

Fiberoptisk fototerapi ved neonatal icterus – kommentar til Cochrane-rapport

24 studier tilfredsstilte inklusjonskriteriene for denne 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 icterus. Hos barn født nær termin er fiberoptisk behandling dårligere enn konvensjonell fototerapi, mens den hos premature barn er jevngod.

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.

Gulsott hos nyfødte er trolig det vanligste tegn som medfører medisinske tiltak i form av prøvetaking og eventuelt behandling i denne aldersgruppen. Icterus hos nyfødte er hos de fleste et normalt 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 (kjerneicterus). 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 i 1950-årene (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 atskilles fra moren.

Utviklingen av fiberoptiske behandlingssystemer ble derfor hilst velkommen fordi det førte til at det ble mulig å behandle barnet i samme rom som moren (fig 1). Man antok at dette ville medføre mindre forstyrrelse i 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

Thor Willy Ruud Hansen

t.w.r.hansen@klinmed.uio.no

Nyfødtseksjonen

Barneklubben

Rikshospitalet

0027 Oslo

Hansen TWR.

Fiberoptic phototherapy for neonatal jaundice – comments on a Cochrane report.

Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 45–7.

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 is still a great need for more research on phototherapy for neonatal jaundice.

Artikkelen er tidligere publisert i *Läkartidningen* 2001; 98: 4964–9

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 Pediatric 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 sju ekskludert fra videre vurdering fordi man ikke kunne være sikker på at inklusjonskravene var tilfredsstillt. Man inkluderte randomiserte og kvasirandomiserte studier som behandlet fiberoptisk fototerapi av barn opp til 28 dagers alder. Som konvensjonell fototerapi definerte man behandling med lysstoffrør eller rekker av halogenlamper.

De resultatmål man vurderte, omfattet

endringer i serum-bilirubin per tidsenhet ($\mu\text{mol/l/time}$), varighet av fototerapi (timer), forekomst av kjerneicterus (%), forekomst av behandlingssvikt (% behov for utskiftingstransfusjon eller tillegg av fototerapienheter), forekomst av bivirkninger, foreldre-barn-tilknytning, sykepleierens tilfredshet med behandlingen, mødrenes tilfredshet med behandlingen og kostnadseffektivitet. Analysen har skilt mellom barn født nær termin (≥ 37 ukers svangerskapsalder) og premature barn.

Av de 24 studiene som ble analysert, var det én der man sammenliknet fiberoptisk fototerapi med ingen behandling, mens 17 sammenliknet fiberoptisk og konvensjonell fototerapi. Sju studier sammenliknet konvensjonell fototerapi med kombinasjonen konvensjonell pluss fiberoptisk fototerapi, og en studie sammenliknet konvensjonell med dobbel fiberoptisk fototerapi. Kun to studier sammenliknet 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 så vel som fluorescerende lamper, og med blått eller hvitt lys så vel som kombinasjoner av disse. Irradiansen fra de to fiberoptiske enhetene er svært forskjellig, i hvert fall slik det oppgis fra fabrikkantene, 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 11 forskjellige sammenlikninger. Selv om de 24 inkluderte studiene omfattet i alt 1753 barn, omfatter enkelte av sammenlikningene bare en til to studier, og det kan diskuteres hvorvidt slike sammenlikninger i det hele tatt er verdt å presentere i en metaanalyse. Således var det kun én studie som sammenliknet fiberoptiske 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 sammenlikningen mellom fiberoptisk og konvensjonell fototerapi. Reduksjonen i serum-bilirubin per tidsenhet var signifikant størst i gruppene som fikk konvensjonell fototerapi. Gruppene som fikk fiberoptisk fototerapi, hadde signifikant større behov for fototerapi med tilleggsheter, og man kunne påvise en tendens i samme retning når det gjaldt behov for utskiftningstransfusjoner, men denne trenden nådde ikke signifikans. Trans-epidermalt væsketap og blodstrøms hastigheten i a. mesenterica var signifikant høyere hos barna som fikk fiberoptisk behandling.

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

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

Dobbelt fiberoptisk fototerapi (bruk av to BiliBlanket) var rapportert i kun én studie, der man ved sammenlikning med konvensjonell fototerapi ikke fant signifikante forskjeller mellom gruppene. I seks studier hadde man sammenliknet kombinasjonen av fiberoptisk pluss konvensjonell fototerapi med konvensjonell fototerapi alene. Metaanalysen viste en tendens 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 1753 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) allokering av pasientene. Viktige problemer i analysen har vært bruken av forskjellige fiberoptiske apparater, samt at irradiansen fra disse oppgis så forskjellig fra fabrikanterne. Videre har det vært stor variasjon i måten den konvensjonelle fototerapien har vært brukt på.

Forfatterne trekker følgende konklusjoner av sin analyse:

- Fiberoptisk behandling med Wallaby er bedre enn ingen behandling.
- Fiberoptisk behandling er dårligere enn konvensjonell lysbehandling. Dog er effekten jevn god ved behandling av premature og når man bruker to BiliBlanket samtidig.
- Kombinasjon av fiberoptisk og konvensjonell fototerapi er mer effektivt i å senke serum-bilirubin enn konvensjonell behandling alene.



Figur 1 En fiberoptisk fototerapienhet (BiliBlanket, Ohmeda Medical) vist i bruk. Barnet kan være hos sin mor under behandlingen. Bildet er stilt til disposisjon av og gjengitt med tillatelse av produsenten, Ohmeda Medical

– Det er ingen holdepunkter for at det ene fiberoptiske apparatet er bedre enn det andre.

– 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. Behandlingstiden 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 effektivt 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 én konvensjonell og én fiberoptisk enhet trolig senke serum-bilirubinkonsentrasjonen raskere enn konvensjonell behandling alene.

Forfatterne tilrår videre forskning på dette feltet. Aktuelle forskningsområder er fiberoptisk behandling ved hemolytisk icterus,

effekter på barn-foreldre-tilknytning (bonding), tilfredshet hos mødre og pleierstab samt økonomisk sammenlikning 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, kjerneicterus, 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 eget rom. Denne atskillelsen av mor og barn kunne tenkes å ha negativ virkning på den viktige tilknytningsprosessen mellom moren og barnet i de første levedøgnene (bonding).

Da fiberoptiske fototerapiapparater kom på markedet, var en av de sentrale salgsgargumentene nettopp at fototerapien nå kunne skje med barnet på mors rom (fig 1), fordi moren ikke ville få sin nattesøvn forstyrret av det sterke lyset fra en lysseng. Utviklingen av holdningene til fødekvinner 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 sentrert på mor-barn-dyaden.

Mills & 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 svært 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 vært materialets heterogenitet. For det første er verken indikasjoner eller prosedyre for fototerapi ved neonatal icterus standardisert. Det er derfor ikke overraskende at studier viser stor spredning i forhold til praksis (4, 5). Gitt at spredningen i behandlingsindikasjon 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 engang 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 kjerneicterus (eller nevrotoksitet). Kjerneicterus er (og bør være) så sjeldent at en studie som målte dette som effekt ikke ville være mulig. Det finnes heller ingen andre allment aksepterte mål på bilirubinindusert nevrotoksitet. Måling av endringer i serum-bilirubin har klare svakheter som surrogatresultat, men det finnes dessverre ingen andre parametere som er vist å være bedre. Etter at fototerapi som behandlingsform ble gjennomført i den industrialiserte verden, forsvant imidlertid kjerneicterus praktisk talt. Man kan derfor argumentere for at verdien av fototerapi slik sett er dokumentert, og at det er akseptabelt å bruke serum-bilirubinverdier som surrogatmål ved sammenlikning 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 sammenliknbare. Ideelt bør sammenlikning 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 tilforlataelig ut.

Første del av annen konklusjon i Cochrane-analysen er således i samsvar med hva man trolig ville ha stilt som hypotese ut fra fysikkens lover. Den neste setningen i annen konklusjon 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 bilirubinpool være tilgjengelig for isomerisering. Om dette blir like godt som konvensjonell fototerapi, vil bl.a. 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 to BiliBlanket er ekvivalent med konvensjonell fototerapi.

Når det gjelder den første konklusjonen, 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 sammenlikning med det beste av eksisterende behandling. Med en slik sammenlikning ville de fiberoptiske apparatene ha falt igjennom.

Tredje konklusjon er trolig holdbar (ennskjønt 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 dermed økes tilsvarende produktet av spektral irradians og størrelsen av området lysmatten bestråler. Behandlingseffekten vil øke tilsvarende økningen i spektral styrke. Fjerde og femte konklusjon 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 utskrivning, 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 intensivavdeling for nyfødte 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 icterus er ikke endelig besvart, og denne Cochrane-analysen gir heller ikke svaret. Det er klart at konvensjonell fototerapi med et optimalisert oppsett er mer effektivt 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 tilknytningsprosessen mellom mor og barn, så vel som andre psykologiske og fysiologiske funksjoner, krever fortsatt et vitenskapelig begrunnet svar. Ut fra dette bør det være klart at lysbehandling av nyfødte fremdeles trenger videre vitenskapelige studier. Det er også grunn til å tro at den praktiske gjennomføringen av lysbehandling kan optimaliseres mange steder (10).

Litteratur

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). I: *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 belyningsforhold ved lysbehandling av nyfødte med hyperbilirubinemi. SIS-rapport 1992: 2. Østerås: Statens institutt for strålevern, 1992.
6. Maisels MS. Neonatal hyperbilirubinemia. I: Klaus MH, Fanaroff AA. *Care of the high-risk neonate*. 5. utg. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001: 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.

○