

Vårdprogram

Neonatal Hyperbilirubinemi

Mikael Norman, Cathrine Foyen Bruun, Håkan Karlsson, Ihsan Sarman, Staffan Engberg och Uwe Ewald

på uppdrag av Svenska Barnläkarföreningens Neonatalsektion

Version 1 081017

Innehållsförteckning

Författarförteckning	1
Introduktion	3
Normala bilirubinvärden	3
Bilirubinets toxicitet	4
Diagnostik	5
När ska bilirubin bestämmas ?	5
Mätmetoder för bilirubin	5
Riskfaktorer för hyperbilirubinemi	6
Indikation för blodgruppering	6
Handläggning på BB	6
Utredning	7
Prolongerad ikterus	8
Diagnoskriterier	8
Föräldrainformation	8
Prevention	9
Behandling	9
Ljusbehandling	9
Behandlingsindikationer, för tidigt födda	11
Utbytestransfusion	11
Intravenöst gammaglobulin	12
Erytropoetin	12
Uppföljning	12
Kvalitetskrav och registerdata	12
Kvalitetskrav	12
Kvalitetsindikatorer och registerdata	13
Referenser	14
Bilagor	
Bilaga 1. Bilirubinkurva för nyfödda barn \geq 35 veckor	
Bilaga 2. Föräldrainformation om gulsot	

Introduktion

Efter födelsen sker en tillfällig ansamling av bilirubin i det nyfödda barnets kropp. En lättare gulsot (ikterus) är därför vanligt i mitten-slutet av första levnadsveckan. I sällsynta fall och vid vissa sjukdomstillstånd kan gulsoten bli mycket uttalad, vilket i värsta fall och om behandling uteblir kan orsaka hjärnskada. Under lång tid har hjärnskador hos barn med svår nyföddhetsgulsot kunnat förebyggas i det närmaste helt genom tidig upptäckt på BB. Nu rapporteras åter att nyfödda barn skadats av höga bilirubinvärden (1, 2). Det handlar i flera fall om att riskfaktorer och tidiga symtom förbisetts, och att gulsot hos barn som vårdats i hemmet inte uppmärksammats i tid.

Med korta vårdtider på BB debuterar de flesta fall av behandlingskrävande gulsot i hemmet (3-5). Lyckad prevention av bilirubinskador bland nyfödda barn bygger därför på tidig identifiering och övervakning av högriskbarn, information till föräldrar och utbildning av öppenvårdspersonal, organiserad uppföljning, samt snabbt insatta behandlingsåtgärder för det fåtal barn som hamnar i farozonen [6-7].

Inget barn med svår nyföddhetsgulsot får undgå tidig upptäckt och undandras effektiv behandling. Detta vårdprogram syftar till att ge enhetliga riktlinjer för diagnostik och behandling. Samtidigt syftar vårdprogrammet till att minska oro vid handläggning av normal nyföddhetsgulsot och till att undvika onödiga kostnader. Slutligen ges förslag på systematisk diagnosregistrering, med sikte på ett förbättrat kvalitetssäkringsarbete.

Normala bilirubinvärden i nyföddhetsperioden

I navelsträngsblod är normal bilirubinkoncentration 20 – 35 $\mu\text{mol/L}$. Efter födelsen stiger nivåerna av okonjugerat bilirubin, fr.a. eftersom konjugeringsförmågan i levern är mycket låg hos nyfödda (< 1/10000 del av adult kapacitet) samt då fetala blodkroppar har kortare livstid och högre omsättning än adulta. Ikterus (gulvärgning av huden) kan tidigast ses när bilirubinet överstiger 60 - 85 $\mu\text{mol/L}$. Hos friska nyfödda barn ligger medianvärdet för bilirubin mellan 100 – 130 $\mu\text{mol/L}$ vid 48 tim ålder [8, 9]. Bilirubintoppen nås i normalfallet på dag 3 – 5 och överstiger sällan 250 - 300 $\mu\text{mol/L}$ [8, 9]. Därefter sjunker värdena långsamt under 1 – 3 veckor innan de når vuxennivåer (4 – 21 $\mu\text{mol/L}$).

Förekomst av neonatal gulsot uppvisar starkt samband med gestationsålder. Måttligt för tidigt födda barn (förlossning vecka 35+0 – 36+6) uppvisar högre bilirubinvärden än fullgångna barn och maximum uppnås först dag 5 – 7. Värdena normaliseras också långsammare bland för tidigt födda barn (2 – 4 veckor) [10-12]. I frånvaro av underliggande sjukdom är gulsot hos överburna barn sällsynt.

Figur 1. Bilirubinets risknivå och epidemiologi bland nyfödda

Nivå	Bilirubin, $\mu\text{mol/l}$	Incidens
Farlig:	> 510	1 på 10 000
Extrem:	> 425	1 på 700
Allvarlig:	> 350	1 på 70
Hög:	> 300	1 på 10
Normal:	< 250	> 50 % av alla nyfödda är ikteriska

Modifierat efter Jon Watchko

Bilirubinets neurotoxicitet

Ett okonjugerat plasma-bilirubin < 350 $\mu\text{mol/l}$ hos ett friskt, fullgånget barn är inte förenat med utveckling av hjärnskada [13]. P-bilirubin överstigande 450-500 $\mu\text{mol/l}$ är däremot förenat med risk för utveckling av hjärnskada [2, 12]. Risken för hjärnskada ökar vid samtidig för tidig födelse [14], hemolytisk sjukdom, lågt s-albumin och allmänpåverkan (acidosis, hypoxi, hypoglykemi, sepsis/infektion, dehydrering) [15]. Under dessa omständigheter måste bilirubingränserna för behandling sänkas med 50-100 $\mu\text{mol/l}$, eller mer.

Bestående hjärnskador av neonatal hyperbilirubinemi uppskattas till 1 barn per 1-200 000 levande födda (J Maisels, personligt meddelande). Ofta har underliggande sjukdomar – hemolytiska anemier eller konjugeringsdefekter – konstaterats. Men ett litet antal helt friska barn har också drabbats. Gemensamt för dessa barn har varit hemgång från BB före 48 timmar utan organiserad uppföljning, kort graviditetstid och att andra riskfaktorer (såsom syskon med behandlingskrävande ikterus, förekomst av hematom och frakturer) inte uppmärksammats, samt dröjsmål med handläggningen trots tydlig ikterus och extremt höga bilirubinvärden vid diagnos (650 – 850 $\mu\text{mol/L}$) [2]. Även vid mycket höga bilirubinnivåer har dock barn som snabbt kommit under behandling visat sig ha bra prognos [16, 17]. Detta understryker att snabbt insatta behandlingsåtgärder är viktigt även om någon entydig gräns för när (nivå och duration av) ett högt bilirubinvärde är skadligt inte kan ges.

Symtom på akut bilirubin-encefalopati (ABE) är hypertonus med bakåtböjt huvud (*retrocollis*) och bål (*opistotonus*) samt irritabilitet. Övriga akuta symtom som kan förekomma innefattar matningssvårigheter, tonusväxlingar, gällt skrik och uttalad slöhet. Dessa symtom är i de flesta fall reversibla.

Vid extrema bilirubinnivåer tillstöter apnéer, kramper/cyklande rörelser, feber, koma och död. Vid obduktion ses stark gulfärgning av de centralt belägna hjärnkärnorna (*kärnikterus*). Överlevande uppvisar i 70 % av fallen bestående skador i form av ofrivilliga, danssjuke-liknande motorikstörningar (*atetotisk CP-skada, dystoni*), svårigheter med ögonmotoriken, sensorineural hörselnedsättning/dövhet (tillsammans BIND = Bilirubin Inducerad Neurologisk Dysfunktion) och emaljhypoplasi. Något entydigt samband mellan bilirubinnivå i neonatalperioden och senare IQ har inte kunnat fastställas [2, 18-20]. Det finns heller inte stöd för att känsligheten för bilirubin minskar under neonatalperioden (eller senare under barnåldern) – behandling ges därför på samma indikationer som i slutet av första levnadsveckan.

Diagnostik av hyperbilirubinemi

När ska bilirubin bestämmas ?

Om inga tidigare värden finns ska bilirubin mätas och akutbesvaras (inom 2 tim från det att laboratoriet mottagit provet) vid:

- känd immunisering (navelsträngsblod) och positivt direkt antiglobulin test (DAT)
- ikterus på första levnadsdygnet
- påtaglig ikterus oavsett ålder
- hemgång före 48 tim ålder (i första hand transkutant) [21]

Vid känd immunisering och ikterus på första dygnet görs oftast bestämning av hemoglobin-koncentration och retikulocytantal samtidigt som bilirubinbestämning. Bilirubinvärdet förs in i separat bilirubinjournal utifrån barnets ålder i timmar, Bilaga 1. Upprepad mätning behövs ofta om bilirubin stiger snabbt ($> 100 \mu\text{mol/l/dygn}$ eller $> 4 \mu\text{mol/l/tim}$), om bilirubinnivån är hög ($> 300 \mu\text{mol/l}$), under pågående behandling eller hos barn med måttligt förhöjda nivåer och med riskfaktorer eller symtom på sjukdom (uppvisar slöhet, uppfödningssproblem, kraftig viktnedgång). Vid uttalad hemolytisk sjukdom som kräver utbytestransfusion kan flera bestämningar per dygn behövas. Ljusbehandling styrs med 1 – 2 blodigt uppmätta bilirubinvärden per dygn. Barn som inte kräver behandling kan oftast handläggas med 2 – 3 bilirubinbestämningar med 1 – några dagars mellanrum.

Mätmetoder

Transkutan bilirubinbestämning:

- screeningtest som kan ersätta blodprov hos fullgångna och för tidigt födda vid bilirubinnivåer understigande $250 \mu\text{mol/l}$ [22, 23]

Plasmabilirubin:

- blodprov tas i första hand venöst och med adekvat smärtlindring
- provet ska skyddas mot ljus och analyseras omgående

Båda mätmetoderna har ett mätfel som i genomsnitt uppgår till 10 %. Den systematiska överensstämmelsen mellan transkutant uppmätta värden och plasmavärden har i olika studier visat sig vara god särskilt i området under 250 µmol/l , men i det enskilda fallet kan stora skillnader trots det föreligga. Behandlingskrävande hyperbilirubinemi styrs med ledning av plasmavärden

Tabell 1. Faktorer som påverkar risken för behandlingskrävande hyperbilirubinemi hos nyfödda barn på BB [modifierat efter 6].

Hög risk
Bilirubin i zon a (Bilaga 1)
Ikterusdebut på 1:a dygnet
Blodgruppsinkompatibilitet med positivt DAT
Barn fött vecka 35+0 – 36 + 6
Syskon med behandlingskrävande hyperbilirubinemi
Hereditet för hemolytisk sjukdom
Kefalhematom, vakumextraktion, utbredda hermatom, frakturer
Viktsfall, dehydrering pga otillräcklig amning eller sen amningstart
Nedsatt konjugeringsförmåga (Ostasien)
Måttlig risk
Diabetesfetopati
Polycytemi
Kromosomrubning
Obetydlig risk
Bilirubin i zon c (Bilaga 1)
Gestationsålder > vecka 40+6 dagar

Indikationer för blodgruppering

- Barn till Rh-negativa kvinnor (navelsträngsblod)
- Misstanke om eller bekräftad immunisering hos modern eller hos barnet
- Alla barn med behandlingskrävande hyperbilirubinemi

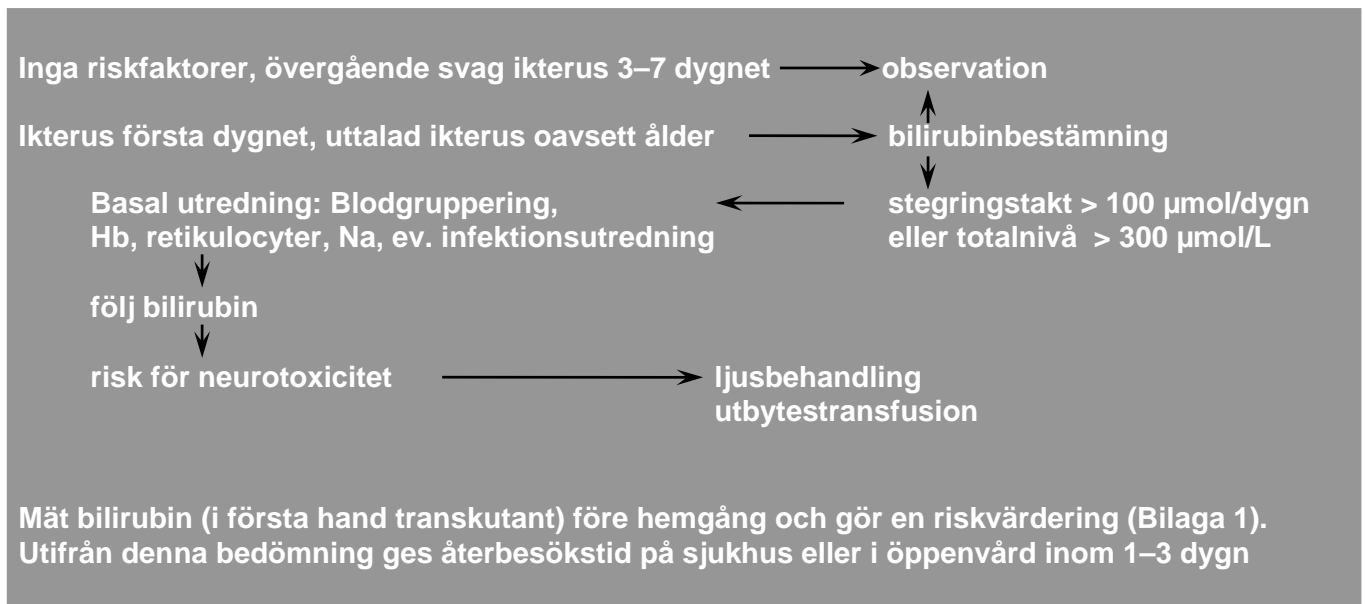
Rutinmässig blodgruppering (navelsträngsblod) av barn till mödrar med blodgrupp 0 har inte visats minska risken för behandlingskrävande ikterus och kan inte rekommenderas [24].

Handläggning på BB

Inför hemgång ska – förutom bilirubinnivå – kliniska riskfaktorer för utveckling av behandlingskrävande hyperbilirubinemi samt möjlighet till poliklinisk uppföljning värderas, (Tabell 1, Figur 2) [2, 25-27]. I

tveksamma fall – rekommendera familjen att stanna kvar på sjukhus. Alla barn som går hem tidigt ska erbjudas organiserad uppföljning. Tidpunkten för återbesöket förläggs med hänsyn till risken för barnet att utveckla behandlingskrävande hyperbilirubinemi.

Figur 2. Handläggning av ikterus bland fullgångna och lätt för tidigt födda barn (v35-36) vårdade på BB



Utredning av behandlingskrävande hyperbilirubinemi

Många riskfaktorer för behandlingskrävande gulsot är uppenbara redan vid födelsen och kan fångas upp med anamnes (t.ex. för tidig födsel, syskon som behandlats för hyperbilirubinemi, Rh-negativ moder) och undersökning av barnet (t.ex. *kefalthematom*). En av de vanligaste orsakerna till behandlingskrävande gulsot är sen amningsstart med viktfall, dehydrering och hypertont dehydrering. Vid allvarliga infektioner (*sepsis*) förekommer ikterus som ett bland flera symtom på allmänpåverkan (andnings- och cirkulationsstörning, apnéer, blekhet, hypotermi, ovilja att suga). Nyfödda barn med *hemolytiska sjukdomar* eller konjugeringsdefekter uppvisar däremot oftast inga andra symtom än tidigt debuterande ikterus och snabbt progredierande hyperbilirubinemi. Denna grupp har särskilt hög risk att drabbas av hjärnpåverkan om diagnos och behandling fördröjs.

Barn som uppvisar behandlingskrävande hyperbilirubinemi utreds med bestämning av totalt och konjugerat bilirubin, blodgruppering och DAT, Hb/Evf och retikulocyter. I de fåtal fall som svarar dåligt på ljusbehandling och/eller kräver utbytestransfusion, särskilt vid oklar diagnos: kontakta och utför skyndsamt remittering till regionklinik med neonatal intensivvård och adekvat service från blodcentral, hepatologi och hematologi. Utredning med tanke på lever-, blod- (G-6-PD-brist, sfärocytos, thalassemi) och metabol sjukdom (PKU-prov ska tas före utbytestransfusion) är då oftast aktuell. Före transport av barn med svår hyperbilirubinemi och i avvaktan på framställning av blod för utbytestransfusion ska

behandlingsåtgärder (intensiv ljusbehandling, rehydrering, eventuellt intravenös immunglobulin) alltid påbörjas, se avsnittet om behandling.

Prolongerad ikterus

Kvarstår ikterus vid 2 - 3 veckors ålder – bestäm totalt och konjugerat bilirubin, ALP, ALAT. Av den totala plasmakoncentrationen utgörs i normalfallet 80 – 90 % av okonjugerat bilirubin. En konjugerad andel > 20 % av ett totalt bilirubinvärde som överstiger 85 µmol/L talar för neonatal kolestas. Utred akut för gallvägsatresi och leversjukdom (såsom hepatit utlöst av CMV-infektion) [28]. Kontrollera också PK-INR och administrera K-vitamin på vid indikation för att förhindra inre blödning. Dessa barn handläggs i samarbete mellan neonatolog, barnhepatolog och barnkirurg. Övriga diagnoser som kan övervägas vid prolongerad ikterus är UVI, hemolytisk sjukdom, hypothyreos, hypopituitarism och metabol sjukdom.

Prolongerad ikterus ses ibland hos fullgångna, i övrigt friska, helammade barn också efter 2:a-3:e veckan. Om ovanstående differentialdiagnoser kan uteslutas kallas tillståndet för bröstmjölksassocierad ikterus (helammat barn som efter 14 dagars ålder följs upp med anledning av hyperbilirubinemi och där andra orsaker såsom lever-, gallvägs-, metabol sjukdomar är uteslutna). Om graden av hyperbilirubinemi ej föranleder behandling (dvs ligger < 350 µmol/L) bör man ej rekommendera utsättande av amning. Om bilirubinivån ligger över behandlingsnivå och/eller tveksamhet råder om differentialdiagnoser kan kontrollerad och tidsbegränsad utsättning av bröstmjölken under 48-72 timmar övervägas. Vid bröstmjölksassocierad ikterus sjunker bilirubinivåerna då oftast markant varefter barnet kan fortsätta amma.

Diagnoskriterier och åtgärder

Diagnoser som används i samband med neonatal gulsot framgår av Tabell 2. Samtliga förutsätter behandlingskrävande gulsot.

Åtgärdsdiagnoser som är aktuella innefattar ljusbehandling (DQ015), utbytetransfusion (DR050), blodtransfusion (DR029), navelvenskateter (DP018) och navelartärkateter (DP017).

Föräldrainformation

Alla förlösning- och BB-avdelningar ska kunna ge muntlig och skriftlig information till föräldrar om nyföddhetsgulsot (Bilaga 2) [29]. Vid språksvårigheter – använd tolk. Den skriftliga informationen bör finnas översatt till främmande språk.

Prevention

Syftet med preventiva åtgärder och behandling är att förebygga bilirubin-relaterade hjärnskador hos de 1-2 % nyfödda med de högsta bilirubinvärdena. Grunden utgörs av effektiv screening av gravida med risk för immunisering samt av nyfödda barn med vissa riskfaktorer eller hemgång före 48 timmars ålder. Dessutom rekommenderas generellt en tidig initiering av och frekvent amning för undvikande av dehydrering och viktfall. Sedan finns specifika behandlingar som ljusbehandling och utbytestransfusion.

Behandling

Ljusbehandling

Upp till 5 % av skandinaviska nyfödda barn, fr.a. för tidigt födda, behandlas med speciellt blå-grönt ljus (*phototerapi*) och högre siffror anges internationellt. Det är ett skonsamt och effektivt sätt att reducera cirkulerande nivåer av okonjugerat bilirubin hos nyfödda barn. Okonjugerat bilirubin absorberar ljus och omvandlas till vattenlösliga och icke neurotoxiska s.k. bilirubinisomerer. Bästa effekten ses om barnets hud blir belyst med blå-grönt ljus i våglängdsområdet 450 nm. De vattenlösliga bilirubinisomererna (*lumirubin eller fotobilirubin*) utsöndras via galla, avföring och urin, oberoende av konjugeringsförmågan i levern [6, 30-32].

Indikationerna för fototerapi framgår av bilaga 1 och tabell 3. Dessa är lägre för det för tidigt födda barnet jämfört med det fullgångna barnet. Gränsvärdena av bilirubin för behandling reduceras också vid tidig debut (< 24 – 48 timmars ålder), immunisering, meningit, asfyxi eller annan komplicerande riskfaktor. Profylaktisk ljusbehandling (bilirubinnivåer < 85 µmol/L) har däremot ingen effekt.

Effektiviteten är, förutom till ljuset våglängd, relaterad till den ljusexponerade hudytans storlek, ljuskällans effekt och dess avstånd till huden. Ju högre bilirubinvärde desto effektivare blir sänkningen under den inledande fasen av ljusbehandlingen [32]. Exponera så stor yta av barnets hud som möjligt samtidigt som barnets ögon måste skyddas. Kontrollera barnets temperatur regelbundet under pågående behandling. Ljusbehandla i perioder om 2 – 4 (6) timmar med pauser för skötning och amning/tillmatning. Intermittent ljusbehandling på detta vis minskar påfrestningen för barnet och föräldrarna och har inte visat sig minska effektiviteten jämfört med kontinuerlig behandling [13].

Vid mycket höga bilirubinvärden och i väntan på blod för utbytestransfusion och/eller transport till regionklinik, inled omgående ljusbehandling med 2 eller 3 ljuslampor [32]. Låt barnets säng vara omgiven av vita gardiner [33] vilket ökar ljusintensiteten kring barnet genom reflekterande ljus. Aluminiumfolie i barnsängen på båda sidor av barnet har också föreslagits förbättra effektiviteten av fototerapi [31].

Tabell 2. ICD-10 diagnoser vid behandlingskrävande neonatal gulsot

P55 Hemolytisk sjukdom (blodkroppssönderfall) hos nyfödd

- P55.0 Rh-immunisering – modern: Rh-negativ, barnet Rh-positivt, DAT positiv
- P55.1 AB0-immunisering – vanligen moder med blodgrupp 0, barnet A eller B, DAT positiv
- P55.8 Annan specificerad hemolytisk sjukdom
- P55.9 Hemolytisk sjukdom, ospecificerad– stegrade retikulocyter och/eller LD

P56 Hydrops fetalis (vattensvullnad) orsakad av hemolytisk sjukdom

- P56.0 Hydrops fetalis pga isoimmunisering – förutsätter P55.0
- P56.9 Hydrops fetalis, orsakad av annan och ospecificerad hemolytisk sjukdom

P57 Kärnikterus – förutsätter symptom på akut encefalopati i frånvaro av andra orsaker till hjärnpåverkan samt bilirubin överstigande 350 µmol/L bland fullgångna barn

- P57.0 Kärnikterus orsakad av isoimmunisering – förutsätter någon av diagnoserna P55.0, P55.1 eller P56.0
- P57.8 Annan specificerad kärnikterus – utesluter Crigler-Najjars syndrom (E80.5)
- P57.9 Kärnikterus, ospecificerad

P58 Gulsot hos nyfödd orsakad av annan höggradig hemolys – utesluter P55-P57

- P58.0 Gulsot hos nyfödd orsakad av kontusion
- P58.1 Gulsot hos nyfödd orsakad av blödning
- P58.2 Gulsot hos nyfödd orsakad av infektion
- P58.3 Gulsot hos nyfödd orsakad av polycytemi
- P58.4 Gulsot hos nyfödd orsakad av läkemedel eller toxiner överförda från moder eller givna till nyfödd
- P58.5 Gulsot hos nyfödd orsakad av nedsvält blod från modern
- P58.8 Gulsot orsakad av annan specificerad höggradig hemolys
- P58.9 Gulsot orsakad av höggradig hemolys, ospecificerad

P59 Gulsot hos nyfödd av andra, ospecificerade orsaker – utesluter ”inborn errors of metabolism” (E70-E90) och kärnikterus (P57)

- P59.0 Gulsot hos nyfödd i samband med förlossning före beräknad tid (< 37 veckor) – inkluderar gallstas pga prematur förlossning
 - P59.2 Gulsot hos nyfödd vid annan och icke specificerad hepatocellulär skada – utesluter kongenital viral hepatit (P35.3)
 - P59.3 Bröstmjölks-associerad ikterus; helammat barn som efter 14 dagars ålder följs upp med anledning av gulsot och där andra orsaker (lever-, gallvägs-, metabol sjukdom) är uteslutna
 - P59.8 Gulsot hos nyfödd av andra specificerade orsaker
 - P59.9 Gulsot hos fullgånget nyfött barn som krävt ljusbehandling
 - P61.8 Senanemi vid immunisering; påvisad immunisering, postnatal ålder > 14 dagar och Hb < 90g/l
-

Den förväntade effekten av fototerapi är 6-20 % bilirubinreduktion per 24 timmar. Med ljuskälla som utesluter exponering av barnets huvud uppnås den lägre effektnivån. Vid höga bilirubinnivåer och under de första behandlingstimmarna är fototerapi effektivare [32]. Under pågående behandling följs bilirubin 1 – 3 gånger per dygn, tätare vid höga/stigande värden resp. glesare vid stationära, sjunkande nivåer. När behandlingen avslutats kontrolleras bilirubin och därefter vid behov inom ett dygn för att bedöma eventuella "rebound" effekter [34] - bilirubinnivån kan åter öka efter avslutad behandling, särskilt bland för tidigt födda barn, hos barn med hemolytisk sjukdom eller de som har behandlats med fototerapi tidigt.

Ljusbehandling kan medföra ökade vätskeförluster från tarmen. Under pågående ljusbehandling följs därför daglig vikt och barnet tillmatas på vida indikationer.

Tabell 3. Förslag till behandlingsindikationer hos för tidigt födda [11]

Gestationsålder Veckor+dagar	Ljusbehandling	Utbytestransfusion vid komplicerande riskfaktorer	Utbytestransfusion Ingen annan riskfaktor
	överbägs vid bilirubin ($\mu\text{mol/L}$) överstigande:		
35+0 - 36+0	300	350	380
34+0	250	300	350
32+0	150	250	300
28+0	100	200	250
24+0	80	150	200

Utbytestransfusion

Syftet med utbytestransfusion ("blodbyte") är att korrigera anemi, sänka bilirubin och att förebygga fortsatt hemolys genom att avlägsna antikroppar. Indikationerna framgår av bilaga 1 och tabell 3 och inskränker sig till svår hyperbilirubinemi, med eller utan hemolytisk anemi.

Behandlingen avlägsnar ca 85 % av barnets erythrocyter. Bilirubinsänkningen i serum uppgår till 50 % direkt efter avslutad utbytestransfusion. Merparten av det totala bilirubinet finns dock i det extracellulära rummet och först ca 4 timmar efter blodbyte har en ny jämviktsnivå etablerats i serum. Denna serumnivå brukar ligga ca 20-25 % under bilirubinvärdena före blodbyte.

Utbytestransfusion är ett invasivt ingrepp som är förenat med risk för komplikationer och som numera behöver utföras mycket sällan. Riskerna innefattar blödningar, arytmier, trombocytopeni, hypokalcemi, trombos i vena porta, nosokomial infektion och nekrotiserande enterokolit (NEC). Dödlig utgång har rapporterats i 3-4 fall av 1000 utförda ingrepp. Patienten bör därför snarast remitteras till regionalt centrum/större länssjukhus där ingreppet kan genomföras med lägsta risk i nära samarbete mellan neonatolog, blodcentral och andra specialister.

Intravenös gammaglobulinbehandling (IVIG)

Vid svår isoimmunisering och där utbytestransfusion inte kan ges inom rimlig tid – överväg att ge intravenös immunglobulin i doser om 0,5 (profylax) - 1 (terapi) gram/kg kroppsvikt som kontinuerlig infusion under 2 tim. Behandlingen kan upprepas efter 12 timmar [6, 35, 36].

Erythropoetin

En senkomplikation till svår Rh-immunisering, särskilt efter behandling av fostret med upprepade intrauterina blodtransfusioner, är postnatal hyporegenerativ anemi. Tillståndet karakteriseras av ofta transfusionskrävande anemi och låga retikulocyttal under de första 3 – 4 månaderna efter födelsen. Erythropoetin har prövats på denna indikation men tillsvidare saknas evidensbas för denna typ av behandling varför den inte kan rekommenderas utanför rena studieprotokoll för randomiserade kliniska prövningar [37] Handläggning av dessa barn bör skötas av neonatolog och hematolog.

Uppföljning

Nyfödda som behandlats med utbytestransfusion bör alltid följas upp. Förutom kontroll av tillväxt och utveckling, ikterus, lever- och mjältstorlek, ingår bestämning av bilirubin och hemoglobinkoncentration (förslagsvis 2 – 4 veckor efter utskrivning). Hjärnstamsaudiometri och MR hjärna rekommenderas för barn som varit exponerade för mycket höga bilrubinnivåer. Dessa barns neuromotoriska utveckling bör följas till 30-36 månaders ålder.

Kvalitetskrav och registerdata

Kvalitetskrav

Hög kvalitet på nyföddhetsvården innebär förutom hög medicinsk säkerhet, att vården ges i rimlig tid och att den är effektiv, rättvis och jämlik. I takt med kortare vårdtider på sjukhus sker uppföljning av nyfödda barn allt oftare i öppen vård. Denna verksamhet kan organiseras på flera olika sätt: sjukhusbundna mottagningar, inom ramen för MVC, BVC, Barnläkar- eller Allmänläkarmottagningar, eller via hemsjukvårdsteam. Gemensamt gäller för dessa organisationsformer att:

1. All personal som bedömer nyfödda måste ha goda kunskaper om tidig initiering och stöd av amning, nyföddas viktutveckling, gulsot, och symtom på allvarlig sjukdom hos barnet
2. Vårdgivare i öppenvård måste kunna utföra bilirubinbestämningar på nyfödda barn. Vid transkutana bilirubinnivåer överstigande 250 $\mu\text{mol/L}$ måste akut blodprov och analys av provet kunna utföras eller ordnas. Svarstid: max 2-4 timmar. Alla bilirubinsvar (liksom övriga blodanalyser) ska rapporteras och bedömas akut av barnläkare eller neonatolog.

3. Blodprovtagning av nyfödda barn bör ske venöst med adekvat smärtlindring eller med mikroteknik.
4. Nyfödda barn med gulsot får ej *rutinmässigt* hänvisas till barnakutmottagning för enbart provtagning. Barn som kräver behandling handläggs alltid av barnläkare eller neonatolog.

Kvalitetsindikatorer och registerdata

För att kunna kvalitetssäkra handläggningen av nyföddhetsgulsot ska passande diagnoser i tabell 3 rapporteras till medicinska födelseregistret på formuläret "Förlossningsvård 2" (FV2) och till det nationella kvalitetsregistret PNQ. Särskilda kvalitetsindikatorer innefattar antal barn med Rh-immunisering, barn med kärnikterus och antal utförda utbytestransfusioner. Nationella kvalitetsmål innefattar ett mycket lågt antal foster och barn som drabbas av Rh-immunisering (i samtliga fall ska handläggningen centraliseras till universitetskliniken, se ovan), ett minimum av barn med kärnikterus ("nollvision") och ett lågt antal utbytestransfusioner. Plasmabilirubin – högsta uppmätta och värde vid påbörjande av behandling måste framgå i epikris.

Referenser

1. Ebbesen, F. Recurrence of kernicterus in term and near-term infants in Denmark. *Acta Paediatr.* 2000;89:1213–1217
2. Ip, S., M. Chung, et al. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2004; 114(1): e130-53.
3. Brown S. Small, R., Faber, B., Krastev, A., Davis, P. Early postnatal discharge from hospital for healthy mothers and term infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002 (3)
4. Maisels, M. J. and E. Kring. Length of stay, jaundice, and hospital readmission. *Pediatrics* 1998; 101(6): 995-8.
5. Tomashek, K. M., C. K. Shapiro-Mendoza, et al. Early discharge among late preterm and term newborns and risk of neonatal morbidity. *Semin Perinatol* 2006;30(2): 61-8.
6. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114(1): 297-316.
7. Norman, M. Bilirubinskador bland nyfödda – nya verktyg håller nollvisionen vid liv. *Läkartidningen (J Swed Med Assoc)* 2006; 103 (26-27): 2032-2033
8. Maisels, M. J. and E. Kring. Transcutaneous bilirubin levels in the first 96 hours in a normal newborn population of > or = 35 weeks' gestation. *Pediatrics* 2006; 117(4): 1169-73.
9. De Luca, D., Romagnoli, C., Tiberi, E., Alberto Zuppa, A, Zecca, E. Skin bilirubin nomogram for the first 96h of life in an European healthy newborn population, obtained with multiwavelength transcutaneous bilirubinometry. *Acta Paediatrica* 2008; 97, 146-150.
10. Sarici, S. U., M. A. Serdar, et al. Incidence, course, and prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term newborns. *Pediatrics* 2004;113(4): 775-80.
11. Watchko, J. F. and M. J. Maisels. Jaundice in low birthweight infants: pathobiology and outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88(6): F455-8.
12. Watchko, J. F. Hyperbilirubinemia and bilirubin toxicity in the late preterm infant. *Clin Perinatol* 2006; 33(4): 839-52
13. Neonatal Hyperbilirubinemia, Chapter by Maisels M.J. and Newman P. in "Effective Care of The Newborn", Bracken, M. & Sinclair, J., eds, 1998
14. Van den Bor M, van Zeben-van-der Aa, TM, Verloove-Vanhorick SP, Brand R, Ruys JH. Hyperbilirubinemia in preterm infants and neurodevelopmental outcome at 2 years of age: results of a national collaborative study. *Pediatrics* 1989; 83: 915-920.
15. Ip, S., Chung, M., Kulig, J., et al. Management of Neonatal Hyperbilirubinemia. Evidence Report/Technology Assessment 65 (Prepared by New England Medical Center Evidence-Based Practice Center under contract 290-97-0019). AHRQ Publication 03-E011. Rockville, MD:US 143, Department of Health and Human Services, Agency for Healthcare Research and Quality;2003
16. Newman, T. B., P. Liljestrand, et al. Infants with bilirubin levels of 30 mg/dL or more in a large managed care organization. *Pediatrics* 2003 111(6 Pt 1): 1303-11.
17. Newman, T. B., P. Liljestrand, et al. Outcomes among newborns with total serum bilirubin levels of 25 mg per deciliter or more. *N Engl J Med* 2006; 354(18): 1889-900.
18. Bengtsson B, Verneholt J. A follow-up study of hyperbilirubinaemia in healthy, full-term infants without iso-immunization. *Acta Paediatr Scand.* 1974;63:70–80
19. Seidman, DS, Paz I, Stevenson DK, Laor A, Danon YL, Gale R. Neonatal hyperbilirubinemia and physical and cognitive performance at 17 years of age. *Pediatrics* 1991; 88: 828-833
20. Scheidt PC, Graubard BI, Nelson KB, Hirtz DG, Hoffman HJ, Gartner LM, Bryla DA. Intelligence at six years in relation to neonatal bilirubin level: follow-up of the national institute of child health and human development clinical trial of phototherapy. *Pediatrics* 1991; 87: 797-805.
21. Bhutani V, Gourley GR, Adler S, Kreamer B, Dalman C, Johnson LH. Noninvasive measurement of total serum bilirubin in a multiracial pre-discharge newborn population to assess the risk of severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics.* 2000;106(2).
22. Grohmann, K., M. Roser, et al. Bilirubin measurement for neonates: comparison of 9 frequently used methods. *Pediatrics* 2006; 117(4): 1174-83.
23. Maisels, M. J., E. M. Ostrea, Jr., et al Evaluation of a new transcutaneous bilirubinometer. *Pediatrics* 2004; 113(6): 1628-35.
24. Madan, A., K. Huntsinger, et al. Readmission for newborn jaundice: the value of the Coombs' test in predicting the need for phototherapy. *Clin Pediatr (Phila)* 2004; 43(1): 63-8.

25. Newman, T. B., P. Liljestrand, et al. Combining clinical risk factors with serum bilirubin levels to predict hyperbilirubinemia in newborns. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159(2): 113-9.
26. Stevenson, D. K., A. A. Fanaroff, et al. Prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term infants. *Pediatrics* 2001; 108(1): 31-9.
27. Keren, R., V. K. Bhutani, et al. Identifying newborns at risk of significant hyperbilirubinaemia: a comparison of two recommended approaches. *Arch Dis Child* 2005; 90(4): 415-21.
28. Fischler B. Neonatal kolestas. Kapitel 27, sid 347-352 i "Neonatologi", redaktörer Lagercrantz H, Hellström-Westas L och Norman M, Studentlitteratur 2008.
29. AAP 2004. FAQ and Answers: "Jaundice and Your Newborn"
30. Evans D. Neonatal Jaundice. *Clinical Evidence* 2006;15:1-6. BMJ Publishing Group Ltd.
31. Maisels MJ, McDonagh AF. Phototherapy for neonatal jaundice. *N Engl J Med* 2008;358:920-8.
32. TWR Hansen. Acute management of extreme neonatal jaundice-the potential benefits of intensified phototherapy and interruption of enterohepatic bilirubin circulation. *Acta Paediatr* 1997; 86: 843-6
33. Djokomuljanto S, Quah BS, Surini Y, Noraida R, Ismail NZN, Hansen TWR, Van Rostenberghe H. Efficacy of phototherapy for neonatal jaundice is increased by the use of low-cost white reflecting curtains *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91:F439-F442
34. Maisels MJ, Kring E. Rebound in serum bilirubin level following intensive phototherapy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 669-72.
35. Alcock GS and Liley H. Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic disease in neonates. *Cochrane Database Systematic Review* 2002, CD003313.
36. Huizing KMN, Røislien J, Hansen TWR. Intravenous immune globulin reduces the need for exchange transfusions in Rhesus and ABO incompatibility. *Acta Paediatrica* 2008 97, pp. 1362-1365.
37. Mainie P. Is there a role for erythropoietin in neonatal medicine ? *Early Human Dev* 2008; 84: 525-532.