

Nekrotiserende enterokolitis

Peter Bill Juul Ladegaard¹, Lars Rasmussen² & Gitte Zachariassen³

STATUSARTIKEL

1) Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Syddansk Universitet
 2) Kirurgisk Afdeling, Odense Universitetshospital
 3) H.C. Andersen Børnehospital, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger
 2018;180:V04170341

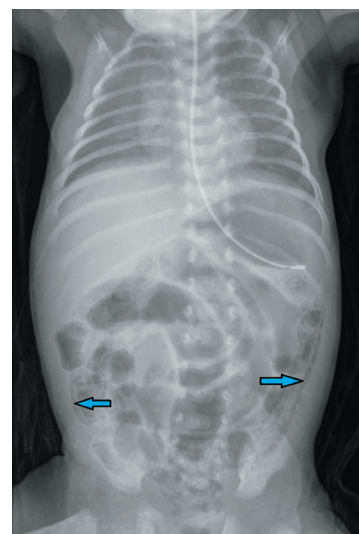
Nekrotiserende enterokolitis (NEC) kan være en alvorlig komplikation i forbindelse med præmaturitet. Patohistologisk ses der oftest udbredt inflammation i et stykke tarm fra den mest terminale del af tyndtarmen til den mest proksimale del af tyktarmen, lejlighedsvist med perforation og peritonitis til følge (Figur 1) [1-3]. Klassisk NEC med tarmnekrose hos præmature nyfødte menes at være associeret til umoden tarm, ofte pga. intrauterin væksthæmning, medfølgende bakteriel overvækst og oftest med debut af symptomer et par uger efter fødslen [2]. I de seneste årtier er der dog foreslået mange andre mulige faktorer, der kan føre til udvikling af NEC, herunder virale tarminfektioner og blodtransfusioner [3, 4]. NEC kan også ramme mature nyfødte, og i studier er det påvist, at sygdommen i disse tilfælde debuterer kort tid efter fødslen eller måske allerede intrauterint [5-7]. De væsentligste risikofaktorer for NEC hos denne gruppe er kongenit hjertesygdom, asfyksi ved fødslen, svær væksthæmning og polycytæmi [7, 8].

Interessen for NEC begyndte i 1970'erne, da man erfarede en mulig sammenhæng mellem et stort væske- og ernæringsindtag, præmaturitet og karakteristiske tarmkomplikationer. *Bell et al* publicerede i 1978 en række kliniske og radiologiske kriterier til vurdering af sværhedsgraden af sygdommen hos nyfødte [9] (Tabel 1). Allerede i de efterfølgende år diskuterede man, hvorvidt NEC var et syndrom snarere end en enkel sygdoms enhed, og der var udbredt enighed om, at de opstillede kriterier fra *Bell et al* afdækkede en gruppe af heterogene sygdomme under en fælles paraply [10].

I 1990'erne skete der en revolution i det neonatologiske speciale med bedre overlevelse til følge. Indgift af surfactant og steroid (til lungemodning) viste sig at være associeret med øget overlevelse hos præmature. Behandlingen øgede mulighederne for, at ekstremt præmature med en gestationsalder (GA) ned til 23 uger

FIGUR 1

Nekrotiserende enterokolitis med intramural luft (pile).



kunne overleve, hvilket dog øgede risikoen for umoden tarm og dermed også en stigning i tilfælde af børn med NEC [11]. Behandling med steroid og indometacin (sidstnævnte til lukning af persisterende ductus arteriosus) blev også startskuddet til en ny hastigt progredierende sygdoms enhed, spontan eller fokal intestinal perforation (SIP/FIP). Det var *Gordon & Attridge* og *Suply et al*, der i slutningen af 1990'erne påviste sammenhængen mellem postnatalet forbrug af steroider, indometacin og udviklingen af SIP [11]. I flere studier har man siden bekræftet denne sammenhæng [12]. SIP minder klinisk om perforeret tarm ved NEC med nekrotisk tarm, men patogenesen og patohistologien er forskellig. SIP debuterer tidligere end NEC og næsten altid inden for de første to leveuger. Epidemiologiske studier viser, at jo højere GA desto tidligere debut [11, 13]. SIP rammer særligt nyfødte med ekstremt lav fødselsvægt (Tabel 2), men der findes også grupper af næsten eller helt mature børn, som får SIP. Specielt mature med lav fødselsvægt (Tabel 2) er associeret med tidlig debut af SIP, men herudover kender man ikke risikofaktorerne for denne gruppe [11]. Patohistologisk er det afficerede område af tarmen fokalt afgrænset til et mindre område (et par millimeter) og oftest lokaliseret i ileum. Der er ingen eller minimal nekrose i slimhinden, hvorimod der kan være nekrose i det muskulære lag [11].

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Nekrotiserende enterokolitis (NEC) er en frygtet sygdom hos præmature. Incidensen har været stort set uændret gennem de seneste årtier.
- ▶ NEC er en sygdom med stor variation af risikofaktorer og symptomer. Sygdommen forveksles ofte med spontan intestinal perforation (SIP) hos nyfødte.
- ▶ Der er behov for nye diagnostiske tiltag for at kunne målrette præventive strategier for NEC og SIP hos risikogrupper af neonatale nyfødte.

TABEL 1

Modificeret Bells klassifikation [19].

Stadie	Kliniske fund	Radiologiske fund	Gastrointestinale fund
1	Apnø, bradykardi, temperaturustabil	Normal luftfordeling i tarmene eller mild ileus	Aspirater, okkult blod i fæces, mild abdominal distension
2a	Apnø, bradykardi, temperaturustabil	Ileusudvikling i ≥ 1 tarmslynger samt fokal pneumatose	Slim og blod i fæces, tydelig abdominal distension, fravær af tarmlyde
2b	Trombocytopeni, mild metabolisk acidose	Udbredt pneumatose, ascites. luft i portal vene	Ødem i abdominalvæggen med palpable tarmslynger, udtalt ømhed
3a	Blandet acidose, oligouri, hypotension, koagulopati	Forværring af ovenstående med, tarmlumen af varierende størrelse, ingen fri luft	Forværring i abdominale ødemer, erytem, spændt/hårdt abdomen
3b	Shock, forhøjet laktatniveau m.v.	Pneumoperitoneum	Perforeret tarm, peritonealt

INCIDENS

I amerikanske studier har man opgjort incidensen af NEC til 7% og mortaliteten til op mod 30% blandt præ-mature med meget lav fødselsvægt (Tabel 2) [14]. To studier fra Danmark har vist en lignende incidens på 5-6% [15, 16]. Fordelingen af NEC-tilfælde på GA er tidligere blevet opgjort i et canadisk multicenterstudie med neonatale med GA < uge 32. I studiet fandt man, at der var flest (60%) NEC-tilfælde med GA fra uge 24 til uge 28, mens der var 40% med GA fra uge 28 til uge 32 [5]. I et stort svensk epidemiologisk studie har man påvist en stigende incidens af NEC fra 2,6/10.000 nyfødte i perioden 1987-1992 til 5,7/10.000 nyfødte i perioden fra 2005-2009 [17]. I studiet pointeres det samtidig, at 18% af NEC-tilfældene blev fundet hos børn, som var født til terminen. Ligeledes har et hollandsk studie vist en relativ stigning i incidens på 3,4% i perioden 2011-2013 [18]. I begge studier konkluderes det, at den stigende incidens bl.a. kan tilskrives en stigning i antallet af fødsler af børn med en lavere GA [17, 18]. Op mod 40% af NEC-tilfældene findes dog hos børn med en fødselsvægt over 1.500 g. Det bemærkelsesværdige er, at man også i denne gruppe finder en stigende incidens af NEC [5, 17].

KLINISK KLASSEKATION OG DIAGNOSTIK

I daglig klinik i Danmark bruges fortsat Bells klassifikation, modificeret efter *Walsh & Kliegman*, til diagnostisering af NEC grad I-III (Tabel 1) [19]. Klassifikationen beror på kliniske og radiologiske fund og bruges i dag vejledende for, om der skal iværksættes initial behandling af NEC hos nyfødte. De diagnostiske vejledninger imødekommer i høj grad klinikerens behov for hurtig diagnostik og effektiv målrettet behandling af NEC. SIP hos nyfødte mistolkes dog ofte som Bells stadie 3b pga. pneumoperitoneum som radiologisk fund. Mange forskere mener derfor, at epidemiologiske data forringes, f.eks. ved at antallet af tilfælde med NEC grad 3b er blevet overestimeret, hvor der i virkeligheden var tale

TABEL 2

Klassifikation af nyfødte i vægtklasser.

Klasse	Vægt, g
Normal vægt	> 2.500
Lav fødselsvægt	1.500-2.500
Meget lav fødselsvægt	1.000-1.500
Ekstrem lav fødselsvægt	< 1.000

om SIP-tilfælde, hvor mortaliteten så underestimeres [11, 20]. Der efterlyses et stratificeringssystem til bedømmelse af risikoen for udvikling af NEC hos neonatale børn. Dette vil måske på lang sigt kunne målrette den præventive strategi mod specifikke NEC-tilstande og kunne nedbringe antallet af NEC- og SIP-tilfælde hos nyfødte [4, 20].

Gordon et al har publiceret en række artikler, hvori de forsøger at fremme klinikerens viden om NEC. Populært kaldes hans forsøg på at inddele NEC i undergrupper for NEC-reduktionisme [4, 21].

I **Tabel 3** opsummeres, hvordan *Gordon et al* mener, at NEC kan opdeles i fem enheder på baggrund af ætiologi. Risikofaktorerne til de forskellige NEC-enheder inddeles populært efter, om de er tidlige eller sene, eller om de vedrører neonatale med klassisk NEC (Tabel 3). De tidlige risikofaktorer vil primært påvirke ændringer af neonatales normale tarmflora, f.eks. brugen af antibiotika eller manglende fødeindtag. Derudover er præmaturitet i sig selv en risikofaktor, idet den er forbundet med overrepræsentation af immunapparatets bakteriegenkendende system, *toll-like receptor 4*, i den præmature tarm og dermed øget inflammationsrespons [21]. De sene risikofaktorer er først og fremmest blodtransfusioner og for hurtigt øget fødeindtag (postprandiel iskæmi), der kan medføre inflammationstilstande i tarmene.

TABEL 3

Gordon et als nekrotiserende enterokolitis (NEC)-reduktionisme til inddeling af NEC i fem underenheder efter risikofaktorer. Risikofaktorer og karakteristika for spontan eller fokal intestinal perforation (SIP/FIP) er desuden tilføjet.

	Risikofaktorer	Kliniske karakteristika
<i>NEC</i>		
Iskæmisk NEC	Modermælkserstatning Chorionamnionitis IUGR/SGA Polycytæmi	Tidlig debut, < 7 dage Nyfødte født tæt på termin, lav fødselsvægt + normal vægt Varierende perforation af tarmen Blodig afføring
NEC associeret med transfusioner	Behov for blodtransfusion Blodtype AB Præmaturitet	Høj perforationsrate og dødelighed Debut op til 48 timer efter transfusion
NEC associeret med komælksallergi	Komælksallergi Præmaturitet	Sen debut Mild form for NEC: blodig afføring, evt. pneumatose Debut efter indtagelse af komælksbaseret produkt
NEC associeret med lymfocytose	Rotavirus eller enterovirus Præmaturitet Andre tarmpatogene Smittekilder, bl.a. hospitalsindlæggelse	Sen debut Øget forekomst i vintersæson
NEC associeret med ekstrem præmaturitet/immaturitet (klassisk NEC)	Ekstrem præmaturitet/immaturitet Meget lav fødselsvægt + ekstrem lav fødselsvægt Forsinket fødeindtag Forceret enteral stigning i døgnmængde Opportunistiske infektioner, f.eks. via fremmedlegemer som centrale katetre	Sen debut: 2-4 uger Abdominal distension og evt. misfarvning Øget mængde aspirater og nedsat fødeindtag
SIP/FIP	Præmaturitet, ofte ekstrem lav fødselsvægt Indometacin og/eller steroidadministration Chorionamnionitis	Tidlig debut < 14 dage, ofte < 1 uge Abdominal distension og evt. misfarvning Øget mængde aspirater og nedsat fødeindtag Fokale læsioner i tarmen

IUGR = *intrauterine growth restriction*; SGA = *small for gestational age*.

ANBEFALING FOR OPSPORING AF NEKROTISERENDE ENTEROKOLITIS OG SPONTAN INTESTINAL PERFORATION SAMT PRÆVENTIVE TILTAG

Det er vores anbefaling, at man på enhver pædiatrisk afdeling skal være opmærksom på risikosporing for NEC og SIP hos nyfødte, uanset vægt og GA.

Grundlaget for risikosporing bør være både de tidlige og de sene risikofaktorer samt risikofaktorer for iskæmisk NEC. Hos et barn, som er født tæt på terminen, bør man være særligt opmærksom på intrauterin væksthæmning/*small for gestational age*, asfyksi, polycytæmi og hjertemisdannelse. Barnet bør efter fødslen følges tæt med kliniske vurderinger og evt. radiologisk kontrol, hvis der tilkommer stigende aspirater og nedsat fødeindtag. Hos præmature er der på de fleste neonatalafdelinger i forvejen stort fokus på ernæringsindtaget [22]. På enhver neonatalafdeling bør børnenes ernæringsindtag følges nøje (eksempelvis med ernæringskemaer) og ikke forceres, selvom barnet fremstår i god trivsel, idet dette kan medføre postprandiel iskæmi [23]. Moderens mælk bør i alle tilfælde foretrakkes som primær ernæringskilde, og hvis dette ikke er muligt, bør man anvende donormælk. Modermælkserstatning er fundet at være en risikofaktor for udvikling af NEC specielt hos præmature [22,

24]. Man skal altid overveje antibiotikaforbruget på en neonatalafdeling og kun give antibiotika på relevant indikation. Er et præmaturnt barn i antibiotisk behandling, bør det følges tættere med kliniske vurderinger og behandles som et barn i risiko for at få NEC. Herudover bør man, uanset GA og vægt, være opmærksom på NEC i relation til lymfocytose. NEC med lymfocytose erkendes ved, at flere børn på afdelingen kan være inficeret med rotavirus, samt disse vil have et mildere forløb [25].

NEC i relation til blodtransfusioner med røde blodceller (RBC), såkaldt transfusionsassocieret NEC (TA-NEC) er en alvorlig undergruppe af NEC med et progredierende forløb. Ved debut af symptomer i de første 48 timer efter en transfusion, bør man få mistanke om TA-NEC. Præventivt anbefales det først og fremmest at begrænse brugen af blodtransfusioner. Det diskuteres forsat, hvilken hæmatokritgrænse der bør lede til transfusioner hos nyfødte. Resultaterne af flere studier tyder på, at madpause før og under blodtransfusion (samlet fire timer) beskytter barnet mod TA-NEC [26].

En af de mest opsigtsvækkende præventive strategier hos nyfødte, som er i risiko for at få NEC, er behandling med probiotika. Adskillige randomiserede undersøgelser er efterhånden publiceret. I en metaanalyse

fra 2014 inkluderende man 27 studier og fastslog, at den relative risiko for NEC ved behandling med probiotika fra fødslen var 0,34 for nyfødte med GA < 37 uger. Behandlingen blev anset at være risikofri [27]. Alligevel er det de færreste neonatalafdelinger, der har behandling med probiotika som en fast rutine. I et stort, randomiseret studie fra 2015 fastslog man, at probiotika ingen effekt havde blandt præmature nyfødte [28]. Der mangler således fortsat en standardiseret protokol for, hvordan probiotika skal håndteres og doseres, og hvilken type probiotika der bør anvendes.

BEHANDLING AF NEKROTISERENDE ENTEROKOLITIS OG SPONTAN INTESTINAL PERFORATION

Fra det øjeblik, hvor der er mistanke om NEC hos et neonatalt barn (Bells stadie 1-2b) bør man ophøre med enteral ernæring og anlægge nasogastrisk sonde til tarmdekompression (hvis der ikke allerede er anlagt en sonde). Parenteral ernæring, intravenøst givet væske og antibiotika skal overvejes. Hæmodynamisk ustabile børn kan få behov for behandling med inotropi og respirator. Der tages gentagne oversigtsoptagelser af abdomen med henblik på evt. progression i sygdommen – specielt tarmperforation og pneumoperitoneum. Bredspektrede antibiotika i form af ampicillin, gentamicin og metronidazol (mod grampositive, gramnegative og anaerobe organismer) anbefales indledningsvist og rettes senere evt. til efter dyrkningssvar. Pneumoperitoneum er en absolut indikation for kirurgisk intervention, som omfatter peritoneal drænage og/eller laparotomi [3, 29]. I Danmark behandles neonatale børn med NEC og SIP på to børnekirurgiske centre på hhv. Odense Universitetshospital og Rigshospitalet.

KONKLUSION

Efter at have gennemgået en del af litteraturen må vi konstatere, at der stadig mangler fyldestgørende og overbevisende litteratur, der kan bruges i den tidlige opsporing og klassifikation af NEC. I fremtiden bør vi være opmærksomme på, hvorvidt NEC kan skyldes andre faktorer end præmaturitet. Man bør altid ved et radiologisk fund af pneumoperitoneum vurdere, om det passer til de øvrige kliniske tegn på NEC, eller om det kunne være et tilfælde af SIP. Vi har i en nyligt publiceret kasuistik beskrevet to uafhængige cases, hvor NEC menes at være opstået allerede intrauterint eller perinatalt [30]. Nuværende litteratur på området beskriver ikke tilfælde med intrauterint opstået NEC, og det er således noget, man også bør have med i sine overvejelser i fremtiden, hvis man ser et få dage gammelt præmaturt barn med karakteristiske NEC-symptomer.

SUMMARY

Peter Bill Juul Ladegaard, Lars Rasmussen & Gitte Zachariassen:
Necrotising enterocolitis
Ugeskr Læger 2018;180:V04170341

Necrotising enterocolitis (NEC) is a serious complication of prematurity and strikes prematurely in all weight groups. The incidence has been almost unchanged during the latest decades suggesting a limited success with current diagnostic and preventative strategies. Researchers have been looking for novel diagnostic tools to lower the incidence of NEC. Researchers have suggested splitting up NEC in smaller entities to target the preventive strategies, yet no revolutionary tool has been presented. This review is a short overview of the latest knowledge concerning diagnostic strategies.

KORRESPONDANCE: Peter Bill Juul Ladegaard.
E-mail: pelad12@student.sdu.dk

ANTAGET: 17. januar 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 21. maj 2018

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Eaton S, Sebire N, Thyoka M et al. Histologic and immunohistochemical features associated with outcome in neonatal necrotizing enterocolitis. *Eur J Pediatr Surg* 2014;24:51-6.
- Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med* 2011;364:255-64.
- Agnoni A, Lazaros Amendola C. Necrotizing enterocolitis: current concepts in practice. *JAAPA* 2017;30:16-21.
- Gordon PV, Swanson JR. Necrotizing enterocolitis is one disease with many origins and potential means of prevention. *Pathophysiology* 2014;21:13-9.
- Yee WH, Soraisham AS, Shah VS et al. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatrics* 2012;129:e298-e304.
- Gonzalez-Rivera R, Culverhouse RC, Hamvas A et al. The age of necrotizing enterocolitis onset: an application of Sartwell's incubation period model. *J Perinatol* 2011;31:519-23.
- Stout G, Lambert DK, Baer VL et al. Necrotizing enterocolitis during the first week of life: a multicentered case-control and cohort comparison study. *J Perinatol* 2008;28:556-60.
- Christensen RD, Lambert DK, Baer VL et al. Necrotizing enterocolitis in term infants. *Clin Perinatol* 2013;40:69-78.
- Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978;187:1-7.
- Gordon PV, Swanson JR, Attridge JT et al. Emerging trends in acquired neonatal intestinal disease: is it time to abandon Bell's criteria? *J Perinatol* 2007;27:661-71.
- Gordon PV, Attridge JT. Understanding clinical literature relevant to spontaneous intestinal perforations. *Am J Perinatol* 2009;26:309-16.
- Sharma R, Hudak ML, Tepas JJ 3rd et al. Prenatal or postnatal indomethacin exposure and neonatal gut injury associated with isolated intestinal perforation and necrotizing enterocolitis. *J Perinatol* 2010;30:786-93.
- Gordon PV, Clark R, Swanson JR et al. Can a national dataset generate a nomogram for necrotizing enterocolitis onset? *J Perinatol* 2014;34:732-5.
- Holman RC, Stoll BJ, Curns AT et al. Necrotizing enterocolitis hospitalizations among neonates in the United States. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2006;20:498-506.
- Hein-Nielsen AL, Petersen SM, Greisen G. Unchanged incidence of necrotizing enterocolitis in a tertiary neonatal department. *Dan Med J* 2015;62(7):A5091.
- Zachariassen G, Faerk J, Grytter C et al. Factors associated with successful establishment of breastfeeding in very preterm infants. *Acta Paediatr* 2010;99:1000-4.
- Ahle M, Drott P, Andersson RE. Epidemiology and trends of necrotizing enterocolitis in Sweden: 1987-2009. *Pediatrics* 2013;132:e443-e451.
- Heida FH, Stolwijk L, Loos MH et al. Increased incidence of necrotizing enterocolitis in the Netherlands after implementation of the new Dutch guideline for active treatment in extremely preterm infants: results from three academic referral centers. *J Pediatr Surg* 2017;52:273-6.

19. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 1986;33:179-201.
20. Gordon PV, Swanson JR, MacQueen BC et al. A critical question for NEC researchers: can we create a consensus definition of NEC that facilitates research progress? *Semin Perinatol* 2017;41:7-14.
21. Gordon P, Christensen R, Weitkamp JH et al. Mapping the new world of necrotizing enterocolitis (NEC): review and opinion. *EJ Neonatol Res* 2012;2:145-72.
22. Herrmann K, Carroll K. An exclusively human milk diet reduces necrotizing enterocolitis. *Breastfeed Med* 2014;9:184-90.
23. Chen Y, Chang KT, Lian DW et al. The role of ischemia in necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2016;51:1255-61.
24. Christensen RD, Gordon PV, Besner GE. Can we cut the incidence of necrotizing enterocolitis in half - today? *Fetal Pediatr Pathol* 2010;29:185-98.
25. Sharma R, Hudak ML, Premachandra BR et al. Clinical manifestations of rotavirus infection in the neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:1099-105.
26. Derienzo C, Smith PB, Tanaka D et al. Feeding practices and other risk factors for developing transfusion-associated necrotizing enterocolitis. *Early Hum Dev* 2014;90:237-40.
27. Yang Y, Guo Y, Kan Q et al. A meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Braz J Med Biol Res* 2014;47:804-10.
28. Costeloe K, Hardy P, Juszczak E et al. Probiotics in Preterm Infants Study Collaborative G. *Bifidobacterium breve* BBG-001 in very preterm infants: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;387:649-60.
29. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Surg Infect (Larchmt)* 2010;11:79-109.
30. Ladegaard PB, Zachariassen G, Rasmussen L. Intrauterin nekrotiserende enterokolitis hos præmature nyfødte. *Ugeskr Læger* 2018;180:V04170340.