

University of Groningen

Icterus neonatorum bij de gezonde zuigeling

Wachters-Hagedoorn, R. E.; Bos, A. F.; Sival, D. A.; Van Doormaal-Stremmelaar, E. F.; Verkade, H. J.

Published in:
Tijdschrift voor Kindergeneeskunde

DOI:
[10.1007/BF03061522](https://doi.org/10.1007/BF03061522)

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2004

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Wachters-Hagedoorn, R. E., Bos, A. F., Sival, D. A., Van Doormaal-Stremmelaar, E. F., & Verkade, H. J. (2004). Icterus neonatorum bij de gezonde zuigeling: Voldoen de richtlijnen? *Tijdschrift voor Kindergeneeskunde*, 72(2), 66-71. <https://doi.org/10.1007/BF03061522>

Copyright

Other than for strictly personal use, 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), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Icterus neonatorum bij de gezonde zuigeling: voldoen de richtlijnen?

R.E. Wachters-Hagedoorn · A.F. Bos · D.A. Sival · E.F. van Doormaal-Stremmelaar · H.J. Verkade

Summary Three cases are reported of term neonates with high serum total bilirubin levels without evident signs indicating hemolytic or other underlying disease. The three patients were treated with phototherapy and/or exchange transfusion. It is discussed that the current consensus guidelines are inconclusive with respect to ‘success of phototherapy’ and ‘signs of underlying disease’. Recommendations are made to improve the practice guidelines.

Samenvatting Drie à terme geboren zuigelingen presenteerden zich met hoge totale serumbilirubineconcentraties, zonder evidente aanwijzingen voor een hemolytische of een andere onderliggende aandoening. De patiënten werden behandeld met fototherapie en/of wisseltransfusie. Aan de hand van deze drie ziektegeschiedenissen wordt geïllustreerd dat de huidige richtlijnen voor behandeling van hyperbilirubinemie bij gezonde à terme geboren zuigelingen onvoldoende duidelijk zijn. Zo zijn de begrippen ‘succes fototherapie’ en ‘tekenen van onderliggende aandoening’ voor verschillende uitleg vatbaar. Een voorstel is geformuleerd ter verduidelijking van de richtlijnen wat betreft deze twee aspecten.

Introductie

Icterus neonatorum kennen wij als een onschuldige fysiologische geelzucht in de eerste levensweek, met het blote oog waarneembaar bij circa 50% van de neonaten. Icterus bij de neonat kan echter ook een zeer ernstig beloop hebben en leiden tot kernicterus. Kernicterus is een ziektebeeld met een hoge mortaliteit en met risico op irreversibele schade, waaronder psychomotore retardatie, spasticiteit en perceptiedoofheid.¹ In het eerste levensjaar zijn karakteristieke verschijnselen van kernicterus vaak subtiel (hypotonie, versterkte peesreflexen, persisterende asymmetrische tonische nekreflex). De kenmerkende extrapiramidale verschijnselen (athetotische bewegingen, verticale starende blik) doen zich in het algemeen pas na de leeftijd van 6 tot 12 maanden voor.¹ Kernicterus wordt pathologisch-anatomisch gekarakteriseerd door gele verkleuring van de basale ganglia ten gevolge van neerslag van ongeconjugeerde bilirubine. Het al dan niet optreden van kernicterus hangt, behalve van de hoogte van de totale serumbilirubineconcentratie (TSB), ook af van andere factoren, zoals acidose, sepsis of hemolyse bij resusantagonisme. Het is bekend dat de hoogte van de met het oog ingeschatte TSB slecht correleert met de hoogte van de gemeten TSB.² De behandeling bestaat uit het verlagen van de hyperbilirubinemie door middel van fototherapie, dan wel wisseltransfusie.

In 1994 heeft de American Academy of Pediatrics (AAP) nieuwe richtlijnen voor de behandeling van hyperbilirubinemie bij gezonde à terme geboren zuigelingen opgesteld.³ Deze richtlijnen zijn in het bijzonder gebaseerd op consensus zoals geformuleerd door de leden en de adviseurs van de Provisional Committee for Quality Improvement and Subcommittee on Hyperbilirubinemia of the American Academy of Pediatrics. Het doel van de

R.E. Wachters-Hagedoorn, en, (✉)
Mw.drs. R.E. Wachters-Hagedoorn, arts-onderzoeker, dr. A. F. Bos, kinderarts-neonatoloog, mw.dr. D.A. Sival, kinderneuroloog, mw.drs. E.F. van Doormaal-Stremmelaar, kinderarts, dr. H.J. Verkade, kinderarts, Beatrix Kinderkliniek, Academisch Ziekenhuis, Groningen.
Correspondentieadres: Drs. R.E. Wachters-Hagedoorn, Beatrix Kinderkliniek, Academisch Ziekenhuis, Laboratoriumcentrum CMC IV, kamer Y3173, Hanzeplein 1, 9713 GZ Groningen, e-mail: r.e.hagedoorn@med.rug.nl.

richtlijnen is het voorkomen van serumbilirubineconcentraties die geassocieerd zijn met neurotoxiciteit. Omdat anderzijds overbehandeling van à terme geboren gezonde zuigelingen met niet-hemolytische hyperbilirubinemie werd vermoed,⁴ is in deze nieuwe richtlijnen, in vergelijking met voorheen, bij hogere waarden van de TSB behandeling geïndiceerd. Op basis van de leeftijd van de pasgeborene en de TSB wordt in de richtlijnen fototherapie, wisseltransfusie bij mislukken van fototherapie of wisseltransfusie geadviseerd. Op de leeftijd tussen 24 en 48 uur werd de absolute grenswaarde voor het uitvoeren van een wisseltransfusie gesteld op 430 $\mu\text{mol/l}$, en tussen 340 en 430 $\mu\text{mol/l}$ kon het effect van fototherapie gedurende enkele uren worden afgewacht. Op de leeftijd ouder dan 48 uur lagen deze waarden op 510 $\mu\text{mol/l}$, respectievelijk tussen 430 en 510 $\mu\text{mol/l}$. Verondersteld werd dus dat het risico bij gezonde pasgeborenen op neurologische, auditieve en cognitieve stoornissen op latere leeftijd zeer gering is indien de TSB lager blijft dan 510 $\mu\text{mol/l}$.⁴

Naar aanleiding van de richtlijnen van de AAP heeft de ad-hoccommissie Hyperbilirubinemie en Fototherapie van de sectie Neonatologie van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde Nederlandse richtlijnen geformuleerd, waarbij de gestelde grenswaarden van de AAP ongewijzigd werden overgenomen.⁵ Hierbij werd benadrukt dat de richtlijnen alleen gelden voor gezonde zuigelingen, waarbij als criterium voor gezond vooral het ontbreken van hemolytische ziekte werd genoemd. Deze richtlijnen betekenden ook voor de Nederlands situatie dat de tot dan toe gehanteerde grenswaarden voor hyperbilirubinemie bij pasgeborenen waarbij behandeling geïndiceerd is, fors werden verhoogd.

In de late jaren negentig is de incidentie van kernicterus bij gezonde à terme geboren zuigelingen toegenomen.^{6,7} In de literatuur worden verschillende factoren beschreven die deze toename zouden kunnen verklaren. Zo zou door de zeldzaamheid van de aandoening de kennis en het bewustzijn van het klinische beeld van kernicterus kunnen zijn afgenomen. Eveneens zou icterus later gesignaleerd kunnen worden door het ontbreken van adequate follow-up bij vroegtijdig ontslag van de kraamafdeling. Tevens wordt verondersteld dat publicaties waarin het antioxidatieve effect van bilirubine beschreven is,^{8,9} hebben geleid tot een veranderde attitude ten opzichte van hyperbilirubinemie.⁶ Het toenemende aantal niet-blanke patiënten zou het vaststellen van icterus kunnen bemoeilijken.¹⁰ Mogelijk speelt ook het niet vroegtijdig onderkennen van een glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie een rol. In de Pilot Kernicterus Registry bleek bij 32% van de kinderen met kernicterus sprake te zijn van een glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie.⁷ Ten slotte wordt door

verschillende auteurs de acceptatie van hogere bilirubineconcentraties als een van de mogelijke oorzaken van de toegenomen incidentie van kernicterus beschouwd, evenals het onjuist of onterecht toepassen van de richtlijnen bij specifieke patiëntengroepen. Hoewel de richtlijnen niet bedoeld zijn voor toepassing bij prematuren, blijken in de praktijk ook voor hen hogere bilirubineconcentraties dan voorheen geaccepteerd te worden.¹¹ Tegelijkertijd met de toename van de incidentie van kernicterus, de ernstigste vorm van hyperbilirubinemie, is meer aandacht ontstaan voor mogelijke ontwikkelingsneurologische gevolgen van mildere vormen van hyperbilirubinemie.¹²

In deze studie illustreren wij aan de hand van een drietal casus dat de richtlijnen voor behandeling van hyperbilirubinemie bij à terme geboren gezonde zuigelingen niet eenduidig zijn. Wij stellen een verduidelijking van de huidige richtlijnen voor.

Casus A

Patiënt A, een vier dagen oud, borstgevoed meisje, werd door de huisarts naar ons ziekenhuis verwezen in verband met icterus. Het was het eerste kind van gezonde, niet-consanguïne, blanke ouders. Na een ongestoord verlopen zwangerschap was zij na een zwangerschapsduur van 39 weken geboren door middel van een vacuümextractie wegens een hoogstaand hoofd. Het geboortegewicht was 3360 g. Lichamelijk onderzoek na de geboorte toonde een cefaal hematoom en een claviculafractuur rechts. Op de leeftijd van twee dagen volgde ontslag naar huis.

Rond de vierde levensdag werd opgemerkt dat het meisje geel zag. De door de verloskundige gecontroleerde TSB was 360 $\mu\text{mol/l}$, waarna nog dezelfde dag een kinderarts werd geconsulteerd. Deze zag een zeer icterische, alerte zuigeling van 2880 g (–14%) met een cefaal hematoom en een claviculafractuur, zonder verdere afwijkingen. Neurologisch onderzoek toonde geen bijzonderheden. Laboratoriumdiagnostiek leverde de volgende bevindingen op: TSB 535 $\mu\text{mol/l}$, directe bilirubineconcentratie 151 $\mu\text{mol/l}$, C-reactief proteïne 9 mg/l, glucose 5,6 mmol/l, hemoglobine 7,8 mmol/l, hematocriet 0,38 l/l, reticulocyten 30%, trombocyten $461 \times 10^9/l$, natrium 149 mmol/l en kalium 4,7 mmol/l. De directe Coombs-test was negatief. Bloedgroep en resus: moeder A-positief, patiënt O-positief, geen irregulaire antistoffen. De familieanamnese voor sferocytose was negatief.

Er werd gestart met intensieve fototherapie. In de hierop volgende drie uur daalde de TSB naar 480 $\mu\text{mol/l}$ en, in de daaropvolgende vijf uur, naar 422 $\mu\text{mol/l}$. De daling van de TSB zette zich voort tot 246 $\mu\text{mol/l}$ op de

vierde dag na opname. De hyperbilirubinemie werd toegeschreven aan resorptie van het cefale hematoom in combinatie met dehydratie. Vijf dagen na opname volgde ontslag. Bij poliklinische controle op de leeftijd van 2 en 11 maanden bleek het algemeen lichamelijk en neurologisch onderzoek niet afwijkend. De psychomotore ontwikkeling was conform de leeftijd. Neurofysiologisch onderzoek van het gehoor door middel van *brainstem auditory evoked potentials* (BAEP) toonde geen evidente afwijkingen.

We hebben deze casus voorgelegd aan de personen die betrokken zijn geweest bij het formuleren van de AAP- en de NVK-richtlijnen, met de vraag op welke wijze zij de richtlijnen bij de behandeling van patiënt A zouden hanteren. Twee van de geraadpleegde referenten waren van mening dat in deze casus geen sprake is van een ‘gezonde à terme geboren zuigeling zonder evidente hemolytische ziekte of tekenen van een onderliggende aandoening’ en dat daarom de richtlijnen niet van toepassing zijn. Er bleek geen consensus te bestaan of hyperbilirubinemie bij resorptie van een cefaal hematoom beschouwd dient te worden als een hemolytische dan wel een niet-hemolytische hyperbilirubinemie. Daarnaast bleek ook het ‘succes van fototherapie’ op verschillende wijze geïnterpreteerd te worden. Voor twee referenten was het succes van fototherapie bij deze patiënt de reden om van een wisseltransfusie af te zien, hoewel deze patiënt in de categorie viel waarvoor succes van fototherapie in eerste instantie niet bepalend was voor het beleid.

Casus B

Patiënt B, een zes dagen oud jongetje, werd verwezen naar de kinderarts wegens slecht drinken bij borstvoeding en icterus. Het betrof het eerste kind van niet-consanguïne, blanke ouders. Bij een zwangerschapsduur van 39 weken werd hij wegens een niet-vorderende uitdrijving door middel van een vacuumextractie geboren. Het geboortegewicht was 3870 g. Hij werd op de tweede levensdag naar huis ontslagen. Op de daaropvolgende dag viel de ouders op dat hij enigszins geel was. Op de vijfde dag dronk hij slecht en maakte een slome indruk, waarna hij verwezen werd naar de kinderarts. Deze zag bij onderzoek een zeer gele, redelijk alerte zuigeling met een gewicht van 3540 g (–9%) en met een iets afgenomen turgor. Bij neurologisch onderzoek waren er geen afwijkingen. Bij laboratoriumonderzoek waren de bevindingen als volgt: TSB 564 $\mu\text{mol/l}$, directe bilirubineconcentratie 144 $\mu\text{mol/l}$, hemoglobine 10,4 mmol/l, hematocriet 0,49 l/l, trombocyten $255 \times 10^9/\text{l}$, ASAT 36 U/l, ALAT 20 U/l. De directe Coombs-test was

negatief. Bloedgroep en resus: moeder O-positief, patiënt B-positief, geen irregulaire antistoffen.

Er werd besloten tot opname en fototherapie. Na zes uur fototherapie bedroeg de TSB 519 $\mu\text{mol/l}$ en na twaalf uur 476 $\mu\text{mol/l}$. In de daaropvolgende uren nam de TSB verder af. De hyperbilirubinemie werd toegeschreven aan de combinatie van borstvoeding en dehydratie. Er was geen sprake van bloedgroepantagonisme. Vijf dagen na opname volgde ontslag. Bij poliklinische controle op de leeftijd van 3 en 12 maanden waren er bij algemeen lichamelijk en neurologisch onderzoek geen afwijkingen. Neurofysiologisch onderzoek van het gehoor door middel van BAEP toonde geen afwijkingen.

Ook deze casus werd voorgelegd aan de referenten. Er was geen eenduidigheid of het ‘slechte drinken’ en een ‘slome indruk’ geïnterpreteerd moeten worden als aanwijzingen voor tekenen van een onderliggende aandoening, op basis waarvan de richtlijnen dan niet van toepassing zouden zijn op deze casus. Ook bij deze casus bestond er onduidelijkheid over de toepassing van het criterium ‘succes van fototherapie’. Volgens de richtlijnen was de intensieve fototherapie bij patiënt B ‘succesvol’, echter na zes uur fototherapie bevond de TSB zich nog steeds boven de grenswaarde voor wisseltransfusie.

Casus C

Patiënt C, een vier dagen oud, à terme, thuis geboren meisje, werd door de huisarts naar de kinderarts verwezen wegens matig drinken bij borstvoeding, weinig plaspen en geelzien sinds de tweede levensdag. Het betrof het eerste kind van niet-consanguïne, blanke ouders. Het geboortegewicht was 3300 g. Zowel de zwangerschap als de bevalling waren ongecompliceerd verlopen. De kinderarts vond bij lichamelijk onderzoek aanwijzingen voor dehydratie, hoewel het gewicht (3120 g) ten opzichte van het geboortegewicht slechts 5% was afgenomen. Bij kindergeneeskundig en neurologisch onderzoek werden geen verdere bijzonderheden waargenomen. Bij laboratoriumonderzoek waren de bevindingen als volgt: TSB 573 $\mu\text{mol/l}$, directe bilirubineconcentratie 163 $\mu\text{mol/l}$, hemoglobine 13,3 mmol/l, hematocriet 0,66 l/l, trombocyten $134 \times 10^9/\text{l}$, ASAT 21 U/l, ALAT 18 U/l, C-reactief proteïne 4 mg/l, creatinine 37 $\mu\text{mol/l}$, ureum 13,5 mmol/l, urineosmolaliteit 768 mosm/kg. De directe Coombs-test was negatief. Bloedgroep en resus: moeder A-positief, patiënt O-positief, geen irregulaire antistoffen.

Er werd besloten tot een isovolumetrische wisseltransfusie die zes uur na opname werd verricht. Hierop daalde de TSB van 524 naar 298 $\mu\text{mol/l}$. Voorts werd behandeling met fototherapie ingesteld. Uit de bloedkweek, afgenomen uit de veneuze navelkatheter die was ingebracht

voor de wisseltransfusie, werden drie bacteriestammen gekweekt: *S. agalactiae* groep B, *Enterococcus faecalis* en *H. parainfluenza*. De rond de wisseltransfusie gestarte antibiotische behandeling werd gecontinueerd, hoewel de positieve bloedkweek vermoedelijk kon worden toegeschreven aan contaminatie bij het inbrengen van de veneuze navelkatheter. Neurologisch onderzoek op de tweede dag van opname toonde een opisthotonus bij een verdere algehele hypotonie. De hyperbilirubinemie werd toegeschreven aan dehydratie, wellicht in combinatie met infectie. Na tien dagen volgde ontslag. Bij poliklinische controle op de leeftijd van 6 en 24 maanden waren er bij algemeen lichamenlijk en neurologisch onderzoek geen afwijkingen.

Discussie

De in deze klinische les beschreven patiënten illustreren de onduidelijkheden met betrekking tot de toepassing van de richtlijnen zoals opgesteld door de AAP en de ad-hoccommissie Hyperbilirubinemie en Fototherapie.^{3,5} Hoewel bij alle patiënten de TSB zich boven de grens voor wisseltransfusie bij pasgeborenen ouder dan 48 uur bleek te bevinden, is bij twee patiënten geen wisseltransfusie verricht. De geraadpleegde referenten, betrokken bij de totstandkoming van de richtlijnen, waren evenmin eenduidig over de juiste toepassing van de richtlijnen in casus A en B. De onduidelijkheid spitste zich toe op twee punten: in de eerste plaats is het begrip *gezonde* zuigeling ‘zonder tekenen van een onderliggende aandoening’ voor verschillende uitleg vatbaar, in de tweede plaats is het criterium ‘mislukken van fototherapie’ en de toepassing ervan onvoldoende duidelijk. Gelukkig manifesteerden zich gedurende de follow-up van deze drie patiënten bij geen van hen neurologische verschijnselen passend bij kernicterus. Desondanks is het feit dat er in verschillende landen een toename van kernicterus wordt gezien, bij het accepteren van hogere totale serumbilirubineconcentraties dan voorheen, een reden om kritisch de richtlijnen en de toepassing ervan te bezien.

De keuze van behandeling van hyperbilirubinemie bij gezonde à terme geboren zuigelingen wordt gebaseerd op de hoogte van de TSB, tezamen met andere risicofactoren. De TSB is de som van de hoeveelheid ongeconjugeerde en geconjugeerde bilirubine in het serum. Geconjugeerde bilirubine is, in tegenstelling tot ongeconjugeerde bilirubine, niet neurotoxisch. De keuze voor de TSB in de richtlijnen komt voort uit het gegeven dat neonatale hyperbilirubinemie vrijwel uitsluitend ongeconjugeerde bilirubine betreft. Idealiter hoort echter de daadwerkelijke concentratie van het potentieel neurotoxische agens, dus het ongeconjugeerde bilirubine, richtinggevend voor

het te voeren beleid te zijn. Er is evenwel nog geen eenvoudige methode voor de kwantificering van de ongeconjugeerde bilirubineconcentratie. De meest gebruikte bepaling onderscheidt weliswaar een directe en totale bilirubineconcentratie, maar de concentratie van de directe fractie is niet identiek aan de geconjugeerde bilirubineconcentratie. Tot ongeveer 20% van de ongeconjugeerde bilirubine wordt gemeten als ‘direct’ reagerend bilirubine. Hierdoor is het verschil tussen de totale en directe bilirubineconcentratie dus niet gelijk aan de ongeconjugeerde bilirubineconcentratie en is dan ook niet de geëigende parameter om het therapeutische beleid te bepalen. Bovendien is niet zozeer de absolute serumconcentratie van ongeconjugeerde bilirubine gecorreleerd met neurotoxiciteit, als wel de ongebonden (vrije) fractie in serum. Ongeconjugeerde bilirubine is een hydrofobe verbinding, waarvan het grootste deel in plasma gebonden is aan albumine. Een lage albumineconcentratie, een verlaagde zuurgraad (acidose) en de aanwezigheid van stoffen die ongeconjugeerde bilirubine verdringen van albumine zijn geassocieerd met een verhoogde concentratie ‘vrij’ ongeconjugeerde bilirubine en een verhoogd risico op neurotoxiciteit.

Recente analytische ontwikkelingen doen vermoeden dat het in de toekomst mogelijk wordt op klinisch toepasbare schaal de concentratie ‘vrij’ ongeconjugeerde bilirubine te meten.¹³ Het is de verwachting dat het op basis van deze informatie beter mogelijk wordt risicopatiënten te identificeren en eventuele interventies daarop af te stellen. Vooralsnog is men echter aangewezen op de TSB.

Wij stellen een verduidelijking van de huidige richtlijnen voor. Ten eerste dient ons inziens het begrip ‘gezonde zuigeling’ beter te worden gedefinieerd. In de oorspronkelijke tekst van de richtlijnen werd sterk de nadruk gelegd op de afwezigheid van hemolytische ziekte.^{3,5} Onder hemolytische ziekte wordt daarbij verstaan: actief bloedgroepantagonisme, erythrocytaire vormafwijkingen (sferocytose), hemoglobinoopathiën en erythrocytaire enzymdeficiënties (pyruvaatkinase- en glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie). De resorptie van een cefaal hematoom leidt tot een verhoogd aanbod van bilirubine, maar wordt in het algemeen niet beschouwd als een hemolytische ziekte; dit impliceert derhalve toepasbaarheid van de richtlijnen. Behalve bij hemolytische ziekte zijn ons inziens de richtlijnen eveneens niet toepasbaar bij condities en aandoeningen die gepaard gaan met een verhoogd risico op bilirubineneurotoxiciteit (tabel I). Te denken valt daarbij aan infecties, hypoproteïnemie, acidose en perinatale asfyxie.¹ Indien het slechte drinken of de slome indruk hierdoor kunnen worden verklaard, zijn de richtlijnen dus niet toepasbaar en gelden strengere criteria voor behandeling. Dezelfde

Tabel I Voorgestelde richtlijnen voor de behandelingswijze bij hyperbilirubinemie bij gezonde voldragen pasgeborenen*

leeftijd (in uren) ^a	grenswaarden totale serumbilirubineconcentratie in $\mu\text{mol/l}$ voor		
fototherapie	wisseltransfusie bij mislukken fototherapie ^b	wisseltransfusie ^c	
24-48	≥ 260	≥ 340	≥ 430
49-72	≥ 310	≥ 430	≥ 510
>72	≥ 340	≥ 430	≥ 510

a Icterus optredend binnen de eerste 24 uur post partum duidt op een pathologische aandoening en vereist nader onderzoek.

b Fototherapie mislukt indien er geen daling van de totale serumbilirubineconcentratie bereikt wordt van $34 \mu\text{mol/l}$ binnen vier uur.

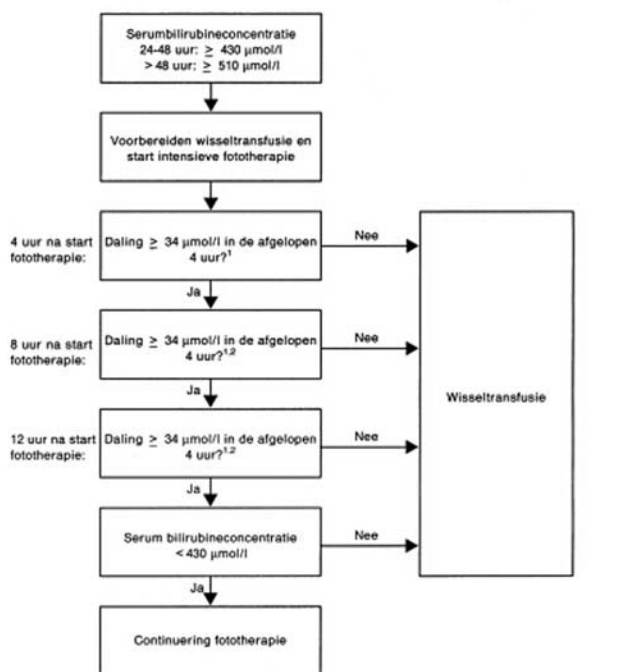
c Voorbereidingen voor de wisseltransfusie worden getroffen. Behandeling volgens stroomdiagram (fig. 1).

* Onderliggende aandoeningen die interfereren met toepassing van de richtlijnen:

richtlijnen gelden NIET

richtlijnen gelden WEL

1. hemolytische ziekte
2. infecties, al of niet geassocieerd met 'sloomheid' en 'slecht drinken'
- dehydratie, al of niet geassocieerd met 'sloomheid' en 'slecht drinken'
3. perinatale asfyxie
4. acidose
5. hypoproteïnemie



¹ Beëindiging controle na vier uur indien serumbilirubineconcentratie $< 430 \mu\text{mol/l}$.

² Overgaan tot wisseltransfusie indien de verwachting is dat binnen 12-16 uur na start van intensieve fototherapie geen daling van de serumbilirubineconcentratie tot onder $430 \mu\text{mol/l}$ wordt bereikt.

Fig. 1 Schematische weergave van voorgestelde indicatie voor wisseltransfusie bij hyperbilirubinemie bij gezonde voldragen pasgeborenen.

verschijnselen kunnen echter ook een uiting zijn van dehydratie. In het laatste geval is op voorhand de toepasbaarheid van de richtlijnen niet uitgesloten en kan door rehydratie een snelle daling van de TSB en daarmee een verbetering van de klinische toestand binnen enkele uren worden bewerkstelligd.

Ten tweede behoeft naar onze mening het begrip 'mislukken fototherapie' verduidelijking. In de richtlijnen is de behandelingsmogelijkheid 'wisseltransfusie bij mislukken fototherapie' geïntroduceerd, waarbij geadviseerd wordt in eerste instantie te starten met intensieve fototherapie bij een TSB tussen 340 en $430 \mu\text{mol/l}$ (24-48 uur) dan wel tussen 430 en $510 \mu\text{mol/l}$ (>48 uur).^{3,5} Mislukken van fototherapie is gedefinieerd als het uitblijven van een daling van de TSB met minder dan $17-34 \mu\text{mol/l}$ binnen vier tot zes uur na starten van fototherapie. Het is de vraag of een afname van $17 \mu\text{mol/l}$ van de TSB na zes uur ook een werkelijke daling betekent, gezien de meetfout bij deze hoge concentraties. Ons voorstel is het criterium 'succes van fototherapie' te definiëren als een daling van minimaal $34 \mu\text{mol/l}$ in vier uur. Het is voorts niet duidelijk of de kwalificering van het effect van fototherapie ook van toepassing is voor de categorie 'wisseltransfusie' ($>430 \mu\text{mol/l}$ bij 24-48 uur en $>510 \mu\text{mol/l}$ bij >48 uur), indien fototherapie wordt toegediend tijdens de voorbereiding op de voorgenomen wisseltransfusie. Naar onze mening moet in dat laatste geval de daling dusdanig snel verlopen, dat verwacht kan worden dat de TSB binnen acht tot twaalf uur onder deze wisseltransfusiegrenswaarde geraakt. Indien dat niet het geval lijkt, dient een wisseltransfusie te worden verricht. De aanscherping van de richtlijn op dit punt is nog eens samengevat in het stroomdiagram (fig. 1).

Wij hebben in deze studie onduidelijkheden met betrekking tot een veel gebruikte richtlijn willen illustreren en aanbevelingen gedaan ter verbetering. Wij hopen dat een strikte toepassing ervan zal leiden tot een afname van irreversibele schade ten gevolge van neonatale hyperbilirubinemie.

Dankbetuiging

De geraadpleegde referenten willen wij bedanken voor hun becommentariëring van casus A en B.

Literatuur

- Volpe JJ. Bilirubin and brain injury. In: Volpe JJ, ed. *Neurology of the newborn*. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 2001. p. 521-46.
- Moyer VA, Ahn C, Sneed S. Accuracy of clinical judgment in neonatal jaundice. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:391-4.
- American Academy of Pediatrics. Provisional Committee for Quality Improvement and Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Practice parameter: management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. *Pediatrics* 1994;94:558-65.
- Newman TB, Maisels MJ. Does hyperbilirubinemia damage the brain of healthy full-term infants? *Clin Perinatol* 1990;17:331-58.
- Fetter WP, Bor M van de, Brand PL, et al. Hyperbilirubinemie bij gezonde voldragen pasgeborenen: richtlijnen voor diagnostiek en behandeling. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997;141:140-3.
- Ebbesen F. Recurrence of kernicterus in term and near-term infants in Denmark. *Acta Paediatr* 2000;89:1213-7.
- Johnson LH, Bhutani VK, Brown AK. System-based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. *J Pediatr* 2002;140:396-403.
- McDonagh AF. Is bilirubin good for you? *Clin Perinatol* 1990;17:359-69.
- Hegyí T, Goldie E, Hiatt M. The protective role of bilirubin in oxygen-radical diseases of the preterm infant. *J Perinatol* 1994;14:296-300.
- Straver B, Hassing MBF, Knaap MS van der, Gemke RJ. Kernicterus bij een aterm geboren jongen van enkele dagen oud. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:909-13.
- Seidman DS, Paz I, Armon Y, et al. Effect of publication of the 'Practice parameter for the management of hyperbilirubinemia' on treatment of neonatal jaundice. *Acta Paediatr* 2001;90:292-5.
- Soorani-Lunsing I, Woltil HA, Hadders-Algra M. Are moderate degrees of hyperbilirubinemia in healthy term neonates really safe for the brain? *Pediatr Res* 2001;50:701-5.
- Ahlfors CE. Measurement of plasma unbound unconjugated bilirubin. *Anal Biochem* 2000;279:130-5.