

De richtlijn hyperbilirubinemie kent aanbevelingen die betrekking hebben op preventie, diagnostiek en behandeling van hyperbilirubinemie. In de oorspronkelijke versie van de richtlijn staan de verschillende aanbevelingen door elkaar. Hier is een chronologische ordening naar **preventie**, **diagnostiek** en **behandeling** in de **tijd** weergegeven.

Deze versie inclusief hulpmiddelen kan gebruikt worden als basis voor lokale protocollen.

Doel van de richtlijn

Het algemene doel van deze richtlijn is het bevorderen van een multidisciplinaire aanpak van icterus neonatorum, die het optreden van ernstige neonatale hyperbilirubinemie en bilirubine encefalopathie reduceert, maar tegelijkertijd het risico op onbedoelde neveneffecten beperkt, zoals angst bij (aanstaande) ouders, het minder vaak starten of discontinueren van borstvoeding of onnodige diagnostiek en behandeling van de algemene zuigelingenpopulatie.

Inhoud

Preventie

- Antenatale preventie
- Voorafkans
- Beoordeling en begeleiding
- Samenwerking en overdracht

Diagnostiek

- Bilirubinebepalingen
- Aanvullend onderzoek
- Geconjugeerde hyperbilirubinemie

Behandeling

- Fototherapie
- Wisseltransfusie

Kwaliteitsindicatoren

- Gebruik voorafkanstabel
- Gebruik protocol signaleren en evalueren hyperbilirubinemie
- Gebruik bilicurve
- Ouder-patienteninformatie
- Overdracht van voorafkans
- Chart reviews hyperbilirubinemie met TSB > 420 $\mu\text{mol/l}$
- Registratie hyperbilirubinemie met TSB > 420 $\mu\text{mol/l}$ en TSB > 510 $\mu\text{mol/l}$

Hulpmiddelen en supplementen overzicht

De nummering voor de aanbevelingen refereert aan de oorspronkelijke (niet-chronologische) volgorde van de richtlijn

Verwijzingen naar hulpmiddelen uit deze richtlijn of andere richtlijnen zijn in grijs weergegeven.

Als een aanbeveling gekoppeld is aan een **kwaliteitsindicator** staat dat bij de aanbeveling aangegeven.

Niveau bewijs

Achter elke specifieke aanbeveling staat tussen haakjes het niveau van bewijs weergegeven met een hoofdletter A, B, C of D.

- 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

PREVENTIE

Antenatale preventie

- 2.1 De zorgverlener verricht bij de zwangere onderzoek naar bloedgroepen (ABO en rhesusfactor) en irregulaire antistoffen [B].
Prenatale Screening Infectieziekten en Erythrocytenimmunisatie RIVM
- 2.2.1 De zorgverlener onderzoekt bij de zwangere bij wie bij de bevalling bloedgroep, rhesusfactor en antistoffen nog niet bekend zijn deze alsnog. De zorgverlener bepaalt uit navelstrengbloed bloedgroep, rhesusfactor en directe antiglobuline test (DAGT) als bij de moeder bloedgroep en antistoffen niet bekend zijn [B].
- 1. De zorgverlener adviseert de (aanstaande) ouders van de pasgeborene borstvoeding te geven en ondersteunt hen daarin.
Voeding van zuigelingen en peuters, Voedingscentrum 2007
- 1.0 De zorgverlener adviseert de (aanstaande) ouders die borstvoeding geven de pasgeborene de eerste levensdagen 8-12 keer per etmaal aan te leggen [C].
Voeding van zuigelingen en peuters, Voedingscentrum 2007

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 voedingsadvisering aan zuigelingen van het Voedingscentrum (Voedingscentrum, 2007. Voeding van zuigelingen en peuters).

Voorafkans

7. De zorgverlener (parteur) bepaalt en documenteert bij de pasgeborene de voorafkans op hyperbilirubinemie met behulp van de voorafkanstabel [C] **Kwaliteitsindicator**
5.1.a Zie Voorafkanstabel en Handleiding voorafkanstabel
6. De zorgverlener onderkent dat de pasgeborene die geboren wordt na een zwangerschapsduur van minder dan 38 weken en borstvoeding krijgt, een hogere voorafkans heeft om hyperbilirubinemie te ontwikkelen en dus nauwkeuriger geobserveerd en vervolgd dient te worden.

Voorafkanstabel

Omstandigheden die de kans op hyperbilirubinemie bij de pasgeborene verhogen

- Bloedgroepantagonismen (ABO, rhesus of andere bloedgroep).
- Andere hemolytische aandoeningen (zoals G6PD deficiëntie, sferocytose).
- Geboren na zwangerschapsduur minder dan 38 weken.
- Bloeduitstortingen, cefalhematoom.
- Uitsluitend borstvoeding, indien moeizaam.
- Broer of zus heeft foterapie gehad.
- Macrosomie bij maternale diabetes.
- Oost-Aziatische afkomst: China, Taiwan, Korea, Japan, Mongolië en Vietnam.

Handleiding Voorafkanstabel

Een voorkans is niet hetzelfde als een risicofactor: een verhoogde voorafkans vergroot de kans op het ontwikkelen van hyperbilirubinemie, een risicofactor verhoogt de neurotoxiciteit van bilirubine

- 1 De voorafkans wordt bepaald door de parteur, aansluitend aan de partus.
- 2 Voldoet de pasgeborene aan één van de omstandigheden uit de voorafkanstabel of is er een sterke verdenking op, dan is er een verhoogde voorafkans.
- 3 Soms zijn direct na de partus niet alle omstandigheden uit de voorafkanstabel uit te sluiten (bloedgroepantagonisme, andere hemolytische aandoening, moeizaam gaan van borstvoeding), dan gelden die omstandigheden niet en is er op dat moment geen verhoogde voorafkans.
- 4 Mocht later in de eerste levensweek dan het 1e moment van bepalen toch een omstandigheid aanwezig blijken te zijn, dan wordt de voorafkans op dat moment verhoogd (voorbeeld: borstvoeding gaat moeizaam).
- 5 Bij een verhoogde voorafkans zijn intensievere controles nodig (zie stroomdiagram).

Negroïde kinderen hebben weliswaar een lagere voorafkans, echter een donkere huidskleur maakt het moeilijker hyperbilirubinemie te onderkennen. Uit de NSCK hyperbilirubinemie registratie blijkt dat niet-westerse allochtone kinderen oververtegenwoordigd te zijn.

Beoordeling en begeleiding

2. De zorg-/praktijkinstelling heeft een protocol dat beschrijft hoe zorgverleners hyperbilirubinemie signaleren en evalueren. **Kwaliteitsindicator**
Zie Supplement Checklist signaleren en evalueren van hyperbilirubinemie
- 2.3.b De zorg-/praktijkinstelling heeft een protocol voor het beoordelen van de mate van geelzien bij de pasgeborene [D].
Zie Box geel zien controleren en beoordelen

Box Geelzien controleren en beoordelen

Uit de checklist signaleren en evalueren van hyperbilirubinemie

Observeer

- Bij voorkeur bij daglicht en de pasgeborene bloot.
- Alertheid/gedrag: goed alert of suf of juist geïrriteerd.
- Houding: mooi rond, iets gebogen foetushouding of juist overstrekt.
- Spierspanning: ontspannen of slap (hypotonie) of juist te gespannen (hypertonie).
- Geelzien van huid: gezicht, ogen, slijmvlies, romp, armen en benen.
- Hydratietoestand: vochtigheid van de huid en slijmvliesen: goed of droog.

Betrek bij oordeel

- Voorafkans: verhoogde voorafkans op hyperbilirubinemie?
- Leeftijd van kind: aantal uren of dagen na geboorte?
- Voedselinname: voldoende intake?
- Gewicht: gewichtsafname? Hoeveel % van geboortegewicht?
- Mictie: voldoende natte luiers?
- Defecatie: meconium geloosd, overgangsdefecatie, ontlasting?
- Temperatuur: koorts, ondertemperatuur?

Alarmsignalen waarbij overleg met arts of verloskundige plaatsvindt

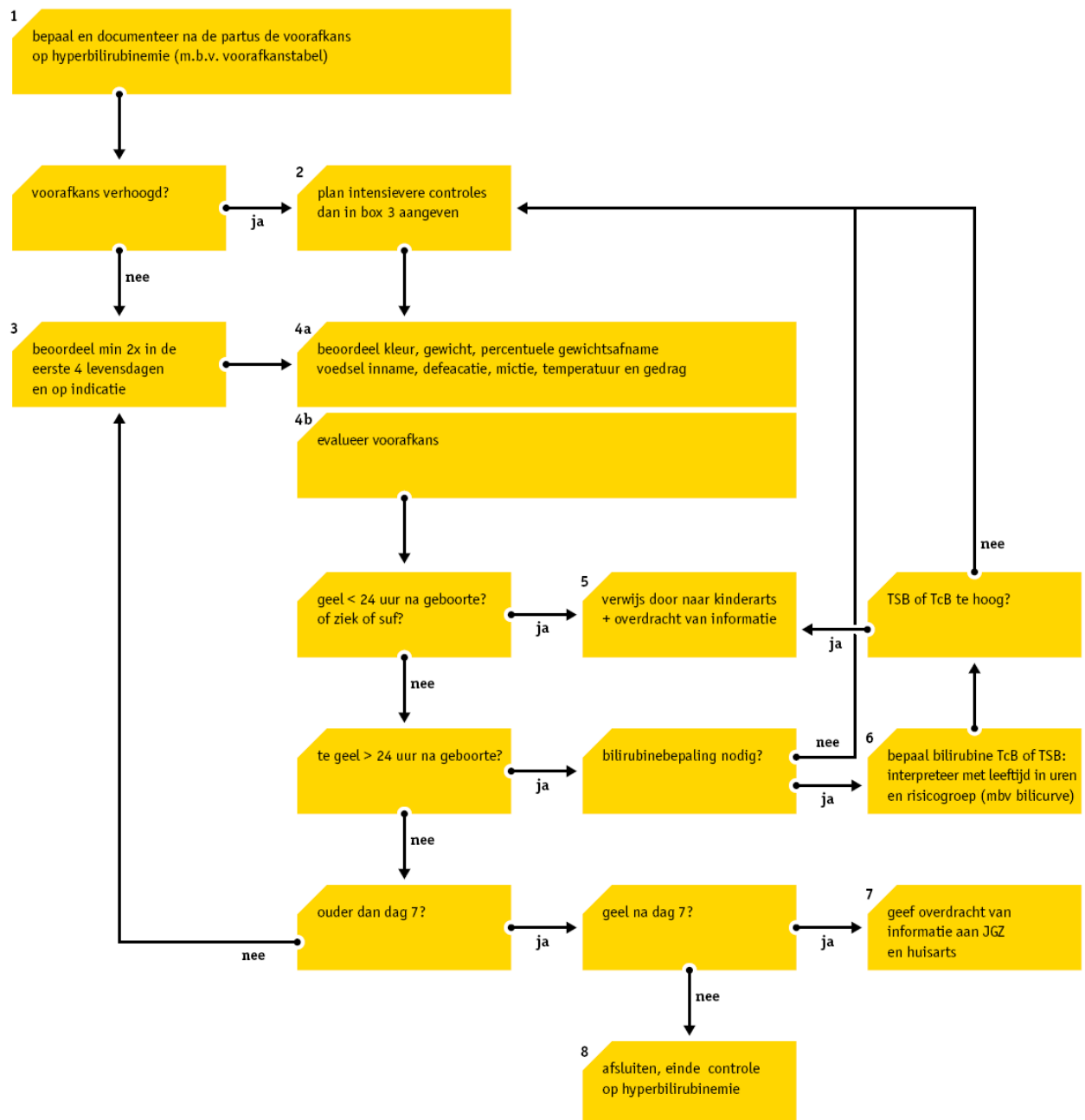
- Geel binnen 24 uur na geboorte.
- Geel en suf of hypotoon.
- Geel en hypertoon of overstrekken.
- Geel en >8% gewichtsafname t.o.v. geboortegewicht.
- Geel en onvoldoende defecatie (te late meconiumproductie of te weinig defecatie).
- Geel en onvoldoende natte luiers.

Zie ook checklist signaleren en evalueren van hyperbilirubinemie

9. De zorgverlener waarborgt voor de pasgeborene in de eerste levensweek controles op geel zien.
Zie Stroomdiagrammen Signaleren en evalueren van hyperbilirubinemie

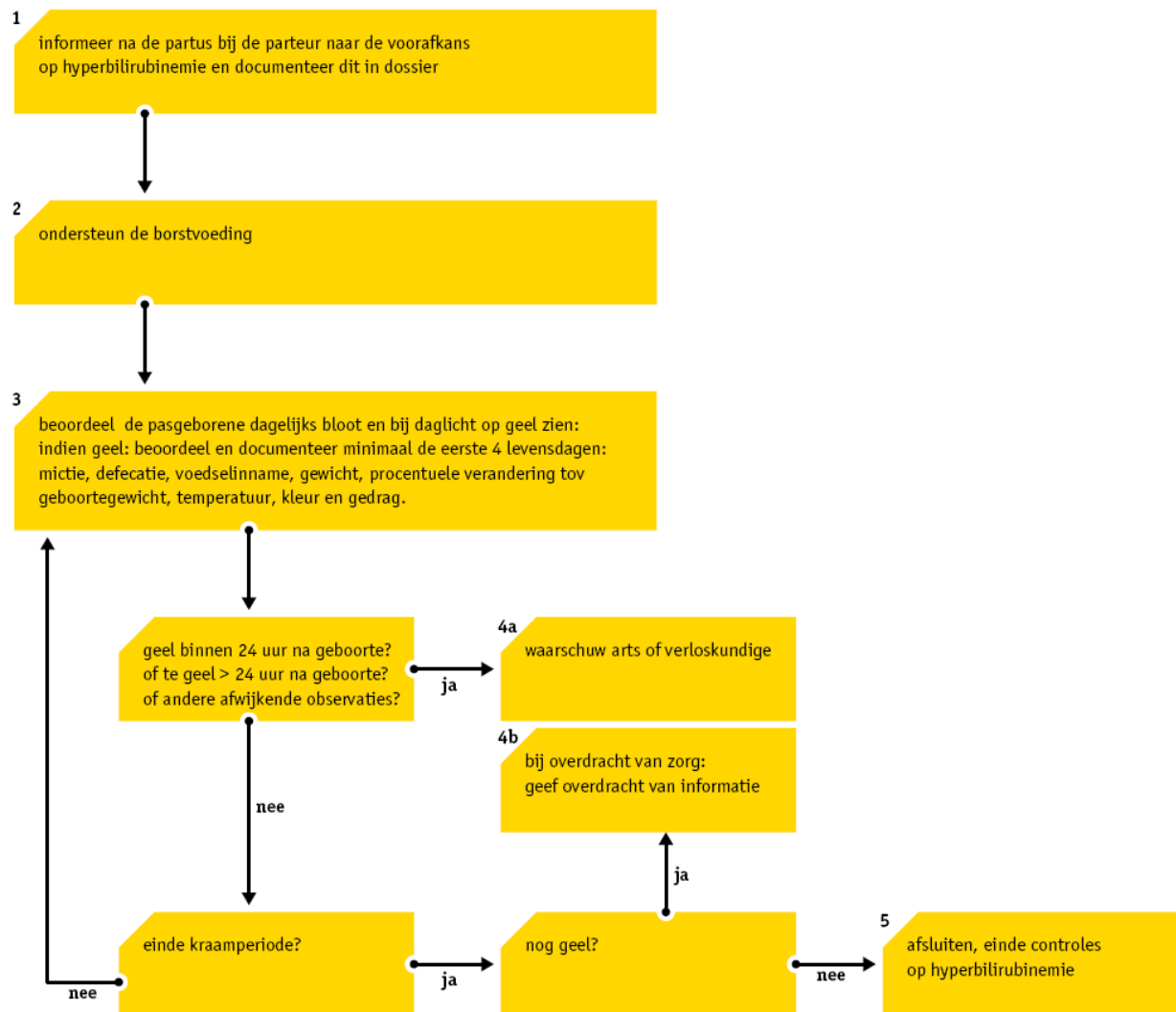
Signaleren en evalueren van hyperbilirubinemie bij de pasgeborene in de eerste levensweek

voor verloskundige, verloskundig actieve huisarts en gynaecoloog



Signaleren en evalueren van hyperbilirubinemie bij de pasgeborene in de eerste levensweek

voor verpleegkundige en kraamverzorgende



- 2.3.c De zorgverlener bepaalt bij de pasgeborene vanaf de geboorte minimaal 1x per dag en tenminste gedurende 4 dagen en daarna op indicatie de mate van geel zien [D].
- 6.1.2a De kraamverzorgende/verpleegkundige controleert de eerste levensweek de pasgeborene dagelijks. Bij (toename van) geel zien of andere alarmsignalen waarschuwt zij de verloskundige of arts [C].
- 6.1.2b De verloskundige hulpverlener/arts beoordeelt ten minste 2 keer in de eerste 4 levensdagen de mate van geel zien en de klinische toestand van de pasgeborene en laat zich daarbij leiden door de voorafkansen op hyperbilirubinemie, de klinische toestand van het kind en signalen van de kraamverzorgende/verpleegkundige [C].
- 6.1.4a De zorgverlener (kraamverzorgend/verpleegkundige) beoordeelt in de eerste levensweek de pasgeborene die geel ziet dagelijks met behulp van het gewicht, de procentuele gewichtsafname t.o.v. het geboortegewicht, de voedselinname, mictie en defecatie, temperatuur en gedrag. In overleg met de verloskundige of arts wordt beoordeeld of een bilirubinebepaling (TSB of TcB) moet worden verricht [C].
- 6.1.4b De zorgverlener beoordeelt samen met de kraamverzorgende/verpleegkundige in de eerste levensweek de pasgeborene die geel ziet met behulp van het gewicht, de procentuele gewichtsafname t.o.v. het geboortegewicht, de voedselinname, mictie en defecatie, temperatuur en gedrag. De zorgverlener beoordeelt of een bilirubinebepaling (TSB of TcB) moet worden verricht [C].

Om vast te stellen of er al dan niet sprake is van geel zien, dient onderzoek van de pasgeborene plaats te vinden in een goed verlichte kamer, bij voorkeur bij daglicht. Geel zien van de pasgeborene is aanvankelijk alleen zichtbaar op het gelaat, bij verdere toename van het TSB ook op de romp en uiteindelijk ook op de extremiteiten. Geel zien 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.

- 1.1 De zorgverlener dient bij de borstgevoede pasgeborene die geel ziet en bij wie aan voldoende inname wordt getwijfeld zorg te dragen voor voldoende bijvoeding in de vorm van afgekolfde moedermelk en indien dit niet beschikbaar is met kunstvoeding [B en C].

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

8. De zorgverlener voorziet ouders van de pasgeborene van schriftelijke en zo nodig mondelinge informatie over geel zien bij pasgeborenen. **Kwaliteitsindicator**
Zie Patiëntenversie richtlijn (korte en lange versie)

Samenwerken en overdracht

11. De zorgverlener waarborgt bij de overdracht van zorg van de pasgeborene voor
5.1b een overdracht van informatie over de aanwezigheid van de voorafkansen op het ontwikkelen van hyperbilirubinemie [C]. **kwaliteitsindicator**
Zie Overdracht voorafkanstabel

Overdracht Voorafkanstabel		
Voorafkans hyperbilirubinemie aanwezig:	<input type="checkbox"/> nee	<input type="checkbox"/> ja
Zo ja a.u.b. aankruisen		
Bloedgroepantagonismen (ABO, rhesus of andere bloedgroep):	<input type="checkbox"/> nee	<input type="checkbox"/> ja
Andere hemolytische aandoeningen (zoals G6PD def, sferocytose):	<input type="checkbox"/> nee	<input type="checkbox"/> ja
Geborenen na zwangerschapsduur minder dan 38 weken:	<input type="checkbox"/> nee	<input type="checkbox"/> ja
Bloeduitstortingen, cefalhematoom:	<input type="checkbox"/> nee	<input type="checkbox"/> ja
Uitsluitend borstvoeding, indien moeizaam:	<input type="checkbox"/> nee	<input type="checkbox"/> ja
Broer of zus heeft fotherapie gehad:	<input type="checkbox"/> nee	<input type="checkbox"/> ja
Macrosomie bij maternale diabetes:	<input type="checkbox"/> nee	<input type="checkbox"/> ja
Oost-Aziatisch afkomst (China, Taiwan, Korea, Japan, Mongolië, Vietnam):	<input type="checkbox"/> nee	<input type="checkbox"/> ja
Anders _____		
Geelzien bij overplaatsing:	<input type="checkbox"/> nee	<input type="checkbox"/> ja

- 6.1.3 De zorgverlener kan als er geen follow-up gegarandeerd is (conform 6.1.2), terwijl er wel een verhoogde voorafkans is op het ontwikkelen van hyperbilirubinemie het ontslag van de pasgeborene uit het ziekenhuis uitstellen totdat er wel follow-up gegarandeerd is of dat het grootste risico (96 uur postpartum) voorbij is [D].
3. De zorgverlener verwijst de pasgeborene die binnen 24 uur na de geboorte
3.0 zichtbaar geel is onmiddellijk door naar de kinderarts.
- 7.1.2a De zorgverlener dient de pasgeborene met een hyperbilirubinemie rond de wisseltransfusiegrens direct na overleg door te verwijzen naar een kinderarts [C].
- 7.1.7a De zorgverlener verwijst de pasgeborene die geel is met tekenen van acute bilirubine encefalopathie (zoals hypertonie, overstrekken, retrocollis, opisthotonus en "hoog huilen") direct na overleg door naar de kinderarts zodat direct een wisseltransfusie en diagnostiek kan worden verricht [D].
- 6.1.1c De zorgverlener zorgt aan het einde van de kraamperiode als de pasgeborene dan nog geel is voor een overdracht van deze informatie aan de huisarts en JGZ [C].

DIAGNOSTIEK

Bilirubine bepalingen

Een bilirubinebepaling kan bestaan uit een transcutane bilirubine meting (TcB) of een totaal serumbilirubine (TSB) bepaling. Indien een transcutane meting niet voldoet wordt expliciet totaal serumbilirubine (TSB) genoemd.

- 2.3.1a De zorginstelling heeft een protocol dat beschrijft onder welke omstandigheden verpleegkundigen een bilirubinebepaling (transcutaan of serum) kunnen laten verrichten [D].
Zie Samenvatting laboratoriaaanvragen en bepalingen van bilirubine en Samenvatting Transcutane bilirubinemetingen, en Supplement werkafspraken bilirubinemetingen

Samenvatting Transcutane bilirubinemeting

- TcB is betrouwbare screeningsmethode.
- TcB meten op voorhoofd of borstbeen.
- TcB niet gebruiken binnen eerste 24 uur na de geboorte.
- TcB niet gebruiken tijdens of na fototherapie.
- TcB + 50 = > in bilicurve zetten.
- TcB + 50 > fototherapiegrens = TSB prikken.
- Bij twijfel TSB prikken: TSB is gouden standaard.

Zie ook Supplement Transcutane bilirubinemeting.

Samenvatting Laboratoriaaanvragen en -bepalingen van bilirubine

Laboratoria kennen verschillende methoden en benamingen voor bilirubinebepalingen.

De onderstaande gelijkstellingen gelden alleen voor pasgeborenen in de eerste levensweek met een ongeconjugeerde hyperbilirubinemie.

- TSB is totaal serum bilirubine en bevat zowel ongeconjugerd als geconjugerd bilirubine.
- TSB = bilirubine neonataal.
- TSB = neonataal bilirubine.
- TSB = Bu+ Bc (= Bilirubine unconjugated + Bilirubine conjugated).
- TSB = direct bilirubine + indirect bilirubine.

Zie ook supplement Laboratoriumbepalingen van bilirubine.

- 2.3.1b De medische zorgverlener (arts of verloskundige) interpreteert de uitslag van de bilirubinebepaling [D].
4. 3.1a De zorgverlener onderkent dat het inschatten van de mate van hyperbilirubinemie aan de hand van de geelheid van de huid, vooral bij kunstlicht en bij pasgeborenen met een donkere huidskleur, onbetrouwbaar is [C].

- 3.1 b De zorgverlener verricht een bilirubinebepaling bij twijfel over de mate van geel zien of wanneer de pasgeborene geler lijkt in relatie tot de leeftijd (ouder dan 24uur) [D].
Zie Supplement Laboratoriumaanvragen en bepalingen van bilirubine
- 3.0 b De kinderarts verricht bij de pasgeborene die binnen 24 uur na de geboorte geel is een totaal serumbilirubine (TSB) en aanvullende diagnostiek [C].
Zie Tabel Diagnostiek

Tabel Diagnostiek bij hyperbilirubinemie

Verricht aanvullend onderzoek als behandeling van hyperbilirubinemie nodig is.

- Totaal serumbilirubine (TSB) en geconjugeerde fractie;
bij seriële metingen enkel totaal serumbilirubine indien geconjugeerde fractie normaal was.
- Bloedgroep (ABO), resusfactor, directe antiglobuline (coombs) test, irregulaire antistoffen.
- Volledig bloedbeeld (hemoglobine, hematocriet, leukocyten en trombocyten), reticulocyten.
Herhaal zo nodig aan het einde van eerste levensweek
- Bij oedeem, sepsis en bij naderen grens voor wisseltransfusie: serumalbumine.
- Bij verdenking infectie: sepsis work-up.
- Bij verdenking dehydratie: overweeg serumnatrium.
- Bij onvoldoende daling TSB onder intensieve fototherapie en afhankelijk van etniciteit of familieanamnese: overweeg G6PD en pyruvaatkinase (PK) in erythrocyten.
- Bij verdenking sferocytose: spectrine (op leeftijd van minimaal 3 maanden).
- Bij verdenking galactosemie: check uitslag hielprik (zie ook rivm.nl/hielprik) of overweeg urine reductie en glucose of suikerprofiel in urine.

5. De zorgverlener interpreteert de uitslagen van de bilirubinebepaling op basis van leeftijdspecifieke referentie-intervallen in uren en risicogroep (bilicurve).
Zie Bilicurve en Handleiding Bilicurve en Computertool **Kwaliteitsindicator**
(voor kinderen geboren < 35 wkn: zie Bilicurves Prematuren)

Handleiding Bilicurve > 35 wkn

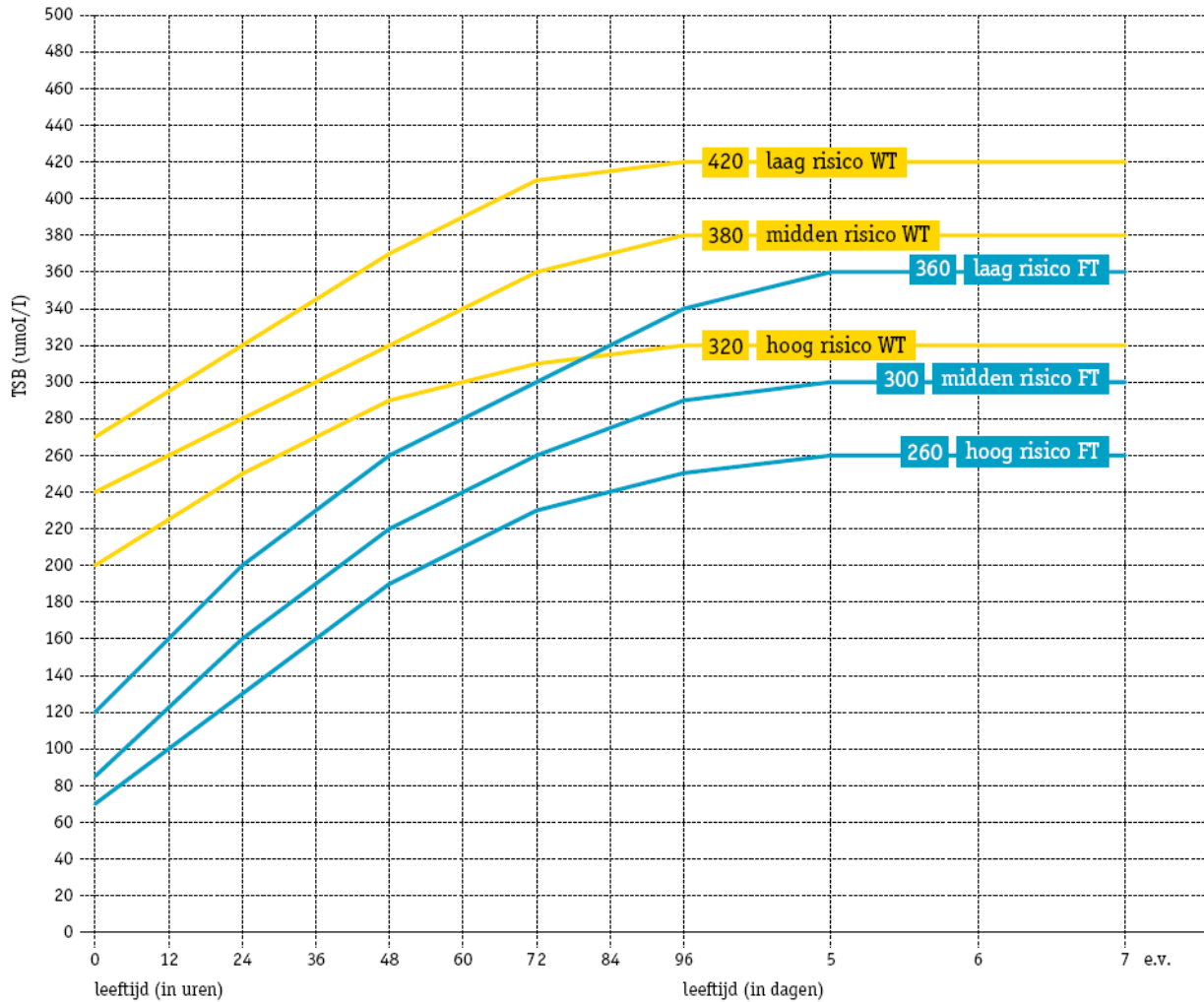
Risicofactor is niet hetzelfde als voorafkans:

- de risicofactor verhoogt de neurotoxiciteit van bilirubine;
- de verhoogde voorafkans vergroot de kans op het ontwikkelen van hyperbilirubinemie.

TSB = totaal serum bilirubine = bilirubine ongeconjugeerd + bilirubine geconjugeerd = Bu + Bc
= bilirubine direct + bilirubine indirect = neonataal bilirubine

- 1 Bepaal risicogroep van de pasgeborene met behulp van de risicofactoren.
- 2 Bepaal leeftijd (in uren) waarop de bilirubinemeting is verricht en bepaal deze op de horizontale leeftijdsas.
Tel bij transcutane bilirubine (TcB) meting 50 op: TcB + 50.
- 3 Bepaal op de verticale TSB-as de gemeten TSB -waarde (of TcB + 50).
- 4 Bepaal het punt in de grafiek waar de leeftijd (in uren) en gemeten bilirubinewaarde elkaar kruisen.
- 5 Relateer de positie van dit punt aan de lijnen die de grenzen aangeven voor fototherapie of wisseltransfusie voor de onder 1 bepaalde risicogroep.
- 6 Fototherapiegrens = verwijsgrens.

Bilicurve a terme kinderen > 35 wkn



— wisseltransfusiegrens (WT)
— fototherapiegrens (FT)

Risicostatus

laag risico $\geq 38^{+0}$ wkn zonder risicofactor
 midden risico $\geq 38^{+0}$ wkn met risicofactor of
 $35^{+0} - 37^{+6}$ wkn zonder risicofactor
 hoog risico $35^{+0} - 37^{+6}$ wkn met risicofactor

Risicofactoren

- bloedgroepantagonismen
- andere hemolytische aandoeningen
- asfyxie (AS 5 min < 5, navelstreng pH < 7.0)
- ziek, suf, verdenking infectie/sepsis
- (albumine < 30 g/l, indien bepaald)

- 7.1.1 De kinderarts gebruikt bij het toepassen van de bilicurve het totaal serumbilirubine en trekt de geconjugeerde fractie er niet van af [D].
Zie tabel geconjugeerde hyperbilirubinemie

Tabel Geconjugeerde hyperbilirubinemie

Er is sprake van een geconjugeerde hyperbilirubinemie als de geconjugeerde fractie > 10 $\mu\text{mol/L}$ of > 20% van TSB.

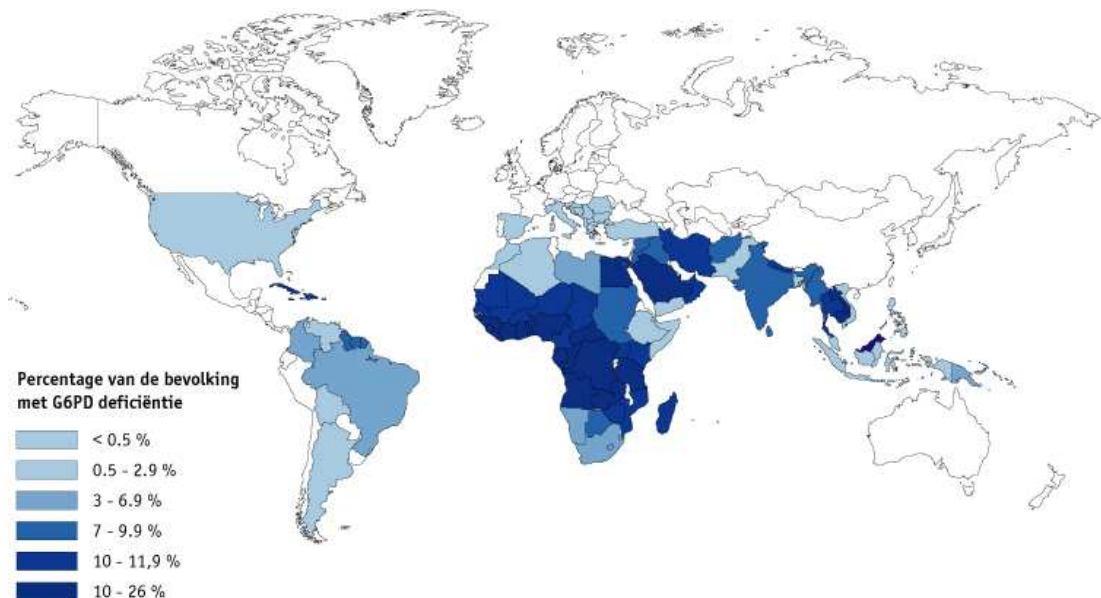
- Verricht onderzoek naar urineweginfectie: urinesediment en urinekweek.
- Overweeg diagnostiek galactosemie: check uitslag hielprik (zie ook rivm.nl/hielprik) of suikerprofiel of urine reductie en glucose in urine.
- Aanvullend onderzoek naar cholestase als pasgeborene op leeftijd van 3 weken nog geel ziet en overleg met kinder MDL centrum.

- 6.1.1b De zorgverlener gebruikt de bilirubinecurve als uitgangspunt voor consultatie van de kinderarts in de eerste levenweek van de pasgeborene die geel is [C].
- 3.0 c De kinderarts bepaalt aan de hand van de hoogte van het TSB, de leeftijd van de pasgeborene, de pathologie en de wijze waarop de hyperbilirubinemie zich ontwikkelt óf en wanneer het TSB herhaald moet worden [C].

Aanvullend onderzoek

- 4.1 De kinderarts verricht diagnostiek naar de oorzaak van hyperbilirubinemie bij de pasgeborene met hyperbilirubinemie waarvoor behandeling noodzakelijk is en/of als het TSB sneller stijgt dan op grond van de bilicurves verwacht werd [C].
- 4.1.4a De kinderarts overweegt bij de gele pasgeborene bij wie in de familie G6PD-deficiëntie voorkomt of afkomstig is uit een regio waar G6PD-deficiëntie frequent voorkomt het bepalen van de G6PD-activiteit [C].
Zie Kaartje Mondiaal voorkomen G6PD-def

Glucose 6 fosfaat dehydrogenase deficiëntie is een enzymstoornis die icterus kan veroorzaken en komt vooral voor bij individuen uit Afrika, het Midden-Oosten en Zuid-Amerika en droeg in 30% van de gevallen van kernicterus in de Amerikaanse kernicterus registratie bij aan het ontstaan hiervan.



- 4.1.4b De kinderarts overweegt bij de gele pasgeborene bij wie in de familie sferocytose voorkomt het spectrinegehalte van de erythrocyten te bepalen (op de leeftijd van minimaal 3 maanden)

Sferocytose is een afwijking aan het membraan van de erytrocyt, komt vooral voor bij personen afkomstig uit Noord-Europa. Sferocytose kan eveneens kernicterus veroorzaken.

- 7.1b De kinderarts realiseert zich dat, als ondanks intensieve fotherapie, de TSB-waarde niet daalt of zelfs stijgt hemolyse zeer waarschijnlijk is [B]. Aanvullend onderzoek is dan aangewezen [B].

- 4.1.2a De zorgverlener die signaleert dat de pasgeborene op de leeftijd van 3 weken nog geel ziet verwijst deze door naar de huisarts of kinderarts met het oog op de identificatie van een vorm van neonatale cholestase [D].
Zie Box neonatale cholestase

Box 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 $\mu\text{mol/l}$ bij de Ektachem/Vitros Analyse of een "directe" bilirubine van meer dan 20% van het totaal serumbilirubine bij andere analysemethoden.

De detectie van neonatale cholestase is de eerste prioriteit met het oog op optimalisatie van de prognose, het voorkómen van tijdsverlies in de diagnostiek. Het inzetten en afronden van de (differentiaal) diagnostiek moet redelijkerwijs kunnen garanderen dat zuigelingen met een galgangatresie binnen 14 dagen na de eerste presentatie bij de 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) MDL-centrum om een snelle logistiek van diagnostiek en eventueel noodzakelijke therapie nauwkeurig af te stemmen.

- 4.1.2b De zorgverlener verricht bij de zieke pasgeborene of de pasgeborene die op de leeftijd van 3 weken geel ziet een totale en geconjugeerde bilirubineconcentratie, met het oog op de identificatie van een vorm van neonatale cholestase [D].
- 4.1.3 De zorgverlener verwijst de pasgeborene met een verhoogde geconjugeerde bilirubine binnen 2 werkdagen door naar de kinderarts voor onderzoek naar de oorzaak. De kinderarts heeft vervolgens overleg met een kinder-MDL centrum [C].
- 4.1.1 De kinderarts verricht bij de pasgeborene met een geconjugeerde hyperbilirubinemie onderzoek naar de aanwezigheid van een urineweginfectie als onderdeel van het aanvullend onderzoek [C].

BEHANDELING

Fototherapie

- 7.2a De kinderafdeling heeft de noodzakelijke voorzieningen en materialen voor het geven van intensieve fototherapie [D].
Zie Supplement fototherapie
- 7.1a De kinderarts gebruikt de aanbevelingen voor de behandeling van hyperbilirubinemie zoals weergegeven in de bilicurve naar risicogroep, TSB-waarde en leeftijd in uren en tabellen fototherapie en wisseltransfusie [B].
Zie Tabel fototherapie

Tabel Fototherapie (FT)

Standaard FT: 1 of 2 lampen of 1 lamp + biliblanket (lichtintensiteit: 12-30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$).

Intensieve FT: 2 of meer lampen + biliblanket (lichtintensiteit > 30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$).

Meet jaarlijks lichtintensiteit van de FT-lampen.

- Gebruik de bilicurves: bepaal risicogroep, gebruik TSB en trek geconjugeerde fractie er niet af, gebruik leeftijd in uren.
- Gebruik geen transcutane bilirubinemetingen tijdens of na fototherapie .
- Bij risicofactoren (zie bilicurve) wordt fototherapie thuis ontraden.
- Bied iedere 2-3 uur enterale voeding aan: borstvoeding, moedermelk of kunstvoeding.
- Bij dehydratie, serum Na > 145 mmol/l of gewichtsverlies van > 10%: start bijvoeding met bij voorkeur moedermelk of kunstvoeding. Rehydrateer intraveneus indien enterale voeding niet goed verdragen wordt.
- Bij niet dalen TSB ondanks fototherapie realiseer dat hemolyse dan waarschijnlijk is.
- Bij TSB > FT-grens en onvoldoende daalt ondanks standaard fototherapie: geef intensieve fototherapie en verricht diagnostiek naar oorzaak (zie tabel diagnostiek).
- Bij TSB richting WT grens o.b.v. bloedgroepantagonisme en niet daalt ondanks intensieve fototherapie: geef intraveneus immunoglobuline 0.5 – 1.0 g/kg in 3-4 uur i.v. (zo nodig na 12 uur herhalen).
- Bij tekenen acute bilirubine encephalopathie of als TSB > WT-grens: bereid wisseltransfusie voor en geef intussen intensieve fototherapie (zie tabel wisseltransfusie).
- Herhaling TSB bepaling:
 - als TSB > WT-grens: bereid wisseltransfusie voor en herhaal TSB na 2-4 uur;
 - als TSB stijgt en < 50 $\mu\text{mol}/\text{l}$ onder WT-grens: herhaal TSB na 4-8 uur;
 - als TSB stijgt en 50-100 $\mu\text{mol}/\text{l}$ onder WT-grens: herhaal TSB na 6-12 uur;
 - als TSB stijgt en > 100 $\mu\text{mol}/\text{l}$ onder WT-grens: herhaal TSB na 8-24 uur;
 - als TSB daalt: herhaal TSB na 8-24 uur.
- Staak fototherapie als TSB 50 - 100 $\mu\text{mol}/\text{l}$ onder FT-grens (afhankelijk van oorzaak, leeftijd en beloop).

Zie ook supplementen fototherapie en intraveneus immunoglobuline en box staken fototherapie.

- 7.1.1 De kinderarts gebruikt bij het toepassen van de bilicurve het totaal serumbilirubine en trekt de geconjugeerde fractie er niet van af [D].
10. De zorgverlener (kinderarts) behandelt de pasgeborene met hyperbilirubinemie, indien geïndiceerd, met fototherapie en/of een wisseltransfusie.

- 7.3a De kinderarts waarborgt bij de pasgeborene met hyperbilirubinemie die fototherapie ondergaat voldoende voeding- en vochtinname.
Bij de borstgevoede pasgeborene is dit bij voorkeur borstvoeding, zo nodig aangevuld met afgekolfde moedermelk. Als dit niet beschikbaar is dan met kunstvoeding.
Als enterale voeding niet goed wordt verdragen is parenterale vochttoediening nodig.
Als het TSB verder stijgt ondanks intensieve fototherapie kan de borstvoeding tijdelijk vervangen worden door kunstvoeding [C].

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

- 7.1.2b De kinderarts start bij de pasgeborene met een hyperbilirubinemie rond de wisseltransfusiegrens zo snel mogelijk intensieve fototherapie [C].
- 7.1.4 De kinderarts geeft de pasgeborene met een bloedgroepantagonisme waarbij het TSB (ondanks intensieve fototherapie) de wisselgrens nadert intraveneus gammaglobuline (0.5- 1.0 g/kg in 3-4 uur i.v.) Zo nodig kan dezelfde dosis 12 uur later herhaald worden [B].
Zie Supplement Intraveneus gammaglobuline

Intraveneus gammaglobuline voor de behandeling van hyperbilirubinemie veroorzaakt door bloedgroepantagonisme (zowel rhesus, ABO, als andere bloedgroepantigenen) reduceert de noodzaak tot wisseltransfusie. Indien er sprake is van een bloedgroepantagonisme 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).

- 7.1c De kinderarts kan aanbevelingen m.b.t. het staken van fototherapie gebruiken vanuit de box "staken fototherapie" [D].
Zie Box Staken Fototherapie

Box Staken Fototherapie

In het algemeen kan fototherapie gestaakt worden als het TSB 50-100 $\mu\text{mol/l}$ 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 bloedgroepantagonisme zal later gestaakt worden, in verband met het 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 voedingsinname en groot gewichtsverlies bij matig op gang komen van borstvoeding, zal de kans op recidief hyperbilirubinemie veel kleiner zijn na het dalen van de TSB onder de fototherapiegrens wanneer daarbij ook de borstvoeding op gang is gekomen en het kind in gewicht is toegenomen. In dergelijke gevallen kan de fototherapie eerder gestaakt worden en is controle van TSB nadien niet altijd noodzakelijk.

Wisseltransfusie

- 7.2b De kinderafdeling heeft afspraken gemaakt met het regionaal neonatologie centrum of wisseltransfusies worden gedaan in het lokale ziekenhuis of in het neonatologie centrum [D].
Zie Tabel Wisseltransfusie en Supplement Wisseltransfusie

Tabel Wisseltransfusie (WT)

- Er zijn afspraken tussen lokale kinderafdeling en regionaal neonataal centrum of wisseltransfusies lokaal of in het regionaal neonataal centrum plaatsvinden.
- Gebruik de bilicurves: bepaal risicogroep, gebruik TSB en trek geconjugeerde fractie er niet af, gebruik leeftijd in uren.
- Interventiegrenzen binnen de eerste 24 uur zijn onzeker.
- Plan een WT als:
 - TSB > WT-grens en geef intussen intensieve fototherapie;
 - TSB de WT-grens nadert ondanks intensieve fototherapie;
 - TSB nabij de WT-grens en niet daalt ondanks intensieve fototherapie.
- Verricht onmiddellijk een WT als:
 - er tekenen van acute bilirubine encephalopathie/kernicterus zijn;
 - TSB met >85 $\mu\text{mol/l}$ de WT-grens overschreden is.
- Bij TSB nabij WT grens: bepaal serum albumine en gebruik bilirubine:albumine ratio bij overwegingen (zie onder voor B:A ratio WT drempels).
- Bij albumine < 20 g/l en TSB>WT-grens: overweeg albumine (1 g/kg in 1 uur i.v.) voorafgaande aan WT.
- De kindarts die een wisseltransfusie verricht kent de procedures en kan mogelijke complicaties opvangen.
- Wissel onder cardiorespiratoire monitorbewaking en houd resuscitatie materiaal beschikbaar.
- Wissel met 200 ml/kg donorbloed in slagen van 5 ml/kg a 3-5 minuten per slag.

Bilirubine: albumine ratio WT-drempels

TSB in $\mu\text{mol/l}$ albumine in g/l B:A ratio in $\mu\text{mol/g}$

- * Laag risicogroep: overweeg WT als B:A ratio > 13.7 $\mu\text{mol/g}$.
- * Midden risicogroep: overweeg WT als B:A ratio > 12.3 $\mu\text{mol/g}$.
- * Hoog risicogroep: overweeg WT als B:A ratio > 11.6 $\mu\text{mol/g}$.
- * Zie bilicurve.

Zie ook supplement Wisseltransfusie.

- 7.1.7b De kinderarts verricht bij de pasgeborene die geel is met tekenen van acute bilirubine encefalopathie (zoals hypertonie, overstrekken, retrocollis, opisthotonus en "hoog huilen") direct een wisseltransfusie, zelfs als het TSB dalende is [D] .
- 7.1.6a De kinderarts bepaalt het serumalbumine als een wisseltransfusie overwogen wordt en betreft de bilirubine:albumine ratio samen met het TSB in de beoordeling of een wisseltransfusie verricht moet worden [C].

- 7.1.5 De kinderarts overweegt vooral bij de zieke pasgeborene met hyperbilirubinemie het serum albumine te bepalen. Een waarde lager dan 30 g/l is een risicofactor voor bilirubine neurotoxiciteit, zodat de pasgeborene in een hogere risicogroep komt [C].

Ongeconjugeerd 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.

- 7.1.6b De kinderarts kan overwegen bij hyperbilirubinemie boven de wisseltransfusiegrens en een serumalbumine van lager dan 20 g/l, voorafgaande aan een wisseltransfusie albumine (1 g/kg in 1 uur i.v.) toe te dienen [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

- 7.1.3 De kinderarts die bij een pasgeborene een wisseltransfusie verricht moet de procedures hieromtrent kennen en moet expertise en de werkomgeving hebben om de wisseltransfusie *lege artis* uit te voeren. Dit omvat cardiorespiratoire monitorbewaking en de mogelijkheid complicaties op te vangen [C].

KWALITEITSINDICATOREN

Deze indicatoren geven een aanwijzing over de mate van kwaliteit van de geleverde zorg in verband met de richtlijn Hyperbilirubinemie. Het betreffen voornamelijk *structuurindicatoren* die informatie geven over de organisatorische randvoorwaarden om conform de richtlijn te kunnen werken. De meesten kunnen ook als *procesindicator* worden toegepast door te meten en te registreren. Zo kan informatie worden verkregen of de richtlijn juist wordt toegepast. De laatste indicator is een *uitkomstindicator*. Deze geeft de uitkomst van het hele zorgproces rondom hyperbilirubinemie weer én het landelijk effect van de richtlijn hyperbilirubinemie.

1. Gebruik voorafkanstabel

Zorgorganisaties die obstetrisch zorg verlenen stellen de voorafkanstabel beschikbaar voor alle parteurs, bij voorkeur door opname van de voorafkanstabel in het partusverslag en/of patiëntendossier. Zie Voorafkanstabel

Type interne structuur indicator

Advies objectiveer het gebruik van de voorafkanstabel door opname in registratiesysteem

2. Aanwezigheid zorgprotocol "signaleren en evalueren van hyperbilirubinemie"

Zorgorganisaties betrokken bij zorg voor pasgeborenen zorgen voor de aanwezigheid van een zorgprotocol "signaleren en evalueren van hyperbilirubinemie" voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor pasgeborenen bij voorkeur door opname in interne protocollen structuur. De chronologische versie van de richtlijn en de bijbehorende hulpmiddelen en supplementen kunnen als basis dienen.

Zie Richtlijn chronologisch en checklist signaleren en evalueren van hyperbilirubinemie

Type interne structuur indicator

Advies objectiveer gebruik zorgprotocol bv door periodiek statusonderzoek

3. Interpretatie van de uitslagen van bilirubinebepalingen op basis van (nieuwe) leeftijdsprecifieke referentie-intervallen (=bilicurve).

Zorgorganisaties betrokken bij zorg voor pasgeborenen zorgen voor de beschikbaarheid van de nieuwe bilicurve voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de interpretatie van bilirubine uitslagen bij pasgeborenen, bij voorkeur door opname in lokale zorgprotocollen en/of opname in patiëntendossiers. Zie Bilicurve

Type interne structuur indicator

Advies objectiveer gebruik bilicurves bv door periodiek status onderzoek

4. Ouderinformatie over hyperbilirubinemie

Zorgorganisaties betrokken bij zorg voor pasgeborenen zorgen voor de schriftelijke ouder informatie over hyperbilirubinemie voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor pasgeborenen, bij voorkeur door opname in lokale patiënteninformatie
Zie folder "Zwanger" en patiëntenversie van de richtlijn

Type interne structuur indicator

Advies objectiveer door opname in registratiesysteem of periodiek statusonderzoek of door vragenlijst bij patiëntengroepen of men de ouderinformatie heeft ontvangen.

5. Informatieoverdracht van voorafkans

Zorgorganisaties betrokken bij de zorg voor pasgeborenen zorgen voor de opname in de schriftelijke informatie-overdracht van de voorafkans voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij zorg voor pasgeborenen bij voorkeur door opname van overdracht tabel voorafkans in de ontslagbrief of een overdrachtsformulier.
Zie Overdracht voorafkastabel

Type interne structuur indicator

Advies objectiveer door opname in registratiesysteem of periodiek statusonderzoek of door vragenlijsten bij verwijzers en ontvangers (1^e vs 2^e lijn en vice versa)

6. Chartreviews bij ernstige hyperbilirubinemie (>420 umol/l)

Zorgorganisaties betrokken bij de zorg voor pasgeborenen zorgen voor een structuur van periodieke chartreviews/incidentanalyses bij ernstige hyperbilirubinemie voor de zorgverleners betrokken bij de zorg voor pasgeborenen bijvoorbeeld zoals "perinatal audit" bij voorkeur met 1^e en 2^e lijn samen

Type interne structuur indicator

Advies doel is zwakke punten in zorgketen ontdekken en verbeteren

7. Percentage TSB > 420 en >510 umol/l

Zorgorganisaties betrokken bij de zorg voor pasgeborenen zorgen voor registratie van TSB waarden > 420 umol/l en TSB waarden > 510 umol/l voor medische zorgverleners betrokken bij de zorg voor pasgeborenen bij voorkeur in bestaande registratiesysteem (bv PRN)

Type uitkomstindicator zowel intern als extern (effectiviteit vd richtlijn)

Advies streven is opname in PRN of ZH-registratiesystemen.

Hulpmiddelen en supplementen

Hulpmiddelen

Patientenversie van de richtlijn kort (uit folder "Zwanger")
Patientenversie richtlijn (lang)
Voorafkanstabel
Handleiding voorafkanstabel
Overdracht voorafkanstabel
Stroomdiagram 1 (klaar)
Stroomdiagram 2 (klaar)
Box geelzien controleren en beoordelen
Samenvatting transcutane bilirubinemeting
Samenvatting laboratoriumaanvragen en bepalingen van bilirubine
Bilicurve > 35 wkn (klaar)
Handleiding bilicurve (>35wkn
Computertool (rekenprogrammaatje)
Bilicurves prematuren < 35 wkn
Tabel diagnostiek
Tabel geconjugeerde hyperbilirubinemie
Box neonatale cholestase
Kaartje mondiaal voorkomen G6PDdef
Tabel Fototherapie
Box staken fototherapie
Tabel Wisseltransfusie

Supplementen

Checklist signaleren en evalueren van hyperbilirubinemie
Transcutane bilirubinemetingen
Laboratoriumaanvragen en bepalingen van bilirubine
Fototherapie
Wisseltransfusie
Intraveneus immunoglobuline
Werkafspraken bilirubinemetingen
Verklarende woordenlijst en afkortingen