



## UvA-DARE (Digital Academic Repository)

### Hyperbilirubinemie bij voldragen pasgeborenen: gevolgen voor de ontwikkeling op lange termijn vallen mee

Brand, P.L.P.; van de Bor, M.; Fetter, W.P.F.; Kollee, L.A.A.; de Leeuw, R.; de Nef, J.J.E.M.

#### Publication date

1997

#### Published in

Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

[Link to publication](#)

#### Citation for published version (APA):

Brand, P. L. P., van de Bor, M., Fetter, W. P. F., Kollee, L. A. A., de Leeuw, R., & de Nef, J. J. E. M. (1997). Hyperbilirubinemie bij voldragen pasgeborenen: gevolgen voor de ontwikkeling op lange termijn vallen mee. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 141(3), 144-147.

#### General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

#### Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

## Hyperbilirubinemie bij voldragen pasgeborenen: gevolgen voor de ontwikkeling op lange termijn vallen mee

P.L.P.BRAND, M.VAN DE BOR, W.P.F.FETTER, L.A.A.KOLLÉE, R.DE LEEUW EN J.J.E.M.DE NEF\*

Tijdens hun opleiding wordt (kinder)artsen geleerd dat bilirubine neurotoxisch is en dat een te hoge serumbilirubineconcentratie (SBC) kan leiden tot kernicterus. Kernicterus, een ziektebeeld met een hoge mortaliteit en dramatische restverschijnselen (ernstige psychomotorische retardatie, blikafwijkingen, athetose, spasticiteit en perceptiedoofheid),<sup>1</sup> komt vooral voor bij een actief resusantagonisme, waarbij hemolyse optreedt.

In de jaren vijftig werd ontdekt dat de kans op kernicterus bij resusantagonisme duidelijk toeneemt bij SBC > 342  $\mu\text{mol/l}$  (20 mg/100 ml of 20 mg%). Wanneer door wisseltransfusies het SBC < 342  $\mu\text{mol/l}$  werd gehouden, was de kans op kernicterus vrijwel nihil.<sup>2</sup> Sindsdien werd het verrichten van wisseltransfusies standaardbehandeling bij een SBC > 342  $\mu\text{mol/l}$ , ook wanneer dit het gevolg was van andere ziekten dan resusantagonisme.

In de jaren zestig en zeventig werd kernicterus in toenemende mate beschreven bij een veel lager SBC dan 342  $\mu\text{mol/l}$ , vooral bij prematuren met 'risicofactoren' zoals asfyxie, dysmaturiteit, hypothermie, sepsis, hypoalbuminemie of meningitis.<sup>3,4</sup> Er werd een lineair verband beschreven tussen de hoogte van het SBC in de 1e levensweek en de kans op neurologische afwijkingen op de leeftijd van 1-4 jaar.<sup>5-7</sup> De boodschap was duidelijk: bilirubine is neurotoxisch en er moet voor gezorgd worden dat de bilirubineconcentratie niet te hoog wordt. Na de invoering van richtlijnen voor behandeling van neonatale hyperbilirubinemie met fotherapie en wisseltransfusie,<sup>8-10</sup> is de incidentie van kernicterus duidelijk afgenomen.<sup>11,12</sup> Daarmee lijkt de behandeling van icterus neonatorum volgens strenge richtlijnen een van de successtory's van de neonatologie.<sup>13</sup>

De laatste jaren echter is de discussie omtrent de behandeling van hyperbilirubinemie weer volop opgelaid,

Zie ook de artikelen op bl. 140 en 155.

### SAMENVATTING

**Doel.** Kritisch beschouwen van richtlijnen voor behandeling van hyperbilirubinemie bij gezonde, voldragen pasgeborenen, op grond van literatuurgegevens over de gevolgen van hyperbilirubinemie op de latere ontwikkeling.

**Opzet.** Systematisch literatuuronderzoek.

**Plaats.** Groningen.

**Methoden.** Door elektronische en handmatige literatuurontsluiting volgens gepubliceerde richtlijnen werden gegevens verzameld over de relatie tussen de hoogste totale serumbilirubineconcentratie (TSB) van gezonde voldragen pasgeborenen in de 1e levensweek en hun latere ontwikkeling.

**Resultaten.** In één groot onderzoek, het 'Collaborative perinatal project' (CPP) werd een statistisch significant negatief verband aangetoond tussen een verhoogd TSB in de 1e levensweek en de Bayley-ontwikkelingsscore op de leeftijd van 8 maanden, het intelligentiequotiënt (IQ) op de leeftijd van 4 jaar en niet nader gespecificeerde neurologische afwijkingen op de leeftijd van 7-8 jaar. In de oorspronkelijke analyses van het CPP was niet gecorrigeerd voor storende variabelen. In andere onderzoeken, met aanzienlijk minder patiënten, werden andere resultaten gevonden.

Bij heranalyse van de CPP-gegevens was geen relatie tussen het TSB in de 1e levensweek en de latere ontwikkeling meer aantoonbaar. Op de leeftijd van 6 jaar werden geen significante verschillen gevonden ten aanzien van IQ, gehoor en neurologische afwijkingen tussen kinderen die als pasgeborene, vanwege een hyperbilirubinemie, wel of niet met fotherapie behandeld waren.

**Conclusie.** Behandeling van icterus bij gezonde voldragen pasgeborenen is pas geïndiceerd bij hogere bilirubinewaarden dan tot nu toe is aanbevolen.

\*Namens de ad-hoccommissie Hyperbilirubinemie en Fotherapie van de sectie Neonatologie van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde.

Academisch Ziekenhuis, Beatrix Kinderkliniek, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen.

Dr.P.L.P.Brand, kinderarts.

Academisch Ziekenhuis, afd. Kindergeneeskunde, Nijmegen.

Mw.prof.dr.M.van de Bor en dr.L.A.A.Kollée, kinderartsen-neonatologen.

Sophia Ziekenhuis, afd. Kindergeneeskunde, Zwolle.

Dr.W.P.F.Fetter, kinderarts-neonatoloog.

Emma Kinderziekenhuis AMC, afd. Neonatologie, Amsterdam.

Dr.R.de Leeuw, kinderarts-neonatoloog.

Spaarne Ziekenhuis, afd. Kindergeneeskunde, Haarlem.

J.J.E.M.De Nef, kinderarts.

Correspondentie-adres: dr.P.L.P.Brand.

zeker als het gaat om gezonde, voldragen pasgeborenen.<sup>11,13</sup> Ook in Nederland blijken grote verschillen te bestaan tussen kinderafdelingen ten aanzien van de serumbilirubinewaarden waarbij met fotherapie wordt gestart.<sup>14</sup>

De sectie Neonatologie van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde benoemde daarom een ad-hoccommissie met als taak nieuwe richtlijnen op te stellen voor de diagnostiek en de behandeling van neonatale hyperbilirubinemie. De commissie heeft de literatuur waarop de huidige richtlijnen voor behandeling van overigens gezonde voldragen pasgeborenen zijn gebaseerd verzameld en kritisch beschouwd. In dit artikel wordt verslag uitgebracht van dit literatuuronderzoek.

## METHODEN

Het literatuuronderzoek werd uitgevoerd volgens gepubliceerde richtlijnen.<sup>15</sup> *Medline* (1976-maart 1995) werd geraadpleegd met als trefwoorden 'jaundice, neonatal' en 'follow-up studies'. In *Current contents on diskette* werd naar het trefwoord 'bilirubin' in titel en abstract gezocht om de recentste literatuur (van 1 maart 1995 tot 1 maart 1996) op te sporen. Van de gevonden onderzoeken en redactionele artikelen werden de literatuurlijsten nagelopen om eventueel gemiste relevante artikelen en onderzoeken gepubliceerd vóór 1976 te vinden. Tenslotte werd van een drietal standaardwerken over neonatologie de literatuurlijst van het betreffende hoofdstuk gecontroleerd.

Uit de gevonden artikelen werden gegevens verzameld over gezonde voldragen pasgeborenen. Specifiek werd gezocht naar (a) de relatie tussen de hoogste gemeten waarde van het totale SBC (TSB) in de 1e levensweek en de ontwikkeling op latere leeftijd (intelligentiequotiënt (IQ), afwijkingen bij neurologisch onderzoek en perceptiedoofheid) en (b) het effect van behandeling op deze uitkomstmaten.

## RESULTATEN

Tussen 1960 en 1980 zijn vele onderzoeken verricht naar het effect van neonatale hyperbilirubinemie op de latere ontwikkeling. Veruit het grootste onderzoek was het 'Collaborative perinatal project' (CPP). In dit onderzoek werd tussen 1959 en 1966 bij ruim 40.000 voldragen neonati op de 2e levensdag een SBC bepaald en dit werd herhaald zolang het hoger was dan 171  $\mu\text{mol/l}$ .<sup>5,6</sup> Fototherapie werd in die tijd nog niet toegepast. De kinderen uit het CPP-cohort werden op de leeftijd van 8 maanden teruggezien voor een Bayley-ontwikkelingstest,<sup>5,6</sup> op de leeftijd van 4 jaar voor de bepaling van het IQ,<sup>7</sup> en op de leeftijd van 7-8 jaar voor een onderzoek naar perceptiedoofheid en neurologische afwijkingen.<sup>7,16</sup> Bij deze vervolgonderzoeken vond men dat de kans op afwijkingen toenam, naarmate het TSB in de 1e levensweek hoger was. Hoewel statistisch sterk significant ( $p < 0,005$ ) waren de gevonden correlaties zwak: het IQ bijvoorbeeld daalde met 0,9 punt bij elke stijging van het TSB met 50  $\mu\text{mol/l}$ .<sup>16</sup> In andere onderzoeken (met veel minder kinderen dan in het CPP), verricht tussen 1960 en 1980, werd geen verband gevonden tussen het TSB in de 1e levensweek en latere Bayley-scores, IQ of neurologische afwijkingen.<sup>16-20</sup> Noch in het CPP, noch in andere follow-up-onderzoeken is ooit een verband aangetoond tussen hogere TSB-waarden en perceptiedoofheid.<sup>16,18,20,21</sup> Na 1980 zijn nog maar 3 onderzoeken gepubliceerd over de relatie tussen het TSB in de 1e levensweek en de latere ontwikkeling.<sup>22-24</sup> Een van deze 3 onderzoeken betrof een heranalyse van gegevens uit het CPP waarin, bij het onderzoeken van de relatie tussen TSB en IQ, gecorrigeerd werd voor de invloed van allerlei mogelijke storende variabelen (zoals geboortegewicht, zwangerschapsduur, Apgar-score, et cetera).<sup>24</sup> In geen van deze 3 onderzoeken werd een duidelijke relatie tussen TSB en IQ op oudere leeftijd gevonden (tabel 1).

Bij de heranalyse van de CPP-gegevens werd ook ge-

TABEL 1. Relatie tussen serumbilirubineconcentratie in de 1e levensweek en het intelligentiequotiënt op latere leeftijd

auteur	leeftijd bij follow-up (in jaren)	hoogste bilirubineconcentratie 1e levensweek (in $\mu\text{mol/l}$ )	aantal personen	gemiddeld intelligentiequotiënt (SD)
Nielsen <sup>22</sup>	18	$\geq 255$	39	101 (37,2)
		$< 255$	31093	99,6 (37,2)
Seidman <sup>23</sup>	18	mild*	1496	107,5 (13,7)
		matig†	308	108,7 (14,2)
		ernstig‡	144	105,9 (14,2)
Newman <sup>24</sup>	7	$< 171$	29258	96,8 (16,7)
		171-255	2876	96,4 (16,7)
		256-341	870	98,4 (16,7)
		$\geq 342$	268	99,5 (16,7)

SD = standaarddeviatie.

\*Mild = kinderen die als pasgeborene niet zichtbaar geel waren of bij wie geen bilirubine bepaald was.

†Matig = bilirubineconcentratie van 86-137  $\mu\text{mol/l}$  op de 1e levensdag, 171-256  $\mu\text{mol/l}$  op de 2e dag of 223-342  $\mu\text{mol/l}$  daarna.

‡Ernstig = serumbilirubineconcentratie van  $> 137$   $\mu\text{mol/l}$  op de 1e levensdag,  $> 256$   $\mu\text{mol/l}$  op de 2e of  $\geq 342$   $\mu\text{mol/l}$  daarna.

keken naar doofheid en neurologische afwijkingen op de leeftijd van 7-8 jaar. Perceptiedoofheid kwam bij ongeveer 2% van alle kinderen voor, onafhankelijk van het TSB. De kans op mogelijke milde neurologische afwijkingen (zoals aspecifieke loopafwijkingen, onhandigheid, dubieuze Babinski-reflex, abnormale cremaster- of buikhuidreflex en 'dubieuze hypotonie') nam toe, naarmate het TSB hoger was (tabel 2).<sup>24</sup> Athetose en spasticeiteit, afwijkingen die kenmerkend zijn voor bilirubine-encefalopathie,<sup>1</sup> hielden geen verband met het TSB.<sup>24</sup>

In 2 onderzoeken is het effect van fototherapie op de latere ontwikkeling van pasgeborenen met hyperbilirubinemie bestudeerd.<sup>25,26</sup> Het 1e betrof 84 pasgeborenen

TABEL 2. Relatie tussen serumbilirubineconcentratie in de 1e levensweek en resultaat van neurologisch onderzoek op de leeftijd van 7 jaar<sup>24</sup>

hoogste bilirubineconcentratie 1e levensweek (in $\mu\text{mol/l}$ )	aantal kinderen (%) met neurologische uitslag	
	afwijkend	afwijkend of mogelijk afwijkend
$< 171$	1090 (3,7)	4346 (14,9)
171-255	116 (4,0)	472 (16,4)
256-341	43 (4,9)	157 (18,0)
$> 341$	12 (4,5)	60 (22,4)
p-waarde voor trend	0,06	$< 0,001$
gecorrigeerde odds-ratio* (95%-BI)	1,10 (0,98-1,23)	1,12 (1,06-1,20)

95%-BI = 95%-betrouwbaarheidsinterval.

\*Odds-ratio per bilirubinecategorien na correctie (in een logistische regressieanalyse) voor mogelijk storende variabelen, zoals geboortegewicht, zwangerschapsduur, ras, deelnemend ziekenhuis, opleiding moeder, soort voeding en uitslag directe Coombs-test. Een odds-ratio van 1,12 betekent dat een kind uit de groep met een TSB van 171-255  $\mu\text{mol/l}$  12% meer kans heeft op een neurologische afwijking dan een kind met een TSB  $< 171$   $\mu\text{mol/l}$ . Wanneer het bijbehorende 95%-BI de waarde 1 bevat, is de gevonden odds-ratio niet statistisch significant.

met een 'ernstige' hyperbilirubinemie (SBC van > 137  $\mu\text{mol/l}$  op de 1e, > 256  $\mu\text{mol/l}$  op de 2e levensdag of > 342  $\mu\text{mol/l}$  daarna). De helft van deze kinderen had geen fotherapie gehad (omdat zij geboren waren vóór de invoering van fotherapie), de andere helft wel. Het IQ op de leeftijd van 17 jaar was in beide groepen, die waren gematcht op zwangerschapsduur en geboortegewicht, vrijwel identiek (gemiddeld respectievelijk 108 en 107, standaarddeviatie beide keren 13).<sup>26</sup> Het andere onderzoek was een gerandomiseerd, geblindeerd onderzoek bij 1339 kinderen.<sup>25</sup> Er werden geen statistisch significante verschillen in uitkomsten van neurologisch onderzoek op de leeftijd van 6 jaar gevonden tussen de fotherapie- en de controlegroep (tabel 3). Recentelijk is een klein aantal gezonde voldragen pasgeborenen beschreven dat neurologische afwijkingen kreeg bij extreme hyperbilirubinemie (TSB-waarden > 425-600  $\mu\text{mol/l}$ ) zonder tekenen van hemolyse.<sup>27 28</sup>

#### BESCHOUWING

Uit ons onderzoek blijkt dat er bij gezonde voldragen pasgeborenen onvoldoende bewijs is voor het vermeende schadelijke effect van hyperbilirubinemie op de latere ontwikkeling,<sup>11 16</sup> of voor het beschermende effect van behandeling.<sup>25</sup>

Neurologische afwijkingen die kenmerkend zijn voor bilirubine-encefalopathie, zoals perceptiedoofheid, athetose en spasticiteit, zijn bij kinderen die als pasgeborenen hyperbilirubinemie doormaakten niet gevonden. Wel zijn er in het CPP milde neurologische afwijkingen gevonden, maar de klinische relevantie noch de oorzaak daarvan is duidelijk.<sup>24</sup> Een klinisch relevant verband tussen TSB en IQ is ook niet bewezen. In het CPP hadden de kinderen met de hoogste TSB-waarden (zonder dat zij daarvoor behandeld werden) op de leeftijd van 7 jaar gemiddeld zelfs een hoger IQ dan de kinderen bij wie het TSB laag bleef (zie tabel 1).<sup>24</sup> Hoewel dus de meeste gezonde pasgeborenen hoge bilirubineconcentraties kunnen doorstaan zonder nadelige gevolgen op de lange termijn,<sup>29-31</sup> bestaat bij extreem hoge TSB-waarden wel degelijk een kleine, niet te verwaarlozen kans op het ontstaan van kernicterus,<sup>32</sup> of andere ernstige neurologische afwijkingen.<sup>27</sup> Helemaal ongevaarlijk is icterus neonatorum dus niet.<sup>33</sup>

In het verleden is onvoldoende onderkend dat een statistisch significante correlatie (tussen TSB en latere ontwikkeling) helemaal niet hoeft te betekenen dat het om

een causaal verband gaat en evenmin dat het om een klinisch relevant verband gaat. De gevonden samenhang tussen TSB en latere ontwikkeling is mogelijk verklaarbaar door een gemeenschappelijke oorzaak voor beide fenomenen (zoals prematuriteit, sepsis, asfyxie of een intracraniele bloeding). In de oorspronkelijke analyses van het CPP is met zulke versturende variabelen geen rekening gehouden.<sup>5-7</sup> Doet men dit wel, dan bestaat er geen relatie meer tussen het TSB en de latere ontwikkeling.<sup>11 24</sup> In het verleden is ook geen onderscheid gemaakt tussen kinderen met en zonder hemolyse, terwijl bilirubine veel toxischer is bij hemolyse.<sup>11 12 18 34</sup> Men kan voor de storende invloed van een dergelijke factor corrigeren door het verband tussen TSB en latere ontwikkeling separaat te analyseren voor kinderen met en zonder hemolyse. In het CPP bleek een relatie tussen TSB en latere ontwikkeling bij kinderen zonder hemolyse niet aantoonbaar.<sup>24</sup> Een statistisch significant verband is pas klinisch relevant als het voldoende sterk is. Het gevonden verband tussen het TSB en latere neurologische schade is echter zwak. Zo gaat een verdubbeling van de SBC van 171 naar 342  $\mu\text{mol/l}$  bijvoorbeeld gepaard met een verlaging van het IQ met slechts 2 punten.<sup>11</sup> Dat een dergelijke zwakke correlatie statistisch significant is, is uitsluitend te danken aan de grote omvang van de onderzochte populatie.

Er is maar heel weinig bekend over de effectiviteit van de behandeling van hyperbilirubinemie. Het succes van wisseltransfusies bij de preventie van kernicterus is uitsluitend aangetoond bij kinderen met resusantagonisme.<sup>2</sup> Bij het onderzoeken van de effectiviteit van fotherapie is vooral gekeken naar het effect op de SBC. Het staat vast dat de SBC daalt onder invloed van fotherapie,<sup>35 36</sup> maar een gunstig effect op de ontwikkeling van kinderen met een hyperbilirubinemie (het uiteindelijke doel van de behandeling) is nooit aangetoond (zie tabel 3).<sup>25 26</sup>

Bijwerkingen van behandeling met wisseltransfusie of fotherapie zijn in de literatuur nauwelijks aan de orde gekomen. Een wisseltransfusie is een grote ingreep die, zelfs bij ervaren behandelaars, een aanzienlijke sterfte (0,3%) en morbiditeit kent.<sup>35</sup> Dit risico lijkt gerechtvaardigd als het gaat om de preventie van kernicterus, zoals bij kinderen met een actieve hemolyse en een hoge SBC. Bij kinderen zonder hemolyse lijkt het risico van de hyperbilirubinemie echter kleiner dan de risico's van de wisseltransfusie. Fotherapie wordt in het algemeen beschouwd als een veilige behandeling zonder bijverschijnselen.<sup>35</sup> Een ziekenhuisopname leidt echter tot de scheiding van ouders en kind, waardoor borstvoeding vaker mislukt en een grotere kans op verstoring van de ouder-kindrelatie ontstaat.<sup>37</sup> Dit nadeel geldt in mindere mate voor toepassing van fotherapie thuis. Uiteraard moeten ook voor fotherapie de kosten worden afgewogen tegen de effectiviteit die – voor gezonde voldragen pasgeborenen – onvoldoende aangetoond is.

Op grond van de hier besproken literatuurgegevens trekt de commissie Hyperbilirubinemie en Fotherapie dan ook de conclusie dat behandeling van icterus bij gezonde, voldragen pasgeborenen pas geïndiceerd is bij

TABEL 3. Effect van fotherapie bij hyperbilirubinemie op de neurologische ontwikkeling op de leeftijd van 6 jaar<sup>25</sup>

	fotherapie-groep (n = 325)	controle-groep (n = 356)	95%-BI voor verschil tussen beide groepen
motorisch afwijkend of dubieus (%)	55 (16,9)	58 (16,3)	-5,4-6,6
perceptiedoofheid (%)	6 (1,8)	7 (2,0)	-1,8-2,2
gemiddeld intelligentie- quotiënt (SD)	94,8 (15,7)	93,1 (15,5)	-0,6-4

95%-BI = 95%-betrouwbaarheidsinterval.

aanzienlijk hogere serumbilirubinewaarden dan tot nu toe is aanbevolen.<sup>38</sup>

#### ABSTRACT

*Hyperbilirubinaemia in healthy full-term newborns: effects on later development not too bad*

**Objective.** Critical evaluation of guidelines for treatment of hyperbilirubinaemia in healthy full-term newborns, based on literature data concerning effects of hyperbilirubinaemia on later development.

**Design.** Structured literature survey.

**Setting.** Groningen, the Netherlands.

**Methods.** By electronic and hand searching of literature according to published guidelines data were collected on the relation between the peak total serum bilirubin concentration (TSB) in the first week of life and later development.

**Results.** One large study, the Collaborative Perinatal Project (CPP), showed statistically significant negative associations of TSB in the first week of life with Bayley development score at age 8 months, intelligence quotient (IQ) at age 4 years, and unspecified neurological abnormalities at age 7-8 years. In other studies, with considerable less power than the CPP, no such findings were made. In the original analyses of the CPP no correction was made for confounders and effect modifiers; after correction for such variables, a relation between TSB in the first week of life and later development was no longer found. At the age of 6 years, no statistically significant differences in IQ, hearing, and neurological abnormalities were found between children who, as newborns, had or had not been treated with phototherapy because of hyperbilirubinaemia.

**Conclusion.** Treatment for jaundice in healthy full-term newborns is only indicated at considerably higher serum bilirubin levels than those recommended previously.

#### LITERATUUR

- 1 Anonymus. Moderate neonatal hyperbilirubinemia: hold tight. *Lancet* 1991;338:1242-3.
- 2 Mollison DL, Walker W. Controlled trials of the treatment of haemolytic disease of the newborn. *Lancet* 1952;i:429-33.
- 3 Lucey JF. The unsolved problem of kernicterus in the susceptible low birth weight infant. *Pediatrics* 1972;49:646-7.
- 4 Gartner LM, Snyder RN, Chabon RS, Bernstein J. Kernicterus: high incidence in premature infants with low serum bilirubin concentrations. *Pediatrics* 1970;45:906-17.
- 5 Boggs jr TR, Hardy JB, Frazier TM. Correlation of neonatal serum total bilirubin concentrations and developmental status at age eight months. A preliminary report from the collaborative project. *J Pediatr* 1967;71:553-60.
- 6 Scheidt PC, Mellits ED, Hardy JB, Drage JS, Boggs TR. Toxicity to bilirubin in neonates: infant development during first year in relation to maximum neonatal serum bilirubin concentration. *J Pediatr* 1977;91:292-7.
- 7 Naeye RL. Amniotic fluid infections, neonatal hyperbilirubinemia, and psychomotor impairment. *Pediatrics* 1978;62:497-503.
- 8 Cockington RA. A guide to the use of phototherapy in the management of neonatal hyperbilirubinemia. *J Pediatr* 1979;95:281-5.
- 9 Lommen EJP, Meuwissen JHJM. Icterus neonatorum, in ons land een verwaarloosde bedreiging? *Ned Tijdschr Geneesk* 1980;124:1685-8.
- 10 Maisels MJ. Neonatal jaundice. In: Avery GB, editor. *Neonatology. Pathophysiology and management of the newborn*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott, 1987:593.
- 11 Newman TB, Maisels MJ. Evaluation and treatment of jaundice in the term newborn: a kinder, gentler approach. *Pediatrics* 1992;89:809-18.
- 12 Watchko JF, Oski FA. Kernicterus in preterm newborns: past, present, and future. *Pediatrics* 1992;90:707-15.

- 13 Valaes T. Bilirubin toxicity: the problem was solved a generation ago. *Pediatrics* 1992;89:819-21.
- 14 Waals-van de Wal CMJA, Plötz FB, Kollée LAA, Baldew IM, Jansen FHM, Okken A. Grote verschillen in foterapiebeleid in Nederlandse centra bij icterus neonatorum. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993;137:2319-23.
- 15 Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH. Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. *Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA* 1994;272:1367-71.
- 16 Newman TB, Maisels MJ. Does hyperbilirubinemia damage the brain of healthy full-term infants?. *Clin Perinatol* 1990;17:331-58.
- 17 Rubin RA, Balow B, Fisch RO. Neonatal serum bilirubin levels related to cognitive development at ages 4 through 7 years. *J Pediatr* 1979;94:601-4.
- 18 Culley P, Powell J, Waterhouse J, Wood B. Sequelae of neonatal jaundice. *BMJ* 1970;3:383-6.
- 19 Killander A, Michaëlsson M, Müller-Eberhard U. Hyperbilirubinemia in full-term newborn infants. A follow-up study. *Acta Paediatr Scand* 1963;52:481-4.
- 20 Bengtsson B, Verneholt J. A follow-up study of hyperbilirubinaemia in healthy, full-term infants without iso-immunization. *Acta Paediatr Scand* 1974;63:70-80.
- 21 Thoma J, Gerull G, Mrowinski D. A long-term study of hearing in children following neonatal hyperbilirubinemia. *Acta Otorhinolaryngol* 1986;243:133-7.
- 22 Nilsen ST, Finne PH, Bergsj P, Stamnes O. Males with neonatal hyperbilirubinemia examined at 18 years of age. *Acta Paediatr Scand* 1984;73:176-80.
- 23 Seidman DS, Paz I, Stevenson DK, Laor A, Danon YL, Gale R. Neonatal hyperbilirubinemia and physical and cognitive performance at 17 years of age. *Pediatrics* 1991;88:828-33.
- 24 Newman TB, Klebanoff MA. Neonatal hyperbilirubinemia and long-term outcome: another look at the Collaborative Perinatal Project. *Pediatrics* 1993;92:651-7.
- 25 Scheidt PC, Bryla DA, Nelson KB, Hirtz DG, Hoffman HJ. Phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia: six-year follow-up of the National Institute of Child Health and Human Development clinical trial. *Pediatrics* 1990;85:455-63.
- 26 Seidman DS, Paz I, Stevenson DK, Laor A, Danon YL, Gale R. Effect of phototherapy for neonatal jaundice on cognitive performance. *J Perinatol* 1994;14:23-8.
- 27 Oygür N, Nuzumlali D, Ersay A, Velipasaoglu S, Yegin O. Bilirubin toxicity: outcome in infants with high bilirubin levels [letter]. *Eur J Pediatr* 1996;155:145-6.
- 28 Seidman DS, Stevenson DK, Ergaz Z, Gale R. Hospital readmission due to neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1995;96:727-9.
- 29 Eberhard BA, Drew JH. Perhaps vigintiphobia should only apply to infants with Rhesus erythroblastosis. *J Paediatr Child Health* 1994;30:341-4.
- 30 Gartner LM. Management of jaundice in the well baby. *Pediatrics* 1992;89:826-7.
- 31 Watchko JF, Oski FA. Bilirubin 20 mg/dL = vigintiphobia. *Pediatrics* 1983;71:660-3.
- 32 Maisels MJ, Newman TB. Kernicterus in otherwise healthy, breast-fed term newborns. *Pediatrics* 1995;96:730-3.
- 33 Seidman DS, Stevenson DK. The issues of hyperbilirubinemia [letter]. *Pediatrics* 1995;96:543-4.
- 34 Crichton JU, Dunn HG, McBurney AK, Robertson AM, Tredger E. Long-term effects of neonatal jaundice on brain function in children of low birth weight. *Pediatrics* 1972;49:656-70.
- 35 Anonymus. National Institute of Child Health and Human Development randomized controlled trial of phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1987;75 Suppl:385-41.
- 36 Martinez JC, Maisels MJ, Otheguy L, Garcia H, Savorani M, Moggi B, et al. Hyperbilirubinemia in the breast-fed newborn: a controlled trial of four interventions. *Pediatrics* 1993;91:470-3.
- 37 Kemper K, Forsyth B, McCarthy P. Jaundice, terminating breastfeeding, and the vulnerable child. *Pediatrics* 1989;84:773-8.
- 38 Provisional Committee for Quality Improvement and Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Practice parameter: management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. *Pediatrics* 1994;94:558-65.

Aanvaard op 27 augustus 1996