



Titel:	Behandlingsstandard for neonatal hyperbilirubinæmi
Forfattergruppe:	Pernille Vandborg, Bo Mølholm Hansen, Anna Lewis, Jesper Padkær, Mette Line Roed, Hristo Stanchev, Finn Ebbesen
Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:	Neonatologi udvalget
Tovholders navn og mail:	Pernille Kure Vandborg. E-mail: pervan@rm.dk

Behandlingsstandard for neonatal hyperbilirubinæmi

Indholdsfortegnelse

Baggrund	1
Symptomer og objektive fund	1-4
Undersøgelser	4-5
Behandling	6-9
Prolongeret icterus	9-11
Differentialdiagnoser	12
Referencer	12
Diagnoser	12
Interessekonflikter	12

Baggrund

Ukonjugeret bilirubin er potentielt toksisk og kan ved høje serum værdier medføre kroniske skader i centralnervesystemet, da det passerer blod-hjerne barrieren og aflejres i basalganglierne og enkelte kerner i hjernestammen.

Ved ukompliceret hyperbilirubinæmi er plasma koncentrationen af konjugeret bilirubin negligeabel. Derfor bestemmes rutinemæssigt total serum bilirubin (TsB).

Symptomer og objektive fund

Den akutte bilirubin encefalopati inddeles i 3 stadier (1)

1. Tidligt stadium med sløvhed, hypotoni, dårlig sutteevne og dårlig øjenkontakt.
2. Intermediært stadium med moderat sløvhed, irritabilitet, hypertoni (opistotonus, retrocollis), feber, skingert skrig, dyb søvn og hypotoni.
3. Fremskredent stadium med udtalt retrocollis – opistotonus, skingert skrig, ophørt sutteevne, apnøer, feber, kramper og til sidst død.

Det intermediære og fremskredne stadies senfølger er kronisk bilirubin encefalopati (kernicterus spectrum disorder). Kasuistiske meddelelser har vist, at der kan være en vis reversibilitet ved intensiv terapi med udskiftningstransfusion (2).

Det tidlige stadies symptomer er altid reversible ved korrekt terapi eller spontant fald.

TsB er i sig selv en dårlig prædikator for outcome. Kroniske følger forekommer ikke hos mature børn med TsB under 340 $\mu\text{mol/L}$ og ses næsten udelukkende ved niveauer over 430 $\mu\text{mol/L}$ (1,3). Incidensen stiger derefter progressivt med TsB niveauet. 2/3 af patienterne med kernicterus spectrum disorder har haft TsB niveauer over 600 $\mu\text{mol/L}$ (4,5).

Akut bilirubin encefalopati kan forebygges. Alligevel ses der to tilfælde om året i Danmark (opgørelse 2018) af intermediær eller fremskreden bilirubin encefalopati, og et tilfælde af kernicterus spectrum disorder (4,5).

Målet for denne behandlingsstandard er at undgå potentielt toksiske TsB niveauer og dermed udvikling af bilirubin encefalopati.

Ca. 80 % af alle nyfødte udvikler synlig icterus, og hos 2 % overskrider TsB niveauet 340 $\mu\text{mol/L}$ (3). Incidensen af bilirubin encefalopati er imidlertid langt lavere.

RISIKOVURDERING:

American Academy of Pediatrics guidelines fra 2004 har brugt Bhutani's målinger fra 2001 (fig.1) (1), der sammenholdt med kendte risikofaktorer (tabel 1), kan anvendes til at identificere nyfødte med øget risiko for udvikling af betydende hyperbilirubinæmi (6).

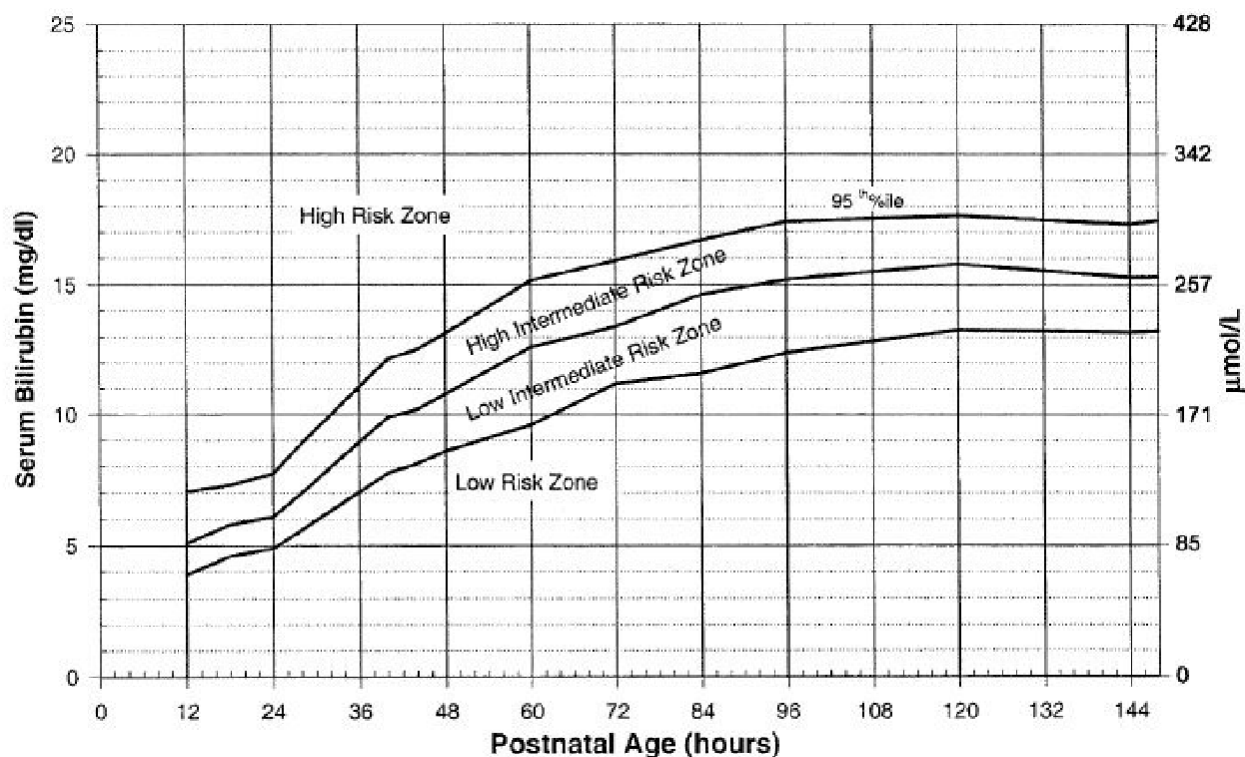


Fig.1 Bhutani's nomogram. De undersøgte børn havde gestations alder og vægt ≥ 36 uger og 2000 gram eller ≥ 35 uger og 2500 g. Børnene fik målt TsB ved udskrivelsen.

Man kan (men behøver ikke) anvende Bhutani nomogram, når man skal tage stilling til, om man rutinemæssigt skal gentage en bilirubin blodprøve, når bilirubin ikke er over lysgrænsen. Nomogrammet er baseret på én blodprøve på ét givent tidspunkt og kan med nogen usikkerhed forudsige om bilirubin stiger til over 95 %-percentilen (tæt på eller over lysgrænsen).

Bhutani nomogram kan ikke anvendes ved gestationsalder < 35 uger. Nomogrammet fungerer bedst i de første 3 levedøgn. Nomogrammet placerer barnet i en risikogruppe baseret på ét bilirubinsvar:

- High Risk Zone: ca. 40 % af børnene vil få s-bili > 95 % percentilen (tæt på eller over lysgrænsen)
- High Intermediate Risk Zone: ca. 13 % af børnene vil få s-bili > 95 % percentilen (tæt på eller over lysgrænsen)
- Low Intermediate Risk Zone: ca. 2 % af børnene vil få s-bili > 95 % percentilen (tæt på eller over lysgrænsen)
- Low Risk Zone: ca. 0 % af børnene vil få s-bili > 95 % percentilen (tæt på eller over lysgrænsen).

Tabel 1.

Risikofaktorer for udvikling af behandlingskrævende icterus hos børn med gestationsalder ≥ 35 uger.

1. Icterus indenfor de første 24 levetimer
2. Kendt isoimmunisering (Rh, ABO, Kell)
3. Anden hæmolytisk sygdom (sfærocytose, G6PD-mangel, pyrovatkinase mangel)
4. Kefalhæmatom eller større ekkymoser/suggilationer
5. GA < 38 uger
6. Polycytæmi
7. Tidligere barn med behandlingskrævende icterus
8. Østasiatisk herkomst (Kina, Korea, Japan, Vietnam)
9. Diabetisk føtopati
10. Galactosæmi

Fortolkning af bilirubinsvar bør altid ske ud fra en systematisk helhedsvurdering af det enkelte barn, hvor der tages hensyn til barnets alder i timer, gestationsalder og risikofaktorer.

Undersøgelser

KUTAN BILIRUBIN MÅLING:

Den kutane bilirubin koncentration (TcB) er korreleret til TsB, sådan at den ikke kan erstatte TsB, men kan bruges til screening.

Kutan bilirubin er uafhængig af hudens pigmenterings grad. OBS: Dette gælder dog kun hvis man anvender Bilicheck. Med Minolta måles den transkutane bilirubin hos pigmenterede børn højere end hos kaukasere. Ved høje TsB værdier underestimerer kutan bilirubin, TsB (7).

Grænsen for hvornår der skal måles TsB på baggrund af kutan bilirubin afhænger af TsB standardiseringen og hvilken type kutan bilirubinometer man anvender (Bilicheck/Minolta) på den enkelte afdeling (7).

Kutane bilirubinometre kan anvendes hos alle nyfødte uanset gestationsalder, men det skal bemærkes at det er begrænset hvor mange blodprøver der spares hos børn med GA <31 uger pga. de meget lave grænser for lysbehandling (7).

Ved anvendelse af Bilicheck og TsB bestemt ved diazo metode er grænsen for måling af TsB fundet til at være 80% af lysgrænsen (Aalborg 2017).

Der bør altid ske bestemmelse af TsB i forbindelse med behandlingsstart.

Bilirubinometre kan ikke bruges under lysbehandling og de første 12 timer efter denne.

Nyfødte børn bør løbende visuelt have deres gulsot niveau vurderet, dels intensitet, dels hvor langt den er progredieret. Icterus i de første 24 timer bør primært betragtes som patologisk og kræver kontrol af TsB.

I ØVRIGT:

BØRN MED KENDT ISOIMMUNISERING ELLER ANDEN HÆMOLYTISK SYGDOM observeres og behandles efter individuel vurdering.

BØRN MED UDTALTE EKKYMOSER, SUGGILATIONER ELLER KEFALHÆMATOM observeres og behandles efter individuel vurdering.

ØVRIGE BØRN I RISIKOGRUPPE: Tidligere barn med behandlingskrævende icterus, gestationsalder < 38 uger, østasiatisk herkomst, børn af mødre med diabetes (type 1, type 2, gestational diabetes).

Der skal tages kutan bilirubin eller TSB på alle ovennævnte senest 48-72 timer efter fødslen.

Børn med mørk hudfarve er ikke i øget risiko for hyperbilirubinemia, men skal vurderes med kutan bilirubin eller TSB senest ved 48-72 timer, da det er vanskeligt at vurdere icterus hos disse børn.

Det anbefales at alle nyfødte vurderes klinisk for icterus af jordemoder i forbindelse med metabolisk screening (PKU-test). Ved icterus måles kutan bilirubin eller TsB. Sygeplejersker og jordemødre skal gives kompetence til at måle TsB uden at afvente lægelig vurdering.

Behandling

FOTOTERAPI:

Ved mistanke om sværere hæmolyse, f.eks. kendt betydende isoimmunisering, startes initialt altid fototerapi uafhængigt af blodprøver. Fototerapien opretholdes som minimum indtil flere konsekutive TsB målinger har vist graden af hæmolyse.

Børn, der indlægges med udtalt icterus, bør opstartes i fototerapi umiddelbart uden at afvente blodprøve svar.

Hos øvrige børn kan opstart af fototerapi gøres på baggrund af nedenstående graf (Fig.2) ud fra barnets kronologiske alder og fødselsvægt.

I de første levetimer må indikationen for fototerapi bl.a. bedømmes på basis af stigningen i TsB (Fig. 2). For nyfødte med fødselsvægt >1500 gram er der indikation for fototerapi hvis TSB stiger $\geq 7 \mu\text{mol/L/time}$.

I mangel af sikker evidens på området er det af pragmatiske årsager, valgt at bruge fødselsvægt i stedet for gestationsalder. I lyset af den øgede risiko for betydende hyperbilirubinæmi hos børn med gestationsalder 34 - 36 uger er det valgt at give dem deres egen kurve. **Lysgrænse for svært syge og isoimmuniserede børn er 50 $\mu\text{mol/L}$ lavere end på grafen.** Dog aldrig lysgrænse under 100 $\mu\text{mol/L}$. Efter 2 uger bruges lysgrænse efter aktuel vægt.

Som resten af guidelines, har figur 2 fundet inspiration i den norske pædiatriske selskabs tilsvarende. Grænseværdierne korresponderer godt med de tidligere benyttede i Danmark og med de anbefalede i AAP guidelines, som dog kun omfatter nyfødte med gestationsalder ≥ 35 uger.

Fototerapi gives med en intensitet på minimum 30 $\mu\text{W/cm}^2/\text{nm}$. Det anbefales, at intensiteten måles med et spektrometer ved behandlingsopstart. Intensiteten kan ved behov (TsB > lysgrænsen + 50 μmol , stigende bilirubin under pågående lysbehandling, sværere isoimmunisering) øges ved at give lys fra flere sider, mindske afstanden mellem lyskilde og barn samt bruge reflekterende flader (8). Vending af børn under fototerapi øger ikke effekten (9).

Lysbehandling kan ophøre når TsB i enkeltlys < 80 % af lysgrænsen på seponeringstidspunktet.

Denne guideline for start af behandling med fototerapi er vejledende. Der er stor variation i standardiseringen af bilirubin på laboratorierne. Det anbefales derfor at børnene skal behandles efter guidelines under hensyntagen til en kombination af barnets kliniske fremtræden og TsB.

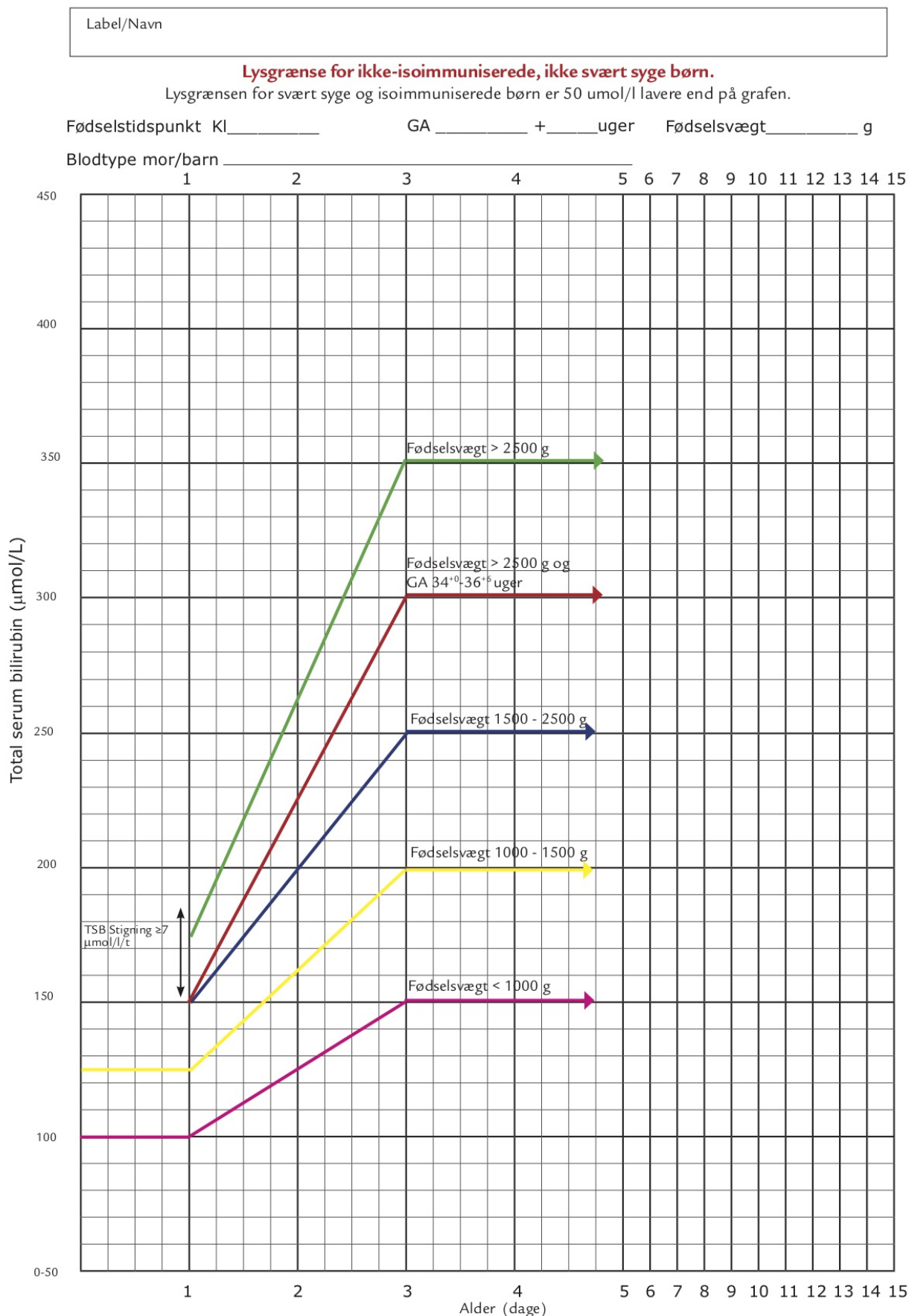


Fig.2 Indikation for fototerapi.

INTRAVENØS IMMUNGLOBULIN:

Nyfødte med kendt immunisering, der stiger betydeligt i TsB niveau, på trods af effektiv fototerapi, kan tilbydes behandling med IVIG med dosis 0.5 – 1.0 g/kg givet over 2 timer. Evidensen for effekten af IVIG-behandling er dog ikke éntydig (10).

Hos nyfødte med sværere immunisering kan IVIG opstartes umiddelbart efter fødslen samtidigt med fototerapi (3).

Hos børn, der indlægges med betydende icterus, og hvor immunisering formodes eller ikke kan udelukkes, kan IVIG forsøges.

Dosis kan ved behov gentages efter 12 timer (1,3).

UDSKIFTNINGSTRANSFUSION:

Figur 2's **plateauværdier** plus 100 µmol/L kan bruges som vejledende grænseværdi i beslutningen om at foretage udskiftningstransfusion.

Udskiftningstransfusion er forbundet med betydelig morbiditet og mortalitet, og grænserne for hvornår fordelene ved indgrebet overstiger risici er ikke velbelyste (1,3). Derfor vil de fleste vælge at reservere udskiftningstransfusion til børn, hvis TsB er steget over figur 2's grænser på trods af effektiv fototerapi og evt. IVIG (1,3).

Hos raske upåvirkede børn, der indlægges med TsB over udskiftningsgrænserne på figur 1, vil det ofte være rimeligt at starte med højintensiv fototerapi, dvs. flere lyskilder så tæt på barnet som muligt, så størst mulig overflade af barnet belyses med høj intensitet. Effekten heraf vurderes over timer med hyppige TsB målinger, initialt 2-4 timers mellemrum (1,3).

Børn, der indlægges med tegn til akut bilirubin encephalopati i intermediært eller fremskredent stadie, bør hurtigst muligt have foretaget udskiftningstransfusion (1,3). En sådan bør foretages også selvom TsB falder drastisk under højintensiv fototerapi.

Der vil ofte være en ventetid på flere timer fra barnet indlægges, til det er muligt at udføre udskiftningstransfusion. Det er vigtigt, at barnet i dette tidsrum behandles effektivt efter ovenstående retningslinjer (1,3).

VÆSKETILFØRSEL:

Rutinemæssigt "lystilskud" anbefales ikke. Tilstrækkelig ernæring er vigtig for at optimere fald i TsB. Væsketilførsel reducerer ikke TsB.

Albumin infusion er ikke en del af behandlingen, da der ikke er evidens for effekten.

Hos syge børn kan justeringen af væsketilførsel ske efter sædvanlige kliniske retningslinjer.

PROLONGERET ICTERUS

Mature børn, der har icterus 2 uger gamle, og præmature børn, der har icterus 3 uger gamle, skal ifølge Sundhedsstyrelsen have bestemt fraktioneret serum bilirubin (konjugeret og ukonjugeret). Ved forhøjet konjugeret serum bilirubin bør barnet undersøges for kongenit extern galdevejsatresi. Forhøjet konjugeret serum bilirubin defineres som en koncentration $\geq 17 \mu\text{mol/L}$. Man må dog være opmærksom på, at bestemmelsen af konjugeret bilirubin er meget unøjagtig og afhængig af målemetode; ofte forekommer falsk forhøjede værdier (Delta bilirubin). Vedr. udredning for konjugeret hyperbilirubinæmi henvises til guideline: [Neonatal kolestase](#).

Det må derfor anbefales at man ved forhøjet konjugeret værdi på Diazo metoden, som anvendes som rutine i det meste af landet, overvejer at sende en blodprøve til **Thisted eller Herlev Sygehus**, hvor konjugeret bilirubin endnu rutinemæssigt bestemmes ved Vitros udstyr. Dette udstyr giver væsentlig mere korrekte værdier idet analysen kun måler den frie mængde af konjugeret bilirubin.

Ved meget svær hæmolyse, typisk Rhesus-immunisering kan ses endog svært forhøjet konjugeret serum bilirubin. Det skyldes typisk forbigående stase i galdegangene pga. aflejring af bilisalte i galdegangene (inspissated bile syndrome).

Fremgangsmåde:

Blodprøve med fraktioneret bilirubin tages og håndteres af egen læge vejledt af nedenstående.

Resultat fra denne analyse:

1)**Konjugeret hyperbilirubinæmi** (konjugeret bilirubin > 17 µmol/L)

Henvielse til børneafdeling, hvor barnet udredes som anført i separat vejledning.

2)**Ukonjugeret hyperbilirubinæmi** (konjugeret bilirubin < 17 µmol/L og ukonjugeret bilirubin > 100 µmol/L)

Undersøgelser og behandling:

A)

Hvis barnet fremtræder rask, bliver fuldt ammet, tager på i vægt, har normalt farvet afføring (gul) er modermælksinduceret hyperbilirubinæmi overvejende sandsynligt:

S-bili < 250 µmol/L: afvent, ingen henvisning.

Hvis barnet fortsat er icterisk 2 uger efter denne blodprøve: kontrol af fraktioneret bilirubin + hæmoglobin (i forbindelse med 5 ugers us). Såfremt bilirubin på dette tidspunkt er faldende og konjugeret bilirubin < 17 µmol/L og barnet ikke er anæmisk kan forløbet afsluttes.

S-bili ≥ 250 µmol/L: barnet henvises akut til børneafdeling. Hvis TsB > 350 µmol/L. skal barnet lysbehandles.

På afdelingen foretages supplerende udredning for hæmolyse, hypothyreose og infektion, som nedenfor anført.

B)

Hvis barnet ernæres med mælkeerstatning / ikke fremtræder rask / har dårlig vægtøgning: barnet henvises akut til børneafdeling

På børneafdeling foretages supplerende udredning som nedenfor anført for hypothyreose, infektion, evt. hæmolyse hvis ukonjugeret bilirubin er høj og evt. metabolisk sygdom (herunder galactosæmi m.fl.)

- Hgb, reticulocytter (hæmolyse)
- DAT-test (hæmolyse ved immunisering)
- Evt. G6PD, hvis barnet stammer fra Asien, Mellemøsten eller Afrika)
- Leu+diff, CRP, trombocytter (infektionstal)
- Midtstråleurin til stix og D+R (udelukke urinvejsinfektion)
- LDH, ALAT, GGT (metabolisk sygdom, galactosæmi m.fl.)
- TSH, T3/T4 (normal TSH udelukker ikke kongenit hypothyreose)
- Evt. urin til metabolisk screening.

Differentialdiagnoser:

Ukonjugeret neonatal hyperbilirubinæmi	Konjugeret neonatal hyperbilirubinæmi > 17 µmol/L
Modermælksinduceret icterus	Ekstrahepatisk galdevejsobstruktion: Galdevejs atresi Choledocus cyste
Infektion (især urinveje)	Infektion f.eks.: Kongenit CMV Toxoplasmose Herpes simplex Urinvejsinfektion, sepsis HIV
Hæmolytisk anæmi (f.eks. ABO-immunisering og sfærocytose)	Gestational alloimmune liver disease (GALD/ neonatal hæmokromatose)
Hypothyreose	Metaboliske og arvelige sygdomme f.eks.: Alfa ₁ -antitrypsinmangel Galaktosæmi Tyrosinæmi (type 1) Alagilles syndrom Progressiv familiær intrahepatisk kolestase Cystisk fibrose Kongenit galdesyntesedefekt
Øvre gastrointestinal obstruktion (f.eks. pylorusstenose)	
Crigler-Najjars syndrom (manglende bilirubinkonjugering)	Parenteral ernæring

Referencer

- (1) Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004 Jul;114(1):297-316.
- (2) Hansen TW, Norman L, Bjerre JV, Hascoet K, Mreihl K et al. Reversability of acute intermediate phase bilirubin encephalopathy. *Acta Paediatrica* 2009; 10:1689-94.
- (3) Guidelines for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants (35 or more weeks' gestation) - Summary. *Paediatr Child Health* 2007 May;12(5):401-18.
- (4) Extreme neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus spectrum disorder in Denmark during the years 2000 – 2015 Donneborg ML, Hansen BM, Vandborg PK, Rodrigo-Domingo M, Ebbesen F. In progress
- (5) Ebbesen F, Bjerre JV, Vandborg PK. Relation between serum bilirubin levels ≥ 450 $\mu\text{mol/L}$ and bilirubin encephalopathy; a Danish population-based study. *Acta Paediatr.* 2012 Apr;101(4):384-9.
- (6) Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a pre-discharge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics*. 1999 Jan;103(1):6-14.
- (7) Ebbesen F, Vandborg PK, Trydal T. Comparison of the transcutaneous bilirubinometers BiliCheck and Minolta JM-103 in preterm neonates. *Acta Paediatr.* 2012 Nov;101(11):1128-33.
- (8) Vandborg PK, Hansen BM, Greisen G, Ebbesen F. Dose-response relationship of phototherapy for hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2012 Aug;130(2):e352-7
- (9) Donneborg ML, Knudsen KB, Ebbesen F. Effect of infants' position on serum bilirubin level during conventional phototherapy. *Acta Paediatr.* 2010 Aug;99(8):1131-4
- (10) Zwiers C, Scheffer-Rath MEA, Lopriore E, de Haas M, Liley HG. Immunoglobulin for alloimmune hemolytic disease in neonates (Review). *Cochrane marts* 2018.

Diagnosekoder

DP590 Ikterus hos nyfødt

Interessekonflikter

Ingen