidity in congenital diaphragmatic hernia survivors*. J Pediatr Surg, 2018. **53**(3): p. 508-512.
130. Steven, M.J., *Esophageal adenocarcinoma: a long-term complication of congenital diaphragmatic hernia?* Journal of pediatric surgery, 2007. **42**(7): p. e1-e3.
131. Morandi, A., et al., *Endoscopic Surveillance for Congenital Diaphragmatic Hernia: Unexpected Prevalence of Silent Esophagitis*. Eur J Pediatr Surg, 2016. **26**(3): p. 291-5.
132. American Academy of Pediatrics Section on, S., et al., *Postdischarge follow-up of infants with congenital diaphragmatic hernia*. Pediatrics, 2008. **121**(3): p. 627-32.
133. Power, B., *Long-term feeding issue and its impact on the daily life of congenital diaphragmatic hernia survivors: results of the first patient-led survey*. Pediatric surgery international, 2020. **36**(1): p. 63-68.
134. Grover, T.R., N.E. Rintoul, and H.L. Hedrick, *Extracorporeal membrane oxygenation in infants with congenital diaphragmatic hernia*. Seminars in Perinatology, 2018. **42**(2): p. 96-103.
135. Jancelewicz, T., et al., *Late surgical outcomes among congenital diaphragmatic hernia (CDH) patients: why long-term follow-up with surgeons is recommended*. J Pediatr Surg, 2013. **48**(5): p. 935-41.
136. Benoist, G., *Risk of Readmission for Wheezing during Infancy in Children with Congenital Diaphragmatic Hernia*. PloS one, 2016. **11**(5).
137. Jaillard, S.M., *Outcome at 2 years of infants with congenital diaphragmatic hernia: a population-based study*. The Annals of thoracic surgery, 2003. **75**(1): p. 250-256.
138. van den Hout, L., et al., *Risk factors for chronic lung disease and mortality in newborns with congenital diaphragmatic hernia*. Neonatology, 2010. **98**(4): p. 370-80.
139. Koumbourlis, A.C., *Lung function in infants after repair of congenital diaphragmatic hernia*. Journal of pediatric surgery, 2006. **41**(10): p. 1716-1721.
140. Peetsold, M.G., et al., *Pulmonary function and exercise testing in adult survivors of congenital diaphragmatic hernia*. Pediatr Pulmonol, 2007. **42**(4): p. 325-31.
141. Arena, F., *Mid- and long-term effects on pulmonary perfusion, anatomy and diaphragmatic motility in survivors of congenital diaphragmatic hernia*. Pediatric surgery international, 2005. **21**(12): p. 954-959.
142. Stefanutti, G., *Cardiopulmonary anatomy and function in long-term survivors of mild to moderate congenital diaphragmatic hernia*. Journal of pediatric surgery, 2004. **39**(4): p. 526-531.
143. Muratore, C.S., *Pulmonary morbidity in 100 survivors of congenital diaphragmatic hernia monitored in a multidisciplinary clinic*. Journal of pediatric surgery, 2001. **36**(1): p. 133-140.
144. Trachsel, D., *Long-term pulmonary morbidity in survivors of congenital diaphragmatic hernia*. Pediatric pulmonology, 2005. **39**(5): p. 433-439.

145. Chiu, P.P.L., *The price of success in the management of congenital diaphragmatic hernia: is improved survival accompanied by an increase in long-term morbidity?* Journal of pediatric surgery, 2006. **41**(5): p. 888-892.
146. Bojanić, K., *Congenital diaphragmatic hernia: outcomes of neonates treated at Mayo Clinic with and without extracorporeal membrane oxygenation.* Pediatric anesthesia, 2017. **27**(3): p. 314-321.
147. Ost, E., et al., *Self-assessed physical health among children with congenital diaphragmatic hernia.* Pediatr Surg Int, 2016. **32**(5): p. 493-503.
148. Morini, F., et al., *Hearing impairment in congenital diaphragmatic hernia: the inaudible and noiseless foot of time.* J Pediatr Surg, 2008. **43**(2): p. 380-4.
149. Alenazi, A., et al., *The prevalence of hearing loss in children with congenital diaphragmatic hernia: A longitudinal population-based study.* J Pediatr Surg, 2021. **56**(2): p. 226-229.
150. Partridge, E.A., *Incidence and factors associated with sensorineural and conductive hearing loss among survivors of congenital diaphragmatic hernia.* Journal of pediatric surgery, 2014. **49**(6): p. 890-894.
151. Peetsold, M.G., *The long-term follow-up of patients with a congenital diaphragmatic hernia: a broad spectrum of morbidity.* Pediatric surgery international, 2009. **25**(1): p. 1-17.
152. Danzer, E., et al., *Abnormal brain development and maturation on magnetic resonance imaging in survivors of severe congenital diaphragmatic hernia.* J Pediatr Surg, 2012. **47**(3): p. 453-61.
153. Danzer, E., *Neurodevelopmental outcomes at 5 years of age in congenital diaphragmatic hernia.* Journal of pediatric surgery, 2017. **52**(3): p. 437-443.
154. Michel, F., *Health-related quality of life and its determinants in children with a congenital diaphragmatic hernia.* Orphanet journal of rare diseases, 2013. **8**(1).
155. Koivusalo, A., et al., *Health-related quality of life in adults after repair of congenital diaphragmatic defects--a questionnaire study.* J Pediatr Surg, 2005. **40**(9): p. 1376-81.
156. Poley, M.J., *Short term and long term health related quality of life after congenital anorectal malformations and congenital diaphragmatic hernia.* Archives of disease in childhood, 2004. **89**: p. 836-841.
157. Darmaun, L., *Quality of life was similar in children with congenital diaphragmatic hernia and oesophageal atresia and related to respiratory morbidity.* Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992), 2021. **110**(2): p. 695-703.
158. Jani, J.C., C.F.A. Peralta, and K.H. Nicolaides, *Lung-to-head ratio: a need to unify the technique.* Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 2012. **39**(1): p. 2-6.
159. Novoa, Y.N.V.A., et al., *Reproducibility of Lung-to-Head Ratio Ultrasound Measurements in Congenital Diaphragmatic Hernia.* J Ultrasound Med, 2018. **37**(8): p. 2037-2041.