

Thor Willy Ruud Hansen, seksjonsoverlege, dr med, Nyfødtsseksjonen, Barneklubben, Rikshospitalet, Oslo, Norge
(t.w.r.hansen@klinmed.uio.no)

Fiberoptisk fototerapi ved neonatal ikterus

Kommentar til en Cochrane-rapport

II Gulsott hos nyfødte er trolig det vanligste tegn som medfører medisinske tiltak i form av prøvetagning og eventuelt behandling i denne aldersgruppen. Ikterus hos nyfødte er hos de fleste et normal-fysiologisk fenomen. Under spesielle omstendigheter, f.eks. ved sterk hemolyse (Rh-immunisering), vil bilirubin kunne trenge inn i hjernen i slik grad at det medfører varig hjerneskade (kjerneikterus). Målet med behandling av gulsott hos nyfødte er å avverge slik skade.

Den terapeutiske effekten av lys ved gulsott hos nyfødte ble oppdaget i England på 1950-tallet [1]. Fototerapi er i dag en av de vanligste behandlinger i nyfødtemedisinen. Konvensjonell lysbehandling innebærer at barnet legges i en seng som belyses av en serie lysstoffrør eller en rekke halogenlamper. Behandlingen vil ofte medføre at barnet fysisk adskilles fra moren. Utviklingen av fiberoptiske behandlingssenheter ble derfor hilst velkommen fordi det førte til at det ble mulig å behandle barnet i samme rom som moren (Figur 1). Man antok at dette ville medføre mindre forstyrrelser av den viktige tilknytningsprosessen mellom mor og barn i de første døgn etter fødselen.

Metaanalysens materiale og metode

Analysen [2] har tatt utgangspunkt i Cochrane-samarbeidets oversikt over kontrollerte studier (Cochrane Controlled Trials Register) samt de elektroniske databasene Medline og Embase for årene 1989–2000. Videre har man funnet artikler fra referanselistene til ovenstående og fra oversiktsartikler. Man har også gått gjennom abstraktene fra møter i The European Society for Paediatric Research og The Society for Paediatric Research. Endelig har man kontaktet forfatterne til de identifiserte artiklene for å få oversikt over eventuelle upubliserte data.

Ved denne fremgangsmåten fant man i alt 31 studier. Av disse ble syv ekskludert fra videre vurdering fordi man ikke kunne være sikker på at inklusjonskravene var tilfredsstillende. Man inkluderte randomiserte og kvasi-randomiserte studier som behandlet fiberoptisk fototerapi av barn opp til 28 dagers alder. Som konvensjonell fototerapi definerte man behandling med lysstoffrør eller rekke av halogenlamper.

De resultatomål man vurderte omfattet: endringer i serum bilirubin per tidsenhet ($\mu\text{mol/l/time}$), varighet av fototerapi

SAMMANFATTAT

24 studier tilfredsstilte inklusjonskriteriene for Cochrane-rapporten om bruk av fiberoptisk fototerapi ved gulsott hos nyfødte.

Fiberoptisk fototerapi har effekt på gulsott, og kan ha en plass i behandlingen av neonatal ikterus.

Hos barn født nær termin er fiberoptisk behandling dårligere enn konvensjonell fototerapi, mens den hos premature barn er jevn god.

Når fiberoptisk behandling kombineres med konvensjonell behandling, oppnås bedre effekt enn med konvensjonell behandling alene.

Fiberoptisk behandling er ikke dokumentert å være mindre forstyrrende enn konvensjonell fototerapi når det gjelder foreldrenes opplevelse av og tilknytning til barnet.

Det er fortsatt stort behov for forskning vedrørende fototerapi av nyfødte med gulsott.

Evidensbasert medisin

Se även medicinsk kommentar i detta nummer.

(timer), forekomst av kjerneikterus (procent), forekomst av behandlingssvikt (procent behov for utskiftningstransfusjon eller tillegg av fototerapienheter), forekomst av bivirkninger, foreldre-barn tilknytning, sykepleiernes tilfredshet med behandlingen, mødrenes tilfredshet med behandlingen, og kostnadseffektivitet. Analysen har skilt mellom barn født nær termin (≥ 37 ukers gestasjonsalder) og premature barn.

Av de 24 studiene som ble analysert var det en studie som



Figur 1. En fiberoptisk fototerapi-enhet (BiliBlanket, Ohmeda Medical) vist i bruk. Som det fremgår kan barnet være hos sin mor under behandlingen.

sammenlignet fiberoptisk fototerapi med ingen behandling, mens 17 sammenlignet fiberoptisk og konvensjonell fototerapi. 7 studier sammenlignet konvensjonell fototerapi med kombinasjonen av konvensjonell pluss fiberoptisk fototerapi, og 1 studie sammenlignet konvensjonell med dobbel fiberoptisk fototerapi. Kun 2 studier sammenlignet ulike fabrikater av fiberoptiske fototerapienheter. Siden studiene tok for seg ulike aspekter, har man i metaanalysen splittet data fra noen enkeltstudier og brukt disse dataene som om de kom fra to separate undersøkelser.

Utgangsmaterialet for analysen var svært heterogent. Studiene inkluderte to ulike fiberoptiske enheter (BiliBlanket og Wallaby) og konvensjonell fototerapi ble bl a gitt med halogenlamper såvel som fluorescerende lamper, og med blått eller hvitt lys såvel som kombinasjoner av disse. Irradiansen fra de to fiberoptiske enhetene er svært forskjellig, i hvert fall slik det oppgis fra fabrikantene, og irradiansen ved konvensjonell fototerapi er også svært variabel. Noen av disse forholdene var ikke i tilstrekkelig grad forutsett da metaanalysen ble planlagt. Derfor har man forsøkt å splitte materialet i subgrupper ved post hoc-analyser.

Resultatene av metaanalysen

Resultatene av metaanalysen presenteres gruppert etter elleve forskjellige sammenligninger. Selv om de 24 innkluderte studiene omfattet i alt 1 753 barn, omfatter enkelte av sammenligningene bare en til to studier, og det kan diskuteres hvorvidt slike sammenligninger i det hele tatt er verdt å presentere i en metaanalyse. Således var det kun én studie som sammenlignet fiberoptisk fototerapi (Wallaby) med en kontrollgruppe uten behandling. Som man med rimelighet kunne forvente var endringen i serum bilirubin over tid større i den behandlede enn i den ikke-behandlede gruppen.

Flertallet av studiene tok for seg sammenligningen mellom fiberoptisk og konvensjonell fototerapi. Reduksjonen i serum bilirubin per tidsenhet var signifikant større i gruppene som fikk konvensjonell fototerapi vs fiberoptisk. Gruppene som fikk fiberoptisk fototerapi hadde signifikant større behov for fototerapi med tilleggssenheter, og man kunne påvise en trend i samme retning når det gjaldt behov for utskiftningstransfusjoner, men denne trenden nådde ikke signifikans. Trans-epi-

dermalt væsketap og blodstrømshastigheten i a mesenterica var signifikant høyere hos de barna som fikk fiberoptisk behandling.

Premature barn ble studert i en egen analyse. For disse barna tydet analysen på at fiberoptisk fototerapi ga resultater som var sammenlignbare med konvensjonell behandling. Således var det ingen forskjell mellom behandlings-gruppene i forhold til endring i serum bilirubin over tid, varighet av behandling eller behov for tilleggsbehandling.

I 13 studier hadde man sammenlignet BiliBlanket med konvensjonell fototerapi, mens Wallaby var sammenlignet med konvensjonell behandling i seks studier. Dessuten forelå det to studier hvor man hadde sammenlignet BiliBlanket og Wallaby direkte. Metaanalysen ga ikke holdepunkter for signifikante forskjeller i effektivitet mellom de to apparatene.

Dobbelt fiberoptisk fototerapi (bruk av to BiliBlanket) var rapportert i kun én studie, der man ved sammenligning med konvensjonell fototerapi ikke fant signifikante forskjeller mellom gruppene. I seks studier hadde man sammenlignet kombinasjonen av fiberoptisk pluss konvensjonell fototerapi med konvensjonell fototerapi alene. Metaanalysen viste en trend i retning bedre effekt av kombinasjonsbehandlingen, men forskjellene var ikke signifikante.

Metaanalysens diskusjon og konklusjoner

Søkestrategien avdekket et stort antall studier som inkluderte i alt 1 753 barn. Forfatterne mener at det er usannsynlig at de skulle ha oversett studier av betydning. Studiene holdt gjennomgående høy metodologisk kvalitet med tanke på tilfeldig, »random«, allotering av pasientene. Viktige problemer i analysen har vært bruken av forskjellige fiberoptiske apparater, samt at irradiansen fra disse oppgis så forskjellig fra fabrikan- tene. Videre har det vært stor variasjon i måten den konvensjonelle fototerapien har vært brukt på.

Forfatterne trekker følgende konklusjoner av sin analyse:

1. Fiberoptisk behandling med Wallaby er bedre enn ingen behandling.
2. Fiberoptisk behandling er dårligere enn konvensjonell lysbehandling. Dog er effekten jevn god ved behandling av premature og når man bruker to BiliBlanket samtidig.
3. Kombinasjon av fiberoptisk og konvensjonell fototerapi er mer effektiv i å senke serum bilirubin enn konvensjonell behandling alene.
4. Det er ingen holdepunkter for at det ene fiberoptiske apparatet er bedre enn det andre.
5. Det er ingen holdepunkter fra randomiserte undersøkelser for at fiberoptisk fototerapi er bedre med tanke på barn-foreldre tilknytning eller tilfredshet hos mødre eller sykepleiere.

Forfatterne konkluderer med at fiberoptisk fototerapi har en plass i behandlingen av gulsott hos nyfødte. Behandlings- tiden blir trolig lengre enn ved konvensjonell behandling, men dette mener de er uten betydning i de fleste tilfeller. Hos premature barn er fiberoptisk behandling like effektiv som konvensjonell behandling, og de to behandlingsmåtene kan derfor brukes om hverandre. Hos et barn med serum bilirubin i nærheten av utskiftningsgrensen vil en kombinasjon av to fiberoptiske enheter eller en konvensjonell og en fiberoptisk enhet trolig senke serum bilirubin konsentrasjonen raskere enn konvensjonell behandling alene.

Forfatterne tilrår videre forskning på dette feltet. Aktuelle forskningsområder er fiberoptisk behandling ved hemolytisk ikterus, effekter på barn-foreldre tilknytning, »bonding«, til-

Annons

Annons



Annons

Annons

fredshet hos mødre og pleierstab samt økonomisk sammenligning av de to behandlingsformene.

Min kommentar

Gulsott er en av de vanligste behandlingstrengende tilstander hos nyfødte. Fototerapi er en enkel behandling som likevel legger beslag på betydelige ressurser når man tar i betraktning det relativt store antall barn som behandles. Etter hvert som den fryktede komplikasjonen til gulsott, kjerneikterus, omtrent forsvant i den industrialiserte verden, begynte man i økende grad å stille spørsmål ved indikasjonene for behandlingen [3]. Selv om behandlingen oppfattes som uskadelig, har man likevel bekymret seg for mulige bivirkninger. En av ulempene ved konvensjonell fototerapi var (og er) at det nyfødte barnet oftest må tas fra moren og legges i »lysseng« på et eget rom. Denne adskillelsen av mor og barn kunne tenkes å ha negativ virkning på den viktige tilknytningsprosessen mellom moren og barnet i de første levedøgnene.

Da fiberoptiske fototerapiapparater kom på markedet, var en av de sentrale salgsgargumentene nettopp at fototerapien nå kunne skje med barnet på mors rom, fordi moren ikke ville få sin nattesøvn forstyrret av det sterke lyset fra en lysseng. Utviklingen av holdningene til fødekvinne ved mange fødeavdelinger, for eksempel uttrykt ved »mor–barn vennlig initiativ«, medførte trolig at et slikt salgsgargument virket mer overbevisende enn det ville ha vært i en tid da holdningene var mindre sentrerte på mor–barn dyaden.

Mills og Tudehope har påtatt seg en viktig oppgave ved å sammenfatte og metaanalysere de studiene som har vært gjort med tanke på fiberoptisk fototerapi [2]. Utfordringen må ha vært meget stor fordi materialet var meget heterogent, og forfatterne kommenterer dette flere steder. Jeg synes forfatterne er kommet godt fra oppgaven, og de har gjort et meget stort arbeid med å spore opp informasjon i tillegg til den publiserte. Imidlertid har jeg noen kritiske kommentarer.

Hovedproblemet i analysen

Hovedproblemet i analysen har altså vært materialets heterogenitet. For det første er hverken indikasjoner eller prosedyre for fototerapi ved neonatal ikterus standardisert. Det er derfor ikke overraskende at studier viser stor spredning i forhold til praksis [4, 5]. Gitt at spredningen i behandlingsindikasjoner er så stor at et barn med en gitt serum bilirubin konsentrasjon kan bli utsatt for en utskiftningstransfusjon på avdeling »A« mens man ved avdeling »B« ikke en gang ville ha startet fototerapi på dette nivået [4], og at irradiansen ved konvensjonelle fototerapioppsett kan variere med en faktor på opp mot 10 [5], kan man spørre seg om en meningsfylt metaanalyse av behandling i det hele tatt kan gjennomføres.

Derne er det et problem at man ikke har vært i stand til å måle det resultatet som man egentlig er ute etter, nemlig redusert forekomst av kjerneikterus (eller nevrotoksisitet). Kjerneikterus er (og bør være) så sjelden at en studie som målte dette som effekt ikke ville være mulig. Det finnes heller ingen andre alment akseptert mål på bilirubin-indusert nevrotoksisitet. Måling av endringer i serum bilirubin har klare svakheter som surrogat-resultat, men det finnes dessverre ingen andre parametre som er vist å være bedre. Etter at fototerapi som behandlingsform ble gjennomført i den industrialiserte verden, forsvant imidlertid kjerneikterus praktisk talt. Man kan derfor argumentere for at verdien av fototerapi slik sett er dokumentert, og at det er akseptabelt å bruke serum bilirubin verdier som surrogatmål ved sammenligning av ulike former for fototerapi.

Et annet problem er at irradians både måles og rapporteres på ulik måte i litteraturen. Det er derfor svært vanskelig å være sikker på at tall for irradians fra ulike publikasjoner i det hele

tatt er sammenlignbare. Ideelt bør sammenligning av lysdoser fra forskjellige fototerapienheter skje ved kalkulasjon av spektral styrke, »spectral power« [6]. Spektral styrke er produktet av spektral irradians ($\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$) og størrelsen på det bestrålte hudområdet. Fordi fiberoptiske apparater bestråler et relativt lite område av huden, blir den spektrale styrken dårlig selv om den rapporterte spektrale irradiansen for apparatene ser tilforlateglig ut.

Første del av konklusjon 2 i Cochrane-analysen er således i samsvar med hva man trolig ville ha stillet som hypotese ut fra fysikkens lover. Den neste setningen i konklusjon 2 kan problematiseres. Det er rimelig at effekten av fiberoptisk fototerapi er relativt bedre hos premature enn hos større barn. Det hudområdet som en fiberoptisk matte bestråler vil utgjøre en større andel av deres totalt tilgjengelige hudoverflate enn hos de større barna, og derfor vil også en høyere andel av deres totale bilirubin-pool være tilgjengelig for isomerisering. Om dette blir like godt som konvensjonell fototerapi vil bli avhenge av hvordan sistnevnte er konfigurert, og dette har ikke metaanalysen hatt mulighet til å korrigere for. Tilsvarende innvending vil gjelde for konklusjonen om at Bili-Blanket er ekvivalent med konvensjonell fototerapi.

Når det gjelder konklusjon 1, er denne ikke særlig viktig eller interessant for brukeren. Da de fiberoptiske apparatene kom på markedet var konvensjonelle enheter rådende behandlingsstandard. Ved innføring av f eks ny medikamentell behandling er det en regel at den nye behandlingen må vise sin berettigelse i sammenligning med det beste av eksisterende behandling. Med en slik sammenligning ville de fiberoptiske apparatene ha falt igjennom.

Konklusjon 3 er trolig holdbar (enn skjønt kontrasten ikke var statistisk signifikant). Kombinasjonen av fiberoptisk og konvensjonell behandling vil oftest skje ved at barnet legges på en fiberoptisk lysmatte og så får konvensjonell fototerapi ovenfra. Den totale spektrale styrken vil derved økes tilsvarende produktet av spektral irradians og størrelse av det området som lysmatten bestråler. Behandlingseffekten vil øke tilsvarende økningen i spektral styrke. Konklusjonene 4 og 5 tror jeg er holdbare ut fra det som i dag finnes av kunnskap.

Cochrane-analysens forfattere konkluderer med at fiberoptisk fototerapi har en plass i behandlingen av gulsott hos nyfødte, og hevder at den lengre behandlingstiden er uten betydning. Betydningen av behandlingstidens lengde kan utvilsomt diskuteres. Med dagens økte press i retning korte sykehusopphold og rask utskrivelse, er det ikke uten videre gitt at økt oppholdslengde er uproblematisk. Forskjellene i behandlingstid kan være meget store med ulike oppsett. I en nylig publisert studie fra Italia var gjennomsnittlig varighet av fototerapi 80 timer [7]. I vår egen neonatalavdeling er gjennomsnittlig total varighet av fototerapi 20 timer for hvert barn som får slik behandling, og i vår barselavdeling 17 timer [8, 9].

Spørsmålet ikke endelig besvart

Spørsmålet om hvilken plass fiberoptisk fototerapi skal ha i behandlingen av nyfødte med ikterus er ikke endelig besvart, og denne Cochrane-analysen gir heller ikke svaret. Det er klart at konvensjonell fototerapi med et optimalisert oppsett er mer effektiv enn fiberoptisk terapi. Ulempen er at barnet fjernes fra sin mor, at øynene tildekkes, og kanskje kan det være virkninger på andre fysiologiske funksjoner som er uønsket hos spesielle pasienter. Spørsmålet om hvor viktige disse innvendingene er i forhold til den lengre varigheten av behandlingen når denne utføres med fiberoptiske apparater, må den enkelte lege fortsatt besvare skjønnsmessig i forhold til hver enkelt pasient.

Hvorvidt fiberoptisk behandling innebærer noen fordeler i forhold til konvensjonell behandling når det gjelder tilknyt-

ningsprosessen mellom mor og barn, såvel som når det gjelder andre psykologiske og fysiologiske funksjoner, avventer fortsatt et vitenskapelig begrunnet svar. Ut fra dette bør det være klart at lysbehandling av nyfødte fortsatt trenger videre vitenskapelige studier. Det er også grunn til å tro at den praktiske gjennomføringen av lysbehandling kan optimaliseres mange steder [10].

Referanser

1. Cremer RJ, Perryman PW, Richards DH. Influence of light on the hyperbilirubinemia of infants. *Lancet* 1958;1:1094-7.
2. Mills JF, Tudehope D. Fiberoptic phototherapy for neonatal jaundice (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, issue 1. Oxford: Update Software; 2001.
3. Newman TB, Maisels MJ. Evaluation and treatment of jaundice in the term newborn: a kinder, gentler approach. *Pediatrics* 1992;89:809-18.
4. Hansen TWR. Therapeutic approaches to neonatal jaundice: An international survey. *Clin Pediatr* 1996;35:309-16.
5. Christensen T, Amundsen I, Kinn G, Kjeldstad B. Terapienheter og belysningsforhold ved lysbehandling av nyfødte med hyperbilirubinemi. SIS-rapport 1992:2. Østerås, Norway: National Institute of Radiation Hygiene.
6. Maisels MS. Neonatal hyperbilirubinemia. In: Klaus MH, Fanaroff AA. *Care of the high-risk neonate*. Fifth edition. Philadelphia: WB Saunders Company; 2001. p. 324-62.
7. Pezzati M, Biagiotti R, Vangi V, Lombardi E, Wiechmann L, Rubaltelli FF. Changes in mesenteric blood flow response to feeding: conventional versus fiber-optic phototherapy. *Pediatrics* 2000;105:350-3.
8. Hansen TWR. Phototherapy and mesenteric blood flow – too much, not enough, or the wrong kind? *Pediatrics* 2001;107:610-1.
9. Meslo M, Tveiten L, Hansen TWR. Effektivisering av lysbehandling med enkle midler. *Jordmorbladet* 2000;7:18-21.
10. Hansen TWR. Phototherapy for neonatal jaundice – still in need of fine tuning. *Acta Paediatr* 2000;89:770-2.

SUMMARY

Fiberoptic phototherapy for neonatal jaundice – comments on a Cochrane report

Thor Willy Ruud Hansen

Läkartidningen 2001;98:4964-9

Twenty-four studies filled the inclusion criteria for a Cochrane report on the use of fiberoptic phototherapy for neonatal jaundice. Fiberoptic phototherapy lowers serum bilirubin and may have a place in the treatment of neonatal jaundice. In term and near-term infants fiberoptic phototherapy is inferior to conventional phototherapy, whereas in premature infants the effects are comparable. A better effect is achieved when conventional and fiberoptic phototherapy are combined as compared to conventional phototherapy alone. Fiberoptic phototherapy has not been shown to interfere less with parent–infant bonding than conventional phototherapy. There continues to be a great need for research concerning phototherapy for neonatal jaundice.

Correspondence: Thor Willy Ruud Hansen, Dept of Pediatrics, Rikshospitalet, NO-0027 Oslo, Norway
(t.w.r.hansen@klinmed.uio.no)

Särtryck

Läkartidningen

I samband med 1994 års handikappreform beslutade riksdagen att stimulera utvecklingen av rehabilitering och habilitering med 1,4 miljoner kronor, bidrag som Socialstyrelsen fördelade och följde upp. Ett axplock av de medicinskt fokuserade projekt som bedömts vara av riksintresse har presenterats som separata artiklar i *Läkartidningen* under 1996 och 1997 och i serieform under 1999–2001.

Denna serie har nu samlats i ett särtryck, som av Socialstyrelsens projektgrupp kompletterats med två rapporter som inte redovisats i tidningen.

Särtrycket täcker ett brett spektrum av rehabilitering och habilitering, t ex vid slaganfall, demens och svåra hjärnskador, för barn med särskilda behov och de många små grupperna med ovanliga funktionshinder. Skriften har distribuerats av Socialstyrelsen. En mindre upplaga finns att beställa från *Läkartidningen*.

Priset är 100 kronor.



Habilitering och rehabilitering

Beställer härmed.....ex av
Habilitering och rehabilitering

.....
namn

.....
adress

.....
postnummer

.....
postadress

Insändes till LÄKARTIDNINGEN
Box 5603
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
under särtryck, böcker