

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

angiver 16% af kvinderne uønskede bivirkninger ved lægemidler eller anden behandling i det almindelige sundhedsvæsen som årsag til valg af alternativ behandling, mod kun 7% af mændene. Der er en lige stor andel kvindelige (40%) og mandlige (38%) brugere af alternativ behandling, som opfatter det som et supplement til den behandling, de får i det almindelige sundhedsvæsen.

En begrænsning ved dette studie er, at det kun har været muligt at følge udviklingen i andelen af danskere, der oplyser, at de nogensinde har brugt alternativ behandling. Dette skyldes, at der i de tidligere gennemførte sundheds- og sygelighedsundersøgelser (1987-2000) ikke er oplyst, hvilke alternative behandlingsformer man har brugt inden for det seneste år.

I denne undersøgelse har vi belyst brugen og udviklingen i brugen af alternativ behandling i Danmark og fundet, som i tilsvarende undersøgelser i andre lande [3, 5, 8, 17, 18], at brugen af alternativ behandling ikke er udtryk for et kortvarigt lune, men er fortsættelsen på en trend, der ikke synes at stagne.

Korrespondance: *Helle Langhoff Lønroth*, Videns- og Forskningscenter for Alternativ Behandling (ViFAB), Jens Baggesensvej 90, 2., DK-8200 Århus N.
E-mail: hlo@vifab.dk

Antaget: 16. juni 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelser: Forfatterne takker *Lisbeth Ørtenblad* for væsentligt bidrag til planlægningen og udviklingen af spørgeguiden.

Litteratur

1. Barnes P, Powell-Griner E, MacFann K et al. Complementary and alternative

- medicine use among adults: United States 2002. CDC Advance Data Report #343, May 27, 2004.
2. Eisenberg D, Kessler R, Foster C et al. Unconventional medicine in the United States – prevalence, costs and patterns of use. *N Engl J Med* 1993;328:246-52.
3. Eisenberger D, Davis R, Ettner S et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up National Survey. *JAMA* 1998;280:1569-75.
4. Astin JA. Why patients use alternative medicine: results of a national study. *JAMA* 1998;279:1548-53.
5. Kessler RC, Davis RB, Foster DF et al. Long-term trends in the use of complementary and alternative medical therapies in the United States. *Ann Intern Med* 2001;135:262-8.
6. Kjølner M. Alternativ behandling. I: Kjølner M, Rasmussen NK, red. Sundhed og sygelighed i Danmark 2000 ... & udviklingen siden 1987. København: Statens Institut for Folkesundhed, 2002:202-15.
7. MacLennan AH, Wilson DH. Prevalence and cost of alternative medicine in Australia. *Lancet* 1996;347:569-73.
8. MacLennan AH, Wilson DH, Taylor AW. The exalationg cost and prevalence of alternative medicine. *Prevent Med* 2002;35:166-73.
9. Johansen H. Alternativ behandling i Europa. http://www.vifab.dk/artikler/alle/alternativ_behandling_i_europa/ juni 2001.
10. Rasmussen NK, Groth MV, Bredkjær SR et al. Sundhed og sygelighed i Danmark 1987. København: DIKE, 1988.
11. Kjølner M, Rasmussen NK, Keiding L et al. Sundhed og sygelighed i Danmark 1994 – og udvikling siden 1987. København: DIKE, 1995.
12. Kjølner M, Rasmussen NK, red. Sundhed og sygelighed i Danmark 2000 ... & udviklingen siden 1987. København: Statens Institut for Folkesundhed, 2002.
13. Kjølner M. Klassifikation af udvalgte variable. I: Kjølner M, Rasmussen NK, red. Sundhed og sygelighed i Danmark 2000 ... & udviklingen siden 1987. København: Statens Institut for Folkesundhed, 2002, Bilag A:536-41.
14. ViFAB. Hvad er alternativ behandling? http://www.vifab.dk/artikler/alle/hvad_er_alternativ_behandling/ juni 2001.
15. NCCAM. What Is Complementary and Alternative Medicine (CAM)? <http://nccam.nih.gov/health/whatiscam/> maj 2002.
16. Lissau I. Indsats for at bevare eller forbedre helbredet. I: Kjølner M, Rasmussen NK, red. Sundhed og sygelighed i Danmark 2000 ... & udviklingen siden 1987. København: Statens Institut for Folkesundhed, 2002:312-27.
17. Eklöf M. Allt fler patienter söker alternativ och komplementär medicin – en utmaning för framtidens hälso- och sjukvård. *Läkartidningen* 2001;98:5206.
18. Fisher P, Ward A. Complementary medicine in Europe. *BMJ*, 1994;309:107-11.

Genoptræden af kernikterus hos nyfødte børn i Danmark

Kursusreservelæge Jesper Vandborg Bjerre & overlæge Finn Ebbesen

Aalborg Sygehus Nord, Børneafdelingen

Resume

Introduktion: Kernikterus er en sjælden, men alvorlig komplikation i forbindelse med neonatal hyperbilirubinæmi. Undersøgelsens formål var at beskrive incidensen af tilstanden i Danmark, mulige årsager hertil og tiltag til at forebygge yderligere tilfælde i fremtiden. Desuden ved opfølgning at registrere senfølger for de berørte børn.

Materiale og metoder: Alle børn i Danmark, der blev født til termin eller tæt på termin og havde symptomer på klassisk kernikterus i perioden 1977-2003, indgik i undersøgelsen.

Resultater: I perioden fra 1977 til og med 1993 blev der ikke beskrevet tilfælde af kernikterus i Danmark, mens der i den efterfølgende periode fra 1994 til og med 2002 blev rapporteret om otte tilfælde. Medianen for højeste total bilirubinkoncentration i plasma var 667 $\mu\text{mol/l}$ (531-745). Ætiologien var kendt i to tilfælde (sferocytose og galaktosæmi), mens det i fire tilfælde muligvis kunne henledes til en ABO-blodtype-immunisering. I to tilfælde kendes årsagen ikke. Syv af børnene havde symptomer på kronisk bilirubin encefalopati. Et barn havde ikke sikre tegn på senfølger. Syv af børnene var drenge, og seks var danske. To børn døde.

Konklusion: Incidensen af kernikterus i Danmark er stigende, som i resten af den vestlige verden. Dette sker efter en periode på mindst 20 år uden registrerede tilfælde. Ændrede holdninger og nedsat kendskab til alvorligheden af hyperbilirubinæmi er en

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

mulig forklaring. Gennem information og uddannelse af sundhedspersonale kan relevant screening, information til forældre og behandling iværksættes på rette tidspunkt og dermed bidrage til en fremtidig reduktion af sygdommen og dens alvorlige senfølger.

Klassisk akut bilirubin encefalopati (kernikterus (KI)) hos nyfødte børn, der er født til termin eller tæt på terminen (gestationsalder 35-36 uger), er en sjælden, men alvorlig komplikation i forbindelse med neonatal hyperbilirubinæmi.

De kliniske symptomer ved hyperbilirubinæmi og KI er velbeskrevne [1]. Det ikteriske barn gennemgår forskellige faser: I første fase er barnet typisk sløvt og hypotont, og der kan findes en svag Moro-refleks. Der er ofte ernæringsmæssige problemer med nedsat suttelyst og gylpen. Symptomerne er reversible, enten spontant eller ved relevant terapi. Fase 2 (klassisk KI) er karakteriseret ved hypertoni, specielt i ekstensor-muskulaturen, med retrocollis og opistotonus. Der er ofte pronationsspasmer og kramper. Der kan ses apnøtilfælde og cyanotiske episoder. Barnets skrig kan være højt og skingert, og der kan forekomme temperaturforhøjelse (Figur 1). Ved yderligere progression ses koma og død. Når barnet til denne fase, vil der i langt de fleste tilfælde opstå irreversible skader og senere udvikles kronisk bilirubinencefalopati. Denne tilstand er kendetegnet ved ekstrapyramidale forstyrrelser i form af dyskinetisk cerebral parese med atetose og dystoni. Der findes oftest auditive problemer, centrale og/eller perifere, som godt kan være yderst diskrete. Derudover kan børnene have intellektuelle handicap, dog sjældent mental retardering, okulomotoriusparese og tandemaljedysplasi [1, 2].

Der findes en lang række årsager, der kan føre til forhøjet plasmakoncentration af ukonjungeret bilirubin hos den nyfødte. Disse inkluderer hæmolytiske tilstande, sekundært til irregulære blodtypeantistoffer, defekter i erythrocytternes cellemembran (sferocytose) eller hæmoglobin og mere specielle årsager til hæmolyse. Nedbrydning af ekstravaskulært blod, polycytæmi og påvirkning af den gastrointestinale transport, nedarvede eller erhvervede defekter i bilirubinkonjungerings-



Figur 1. Nyfødt barn med kraftig gulsot, opistotonus, retrocollis, eksterede og pronerede overekstremiteter.

processen og hypotyreose er ligeledes mekanismer ved lidelsen. Dertil kommer den »fysiologiske« og »modermælksbetingede« ikterus [1].

Mens det er alment accepteret, at ukonjungeret bilirubin har et neurotoksisk potentiale, er tærsklen for, ved hvilken plasmabilirubinkoncentration (PBK) den neuronale skade indtræffer, stadig under debat [1, 3-7]. Skaderne korrelerer dårligt med en specifik koncentration af ukonjungeret bilirubin i plasma. Individuelle faktorer, der påvirker det enkelte barns følsomhed og forstærker plasmabilirubins toksicitet, som f.eks. gestationsalder, infektion, albuminkoncentration, acidose, respirationsinsufficiens, dehydrering og hyperosmolaritet, er alle med stor sandsynlighed medvirkende til, om det enkelte barn får KI ved en given PBK eller ej [1, 2, 5].

I det følgende præsenteres de otte danske tilfælde af KI, der blev fundet i perioden 1994 til og med 2002. Mulige årsager til genoptræden af KI diskuteres, og tiltag for at forebygge yderligere tilfælde og øge opmærksomheden på tilstanden beskrives.

Patienter og metode

Materialet, der danner baggrund for denne artikel, består af

Tabel 1. Patientkarakteristika, ætiologi, indlæggelsestid på barselsgang og symptomer inden indlæggelse på en neonatalafdeling.

Patient nr.	År	Køn	Nationalitet	GA	FV	Ætiologi	Antal dage på barselsgang inden hjemsendelse	Symptomer før indlæggelse på neonatalafdeling ud over ikterus
1	1994	"	Dansk	37	3.950	Mulig ABO-immunisering	3	Sløvhed, nedsat suttelyst, episoder med hypertoni
2	1997	"	Palæstinensisk	40	2.640	Ukendt	Ikke udskrevet	Sløvhed
3	1997	"	Dansk	37	2.800	Mulig ABO-immunisering	1	Ingen
4	1997	"	Dansk	41	4.360	Sferocytose	0,5	Nedsat suttelyst
5	1998	"	Dansk	40	3.950	Galaktosæmi	1	Nedsat suttelyst, hypotoni, opkastninger
6	1997	"	Dansk	36	3.440	Ukendt	Ikke udskrevet	Ingen
7	2001	"	Tyrkisk	40	3.700	Mulig ABO-immunisering	1	Sløvhed, nedsat suttelyst
8	2002	%	Dansk	39	4.300	Mulig ABO-immunisering	1	Sløvhed, nedsat suttelyst

År: Fødselsår; " : Dreng; %: Pige; GA: Gestationsalder (uger); FV: Fødselsvægt (gram).

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

alle børn, der blev født til termin eller tæt på termin og havde symptomer på klassisk KI. Informationerne er hentet fra det nationale patientregister (1977-2003), der blev etableret i 1977, via Patientforsikringen og Patientklagenævnet. Desuden har der løbende været korrespondance med alle landets børneafdelinger om eventuelt ikkeregistrerede og nytilkomne tilfælde. Der er løbende indhentet journalmateriale om de syv børn, der stadig følges i hospitalsregi, og taget personlig kontakt til et forældrepar (patient 3), hvis barn ikke længere følges i pædiatrisk regi.

Resultater

I perioden fra 1977 til og med 1993 blev der ikke beskrevet tilfælde af KI i Danmark [8], mens der i den efterfølgende periode fra 1994 til og med 2002 er rapporteret om otte tilfælde. De karakteristiske fund for de otte patienter er vist i **Tabel 1**. Tilfælde 1 er tidligere blevet omtalt i Ugeskrift for Læger.

Gestationsalderen var 36-41 uger, og alle havde normal fødselsvægt. Barnet fra Palæstina var dog *light for date*. Ingen af børnene havde påviselig infektion eller var asfyktiske. Syv af børnene var drenge.

Ætiologien til børnenes hyperbilirubinæmi var kendt i to tilfælde, mens det i fire tilfælde muligvis kunne henledes til en ABO-blodtypeimmunisering. I to tilfælde kendes årsagen ikke. Det ene barn var præmaturo, hvilket i sig selv er en disponerende faktor, og det andet barn var fra Palæstina. Det blev ikke undersøgt for erythrocyt glukose-6-fosfat-dehydrogenase-mangel. Barnet fra Tyrkiet blev heller ikke undersøgt for denne enzymdefekt. Alle børnene blev brystnærede. Børnene blev indlagt på seks af landets neonatalafdelinger da de var 1-9 dage gamle. Seks børn blev indlagt fra hjemmet, af

dem var de fem blevet udskrevet fra barselsgangen i første levedøgn. De sidste to blev indlagt direkte fra barselsgangen (Tabel 1).

Alle patienterne havde symptomer på klassisk KI (**Tabel 2** og **Tabel 3**). Fire af børnene var klinisk dehydrerede med et vægttab på 9-20%. To havde hypnatriæmi med et plasmanatrium på mere end 150 mmol/l. Serum-totalbilirubinkoncentration blev målt på alle børn. Hos nyfødte børn med ukompliceret hyperbilirubinæmi er koncentrationen af konjureret bilirubin i plasma negliabel [1, 9]. Derfor bestemmes totalbilirubin rutinemæssigt og er for praktiske formål lig den ukonjurerede koncentration af bilirubin i plasma. Medianen for den højeste totalbilirubinkoncentration var 667 µmol/l (531-745) og blev i gennemsnit nået i 4. (3.-9.) levedøgn. Rationen konjureret/total bilirubin i plasma var normal (<0,30) [9] i fem ud af de seks tilfælde, hvor den blev målt. Det sidste barn havde en ratio på 0,32 (Tabel 3). Dog skal den sidste værdi tages med det forbehold, at bestemmelse af konjureret bilirubinkoncentration er forbundet med en vis usikkerhed, hvorfor værdien kan være falsk forhøjet [9]. Resultaterne af øvrige »leverprøver« og hæmoglobinmålinger var i normalområdet for alle børn.

Alle børn blev behandlet med fototerapi. Der blev foretaget udskiftningstransfusion i fem tilfælde (patient 2, 3, 4, 6 og 8) og givet albumininfusion i fem tilfælde (patient 1, 3, 5, 6 og 7).

Opfølgningsperioden varierede fra fem måneder til 84 måneder (**Tabel 4**). Syv af børnene havde symptomer på kronisk bilirubincefalopati: Fire børn havde høretab, hos fire var der udviklet dyskinetisk cerebral parese, fem havde retarderet udvikling, et havde okulomotorius parese, og et barn havde epilepsi. Patient 5 adskiller sig fra de andre ved ikke at have

Tabel 2. Forhold ved indlæggelse på en neonatalafdeling.

Patient nr.	Antal dage fra fødsel til indlæggelse på neonatalafdeling	Symptomer ud over ikterus	Vægttab %	Plasmanatrium (mmol/l)	TBK (µmol/l)
1	7	Dehydreret, langsom respiration, hypertoni, opistotonus, smaskende mundbevægelser, pronationsbevægelser i overekstremiteterne	20	160	531
2	3	Dehydreret	9	145	577
3	4	Normal	2	Uoplyst	683
4	4	Sitren	8	Uoplyst	693
5	7	Dehydreret, opistotonus, hypertoni	13	143	745
6	1	Normal	8	Uoplyst	619
7	9	Dehydreret, irritabel, opistotonus, hypertoni	15	152	651
8	3	Opistotonus, hypertoni, smaskende mundbevægelser	Uoplyst	145	713

TBK: Totalplasmabilirubinkoncentration.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Tabel 3. Symptomer på neonatalafdelingen.

Patient nr.	Symptomer på neonatalafdelingen ud over ikterus	Maksimale plasma-total-bilirubin-koncentration ($\mu\text{mol/l}$)	Ratio: konjugeret/total-plasma-bilirubin-koncentration (normal <0,30)
1	Opistotonus, hypertoni, apnø, cyanosetilfælde, toniske kramper, sitren, højt skingert skrig	531	0,32
2	Opistotonus, hypertoni, apnø, cyanosetilfælde, toniske og kloniske kramper	608	
3	Opistotonus, hypertoni, apnø, cyanosetilfælde, toniske kramper, pronation af overekstremiteterne	683	0,07
4	Opistotonus, hypertoni, irritabel	693	0,14
5	Opistotonus, hypertoni, toniske kramper, hepatomegali	745	0,05
6	Sløvhed, hypotoni, opistotonus	619	0,27
7	Opistotonus, hypertoni, irritabel	651	
8	Opistotonus, hypertoni, smaskende mundbevægelser, apnø, toniske og kloniske kramper	734	0,15

sikre tegn på senfølger. Der er dog beskrevet beskedne grov- og finmotoriske vanskeligheder.

Diskussion

Efter en periode på mindst 20 år, hvor der ikke blev registreret tilfælde af KI hos børn født til termin eller tæt på termin i Danmark, blev der i perioden fra 1994 til og med 2002 diagnosticeret otte tilfælde. I denne periode blev der født 582.600 børn med en gestationsalder ≥ 35 uger, hvilket giver en incidens på 1,4 pr. 100.000 børn. Dog kan man i hele undersøgelsesperioden ikke udelukke en vis underrapportering pga. tilstandens sjældenhed.

Stigningen i incidensen stemmer overens med, hvad man har set i resten af den vestlige verden i samme periode [1, 8, 10]. Der er flere mulige forklaringer på denne stigning [2, 8], og de vil i det følgende blive gennemgået og, hvor det er muligt, sat i relation til vores patientmateriale.

1) Eftersom KI er en sjælden tilstand, har langt de fleste klinikere aldrig set et barn med fuldt udviklet symptomatologi. Det vanskeliggør naturligvis en sufficient bedømmelse af det kliniske billede, hvilket kan medføre en for sent iværksat terapi.

2) Sammenholdt med forholdene nævnt ovenfor, er der sket et skred i sundhedspersonalets holdning til alvorligheden af hyperbilirubinæmi, således at risikoen for KI er vurderet at være mindre end tidligere antaget. Denne antagelse er primært baseret på *Newman & Maisels'* [4, 11] gennemgang af litteraturen, hvor det konkluderes, at risikoen for bilirubinencefalopati i tilfælde med ukompliceret hyperbilirubinæmi er overestimeret. Samtidig er det velkendt, at ikke alle tilfælde af ekstrem hyperbilirubinæmi, dvs. ukonjugeret bilirubin-koncentration over udskiftningsgrænsen, resulterer i KI [4, 5].

I dette studie er det muligt at placere seks af patienterne i denne kategori. Forældrene til to af patienterne havde telefonisk kontakten barselsgangen og udtrykt bekymring over deres tiltagende »gule« og dårligt suttende børn. De fik det råd, at børnene skulle brystnæres hyppigere. En patient blev gul i andet levedøgn, men forældrene fik at vide, at det ville fortage sig i de kommende dage. Tre af patienterne modtog ingen udskiftningstransfusion til trods for, at bilirubinkoncentrationen var betydelig over udskiftningsgrænsen. En blev vurderet til at være for dårlig til proceduren, og en anden havde et hurtigt fald i bilirubinkoncentrationen på den iværksatte fototerapi, hvorfor man afstod fra udskiftningstransfusion. I det sidste tilfælde blev barnet behandlet for hypertont dehydrering og med fototerapi. Et barn af et forældrepar, der tidligere havde haft et ikterisk barn, blev udskrevet samme dag som det blev født. Forældrene mente selv, at barnet var gult, men sundhedspersonalet var ikke enig heri.

3) I takt med det stigende antal ambulante fødsler er der sket en reduktion af indlæggelsestiden. Da bilirubinkoncentrationen hos raske, mature børn når et maksimum 3-5 dage efter fødslen [1, 12], er bedømmelsen af barnets grad af ikterus og symptomer i mange tilfælde overladt til forældrene. Dette vanskeliggøres yderligere ved, at sundhedsplejersken først ser barnet efter de første fem levedøgn, hvor det første lægebesøg også ofte finder sted. I dette materiale blev fem børn udskrevet i deres første levedøgn.

4) Antallet af mødre, der ønsker at brystnære deres børn, er i de senere år steget til næsten 100% [8]. Samtidig er forbruget af modermælkserstatning faldet. Resultatet kan blive, at den nyfødte ikke får en tilstrækkelig mængde modermælk/modermælkserstatning, hvilket medfører, at den enterohepatiske recirkulation af bilirubin øges og dermed resulterer i en

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

øget bilirubinkoncentration i blodbanen [12]. Samtidig kan en eventuel hyperosmolaritet forværre bilirubintoksiciteten ved at øge blod-hjerne-barrierens permeabilitet for bilirubin. Alle børn i dette studie blev brystnærede. Fire var klinisk dehydrerede, og to havde hypnatriæmi.

5) Studier har vist, at bilirubin har en antioxidant virkning og muligvis en beskyttende effekt imod frie organiske radikaler [11, 13]. Tanken om, at bilirubin indgår som en del af kroppens naturlige forsvarsmekanisme, har muligvis også været medvirkende til at ændre holdningen til behandlingen af hyperbilirubinæmi.

6) Antallet af immigranter er steget. Det er ofte svært at estimere graden af ikterus, og der er ikke sjældent, at der er kommunikationsvanskeligheder grundet den sproglige barriere. To af patienterne faldt i denne kategori.

Som tidligere omtalt havde en af patienterne galaktosæmi. Patienten blev medtaget, idet der var klassiske symptomer på KI. Barnet havde som det eneste ikke sikre tegn på kroniske senfølger. De beskedne fin- og grovmotoriske vanskeligheder kunne måske forklares ud fra andre faktorer, som f.eks. galaktosæmien i sig selv.

I henhold til ovenstående vil det i det følgende blive diskuteret, hvorledes eventuelt nye tilfælde kan forebygges:

A) Gennem information og uddannelse af sundhedspersonale, der beskæftiger sig med nyfødte børn, skal fokus rettes på forståelsen og alvorligheden af hyperbilirubinæmi og risikoen for udvikling af KI.

B) Det anbefales, at der ved udskrivelsen fra barselsgangen både gives mundtlig og skriftlig vejledning om hyperbilirubinæmi, og om hvorledes man skal forholde sig, hvis der opstår symptomer herpå [14]. Det ville være hensigtsmæssigt, hvis det skriftlige materiale var på flere sprog.

C) En mere liberal holdning til at supplere brystnæringen med modermælkserstatning, specielt i de tilfælde, hvor det er besværligt at få etableret en sufficient amning. Vi er tilhængere af WHO's koncept om *baby friendly hospitals*, hvor

mødre opmuntres til at brystnære deres børn og undgå erstatningspræparater. Tilskud kan dog gives af medicinske årsager. Har moderen ikke mælk nok, foreligger der en selvfølgelig medicinsk indikation. I tvivlstilfælde må der iværksættes en nøjere observation med fokus på etablering af amningen, barnets vægt og antallet af daglige afføringer og diureser.

D) Et tidligere besøg af sundhedsplejersken og/eller hurtigere kontakt til egen læge, hvis barnet er født ambulantly. Det amerikanske pædiatriske selskab rekommanderer, at alle børn, der bliver hjemsendt i første levedøgn, bliver tilsat af sundhedspersonale, inden de er 72 timer gamle [15]. Selv om tærskelen for, hvilken PBK, der giver neuronal skade, er under debat, er det vigtigt med en tidlig indsats for at undgå en unødigt lang og potentiel skadelig eksposition, der er forbundet med en større risiko for at der udvikles KI [2, 16].

E) Retningslinjerne for iværksættelse af fototerapi og udskiftningstransfusion bør følges. Dansk Pædiatrisk Selskabs retningslinjer er som følger: Fototerapigrænsen for ukonjureret bilirubin i $\mu\text{mol/l}$ er 10% af barnets fødselsvægt i gram med en øvre grænse på 300 $\mu\text{mol/l}$. Dette gælder for let syge børn, dvs. børn, der er indlagt på neonatalafdelingen uden at være svært syge af f. eks. infektion, asfyksi, *respiratory distress syndrome* og mb. cordis eller børn med en isoimmun hæmolytisk sygdom. For disse børn er grænsen 50 $\mu\text{mol/l}$ lavere, dog aldrig under 100 $\mu\text{mol/l}$, mens den for raske børn, dvs. mature børn på barselsgangen er 50 $\mu\text{mol/l}$ højere. Stiger bilirubin med mere end 8 $\mu\text{mol/l/time}$ over tid, er der også indikation for fototerapi, og er der derudover en stigning på mere end 10 $\mu\text{mol/l/time}$ trods fototerapi, skal der udføres udskiftningstransfusion [8]. Det er i den sammenhæng værd at nævne, at børn, der født før 37. uge, og som indlægges direkte på barselsgangen, er præmature og skal behandles som sådan.

F) Der forefindes flere forskellige screeningsmetoder, hvorved man kan identificere børn med hyperbilirubinæmi. Det er velkendt, at den visuelle vurdering af barnets ikteriske farve ved den objektive undersøgelse korrelerer dårligt til den faktiske PBK. Dette er især gældende for børn med mørk hudpigmentering og for de børn, der er universelt ikteriske. Der findes flere noninvasive apparater, der kan måle hudens gule farve og tilmed korrigerer for hudens melaninindhold [17]. Det anbefales, at ikteriske børn og børn, der er vanskelige at bedømme, f.eks. pga. hudfarve, bliver screenet med denne metode. Der findes fastsatte grænseværdier, der skal udløse en måling af totalbilirubinkoncentration i blodet. Børn med symptomer og børn med ikterus i første levedøgn bør altid have målt totalbilirubinkoncentrationen i blodbanen.

Metoder som måling af slutekspiratorisk kuliltekoncentration eller måling af transkutan bilirubinkoncentrationer før barnet udskrives, hvorefter værdierne indtegnes i et nomogram, der angiver risikoen for udvikling af hyperbilirubinæmi, er også anvendelige [2, 15]. Det er dog et resursekræ-

Tabel 4. Opfølgning og senfølger.

Patient nr.	Opfølgning (måneder)	Neurologiske senfølger
1	19	Retarderet udvikling, ateoide cerebral parese, epilepsi Døde 19 måneder gammel
2	5	Retarderet udvikling, hypertoni, nedsat hørelse, blikparese. Døde 5 måneder gammel
3	84	Nedsat hørelse
4	57	Ateoid cerebral parese, nedsat hørelse
5	72	Beskedne grov- og finmotoriske vanskeligheder
6	83	Retarderet udvikling, dystonisk cerebral parese, skelen
7	23	Retarderet udvikling, dystonisk cerebral parese
8	17	Retarderet udvikling, hypotoni, nedsat hørelse

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

vende »apparat« med en betydelig opfølgning, hvilket for nuværende begrænser dets anvendelighed i dansk regi.

Screening i forbindelse med fenylketonuritesten er også nævnt som en mulighed. Denne blodprøve bliver først taget fra femte levedøgn, og her vil de fleste børn allerede have nået deres maksimale bilirubinkoncentration. En anden mulighed ville være at udføre screening i forbindelse med den neonatale hørescreening.

Opmærksomheden skal også rettes mod de børn, der kommer fra områder med høj prævalens af erythrocyt-glukose-6-fosfat-dehydrogenasemangel. Denne enzymdefekt er en højsignifikant risikofaktor for udvikling af ekstrem hyperbilirubinæmi, og der bør i udvalgte tilfælde screenes herfor [18].

Hvis en screeningsstrategi vælges, er det vigtigt, at den også benyttes til de børn, der er indlagt. To af patienterne i denne undersøgelse var ikke udskrevet.

G) I sagens natur er det vigtigt, at andre forværende mekanismer som f. eks. acidose, infektion og hyperosmolaritet behandles. Dertil kommer, at immunoglobulinbehandling kan reducere antallet af udskiftningstransfusioner, varigheden af fototerapi og hospitalsindlæggelser hos børn med en isoimmun hæmolytisk tilstand [19]. Albumininfusion før udskiftningstransfusion kan overvejes hos børn, der har betydende hypoalbuminæmi [3].

Patienterne i dette materiale har alle, med undtagelse af barnet med galaktosæmi, udvist sikre symptomer på kronisk bilirubinecefalopati. Dette er i overensstemmelse med, hvad der er beskrevet i litteraturen, hvor størstedelen af børn med klassisk KI får permanente senfølger. Det skal i denne sammenhæng nævnes, at enkelte børn med KI ved opfølgningsundersøgelsen er beskrevet som normale, om end det er sjældent [16]. Ofte vil de ved en lang opfølgningsperiode alligevel have et mindre *deficit* [1, 2].

Syv af børnene i dette studie er drenge. Dette stemmer godt overens med, at drenge har højere plasmabilirubinkoncentration end piger og derfor alene pga. kønnet er i højere risiko for at få ikterus [20].

Konklusion

KI er blevet en sjælden tilstand efter indførslen af immunprofylakse til Rhesus-negative kvinder. Til trods for dette er der i de senere år i den vestlige verden beskrevet flere tilfælde af sygdommen efter en mangeårig periode, hvor der i litteraturen ikke blev beskrevet nogen tilfælde. Sygdommen har store individuelle, familiære og samfundsøkonomiske omkostninger og kan forebygges gennem en øget bevågenhed på tilstanden, således at ikterus tidligt erkendes, relevante screeninger gennemføres, og nødvendig behandling så tidligt som muligt iværksættes med henblik på en hurtig reduktion af plasmabilirubinkoncentrationen.

Antaget: 30. maj 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Artiklen bygger på en større litteraturgennemgang. En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

Litteratur

- Volpe JJ. Bilirubin and Brain Injury. I: Volpe JJ, red. *Neurology of the Newborn*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001:521-46.
- Johnson LH, Bhutani VK, Brown AK. System-based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. *J Pediatr* 2002;140:396-403.
- Hansen TW. Mechanisms of bilirubin toxicity: clinical implications. *Clin Perinatol* 2002;29:765-78.
- Newman TB, Maisels MJ. Evaluation and treatment of jaundice in the term newborn: a kinder, gentler approach. *Pediatrics* 1992;89:809-18.
- Newman TB, Liljestrand P, Escobar GJ. Infants with bilirubin levels of 30 mg/dL or more in a large managed care organization. *Pediatrics* 2003;111:1303-11.
- Ostrow JD, Pascolo L, Shapiro SM et al. New concepts in bilirubin encephalopathy. *Eur J Clin Invest* 2003;33:988-97.
- Poland RL. How to avoid kernicterus. *J Pediatr* 2003;142:213-4.
- Ebbesen F. Recurrence of kernicterus in term and near-term infants in Denmark. *Acta Paediatr* 2000;89:1213-7.
- Rosenthal P. Direct bilirubin measurements in term newborns – a waste of time and money? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;15:220-1.
- Brown A, Johnson L. Loss of concern about jaundice and the reemergence of kernicterus in full-term infants in the era of managed care. I: Fanaroff A, Klaus M, red. *1996 Yearbook of Neonatal and Perinatal Medicine*. St. Louis: Mosby, 1996:17-28.
- Newman TB, Maisels MJ. Does hyperbilirubinemia damage the brain of healthy full-term infants? *Clin Perinatol* 1990;17:331-58.
- Gartner LM. On the question of the relationship between breastfeeding and jaundice in the first 5 days of life. *Semin Perinatol* 1994;18:502-9.
- Hegyi T, Goldie E, Hiatt M. The protective role of bilirubin in oxygen-radical diseases of the preterm infant. *J Perinatol* 1994;14:296-300.
- Ebbesen F, Andersson C, Verder H et al. Extreme hyperbilirubinemia in term and near-term infants in Denmark. *Acta Paediatr* 2005;94:59-64.
- American Academy of Pediatrics. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114:297-316.
- Harris MC, Bernbaum JC, Polin JR et al. Developmental follow-up of breastfed term and near-term infants with marked hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2001;107:1075-80.
- Bhutani VK, Gourley GR, Adler S et al. Noninvasive measurement of total serum bilirubin in a multiracial predischarge newborn population to assess the risk of severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2000;106:E17.
- Kaplan M, Hammerman C. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a potential source of severe neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus. *Semin Neonatol* 2002;7:121-8.
- Gottstein R, Cooke RW. Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F6-10.
- Linn S, Schoenbaum SC, Monson RR et al. Epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1985;75:770-4.