

Richtlijn preventie, diagnostiek en behandeling van hyperbilirubinemie bij de pasgeborene, geboren na een zwangerschaps- duur van meer dan 35 weken

Initiatief:

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Met ondersteuning van:

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

In samenwerking met:

Artsen Jeugdgezondheidszorg Nederland

Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen

Landelijke Vereniging Kind en Ziekenhuis

Nederlands Huisartsen Genootschap

Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

Sting Beroepsvereniging voor de verzorging

Verloskundig Actieve Huisartsen in Nederland

Financiering:

Deze richtlijn is tot stand gekomen met financiële steun van de ZonMW in het kader van het programma 'Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling (EBRO).'

COLOFON

RICHTLIJN PREVENTIE, DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING VAN HYPERBILIRUBINEMIE BIJ DE PASGEBORENE, GEBOREN NA EEN ZWANGERSCHAPSDUUR VAN MEER DAN 35 WEKEN



© 2008 Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Postbus 20059

3502 LB UTRECHT

Telefoon: 030-2823306

www.nvk.pedinet.nl

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en emailadres: zie boven.

Het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, gevestigd in Utrecht, heeft tot doel individuele beroepsbeoefenaren, hun beroepsverenigingen en zorginstellingen te ondersteunen bij het verbeteren van de patiëntenzorg. Het CBO biedt via programma's en projecten ondersteuning en begeleiding bij systematisch en gestructureerd meten, verbeteren en borgen van kwaliteit van de patiëntenzorg.

De Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK), opgericht in 1892, is een vereniging van kinderartsen, artsen in opleiding tot kinderarts, en andere professionals werkzaam op het gebied van gezondheidszorg voor kinderen. De NVK heeft ongeveer 2000 leden. Vrijwel alle Nederlandse kinderartsen zijn lid.

INHOUDSOPGAVE

SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP	1
ALGEMENE INLEIDING.....	3
Aanleiding.....	3
Incidentie hyperbilirubinemie in Nederland	3
Doelstelling.....	5
Gebruikers richtlijn.....	5
Definities.....	5
Samenstelling van de werkgroep.....	6
Werkwijze van de werkgroep	6
Wetenschappelijke onderbouwing	6
Kostenimplicaties	8
Implementatie en indicatoren.....	8
Juridische betekenis van richtlijnen.....	8
Onafhankelijkheid van werkgroepleden	8
Herziening richtlijn.....	8
AANBEVELINGEN	9
Algemene aanbevelingen.....	9
Specifieke aanbevelingen	9
ONDERSTEUNEND BEWIJS	17
IMPLEMENTATIE EN INDICATOREN.....	21
Achtergrond.....	21
VOORSTELLEN VOOR WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK.....	27
BIJLAGEN	29
Overzicht van risicosituaties voor het ontwikkelen van hyperbilirubinemie (vooraf-kansen) van kennelijk gezonde zuigelingen	29
Interventiegrenzen voor fotherapie en wisseltransfusie naar TSB-waarde en leeftijd.....	30
Risicogroepen en risicofactoren.....	30
Samenvatting beleid tijdens fotherapie.....	31
Staken van fotherapie	31
Samenvatting beleid bij wisseltransfusie	31
Wisseltransfusiedrempels voor bilirubine/albumine (B:A) ratio naar risicogroep.....	31
Interventies bij hyperbilirubinemie.....	32
Diagnostiek bij hyperbilirubinemie.....	32
Stroomdiagrammen.....	33
PATIËNTENVERSIE VAN DE RICHTLIJN HYPERBILIRUBINEMIE ('GEEL-ZIEN' VAN DE BABY)..	36
SUPPLEMENTEN	39
Laboratoriumbepalingen van bilirubine	39
BEHANDELRICHTLIJN FOTOTHERAPIE	41
BEHANDELRICHTLIJN WISSELTRANSFUSIE.....	48
INTRAVENEUS IMMUNOGLOBULINE.....	53
TRANSCUTANE BILIRUBINEMETINGEN	54
APPENDICES	55
AGREE-beoordeling American Academy of Pediatrics (AAP) Clinical Practice Guideline Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or more weeks of gestation	55

Literatuurupdate	57
Beoordeling oorspronkelijke aanbevelingen	79
REFERENTIES	91
VERKLARENDE WOORDENLIJST EN LIJST VAN AFKORTINGEN	94

SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

- Mw. drs. E.S.A. van den Akker, gynaecoloog, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam
- Dr.ir. J.J.A. de Beer, voedingsepidemioloog, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht, secretaris
- Dr. P.H. Dijk, kinderarts-neonatoloog, UMCG, Groningen, voorzitter
- Prof.dr. W.P.F. Fetter, neonatoloog, VUMC, Amsterdam
- Drs. S. Flikweert, huisarts, Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht †
- Drs. P. Govaert, neonatoloog, Erasmus MC, Rotterdam
- Dr. A.G. Ketel, kinderarts, Spaarneziekenhuis, Hoofddorp
- Mw. B.M. Klaphake, verpleegkundige, Kraam & Co., Abcoude
- Drs. W. Koch, huisarts, Huisartsenpraktijk Heelkom Achterveld
- Mw. drs. C.H.E.M. Lodewikus, verloskundige, Verloskundigen Maatschap Vita, Breda
- Mw drs. N.J.J. Postma-Broshuis, consultatiebureauarts
- Prof.dr. H.J. Verkade, kinderarts-gastroenteroloog, UMCG, Groningen
- Drs. T.W. de Vries, kinderarts, Medisch Centrum, Leeuwarden
- Mw. drs. P.M. Offerhaus, hoofd richtlijnontwikkeling, KNOV, Bilthoven
- Mw. drs. C.J.G.M. Rosenbrand, arts, Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO, Utrecht, senior adviseur
- Prof.dr.ir. H.L. Vader, klinisch-chemicus, Máxima Medisch Centrum, Veldhoven

ALGEMENE INLEIDING

Aanleiding

Het tijdig herkennen en erkennen van ernstige hyperbilirubinemie is een knelpunt in zowel de klinische als de thuissituatie: vrijwel alle pasgeborenen maken in meer of mindere mate een periode van icterus neonatorum door. Een relatief klein percentage (2-5%) ontwikkelt echter een mate van hyperbilirubinemie, die niet meer als veilig of ongevaarlijk kan worden beschouwd en aldus interventie (fototherapie of wisseltherapie) vereist. Het herkennen van deze groep is lastig. Gebleken is dat de mate van geel zien op zich een slechte voorspeller is voor de mate van hyperbilirubinemie. Indien andere kenmerken optreden zoals bijvoorbeeld sufheid, slecht drinken of meer ernstige tekenen van bilirubine encefalopathie (waaronder kernicterus) is mogelijk al neurologische schade ontstaan.

De interventiegrenzen zijn een ander knelpunt: in 1994 werd door de American Academy of Pediatrics (AAP) interventiegrenzen voor hyperbilirubinemie opgesteld, die hoger waren dan de voordien geldende grenzen. Echter, sindsdien is het optreden van kernicterus en bilirubine encefalopathie toegenomen. Gedacht wordt dat dit veroorzaakt wordt door de hogere interventiegrenzen en door een verandering in attitude dat hyperbilirubinemie geen kwaad kan. In de onlangs gepubliceerde richtlijn van de AAP zijn de interventiegrenzen dan ook verlaagd. Het besef dat hyperbilirubinemie wel degelijk kwaad kan, moet opnieuw tot de zorgverleners doordringen. Herkenning van risicogroepen en aangepaste interventiegrenzen zijn wenselijk.

Icterus prolongatus is een knelpunt: Het langduriger geel zien van met name de borstgevoede zuigeling is veelvoorkomend en veelal niet pathologisch. Echter, bij een klein percentage wordt het langduriger geel zien veroorzaakt door obstructieve hepatobiliaire aandoeningen (zoals bijvoorbeeld galgangatresie). Vroegtijdige behandeling van deze aandoeningen verbetert de prognose van de kinderen die aan deze aandoeningen lijden. Echter, wegens de verwarring met de icterus prolongatus bij borstvoeding, wordt de obstructieve hepatobiliaire aandoening vaak later gediagnosticeerd en wordt de prognose negatief beïnvloed. Aanbevelingen voor vroege opsporing en differentiatie van borstvoeding geassocieerde icterus prolongatus zijn wenselijk.

Incidentie hyperbilirubinemie in Nederland

De precieze incidentie van hyperbilirubinemie in Nederland is niet bekend. Door informatie uit verschillende registratiesystemen te combineren kan hiervan niettemin een schatting worden gemaakt.

Perinatale Registratie Nederland

De Landelijke Neonatologie Registratie (LNR: waaraan de 10 neonatologie intensive care units en 61 van de ongeveer 100 kinderartsenpraktijken in Nederland deelnemen) en de Landelijke Verloskundige Registratie 1e lijn (LVR1: waaraan meer dan 95% van de verloskundige praktijken deelnemen), bevatten gegevens over hyperbilirubinemie. De Landelijke Verloskundige Registratie 2e lijn (LVR2) bevat informatie over moeders die zijn doorverwezen uit de 1e lijn en over moeders die direct de 2e lijn instromen. De LVR2 bevat geen gege-

vens over hyperbilirubinemie. De laatste groep omvat ongeveer 40.000 kinderen (is ongeveer 20% van het totaal). De registratiesystemen zijn samengegaan in de Perinatale Registratie Nederland.

In de LNR werden over de periode 2000 tot en met 2004 bij respectievelijk 1.425, 1.295, 1.483, 1.619 en 1.705 voldragen pasgeborenen (met een zwangerschapsduur van groter of gelijk aan 35 weken) een indirecte hyperbilirubinemie in de eerste levensmaand geregistreerd, op een totaal aantal van respectievelijk 25.153, 23.245, 25.025, 27.820 en 26.488 geregistreerde voldragen pasgeborenen. Dit levert een jaarlijkse incidentie op van circa 6 procent.

In dezelfde periode werden respectievelijk 52, 56, 56, 62, 74 wisseltransfusies bij voldragen pasgeborenen geregistreerd, hetgeen overeenkomt met een jaarlijkse incidentie van 0.2 – 0.3 % (ten opzichte van het aantal registraties in de LNR).

In LVR1 werden over de periode 2000 tot en met 2004 respectievelijk bij 372, 312, 244, 192 en 160 voldragen pasgeborenen hyperbilirubinemie geregistreerd. Respectievelijk 309, 255, 194, 129, 108 van deze kinderen zijn niet in de LNR geregistreerd. De LVR registreerde over deze periode in totaal 120.000 tot 130.000 voldragen pasgeborenen (bron: Perinatale Registratie Nederland).

Een ruwe schatting is dat van de ongeveer 150.000 geregistreerde voldragen pasgeborenen per jaar er ongeveer 1600 – 1800 een hyperbilirubinemie doormaken, hetgeen overeenkomt met een jaarlijkse incidentie van ruim 1%. Bij minimaal 50 – 74 voldragen pasgeborenen wordt een wisseltransfusie verricht bij een ernstige hyperbilirubinemie, hetgeen overeenkomt met een incidentie van 0.03 – 0.05 %.

Sanquin

Uit de registratiegegevens van Sanquin blijkt dat in het jaar 2006 307 eenheden samengestelde volbloedmengsels zijn uitgegeven voor van het verrichten van een wisseltransfusie. Er kan geen onderscheid gemaakt worden in uitgaven ten bate van voldragen pasgeborenen of prematuur geboren pasgeborenen. Voor een wisseltransfusie zijn 2 tot 3 eenheden (van 300 ml) nodig, zodat er 100 – 150 wisseltransfusies zijn opgestart. Of de wisseltransfusies daadwerkelijk zijn verricht is niet bekend (bron: Stichting Sanquin Bloedvoorziening: Dr. A.J. Verhoeven).

NSCK hyperbilirubinemie registratie

Door het Nederlands Signalerings Centrum Kindergeneeskunde werd over de periode juli 2005 tot december 2006 aan alle kinderartsen in Nederland gevraagd alle kinderen met een ernstige hyperbilirubinemie te melden (bilirubine > 500 $\mu\text{mol/l}$, wisseltransfusie, of hyperbilirubinemie met tekenen van bilirubine encefalopathie). In anderhalf jaar werden er 80 gevallen gemeld. Grofweg zijn dit ruim 50 kinderen per jaar met een ernstige hyperbilirubinemie (bron: NSCK: Dr. M.J.N.L Benders en Drs. S. Lavrijsen).

Laboratoria Samenwerkende Topklinische opleidingsZiekenhuizen (STZ)

Uit de registratie van de laboratoria van de STZ in Nederland werden gegevens verkregen over hyperbilirubinemie. Gevraagd werd over de periode 2005 – 2006 het aantal pasgebore-

nen met een bilirubinegehalte van > 420 µmol/l. In 10 van de 20 betrokken ziekenhuizen (met in totaal bijna 6.000 bedden, hetgeen ongeveer 13% van het totaal aantal ziekenhuis bedden betreft) werden 82 kinderen met een bilirubinegehalte van > 420 µmol/l en 11 kinderen met een bilirubinegehalte van > 510 µmol/l gevonden (bron: Laboratoria STZ, persoonlijke communicatie Prof.dr.ir. H.L. Vader).

Een zeer ruwe correctie op basis van het aantal ziekenhuisbedden levert een globale schatting op dat per jaar ongeveer 300 kinderen een bilirubinegehalte van > 420 µmol/l en ruim 40 kinderen per jaar een bilirubinegehalte van > 510 µmol/l doormaken.

Samenvatting

De precieze incidentie van hyperbilirubinemie bij de voldragen pasgeborene in Nederland is niet bekend. Een ruwe schatting uit de beschikbare bronnen levert op dat jaarlijks van de ongeveer 180.000 voldragen pasgeborenen minimaal 1500-2000 kinderen een klinisch relevante hyperbilirubinemie doormaakt (jaarlijkse incidentie: ongeveer 1%) en 100-200 kinderen een ernstige hyperbilirubinemie doormaken en bij 50-100 kinderen een wisseltransfusie wordt verricht. (incidentie 0.03 – 0.05%).

Doelstelling

- Tijdig herkennen en erkennen van ernstige hyperbilirubinemie.
- Eerder herkennen en diagnosticeren van kinderen met een obstructieve hepatobiliaire aandoening.
- Het opstellen van duidelijke interventiegrenzen voor het starten van fotherapie of wisseltransfusie.
- De richtlijn geeft aanbevelingen voor preventie, diagnose en behandeling van hyperbilirubinemie bij pasgeborenen geboren na een zwangerschapsduur van minimaal 35 weken, met als doel het voorkómen van ernstige hyperbilirubinemie en de gevolgen ervan, zoals kernicterus en bilirubine encefalopathie.
- Het algemene doel van deze richtlijn is het bevorderen van een aanpak die het optreden van ernstige neonatale hyperbilirubinemie en bilirubine encefalopathie reduceert, en tegelijkertijd het risico op onbedoelde neveneffecten beperkt, zoals angst bij (aanstaande) ouders, geven van minder borstvoeding, of onnodige diagnostiek en behandeling van de algemene zuigelingenpopulatie.

Gebruikers richtlijn

De richtlijn is primair ontwikkeld voor zorgverleners in de eerste en tweede lijn zoals (verloskundig actieve) huisartsen, verloskundigen, kraamverzorgenden, consultatiebureau-artsen, gynaecologen en kinderartsen.

Definities

Hyperbilirubinemie

Hyperbilirubinemie is een aandoening die wordt gekenmerkt door een toename van bilirubine in het bloed, die kan resulteren in icterus. Bilirubine, een afbraakproduct van haem, wordt gewoonlijk uitgescheiden in de gal en faeces of verder gemetaboliseerd voor uitscheiding in de urine plaatsvindt.

Acute bilirubine encefalopathie

De vroege fase van *acute bilirubine encefalopathie* kenmerkt zich door lethargie, sufheid, hypotonie en slecht drinken. De intermediaire fase is gekarakteriseerd door geïrriteerdheid en hypertonie. Hypertonie bestaat uit overstrekken van de nek (retrocollis) en van de romp (opisthotonus). Er kan koorts ontstaan en een hoogfrequent huilgeluid. De hypertonie en geïrriteerdheid kan worden afgewisseld met juist hypotonie en sufheid. In de gevorderde fase van acute bilirubine encefalopathie is de neurologische schade zeer waarschijnlijk irreversibel geworden. Typische kenmerken zijn opisthotonus en retrocollis, hooghullen, niet drinken, apneu, koorts, coma met soms convulsies. Deze fase kent een hoge mortaliteit.

Kernicterus

Bij kinderen die een ernstige acute bilirubine encefalopathie hebben doorgemaakt en overleven, kan kernicterus – de chronische fase van bilirubine encefalopathie – ontstaan. De klassieke klinische kenmerken zijn athetotische cerebrale parese, gehoorstoornissen, verticale blikparese, tandverkleuringen, en minder frequent verstandelijke en/of andere beperkingen. Bij pathologisch onderzoek van de hersenen zijn de diepgelegen kernen geel verkleurd.

Samenstelling van de werkgroep

Om de uitgangsvragen te beantwoorden is in juli 2006 een multidisciplinaire werkgroep samengesteld. In deze werkgroep participeerden verloskundigen, een kraamverzorgende, kinderartsen, huisartsen, een consultatiebureauarts, een gynaecoloog en een klinisch chemicus. Er werden contacten gelegd met de vereniging Kind en Ziekenhuis en met onderzoekers gelieerd aan het Nederlands Signaleringscentrum Kindergeneeskunde.

Bij het samenstellen van de werkgroep is rekening gehouden met de geografische spreiding van de werkgroepleden en achtergrond. De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging.

Werkwijze van de werkgroep

De werkgroep werkte gedurende anderhalf jaar aan de totstandkoming van de richtlijn. Er werd in twee subgroepen gewerkt, ruwweg de eerste en tweede lijn vertegenwoordigend.

Op initiatief van de *Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde* zijn als uitgangspunt genomen voor de totstandkoming van de onderhavige richtlijn: de richtlijn 'Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation' van de *American Academy of Pediatrics* gepubliceerd in PEDIATRICS Vol. 114 No. 1 July 2004, en het hierbij horende Evidence Report/Technology Assessment Number 65 'Management of Neonatal Hyperbilirubinemia' vervaardigd door de *Agency for Healthcare Research and Quality*.

De uiteindelijke tekst is d.d. 14 november 2007 aangeboden aan de participerende verenigingen ter becommentariëring. Op basis van de commentaren is de definitieve richtlijn opgesteld.

Wetenschappelijke onderbouwing

De hiervoor genoemde AAP-richtlijn is beoordeeld met het AGREE-instrument; deze beoordeling wordt elders uitgebreid toegelicht. Uit deze beoordeling komt duidelijk naar voren dat de richtlijn van de AAP slechts gedeeltelijk een *evidence-based* richtlijn is: voor een belangrijk deel van de aanbevelingen is namelijk geen systematisch literatuuronderzoek verricht.

Alleen voor de aanbevelingen die verband houden met de volgende vragen uit de AAP-richtlijn is systematisch literatuuronderzoek gedaan:

1. What is the relationship between peak bilirubin levels and/or duration of hyperbilirubinemia and neurodevelopmental outcome? Deze uitgangsvraag houdt verband met de aanbevelingen 4.1, 4.1.4, 7.1.2, 7.1.6.
2. What is the evidence for effect modification of the results in the first question, by gestational age, hemolysis, serum albumin, and other factors? Deze uitgangsvraag houdt verband met de aanbevelingen 4.1, 7.1.2, 7.1.5.
3. What are the quantitative estimates of efficacy of treatment at (1) reducing peak bilirubin levels (e.g., number needed to treat at 340 $\mu\text{mol/l}$ (omrekenfactor: 1 mg/dl correspondeert met 17.1 $\mu\text{mol/l}$) to keep TSB from rising); (2) reducing the duration of hyperbilirubinemia (e.g., average number of hours by which time TSB greater than 20 may be shortened by treatment); and (3) improving neurodevelopmental outcomes? Deze uitgangsvraag houdt verband met de aanbevelingen 7.1, 7.1.1, 7.1.2, 7.1.3 en 7.1.4.
4. What is the accuracy of various strategies for predicting hyperbilirubinemia, including hour-specific bilirubin percentiles? Deze uitgangsvraag houdt verband met de aanbevelingen 3.0, 3.1, 3.2.
5. What is the accuracy of transcutaneous bilirubin measurements? Deze uitgangsvraag houdt verband met de aanbevelingen 2.2.1, 3.0, 3.1 en 6.1.4.

Voor bovengenoemde vragen is ten behoeve van deze richtlijn een literatuurupdate verricht. Daartoe zochten voorzitter en CBO-adviseurs literatuur en beoordeelden de kwaliteit hiervan met behulp van literatuurbeoordelingsformulieren. De werkgroep heeft ook een nieuwe uitgangsvraag opgesteld, namelijk: kunnen bij gezonde a terme pasgeborenen zonlicht, 'speciale voeding' of 'snel afnavelen' een ziekenhuisopname voor fotherapie helpen voorkomen?

Tijdens drie vergaderingen becommentarieerde de gehele werkgroep de literatuurbeoordeling, die terug kan worden gevonden in de appendix. Details over de zoekstrategie kunnen worden opgevraagd bij het secretariaat van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO.

In de AAP-richtlijn wordt voor iedere aanbeveling aangegeven op welke niveau van bewijs (uit de literatuur verkregen) deze is gebaseerd. Daartoe is in de AAP-richtlijn de onderstaande indeling gebruikt; deze indeling verschilt op een aantal punten van de door het CBO gehanteerde indeling:

- A. Well-designed, randomized, controlled trials or diagnostic studies on relevant populations
- B. Randomized, controlled trials or diagnostic studies with minor limitations; overwhelming, consistent evidence from observational studies
- C. Observational studies (case-control and cohort design)
- D. Expert opinion, case reports, reasoning from first principles

In de onderhavige richtlijn wordt bij iedere aanbeveling het niveau van bewijs aangegeven, zoals in de AAP-richtlijn vermeld, tenzij de met de literatuurupdate verkregen evidentie een ander niveau van bewijs aannemelijk maakte. De in de AAP-richtlijn gebruikte classificatie

van bewijs is niet geconverteerd naar de door het CBO gebruikte indeling. De reden is dat de bewijskracht van de individuele studies voor de meeste AAP-aanbevelingen niet wordt weergegeven in de AAP-richtlijn, waardoor conversie niet mogelijk is.

De subgroepen zijn voor alle aanbevelingen in de AAP-richtlijn nagegaan of specifieke Nederlandse omstandigheden, zoals bijvoorbeeld de organisatie van zorg of beschikbare voorzieningen, dan wel nieuwe evidentie uit de literatuur adaptatie van de oorspronkelijke aanbevelingen noodzakelijk maakte. In de appendix wordt hiervan verslag gedaan in de vorm van een tabellarisch overzicht.

Kostenimplicaties

Er is geen kosteneffectiviteitanalyse of budgetimpactanalyse uitgevoerd.

Implementatie en indicatoren

Zie hoofdstuk Implementatie en indicatoren.

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar bevatten expliciete, zo veel mogelijk op evidence gebaseerde aanbevelingen en inzichten waaraan zorgverleners zouden moeten voldoen om kwalitatief optimale zorg te verlenen. Aangezien deze aanbevelingen hoofdzakelijk gericht zijn op de 'gemiddelde patiënt', kunnen zorgverleners op basis van individuele patiëntkenmerken zonodig afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de individuele patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk. Een richtlijn kan worden gezien als een papieren weergave van een best practice. Als van de richtlijn wordt afgeweken, is het raadzaam dit gedocumenteerd en beargumenteerd te doen.

De in deze richtlijn opgenomen supplementen hebben een ander karakter dan de aanbevelingen, dat wil zeggen ze zijn adviserend van aard, dit in tegenstelling tot de aanbevelingen waaraan zorgverleners zouden moeten voldoen om kwalitatief optimale zorg te verlenen.

Onafhankelijkheid van werkgroepleden

Een map met verklaringen van werkgroepleden over mogelijke financiële belangenverstremming ligt ter inzage bij het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO te Utrecht. Er zijn geen bijzondere vormen van belangenverstremming gemeld.

Herziening richtlijn

Uiterlijk in 2012 wordt bepaald of deze richtlijn nog actueel is. De verantwoordelijkheid hiervoor ligt primair bij de initiatiefnemer voor deze richtlijn, namelijk de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde. Uiteraard kunnen de (leden van) wetenschappelijke en beroepsverenigingen die deelnamen aan de ontwikkeling van deze richtlijn en ook andere zorgverleners aan de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde kenbaar maken dat de richtlijn niet (meer) adequaat of actueel is.

AANBEVELINGEN

Algemene aanbevelingen

De werkgroep hyperbilirubinemie heeft de volgende algemene aanbevelingen geformuleerd. Deze algemene aanbevelingen geven de hoofdlijnen van de hiernavolgende specifieke aanbevelingen weer. De werkgroep heeft er vertrouwen in dat het volgen van deze aanbevelingen bijdraagt aan een betere kwaliteit van zorg.

Tien algemene aanbevelingen zijn gebaseerd op de desbetreffende richtlijn van de *American Academy of Pediatrics* (AAP); zij zijn overgenomen of aangepast. In de appendix 'Beoordeling oorspronkelijke aanbevelingen' is weergegeven of en zo ja waarom een algemene aanbeveling is aangepast. De elfde algemene aanbeveling heeft de werkgroep opgesteld. Deze aanbeveling is niet gebaseerd op wetenschappelijke literatuur maar is naar het oordeel van de werkgroep een zogeheten 'good practice point'.

1. Bevorder en ondersteun het geven van borstvoeding; zorg bij icterische zuigelingen voor voldoende voeding.
2. Stel zorgprotocollen vast voor het signaleren en evalueren van hyperbilirubinemie.
3. Verwijs alle pasgeborenen die binnen 24 uur na de geboorte zichtbaar icterisch worden direct door naar de kinderarts.
4. Onderken dat het inschatten van de mate van icterus met het oog kan leiden tot fouten, vooral bij kinderen met een donkere huid.
5. Interpreteer de uitslagen van bilirubinebepalingen op basis van leeftijdsspecifieke referentie-intervallen, waarbij de leeftijd wordt gegeven in uren.
6. Onderken dat kinderen die geboren worden na een zwangerschapsduur van minder dan 38 weken, in het bijzonder de kinderen die borstvoeding krijgen, een hoger risico hebben om hyperbilirubinemie te ontwikkelen en dus nauwkeuriger geobserveerd en vervolgd dienen te worden.
7. Bepaal bij alle pasgeborenen het risico op ernstige hyperbilirubinemie met behulp van een risicotabel.
8. Voorzie ouders van schriftelijke en zo nodig van mondelinge informatie over icterus bij pasgeborenen.
9. Waarborg bij iedere pasgeborene adequate controles op icterus.
10. Behandel pasgeborenen, indien geïndiceerd, met fototherapie en/of wisseltransfusie.
11. Waarborg bij de overdracht van de zorg van de pasgeborene een adequate overdracht van informatie over aanwezige risicofactoren voor hyperbilirubinemie.

Specifieke aanbevelingen

- 1.0 **Moeders die borstvoeding geven wordt geadviseerd gedurende de eerste dagen hun baby's ten minste 8 tot 12 keer per dag aan te leggen (*niveau van bewijs C*).** Onvoldoende voedselinname bij borstgevoede pasgeborenen vergroot de kans op hyperbilirubinemie. Frequent aanleggen heeft een positieve invloed op de melkproductie en is daarom van belang bij de preventie van neonatale hyperbilirubinemie. Deze aanbeveling sluit aan bij de uitgangspunten voor voedingsadvies aan zuigelingen van het Voedingscentrum (Voedingscentrum, 2007. Voeding van zuigelingen en peuters).

- 1.1 **Aan een icterische borstgevoede zuigeling bij wie aan voldoende inname wordt getwijfeld dient bijvoeding te worden gegeven in de vorm van afgekolfde moedermelk en indien dit niet beschikbaar is, met kunstvoeding (*niveau van bewijs B en C*).**

Dit is een aanvulling op de uitgangspunten voor voedingsadvisering bij borstvoeding. Borstvoeding is een risicofactor voor het ontstaan van icterus, onder andere door onvoldoende inname in de eerste dagen. Daarom dient men bij borstgevoede kinderen die icterus ontwikkelen extra alert te zijn op voldoende voedingsinname. Bijvoeden met water of glucosewater wordt afgeraden.

- 2.0 **Pasgeborenen dienen gedurende de eerste week systematisch te worden gevolgd om het risico op ernstige hyperbilirubinemie tijdig te onderkennen.**

- 2.1 **Tijdens de zwangerschap dient bij alle vrouwen bloedonderzoek plaats te vinden naar bloedgroep (ABO, rhesus) en de aanwezigheid van irregulaire antistoffen (*niveau van bewijs B*).**

- 2.2 **Deze aanbeveling sluit aan bij de uitgangspunten van het programma Prenatale Screening van het RIVM (RIVM, 2006).**

- 2.1.1 **Als bloedgroep, antistoffen en rhesus van de moeder bij de bevalling niet bekend zijn dient dit onderzoek alsnog te gebeuren. Als deze gegevens niet bekend zijn bij de geboorte van het kind dient uit het navelstrengbloed bloedgroep, rhesus en DAGT te worden bepaald (*niveau van bewijs B*).**

- 2.2 **Zorgverleners moeten waarborgen dat pasgeborenen systematisch beoordeeld worden op de ontwikkeling van icterus. Kraamafdelingen en kraamzorginstellingen moeten protocollen hebben voor het beoordelen van de mate van icterus. De mate van icterus moet minimaal één keer per dag, tenminste gedurende 4 dagen en daarna op indicatie, worden bepaald (*niveau van bewijs D*).**

Om vast te stellen of er al dan niet sprake is van icterus, dient onderzoek van de pasgeborene plaats te vinden in een goed verlichte kamer, bij voorkeur bij daglicht. Icterus bij pasgeborenen is aanvankelijk alleen zichtbaar op het gelaat, bij verdere toename van het TSB ook op de romp en uiteindelijk ook op de extremiteiten. Icterus kan zichtbaar worden gemaakt door over de huid te strijken waarbij de kleur van het onderliggend weefsel beter zichtbaar wordt.

Voor een goede samenwerking in de keten is het belangrijk dat bovengenoemde protocollen ontwikkeld worden in overleg met verloskundige zorgverleners of tenminste met lokale verloskundige zorgverleners worden afgestemd.

- 2.2.1 **Protocollen in ziekenhuizen dienen te beschrijven onder welke omstandigheden verpleegkundigen een bilirubinebepaling kunnen (laten) verrichten. De uitslag dient door een arts of verloskundige te worden geïnterpreteerd (*niveau van bewijs D*).**

- 3.0 **Alle pasgeborenen die binnen 24 uur na de geboorte zichtbaar icterisch worden dienen direct te worden doorverwezen naar de kinderarts. Deze dient in ieder geval een serumbilirubinebepaling te laten uitvoeren. Of en wanneer een bilirubinebepaling moet worden herhaald hangt af van de hoogte van de TSB, gerelateerd aan de leeftijd van de pasgeborene, de onderliggende pathologie en de wijze waarop de icterus zich ontwikkelt (*niveau van bewijs C*).**
- 3.1 **Visuele inschatting van de mate van hyperbilirubinemie is niet betrouwbaar en kan tot fouten leiden, met name in kunstlicht en vooral bij kinderen met een donkere huidskleur. Daarom dient bij twijfel over de mate van geelzucht of wanneer het kind geler lijkt in relatie tot de leeftijd (bij kinderen ouder dan 24 uur), een bilirubinebepaling te worden verricht. In het stroomschema en in bijlage 'diagnostiek bij hyperbilirubinemie' staan aanbevelingen voor bilirubinebepaling bij kinderen ouder dan 24 uur (*niveau van bewijs C en D*).**
- 4.1 **Bij elk kind met icterus waarvoor behandeling noodzakelijk is en/of waarbij de TSB snel stijgt, is diagnostiek naar de oorzaak aangewezen (*niveau van bewijs C*).**
Zie bijlage 'diagnostiek bij hyperbilirubinemie'.
- 4.1.1 **Bij kinderen met een geconjugeerde hyperbilirubinemie dient als onderdeel van het aanvullend onderzoek een urinesediment en urinekweek ingezet te worden (*niveau van bewijs C*).**
- 4.1.2 **Bij zieke pasgeborenen en pasgeborenen die op de leeftijd van 3 weken geel zien, moet de totale en de geconjugeerde bilirubineconcentratie worden bepaald, met het oog op identificatie van een vorm van neonatale cholestase. (*niveau van bewijs D*). Zie ook bijlage 'Laboratoriumbepalingen van bilirubine'.**
Neonatale icterus kan een uiting zijn van een neonatale cholestase. De etiologie van neonatale cholestase kan berusten op aanlegstoornissen, infecties, genetische afwijkingen, endocrinopathieën, immunologische stoornissen en metabole ziekten. Een bekende complicatie van neonatale cholestase is vitamine K deficiëntiebloedingen, inclusief hersenbloedingen. De prognose van een aantal ziekten die zich uiten als neonatale cholestase is sterk afhankelijk van het moment waarop behandeling wordt gestart. De diagnose neonatale cholestase kan worden gesteld op basis van een concentratie geconjugeerd bilirubine hoger dan 10 µmol/l bij de Ektachem/Vitros analyse of een 'direct' bilirubine van meer dan 20% bij andere analysemethoden.
- 4.1.3 **Als de geconjugeerde bilirubineconcentratie verhoogd is, dient het kind te worden verwezen naar de kinderarts voor onderzoek naar de oorzaak (*niveau van bewijs C*).**
Bij detectie van neonatale cholestase is de eerste prioriteit met het oog op optimalisatie van de prognose het voorkomen van tijdverlies in de diagnostiek. Het inzetten en afronden van de (differentiaal) diagnostiek moet redelijkerwijs kunnen garanderen dat zuigelingen met galgangatresie binnen 14 dagen na de eerste presentatie bij een kinderarts een hepatoporto-enterostomie volgens Kasai ondergaan. Op grond hiervan

meent de werkgroep dat elke verhoogde concentratie geconjugeerd bilirubine leidt tot overleg met een (universitair) centrum om een snelle logistiek van diagnostiek en eventueel noodzakelijke therapie nauwkeurig af te stemmen.

4.1.4 Overweeg bij icterische kinderen bij wie in de familie G6PD of sferocytose voorkomt, of bij icterische kinderen die afkomstig zijn uit de regio's waar G6PD frequent voorkomt het bepalen van G6PD activiteit of het spectrine gehalte van de erythrocyten, vooral als er sprake is van een matige reactie op fotherapie (*niveau van bewijs C*).

G6PD is een enzymstoornis die icterus kan veroorzaken en komt vooral voor bij individuen uit Afrika, het Midden-Oosten en Zuid-Amerika (Bunn et al, 2005), en droeg in 30% van de gevallen met kernicterus bij aan het ontstaan hiervan (Johnson et al, 2002). Sferocytose is een afwijking aan het membraan van de erythrocyt, komt vooral voor bij personen, afkomstig uit Noord-Europa (Bunn et al, 2005). Sferocytose kan eveneens kernicterus veroorzaken. (Ebbesen, 2000).

5.1 Bij ieder kind dient direct na de geboorte beoordeeld te worden of er sprake is van een verhoogd risico op het ontwikkelen van hyperbilirubinemie. Geef bij overdracht van zorg de informatie over aanwezige risicofactoren, bij voorkeur schriftelijk, aan de volgende zorgverleners door. Dit is vooral van belang als deze overdracht in de eerste 96 uur plaatsvindt (*niveau van bewijs C*). Zie ook bijlage 'Overzicht van risicosituaties voor het ontwikkelen van ernstige hyperbilirubinemie van kennelijk gezonde zuigelingen'.

6.1.1 De samenwerking tussen alle zorgverleners rondom de pasgeborene en de overdracht van gegevens dienen erop gericht te zijn dat hyperbilirubinemie adequaat wordt gesignaleerd. De tabel met risicofactoren en de figuur met referentie-intervallen (bilirubinecurven) dienen daarbij als uitgangspunt voor consultatie van de kinderarts in de eerste levensweek. Een aanwezige icterus aan het einde van de kraambdperiode dient gemeld te worden in de overdracht naar de huisarts en JGZ, zodat goede follow-up in de eerste drie levensweken gewaarborgd is (*niveau van bewijs C*).

6.1.2 In de thuissituatie controleert een kraamverzorgende iedere pasgeborene op icterus. Bij (toename van) icterus of andere alarmsignalen waarschuwt zij de verloskundig hulpverlener.

De verloskundig hulpverlener zorgt ervoor dat ze tenminste twee keer in de eerste 4 levensdagen aanwezig is om de mate van icterus en de klinische toestand van de pasgeborene te kunnen beoordelen, en laat zich daarbij leiden door de aanwezigheid van risicofactoren, de klinische toestand van het kind en signalen van de kraamverzorgende (*niveau van bewijs C*).

- 6.1.3 Als er geen adequate follow-up is gegarandeerd, terwijl er wel risicofactoren aanwezig zijn voor het ontwikkelen van ernstige hyperbilirubinemie, kan het nodig zijn om ontslag uit het ziekenhuis uit te stellen tot er wel adequate follow-up is of tot de periode dat het grootste risico voorbij is (96 uur) (*niveau van bewijs D*).
- 6.1.4 De klinische beoordeling van een icterisch kind omvat tenminste het gewicht, de procentuele verandering t.o.v. het geboortegewicht, adequate voedselinname, mictie en defaecatie. Een klinisch oordeel moet gevormd worden over de noodzaak tot bilirubinemeting. Als er enige twijfel is over de mate van icterus moet een bilirubinemeting verricht worden (*niveau van bewijs C*).
- 7.1 Aanbevelingen voor de behandeling van hyperbilirubinemie zijn weergegeven in de bijlagen ‘Interventiegrenzen voor foterapie en wisseltransfusie naar TSB-waarde en leeftijd’ en ‘Interventies bij hyperbilirubinemie’. Als ondanks intensieve foterapie het TSB niet daalt of zelfs stijgt dan is hemolyse zeer waarschijnlijk. De aanbevelingen m.b.t. het staken van foterapie zijn weergegeven in de bijlage ‘staken van foterapie’ (*niveau van bewijs B*)
- 7.1.1 Bij het gebruik van de aanbevelingen voor foterapie en wisseltransfusie (zie bijlagen ‘Interventiegrenzen voor foterapie en wisseltransfusie naar TSB-waarde en leeftijd’ en ‘samenvatting beleid foterapie’) dient het totaal serum-bilirubine gebruikt te worden en de geconjugeerde fractie er niet van afgetrokken te worden (*niveau van bewijs D*).
- 7.1.2 Kinderen met een hyperbilirubinemie rond de wisseltransfusiegrens lopen een hoog risico op bilirubineschade en dienen dus zo snel mogelijk te worden doorverwezen naar en opgenomen op een kinderafdeling, om zonder vertraging intensieve foterapie te ontvangen (*niveau van bewijs C*).
- 7.1.3 Wisseltransfusies dienen te worden verricht door kinderartsen die goed op de hoogte zijn van de procedures en de expertise en werkomgeving hebben om deze lege artis uit te voeren. Potentiële complicaties inclusief resuscitatie moeten adequaat opgevangen kunnen worden. Wisseltransfusies dienen uitgevoerd te worden onder cardiorespiratoire monitorbewaking (*niveau van bewijs C*).
Zie bijlage ‘samenvatting beleid wisseltransfusie’.
- 7.1.4 Indien het totaal serum-bilirubine (ondanks intensieve foterapie) blijft stijgen bij een kind met bloedgroepantagonisme en de wisselgrens op 35-50 μmol nadert, wordt aangeraden intraveneus gammaglobuline (0,5 -1,0 g /kg in 2 uur) te geven. Zo nodig kan deze dosis 12 uur later herhaald worden (*niveau van bewijs B*).
- Intraveneus gammaglobuline voor de behandeling van hyperbilirubinemie veroorzaakt door bloedgroepantagonisme (zowel rhesus, AB0, als andere bloedgroepantigenen) reduceert de noodzaak tot wisseltransfusie. Indien er sprake is van een bloedgroepan-

tagonisme met een snelle stijging van serumbilirubine kan intraveneus gammaglobuline ook in een eerder stadium toegediend worden. Het mechanisme berust waarschijnlijk op competitie tussen antistoffen op erythrocyten en exogene immunoglobulinen. Bij pasgeborenen zijn bijwerkingen van intraveneus gammaglobuline zeldzaam (zie bijlage intraveneus immunoglobuline).

- 7.1.5 Het is te overwegen om bij hyperbilirubinemie het serum albumine te bepalen. Een waarde van lager dan 30 g/l is een risicofactor voor bilirubinetoxiciteit, zodat bij een lagere TSB waarde fotherapie wordt gestart en een wisseltransfusie wordt overwogen (niveau van bewijs C).**

Ongeconjugerd bilirubine is in het bloed grotendeels aan albumine gebonden. Het niet aan albumine gebonden ongeconjugeerde bilirubine is potentieel neurotoxisch. Bij een laag serum albumine is het risico op schade door bilirubine groter. Er zijn echter geen klinische studies die aantonen dat door het betrekken van het serum albumine in de behandeling van hyperbilirubinemie de langere termijn uitkomst verbetert.

- 7.1.6 Wanneer een wisseltransfusie wordt overwogen dient het serumalbumine te worden bepaald en, naast het TSB en risicofactoren, de bilirubine/albumine (B/A) ratio betrokken te worden in de overwegingen (zie bijlage 'Wisseltransfusiedrempels voor bilirubine: albumine ratio naar risicogroep'). Bij een ernstige hyperbilirubinemie en een serumalbumine van lager dan 20 g/l kan overwogen worden om, voorafgaande aan de wisseltransfusie, albumine: 1 g/kg in 1 uur i.v. te geven. (niveau van bewijs C)**

Toediening van albumine voorafgaande aan een wisseltransfusie vergroot de efficiëntie van de wisseltransfusie, doordat meer bilirubine uit de weefsels wordt gemobiliseerd en met het wisselbloed wordt verwijderd. Er zijn echter geen klinische studies die aantonen dat albumine-infusie de langere termijn uitkomst van kinderen met hyperbilirubinemie verbetert. De actieve fase van vaatlekkage geldt als relatieve contra-indicatie voor albumine toediening.

- 7.1.7 Het wordt aanbevolen om bij iedere icterische pasgeborene die tekenen vertoont van acute bilirubine encefalopathie (zoals hypertonie, overstrekken, retrocollis, opisthotonus en 'hooghullen') direct een wisseltransfusie te verrichten, zelfs als het TSB dalende is (niveau van bewijs D).**

- 7.2 Alle kinderafdelingen dienen de noodzakelijke voorzieningen en materialen te hebben voor het geven van intensieve fotherapie. Regionaal dienen afspraken te zijn gemaakt of een wisseltransfusie gedaan wordt in het lokale ziekenhuis dan wel in het neonatale centrum (niveau van bewijs D).**

Zie supplementen behandelrichtlijnen fotherapie en wisseltransfusie.

- 7.3 **Bij borstgevoede kinderen die fotherapie nodig hebben wordt aanbevolen de borstvoeding, indien mogelijk, te continueren. Het is ook mogelijk de borstvoeding tijdelijk te onderbreken en te vervangen door kunstvoeding. Dit kan de TSB verlagen en de efficiëntie van de fotherapie bevorderen. Borstgevoede kinderen met een hyperbilirubinemie die fotherapie ondergaan en onvoldoende voedingsinname hebben (gehad), meer dan 10% zijn afgevallen of tekenen van dehydratie vertonen dienen te worden bijgevoed met bij voorkeur afgekolde moedermelk of kunstvoeding. Voldoende voedings- en vochtinname dient gewaarborgd te worden (*niveau van bewijs C*).**

Borstvoeding bij à terme gezonde neonaten met niet-hemolytische hyperbilirubinemie die matig gewichtsverlies tonen (~6%) verlengt de duur van de fotherapie. Vult men de borstvoeding aan met bijvoeding, dan treedt dit fenomeen niet op (Tan, 1998). Dehydratie, onvoldoende calorische intake en slecht opgang komende meconium lozing werken een (ernstige) hyperbilirubinemie in de hand (Semmekrot et al, 2004; De Almeida et al, 2007). Het aanvullen van vochtverlies bij à terme neonaten met ernstige hyperbilirubinemie doet het aantal wisseltransfusies en de duur van de fotherapie dalen (Mehta et al, 2005). Vochtsuppletie in de vorm van orale voeding of orale voeding in combinatie met intraveneuze toediening laten een vergelijkbaar effect zien op de effectiviteit van fotherapie bij gezonde à terme neonaten met ernstige hyperbilirubinemie (Boo et al, 2002). Vochtsuppletie bij kinderen met hyperbilirubinemie en fotherapie dient bij voorkeur via de enterale route plaats te vinden en kan bestaan uit bij voorkeur moedermelk en/of kunstvoeding.

ONDERSTEUNEND BEWIJS

Met betrekking tot de adaptatie van de aanbevelingen uit de AAP-richtlijn is de volgende werkwijze gevolgd:

- Voor een aantal uitgangsvragen (zie hieronder) is een update van de literatuur verricht met het doel wetenschappelijk bewijs te vergaren dat eventueel aanpassing van de aanbeveling nodig zou maken.
- Vervolgens is van iedere aanbeveling nagegaan of deze in de Nederlandse context van de organisatie van zorg, met inbegrip van juridische en ethische aspecten, in het algemeen en het fenomeen van thuis- en poliklinische bevallingen in het bijzonder, toepasbaar is. In de appendix 'Beoordeling van oorspronkelijke aanbevelingen' is per aanbeveling welke overwegingen hebben geleid tot adaptatie van een aanbeveling.

De werkgroep heeft voor vijf uitgangsvragen – de enige vragen waarvoor ten behoeve van de AAP-richtlijn een systematisch literatuuronderzoek is verricht – een update van de literatuur uitgevoerd. Deze luiden als volgt:

1. What is the relationship between peak bilirubin levels and/or duration of hyperbilirubinemia and neurodevelopmental outcome?
2. What is the evidence for effect modification of the results of question 1 by gestational age, hemolysis, serum albumin and other factors?
3. What are the quantitative estimates of efficacy of treatment for a) reducing peak bilirubin levels (eg, number needed to treat [NNT] at 340 $\mu\text{mol/l}$ to keep TSB from rising); b) reducing the duration of hyperbilirubinemia (eg, average number of hours by which time TSB is higher than 340 $\mu\text{mol/l}$ may be shortened by treatment); and c) improving neurodevelopmental outcomes?
4. What is the efficacy of various strategies for predicting hyperbilirubinemia, including hour-specific bilirubin percentiles?
5. What is the accuracy of transcutaneous bilirubin (TcB) measurements?

Voor de zoekstrategie en een samenvatting van de literatuur in de vorm van evidence tabellen wordt de lezer verwezen naar appendix literatuurupdate.

De werkgroep heeft op grond van de update van de literatuur met betrekking tot bovenstaande vragen de volgende conclusies getrokken.

Uitgangsvragen 1 en 2

De aanvullende literatuurstudie op het AHRQ-rapport dat de grondslag is voor de AAP-richtlijn, resulteert niet in andere antwoorden op de gestelde vragen. Het dilemma blijft dat de prospectief vergelijkende cohortstudies (vergelijking kinderen met en zonder hyperbilirubinemie) veelal geen, kortdurend, of weinig effect laat zien van hoge piekbilirubinewaarden op de neurologische ontwikkeling, terwijl uit de retrospectieve kernicterus registraties en patiënt -controle studies die relatie wel aantoonbaar is. Kernicterus is weliswaar zeldzaam, maar kent een significante mortaliteit en morbiditeit. De gevallen van kernicterus traden veelal op bij piekbilirubinewaarden boven de 340 $\mu\text{mol/l}$. Daarentegen vinden m.n. Newman et al. (2006) geen nadelige gevolgen van piekbilirubinewaarden tot ruim 500 $\mu\text{mol/l}$ voor de neurologische ontwikkeling. Met betrekking tot de effectmodificatie (vraag 2) ondersteunt de

studie van Newman et al ((2006) de opvatting dat hemolyse een extra risicofactor vormt voor neurologische ontwikkelingsstoornissen als gevolg van hyperbilirubinemie.

De literatuurupdate heeft geen wetenschappelijk bewijs opgeleverd om kernaanbeveling 6, en de aanbevelingen 4.1, 4.1.4, 7.1.2, 7.1.5, 7.1.6 aan te passen.

Uitgangsvraag 3

De conclusies van het AHRQ rapport dat de grondslag is voor de AAP-richtlijn, kunnen gehandhaafd blijven dat foterapie effectief is voor de behandeling van neonatale hyperbilirubinemie. Foterapie kan voorkomen dat het TSB boven de 340 $\mu\text{mol/l}$ stijgt en kan daardoor wisseltransfusies voorkomen. Er is geen bewijs dat suggereert dat foterapie enig nadelig effect heeft op de neurologische ontwikkeling.

Deze aanvullende literatuurstudie toont dat er geen verschil is in de effectiviteit van de verschillende kleuren conventionele lampen, dat conventionele lampen meer effectief zijn dan fiberoptische lampen, maar de combinatie van de twee meer effectief is dan elk apart. Het draaien van de patiënt onder foterapie is niet meer effectief dan alleen rugligging. Extra vochttoediening onder foterapie is effectief in het reduceren van TSB, waarbij geen verschil wordt gevonden tussen enterale of intraveneuze toediening. Clofibrat lijkt mogelijk effectief, echter de veiligheid op de lange termijn is nog niet aangetoond. IVIG is effectief in het verlagen van TSB en voorkomen van WT ook bij hyperbilirubinemie op basis van ABO-antagonisme

De literatuurupdate heeft geen wetenschappelijk bewijs opgeleverd om kernaanbeveling 10, en de aanbevelingen 7.1, 7.1.1, 7.1.2, 7.1.3 en 7.1.4. aan te passen.

Uitgangsvraag 4

De aanvullende literatuurstudie op het AHRQ-rapport dat de grondslag is voor de AAP-richtlijn, resulteert niet in een andere conclusie dan die van het AHRQ-rapport, namelijk dat vroeg (voor ontslag) gemeten serumbilirubinewaarden en uurspecifiek percentielen in redelijke mate een klinisch relevante hyperbilirubinemie kunnen voorspellen. De voorspelling wordt beter naarmate het TSB later gemeten wordt. Een combinatie van vroege serumbilirubinewaarden en klinische risicofactoren (zoals gestatieduur, geboortegewicht, vacuüm extractie, hematomen, exclusief borstvoeding, Aziatisch origine) lijkt beter in staat een klinisch relevante hyperbilirubinemie te voorspellen dan elk apart.

De literatuurupdate heeft geen wetenschappelijk bewijs opgeleverd om kernaanbevelingen 3, 5, 7 en 9 en aanbevelingen 3.0, 3.1, 3.2 aan te passen.

Uitgangsvraag 5

Transcutane bilirubinemetingen hebben veelal een goede overeenkomst met serumbilirubinewaarden. Uit de in de literatuurupdate verzamelde studies blijkt dat TSB-waarden boven de 200 $\mu\text{mol/l}$ door de transcutane bilirubinometers grofweg met 17-60 $\mu\text{mol/l}$ worden onderschat. Een TSB waarde van circa 250 $\mu\text{mol/l}$ zou in de praktijk dus gelijkgesteld kunnen worden met een transcutane bilirubine waarde van 200 $\mu\text{mol/l}$. Daarbij wordt een sensitiviteit van tegen de 100% gehaald en een positieve voorspellende waarde van rond de 40%.

De conclusie van het AHRQ-rapport dat de grondslag is voor de AAP-richtlijn kan gehandhaafd blijven dat transcutane bilirubinemeters bruikbaar kunnen zijn als screeningsmethode om klinisch relevante hyperbilirubinemie te detecteren en daarbij het aantal serumbilirubinebepalingen te verminderen. De commissie heeft aanvullende adviezen ten aanzien van het gebruik van transcutane bilirubinemeters geformuleerd (zie supplement op pagina 54).

De literatuurupdate heeft geen wetenschappelijk bewijs opgeleverd om kernaanbeveling 3 en de aanbevelingen 2.2.1, 3.0, 3.1, 5.1.1, 6.1.4 aan te passen.

De werkgroep heeft overwogen om een aanbeveling te formuleren voor een nieuwe uitgangsvraag. Deze luidt als volgt: *Kunnen bij gezonde a terme pasgeborenen zonlicht, 'speciale voeding' of 'snel afnavelen' een ziekenhuisopname voor fotherapie helpen voorkomen?* De werkgroep stelt vast dat:

- Studies over het tijdstip van 'afnavelen' geen statistisch significant effect laten zien op bilirubinewaarde of frequentie van fotherapie.
- Er geen relevante studies zijn gevonden over het effect van zonlicht of over 'speciale voeding' (zie appendix literatuurupdate).

Om deze redenen heeft de werkgroep ervan afgezien een aanbeveling te formuleren.

IMPLEMENTATIE EN INDICATOREN

Uitgangsvragen

- *Hoe kan de implementatie van deze richtlijn bevorderd worden?*
- *Ontwikkeling indicatoren hyperbilirubinemie*

Hoe kan de implementatie van deze richtlijn bevorderd worden?

Achtergrond

De implementatie van multidisciplinaire richtlijnen is in Nederland vooralsnog niet intensief onderzocht. Onderzoek naar de implementatie van standaarden (voor huisartsen) is iets beter beschikbaar. Uit deze onderzoeken kunnen conclusies getrokken worden, die waarschijnlijk ook relevant zijn voor de implementatie van multidisciplinaire richtlijnen.

In een onderzoeksrapport 'Effectieve implementatie: theorieën en strategieën' zijn belemmerende en bevorderende factoren voor de implementatie van standaarden en richtlijnen weergegeven (Hulscher 2000). In dit onderzoeksrapport en in een eerder rapport worden overzichtsartikelen met betrekking tot verschillende implementatiestrategieën becommentarieerd (Hulscher 2000, Grol 2003).

Uit dit onderzoek blijkt dat richtlijnen, die gemaakt en verspreid worden door erkende specialisten op dat gebied, die recht doen aan de gangbare praktijk en die 'interactief' verspreid worden relatief succesvol blijken. Uiteraard hebben ook vorm en inhoud van een richtlijn belangrijke invloed op de acceptatie van de richtlijn en - na acceptatie - op de implementatie (Grol 1998).

Ideale richtlijnen zijn valide, betrouwbaar, reproduceerbaar, multidisciplinair, toepasbaar en flexibel, duidelijk, eenduidig en goed gedocumenteerd. Verder is het bevorderlijk voor de kwaliteit van een richtlijn dat een testtraject voor implementatie wordt uitgezet, dat de uitvoering ervan evalueerbaar is en op basis daarvan aangepast kan worden. Van belang is tevens dat in de richtlijn, waar relevant, behalve aan het zorgverlenerperspectief ook aandacht wordt geschonken aan patiëntperspectief en aan het maatschappelijk perspectief (bijvoorbeeld: kosten en organisatie van zorg). Tenslotte is het van belang dat de richtlijn na implementatie ook daadwerkelijk geëvalueerd wordt en, indien nodig aangepast aan nieuwe inzichten. Een instrument ter controle van deze items is beschikbaar (AGREE-instrument).

De richtlijn hyperbilirubinemie is zoveel mogelijk opgesteld aan de hand van deze AGREE-criteria. De richtlijn is zo veel mogelijk transparant in de argumentatie voor wat betreft de balans tussen wetenschappelijke overwegingen en overige overwegingen, zoals praktijkorganisatie, patiëntwensen en voorkeuren en maatschappijbelang.

Naast een intrinsiek optimaal opgestelde richtlijn kunnen meerdere maatregelen de implementatie van de richtlijn bevorderen.

De belangrijkste conclusies ten aanzien van de effectiviteit van implementatiestrategieën van richtlijnen zijn (NHS 1999; Bero 1998; Wensing 1994; Wensing 1998):

- Voor optimale implementatie van de richtlijn moet aandacht worden besteed aan factoren die compliantie met de richtlijn kunnen bevorderen of belemmeren (pér doelgroep

en/of setting); een goede analyse van deze bevorderende en belemmerende factoren is noodzakelijk vóór implementatie.

- Er bestaat geen één-op-één relatie tussen de theorieën betreffende de implementatie en de concrete implementatiestrategieën.
- Het is onmogelijk om één optimale interventie (enkelvoudig of samengesteld) aan te bevelen voor het bevorderen van implementatie van vernieuwing of verandering (richtlijn), meerdere strategieën zullen moeten worden gecombineerd.

Implementatie richtlijn hyperbilirubinemie

De werkgroep rekent het niet tot haar taak exact weer te geven hoe deze richtlijn geïmplementeerd zal moeten worden. Wel wil zij in deze beknopte bijdrage een aantal voorstellen ter bevordering van de implementatie doen.

De volgende activiteiten zijn reeds ondernomen of in gang gezet ter bevordering van de implementatie van de richtlijn hyperbilirubinemie:

- Het gebruik van de richtlijn wordt vergemakkelijkt door stroomdiagrammen voor diagnostiek en behandeling en een samenvatting van de richtlijn op te nemen.
- De richtlijn zal zo intensief mogelijk worden verspreid onder de leden van de verschillende beroepsverenigingen.
- Informatie over de richtlijn zal worden verstrekt in publicaties in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde en zo mogelijk in andere tijdschriften.
- De Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde zal jaarlijks de inhoud van de richtlijn toetsen en beoordelen of gehele of gedeeltelijke bijstelling noodzakelijk is.
- De richtlijn komt integraal op het internet op de website van het CBO (www.cbo.nl). Daar waar mogelijk wordt de richtlijn gepubliceerd op de websites van de betrokken Wetenschappelijke Verenigingen.

De werkgroep stelt de volgende activiteiten voor ter bevordering van de implementatie van de richtlijn hyperbilirubinemie.

- Presentatie van de aanbevelingen van de richtlijn op wetenschappelijke bijeenkomsten van betrokken beroepsorganisaties.
- Op eerstkomende wetenschappelijke jaarvergaderingen van de deelnemende verenigingen de bespreking van de richtlijn agenderen om 'startproblemen' met de richtlijn te inventariseren en bijstelling mogelijk te maken.
- Ontwikkeling en gebruik van hulpmiddelen voor de implementatie van de richtlijn in de dagelijkse praktijk, zoals bijvoorbeeld een PDA-versie van de richtlijn.
- Ontwikkeling van patiëntenvoorlichtingsmateriaal ter ondersteuning van de richtlijn.
- De werkgroep adviseert –waar relevant- delen van de richtlijn om te zetten in protocollen, rekening houdend met lokale omstandigheden.
- De lokale implementatie van de richtlijn in de lokale protocollen zal tijdens visitaties voor kwaliteit van zorg en opleiding worden geëvalueerd.
- Regelmatige evaluatie van de voortgang in implementatie en navolging van de richtlijn; dit kan met de door een andere werkgroep geformuleerde indicatoren (zie volgende paragraaf).

- Formuleren van resterende onderzoeksthema's en vragen die voor verdere onderbouwing van de richtlijn noodzakelijk zijn en doorspelen daarvan aan de verschillende subsidiegevers en beleidsmakers.
- Gerichtte uitleg van de richtlijn in de media, zodat patiënten via eenvoudige en frequent geraadpleegde bronnen (tijdschriften, kranten) op de hoogte zijn van verandering in beleid.

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat de uitvoering van de in deze paragraaf genoemde initiatieven en voorstellen zal bijdragen aan implementatie van deze richtlijn en daardoor aan een verbetering van de kwaliteit van zorg.

Literatuur

- Bero LA, Grilli R, Grimshaw JM, Harvey E, Oxman AD, Thomson MA. Closing the gap between research and practice: an overview of systematic reviews of interventions to promote the implementation of research findings. The Cochrane Effective Practice and Organization of Care Review Group. *BMJ* 1998;317:465-8.
- Gezondheidsraad: Van Implementeren naar leren; het belang van tweerichtingsverkeer tussen praktijk en wetenschap in de gezondheidszorg. Gezondheidsraad: Den Haag, 2000 publicatie nr 2000/18.
- Grol R, Dalhuijsen J, Thomas S, Veld C, Rutten G, Mokkink H. Attributes of clinical guidelines that influence use of guidelines in general practice: observational study. *BMJ* 1998;317:858-61.
- Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. *Lancet* 2003;362:1225-30.
- Hulscher M, Wensing M, Grol R: Effectieve implementatie: Theorieën en strategieën. Nijmegen: Werkgroep Onderzoek Kwaliteit, 2000.
- NHS centre for reviews and dissemination. Getting evidence into practice. *Effect. Health Care* 1999. (feb)
- The AGREE collaboration. Agree instrument. www.agreecollaboration.org (NEJM in press 2001).
- Wensing M, Grol R. Single and combined strategies for implementing changes in primary care: a literature review. *Int J Qual Health Care* 1994;6:115-32.
- Wensing M, Weijden T van der, Grol R. Implementing guidelines and innovations in general practice: which interventions are effective? *Br J Gen Pract* 1998;48:991-7.

Indicatoren hyperbilirubinemie

Inleiding

Voor het verbeteren van de kwaliteit van zorg kunnen verschillende instrumenten worden gebruikt zoals bij- en nascholing, audits, indicatoren, visitatie en certificatie van praktijken/instellingen. Richtlijnen kunnen hierbij als basis voor verbeterprojecten worden gebruikt en zijn dus een belangrijk hulpmiddel om nieuwe inzichten in de zorg in te voeren. Afstemming met en inzet van andere instrumenten is essentieel om implementatie van richtlijnen te bevorderen. Op basis van de richtlijn hyperbilirubinemie is een instrument voorbereid om de implementatie van zwaartepunten uit de richtlijn te faciliteren: indicatoren.

Indicatoren

Indicatoren zijn meetbare elementen van de zorgverlening die een aanwijzing geven over de mate van de kwaliteit van de geleverde zorg. Een indicator heeft een signaalfunctie: het is geen directe maat voor kwaliteit, maar wijst op een bepaald aspect van het functioneren en

kan aanleiding zijn tot nader onderzoek. Het betreft hier de kern van de kwaliteitszorg: het daadwerkelijk meten van de kwaliteit van zorg en op grond van die meting het eventueel invoeren van verbeteringen met als doel de kwaliteit van zorg gericht te verbeteren.

Indicatoren kunnen zorgaanbieders inzicht geven in de resultaten van het eigen zorgproces en helpen bij interne sturing en verbetering ervan. Indicatoren met dit doel worden interne indicatoren genoemd. Indicatoren kunnen ook gebruikt worden om de prestaties van instellingen onderling te vergelijken (benchmarken). Door een structurele feedback van de uitkomsten van het medisch-specialistisch handelen en de introductie van benchmarking kan een voortdurende procesverbetering plaatsvinden.

Een belangrijke gedachte bij het opstellen van de indicatoren is geweest, die onderdelen van het zorgproces te kiezen waar verwacht wordt dat de meeste winst behaald kan worden. Een subwerkgroep heeft onderwerpen voor indicatoren geselecteerd en uitgewerkt.

In opdracht van de Orde van medisch specialisten is een methodologisch instrument ontwikkeld dat dient als evaluatie- en toetsingskader voor indicatoren. In de toekomst te ontwikkelen zorginhoudelijke indicatoren dienen aan de methodologische eisen van dit zogenaamde AIRE – instrument (Appraisal of Indicators, Research and Evaluation). Bij het opstellen van de indicatoren zijn relevante elementen uit het AIRE-instrument toegepast.

Het daadwerkelijk invoeren en meten van de indicatoren valt buiten de verantwoordelijkheid van de richtlijnwerkgroep.

Interne indicatoren hebben als doel het inzichtelijk maken van het zorgproces met betrekking tot de diagnose en behandeling van hyperbilirubinemie. De indicatoren kunnen worden gebruikt voor bijsturing en ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering binnen het eigen centrum. Op grond van meting van de indicatoren kunnen gerichte verbeteracties in gang gezet worden. Daarnaast kunnen de indicatoren als basis dienen voor het opzetten van een kwaliteitskader rondom zorg met betrekking tot hyperbilirubinemie (bijvoorbeeld door opname van de indicatoren in kwaliteitsvisitatie/medical audit).

Uiteindelijk zal dit moeten resulteren in een verbetering van de kwaliteit van zorg voor pasgeborenen met (risico op) hyperbilirubinemie in Nederland.

De volgende interne indicatoren zijn geselecteerd:

1. Gebruik van risicotabel in verband met beoordelen van risico op ontwikkelen van hyperbilirubinemie (ja/nee)
2. Aanwezigheid van een zorgprotocol (ja/nee)
3. Interpretatie van uitslagen van bilirubinebepalingen op basis van (nieuwe) leeftijdsspecifieke referentie-intervallen (ja/nee)
4. Informatie voor ouders over icterus bij pasgeborenen (ja/nee)
5. Schriftelijke informatie over aanwezige risicofactoren voor hyperbilirubinemie bij overdracht van zorg van de pasgeborene (ja/nee)
6. Chart reviews om oorzaken van hyperbilirubinemie op te sporen (ja/nee)
7. Percentage neonaten een bilirubinewaarde van >420 of >510 $\mu\text{mol/l}$ (landelijke uitkomstindicator gebaseerd op landelijke registratie)

Bovengenoemde indicatoren werden geformuleerd op basis van de aanbevelingen uit de richtlijn. Deze indicatoren zijn in een separaat document uitgewerkt.

De werkgroep indicatoren rond hyperbilirubinemie bestond uit alle leden van de werkgroep, behalve de Vereniging Kind & Ziekenhuis; zie hiervoor de paragraaf Samenstelling werkgroep.

VOORSTELLEN VOOR WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK

De werkgroep hyperbilirubinemie heeft tijdens het ontwikkelen c.q. adapteren van de richtlijn vastgesteld dat er lacunes in kennis zijn op de hiernavolgende terreinen.

Epidemiologie van schade aan het centrale zenuwstelsel door bilirubine

De precieze incidentie van hyperbilirubinemie (serumwaarden van bilirubine van 430 of 510 micromol per liter) in Nederland, evenals het aantal kinderen dat acute en chronische bilirubine encefalopathie is niet bekend. Meer precieze informatie kan helpen de omvang van de problematiek vast te stellen, te bepalen hoeveel kinderen gescreend dienen te worden om één geval van kernicterus te voorkomen, en om de risico's, baten en kosten vast te stellen van verschillende strategieën om hyperbilirubinemie te voorkomen en te behandelen. Daarnaast is het precieze mechanisme van het ontstaan van neurologische schade bij hyperbilirubinemie niet volledig opgehelderd. Vooral de kennis waarom het ene kind met een totaal serumbilirubine van > 500 $\mu\text{mol/l}$ wel een kernicterus krijgt en het andere met dezelfde waarde niet is onduidelijk, evenals de rol van de epidemiologisch vastgestelde risicofactoren daarin.

Continuering van de signalering hyperbilirubinemie door het Nederlands Signaleringscentrum Kindergeneeskunde en registratie van ernstige hyperbilirubinemie door de Perinatale Registratie Nederland, en mogelijk signalering en registratie van totaal serumbilirubinewaarden van > 420 en > 510 $\mu\text{mol/l}$ door de klinisch-chemische laboratoria in Nederland zou deze kennisleemte kunnen opvullen. Verder is aanvullend onderzoek naar de pathofysiologie van neurologische schade door hyperbilirubinemie nodig, en de rol van de risicofactoren.

Nomogrammen en het – transcutaan of in serum – meten van bilirubine

Het zou nuttig zijn om een leeftijdspecifiek (per uur) nomogram te ontwikkelen voor serumbilirubine bij pasgeborenen die verschillen ten aanzien van risicofactoren voor het ontwikkelen van hyperbilirubine.

Er is ook dringend behoefte aan het verbeteren van de precisie en nauwkeurigheid van het meten van serumbilirubine in het klinisch-chemisch laboratorium. Er zijn ook nieuwe studies nodig om niet-invasieve (transcutane) metingen van serumbilirubine te valideren en meer inzicht te krijgen in de factoren die deze metingen beïnvloeden.

Deze studies dienen ook de kosteneffectiviteit en reproduceerbaarheid van transcutane bilirubinemetingen in de praktijk in kaart te brengen.

Medicatie

Er is nu bewijs dat hyperbilirubinemie kan worden voorkomen of behandeld met mesoporphyrine, een stof die de aanmaak van het enzym haemoxygenase remt. Mesoporphyrine is momenteel niet als geneesmiddel geregistreerd. Indien dat zou gebeuren, kan mesoporphyrine toegepast worden om wisseltransfusies bij kinderen die niet reageren op fotherapie, te voorkomen. Uitvoerig onderzoek naar de veiligheid op de lange termijn van mesoporphyrines is onontbeerlijk. Voorts zijn de effectiviteit en veiligheid van immunoglobulinen voor de preventie van wisseltransfusies voor hyperbilirubinemie in geval van bloedgroepantagonisme anders dan bij rhesusantagonisme onvoldoende aangetoond. De rol van albuminesuppletie bij de behandeling van hyperbilirubinemie, vooral voorafgaande aan een wisseltransfusie is

beperkt bestudeerd. De effectiviteit is aangetoond, maar de veiligheid op langere termijn is onvoldoende duidelijk. Dezelfde redenering geldt voor clofibraat.

Voeding

Mede tegen de achtergrond van de Nederlandse situatie van thuisbevallingen is de vraag relevant of zonlicht, 'speciale voeding' of 'snel afnemen' een ziekenhuisopname voor fototherapie kunnen helpen voorkomen? Op dit gebied zijn nieuwe studies nodig; momenteel zijn er nauwelijks studies voorhanden.

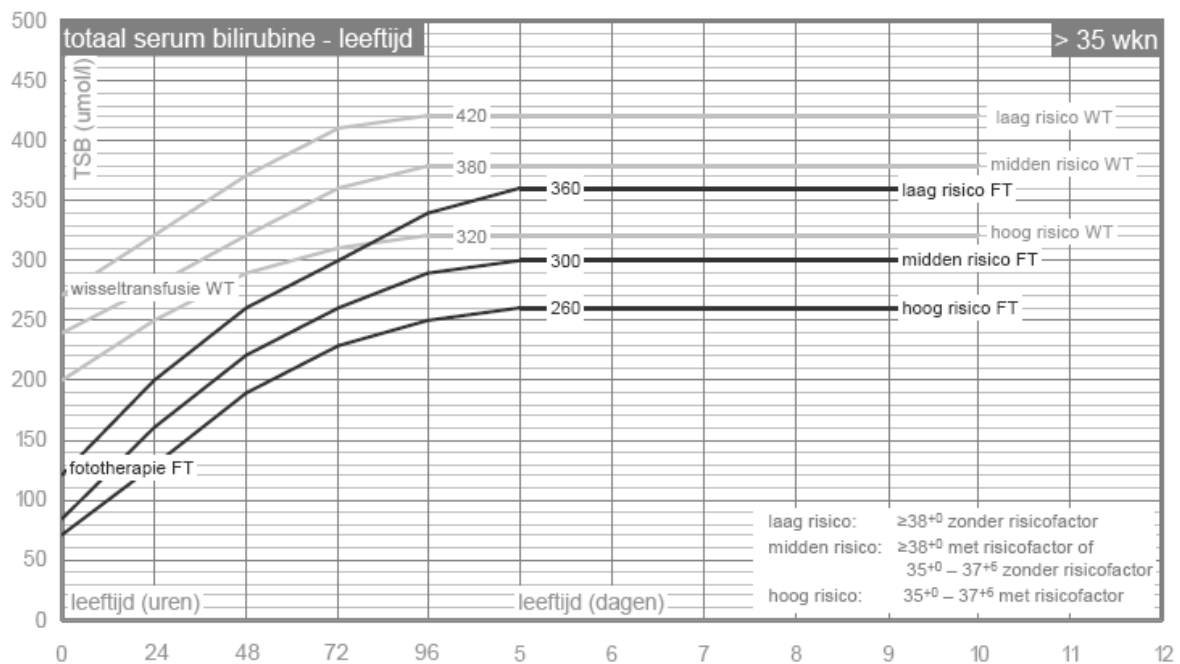
BIJLAGEN

Overzicht van risicosituaties voor het ontwikkelen van hyperbilirubinemie (voorafkansen) van kennelijk gezonde zuigelingen

Risicosituaties voor het ontwikkelen van ernstige hyperbilirubinemie in pasgeborenen, geboren na een zwangerschapsduur van meer dan 35 weken		
Hoge voorafkans	Matig verhoogde voorafkans	Verlaagde voorafkans
Icterus binnen 24 uur na geboorte	Icterus 24 -48 uur na geboorte	Geen icterus 72 uur na geboorte
Bloedgroepincompatibiliteit, andere antagonismen of andere hemolytische aandoeningen (o.a. G6PD en sferocytose)	Broer of zus heeft fotortherapie/icterus gehad	
Randprematuuriteit 35-36 ⁺⁶ wkn	Zwangerschapsduur 37-38 wkn	Zwangerschapsduur >41 wkn
Cefaal hematoom of blauwe plekken		
Krijgen uitsluitend borstvoeding, vooral als de voeding niet optimaal loopt en gewichtsverlies groot is		Krijgen uitsluitend flesvoeding
Oost Aziatische afkomst	Macrosomie bij maternale diabetes	Negroïde huidskleur*
	Mannelijk geslacht	
	Maternale leeftijd > 25 jr	
TSB minder dan 50 µmol/l onder fotortherapiegrens	TSB tussen 50 µmol/l en 100 µmol/l onder fotortherapiegrens	TSB meer dan 100 µmol/l onder fotortherapiegrens

* Negroïde kinderen hebben weliswaar een lagere voorafkans om hyperbilirubinemie te ontwikkelen, maar een donkere huidskleur maakt het wel moeilijker icterus bij hen te onderkennen. Uit de hyperbilirubinemie-registratie van het Nederlands Signaleringscentrum Kindergeneeskunde blijkt dat niet-westerse allochtone kinderen oververtegenwoordigd zijn. Zij hebben een hogere voorafkans op het ontwikkelen van een ernstige hyperbilirubinemie.

Interventiegrenzen voor fotherapie en wisseltransfusie naar TSB-waarde en leeftijd



Risicogroepen en risicofactoren

Risicogroep	Omschrijving
laag risico	≥ 38 wkn zonder risicofactoren*
midden risico	≥ 38 wkn met 1 of meer risicofactoren* of $35-37^{+6/7}$ wkn zonder risicofactoren*
hoog risico	$35-37^{+6/7}$ wkn met 1 of meer risicofactoren*
*Risicofactoren	
bloedgroepantagonisme (Rhesus, AB0 en andere)	
G6PD deficiëntie	
asfyxie: Apgarscore < 5 na 5 min of navelstreng pH < 7.0	
lethargie: sufheid, slecht drinken.	
temperatuurstabiliteit: koorts >38.5 of ondertemperatuur <36.0	
klinische verdenking op sepsis	
serum albumine < 30 g/l	

Samenvatting beleid tijdens fototherapie

○ gebruik TSB en trek de geconjugeerde fractie er niet vanaf
○ fototherapie thuis wordt ontraden in aanwezigheid van risicofactoren
○ bied iedere 2-3 uur enterale voeding aan
○ verricht direct een wisseltransfusie indien er tekenen zijn van acute bilirubine encefalopathie (hypertonie, overstrekken, retrocollis, opisthotonus, 'hooghullen')
○ herhaal TSB bepaling:
○ als TSB > WT-grens: bereid wisseltransfusie voor en herhaal TSB na 2-4 uur
○ als TSB stijgt en < 50 µmol/l onder WT-grens: herhaal TSB na 4-8 uur.
○ als TSB stijgt en 50-100 µmol/l onder WT-grens: herhaal TSB na 6-12 uur.
○ als TSB stijgt en > 100 µmol/l onder WT-grens: herhaal TSB na 8-24 uur
○ als TSB daalt herhaal TSB na 8-24 uur.
○ stop fototherapie als TSB > 50-100 µmol/l onder FT-grens is.

Zie ook behandelrichtlijn fototherapie.

Staken van fototherapie

In het algemeen kan fototherapie gestaakt worden als het TSB 50-100 µmol/l onder de fototherapiegrens is gedaald. Echter de precieze TSB-waarde waarbij fototherapie gestaakt kan worden is afhankelijk van de oorzaak van hyperbilirubinemie, het beloop en de leeftijd van het kind. In geval van een pathologische hyperbilirubinemie op basis van een bloedgroepantagonisme zal later gestaakt worden, in verband met een risico op een hernieuwde stijging van het TSB. Geadviseerd wordt in deze situatie dan ook na het staken van de fototherapie het TSB te controleren. Bij een hyperbilirubinemie op basis van verminderde intake en groot gewichtsverlies bij matig op gang gekomen borstvoeding, zal de kans op recidief veel kleiner zijn na het dalen van het TSB onder de fototherapiegrens wanneer daarbij ook de borstvoeding op gang gekomen is en het kind in gewicht is toegenomen. In dergelijke gevallen kan de fototherapie eerder gestaakt worden en is controle van het TSB niet altijd noodzakelijk.

Samenvatting beleid bij wisseltransfusie

• gebruik TSB en trek de geconjugeerde fractie er niet vanaf
• drempels binnen de eerste 24 uur zijn onzeker
• bepaal serum albumine en bereken bilirubine/albumine ratio
• verricht wisseltransfusie onder cardiorespiratoire monitorbewaking
• start intensieve fototherapie in afwachting van belijning, wisselbloed etc.
• overweeg albumine suppletie voorafgaande aan wisseltransfusie bij serum albumine < 20 g/l

zie ook behandelrichtlijn wisseltransfusie

Wisseltransfusiedrempels voor bilirubine/albumine (B:A) ratio naar risicogroep

Risicogroep	Overweeg WT wanneer B:A ratio groter dan:
1. laag	13.7 µmol/g
2. midden	12.3 µmol/g
3. hoog	11.6 µmol/g

B:A ratio's zijn weergegeven in $\mu\text{mol/g}$ te berekenen door TSB (in $\mu\text{mol/l}$) te delen door serum albumine (in g/l). De weergegeven waarden zijn afgeleid van de molaire B:A ratio's, gebaseerd op TSB wisseltransfusiegrenzen gedeeld door serum albumine (Ahlfors, 1994). B:A ratio's kunnen, samen met TSB, gebruikt worden in de overweging een wisseltransfusie te verrichten.

Interventies bij hyperbilirubinemie

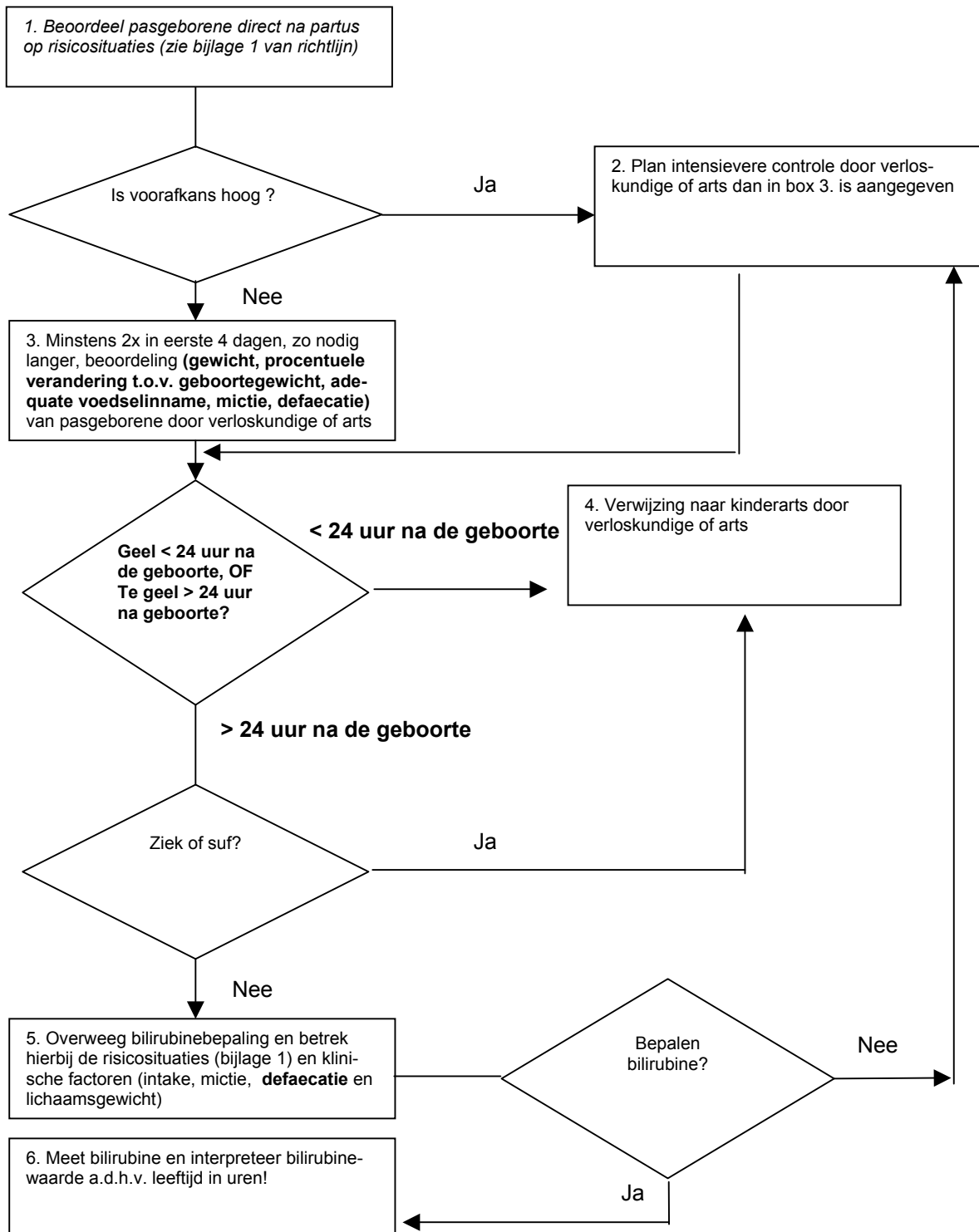
<ul style="list-style-type: none"> • plan een wisseltransfusie als: <ul style="list-style-type: none"> ○ TSB boven de wisselgrens is ○ TSB de wisselgrens nadert ondanks intensieve fotherapie ○ TSB, voorzover nabij de wisseltransfusiegrens, niet daalt ondanks intensieve fotherapie • verricht onmiddellijk een wisseltransfusie als: <ul style="list-style-type: none"> ○ er tekenen zijn van acute bilirubine encefalopathie (hypertonie, overstrekken, retrocollis, opisthotonus, 'hooghuilen') ○ de wisselgrens met $> 85 \mu\text{mol/l}$ is overschreden. • dien i.v. immuunglobulines toe ($0.5 - 1.0 \text{ g/kg}$ over 2 uur, te herhalen na 12 uur) als bij bloedgroepantagonisme onder intensieve fotherapie het TSB blijft stijgen en de wisselgrens op $35-50 \mu\text{mol/l}$ nadert. • start bijvoeding met bij voorkeur afgekolfde moedermelk of kunstvoeding bij dehydratie ($>10\%$ gewichtsverlies, serum natrium $> 145 \text{ mmol/l}$). • rehydreer intraveneus indien enterale voeding (per os of per sonde) onvoldoende gaat.
--

Diagnostiek bij hyperbilirubinemie

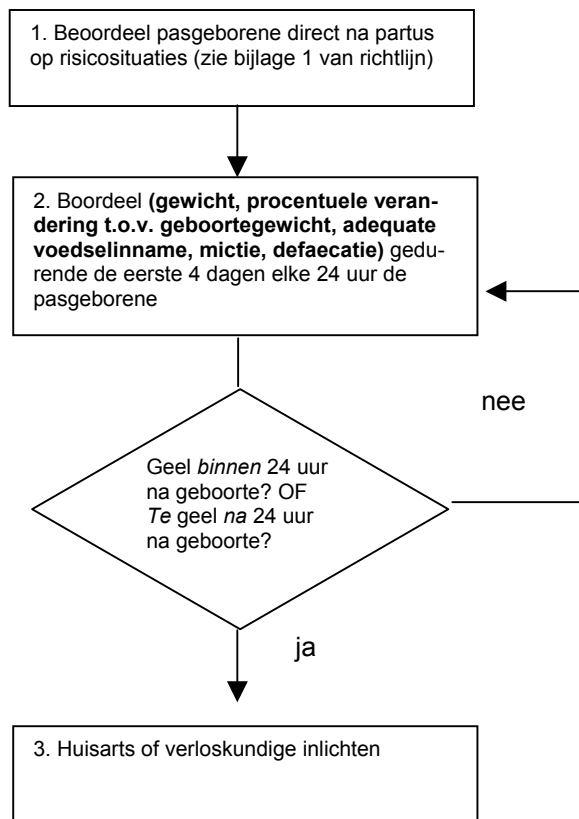
<ul style="list-style-type: none"> • totaal serumbilirubine en geconjugeerde fractie; bij seriële metingen enkel totaal serumbilirubine indien geconjugeerde fractie normaal was. • bloedgroep (ABO), resusfactor, DAGT, irregulaire antistoffen • volledig bloedbeeld (hemoglobine, hematocriet, leukocyten en trombocyten), reticulocyten. Herhaal zo nodig aan het einde van eerste levensweek • overweeg urinesediment en urinekweek • serum albumine bij oedeem, sepsis en bij naderen grens voor wisseltransfusie • zo nodig sepsis work-up • overweeg G6PD en PK in erythrocyten bij onvoldoende daling TSB onder intensieve fotherapie en afhankelijk van etniciteit. • overweeg urine reductie of suikerprofiel in urine bij verdenking galactosemie • Spectrine bij verdenking of sferocytose (op leeftijd van 3 maanden).

Stroomdiagrammen

Stroomschema voor beleid door arts en verloskundige bij pasgeborene in de eerste lijn t.b.v. preventie kernicterus



Stroomschema voor beleid door kraamverzorgenden en verpleegkundigen bij pasgeborene in de eerste lijn t.b.v. preventie kernicterus



PATIËNTENVERSIE VAN DE RICHTLIJN HYPERBILIRUBINEMIE (‘GEEL-ZIEN’ VAN DE BABY)

Hoe is deze tekst tot stand gekomen?

Deze brochure is gebaseerd op de richtlijn Hyperbilirubinemie. Een richtlijn is gemaakt voor zorgverleners. Hierin staat beschreven wat algemeen gezien de beste zorg is voor baby's die na de geboorte geel worden. Er staan aanbevelingen en instructies in over hoe zorgverleners (artsen, verloskundigen, verpleegkundigen en kraamverzorgenden) zouden moeten handelen. De richtlijn is geen wettelijk voorschrift. Zorg aan baby's met hyperbilirubinemie blijft maatwerk. Een zorgverlener kan daarom besluiten van de richtlijn af te wijken.

Deze brochure is geschreven door het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO in samenwerking met de Vereniging Kind & Ziekenhuis. De inhoud van de brochure is ook afgestemd met de zorgverleners die betrokken waren bij het maken van de richtlijn. De opdrachtgever voor het schrijven van deze brochure is ZonMw.

Onderstaande informatie is bedoeld voor de ouders / wettelijk vertegenwoordigers van een pasgeboren baby. Deze informatie bevat de belangrijkste informatie over risicofactoren voor 'geel-zien', en de diagnostiek en behandeling hiervan.

Wat is 'geel-zien'?

De huid van pasgeborenen kan enkele dagen na de geboorte een beetje geel worden. Dit komt doordat een bepaalde stof die bilirubine wordt genoemd, in het bloed en in de huid van de baby terecht komt. De meeste pasgeborenen krijgen tijdelijk een geel verkleurde huid ongeacht hun huidskleur. Bij baby's met een donkere huidskleur is dit overigens moeilijker te zien. Soms is te zien dat het oogwit gelig wordt.

Waarom worden baby's geel?

De stof bilirubine wordt uitgescheiden door de lever. Na de geboorte ontstaat meer bilirubine dan de lever kan uitscheiden. Dit probleem duurt meestal een paar dagen. Als u de baby goed bekijkt bij daglicht of helder kunstlicht, kunt u zien of de huid gelig is. Sommigen noemen dat ook wel geelzucht. Meestal wordt zo tussen de 3^e en de 5^e dag eerst het gezichtje geel. Als de hoeveelheid bilirubine in het bloed toeneemt kan de gele kleur zich van boven naar beneden verspreiden via borst, armen en buik naar de benen.

Kan het kwaad als de baby geel is?

De meeste baby's worden een beetje geel en dat kan geen kwaad. Na een paar dagen tot twee weken verdwijnt de gele verkleuring meestal vanzelf. In uitzonderlijke gevallen kan de hoeveelheid bilirubine in het bloed zo hoog worden dat het gevaar bestaat dat de hersenen worden beschadigd. Daarom is het van belang dat baby's de eerste levensdagen regelmatig gecontroleerd worden.

Hoe kan de baby gecontroleerd worden op 'geel-zien' ?

De verloskundige, de kraam- of wijkverpleegkundige of de (kinder)arts kan door middel van een huidtest of een bloedtest het bilirubinegehalte van de baby vaststellen.

Of het echt nodig is om de baby te testen hangt af van de mate van 'geel-zien', hoeveel dagen oud de baby is en andere kenmerken die invloed hebben op 'het geel-zien'.

Als een baby al binnen 24 uur na de geboorte geel ziet is altijd verder onderzoek door de kinderarts nodig.

Wat houdt het testen op 'geel-zien' in?

Het bilirubinegehalte in de huid wordt soms gemeten met een bilirubinemeter. Dit instrument lijkt op een oorthermometer. De meting gebeurt door de tip een aantal keren zacht op het voorhoofd of borstbeen van de baby te drukken. De waarde van het bilirubinegehalte in de huid verschijnt dan op het leesvenster van het apparaat. Deze meting is echter minder betrouwbaar dan een onderzoek van het bloed. Als de uitslag van de huidmeting te hoog is, zal altijd bloedonderzoek moeten plaatsvinden; er moet dan bloed geprikt worden. Ook als de arts of verloskundige vindt dat de uitslag niet overeenkomt met de bevindingen van het lichamelijk onderzoek, zal er alsnog bloedonderzoek worden gedaan.

Hoe kan 'geel-zien' worden behandeld ?

Als het bilirubinegehalte in het bloed te hoog dreigt te worden zal de arts of verloskundige voorstellen de baby te behandelen met fotherapie. Hierbij wordt de baby onder speciale lampen of op een lichtmatras gelegd. De lampen of matras geven een speciaal licht af waardoor het bilirubine wordt afgebroken. De baby krijgt een brilletje op om de ogen tegen het felle licht te beschermen. De baby wordt na enkele dagen minder geel en het bilirubinegehalte van het bloed daalt. Dit moet gecontroleerd worden door het bloed te onderzoeken. Meestal gebeurt dit in het ziekenhuis, maar soms kan het ook thuis. In zeldzame gevallen (bij minder dan 1 op de 100) lukt het niet om met fotherapie het bilirubinegehalte in het bloed voldoende te laten dalen. Meestal omdat het kind dan veel te veel bilirubine aanmaakt, bijvoorbeeld omdat de bloedgroepen van de baby en de moeder niet goed bij elkaar passen. Dan zal een wisseltransfusie noodzakelijk zijn om eventuele hersenschade te voorkomen. Het bloed van de baby wordt dan vervangen door donorbloed. Een wisseltransfusie duurt meestal twee tot drie uur. Daarna moet de baby weer onder de lamp om te voorkomen dat het bilirubinegehalte opnieuw te hoog wordt.

Heeft borstvoeding invloed op het 'geel-zien' van de baby?

Ja, het 'geel-zien' komt vaker voor bij baby's die borstvoeding krijgen dan bij baby's die kunstvoeding krijgen. Het gebeurt vooral als de borstvoeding niet goed lukt en de baby te weinig melk binnenkrijgt. Als de baby borstvoeding krijgt, wordt aangeraden de baby de eerste dagen minimaal 8 tot 12 keer aan de borst te leggen. Dit stimuleert het op gang komen van de borstvoeding, zodat de baby voldoende melk kan drinken. Als de baby te weinig moedermelk binnenkrijgt, vraag dan de kraamverpleegkundige, verloskundige of arts om hulp en advies. Borstvoeding is en blijft in principe de beste voeding voor een baby.

Wanneer moet de baby gecontroleerd worden op 'geel-zien' ?

De eerste vier levensdagen moet de baby dagelijks gecontroleerd worden op 'geel-zien' door een kraamverzorgende, verpleegkundige, verloskundige of arts. Als een baby geel blijft moeten de dagelijkse controles ook na de vierde dag doorgaan. Doorgaans is het 'geel-zien' na de zevende dag verdwenen.

Welke baby's hebben meer kans op 'geel-zien' ?

Sommige baby's hebben meer kans op een hogere bilirubinegehalte in het bloed en 'geel-zien' dan anderen. De kans geel te worden is groter als:

- de baby meer dan twee weken te vroeg geboren is;
- de borstvoeding niet goed gaat en de baby weinig melk binnenkrijgt;
- de baby bij de bevalling blauwe plekken of bloeduitstortingen heeft gekregen;
- er bij de baby eerder een huid- of bloedtest is gedaan waaruit bleek dat het gehalte aan bilirubine hoog was;
- een ouder broertje of zusje ook geel is geweest en daarvoor "onder de lamp" heeft gelegen of een wisseltransfusie heeft gekregen;
- er in de familie erfelijke ziekten voorkomen die de bloedafbraak kunnen vergroten: zoals sferocytose en G6PD-deficiëntie;
- de bloedgroepen van moeder en baby niet bij elkaar passen waardoor bij de baby de bloedafbraak te groot is (dit wordt bloedgroepantagonisme genoemd).

Wat te doen als de baby na drie weken nog steeds geel is?

De gele verkleuring verdwijnt meestal na twee weken. Soms blijft een baby na drie weken nog geel. Dat kan worden veroorzaakt door moedermelk, en in heel zeldzame gevallen kan sprake zijn van een leverziekte. Als de baby na drie weken nog geel is, dient dit te worden besproken met verloskundige, huisarts of consultatiebureauarts. Meestal volgt dan bloedonderzoek.

Waarom wordt de informatie over 'geel-zien' doorgegeven?

Als een baby vanuit het ziekenhuis naar huis gaat, of andersom, is het belangrijk dat de controles op 'geel-zien' van de baby blijven doorgaan.

Daarom ontvangt degene die de controle overneemt alle informatie over het geel-zien van de baby. Er wordt niet speciaal gevraagd aan ouders of ze dat wel goed vinden. Ouders of de wettelijk vertegenwoordigers van het kind die niet willen dat de gegevens over het 'geel-zien' van de baby worden doorgegeven, kunnen dit tegen de behandelend arts of verloskundige zeggen of dit per brief laten weten.

SUPPLEMENTEN

Een supplement betreft een toelichting op laboratoriumbepalingen van bilirubine. De overige supplementen betreffen:

- Behandelrichtlijn Fototherapie
- Behandelrichtlijn Wisseltherapie
- Intraveneus immunoglobuline
- Transcutane bilirubinemetingen

Deze supplementen zijn adviserend van aard, dit in tegenstelling tot de aanbevelingen waaraan zorgverleners zouden moeten voldoen om kwalitatief optimale zorg te verlenen.

LABORATORIUMBEPALINGEN VAN BILIRUBINE

In bloed zijn vier bilirubinefracties beschreven.

α -bilirubine = niet-geconjugeerd bilirubine

β -bilirubine = monogeconjugeerd bilirubine

γ -bilirubine = digeconjugeerd bilirubine

δ -bilirubine = covalent aan albumine gebonden geconjugeerd bilirubine (dit is niet hetzelfde als het albumine-bilirubine complex)

Lang werd gedacht dat het direct reagerende (in de traditionele diazomethodes) bilirubine primair de geconjugeerde vorm en het indirect reagerende bilirubine primair de ongeconjugeerde vorm vertegenwoordigde. Inmiddels is echter duidelijk dat in de traditionele (diazoteringsreacties) analysetechnieken het 'direct' bilirubine de β - en γ - (mono- en diglucuronide) en de δ -fractie omvat. Het 'indirecte' bilirubine (reageert pas met het diazoreagens na toevoeging van een 'accelerator') is het α -bilirubine (wateroplosbaar en reversibel, niet-covalent, gebonden aan albumine).

Naast de traditionele diazoteringstechnieken (Jendrassik en Gróf / Malloy en Evelyn) wordt ook gebruik gemaakt van 'vaste stof chemie' (Vitros methode).

De Vitros methode kent een Total Bilirubin slide gebaseerd op de traditionele diazomethode. Deze meet dus alle 4 bilirubinevormen (ongeconjugeerd + geconjugeerd bilirubine). Met de BuBc slide (Bilirubin, unconjugated, Bilirubin, conjugated) slide wordt zowel het α -bilirubine (ongeconjugeerd) als de som van de β - en γ -fractie (geconjugeerd) gemeten. Door Bu en Bc op te tellen komt men tot het 'neonataal bilirubine'. Delta-bilirubine wordt dus niet meegemeten, hetgeen bij pasgeborenen geen probleem is. Delta-bilirubine wordt gevormd door een langzame, niet-enzymatische koppeling van bilirubine aan albumine (als bij de vorming van glycohemoglobine). Delta-bilirubine is eerst na een langere periode van geconjugeerde hyperbilirubinemie in bloed aantoonbaar.

Samenvattend

Voor het beoordelen van pasgeborenen in de eerste levensweek dient uitgegaan te worden van de totale bilirubineconcentratie (geconjugeerd plus ongeconjugeerd bilirubine). Bij de Vitros methode worden soms ook termen als 'Bu+Bc' of 'neonataal bilirubine' gebruikt. Voor

de diagnostiek en behandeling van de neonatale hyperbilirubinemie mogen deze omschrijvingen als equivalent aan Totaal Bilirubine worden beschouwd.

BEHANDELRICHTLIJN FOTOTHERAPIE

(uit richtlijn FT BARtrial: Dijk, Hulzebos, van Imhoff)

Inhoud

Aanbevelingen fototherapie

Fototherapie achtergrondinformatie

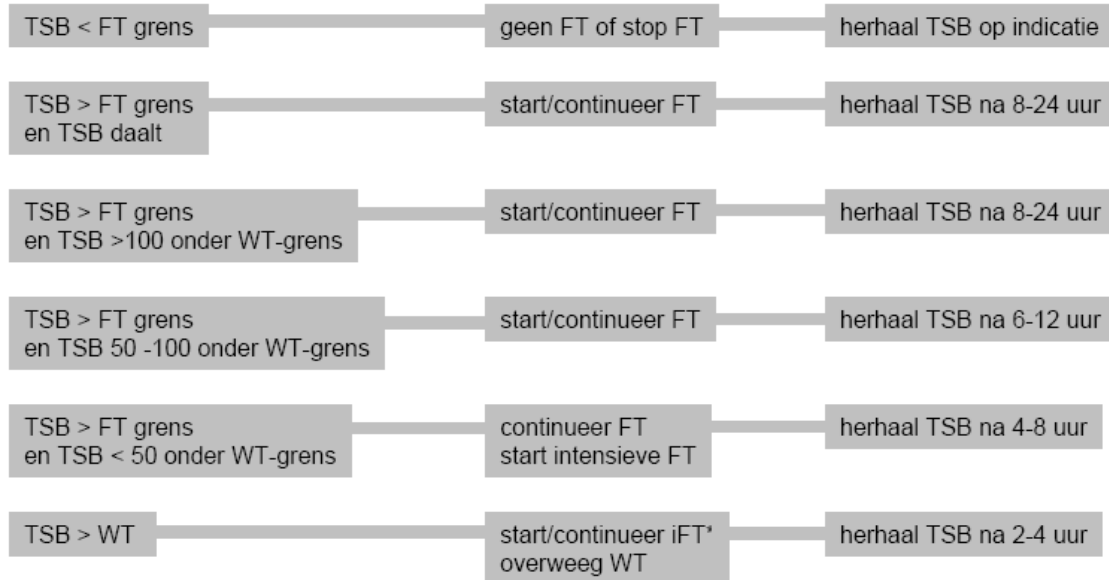
- 1. Inleiding**
 - 1.1 Werkingsprincipe**
- 2. Effectiviteit fototherapie**
 - 2.1 Spectrum**
 - 2.2 Licht intensiteit**
 - 2.3 De lamp**
 - 2.4 Afstand kind – lamp**
 - 2.5 Duur van blootstelling**
 - 2.6 Lichaamsoppervlak**
 - 2.7 Hydratie**
 - 2.8 Positie van het kind**
- 3. Soorten fototherapie**
 - 3.1 Standaard fototherapie**
 - 3.2 Intensieve fototherapie**
- 4. Complicaties**

Referenties

AANBEVELINGEN FOTOTHERAPIE

De volgende aanbevelingen zijn niet bindend, maar kunnen als richtlijn gebruikt worden

Flowchart



* iFT is intensieve foterapie: Bij intensieve foterapie dient een hoge lichtintensiteit van minimaal 30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ in het 430-490 nm lichtbereik te worden toegediend aan een zo groot mogelijk bloot huidoppervlak

FOTOTHERAPIE

Intensiteit en lamp

Meet periodiek de straling met een spectrum radiometer én controleer de levensduur van de lampen

Afstand kind – lamp

Plaats de lamp zo dicht mogelijk bij het kind.

Let op dat de lamp niet dicht bij het kind geplaatst mag worden dan de fabrikant adviseert (in het bijzonder halogeenlampen).

Positie

Draaien is niet méér effectief gebleken

Geadviseerd wordt gedurende foterapie extra vocht (10 -20 ml/kg/d) toe te dienen

STANDAARD VERSUS INTENSIEVE FOTOTHERAPIE

Standaard foterapie (FT)

Een of twee lampen óf één lamp + biliblanke.
Luier mag aan blijven, brilletje op.
Tijdens buidelen kan de foterapie gestopt worden.

Intensieve foterapie (iFT)

Twee lampen + biliblanke óf drie lampen en/of afplakken couveuse.
Luier uit, brilletje op.
Continu, niet buidelen.

WISSELTRANSFUSIE

200 ml/kg/BW
Push en pull (navelvene) of – bij voorkeur –
isovolumetrisch (arterielijn en veneuze toegang)
Slagen á 5 ml/kg/BW á 3-5 min per slag

Zie 'richtlijn wisseltransfusie'

FOTOTHERAPIE ACHTERGRONDINFORMATIE

1. Inleiding

Vrijwel alle zuigelingen maken een periode van icterus neonatorum door, die meestal fysiologisch is. Ongeveer 2-5% van de kinderen ontwikkelen een pathologische hyperbilirubinemie waarvoor behandeling geïndiceerd is (1). De behandeling van hyperbilirubinemie bestaat uit fotherapie en wisseltransfusie. Het doel van de behandeling is om de hoeveelheid ongeconjugeerde bilirubine te verlagen, zodat de toxische werking op de hersenen vermindert. In eerste instantie wordt vaak fotherapie gegeven, hiermee wordt de meer risicovolle behandeling middels wisseltransfusie voorkomen of uitgesteld. (2)

1.1 Werkingsprincipe

Fotherapie zet ongeconjugeerd bilirubine in een aantal stappen om tot water oplosbare stoffen die zonder conjugatie door de lever uitgescheiden kunnen worden

1. Isomerisatie tot lumirubine dat wordt uitgescheiden in urine en gal.
2. Via fotoisomerisatie van de 4Z15Z- naar meer polaire, minder toxische 4Z15E- isomeer, dat wordt uitgescheiden in urine en gal (NB de bilirubinebepaling in het laboratorium meet de totale concentratie aan isomeren)
3. Foto-oxidatie van bilirubine tot polaire producten die direct via urine uitgescheiden kunnen worden. (3)

2. Effectiviteit van fotherapie

De effectiviteit van fotherapie is afhankelijk van verschillende factoren: (3;7)

Lamp gerelateerde factoren:

- Het lichtspectrum 2.1
- De intensiteit van het licht 2.2
- De soort lamp 2.3

Omgevingsfactoren:

- De afstand van het kind tot de lamp 2.4
- De duur van blootstelling aan de lamp 2.5

Patiënt gerelateerde factoren:

- Het aan licht blootgestelde oppervlak 2.6
- Hydratie toestand kind 2.7
- Positie van het kind 2.8

In de eerste 24 uur fotherapie wordt meestal 6 – 20% daling van bilirubine gezien bij standaard fotherapie. Met intensieve fotherapie wordt vaak 30-40% bilirubine daling in de eerste 24 uur gezien. In de eerste 4-6 uur hiervan vindt de grootste bilirubine daling plaats (8 - 17µmol//uur in de eerste 4-8 uren). (7)

2.1 Spectrum

Licht met een golflengte tussen de 400 en 520nm passeert de huid goed en wordt maximaal geabsorbeerd door bilirubine. De piek waarbij fotherapie het beste effect heeft, lijkt bij 460 +/- 10 nm te liggen.(3) Licht binnen dit spectrum is blauw – groen en of turkoois.(1;8-9)

2.2 Licht intensiteit

De lichtintensiteit wordt uitgedrukt in het aantal fotonen per stralingsoppervlak en is afhankelijk van de stralingsbron en de afstand tussen lamp en kind. Hoe hoger de intensiteit, hoe sneller de verlaging bilirubine. De intensiteit kan gemeten worden met een spectrum radiometer en wordt uitgedrukt in $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$. Het gemiddelde wordt genomen van alle metingen binnen het bestraalde oppervlak. (8;10)

2.3 De lamp

Er zijn verschillende soorten lampen voor fotherapie:

1. fluorescerende buislamp met keuze uit verschillende licht spectra
2. Halogeenspotlights
3. Fiberoptische systemen zoals biliblanket
4. LEDs

Op dit moment wordt de blauw fluorescerende buislamp (F20T12/BB of TL52/20W Nederland) als meest effectief aangewezen. (7)

Fiberoptische fotherapie (biliblanket) is effectiever dan geen fotherapie. Enkele conventionele fotherapie blijkt effectiever dan fiberoptische fotherapie alleen, behalve bij prematuur geboren kinderen. Bij hen werd geen aanwijsbaar verschil in effectiviteit gevonden. Fiberoptische fotherapie gecombineerd met enkele fotherapie is effectiever dan enkele fotherapie alleen. Dubbele fotherapie (twee of meer lampen) is effectiever gebleken dan enkele fotherapie. (11-13)

2.4 Afstand kind – lamp Voor de effectiviteit van de fotherapie is de afstand kind – lamp belangrijk. Hoe dicht de lamp bij het kind staat, hoe beter de stralingsintensiteit. (3)

2.5 Duur van blootstelling

In de meeste gevallen is het niet nodig om fotherapie aaneengesloten te geven, tenzij intensieve fotherapie aangewezen is. (7)

2.6 Lichaamsoppervlak

Om zoveel mogelijk lichaamsoppervlak te kunnen bereiken, moet het kind naakt zijn op de luijer en een bril na. Bij intensieve fotherapie is het aanbevolen de luijer uit te doen. (7)

2.7 Hydratie

Adequate hydratie, urine en feces productie moet gewaarborgd blijven aangezien de afbraakproducten van bilirubine hiermee het lichaam verlaten. Er bestaat enige duidelijkheid over vochttoesuppletie bij fotherapie. Indien biliblankets en LEDs gebruikt worden, wordt minder vochtverlies beschreven. Mehta en Kumar beschreven in 2005 dat extra vochttoediening bij a terme neonaten de duur van de fotherapie verkort. Zij benadrukken dat het niet vereist is extra vocht toe te dienen bij fotherapie als er behalve fotherapie geen warmtestress bestaat. (8;14-15) Grunhagen et al adviseren toepassing van halogeenv-fotherapie bij prematuren een extra vochtintake van 0,35ml/kg/h te geven. (16)

2.8 Positie van het kind

Het blijkt niet zinvol om het kind te draaien tijdens fotherapie.(17-18)

3. Soorten fototherapie

Er wordt onderscheid gemaakt tussen standaard fototherapie en intensieve fototherapie.

3.1 Standaard fototherapie

Eén of twee lampen boven het kind. Afstand lamp – kind zo klein mogelijk (Cave halogeenvlampen, volg advies fabrikant). Luier mag aan blijven, brillette moet op. Bij buidelen kan de lamp uit. (7)

3.2 Intensieve fototherapie

Continue fototherapie met hoge straling intensiteit in de range van 430-490nm (meestal $30\mu\text{W}/\text{cm}^2$). Twee lampen zo dicht mogelijk boven het kind, en een biliblanket onder het kind. Om het te bestralen oppervlak groter te maken kan men aluminium of witte doeken tegen de zijkant van de couveuse plakken. Het wordt aangeraden de luier af te doen, brillette moet op. (7)

4. Complicaties

Complicaties die optreden tijdens fototherapie zijn vaker gerelateerd aan de hyperbilirubinemie dan aan de fototherapie zelf.(8) Zeldzaam, maar wel eens beschreven zijn de volgende bijwerkingen: erytheem, oxidatieve schade en dehydratie (transepidermaal waterverlies tot 20%). Oxidatie en vrije radicalen kunnen in theorie een verhoogd risico geven op het ontwikkelen van bronchopulmonale dysplasie, necrotiserende enterocolitis, retinopathie en heropenen van ductus arteriosus. Door beschadiging van het erythrocytenmembraan is hemolyse beschreven.(1-6) Bij het gebruik van halogeenvlampen is een enkele keer een brandwond beschreven door het te dichtbij plaatsen van de lamp bij het kind. DNA veranderingen door stralingsschade is niet terug te zien in groei, ontwikkeling en gedrag in follow-up studies van kinderen die fototherapie kregen. (19-21) Fototherapie kan mogelijk de mesenteriale bloedflow beïnvloeden (22).

Een contra-indicatie voor fototherapie is congenitale porfyrie, of een familieanamnese met porfyrie.

De bovengenoemde complicaties van fototherapie zijn alle minder waarschijnlijk dan de complicaties die kunnen ontstaan bij een onbehandelde hyperbilirubinemie.

Referenties

1. Newman TB, Escobar GJ et al. Frequency of neonatal bilirubin testing and hyperbilirubinemia in a large health maintenance organization. *Pediatrics* 1999;104:1198-1203
2. Keenan WJ, Novak KK, Sutherland JM, Bryla DA, Fetterly KL. Morbidity and mortality associated with exchange transfusion. *Pediatrics* 1985 Feb;75(2 Pt 2):417-21.
3. Vreman HJ, Wong RJ, Stevenson DK. Phototherapy: current methods and future directions. *Semin Perinatol* 2004 Oct;28(5):326-33.
4. Furchgott RF. Endothelium-dependent relaxation, endothelium-derived relaxing factor and photorelaxation of blood vessels. *Semin Perinatol*. 1991 Feb;15(1):11-5.
5. Barefield ES, Dwyer MD, Cassady G. Association of patent ductus arteriosus and phototherapy in infants weighing less than 1000 grams. *J Perinatol*. 1993 Sep-Oct;13(5):376-80
6. Benders MJ, Van Bel F, Van de Bor M. Cardiac output and ductal reopening during phototherapy in preterm infants. *Acta Paediatr*. 1999 Sep;88(9):1014-9.

7. AAP. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004 Jul;114(1):297-316.
8. Maisels MJ, Watchko JF. Treatment of jaundice in low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003 Nov;88(6):F459-F463.
9. Stokowski LA. Fundamentals of phototherapy for neonatal jaundice. *Adv Neonatal Care* 2006 Dec;6(6):303-12.
10. Ahlfors CE, Vreman HJ, Wong RJ, Bender GJ, Oh W, Morris BH, et al. Effects of sample dilution, peroxidase concentration, and chloride ion on the measurement of unbound bilirubin in premature newborns. *Clin Biochem* 2007 Mar;40(3-4):261-7.
11. Evans D. Neonatal jaundice. *Clinical-Evidence* 2006;16.
12. Mills JF, Tudehope D. Fiberoptic phototherapy for neonatal jaundice. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(1):CD002060.
13. Romagnoli C, Zecca E, Papacci P, Vento G, Girlando P, Latella C. Which phototherapy system is most effective in lowering serum bilirubin in very preterm infants? *Fetal Diagn Ther* 2006;21(2):204-9.
14. Mehta S, Kumar P, Narang A. A randomized controlled trial of fluid supplementation in term neonates with severe hyperbilirubinemia. *J Pediatr* 2005 Dec;147(6):781-5.
15. Maisels MJ. Neonatal jaundice. *Pediatr Rev* 2006 Dec;27(12):443-54.
16. Grunhagen DJ, de Boer MG, de Beaufort AJ, Walther FJ. Transepidermal water loss during halogen spotlight phototherapy in preterm infants. *Pediatr Res* 2002 Mar;51(3):402-5.
17. Chen CM, Liu SH, Lai CC, Hwang CC, Hsu HH. Changing position does not improve the efficacy of conventional phototherapy. *Acta Paediatr Taiwan* 2002 Sep;43(5):255-8.
18. Shinwell ES, Sciaky Y, Karplus M. Effect of position changing on bilirubin levels during phototherapy. *J Perinatol* 2002 Apr;22(3):226-9.
19. Oh W, Tyson JE, Fanaroff AA, Vohr BR, Perritt R, Stoll BJ, et al. Association Between Peak Serum Bilirubin and Neurodevelopmental Outcomes in Extremely Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* 2003 Oct 1;112(4):773-9.
20. Granati B, Largajolli G, Rubaltelli FF, Pollazzon P, Bottos M, Sartori E. Efficacy and safety of the "integral" phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia. Results of a follow-up at 6 years of age. *Clin Pediatr (Phila)* 1984 Sep;23(9):483-6.
21. Teberg AJ, Hodgman JE, Wu PY. Effect of phototherapy on growth of low-birth-weight infants--two-year follow-up. *J Pediatr* 1977 Jul;91(1):92-5.
22. Yao AC, Martinussen M, Johansen OJ, Brubakk AM. Phototherapy-associated changes in mesenteric blood flow response to feeding in term neonates. *J Pediatr*. 1994 Feb;124(2):309-12.

BEHANDELRICHTLIJN WISSELTRANSFUSIE

(uit richtlijn FT BARTrial: Dijk, Hulzebos, van Imhoff)

Inhoud

Aanbevelingen wisseltransfusie

Wisseltransfusie achtergrondinformatie

- 1. Inleiding**
 - 1.1 Wisseltransfusie**
- 2. Bloedproduct**
- 3. Werkwijze**
 - 3.1 Push en pull of isovolumetrisch**
 - 3.2 Plaatsen van lijnen**
 - 3.3 Voor transfusie**
 - 3.4 Transfusie**
 - 3.5 Halverwege transfusie**
 - 3.6 Na transfusie**
- 4. Complicaties**

Referenties

AANBEVELINGEN WISSELTRANSFUSIE

De volgende aanbevelingen zijn niet bindend, maar kunnen als richtlijn gebruikt worden.

WISSELTRANSFUSIE
200 ml/kg/BW Push en pull óf Isovolumetrisch Slagen á 5 ml/kg/BW á 3 – 5 min per slag

PUSH EN PULL
Via navellijn ingebracht volgens lokaal protocol

ISOVOLUMETRISCH
Via arterieel en veneuze toegang volgens lokaal protocol ingebracht

VOORZORGEN
<ul style="list-style-type: none">- stabiliseer patiënt zonodig- staak de voeding, liefst 4 uur voor wisseltransfusie- breng infuus in voor onderhoud vocht- neem bloed af voor diagnostiek- bepaal totaal en per slag te wisselen volume en het aantal slagen- kies techniek: push en pull methode of isovolumetrisch.- bewaak patiënt m.b.v. monitor, saturatiemeter, bloeddrukmeter en huidthermometer- zorg ervoor dat de hoeveelheid afgenomen en getransfundeerd bloed nauwkeurig worden bijgehouden, laat dit elke slag noteren door de verpleegkundige- overweeg profylactische antibiotica (cave kolonisatie navelstomp)- controleer bloed- warm bloed op tot 34 - 35°C

NAZORGEN
<ul style="list-style-type: none">- Halverwege en direct na de wisseltransfusie bloed afname (bilirubine, glucose, Na, K, Ca, volledig bloedbeeld en bloedgasanalyse.- Continueer fotherapie indien nodig- I.v.m. rebound controle bilirubine na 1 uur, na 4 uur, daarna na elke 6 uur- Regelmatige glucose controle totdat waarde normaal is bij normale intake- Monitoring en NPO minimaal gedurende 4 uur na staken wisseltransfusie

WISSELTRANSFUSIE ACHTERGRONDINFORMATIE

1. Inleiding

Wisseltransfusie is effectief gebleken in de behandeling van hyperbilirubinemie.(1) Wanneer intensieve fotherapie niet voldoende bilirubine daling geeft, is wisseltransfusie (WT) een volgende stap in de behandeling van hyperbilirubinemie. Wisseltransfusie geeft een sneller resultaat dan fotherapie, echter er zijn meer complicaties beschreven.

1.1 Wisseltransfusie

Wisseltransfusie (tweemaal het bloedvolume) vervangt ongeveer 85% van het circulerende bloed van het kind. Het totale serumbilirubine wordt hiermee verlaagd met ongeveer 50%, afhankelijk van het circulerende bilirubine tov het bilirubine in de weefsels en de mate van hemolyse. In geval van bloedgroepantagonisme, worden circulerende antistoffen tegen erythrocyten ook verwijderd.

Via een centrale lijn worden kleine hoeveelheden bloed verwijderd, en vervangen door eenzelfde hoeveelheid donorerythrocyten en plasma. Dit wordt herhaald tot tweemaal het totale bloedvolume vervangen is. (2)

Twee uren na transfusie is de bilirubine concentratie maximaal verlaagd.

2. Bloedproduct

Wisselbloed voor hyperbilirubinemie bestaat uit (bestraalde) donorerythrocyten zonder bewaarvloeistof. Een eenheid bevat ongeveer 365 ml. De leukocyten zijn verwijderd. Bij prematuren, <32 weken zwangerschapsduur of <1500 gram geboortegewicht, wordt het wisselbloed bestraald (25GY) in verband met onrijp immuunsysteem. De erythrocyten moeten minder dan 5 dagen oud zijn, en hebben een bloedgroep en rhesus-D-factor die compatibel is met moeder en kind. De erythrocyten dienen negatief te zijn voor de bloedgroepantigenen waartegen de eventuele antistoffen zijn gevormd. Hieraan wordt citraatplasma van een andere donor toegevoegd. Het citraatplasma heeft bloedgroep AB. Het hematocriet is ongeveer 0,45. Zie onderstaande tabel voor de overige eigenschappen van het wisselbloed.

Een wisselproduct dient binnen 24 uur te worden gegeven. Voor toediening moet het product minimaal op kamertemperatuur zijn.

Tabel 1. De eigenschappen van erythrocyten in citraatplasma

parameter	erythrocyten in citraatplasma
pH	7,0
Natrium (mmol / l)	168 - 174
Kalium (mmol / l)	4,2
Glucose (mmol / l)	4 - 6
Geïoniseerd Ca ²⁺	afwezig

3. Werkwijze

3.1 Push en pull of isovolumetrisch

De push en pull methode is een discontinue methode, waarbij één vasculaire toegangsweg nodig is (veneuze navellijn), deze fungeert als afname en transfusielijn. De isovolumetrische

methode is een continue methode waarbij zowel een afnamelijn (arteriële lijn, veneuze navel-lijn) als transfusielijn (veneuze navellijn, perifeer infuus) nodig is.

Tijdens de push en pull methode vinden hemodynamische veranderingen plaats tijdens elke wisselslag, waarvoor in het bijzonder de premature neonat gevoelig is. Het betreft wisselingen in arteriële bloeddruk en intracraniële druk. Deze methode dient dan ook langzaam uitgevoerd te worden.

De isovolumetrische methode gaat niet gepaard met dergelijke schommelingen en heeft derhalve de voorkeur.

3.2 Plaatsen van lijnen

Centraal veneuze (navel) lijn(en) en/of arteriële lijn (alléén voor bloedafname, niet als toedieningsweg). Ga steriel te werk, houd het kind in de couveuse warm en/of onder een warmte lamp. Tijdens de procedure hartritme, ademprequentie, bloeddruk, PaO₂, PaCO₂, pH en temperatuur monitoren.

3.3 Vóór transfusie

Bloedgroep, rhesus, DAGT, TSB/ B:A ratio, calcium, glucose, trombocyten, Hb, Ht en bloedgas. Eventueel algemeen bloedbeeld en bloedkweek. Denk ook aan bloedafname voor metabole ziekten, DNA onderzoek, chromosomen onderzoek indien geïndiceerd en bloed voor hielprik onderzoek.

Staak de voeding, liefst 4 uur voor aanvang van de wisseltransfusie

Bij trombocyten < 100 x 10⁹/l voorafgaande, halverwege of na de wisseltransfusie trombocyten (afereze trombocyten van één donor) toedienen om trombocytopenie te voorkomen. Er kan vanuit gegaan worden dat 10 x 10⁹ trombocyten/kg lichaamsgewicht een stijging geeft van ongeveer 50 x 10⁹/l.

Voor de wisseltransfusie wordt het bloedproduct gekruist met bloed van moeder en kind. Ook wordt met het bloed van kind een DAGT uitgevoerd, indien deze positief is, wordt gekeken door welke antistoffen dit veroorzaakt wordt. Tevens wordt in het serum van de moeder gekeken naar irregulaire antistoffen, indien aanwezig worden deze getitreerd. Als er een hoge titer irregulaire antistoffen aanwezig is, moet rekening worden gehouden met een ongoing hemolyse.

Het volume te wisselen bloed bedraagt 200 ml/kg.

3.4 Transfusie

Evenveel bloed afnemen als infunderen.

Neem minimaal 120 minuten de tijd voor de wisseltransfusie. Transfundeer tweemaal het bloedvolume van het kind. Met een snelheid van maximaal 2 ml/kg/min eventueel door een 170 – 200 µm filter en eventueel m.b.v. een bloedverwarmer (34 – 35 °C).

3.5 Halverwege transfusie

Bepaal calcium, Hb en trombocyten, bloedgasen en glucose.

Calcium suppletie is controversieel: het is te overwegen na iedere 100ml transfusie, 0,5 – 1,0 ml calciumgluconaat 10% intra veneus te geven. Monitor continu hartfrequentie.

3.6 Na transfusie

Bepaal Na, calcium, TSB/B:A ratio, glucose, trombocyten, Hb, Ht en bloedgas.

Cave hypoglycaemie de eerste 1 á 2 uren na wisseltransfusie. Controleer glucosewaarde tot minimaal 2-3 uur na wisseltransfusie!

4. Complicaties

De mortaliteit bij een wisseltransfusie ligt tussen 0-7%. Het is niet goed te zeggen of deze mortaliteit komt door de wisseltransfusie alleen. Veel kinderen hebben co morbiditeit, bloed incompatibiliteiten en of sepsis op het moment dat ze wisseltransfusie ondergaan.(3) (4) Complicaties die beschreven zijn bij wisseltransfusie zijn uitgebreid en ontstaan in ongeveer 5% van de gevallen.

Complicaties die op kunnen treden tijdens of na de wisseltransfusie zijn:

- Hypothermie: Afkoeling tijdens de wisseltransfusie door het geven van een te koud bloedproduct kan leiden tot apneu's, hypotensie en ritmestoornissen.
- Metabole problemen door het gebruik van citraat – plasma:
 - o hypernatriëmie
 - o hyperkaliëmie
 - o hyperosmolaliteit
 - o hyperglykemie en later rebound hypoglykemie
 - o daling geïoniseerd calcium
 - o trombocytopenie (>50% van de trombocyten wordt verwijderd)
 - o acidose
- Complicaties door het inbrengen van centrale lijnen
- Infecties
- Graft vs host disease
- Complicatie door hemodynamische veranderingen met intracranieële drukveranderingen met mogelijk vasculaire cerebrale incidenten.

Referenties

- (1) Evans D. Neonatal jaundice. Clinical-Evidence 2006;16.
- (2) Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. N Engl J Med 2001 Feb 22;344(8):581-90.
- (3) Ip S, Chung M, Kulig J, O'Brien R, Sege R, Glick S, et al. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. Pediatrics 2004 Jul;114(1):e130-e153.
- (4) Maisels MJ, Watchko JF. Treatment of jaundice in low birthweight infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003 Nov;88(6):F459-F463.
- (5) www.sanguin.nl
- (6) Iowa neonatology handbook procedures

INTRAVENEUS IMMUNOGLOBULINE

Immunoglobuline, intraveneus

Merknaam	Bv. Immunoglobuline I.V. CLB® , Ivegam CLB®
Afleveringsvorm	Flacon met 0,6 gram, 3 gram en 9 gram immunoglobuline poeder voor injectievloeistof (Immunoglobuline I.V. CLB®) Flacon met 2,5 gram = 50 ml en 10 gram = 200 ml (50 mg/ml) immunoglobuline (Ivegam®)
Oplosmiddel	Water voor injecties (bijgeleverd) (Immunoglobuline I.V. CLB®)
Bereiden	- Immunoglobuline I.V. CLB®: Los 0,6 gram, 3 gram en 9 gram immunoglobuline op in respectievelijk 10 ml, 50 ml en 150 ml oplosmiddel. De concentratie is 60 mg/ml. Tijdens het oplossen de flacon voorzichtig zwenken, niet schudden. Schuimvorming dient te worden voorkomen. - Ivegam® : voor gebruik opwarmen tot kamer- of lichaamstemperatuur.
Toedieningsroute	Intraveneus als infuus, onverdund: - Immunoglobuline I.V. CLB®: de eerste 20 ml niet sneller dan 0,5 ml/minuut toedienen. Als de infusie naar wens verloopt kan de tweede 20 ml met een snelheid van 1 ml/minuut worden toegediend om vervolgens te verhogen naar 3-4 ml/minuut - Ivegam®: de initiële infuussnelheid mag niet meer bedragen dan 30 druppels per minuut (1,65 ml per minuut) gedurende 10 minuten. Als het product goed wordt verdragen kan de snelheid van toediening geleidelijk worden verhoogd tot een maximum van 40 druppels per minuut (2,2 ml per minuut) gedurende de rest van de infusie
Houdbaarheid	- Immunoglobuline I.V. CLB®: Na oplossen: 3 uur bij 20°C - Ivegam®: Direct na openen gebruiken.
Bijzonderheden	- Immunoglobuline mag niet tegelijk met andere infuusvloeistoffen en geneesmiddelen worden toegediend. - De patiënt moet gedurende ten minste 20 minuten na toediening onder observatie worden gehouden. - De oplostijd van de gedroogde stof is ongeveer 20-30 minuten. Er wordt een kleurloze tot lichtgele, heldere tot licht opalescente oplossing verkregen. Beluchting van de flacon vóór het toevoegen van water voor injecties leidt tot een langere oplostijd. - Immunoglobuline I.V. CLB® bevat 37 mmol natrium en 0,24 mol glucose per 1000 ml. - Ivegam® bevat 78 mmol natrium en 0,14 mol glucose per 1000 ml.
Acute reacties	Allergische reacties. Zelden: anafylactische shock.
Bijwerkingen	Rugpijn, hoofdpijn, misselijkheid, braken, gewrichtspijn, allergische reacties. Zelden: hypotensie.

TRANSCUTANE BILIRUBINEMETINGEN

Transcutane bilirubine meters zijn goed bruikbaar als niet-invasieve screeningsmethode om een relevante hyperbilirubinemie te detecteren en kan daarbij het aantal totaal serumbilirubine (TSB) bepalingen verminderen. Bij bilirubinewaarden onder de 200 $\mu\text{mol/l}$ is er een onnauwkeurigheid van ongeveer 50 $\mu\text{mol/l}$ (2xSD). Bij bilirubinewaarden boven 200 $\mu\text{mol/l}$ is er naast deze onnauwkeurigheid van 50 $\mu\text{mol/l}$ (2xSD) tevens sprake van een systematische onderschatting door de transcutane bilirubinemeter van de totale serumbilirubineconcentraties. De onderschatting neemt toe naarmate de bilirubinewaarden hoger zijn.

Voor het praktische gebruik van transcutane bilirubinemeters kan gesteld worden dat transcutaan gemeten bilirubinewaarden onder de 200 $\mu\text{mol/l}$ bruikbaar zijn. Transcutaan gemeten waarden boven de 200 $\mu\text{mol/l}$ zijn minder bruikbaar. Daarom wordt geadviseerd om bij transcutaan gemeten bilirubinewaarden boven de 200 $\mu\text{mol/l}$ een TSB-meting te verrichten. De TSB-meting blijft de 'gouden standaard'.

Transcutane bilirubinemeting midden op het voorhoofd of op het borstbeen leveren de meest betrouwbare metingen op. Metingen op andere delen van het lichaam zijn minder betrouwbaar.

In geval van een duidelijke discrepantie tussen visuele inschatting en transcutane meting of indien er anderszins twijfel bestaat aan de uitslag van de transcutane meting, dient altijd een TSB bepaald te worden.

Een transcutane bilirubinemeting tijdens en na fotherapie is duidelijk minder betrouwbaar omdat fotherapie bilirubine uit de huid verwijdert, zodat een transcutane meting geen goede representatie biedt van het bilirubinegehalte in het bloed. In deze gevallen dient een TSB bepaald te worden en kan niet op een transcutane meting vertrouwd worden.

De lezer wordt voor meer achtergrond informatie verwezen naar pagina 18.

Samenvattend kan worden geconcludeerd dat een transcutane bilirubinemeting voldoende betrouwbaar geacht kan worden bij bilirubinewaarden < 200 $\mu\text{mol/l}$, maar niet bij waarden > 200 $\mu\text{mol/l}$ en na fotherapie. Bij twijfel dient altijd een serumbepaling gedaan te worden.

APPENDICES

AGREE-beoordeling American Academy of Pediatrics (AAP) Clinical Practice Guideline Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or more weeks of gestation

De richtlijn is methodologisch met een kritische blik bekeken, waarbij gebruik is gemaakt van het AGREE Instrument. Dit instrument bestaat uit 23 criteria onderverdeeld in zes kwaliteitsdomeinen. Het commentaar wordt aan de hand van deze domeinen besproken. In de bijlage is meer inhoudelijk en tekstueel commentaar op de richtlijn opgenomen.

1. Onderwerp en doel
 - Het doel van de richtlijn en de doelpopulatie is uitgebreid en specifiek beschreven.
 - Voor een deel van de aanbevelingen zijn specifieke uitgangsvragen geformuleerd.

2. Betrokkenheid van belanghebbenden
 - Er is gewerkt met een kleine werkgroep van 8 leden. Een grotere groep (16 personen) heeft geschreven aan een systematische review (AHRQ Evidence Rapport Nr. 65) die de gedeeltelijke onderbouwing vormt van de richtlijn. De auteurs zijn met name kinderartsen. Het concept van de richtlijn is door een grotere groep van commentaar voorzien. De vraag is of de inbreng van alle beroepsgroepen voldoende evenredig is geweest.
 - Tijdens de commentaarfase heeft ook de oudervereniging feedback gegeven.
 - De doelgroep van de richtlijn is ziekenhuizen en kinderartsen, neonatologen, huisartsen, physician assistants, advance practice nurses.

3. Methodologie
 - De literatuur zoekstrategie en selectiecriteria (zowel inclusie- als exclusiecriteria) zijn uitgebreid en specifiek beschreven in een apart document: AHRQ Evidence Rapport Nr. 65
 - Ook de methode van beoordeling van de literatuur is daarin beschreven.
 - De link tussen de evidence en de uiteindelijke aanbeveling is duidelijk, voor zover de aanbevelingen betrekking hebben op de vijf hoofdvragen die in het evidence report worden behandeld.
 - De gradering van de evidence wordt in appendix 1 aangeduid met de cijfers 1, 2, 3, 4. Echter in de tekst wordt gesproken over Evidence Level A, B en D. Dit scheidt onduidelijkheid. Dit werd in een erratum hersteld (bron: Pediatrics 114/4, p 1138). In AHRQ Evidence Rapport Nr. 65 wordt wel gesproken over level A, B en D. De sterkte van de aanbeveling wordt volgens appendix 1 aangeduid met: strong recommendation, recommendation, option en no recommendation. In de richtlijn worden echter alle aanbevelingen aangeduid met recommendation. Wel wordt er in de recommendation soms gebruik gemaakt van het woord option. (Recommendation 7.1.5.: It's an option to measure...)
 - Er wordt duidelijk aangegeven wat de maximale geldigheidsduur van de richtlijn is.

4. Helderheid en presentatie
 - De aanbevelingen zijn eenvoudig te herkennen. De formulering van de aanbevelingen is in veel gevallen vrij specifiek.
 - De verschillende beleidsopties zijn duidelijk vermeld.
 - De kern van de richtlijn is samengevat in een flowchart + in een samenvattende tekst (opsomming van 10 punten)
 - Als hulpmiddel is tevens een lijst van FAQ (frequently asked questions) in het Engels en Spaans beschikbaar op het internet.

5. Toepassing
 - Het belang van implementatie wordt door de werkgroep erkend. Er worden een aantal algemene voorstellen voor implementatie van de richtlijn beschreven.
 - De werkgroep geeft aan dat er een systeem moet komen voor het monitoren van de richtlijn. Dit wordt echter niet verder uitgewerkt.

6. Onafhankelijkheid van de opstellers.
 - Financiering is onduidelijk.
 - Er wordt informatie gegeven over eventueel conflicterende belangen van de werkgroepleden.

Tot slot moet worden opgemerkt dat deze richtlijn slechts gedeeltelijk een *evidence-based* richtlijn is. Voor een deel van de aanbevelingen is geen systematisch literatuuronderzoek verricht.

Utrecht, 19 mei 2005

Drs. Jolanda Wittenberg, epidemioloog, adviseur Richtlijnen
Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

Dr.ir. Hans de Beer, adviseur Richtlijnen
Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

Literatuurupdate

Zoekstrategie

Bron: MEDLINE database

Publicatiejaren: vanaf 2001

MeSH termen: "hyperbilirubinemia", "hyperbilirubinemia, hereditary", "bilirubin", "jaundice, neonatal", "kernicterus"

Vrije tekstwoorden: "bilirubin", "hyperbilirubin\$", "jaundice", "kernicterus", "neonat\$"

Vragen 1&2

1. What is the relationship between peak bilirubin levels and/or duration of hyperbilirubinemia and neurodevelopmental outcome?
2. What is the evidence for effect modification of the results of question 1 by gestational age, hemolysis, serum albumin and other factors?

5

Gehanteerde selectiecriteria (overgenomen uit de AAP-richtlijn):

10

- Population: infants greater than or equal to 34 weeks' EGA or birth weight greater than or equal to 2500 g.
 - Sample size: more than 5 subjects per arm
 - Predictors: jaundice or hyperbilirubinemia
 - Outcomes: at least 1 behavioral/neurodevelopmental outcome reported in the article
 - Study design: prospective cohorts (≥ 2 arms), prospective cross-sectional study, prospective longitudinal study, prospective single-arm study, or retrospective cohorts (≥ 2 arms)
- 15
- Duidelijke beschrijving van rekrutering & samenstelling studie- of controlegroep.
 - Relevant onderzoeksdoel.

Auteurs (jaar)	Onderzoeksopzet	Eligibility criteria	Setting	Patientkarakteristieken en groepsvergelijkbaarheid	Sample size	Studie-duur	Interventies	Uitkomstvariabelen en uitkomstmaat	Level of evidence	Commentaar
Chen 2006	Prospectief, vergelijkend onderzoek	Inclusie A terme neonaten met normale BAEP in de 1e week van de studie. Alle neonaten hadden fototherapie gehad volgens de richtlijnen van Maisels. Exclusie Premature kinderen (zwangerschapsduur < 37 weken) en neonaten met asfyxie, intracraniele bloedingen, of andere hersenafwijkingen.	Hong Kong, Queen Mary Hospital	Groep 1 serumbilirubine 225 – 341 $\mu\text{mol/l}$ Groep 2 serumbilirubine $\geq 341 \mu\text{mol/l}$. Groep 1 en groep 2; verschillen niet significant qua zwangerschapsduur, geboortegewicht, maximum serumbilirubine (sic!) maar wel qua etiologie: groep 2 nauwelijks idiopathisch (relatief meer ABO incompatibiliteit en 'borstvoedingsgeelzucht'.	N1=16 N2=8	Circa 3 jaar	Evaluatie van neurologische ontwikkeling	-Visuele EP; latencies (normaal / abnormaal) -Visual EP; amplitudes (normaal / abnormaal) -Neurologische ontwikkelingsstatus (normaal / abnormaal) abnormale visuele EP: P100 > 2 SD from the mean for age Latentie: Groep 1 vs groep 2: Abnormaal 1/16 vs 1/8	C	M.n. van belang voor vraag 2. -kleine aantallen! -geen statistische toets vermeld -niet duidelijk hoe patiënten zijn gerekruteerd -niet duidelijk of uitkomsten geblyndeerd zijn vastgesteld

Auteurs (jaar)	Onderzoeksopzet	Eligibility criteria	Setting	Patientkarakteristieken en groepsvergelijkbaarheid	Sample size	Studieduur	Interventies	Uitkomstvariabelen en uitkomstmaat	Level of evidence	Commentaar
								<p>Amplitude: Groep 1 vs Groep 2: Abnormaal: 1/16 vs 1/8</p> <p>Neurologische ontwikkelingsstatus: Groep 1 vs Groep 2: Abnormaal: 0/16 vs 1/8</p> <p>Geen van de verschillen was statistisch significant.</p>		
Duman 2004	Follow-up studie	<p>Inclusie Zwangerschapsduur > 37 weken Geboortegewicht > 2500 gram Onderzoeksgroep: uitgesproken hyperbilirubinemie=340-410 µmol/l in de eerste 2 weken na de geboorte bij wie intensieve fototherapie het serumbilirubinegehalte onder de 340 µmol/l bracht.</p> <p>Exclusie -risicofactoren zoals bloedgroep incompatibiliteit, -positieve DAGT, - G6PD deficiëntie - haemolytische ziekte (anemie, reticulocytosis) - perinatale facto-</p>	Turkse universiteitskliniek	<p>Onderzoeksgroep: uitgesproken hyperbilirubinemie=340-410 µmol/l in de eerste 2 weken na de geboorte bij wie intensieve fototherapie het serumbilirubinegehalte onder de 20 mg/ml bracht.</p> <p>Controlegroep: Geselecteerd uit 30 opeenvolgende kinderen die het consultatiebureau bezoeken, leeftijd 2-6 jaar, en a term geboren in het ziekenhuis, > 2500 gram, en gevolgd door het consultatiebureau.</p> <p>Geen significante verschillen qua sekse, wijze van</p>	N1=N2=30. Onderzoeksgroep oorspronkelijk N1=38; loss-to-follow-up 8.		Evaluatie van bilirubine toxiciteit bij kinderen in de leeftijd van 2 tot 6 jaar.	<p>- BAEP latentie - ontwikkelingsscore - gehoor - neurologische bevindingen</p> <p>Geen significante verschillen gevonden.</p>	C	<p>- Selectiebias?: Onduidelijk hoe onderzoeksgroep en controlegroep zijn samengesteld. Betreft de studiegroep ALLE hyperbil's met de beschreven kenmerken of een selectie? - Wanneer is de controlegroep gerekruteerd? - gehooronderzoek en psychologische testen gebeuren geblindeerd. Onduidelijk of neurologisch onderzoek geblindeerd is gedaan. - meer dan 20% loss-to-follow-up. - veel exclusiecriteria hetgeen de toepasbaarheid van de onderzoeksresultaten beperkt. - In 60 kinderen geen enkel kind met afwijkende ontwikkeling gevonden, hetgeen onwaarschijnlijk is omdat per definitie ca. 16% van de 'normale' populatie een uitkomst onder de - 1 SD van het gemiddelde heeft.</p>

Auteurs (jaar)	Onderzoeksopzet	Eligibility criteria	Setting	Patientkarakteristieken en groepsvergelijkbaarheid	Sample size	Studie-duur	Interventies	Uitkomstvariabelen en uitkomstmaat	Level of evidence	Commentaar
		ren geassocieerd met een hoger risico op hyperbilirubinemie (maternale diabetes mellitus, polycytemie, cefalohæmatoom, asfyxie, hypothermie, intracranieële hæmorrhage, perinatale infectie of dehydratie (> 10% gewichtsverlies en/of hypernatriëmie). - kinderen met metabole of belangrijke congenitale afwijkingen.		bevallen, geboortegewicht, leeftijd bij bevalling, leeftijd bij aanvang studie, borstvoeding / flesvoeding 1 ^e maand, lengte en gewicht naar leeftijd, sociaaleconomische achtergrond. Maar er lijken wel verschillen (aantal keizersneden, opleidingsniveau moeder, controlegroep ouder) te zijn, die vanwege kleine aantallen niet significant zijn..						
Newman 2006	Prospectief vergelijkende cohort studie	Inclusie -geboortegewicht > 2000 gram -zwangerschapsduur tenminste 34-36 weken -TSB tenminste 427 340-410 µmol/l <30 dagen na geboorte (onderzoeksgroep) Exclusie -overlijden -kinderen met genetische of congenitale afwijkingen	Kaiser Permanente Hospitals Northern California	Significante verschillen qua zwangerschapsduur, leeftijd moeder, % volledige borstvoeding, etnische achtergrond tussen hyperbili- en controlegroep in de groep die niet formeel is geëvalueerd. Significante verschillen qua zwangerschapsduur, % volledige borstvoeding, etnische achtergrond en gezinsinkomen tussen hyperbili- en controlegroep in de groep die formeel is geëvalueerd. Hyperbili-groep:	N1=140 (hyperbili-groep) N2=419 (controles)		-verzamenen perinatale data uit dossiers en interviews met moeder, en informatie over potentiële confounders via zorgverleners. Informatie over gezinsinkomen via US census data verkregen. -geblindeerde formele evaluatie van neurologische ontwikkeling of informatie van ouders via questionnaire m.b.t status	Cognitieve tests (WPPSI-R & Beery-Bultenica Developmental Test of Visual-Motor Integration), neurologische bevindingen gecodeerd op een 5-punts schaal. Motorische vaardigheden vastgesteld met een 12-item gevalideerd screeningsinstrument, lichamenlijk onderzoek. Hyperbili vs Contrôle ; Adjusted Differences: Verbal IQ. 2,5 (95% CI: -1,1 – 6,1) Performance IQ.	C	-statistische analyse wordt goed beschreven. -adequate controle van potentiële confounders -geblindeerd neurologisch onderzoek -onderzoeksgroep: 59% formeel geëvalueerd; 14% questionnaire ingevuld; 22% outpatient follow-up; 6% < 2 jaar follow-up -controlegroep: 40% formeel geëvalueerd; 20% questionnaire ingevuld; 29% outpatient follow-up; 11% < 2 jaar follow-up. Minder verdachte kinderen in hyperbiligroep. Meer exclusief BV, meer aziatisch, minder hispanics is cf risicofactoren. Goede studie!

Auteurs (jaar)	Onderzoeksopzet	Eligibility criteria	Setting	Patientkarakteristieken en groepsvergelijkbaarheid	Sample size	Studieduur	Interventies	Uitkomstvariabelen en uitkomstmaat	Level of evidence	Commentaar
				<p>63-66% heeft TSB-max van 428-460 $\mu\text{mol/l}$</p> <p>26-30% een TSB-max van 461-510 $\mu\text{mol/l}$</p> <p>6-9% een TSBmax >510 $\mu\text{mol/l}$</p> <p>Controlegroep: Allen <428 $\mu\text{mol/l}$ op de leeftijd van 30 dagen</p>			<p>ontwikkeling (10-item instrument) en gedrag (checklist met 120 gedragsproblemen gegroepeerd in syndroom-schalen).</p> <p>-meten cognitieve en motorische vaardigheden</p>	<p>0,5 (95% CI : -2,9 – 4,0)</p> <p>Full-scale IQ. 1,4 (95% CI: -2,1 - 5,0)</p> <p>Visual-motor integration: 0,6 (95% CI: -2,8 – 3,9)</p> <p>Visual perception: 1,2 (95% CI: -3,5 – 6,0)</p> <p>Motor coordination : -1,3 (95% CI : -5,6 – 2,9).</p> <p>Geen van de verschillen is significant.</p> <p>Bij neurologisch onderzoek alleen significant verschil in categorie 'normaal of dubieus of erger' ofwel verdacht ($\text{OR}_{\text{adj}}=0,47$; 95% CI: 0,23 – 0,98)</p> <p>De uitkomsten van de questionnaires gaven geen significante verschillen te zien.</p>		<p>De resultaten hebben volgens de auteurs belangrijke implicaties voor het management van geelzucht bij kinderen met een negatieve direct antiglobulinetests: "Ofschoon deze gegevens niet kunnen worden gebruikt om een serumbilirubine-gehalte te bepalen waarbij de voordelen van een wisseltransfusie de risico's overtreffen, suggereren ze dat dit niveau in het algemeen meer dan 428 $\mu\text{mol/l}$ bedraagt, aangezien de meeste kinderen in onze studie die een totaal serumbilirubinegehalte tussen 428 en 510 $\mu\text{mol/l}$ hadden en alleen fotherapie gekregen, daar geen aantoonbare nadelen van hadden.</p>
Soorani 2001	Patiënt controle onderzoek	Inclusie -Gezonde baby's (etnische groep Kaukasisch) met hoogste maximum serumbilirubine > 220 $\mu\text{mol/l}$ van de studiegroep kreeg de helft fothera-	Martini Ziekenhuis Groningen	-aantal keizersneden verschilde tussen cases and controls; -opleiding moeder lijkt ook te verschillen tussen beide groepen -geen verschillen qua zwanger-	N1=20 N2=20			<p>Evaluatie neurologische status bij leeftijd 3-8 dagen vlg's Prechtl en bij leeftijd van 12 maanden.</p> <p>Evaluatie neurologische status op leeftijd van 3</p>	C	<p>-onduidelijk of het opeenvolgende patiënten betreft en hoe studie- en controlegroep zijn geselecteerd.</p> <p>-betrekkelijk kleine aantallen waardoor zeer wijde betrouwbaarheidsintervallen.</p> <p>-Plasma bilirubin niet bepaald in controle groep om ethische</p>

Auteurs (jaar)	Onderzoeksopzet	Eligibility criteria	Setting	Patientkarakteristieken en groepsvergelijkbaarheid	Sample size	Studie-duur	Interventies	Uitkomstvariabelen en uitkomstmaat	Level of evidence	Commentaar
		pie) en idem zonder hyperbilirubinemie. - Zwangerschapsduur > 36 weken -Geboortegewicht > P10 -Apgar-score bij 5 min 9 of meer		schapsduur, geboortegewicht, aantal borstgevoede baby's aantoonbaar				maanden d.m.v. analyse video's in termen van kwaliteit algemene motoriek. Studiegroep vs controlegroep: -minor neurologische dysfunctie 3-8 dagen: 14/20 vs 5/20; p<0,05) -minor neurologische dysfunctie 3 maanden: 11/20 vs 5/20; p<0,05) -minor neurologische dysfunctie 12 maanden: 10/20 vs 2/20; p<0,05) Geen (definitief) abnormale neurologische condities vastgesteld in controle – of studiegroep op enig tijdstip.		redenen. Plasma bilirubin of hyperbilirubinemia derhalve niet als variabele in logistische regressie model opgenomen. .uitkomsten niet steeds geblindeerd gemeten
Wong 2006	Vergelijkend cohortonderzoek	Inclusie -Chinese neonaten met geboortegewicht \geq 2500 gram en zwangerschapsduur \geq 37 weken. -Negatieve DAGT en niet-hemolytische hyperbilirubinemie. -Afwezigheid van aangeboren of metabole afwijkingen, of syndromale ziektebeelden -Afwezigheid van asfyxie, meningi-	Queen Mary Hospital Hong Kong	Groep 1 matige hyperbilirubinemie: TSBmax: 300-341 μ mol/l Groep 2 ernstige hyperbilirubinemie: TSBmax: 342-428 μ mol/l Groep 3 zeer ernstige hyperbilirubinemie TSBmax: > 428 μ mol/l In groep 2 en groep 3: 2 resp 1 wisseltransfusie	N1=30 N2=63 N3=6			BAEP na ontslag (range 1 – 9 maanden)	C	-bij patiëntkarakteristieken ontbreken gegevens over de moeder -uitkomsten waarschijnlijk niet geblindeerd gemeten.

Auteurs (jaar)	Onderzoeksopzet	Eligibility criteria	Setting	Patientkarakteristieken en groepsvergelijkbaarheid	Sample size	Studieduur	Interventies	Uitkomstvariabelen en uitkomstmaat	Level of evidence	Commentaar
		tis, intracranieële bloedingen, of andere hersenafwijkingen		Geen significante verschillen naar geslacht, zwangerschapsduur, geboortegewicht,						

Vraag 3

What are the quantitative estimates of efficacy of treatment for 1) reducing peak bilirubin levels (eg, number needed to treat [NNT] at 342 $\mu\text{mol/l}$ to keep TSB from rising); 2) reducing the duration of hyperbilirubinemia (eg, average number of hours by which time TSB is higher than 342 $\mu\text{mol/l}$ may be shortened by treatment); and 3) improving neurodevelopmental outcomes?

Inclusion Criteria

Question 3 (Efficacy of Treatment at Reducing Serum Bilirubin)

- Population: infants greater than or equal to 34 weeks' EGA or birth weight greater than or equal to 2500 g
- Sample size: more than 10 subjects per arm
- Treatments: any treatment for neonatal hyperbilirubinemia
- Outcomes: serum bilirubin level higher than or equal to 342 $\mu\text{mol/l}$ or frequency of BET specifically for bilirubin level higher than or equal to 342 $\mu\text{mol/l}$
- Study design: randomized or nonrandomized, controlled trials

For All Other Issues

- Population: infants greater than or equal to 34 weeks' EGA or birth weight greater than or equal to 2500 g
- Sample size: more than 10 subjects per arm for phototherapy; any sample size for other treatments
- Treatments: any treatment for neonatal hyperbilirubinemia
- Outcomes: at least 1 neurodevelopmental outcome was reported in the article (duration of hyperbilirubinemia)

Auteurs (jaar)	Onderzoeks-opzet	Eligibility criteria	Setting	Patientkarakteristieken en groepsvergelijkbaarheid	Sample size	Interventies	Uitkomstvariabelen en uitkomstmaat	Level of evidence	Commentaar
Evans 2005								B	Zie einde tabel

Mohammadzadeh (2005)	RCT	<p><i>Inclusie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -Gezonde, borstgevoede baby's - Zwangerschapsduur > 38 weken - Ongecompliceerd verlopen zwangerschap <p><i>Exclusie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -congenitale afwijkingen -Rh of ABO incompatibiliteit en positieve DAGTt -infectie -dehydratie, -G6PD deficiëntie -geconjugeerde bilirubine > 34 µmol/l of > 15% van totaal serum bilirubine 	neonatal ward of Emam-Reza Hospital, a University hospital affiliated to Mashhad University of Medical Science, Iran	TSB 289 – 510 µmol/l 34 jongens, 26 meisjes Geen statistisch significant verschil in sekse, zwangerschapsduur, geboortegewicht, Gewicht bij start FT, aantal reticulocyten, hematocriet, hemoglobine en TSB waarde tussen controle- en experimentele groep	N1=N2=30	Clofi-braat (enkele orale dosis van 100 mg/kg geboortegewicht) + FT Versus FT. FT en bilirubine-metingen werden gecontinueerd tot TSB 238 µmol/l.	TSB na 12 uur, 24 uur en 48 uur FT. Duur FT. Studiegroep: Alle baby's TSB na 48u < 298 µmol/l. Controlegroep: 26.7% resp 6.7% kreeg FT tot 72 resp 96u. Studiegroep: duur FT 30 (range: 12-48) u Controlegroep: 54 (range: 24-96) u (p < 0.0001).	B	<ul style="list-style-type: none"> -Lampen regelmatig vernieuwd na 250 branduren. Lampen 20 cm boven de wiegen. -TSB geschat met Uni-stat@Bilirubinometer -start FT op leeftijd 8,2 a 9,8 dagen. -geen bijwerkingen geconstateerd -niet placebo gecontroleerd -hoe studie- en controlegroep geselecteerd is, wordt niet vermeld -uitkomsten niet geblindeerd vastgesteld
----------------------	-----	---	--	--	----------	---	--	---	---

Mehta (2005)	RCT	<p><i>Inclusie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Zwangerschapsduur</i> >= 37 weken - TSB > 306 $\mu\text{mol/l}$ - zowel borst- als flesgevoede baby's <p><i>Exclusie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Baby's met TSB > 427 $\mu\text{mol/L}$, - met kernicterus, - aanwijzingen voor hemolyse, - dehydratatie - majeure congenitale afwijkingen, - baby's die al intraveneus vocht krijgen toegediend. 	tertiary care referral neonatal unit in northern India	Geen statistisch significante verschillen in zwangerschapsduur, geboortegewicht, sekse, gewichtsverlies, TSB waarde, G6PD deficiëntie, aantal reticulocyten, uitsluitend borstvoeding, vaginale bevalling, Tijdstip van beginnende geelzucht (3.1/3.3 dagen) en tijdstip start therapie (5.3/5.5 dagen)	N1=N2=37	<p>Studie groep: N/5 saline in 5% dextrose gedurende 8 u.</p> <p><i>Hoeveelheid supplement veronderstelde een tekort van 50 mL/kg, de helft van de dagelijkse onderhoudsbehoefte gedurende 8 uur, en 20 mL/kg extra i.v.m. FT.</i></p> <p>Controlegroep: FT + borst-/flesvoeding ad libitum.</p>	<p>Primaire uitkomst: -aantal kinderen dat WT kreeg.</p> <p><i>Secundaire uitkomsten:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Duur FT, - % daling van TSB na 4, 8, en 24u. <p>RR op WT (studie vs controlegroep): 0.30 (95% CI: 0.14-0.66).</p> <p>Duur van FT korter in experimentele groep: 52 ± 18 uur vs 73 ± 31 uur ($P = .004$).</p> <p>% daling na 4, 8 en 24u in studie-groep: 11, 17 en 27% (alle $p < 0.01$)</p> <p>% daling na 4, 8 en 24u in controlegroep: 0,5, 4 en 19 (alle $p < 0,01$)</p>	B	<ul style="list-style-type: none"> - wijze van randomiseren goed beschreven - powerberekening gedaan om 50% verschil in mate van WT tussen studien en controlegroep te kunnen aantonen. - blue light phototherapy - WT gestart als na 4 u studieduur, TSB met > 34 $\mu\text{mol/l}$ toenam t.o.v. startwaarde of als na 8 u studieduur TSB >= 340 $\mu\text{mol/l}$ - hoge graad van WT in controlegroep (20/37) - TSB gemeten met dual-wavelength spectrophotometer - <i>niet geblindeerd toedienen en meten</i> <p>Goede studie!</p>
--------------	-----	---	--	---	----------	--	--	---	--

Miqdad (2004)	RCT	<p>Inclusie: Gezonde pasgeborenen > 2500 g met hyperbilirubinemie o.b.v. ABO antagonisme</p> <p>Exclusie: -laag geboortegewicht, -Rh hemolytische ziekte -hemolytische anemie, -asfyxie, -aangeboren afwijkingen</p>	Kinderafdeling special forces ziekenhuis Saoedi Arabië	Geen statistisch significante verschillen wat leeftijd, sekse of geboortegewicht betreft tussen experimentele en controlegroep. Evenmin m.b.t. wijze van bevallen, Apgar score, initiële TSB, Hb, en reticulocyten.	N1=N2=56	<p>FT+ IVIG (500 mg/kg) vs FT</p> <p>FT gestart als TSB steeg met 8,5 µmol/l per uur of als TSB > 170 µmol , > 204 µmol/l of > 238 µmol/l op leeftijd van 12 , 18 resp. 24 uur.</p> <p>WT gestart als TSB > 340 µmol/l in 1 van de 2 groepen of steeg met 8,5 µmol/l per uur in controlegroep.</p>	<p>Primaire uitkomst: Reductie WT</p> <p>WT (FT+IVIG) : 4/56 WT (FT): 16/56 (p<0,01)</p> <p>Secundaire uitkomst: Duur FT is 3,85 (FT+IVIG) vs 4,40 (FT) dagen (p<0,05)</p>	B/C	<p>Niet aangegeven hoe is gerandomiseerd</p> <p>Geen powerberekening gedaan</p> <p>niet geblindeerd toegediend en gemeten</p> <p>geen bijwerkingen i.v.m. IVIG geconstateerd</p>
---------------	-----	---	--	---	----------	--	--	-----	--

Boo (2002)	RCT	<p>Inclusie: -Gezonde pasgeborenen, zwangerschapsduur 37 weken of meer -TSB > 300 $\mu\text{mol/l}$, geconjugeerd SB <15% van TSB.</p> <p>Exclusie: -sepsis -voedselintolerantie -kernicterus -icterus > 14 dagen -geconjugeerde SB >15% van TSB -ernstige congenitale afwijkingen</p>	NICU Maleisië	Geen statistisch significante verschillen wat leeftijd, etnische herkomst, sekse, wijze van bevallen, voedingswijze of geboortegewicht betreft tussen experimentele en controlegroep. Evenmin m.b.t., initiële TSB. Kinderen uit 'enterale' groep gemiddeld 1,2 dagen ouder!	N1=N2=27	<p>enteraal vloeistof vs enteraal + intraveneus</p> <p>Als ondanks FT TSB > 340 $\mu\text{mol/l}$ dan WT.</p>	<p>Primairre uitkomst: Afname TSB gedurende eerste 4 uur.</p> <p>10,4 (E) vs (11,2 (E+IV) (NS)</p> <p>Secundaire uitkomsten: -Aantal WT 5/27 vs 8/27 (NS)</p> <p>-opnameduur beide groepen 3,0 dagen</p> <p>Geen verschillen derhalve.</p>	B	<p>-randomisatieprocedure goed omschreven</p> <p>- powerberekening (90% kans om verschil van >10 $\mu\text{mol/l}$ in TSB te detecteren) gedaan!!</p> <p>-statistische tests en voorwaarden goed omschreven.</p>
------------	-----	---	---------------	--	----------	---	--	---	--

Auteur/Jaar	Evans 2006
Onderzoeksopzet	Systematic Review
5 Eligibility criteria	Studies die antwoord op vraag geven "what are the effects of treatment for unconjugated hyperbilirubinemia in term and pre-term infants"
10 Bestudeerde verschillende vergelijkingen:	Bestudeerde verschillende vergelijkingen:
	a. Conventionele FT vs geen behandeling
	b. Fibre-optische FT vs geen behandeling
	c. Conventionele FT vs fibre-optische FT
	d. Dubbele FT vs enkele FT
	e. Thuis FT vs geen behandeling
	f. Thuis FT vs ziekenhuis FT
15 g. Albumine infusie vs geen behandeling	
	h. Albumine infusie vs andere behandelingen
	i. Wisseltransfusie vs geen behandeling
	j. Wisseltransfusie vs andere behandelingen

	Setting	Southmead Hospital Bristol UK
	Patientenkenarakteristieken	a term en preterm kinderen met ongeconjugeerde hyperbilirubinemie
5	Sample size	a. 1 SR (incl 2 RCT's) b. 1 SR (incl 1 RCT) c. 1 SR en 1 RCT d. 1 SR en 1 RCT e. t/m j. geen SR's en geen RCT's
10	Studieduur	SR verricht in november 2005
15	Interventies	a. Conventionele FT vs geen behandeling b. Fibre-optische FT vs geen behandeling c. Conventionele FT vs fibre-optische FT d. Dubbele FT vs enkele FT e. Thuis-FT vs geen behandeling f. Thuis-FT vs ziekenhuis FT g. Albumine infusie vs geen behandeling h. Albumine infusie vs andere behandelingen i. Wisseltransfusie vs geen behandeling j. Wisseltransfusie vs andere behandelingen
20		
25	Uitkomstvariabelen	primair: mortaliteit, gehoorsverlies, kernicterus en andere ontwikkelingsgerelateerde uitkomsten, adverse effects mbt behandeling inclusief ouder-kind binding, duur behandeling, falen behandeling, duur ziekenhuisopname, wisseltransfusies. Secundair: afname in bilirubinespiegels. Ad a en b. zowel conventionele als fibreoptische FT reduceert bilirubinespiegels meer dan geen therapie. Ad c. Conventionele FT reduceert bilirubine meer dan fibreoptische FT. Effect op ouder-kind binding niet geëvalueerd. Ad d. Dubbele FT is meer effectief dan enkele, terwijl dubbele fibreoptische FT even effectief is als enkele conventionele FT. Ad e. t/m j. geen uitkomsten
30		
	Commentaar	methodiek literatuursearch niet duidelijk beschreven Methodiek/selectiecriteria van systematisch review niet duidelijk beschreven Ook niet-RCT's betrokken in SR's.
35		Aantal van de gereviewde originele studies waren al opgenomen in het AHRQ rapport.

Vraag 4

What is the efficacy of various strategies for predicting hyperbilirubinemia, including hour-specific bilirubin percentiles?

Inclusiecriteria:

- 5 -neonaten \geq 34 weken, of geboortegewicht $>$ 2500gr
 -N $>$ 10
 -Laboratorium gebaseerde TSB als 'gouden' standaard

Auteurs (jaar)	Onderzoeksopzet	Eligibility criteria	Setting	Patientkarakteristieken en groepsvergelijkbaarheid	Sample size	Interventies	Uitkomstvariabelen en uitkomstmaat	Level Of evidence	Commentaar
Agarwal (2002)	Prospectieve cohortstudie	<p>Inclusie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zwangerschapsduur $>$ 35 weken. -ouders neonaten woonachtig in de buurt van ziekenhuis <p>Exclusie:</p> <ul style="list-style-type: none"> -relevante ziekte waarvoor NICU-opname nodig zou zijn -belangrijke aangeboren afwijkingen -Rh hemolyse 	Tertiair centrum New Delhi	<p>Alle kinderen zijn borstgevoed.</p> <p>TSB: 100 μmol/l (range: 34 μmol/l – 255 μmol/l)</p> <p>Leeftijd: 24,7 uur (range: 20-30 uur)</p>	N=220	Bilirubinemeting in serum op 24 +/- 6 uur.	<p>Primaire uitkomst: kans op ontwikkelen van hyperbilirubinemie tot dag 5 (leeftijd).</p> <p>Hyperbilirubinemie gedefinieerd als: TSB $>$ 289 μmol/l.</p> <p>Se= 95%; Sp= 70,%; PPV=27,%; NPV=99,% bij TSB op 24 uur van 102 μmol/l</p> <p>Baby's met TSB $>$ 102 μmol/l hebben RR voor hyperbilirubinemie van 38 (95% ci 6 - 1575).</p>	C	<p>-Powerberekening gedaan (90% kans om hyperbilirubinemie te detecteren).</p> <p>- Bilirubinemetingen geblindeerd.</p> <p>-Percentage follow-up: 96,8.</p> <p>-Korte follow-up duur; kans op missen hyperbilirubinemie aanwezig.</p>

Bernaldo (2004)	Prospectieve cohortstudie	<p><i>Inclusie:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Zwangerschapsduur > 37 weken</i> - <i>geboortegewicht > 2500 gram</i> - <i>apgar-score > 7</i> <p><i>Exclusie:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>complicaties die hyperbilirubinemie kunnen doen verergeren</i> 	NICU van Albert Schweitzer Ziekenhuis Sao Paulo Brazilië		N=380	Bilirubinemetings in navelstrengsbloed. Geconjugueerd, ongeconjugueerd en totaal.	<p>Primaire uitkomst: kans op ontwikkelen hyperbilirubinemie tot dag 3 (leeftijd).</p> <p><i>Bij afkappunt van 2,0 mg/100 ml (34 µmol/l), hebben pasgeborenen met meer ongebonden bilirubine 53% kans op hyperbilirubinemie die FT op dag 3 nodig maakt.</i></p> <p>NPV ontbreekt.</p>	C	<ul style="list-style-type: none"> -geen powerberekening gedaan. -statistische tests goed beschreven. -geen geblijnde vaststelling van uitkomsten
Keren (2005)	Retrospectieve cohortstudie	<p><i>Inclusie:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>zwangerschapsduur 36 weken of meer én geboortegewicht 2000 gram of meer</i> - <i>zwangerschapsduur 35 weken of meer én geboortegewicht 200 gram of meer</i> <p><i>Exclusie:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>kinderen die tijdens hospitalisatie moeder FT kregen of op een NICU werden behandeld.</i> 	Algemeen ziekenhuis Pennsylvania USA		N=996	-opstellen van model van klinische risicofactoren (geboortegewicht, gestateduur < 38 weken, oxytocine bij partus, vacuüm extractie, borstvoeding, borstvoeding + flesvoeding) -vergelijken van TSB voor en na ontslag.	<p>Voorspellende waarde van 1) model van klinische risicofactoren en 2) van risicomodel van TSB-niveaus voor ontslag</p> <p>significante hyperbilirubinemie, gedefinieerd als <i>een TSB na ontslag van P95 op een uur-specifiek bilirubine nomogram.</i></p> <p>Bepaling van bilirubineniveau voor ontslag in termen van een risicozone op een uurspecifiek nomogram is nauwkeuriger (AUC=0,83) dan een scoresysteem gebaseerd op klinische risicofactoren (AUC=0,71). In beide gevallen veel foutpositieven (79-87%)</p>	C	<ul style="list-style-type: none"> -statistische tests goed beschreven. - modellen zijn relevant en goed beschreven. -geen blinding.

Newman (2005)	Genest patiëntcontrole onderzoek (studie 1). Retrospectieve cohort studie (studie 2).	<p>Inclusie: -meer dan 2000 gram -36 of meer weken zwangerschapsduur</p> <p>Exclusie voor studie 2: -TSB > 340 µmol/l binnen 48 uur.</p>	Northern California Kaiser Permanente hospitals.		<p>Studie 1: 67 gevallen met TSB > (425 µmol/l)binnen 30 dagen, 208 controles</p> <p>Studie 2: 5706 neonaten die waren ontslagen en bij wie binnen 48 uur het TSB was gemeten</p>	<p>Studie 1: -opstellen van model van klinische risicofactoren (zwangerschapsduur, borstvoeding, blauwe plekken, cephaal hematoom, Aziatische origine, zwart(-), moeder > 25 jaar, jongetje)</p> <p>Studie 2: Combineren van onderdelen van risicomodel uit studie 1 met TSBs gemeten < 48 uur om ontwikkelen van TSB > 340 µmol/l te voorspellen..</p>	<p>Studie 1: AUC=0,83 TSB>425 µmol/l</p> <p>Studie 2: TSB > 340 µmol/l: 4.7%, waarvan 94% TSB op of boven 75e percentiel binnen 48 uur.</p> <p>Bij TSB>>340 µmol/l: 1. AUC, partiele risico index: 0.69; 2. AUC TSB percentile groep:0.79; 3. AUC TSB z score: 0.83; 4, AUC TSB z score i.c.m. partiele risico index:0.86.</p> <p>combinatie risicofactoren en TSB voor ontslag goede predictor</p>	C	<p>TSBs alleen gemeten op geleide van klinische oordeel en niet routinematig.</p> <p>(Studie 2) partiele risico index bevat niet item borstvoeding — een van de beste voorspellers van hyperbilirubinemie.</p>
---------------	---	---	--	--	--	--	---	---	--

Sarici (2002)	Prospectieve studie	Inclusie: -ABO bloedgroep incompatibiliteit -gezond en zwangerschapsduur 38 weken of meer.	Hacettepe Universiteitsziekenhuis Ankara, Turkije.	% reticulocyten, positieve antiglobulinetest, broertje of zusje met hyperbilirubinemie significant verschillend tussen groep met en groep zonder hyperbilirubinemie	N=136	Bepalen van kritieke TSB gehalte voor het ontslag teneinde significante hyperbilirubinemie and ernstige hemolyse te voorspellen. TSB >85 µmol/l en toename TSB >8,5 µmol/l / uur binnen 24 uur, >204 µmol/l op dag 2, >255 µmol/l op dag 3, >289 µmol/l op dag 4 en 5 gedefinieerd als significante hyperbilirubinemie en kregen FT.	TSB >68 µmol/l 6 uur na geboorte hoogste sensitiviteit (86.2%), waarbij NPV (94.5%) PPV (39.7%) om te voorspellen welke neonaten significante hyperbilirubinemie ontwikkelen.	C	-onduidelijk hoe kinderen zijn geselecteerd. -geen powerberekening
---------------	---------------------	--	--	---	-------	---	---	---	---

Sarici (2004)	Prospectieve studie	<p>Inclusie: -neonaten > 35 en < 42 weken</p> <p>Exclusie: -<i>dysmaturiteit en macrosomie (o.b.v. Colorado IUG curven)</i> -meerling zwangerschap -<i>aangeboren afwijkingen</i> -RDS -G6PD-deficientie -sepsis, -voedingsproblemen -bloedgroep incompatibiliteit -tekenen van hemolyse</p>	Hacettepe Universiteitsziekenhuis Ankara, Turkije	A terme en randprema- ture termen groepen verschillen significant in: -Geboortegewicht (rand- prematuren lager) Hematocriet (randpre- maturen hoger) -Apgar-score (randpre- maturen lager) -Wijze van bevallen (randprematuren meer keizersneden)	N=365 (219 a term en 146 bijna a term) Bijna a term= 35 tot 37 weken	Vaststellen incidentie van significante hyperbilirubi- nemie in a terme en rand- prema- ture groep. <i>Vaststellen van de waarde van een vroege (na 6 uur) TSB- meting voor voorspellen van significante hyperbilirubi- nemie later in de eerste week van randprema- ture neonaten</i>	Bijna a termen hebben 2,4 maal zo grote kans op signi- ficante hyperbilirubi- nemie TSB van 44 resp. 94 µmol/l na 6 uur (5e percentiel en 95e percentiel) Se=100% resp. Sp= 98.2% bij voorspel- len van significante hyperbilirubinemie. PPV en NPV bij 95e percentiel: ca 80% PPV en NPV bij 5 ^e percentiel: 28 resp 100%.	C	Mooie studie en berekening met PPV etc.
---------------	---------------------	--	---	--	--	--	---	---	---

Vraag 5

5 What is the accuracy of transcutaneous bilirubin (TcB) measurements?

Selectiecriteria (overgenomen uit de AAP-richtlijn):

- 10 a) N >= 10;
b) Referentiestandaard: laboratoriumbepaling TSB
c) Analyse m.b.v. difference plots (Bland-Altman plots)

Au- teurs, jaartal	Studietype	Eligibility Crite- ria	Setting	Populatiekenmerken	Indextest	Referentietest	Uitkomst	Level Of evidence	Commentaar
Groh- mann 2006	Vergelijkend diagnos- tisch onder-	Inclusie: - Zwangerschaps-	Women's Hospital, Univer-	124 samples van 58 jongens en 64 meisjes; blank.	3 huidtest instrumen- tenten	3 labanalyzers (Hitachi 912, Dimension)	Blirubine concentraties boven 200 tot 250 µmol/l worden door alle huidtest instrumenten en boven 250	B/C	Gemiddelde waarde van labanalyzers als

Auteurs, jaartal	Studietype	Eligibility Criteria	Setting	Populatiekenmerken	Indextest	Referentietest	Uitkomst	Level Of evidence	Commentaar
	zoek	duur tenminste 32 weken - Geboortegewicht tenminste 1500 g. Exclusie: -neonaten die fototherapie krijgen.	sity of Greifswald (Greifswald, Germany).	Gemiddelde leeftijd 3 dagen. Gemiddeld geboortegewicht 3433 gram. Gemiddelde zwangerschapsduur 39 weken. Plasma bilirubine concentraties tussen 9 and 388 $\mu\text{mol/l}$.	(JM-102, JM-103, BiliCheck) 3 fotometrische instrumenten (Twin Beam, ABL 735, Roche Omni S)	RxL, and Vitros 250)	$\mu\text{mol/l}$ door 1 fotometrisch instrument (Twin Beam) onderschat; maximale verschillen tussen -39 and -58 $\mu\text{mol/l}$. Bland-Altman plots		standaard gebruikt. Niet aangegeven hoe patiënten werden geselecteerd.
Engle 2005	Vergelijkend diagnostisch onderzoek	Inclusie: Neonaten verwezen voor follow-up vanwege klinische geelzucht voorafgaande aan ontslag uit ZH of die geelzucht hadden bij poliklinische controle om andere redenen (bijv. problemen borstvoeding). Exclusie: Neonaten die fototherapie krijgen	Parkland Memorial Hospital Dallas (Texas)	92% van Mexicaanse origine. 121 (68 jongens en 53 meisjes) in totaal. Geboortegewicht: gemiddeld 3280 g. Zwangerschapsduur: gemiddeld 40 weken. Leeftijd: gemiddeld 91 uur. 33% alleen borstvoeding 45% borst & fles TSB: 14,8 mg/ml	JM-103	Diazo Jendrassik-Grof methode (Olympus AU 600)	Bland-Altman plots: JM onderschat bilirubineconcentratie met gemiddeld 1,6 mg/ml (27 $\mu\text{mol/l}$) (uniform over gehele reeks) 50% van de TSB-bepalingen zou kunnen worden vermeden bij een TSB>290 $\mu\text{mol/l}$ en een afkappunt voor TcB van 222 290 $\mu\text{mol/l}$.	B/C	Niet aangegeven hoe patiënten werden geselecteerd.
Samantha 2004	Vergelijkend diagnostisch onderzoek	Inclusie: Zwangerschapsduur > 33 weken en in aanmerking komend voor serumbilirubine bepaling Exclusie: Neonaten die fotherapie hebben gehad.	Liverpool women's Hospital	300 baby's (150 jongens en 150 meisjes). Geboortegewicht: 3295 g. Zwangerschapsduur: 39 weken. Serumbilirubinewaarde: 200 $\mu\text{mol/l}$. N=55 met bilirubinewaarde > 250 $\mu\text{mol/l}$. N=9 met bilirubinewaarde > 300 $\mu\text{mol/l}$.	Bilicheck	Diazo methode (Cobas Integra 700)	Bilicheck onderschat serumbilirubine concentratie met 10,6 $\mu\text{mol/l}$ (95% CI: -80 $\mu\text{mol/l}$ - +60 $\mu\text{mol/l}$) (uniform over gehele reeks)	B/C	Niet aangegeven hoe patiënten werden geselecteerd.

Auteurs, jaartal	Studietype	Eligibility Criteria	Setting	Populatiekenmerken	Indextest	Referentietest	Uitkomst	Level Of evidence	Commentaar
Ebbesen 2002			NICU en verloskamer van Aalborg Universiteitkliniek DK.	<p>NICU-groep (1) (n=261): pre en a term; ziek en near term. Zwangerschapduur: 34,6 weken Geboortegewicht: 2521 g. Leeftijd: 4,1 dagen 104 meisjes, 157 jongens asfyxie: 6% hypoglycaemie: 19% suspecte of bewezen infecties: 30% RDS: 17%</p> <p>Verloskamergroep (2) (n=227): gezond en near term. Zwangerschapduur: 38,6 weken Geboortegewicht: 3362 g. Leeftijd: 3,1 dagen 101 meisjes, 126 jongens. geen asfyxie of hypoglycaemie of suspecte of bewezen infecties of RDS.</p> <p>Groep 3: alle a terme en near term kinderen uit groep 1 (n=139) en 2 (n=227).</p>	Bilicheck	Vitros 950 analyzer	<p>TcB (voorhoofd) onderschat TSB concentratie en in toenemende mate bij hogere TSB-waarden.</p> <p>Bij de NICU groep: TcB(voorhoofd) was lager bij jongens dan bij meisjes, en nam af met toenemende leeftijd. In beide groepen hadden kinderen een hoger TcB dan gezonde kinderen.</p> <p>Metingen op voorhoofd en sternum correleren goed met TSB, metingen op knie en voet correleren minder goed.</p> <p>Percentage SBR samples dat kon worden vermeden: circa 35%.</p>	B/C	Niet aangegeven hoe patiënten werden geselecteerd
Ho 2002									Is interessant vanwege de samenvatting. Is een technology assessment studie.
Wong 2002	Vergelijkend diagnostisch onderzoek	Inclusie: Baby's met klinische geelzucht en in aanmerking	Simpson Memorial Maternity Pavilion, Edin-	<p>Op 6 na allemaal blanke baby's.</p> <p>A Terme baby's (n=45) Zwangerschapduur:</p>	JM 102 en Bilicheck A/B	Hitachi 911 multichannel analyser	Bland-Altman scatterplots laten zien dat de JM-102 en bilicheck de SerumBiliRubine (SBR) waarde onderschatten en des te meer naarmate de SBR waarde hoger is.	B/C	Niet aangegeven hoe patiënten werden geselecteerd

Auteurs, jaartal	Studietype	Eligibility Criteria	Setting	Populatiekenmerken	Indextest	Referentietest	Uitkomst	Level Of evidence	Commentaar
		komend voor serumbilirubine bepaling; verder gezond Exclusie: Baby's die fototherapie of wisseltransfusie hebben gehad.	burgh	39,1 weken Geboortegewicht: 3259 g. SBR ($\mu\text{mol/l}$) 212.1. Postnatale leeftijd: 3.6 dagen Preterme baby's (n=19) Zwangerschapsduur: 33,4 weken Geboortegewicht: 2120 SBR ($\mu\text{mol/l}$) 195.9 Postnatal leeftijd: 7.0 dagen			Percentage SBR samples dat kon worden vermeden (uitgangspunt: alle samples met SBR > 250 $\mu\text{mol/l}$ moeten worden geïdentificeerd): met JM-102, Bilicheck A, en Bilicheck B: 23, 16 en 20%.		

Een overzicht van de sensitiviteit en positief voorspellende waarden (PPV's) van diverse tests geeft het volgende beeld:

5	Auteur	PPV	sensitiviteit	TcB	TSB afkapwaarde
	Grohman	34-67%	100%	179-205 $\mu\text{mol/l}$	222 $\mu\text{mol/l}$
	Grohman	38-100%	100%	209-252 $\mu\text{mol/l}$	257 $\mu\text{mol/l}$
	Engle	58%	100%	200 $\mu\text{mol/l}$	257 $\mu\text{mol/l}$
	Samanta	41%	95%	195 $\mu\text{mol/l}$	250 $\mu\text{mol/l}$
10	Ebbessen	26%	100%	ca 210 $\mu\text{mol/l}$	300 $\mu\text{mol/l}$
	Ho	32%	100%	> P75	205 $\mu\text{mol/l}$
	Wong	31-35%	100%	150-170 $\mu\text{mol/l}$	250 $\mu\text{mol/l}$
	<i>Mediaan</i>	<i>40%</i>	<i>100%</i>	<i>197 $\mu\text{mol/l}$</i>	<i>250 $\mu\text{mol/l}$</i>
15	<i>Mediaan/ Range</i>	<i>54%*</i>	<i>85%*</i>	<i>221-408 $\mu\text{mol/l}$*</i>	<i>221 $\mu\text{mol/l}$</i>
	<i>'Evidence Report AHRQ'</i>				
20	*Minolta Airshields				

Literatuur met betrekking tot uitgangsvraag:

Kunnen bij gezonde a terme pasgeborenen zonlicht, 'speciale voeding' of afnavelen een ziekenhuisopname voor foterapie voorkomen?

5 Medline search; er is gezocht naar literatuur die de afgelopen 20 jaar is gepubliceerd.

Eileen K. Hutton, PhD; Eman S. Hassan, MBBCh. Late vs Early Clamping of the Umbilical Cord in Full-term Neonates Systematic Review and Meta-analysis of Controlled Trials. JAMA. 2007;297:1241-1252.

10

Outcomes of interest were decided a priori and included:

- reported or clinically determined jaundice,
- use of phototherapy,
- polycythemia (defined as hematocrit increased to >65%),
- 15 - tachypnea or respiratory grunting,
- admission to the neonatal intensive care unit (NICU),
- short- and long-term risk of anemia (defined as either hemoglobin concentration <6,2 mmol/l or hematocrit level <46%) and iron-deficiency anemia (defined as hemoglobin concentration <6,8 mmol/l and ferritin concentration <10 µg/L).
- 20 - the absolute values of hemoglobin, hematocrit, blood volume and viscosity, and bilirubin, as well as iron status measured by levels of ferritin and stored iron.

Risk of Clinical Jaundice and Use of Phototherapy. A pooled analysis of data from 8 trials (1009 infants) did not show an increased risk of developing neonatal jaundice within the first 24 to 48 hours of life associated with late-cord clamping (RR, 1.35; 95% CI, 1.00 to 1.81). When low-quality trials were excluded, findings still showed no significant difference between groups in the risk of jaundice (4 trials, 889 infants) (RR 1.16; 95% CI, 0.85 to 1.58). Similarly, no significant differences were noted between late and early clamping in risk of jaundice at 3 to 14 days after birth (1 trial, 332 infants) (RR, 1.27; 95% CI, 0.76 to 2.10). In addition, no significant differences were found between groups in the proportions of infants who had elevated bilirubin levels (>256.5 mmol/L [15 g/dL]) that necessitated use of phototherapy (3 trials, 699 infants) (RR, 1.78; 95% CI, 0.71 to 4.46).

35 Commentaar werkgroep: wijde betrouwbaarheidsintervallen; te weinig power om verschillen vast te stellen.

Gourley,-G-R; Kreamer,-B; Cohnen,-M; Kosorok,-M-R. Neonatal jaundice and diet. Arch-Pediatr-Adolesc-Med. 1999 Feb; 153(2): 184-8.

40 Studie over verschillende typen kunstvoeding. Veel uitvallers. Resultaten gecompromitteerd.

Beoordeling oorspronkelijke aanbevelingen

Kernaanbeveling nummer 1	Promote and support successful breastfeeding
Nederlandse aanbeveling	Bevorder en ondersteun het geven van borstvoeding; zorg bij icterische zuigelingen voor voldoende voeding.
Reden voor aanpassing	Vooraf voor icterische zuigelingen is voldoende voedingsinname van belang; onvoldoende voedingsinname bij borstvoeding is een risicofactor voor het ontwikkelen van een hyperbilirubinemie is. Derhalve is deze aanbeveling ter verduidelijking uitgebreid met de passage “zorg bij icterische zuigelingen voor voldoende voeding”. (Literatuur: Semmekrot, BA., Optimale borstvoeding ter preventie van hyperbilirubinemie bij gezonde, voldragen pasgeborenen. NTVG 2004; 148: 2016-2019).
Kernaanbeveling nummer 2	Establish nursery protocols for the identification and evaluation of hyperbilirubinemia
Nederlandse aanbeveling	Stel zorgprotocollen vast voor het signaleren en evalueren van hyperbilirubinemie.
Reden voor aanpassing	Doordat de zorgorganisatie rond de pasgeborenen in Nederland verschilt van die in de USA is ‘nursery protocols’ vervangen door ‘zorgprotocollen’.
Kernaanbeveling nummer 3	Measure the total serum bilirubin or transcutaneous bilirubin level on infants jaundiced in the first 24 hours.
Nederlandse aanbeveling	Verwijs alle pasgeborenen die binnen 24 uur na de geboorte zichtbaar icterisch worden direct door naar de kinderarts.
Reden voor aanpassing	Onderzoek naar de oorzaak van icterus is noodzakelijk, hetgeen kindergeneeskundige expertise en eventueel (poli)klinische faciliteiten vergt. Derhalve dienen alle pasgeborenen die binnen 24 uur icterisch zijn doorverwezen te worden naar een kinderarts.
Kernaanbeveling nummer 4	Recognize that visual estimation of the degree of jaundice can lead to errors, particularly in darkly pigmented infants.
Nederlandse aanbeveling	Onderken dat het inschatten van de mate van icterus met het oog kan leiden tot fouten, vooral bij kinderen met een donkere huid.
Reden voor aanpassing	N.v.t. (overgenomen)
Kernaanbeveling nummer 5	Interpret all bilirubin levels according to the infant’s age in hours
Nederlandse aanbeveling	Interpreteer de uitslagen van bilirubinebepalingen op basis van leeftijdsspecifieke referentie-intervallen, waarbij de leeftijd wordt gegeven in uren.
Reden voor aanpassing	Overgenomen, om taalkundige redenen tekstueel aangepast.
Kernaanbeveling nummer 6	Recognize that infants at less than 38 weeks’ gestation, particularly those who are breastfed, are at higher risk of developing hyperbilirubinemia and require closer surveillance and monitoring.
Nederlandse aanbeveling	Onderken dat kinderen die geboren worden na een zwangerschapsduur van < 38 weken, in het bijzonder de kinderen die borstvoeding krijgen, een hoger risico hebben om hyperbilirubinemie te ontwikkelen en dus nauwkeuriger geobserveerd en vervolgd dienen te worden.

Reden voor aanpassing	N.v.t. (overgenomen)
Kernaanbeveling nummer 7	Perform a systematic assessment on all infants before discharge for the risk of severe hyperbilirubinemia.
Nederlandse aanbeveling	Bepaal bij alle pasgeborenen het risico op ernstige hyperbilirubinemie met behulp van een risicotabel
Reden voor aanpassing	De Nederlandse zorgorganisatie rondom de pasgeborenen verschilt van de Amerikaanse door méér thuisbevellingen en poliklinische bevellingen. De zorg richt zich dus meer op de thuissituatie. Een risico-inschatting dient zowel in (poli-)klinische- als de thuissituatie plaats te vinden. Aanbeveling is specifiek gemaakt door toevoeging van 'm.b.v. een risicotabel'.
Kernaanbeveling nummer 8	Provide parents with written and verbal information about newborn jaundice
Nederlandse aanbeveling	Voorzie ouders van schriftelijke en zo nodig van mondelinge informatie over icterus bij pasgeborenen
Reden voor aanpassing	Aangepast met 'zo nodig' om aan te geven dat er een aanleiding moet zijn om (aanvullend) mondelinge informatie te geven.
Kernaanbeveling nummer 9	Provide appropriate follow-up based on the time of discharge and the risk assessment.
Nederlandse aanbeveling	Waarborg bij iedere pasgeborene adequate controles op icterus
Reden voor aanpassing	De aanbeveling is aangepast aan de Nederlandse situatie waarin zorg rond de pasgeborene zowel in de thuissituatie als in het ziekenhuis kan worden geboden.
Kernaanbeveling nummer 10	Treat newborns, when indicated, with phototherapy or exchange transfusion.
Nederlandse aanbeveling	Behandel pasgeborenen, indien geïndiceerd, met fotherapie en/of wisseltransfusie
Reden voor aanpassing	N.v.t. (overgenomen)
Kernaanbeveling nummer 11	Waarborg bij de overdracht van de zorg van de pasgeborene een adequate overdracht van informatie over aanwezige risicofactoren voor hyperbilirubinemie.
Reden voor nieuwe aanbeveling	Vanwege de diverse momenten van overdracht tussen de verschillende disciplines (verloskundige, kraamverzorgende, gynaecoloog, huisarts, wijkverpleegkundige, kinderarts, jeugdarts) betrokken bij de zorg voor de pasgeborene, heeft de werkgroep onderkend dat een adequate overdracht van informatie over eventueel aanwezige risicofactoren voor hyperbilirubinemie essentieel is voor het waarborgen van de continuïteit van zorg door de opeenvolgende zorgverleners.

Aanbeveling nummer 1.0	Clinicians should advise mothers to nurse their infants at least 8 to 12 times per day for the first several days
Nederlandse tekst	Moeders die borstvoeding geven wordt geadviseerd gedurende de eerste dagen hun baby's ten minste 8 tot 12 keer per dag aan te leggen.
Reden van aanpassing	N.v.t. Aanbeveling is overgenomen.
Aanbeveling nummer 1.1	The AAP recommends against routine supplementation of

	nondehydrated breastfed infants with water or dextrose water
Nederlandse tekst	Aan een icterische borstgevoede zuigeling en bij twijfel aan voldoende inname dient bijvoeding te worden gegeven in de vorm van afgekolfde moedermelk en indien dit niet beschikbaar is, met kunstvoeding.
Reden van aanpassing	De werkgroep acht een meer specifieke alsmede 'positief' (in plaats van wat <i>niet</i> , wat <i>wel</i> dient te gebeuren) geformuleerde aanbeveling wenselijk.
Aanbeveling nummer 2.0	<i>Clinicians should perform ongoing systematic assessments during the neonatal period for the risk of an infant developing severe hyperbilirubinemia</i>
Nederlandse tekst	Pasgeborenen dienen gedurende de eerste week systematisch te worden gevolgd om het risico op ernstige hyperbilirubinemie tijdig te onderkennen.
Reden van aanpassing	De werkgroep acht een meer specifieke ('gedurende de eerste week') gewenst. In de eerste levensweek is het risico op ernstige hyperbilirubinemie het grootst.
Aanbeveling nummer 2.1	All pregnant women should be tested for ABO and Rhesus (D) bloodtype and have a serum screen for unusual isoimmune antibodies
Nederlandse tekst	Tijdens de zwangerschap dient bij alle vrouwen bloedonderzoek plaats te vinden naar bloedgroep (ABO, rhesus) en de aanwezigheid van irregulaire antistoffen.
Reden van aanpassing	N.v.t. Overgenomen; toepasbaar in de Nederlandse situatie (compatibel met prenatale screening infectieziekten en erythrocytenimmunisatie'
Aanbeveling nummer 2.1.1	If a mother has not had prenatal blood grouping or is rhesus negative, a direct antibody test (or DAGT), blood type, and an rhesus type of the infant's (cord)blood are strongly recommended
Nederlandse tekst	Als bij de bevalling bloedgroep, antistoffen en rhesus van de moeder niet bekend zijn dient dit onderzoek alsnog te gebeuren. Als bij de geboorte van het kind deze gegevens niet bekend zijn dient uit het navelstrengbloed bloedgroep, rhesus en DAGT te worden bepaald.
Reden van aanpassing	In Nederland is er een betere controle op rhesusantagonisme (prenatale screening infectieziekten en erythrocytenimmunisatie)'dan in de VS.
Aanbeveling nummer 2.1.2	If the maternal blood is group 0, rhesus positive, it is an option to test the cord blood for the infants bloodtype and the direct antibody test, but it is not required provided that there is appropriate surveillance, risk assessment before discharge, and follow up
Nederlandse tekst	Geen; zie reden voor aanpassing
Reden van aanpassing	In Nederland moet toezicht gegarandeerd zijn, ofwel op de kraam-

	afdeling ofwel in de vorm van kraamzorg en vervalt deze aanbeveling.
Aanbeveling nummer 2.2	Clinicians should ensure that all infants are routinely monitored for the development of jaundice, and nurseries should have established protocols for the assessment of jaundice. Jaundice should be assessed whenever the infants vital signs are measured but no less than every 8-12 hours.
Nederlandse tekst	Zorgverleners moeten waarborgen dat pasgeborenen systematisch beoordeeld worden op de ontwikkeling van icterus. Kraamafdelingen en kraamzorginstellingen moeten protocollen hebben voor het beoordelen van de mate van icterus. De mate van icterus moet minimaal één keer per dag, tenminste gedurende 4 dagen en daarna op indicatie, worden bepaald.
Reden van aanpassing	De werkgroep acht aanpassing gewenst omdat rekening moet worden gehouden met de eerstelijns situatie in Nederland ('elke 8 tot 12 uur beoordeling van iedere pasgeborenen is niet nodig) en de aanbeveling specifiek moet zijn ('Gedurende de eerste 4 dagen is de kans op ontstaan van ernstige hyperbilirubinemie het grootst').
Aanbeveling nummer 2.2.1	Protocols for the assessment of jaundice should include the circumstances in which nursing staff can obtain a TcB level or order a TSB measurement
Nederlandse tekst	Protocollen in ziekenhuizen dienen te beschrijven onder welke omstandigheden verpleegkundigen een bilirubinemeting kunnen (laten) verrichten. De uitslag dient door een arts of verloskundige te worden geïnterpreteerd.
Reden van aanpassing	De werkgroep meent dat de aanbeveling moet worden aangepast omdat deze alleen voor de tweede lijn geldt. Vandaar dat het woord 'ziekenhuizen' is toegevoegd. Verder is de groep van mening dat verpleegkundigen wel een serumbilirubine aanvraag kunnen doen maar de uitslag niet zelfstandig mogen interpreteren. Er is bewust gekozen voor 'bilirubinemeting' omdat deze zowel de TSB als TcB omvat.
Aanbeveling nummer 3.0	A TcB and/or TSB measurement should be performed on every infant who is jaundiced in the first 24 hours after birth. The need for and timing of a repeat TcB or TSB measurement will depend on the zone in which the TSB falls, the age of the infant, and the evolution of the hyperbilirubinemia. Recommendations for TSB measurements after the age of 24 hours are provided in figure 1 and table 1
Nederlandse tekst	Alle pasgeborenen die binnen 24 uur na de geboorte zichtbaar icterisch worden dienen direct te worden doorverwezen naar de kinderarts. Deze dient in ieder geval een serumbilirubinebepaling te laten uitvoeren.

	Of en wanneer een bilirubinebepaling moet worden herhaald hangt af van de hoogte van de TSB, gerelateerd aan de leeftijd van de pasgeborene, de onderliggende pathologie en de wijze waarop de icterus zich ontwikkelt.
Reden van aanpassing	Aangepast, omdat de werkgroep meent dat pasgeborenen die binnen 24 uur na geboorte geel zijn een grotere kans hebben op een pathologische icterus, hetgeen kindergeneeskundig onderzoek vereist. Het verrichten van transcutane bilirubinebepalingen in de aanbeveling kan achterwege blijven omdat het gezien de Nederlandse situatie niet gaat om screening en dan heeft de serumbilirubinebepaling de voorkeur.
Aanbeveling nummer 3.1	A TcB and/or TSB measurement should be performed if the jaundice appears excessive for the infants age. If there is any doubt about the degree of jaundice, the TcB or TSB should be measured. Visual estimation of bilirubin levels from the degree of jaundice can lead to errors, particularly in darkly pigmented infants.
Nederlandse tekst	Visuele inschatting van de mate van hyperbilirubinemie is niet betrouwbaar en kan tot fouten leiden, met name in kunstlicht en vooral bij kinderen met een donkere huidskleur. Daarom dient bij twijfel over de mate van geelzucht of wanneer het kind geler lijkt in relatie tot de leeftijd (bij kinderen ouder dan 24 uur), een bilirubinebepaling te worden verricht. In het stroomschema en in tabel 1 staan aanbevelingen voor bilirubinebepaling bij kinderen ouder dan 24 uur.
Reden van aanpassing	De subgroep meent dat de oorspronkelijke aanbeveling moet worden aangepast omdat de aard van het licht (zonlicht, kunstlicht) de waarneming van de kleur kan beïnvloeden en omdat aanwezige risicofactoren de inschatting beïnvloeden. Toegevoegd is 'bij kinderen ouder dan 24 uur', omdat dit anders in strijd is met aanbeveling 3.0
Aanbeveling nummer 4.1.	The possible cause of jaundice should be sought in an infant receiving phototherapy or whose TSB level is rising rapidly (ie, crossing percentiles [Fig 2]) and is not explained by the history and physical examination.
Nederlandse tekst	Bij elk kind met icterus waarvoor behandeling noodzakelijk is en/of waarbij de TSB snel stijgt, is diagnostiek naar de oorzaak aangegeven (tabel).
Reden van aanpassing	Vereenvoudigd. De toevoeging history and physical examination kent geen meerwaarde. Het diagnostisch proces omvat ook anamnese.
Aanbeveling nummer 4.1.1.	Infants who have an elevation of direct-reacting or conjugated bilirubin should have a urinalysis and urine culture. Additional laboratory evaluation for sepsis should be performed if indicated by history and physical examination
Nederlandse tekst	Bij kinderen met een geconjugeerde hyperbilirubinemie dient als onderdeel van het aanvullend onderzoek een urinesediment en

	urinekeek ingezet te worden.
Reden voor de aanpassing	Ingekort. Bij verdenking op een infectie/sepsis wordt bij pasgeborenen < 3 mnd altijd aanvullend onderzoek gedaan.
Aanbeveling nummer 4.1.2. (bij aanbeveling 6.1.1. plaatsen)	Sick infants and those who are jaundiced at or beyond 3 weeks should have a measurement of total and direct or conjugated bilirubin to identify cholestasis (Table 1) The results of the newborn thyroid and galactosemia screen should also be checked in these infants.
Nederlandse tekst	Bij zieke pasgeborenen en pasgeborenen die op de leeftijd van 3 weken geel zien, moet de totale en de geconjugeerde bilirubineconcentratie worden bepaald, met het oog op identificatie van een vorm van neonatale cholestase.
Reden van aanpassing	Tweede zin laten vervallen omdat in Nederlands bij een afwijkende hielprikuitslag altijd aanvullende diagnostiek wordt verricht.
Aanbeveling nummer 4.1.3.	If the direct-reacting or conjugated bilirubin level is elevated, additional evaluation for the causes of cholestasis is recommended
Nederlandse tekst	Als de geconjugeerde bilirubineconcentratie verhoogd is, dient het kind te worden verwezen naar de kinderarts voor onderzoek naar de oorzaak.
Reden voor de aanpassing	Vereenvoudigd en aangepast aan de Nederlandse situatie.
Aanbeveling nummer 4.1.4.	Measurement of the glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) level is recommended for a jaundiced infant who is receiving phototherapy and whose family history or ethnic or geographic origin suggest the likelihood of G6PD deficiency or for an infant in whom the response to phototherapy is poor (Fig 3)
Nederlandse tekst	Overweeg bij icterische kinderen bij wie in de familie G6PD of sferocytose voorkomt, of bij icterische kinderen die afkomstig zijn uit de regio's* waar G6PD frequent voorkomt het bepalen van G6PD activiteit of het spectrine gehalte van de erythrocyten, vooral als er sprake is van een matige reactie op fototherapie.
Reden van aanpassing	Gewijzigd in aanbeveling omdat het bewustmakend karakter het belangrijkste is. Sferocytose is toegevoegd omdat in een aantal bevolkingsgroepen in de Nederlandse samenleving dit frequenter voorkomt en aanleiding kan geven tot ernstige hyperbilirubinemie.
Aanbeveling nummer 5.1.	Before discharge, every newborn should be assessed for the risk of developing severe hyperbilirubinemia, and all nurseries should establish protocols for assessing this risk. Such assessment is particularly important in infants who are discharged before the age of 72 hours.
Nederlandse tekst	Bij ieder kind dient direct na de geboorte beoordeeld te worden of er sprake is van een verhoogd risico op het ontwikkelen van hyperbilirubinemie. Geef bij overdracht van zorg de informatie over aanwezige risico-

	factoren aan de volgende zorgverleners door. Dit is vooral van belang als deze overdracht in de eerste 96 uur plaatsvindt.
Reden van aanpassing	De werkgroep heeft in verband met de andere zorgorganisatie in Nederland de aanbeveling aangepast. Meerdere zorgverleners zijn bij een kind betrokken, allen dienen goed geïnformeerd te zijn over de aanwezigheid van risicofactoren. De noodzaak van protocollen is reeds in een eerdere aanbeveling genoemd. De genoemde tijdsduur van 96 uur (4 dagen) sluit aan bij een eerdere aanbeveling.
Aanbeveling nummer 5.1.1.	The AAP recommends 2 clinical options used individually or in combination for the systematic assessment of risk: pre-discharge measurement of the bilirubin level using TSB or TcB and/or assessment of clinical risk factors. Whether either or both options are used, appropriate follow-up after discharge is essential
Nederlandse tekst	-
Reden van aanpassing	In Nederland is de zorgorganisatie wezenlijk anders volgens de werkgroep. De aanbeveling kan vervallen vanwege een te specifiek Amerikaanse karakter. Zie ook 2.2.1 en 5.1
Aanbeveling nummer 6.1.	All hospitals should provide written and verbal information for parents at the time of discharge, which should include an explanation of jaundice, the need to monitor infants for jaundice, and advice on how monitoring should be done.
Nederlandse tekst	-
Reden van aanpassing	De werkgroep laat deze aanbeveling vervallen omdat er reeds een gelijklopende kernaanbeveling (nr 8) is.
Aanbeveling nummer 6.1.1.	All infants should be examined by a qualified health care professional in the first few days after discharge to assess infant well-being and the presence or absence of jaundice. The timing and location of this assessment will be determined by the length of stay in the nursery, presence or absence of risk factors for hyperbilirubinemia (Table 2 and Fig 2), and risk of other neonatal problems
Nederlandse tekst	De samenwerking tussen alle zorgverleners rondom de pasgeborene en de overdracht van gegevens dienen erop gericht te zijn dat hyperbilirubinemie adequaat wordt gesignaleerd. De tabel met risicofactoren en de figuur met referentielimieten (bilirubinecurves) dienen daarbij als uitgangspunt voor consultatie van de kinderarts in de eerste levensweek. Een aanwezige icterus aan het einde van de zorg in de eerste levensweek dient gemeld te worden in de overdracht naar de huisarts en JGZ, zodat goede follow-up in de eerste drie levensweken gewaarborgd is.
Reden van aanpassing	De werkgroep meent dat de aanbeveling aangepast moet worden aan de Nederlandse situatie en de follow-up in de eerste 3 levensweken benoemd moet worden in verband met het signaleren van verlengde icterus.

Aanbeveling nummer 6.1.2.	<p>Follow-up should be provided as follows:</p> <table border="0"> <thead> <tr> <th>Infant Discharged</th> <th>Should Be Seen by Age</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Before age 24 h</td> <td>72 h</td> </tr> <tr> <td>Between 24 and 47.9 h</td> <td>96 h</td> </tr> <tr> <td>Between 48 and 72 h</td> <td>120 h</td> </tr> </tbody> </table> <p>For some newborns discharged before 48 hours, 2 follow-up visits may be required, the first visit between 24 and 72 hours and the second between 72 and 120 hours. Clinical judgment should be used in determining follow-up. Earlier or more frequent follow-up should be provided for those who have risk factors for hyperbilirubinemia (Table 2), whereas those discharged with few or no risk factors can be seen after longer intervals</p>	Infant Discharged	Should Be Seen by Age	Before age 24 h	72 h	Between 24 and 47.9 h	96 h	Between 48 and 72 h	120 h
Infant Discharged	Should Be Seen by Age								
Before age 24 h	72 h								
Between 24 and 47.9 h	96 h								
Between 48 and 72 h	120 h								
Nederlandse tekst	<p>In de thuissituatie controleert een kraamverzorgende iedere pasgeborene op icterus. Bij (toename van) icterus of andere alarmsignalen waarschuwt zij de verloskundig hulpverlener. De verloskundig hulpverlener zorgt ervoor dat ze tenminste twee keer in de eerste 4 levensdagen aanwezig is om de mate van icterus en de klinische toestand van de pasgeborene te kunnen beoordelen, en laat zich daarbij leiden door de aanwezigheid van risicofactoren, de klinische toestand van het kind en signalen van de kraamverzorgende.</p>								
Reden van aanpassing	<p>De werkgroep heeft de aanbeveling aan de Nederlandse situatie aangepast en daarbij gelet op de noodzaak van goede samenwerking kraamzorg en verloskundige hulpverlener.</p>								
Aanbeveling nummer 6.1.3	<p>If appropriate follow-up cannot be ensured in the presence of elevated risk for developing severe hyperbilirubinemia, it may be necessary to delay discharge either until appropriate follow-up can be ensured or the period of greatest risk has passed (72-96hours)</p>								
Nederlandse tekst	<p>Als er geen adequate follow-up is gegarandeerd, terwijl er wel risicofactoren aanwezig zijn voor het ontwikkelen van ernstige hyperbilirubinemie, kan het nodig zijn om ontslag uit het ziekenhuis uit te stellen tot er wel adequate follow-up is of tot de periode dat het grootste risico voorbij is (96 uur)</p>								
Reden van aanpassing	<p>De werkgroep heeft gemeend de periode op 96 uur te moeten stellen in aansluiting op eerdere aanbevelingen.</p>								
Aanbeveling nummer 6.1.4.	<p>The follow-up assessment should include the infant's weight and percent change from birth weight, adequacy of intake, the pattern of voiding and stooling, and the presence or absence of jaundice. Clinical judgment should be used to determine the need for a bilirubin measurement. If there is any doubt about the degree of jaundice, the TSB or TcB level should be measured. Visual estimation of bilirubin levels can lead to errors, particularly in darkly pigmented infants.</p>								
Nederlandse tekst	<p>De klinische beoordeling van een icterisch kind omvat tenminste</p>								

	<p>het gewicht, de procentuele verandering t.o.v. het geboortegewicht, adequate voedselinname, mictie en defaecatie.</p> <p>Een klinisch oordeel moet gevormd worden over de noodzaak tot bilirubinemeting.</p> <p>Als er enige twijfel is over de mate van icterus moet een bilirubine-meting verricht worden.</p>
Reden van aanpassing	De werkgroep heeft de aanbeveling aan de Nederlandse situatie en aan voornoemde aanbevelingen aangepast en de herhaling ('visual estimation') verwijderd.
Aanbeveling nummer 7.1	Recommendations for treatment are given in Tabel 3 and Figs 3 and 4. If the TSB does not fall or continues to rise despite intensive phototherapy, it is very likely that hemolysis is occurring. The committee's recommendation for discontinuing phototherapy can be found in appendix 2.
Nederlands tekst aanbeveling	Aanbevelingen voor de behandeling van hyperbilirubinemie zijn weergegeven in tabel X en figuur Y. Als ondanks intensieve fototherapie het TSB niet daalt of zelfs stijgt dan is hemolyse zeer waarschijnlijk. De aanbevelingen m.b.t. het staken van fototherapie zijn weergegeven in appendix Z.
Reden voor de aanpassing	Ongewijzigd overgenomen Tabel X (3), en Figuur Y (3 en 4) nog te bespreken. Appendix 2 nog op te stellen.
Aanbeveling nummer 7.1.1	In using the guidelines for phototherapy and exchange transfusions (figure 3 and 4) the direct-reacting (or conjugated) bilirubin level should not be subtracted from the total.
Nederlands tekst aanbeveling	Bij het gebruik van de aanbevelingen voor fototherapie en wisseltransfusie (figuren X) dient het totaal serumbilirubine gebruikt te worden en de geconjugeerde fractie er niet van afgetrokken te worden.
Reden voor de aanpassing	Ongewijzigd overgenomen. Zie eerdere opmerking over appendix met toelichting op begrippen direct, geconjugeerd en 'neobili'.
Aanbeveling nummer 7.1.2	If the TSB is at a level at which exchange transfusion is recommended (fig Y) or if the TSB level is 428 $\mu\text{mol/l}$ or higher at any time, it is a medical emergency and the infant should be admitted immediately and directly to a hospital pediatric service for intensive phototherapy. These infants should not be referred to the emergency department, because it delays the initiation of treatment.
Nederlandse tekst aanbeveling	Kinderen met een hyperbilirubinemie rond de wisseltransfusiegrens lopen een hoog risico op bilirubineschade en dienen dus zo snel mogelijk te worden doorverwezen naar en opgenomen op een kinderafdeling, om zonder vertraging intensieve fototherapie te ontvangen.
Reden voor de aanpassing	Vereenvoudigd en uitleg toegevoegd tbv duidelijkheid. 'Doorver-

	wezen naar' en 'opgenomen op' gebruikt omdat de spoedindicatie geldt voor zowel 1e lijn als 2e lijn. Tweede zin niet overgenomen i.v.m. andere zorgorganisatie in Nederland.
Aanbeveling nummer 7.1.3	Exchange transfusions should be performed only by trained personnel in a neonatal intensive care unit with full monitoring and resuscitation capabilities.
Nederlandstalige tekst aanbeveling	Wisseltransfusies dienen te worden verricht door kinderartsen die goed op de hoogte zijn van de procedures en de expertise en werkomgeving hebben om deze lege artis uit te voeren. Potentiële complicaties inclusief resuscitatie moeten adequaat opgevangen kunnen worden. Wisseltransfusies dienen uitgevoerd te worden onder cardiorespiratoire monitorbewaking.
Reden voor de aanpassing	Nederland kent andere gradering van kinderafdelingen en NICU's dan in de VS. NL NICU's zijn US-Level III NICU's. Belangrijkste aspect is dat wissels veilig en zonder vertraging van eventuele overplaatsing moeten kunnen plaatsvinden.
Aanbeveling nummer 7.1.4	In isoimmune hemolytic disease, administration of intravenous gamma-globulin (0.5 – 1.0 g/kg over 2 hours) is recommended if the TSB is rising despite intensive phototherapy or the TSB level is within 34-51 µmol/l of the exchange level. If necessary, this dose can be repeated in 12 hours.
Nederlandstalige tekst aanbeveling	Indien het totaal serumbilirubine (ondanks intensieve fotherapie) blijft stijgen bij een kind met bloedgroepenantagonisme en de wisselgrens op 35-50 µmol nadert, wordt aangeraden intraveneus gammaglobuline (0,5 -1,0 g /kg in 2 uur) te geven. Zonodig kan deze dosis 12 uur later herhaald worden.
Reden voor de aanpassing	Vereenvoudigd.
Aanbeveling nummer 7.1.5	It is an option to measure the serum albumin level and consider an albumin level of less than 3.0 g/dl as one risk factor for lowering the threshold for phototherapy.
Nederlandstalige tekst aanbeveling	Het is te overwegen om bij ernstige hyperbilirubinemie het serum albumine te bepalen. Een waarde van lager dan 30 g/l is een risicofactor voor bilirubinetoxiciteit, zodat bij een lagere TSB waarde fotherapie wordt gestart en een wisseltransfusie wordt overwogen.
Reden voor de aanpassing	Ernstig toegevoegd om het exclusief te laten gelden voor 2 ^e lijn.
Aanbeveling nummer 7.1.6	If an exchange transfusion is being considered, the serum albumin level should be measured and the bilirubin/albumin (B/A ratio used in conjunction with the TSB level and other factors in determining the need for exchange transfusion (see fig 4).
Nederlandstalige tekst aanbeveling	Wanneer een wisseltransfusie wordt overwogen dient het serum albumine te worden bepaald en, naast het TSB en risicofactoren, de bilirubine/albumine (B/A) ratio betrokken te worden in de overwegingen (zie bijlage 'Wisseltransfusiedrempels voor bilirubine:

	albumine ratio naar risicogroep'). Bij een ernstige hyperbilirubinemie en een serum albumine van lager dan 20 g/l kan overwogen worden om, voorafgaande aan de wisseltransfusie, albumine: 1 g/kg in 1 uur i.v. te geven.
Reden voor de aanpassing	Toevoeging albumine suppletie is gebaseerd op pathofysiologische opvattingen van de commissie m.b.t. effectiviteit en veiligheid. Albumine infusie maakt de verwijdering van bilirubine tijdens de wisseltransfusie significant effectiever.
Aanbeveling nummer 7.1.7	Immediate exchange transfusion is recommended in any infant who is jaundiced and manifests the signs of the intermediate to advanced stages of acute bilirubin encephalopathy (hypertonia, arching, retrocollis, opisthotonus, fever, high-pitched cry) even if TSB is falling.
Nederlandstalige tekst aanbeveling	Het wordt aanbevolen om bij iedere icterische pasgeborene die tekenen vertoont van acute bilirubine encefalopathie (zoals hypertonie, overstrekken, retrocollis, opisthotonus en 'hooghullen') direct een wisseltransfusie te verrichten, zelfs als het TSB dalende is.
Reden voor de aanpassing	Overgenomen.
Aanbeveling nummer 7.2	All nurseries and services treating infants should have the necessary equipment to provide intensive phototherapy.
Nederlandstalige tekst aanbeveling	Alle kinderafdelingen dienen de noodzakelijke voorzieningen en materialen te hebben voor het geven van intensieve fotherapie. Regionaal dienen afspraken te zijn gemaakt of een wisseltransfusie gedaan wordt in het lokale ziekenhuis dan wel in het neonatale centrum.
Reden voor de aanpassing	Aangepast aan Nederlandse zorgorganisatie. Regionale afspraken over wisseltransfusie toegevoegd, zodat duidelijk is welke ziekenhuizen over wisseltransfusiecapaciteit beschikken, en zodat geen onnodig delay optreedt.
Aanbeveling nummer 7.3	In breastfed infants who require phototherapy, the AAP recommends that if possible, breastfeeding should be continued. It is an option to interrupt temporarily breastfeeding and substitute formula. This can reduce bilirubin levels and/or enhance the efficacy of phototherapy. In breastfed infants receiving phototherapy supplementation with expressed breast milk or formula is appropriate if the infants intake seems inadequate, weight loss is excessive, or the infant seems dehydrated
Nederlandstalige tekst aanbeveling	Bij borstgevoede kinderen die fotherapie nodig hebben wordt aanbevolen de borstvoeding, indien mogelijk, te continueren. Het is ook mogelijk de borstvoeding tijdelijk te onderbreken en te vervangen door kunstvoeding. Dit kan de TSB verlagen en de efficiëntie van de fotherapie bevorderen.

	<p>Borstgevoede kinderen met een hyperbilirubinemie die fotherapie ondergaan en onvoldoende voedingsinname hebben (gehad), meer dan 10% zijn afgevallen of tekenen van dehydratie vertonen dienen te worden bijgevoed met afgekolfde moedermelk of kunstvoeding.</p> <p>Voldoende voedings- en vochtinname dient gewaarborgd te worden.</p>
Reden voor de aanpassing	Grotendeels overgenomen. Garanderen van voldoende vochtintake iets sterker geformuleerd gezien toename evidentie in recente literatuur dat extra vocht effectief is in reductie van TSB. 10% gangbaar in Nederland.

REFERENTIES

1. Almeida MFB de, Draque CM. Neonatal Jaundice and Breastfeeding. *NeoReviews* 2007;8:e282-e288.
- 5 2. Ahlfors CE. Criteria for exchange transfusions in jaundiced newborns. *Pediatrics* 1994;93:488-94.
3. Boo NY, Lee HT. Randomized controlled trial of oral versus intravenous fluid supplementation on serum bilirubin level during phototherapy of term infants with severe hyperbilirubinaemia. *J Paediatr Child Health*. 2002 Apr;38(2):151-5. Erratum in: *J Paediatr Child Health* 2002 Dec; 10 38 (6): 625.
4. Agarwal R, M Kaushal, R Aggarwal, VK. Paul, AK. Deorari (2002). Early Neonatal Hyperbilirubinemia Using First Day Serum Bilirubin Level. *Indian Pediatrics* 39:724-730.
5. Bernaldo AJN, CA de Mattos Segre (2004). Bilirubin dosage in cord blood: could it predict neonatal hyperbilirubinemia? *Sao Paulo Med J* 122(3):99-103.
- 15 6. Bunn HF, Rosse W. Hemolytic anemias and acute blood loss. In: Kasper DL, Braunwald E, Longo DL et al. Eds. *Harrison's principles of internal medicine*. 16th ed. McGraw Hill, London 2005:607-611.
7. Chen WX, V Wong (2006). Visual Evoked Potentials in Neonatal Hyperbilirubinemia. *J Child Neurol* 21: 58-62.
- 20 8. Duman N, H Ozkan, B Serbetçioğlu, B Ogun, A Kumral and M Avcı (2004). Long-term follow-up of otherwise healthy term infants with marked hyperbilirubinaemia: should the limits of exchange transfusion be changed in Turkey? *Acta Paediatr* 93: 361-367.
9. Ebbesen F (2000). Recurrence of kernicterus in term and near-term infants in Denmark. *Acta Paediatr* 89:1213-1217.
- 25 10. Ebbesen F, Rasmussen LM, Wimberley PD (2002). A new transcutaneous bilirubinometer, BiliCheck, used in the neonatal intensive care unit and the maternity ward. *Acta Paediatr*. 91(2):203-11.
11. Engle WD, Jackson GL, Stehel EK, Sendelbach DM, Manning MD (2005). Evaluation of a transcutaneous jaundice meter following hospital discharge in term and near-term neonates. *J Perinatol*. 25(7):486-90.
- 30 12. Evans D (searchdate 2006). Neonatal jaundice. *BMJ Clin Evid* 2007;12:319
13. Ho C (2002). Using a spectral reflectance technique to measure transcutaneous bilirubin in neonates: a new device. *Issues Emerg Health Technol*. 33:1-4.
14. Gourley, -G-R; Kreamer, -B; Cohnen, -M; Kosorok, -M-R. Neonatal jaundice and diet. *Arch-Pediatr-Adolesc-Med*. 1999 Feb; 153(2): 184-8.
- 35 15. Grohmann K, Roser M, Rolinski B, Kadow I, Müller C, Goerlach-Graw A, Nauck M, Küster H (2006). Bilirubin measurement for neonates: comparison of 9 frequently used methods. *Pediatrics* 117(4):1174-83.
16. Hutton EK, ES Hassan (2007). Late vs Early Clamping of the Umbilical Cord in Full-term Neonates Systematic Review and Meta-analysis of Controlled Trials. *JAMA* 297:1241-1252.
- 40 17. Isoorani-lunsing I, HA Woltil, M Hadders-Algra (2001). Are Moderate Degrees of Hyperbilirubinemia in Healthy Term Neonates Really Safe for the Brain? *Pediatric Research* Vol. 50, No. 6: 701-705.
18. Johnson LH, Bhutani VK, Brown AK. System-based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. *J Pediatr* 2002;140:396-403.
- 45 19. Keren R, VK Bhutani, X Luan, S Nihtianova, A Cnaan, JS Schwartz (2005). Identifying newborns at risk of significant hyperbilirubinaemia: a comparison of two recommended approaches. *Arch Dis Child* 90:415-421.
20. Mohammadzadeh A, Farhat AS, Iranpour R (2005). Effect of clofibrate in jaundiced term newborns. *Indian J of Pediatrics* 72, 2: 123-126.
- 50

21. Mehta S, Kumar P, Narang A. A randomized controlled trial of fluid supplementation in term neonates with severe hyperbilirubinemia. *J Pediatr.* 2005 Dec;147(6):781-5.
22. Miqdad AM, OB Abdelbasit, MM. Shaheed, MZ Seidahmed, AM. Abomelha, OP Arcala (2004). Intravenous immunoglobulin G (IVIG) therapy for significant hyperbilirubinemia in ABO haemolytic disease of the newborn *The Journal of Maternal–Fetal and Neonatal Medicine* 16:163–166.
23. Newman TB, P Liljestrand,, GJ Escobar (2005). Combining Clinical Risk Factors With Serum Bilirubin Levels to Predict Hyperbilirubinemia in Newborns *Arch Pediatr Adolesc Med.* 159:113-119.
24. Newman TB, P Liljestrand, RJ Jeremy, DM Ferriero, YW Wu, ES. Hudes, GJ Escobar (2006). Outcomes among Newborns with Total Serum Bilirubin Levels of 25 mg per Deciliter or More. *N Engl J Med* 354:1889-900.
25. Samanta S, Tan M, Kissack C, Nayak S, Chittick R, Yoxall CW (2004). The value of Bilicheck as a screening tool for neonatal jaundice in term and near-term babies. *Acta Paediatr.* 93(11):1486-90.
26. Sarici SU, Yurdakök M, Serdar MA, Oran O, Erdem G, Tekinalp G, Yiğit S (2002). An Early (Sixth-Hour) Serum Bilirubin Measurement Is Useful in Predicting the Development of Significant Hyperbilirubinemia and Severe ABO Hemolytic Disease in a Selective High-Risk Population of Newborns With ABO Incompatibility. *Pediatrics.* 109(4):e53.
27. Sarici SU, Serdar MA, Korkmaz A, Erdem G, Oran O, Tekinalp G, Yurdakök M, Yigit S (2004). Incidence, course, and prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term newborns. *Pediatrics.* 113(4):775-80.
28. Semmekrot BA, de Vries MC, Gerrits GP, van Wieringen PM. Optimal breastfeeding to prevent hyperbilirubinaemia in healthy, term newborns. *Ned Tijdschr. Geneesk.* 2004 ,148 (41) 2016-19.
29. Tan KL. Decreased response to phototherapy for neonatal jaundice in breast-fed infants. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1998 Dec;152(12):1187-90.
30. Wong CM, P J E van Dijk, I A Laing (2002). A comparison of transcutaneous bilirubinometers: SpectRx BiliCheck versus Minolta AirShields. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 87:F137–F140.
31. Wong V, WX Chen, KY Wong (2006). Short- and Long-Term Outcome of Severe Neonatal Nonhemolytic Hyperbilirubinemia. *J Child Neurol* 21: 309-315.

VERKLARENDE WOORDENLIJST EN LIJST VAN AFKORTINGEN

5	Albumine	bloedeiwit
	Athetotische cerebrale parese	verlamming, met daarbij onophoudelijke krampend strekken en buigen van vingers en tenen, veroorzaakt door een beschadiging van de hersenen
10	Bilirubine	afbraakproduct van hemoglobine; heeft een gele kleur
	Bilirubine/albumine ratio	verhouding tussen bilirubine en albumine
15	Bloedgroepenincompatibiliteit	onverenigbaarheid van bloedgroepen
	Brainstem auditory evoked potential	een onderzoek waarbij de kwaliteit van de gehoorsenuw wordt onderzocht
20	Cholestase	galstuwing
	Clofibraat	geneesmiddel dat gebruikt wordt om het bilirubinegehalte te doen afnemen
25	Covalent	term uit de chemie die een binding tussen twee moleculen aangeeft
	Diazomethode	chemische analysemethode voor het aantonen van bilirubine
30	Ektachrome / Vitros analyse	analysemethoden om het bilirubinegehalte vast te stellen
	Encefalopathie	hersenaandoening
35	Ethyleen-diamine tetra azijnzuur	een stof waarmee bloed onstolbaar gemaakt wordt
	Etiologie	leer van de oorzaken
40	Exogene	van buiten (het lichaam) afkomstig
	Fiberoptische lampen	lampen, waarbij gebruik gemaakt wordt van glasvezels
	Galgangatresie	verschrompeling van de galwegen
45	Gestateduur	duur van de zwangerschap

	Getransfundeerd bloed	bloed, verkregen door middel van een transfusie
	Glucose-6-fosfatase deficiëntie	aangeboren stofwisselingsziekte van de rode bloedcel, leidt tot verhoogde bloedafbraak
5	Heam, hemoglobine	eiwit, aangetroffen in de rode bloedcellen, waarmee zuurstof vervoerd wordt
10	Hepatoporto-enterostomie	operatief aangelegde verbinding tussen de afvoerwegen van de gal en de dunne darm
	Hyperbilirubinemie	hoog serumgehalte van bilirubine
15	Icterus	geelzucht
	Immunoglobulinen	eiwitten die een rol spelen in de afweer
20	Iso-immuun hemolyse	bloedafbraak veroorzaakt door onverenigbaarheid van bloedgroepen
	Intermediaire fase	tussenliggende fase
25	Kernicterus	een door hyperbilirubinemie veroorzaakte beschadiging van diep gelegen delen ('kernen') van de hersenen
	Lege artis	volgens de regelen van de kunst
	Light emitting diode	een soort lichtbron
30	Macrosomie	een voor de duur van de zwangerschap te zware baby
	Neonatorum	van/betreffende de pasgeborene
35	Obstructieve hepatobiliare aandoening	een leverziekte, veroorzaakt door belemmering van de galstroom
	O-fractie	biochemische term voor een soort bilirubine
40	Opisthotonus	krampachtig achterwaartse houding van het lichaam
	Pathologisch	ziek, ziekmakend
45	Porfyrie	stofwisselingsziekte waarbij de vorming van het eiwit hemoglobine gestoord is
	Prolongatus	langer durend

	Pyruvaatkinase	een enzym, betrokken bij de energiehuishouding van de rode bloedcel. Een tekort leidt tot versnelde bloedafbraak
5	Resuscitatie	het geheel van handelingen om een dreigend sterven te voorkomen (ook wel: reanimatie)
	Retrocollis	krampachtig achterwaartse houding van het hoofd
10	Serum	dat deel van het bloed dat overblijft als de bloedcellen geklonterd zijn
15	Sferocytose	een erfelijke vorm van bloedarmoede, waarbij de rode bloedcellen erg kwetsbaar zijn en daardoor te snel worden afgebroken
	Spectrine	eiwit in de rode bloedcel. Een te laag gehalte ervan leidt tot sferocytose
20	Transcutaan	door de huid
	TSB	totaal serumbilirubine: het bilirubinegehalte in het serum
25	Vitrosmethode	chemische analysemethode voor het aantonen van bilirubine

Lijst van afkortingen

30	AAP	American Association of Pediatrics
	AGREE	Appraisal of Guidelines for REsearch and Evaluation (methode om de kwaliteit en bruikbaarheid van richtlijnen te evalueren)
35	AHRQ	Agency for Health Care Quality and Research (Amerikaanse instantie, gericht op verbeteren van de kwaliteit van zorg)
40	BAEP	Brainstem auditory evoked potential
	B/A ratio	bilirubine/albumine ratio
45	CBO	Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO

	DAGT	directe antiglobulinetest (directe Coombstest) test om bloedgroepenincompatibiliteit aan te tonen
5	EDTA	ethyleendiamine tetra azijnzuur
	FT	fototherapie
	G6PD	glucose 6 fosfatase deficiëntie
10	IVIG	intraveneuze immunoglobulinen
	JGZ	jeugdgezondheidszorg
15	LED	light emitting diode
	NSCK	Nederlands SignaleringsCentrum Kindergeneeskunde
	PK	pyruvaatkinase
20	TSB	totaal serumbilirubine
	TcB	transcutaan gemeten bilirubine
25	WT	wisseltransfusie