

Niet-Invasieve Bilirubinometrie Bij Neonaten

Author: Bart Peeters
Supervisor: Apr. Inge Geerts en Dr. Jan Moerman
Date: 03/04/2014

CLINICAL BOTTOM LINE

Neonatale geelzucht of hyperbilirubinemie komt vaak voor bij pasgeborenen. Hoewel het in de meeste gevallen over fysiologische geelzucht gaat, mag men het belang van screening voor significante hyperbilirubinemie niet onderschatten. Ernstige hyperbilirubinemie leidt tot acute bilirubine encefalopathie en chronisch hoge bilirubine concentraties geeft aanleiding tot kernicterus.

BiliChek[®] maakt het mogelijk om de bilirubine concentratie transcutaan te meten bij neonaten. Dit toestel werd uitgetest in het Imeldaziekenhuis. Transcutane bilirubinemetingen (TcB) met BiliChek[®] voldoen aan de analytische eisen. De gemiddelde bias tussen TcB en plasma bilirubine (TB) is significant maar klinisch aanvaardbaar. De herhaalbaarheid is mogelijks slechter bij donkere huidtypes. De TcB confirmatiegrens voor neonaten met zwangerschapsduur ≥ 38 weken, met of zonder risicofactoren en met zwangerschapsduur tussen 35-37,9 weken zonder risicofactoren is gelijk aan het 75^{ste} percentiel van het Bhutani nomogram terwijl voor neonaten met zwangerschapsduur tussen 35-37,9 weken met risicofactoren TcB geconfirmeerd moet worden door TB indien TcB $\geq 40^{\text{ste}}$ percentiel. In elk geval moet TcB ≥ 12 mg/dL geconfirmeerd worden (analytische cut-off). De voorgestelde TcB confirmatiegrenzen hebben een sensitiviteit van 100%. Ongeveer 12% van de invasieve staalafnames zou vermeden worden indien TcB wordt gecombineerd met visuele beoordeling. Implementatie van TcB geeft een jaarlijkse meerkost in het geval van Imeldaziekenhuis ongeveer €3000/jaar. Verder multidisciplinair overleg werd gepland om de eventuele implementatie van BiliChek[®] te bespreken.

Navelstrengbloed bilirubine kan met een 95% sensitiviteit cut-off gebruikt worden om met hoge waarschijnlijkheid een latere significante hyperbilirubinemie uit te sluiten. De diagnostische waarde van navelstrengbloed bilirubine is echter beperkt, tenzij de test wordt gecombineerd met een DAT en ABO-bepaling op navelstrengbloed. Met exponentiële functies kan op basis van navelstrengbloed bilirubine de post-test probabiliteit berekend worden van significante hyperbilirubinemie al dan niet rekening houdend met een DAT en met de ABO bloedgroep compatibiliteit. Er wordt beslist om bilirubine bepalingen aangevuld met een DAT en ABO-bepaling op navelstrengbloed verder te blijven uitvoeren maar tevens de berekende probabiliteit te rapporteren aan de klinici.

De AAP guideline geeft aanbevelingen over de selectieve screening voor hyperbilirubinemie en dient als basis om een selectief screeningsprotocol samen te stellen waarin TcB centraal staat. Het 95^{ste} percentiel op het Bhutani nomogram zou in elk ziekenhuis als drempelwaarde voor significante hyperbilirubinemie gebruikt moeten worden.

CLINICAL/DIAGNOSTIC SCENARIO

I. Pathofysiologie en incidentie van hyperbilirubinemie bij neonaten

Hyperbilirubinemie met geelzucht treedt op bij 60-80% van de neonaten in de eerste levensweek. Hierbij gaat het meestal om onschuldige, fysiologische hyperbilirubinemie met totaal bilirubine (TB) concentraties > 1 mg/dL. Toch bereikt ongeveer 2% van de neonaten concentraties boven de cut-off voor ernstige hyperbilirubinemie met TB concentraties > 20 mg/dL. Hyperbilirubinemie kan progressief overgaan in kritische hyperbilirubinemie met TB concentraties > 25 mg/dL, een zeldzame conditie waarbij irreversibele neurologische schade kan optreden (acute bilirubine encefalopathie) en in sommige gevallen zelfs overlijden¹⁻³. Chronische bilirubine encefalopathie of kernicterus is het gevolg van chronische bilirubine toxiciteit en wordt gekenmerkt door een gele verkleuring van neuronen en neurale necrose van de basale ganglia en de hersenstam kernen³. De oorzaak van de hoge incidentie bij neonaten is multifactorieel en omvat lagere hepatische conjugatie wegens een uitgestelde rijping van de leverenzymen, hogere fragiliteit van neonatale rode bloedcellen en hogere bilirubine opname via de entero-hepatische circulatie totdat er een normale intestinale flora aanwezig is⁴. Tot bij de geboorte werd het foetale bilirubine geklaard door de moeder en zijn de TB waarden doorgaans normaal, tenzij er al intra-uterien significante hemolyse plaatsvond bij de neonaat. Pas wanneer de neonaat zelf bilirubine moet conjugeren en excreteren zullen de bilirubine concentraties stijgen. Een piekwaarde van typisch 7-9 mg/dL wordt gezien rond de 2^{de} - 4^{de} levensdag, om uiteindelijk te normaliseren binnen de eerste twee levensweken⁵. In de Aziatische populatie en bij neonaten die uitsluitend borstvoeding krijgen worden er typisch hogere bilirubineconcentraties gemeten (10-14 mg/dL) en komt de piekconcentratie ook later (3^{de} - 5^{de} levensdag)⁶. In een Canadese populatie was de incidentie van kritische hyperbilirubinemie over de periode 2002-2004, 1/2480⁷. De incidentie van

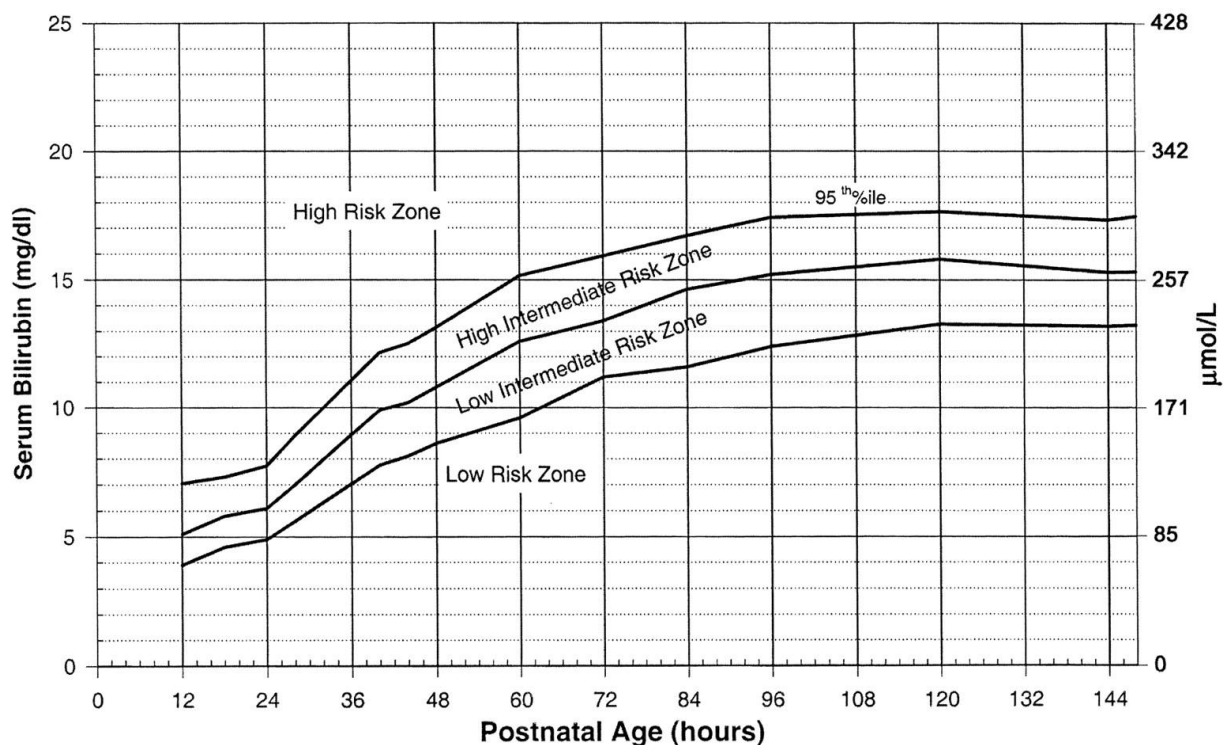
ernstige en kritische hyperbilirubinemie bij neonaten in België is niet gekend. Met gemiddeld 116000 geboortes per jaar in België zou het over 23 neonaten per jaar gaan. Bovendien wordt geraamd dat 20% van de neonaten met kritische hyperbilirubinemie effectief acute bilirubine encefalopathie ontwikkelen ³. In België zou het gaan om 5 neonaten per jaar. Tot slot wordt de incidentie van kernicterus geschat op 1/100000 ³ wat betekent dat er ongeveer 1 geval per jaar is in België.

II. Definitie significante hyperbilirubinemie en fotherapiedrempel

Significante hyperbilirubinemie kan uitgedrukt worden als waarde (cfr. American Academy of Pediatrics guideline), percentiel (cfr. Bhutani) of de snelheid waarmee het TB stijgt (cfr. AAP guideline). Er zijn verschillende klinische definities voor significante, ernstige en kritische hyperbilirubinemie.

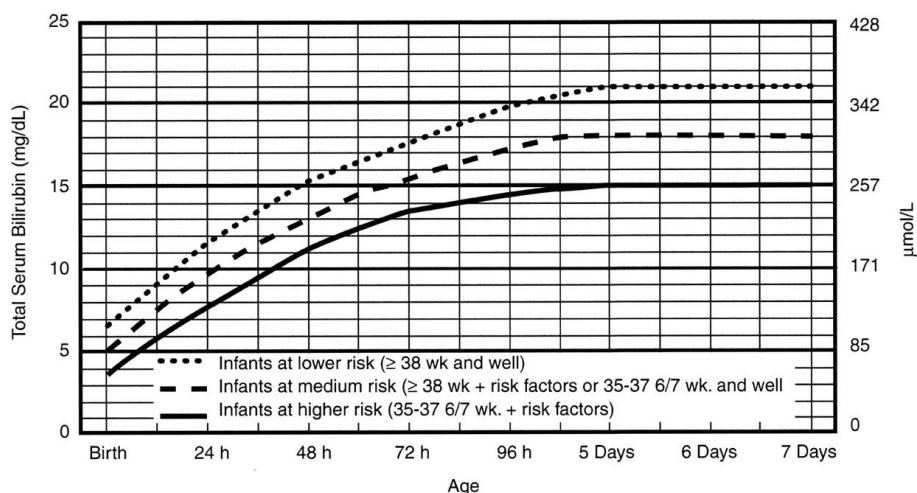
Historisch worden TB waarden > 20 mg/dL geassocieerd met een significant verhoogd risico op kernicterus bij neonaten met hemolytische anemie. Deze 20 mg/dL drempel werd destijds geëxtrapoleerd naar kinderen zonder hemolytische anemie en leidde als het ware tot 'vigintiphobia' in het toen heersende bilirubinebeleid ⁸. De AAP guideline beschouwt TB waarden \geq 13 mg/dL als significant en raadt intensieve fotherapie aan indien de TB \geq 25 mg/dL. De guideline stelt ook dat bilirubine gerelateerde neurotoxiciteit zeer onwaarschijnlijk is bij gezonde baby's met TB < 30 mg/dL ⁹. Een stijging van de TB concentratie > 6mg/dL/dag is significant volgens de AAP ⁹. De meest gebruikte definitie voor significante hyperbilirubinemie is gebaseerd op het leeftijdsspecifieke nomogram van Bhutani. Hyperbilirubinemie is hier significant indien de TB > 95^{ste} percentiel van het leeftijdsspecifieke nomogram ¹⁰. Deze neonaten hebben een hoog risico op ernstige hyperbilirubinemie en bijgevolg een grote kans dat fotherapie nodig zal zijn.

Een groot probleem in de literatuur over niet-invasieve bilirubinometrie zijn de verschillende definities van significante hyperbilirubinemie die gehanteerd worden. Hierdoor zijn resultaten moeilijk te vergelijken. In deze CAT wordt het Bhutani nomogram en het 95^{ste} percentiel gebruikt om significante hyperbilirubinemie te bepalen (grafiek 1).



Grafiek 1: Bhutani nomogram voor het bepalen van de bilirubine risk zone op basis van TB concentratie en postnatale leeftijd ¹¹.

De AAP guideline stelt een grafiek voor om te beslissen of fotherapie gestart moet worden. De drempel is afhankelijk van de plasma bilirubine concentratie, postnatale leeftijd, zwangerschapsduur en de aanwezigheid van risicofactoren voor neurotoxiciteit bij hyperbilirubinemie. Grafiek 2 wordt in deze CAT gebruikt om te bepalen of een neonaat fotherapie zou nodig hebben op basis van plasma TB waarden. De AAP guideline raadt aan om bilirubine spiegels te monitoren indien de bilirubine concentratie \geq 75^{ste} percentiel op het Bhutani nomogram. De monitorfrequentie van bilirubinebepalingen is terug te vinden in figuur 3 (pagina 26-27).



Grafiek 2: AAP guideline voor het starten van fotherapie bij gehospitaliseerde neonaten met een zwangerschapsduur ≥ 35 weken¹². Deze guideline refereert naar het gebruik van intensieve fotherapie. Deze moet gestart worden indien de TB concentratie de aangeduide lijn overstijgt voor elke categorie. De bedoelde risicofactoren zijn opgelijst in tabel 1.

Tabel 1: Risicofactoren voor neurotoxiciteit bij hyperbilirubinemie^{9,12}.

Iso-immuun hemolytische aandoeningen
 G6PD deficiëntie
 Asfyxie
 Sepsis
 Acidose
 Albumine $<3,0$ mg/dL

III. Invasieve bilirubinometrie bij neonaten

Serum of plasma TB concentraties kunnen gemeten worden met HPLC, diazo-gebaseerde of direct spectrofotometrische methodes¹³. HPLC wordt beschouwd als de gouden standaard aangezien het niet onderhevig is aan hemoglobine of lipemie interferentie¹⁴. De meest gebruikte methode is gebaseerd op de reactie van bilirubine met een diazonium ion dat in sterk zuur milieu azobilirubine vormt. Door toevoeging van een geschikte solubilisator zal zowel het geconjugeerde (directe) als ongeconjugeerde (indirecte) bilirubine reageren waardoor de totale serum bilirubine concentratie wordt gemeten. In het Imeldaziekenhuis wordt TB op heparine plasma gemeten met de BILT2, Bilirubin Total DPD GEN.2 (2012-04, V10; Roche) op de c501 module van de Cobas 6000 (Roche). Dit is een diazo-gebaseerde methode.

Er zijn verschillende problemen geassocieerd met bovenstaande methode. Enkele artikels suggereren dat de diazo-gebaseerde methode geen accurate weergave geeft van geconjugeerd en ongeconjugeerd bilirubine. Direct bilirubine overschat de geconjugeerde bilirubine concentratie omdat een fractie van de ongeconjugeerde bilirubine ook direct reageert. Albumine gecomplexeerde bilirubine (delta bilirubine) kan ook een directe reactie geven¹⁵⁻¹⁸. Deze interacties zijn vooral belangrijk indien men geïnteresseerd is in de aparte directe en indirecte bilirubine fractie en minder indien TB wordt bepaald. Voor TB is het wel belangrijk dat sommige endogene substanties zoals hemoglobine en plasma lipiden alsook sommige medicamenten zoals propranolol met de diazo-reactie kunnen interfereren, met onbetrouwbare resultaten tot gevolg. Deze interacties zijn enkel significant bij normale of randverhoogde concentraties^{15,16}. Voor metingen bij neonaten worden significante concentratieverschillen gezien tussen capillair bloed bekomen door een hielprik en bloed afkomstig uit een vene¹⁹. Het belangrijkste nadeel van serum of plasma TB bepalingen bij neonaten is het feit dat er een invasieve, pijnlijke staalafname nodig is. Deze handelingen zijn stressvol voor de baby en arbeidsintensief voor de verpleging. Het is zelfs zo dat herhaaldelijk bloed afnemen bij neonaten een (beperkt) infectierisico en kans op littekenvorming inhoudt²⁰.

IV. Niet-invasieve bilirubinometrie bij neonaten

Visuele beoordeling is de eerste stap in het screenen voor neonatale hyperbilirubinemie in het Imeldaziekenhuis. Momenteel wordt geen gebruik gemaakt van transcutane bilirubinometrie (TcB). Een verkleuring van de huid door bilirubine treedt pas op bij TB concentraties boven 5-7 mg/dL⁶. Naarmate de TB concentratie toeneemt, breidt de vergeling uit van hoofd naar teen. Kramer's dermale zones beschrijven de relatie tussen TB concentraties en de lokalisatie van geelzucht²¹. Indien er een steady state is zal de intensiteit van icterus een goede benadering geven van TB concentraties. Er zijn echter verschillende factoren die de relatie tussen weefsel bilirubine en serum bilirubine concentraties kunnen verstoren. De TB concentraties kunnen verlaagd zijn door salicylaten, sulfonamiden of vrije vetzuren die bilirubine verdrijven van albumine waardoor er een shift is van bilirubine naar de weefsels toe. Anderzijds zal een toename in serum albumine concentraties (vb. volumecontractie) een bilirubine shift van de weefsels naar de circulatie induceren^{22,23}. Het inschatten van

neonatale hyperbilirubinemie door visuele beoordeling wordt algemeen als onbetrouwbaar beschouwd maar is wel de meest gebruikte screeningsmethode voor hyperbilirubinemie^{3,24,25}.

In 1980 ontwikkelde de Minolta Camera Company de eerste klinisch bruikbare transcutane bilirubinemeter. Momenteel zijn er twee meters uitgebreid gevalideerd en beschreven in de literatuur namelijk 'BiliChek[®]' (Philips Respironics) en de 'JM-103[®]' (Drager Medical). Uit de literatuur blijkt dat BiliChek[®] het meest performante toestel is²⁶. In het Imeldaziekenhuis werd de BiliChek[®] meter gevalideerd bij neonaten. BiliChek[®] zendt zichtbaar licht (380-760 nm) doorheen de huid van de neonat en capteert het weerkaatste licht in een microspectrometer. Een algoritme analyseert deze metingen met spectrale substractie die rekening houdt met een aantal variabelen zoals pigmentatie en dikte van de huid. Elk resultaat is het gemiddelde van vijf opeenvolgende metingen en voor elke nieuwe seriële meting wordt gekalibreerd na het plaatsen van een nieuwe BiliCal tip. De huidige TcB meters meten zowel extravasculaire als intravasculaire bilirubine, terwijl nieuwe TcB meters (in ontwikkeling) enkel de intravasculaire bilirubine zullen meten. De beschikbare TcB meters meten voor 99% extravasculair bilirubine en fysiologische gezien is TcB een compleet andere parameter dan serum of plasma TB²⁷. Bovendien staan extravasculair en intravasculaire bilirubine met elkaar in contact en soms is er geen steady state (zie supra). Voor serum TB zijn er nomogrammen beschreven, dit is niet het geval voor TcB waardoor er vaak verwarring is bij de interpretatie van TcB resultaten²⁸. Het niet-invasieve aspect van TcB is wellicht het belangrijkste voordeel voor het gebruik bij neonaten.

De afbraak van heem resulteert in equimolaire hoeveelheden koolstofmonoxide (CO) en bilirubine. Het meten van end-tidal-CO, gecorrigeerd voor atmosferische CO is een niet-invasieve manier om bilirubine productie op te volgen bij neonaten. Een gestegen ETCOc (> 2ppm) is geassocieerd met een hoger risico op significante hyperbilirubinemie^{29,30}. Commerciële ETCOc apparaten zijn niet in elk ziekenhuis beschikbaar en de AAP, NICE en USPSTF guidelines vinden dat er onvoldoende bewijs is dat ETCOc accuraat de neonaten met hyperbilirubinemie kan aanduiden^{9,25,31}. Deze techniek wordt niet verder behandeld in dit werk.

Enkele artikels halen aan dat bilirubine bepaald op navelstrengbloed een predictieve waarde heeft voor neonatale hyperbilirubinemie. In het Imeldaziekenhuis wordt kort na de geboorte enkele milliliters navelstrengbloed overgebracht in een EDTA buis en meteen naar het laboratorium gebracht. Op het EDTA bloed gebeurt een ABO en rhesus(D) bloedgroepbepaling alsook een directe antiglobuline test (DAT) en op het plasma een TB bepaling.

Klinische/Diagnostische doelen:

- Validatie van de BiliChek[®] TcB meter (Philips Respironics) met een diazo-gebaseerde methode als referentie om het aantal invasieve staalafnames bij neonaten te reduceren.
- Via een GLIMS (=LIS) query is het mogelijk om de bilirubinebepalingen op navelstrengbloed en op plasma in de 6 eerste levensdagen te achterhalen. De resultaten uit de periode 25/05/2005 - 31/12/2013 worden statistisch verwerkt om de predictieve waarde van bilirubinebepalingen in navelstrengbloed te achterhalen.
- Er is momenteel geen uniforme screeningsmethode voor hyperbilirubinemie bij neonaten in het Imeldaziekenhuis. Een voorstel voor een selectief screeningsprotocol waarin de plaats van TcB duidelijk gedefinieerd is, wordt gemaakt. De AAP guideline wordt als referentie gebruikt.

Voor alle statistische berekeningen wordt het programma 'Analyse-it versie 2.26 Excel 12+' gebruikt.

QUESTION(S)

1. Wat is de analytische en klinische performantie van Bilichék[®] TcB en visuele beoordeling voor de diagnose van significante hyperbilirubinemie bij neonaten?
2. Wat is de waarde van navelstrengbloed voor de diagnose van significante hyperbilirubinemie bij neonaten?
3. Wat zijn de componenten van een hyperbilirubinemie screeningsprogramma voor neonaten met zwangerschapsduur ≥ 35 weken gebaseerd op TcB screening en de American Academy of Pediatrics?
4. Welke impact zou de introductie van TcB hebben in het Imeldaziekenhuis Bonheiden?

SEARCH TERMS

[A] MeSH Database (PubMed): MeSH term: “hyperbilirubinemia and neonates”, “hyperbilirubinemia and transcutaneous bilirubin”, “screening hyperbilirubinemia”, “transcutaneous bilirubin and nomogram”, “transcutaneous bilirubin and bilicheck”, “hyperbilirubinemia and management”, “umbilical cord blood and bilirubin”, “umbilical cord blood and hyperbilirubinemia”

[B] PubMed Clinical Queries (from 1966; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>): Systematic Reviews; Clinical Queries using Research Methodology Filters

[C] UpToDate Online version 21.8 (2013): “hyperbilirubinemia”, “bilirubin”

RELEVANT EVIDENCE/REFERENCES

1. Stevenson DK, Fanaroff AA, Maisels MJ, et al. Prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term infants. *J Perinatol.* 2001;21 Suppl 1:S63-72; discussion S83-67.
2. Maisels MJ. What's in a name? Physiologic and pathologic jaundice: the conundrum of defining normal bilirubin levels in the newborn. *Pediatrics.* 2006;118(2):805-807.
3. Newman J. Re: Guidelines for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants (35 or more weeks' gestation) - Summary. *Paediatr Child Health.* 2007;12(5):401-7. *Paediatr Child Health.* 2007;12(7):613.
4. Watchko JF. Identification of neonates at risk for hazardous hyperbilirubinemia: emerging clinical insights. *Pediatr Clin North Am.* 2009;56(3):671-687, Table of Contents.
5. el-Beshbishi SN, Shattuck KE, Mohammad AA, Petersen JR. Hyperbilirubinemia and transcutaneous bilirubinometry. *Clin Chem.* 2009;55(7):1280-1287.
6. Watson RL. Hyperbilirubinemia. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2009;21(1):97-120, vii.
7. Sgro M, Campbell D, Shah V. Incidence and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in Canada. *CMAJ.* 2006;175(6):587-590.
8. Watchko JF, Oski FA. Bilirubin 20 mg/dL = vigintiphobia. *Pediatrics.* 1983;71(4):660-663.
9. Hyperbilirubinemia AAoPSo. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics.* 2004;114(1):297-316.
10. Bhutani VK, Johnson LH. Jaundice technologies: prediction of hyperbilirubinemia in term and near-term newborns. *J Perinatol.* 2001;21 Suppl 1:S76-82; discussion S83-77.
11. Bhutani VK, Gourley GR, Adler S, Kreamer B, Dalin C, Johnson LH. Noninvasive measurement of total serum bilirubin in a multiracial predischarge newborn population to assess the risk of severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics.* 2000;106(2):E17.
12. Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, Newman TB, Stark AR, Watchko JF. Hyperbilirubinemia in the newborn infant > or =35 weeks' gestation: an update with clarifications. *Pediatrics.* 2009;124(4):1193-1198.
13. Kazmierczak SC, Robertson AF, Catrou PG, Briley KP, Kreamer BL, Gourley GR. Direct spectrophotometric method for measurement of bilirubin in newborns: comparison with HPLC and an automated diazo method. *Clin Chem.* 2002;48(7):1096-1097.
14. Kazmierczak SC, Robertson AF, Briley KP, Kreamer B, Gourley GR. Transcutaneous measurement of bilirubin in newborns: comparison with an automated Jendrassik-Grof procedure and HPLC. *Clin Chem.* 2004;50(2):433-435.
15. Blanckaert N. Analysis of bilirubin and bilirubin mono- and di-conjugates. Determination of their relative amounts in biological samples. *Biochem J.* 1980;185(1):115-128.
16. Blanckaert N, Kabra PM, Farina FA, Stafford BE, Marton LJ, Schmid R. Measurement of bilirubin and its monoconjugates and diconjugates in human serum by alkaline methanolysis and high-performance liquid chromatography. *J Lab Clin Med.* 1980;96(2):198-212.
17. Blanckaert N, Servaes R, Leroy P. Measurement of bilirubin-protein conjugates in serum and application to human and rat sera. *J Lab Clin Med.* 1986;108(2):77-87.
18. Weiss JS, Gautam A, Lauff JJ, et al. The clinical importance of a protein-bound fraction of serum bilirubin in patients with hyperbilirubinemia. *N Engl J Med.* 1983;309(3):147-150.
19. Rubaltelli FF, Gourley GR, Loskamp N, et al. Transcutaneous bilirubin measurement: a multicenter evaluation of a new device. *Pediatrics.* 2001;107(6):1264-1271.
20. Boo NY, Ishak S. Prediction of severe hyperbilirubinaemia using the Bilicheck transcutaneous bilirubinometer. *J Paediatr Child Health.* 2007;43(4):297-302.
21. Kramer LI. Advancement of dermal icterus in the jaundiced newborn. *Am J Dis Child.* 1969;118(3):454-458.
22. Schmid R, Diamond I, Hammaker L, Gundersen CB. Interaction of bilirubin with albumin. *Nature.* 1965;206(988):1041-1043.
23. Diamond I, Schmid R. Experimental bilirubin encephalopathy. The mode of entry of bilirubin-14C into the central nervous system. *J Clin Invest.* 1966;45(5):678-689.
24. Riskin A, Tamir A, Kugelman A, Hemo M, Bader D. Is visual assessment of jaundice reliable as a screening tool to detect significant neonatal hyperbilirubinemia? *J Pediatr.* 2008;152(6):782-787, 787.e781-782.
25. Rennie J, Burman-Roy S, Murphy MS, Group GD. Neonatal jaundice: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2010;340:c2409.

26. Raimondi F, Lama S, Landolfo F, et al. Measuring transcutaneous bilirubin: a comparative analysis of three devices on a multiracial population. *BMC Pediatr.* 2012;12:70.
27. Bosschaart N, Kok JH, Newsum AM, et al. Limitations and opportunities of transcutaneous bilirubin measurements. *Pediatrics.* 2012;129(4):689-694.
28. O'Connor MC, Lease MA, Whalen BL. How to use: transcutaneous bilirubinometry. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2013;98(4):154-159.
29. Stevenson DK, Vreman HJ, Oh W, et al. Bilirubin production in healthy term infants as measured by carbon monoxide in breath. *Clin Chem.* 1994;40(10):1934-1939.
30. Okuyama H, Yonetani M, Uetani Y, Nakamura H. End-tidal carbon monoxide is predictive for neonatal non-hemolytic hyperbilirubinemia. *Pediatr Int.* 2001;43(4):329-333.
31. Force UPST. Screening of Infants for Hyperbilirubinemia to Prevent Chronic Bilirubin Encephalopathy: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Pediatrics.* 2009;124(4):1172-1177.
32. Christa H, Ken B, Bing G, Charles Y, Chuck A. Transcutaneous Bilirubinometry for the Screening of Hyperbilirubinemia in Neonates \geq 35 Weeks' Gestation. In: Economics IoH, ed. Edmonton AB Canada2013.
33. Kolman KB, Mathieson KM, Frias C. A comparison of transcutaneous and total serum bilirubin in newborn Hispanic infants at 35 or more weeks of gestation. *J Am Board Fam Med.* 2007;20(3):266-271.
34. Romagnoli C, Tiberi E, Barone G, et al. Validation of transcutaneous bilirubin nomogram in identifying neonates not at risk of hyperbilirubinaemia: a prospective, observational, multicenter study. *Early Hum Dev.* 2012;88(1):51-55.
35. Campbell DM, Danayan KC, McGovern V, Cheema S, Stade B, Sgro M. Transcutaneous bilirubin measurement at the time of hospital discharge in a multiethnic newborn population. *Paediatr Child Health.* 2011;16(3):141-145.
36. Karon BS, Teske A, Santrach PJ, Cook WJ. Evaluation of the BiliChek noninvasive bilirubin analyzer for prediction of serum bilirubin and risk of hyperbilirubinemia. *Am J Clin Pathol.* 2008;130(6):976-982.
37. De Luca D, Zecca E, Corsello M, Tiberi E, Semeraro C, Romagnoli C. Attempt to improve transcutaneous bilirubinometry: a double-blind study of Medick BiliMed versus Respirationics BiliCheck. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008;93(2):F135-139.
38. Ahmed M, Mostafa S, Fisher G, Reynolds TM. Comparison between transcutaneous bilirubinometry and total serum bilirubin measurements in preterm infants <35 weeks gestation. *Ann Clin Biochem.* 2010;47(Pt 1):72-77.
39. Nagar G, Vandermeer B, Campbell S, Kumar M. Reliability of transcutaneous bilirubin devices in preterm infants: a systematic review. *Pediatrics.* 2013;132(5):871-881.
40. De Luca D, Zecca E, Zuppa AA, Romagnoli C. The joint use of human and electronic eye: visual assessment of jaundice and transcutaneous bilirubinometry. *Turk J Pediatr.* 2008;50(5):456-461.
41. Szabo P, Wolf M, Bucher HU, Fauchère JC, Haensse D, Arlettaz R. Detection of hyperbilirubinaemia in jaundiced full-term neonates by eye or by bilirubinometer? *Eur J Pediatr.* 2004;163(12):722-727.
42. Lodha R, Deorari AK, Jatana V, Paul VK. Non-invasive estimation of total serum bilirubin by multi-wavelength spectral reflectance in neonates. *Indian Pediatr.* 2000;37(7):771-775.
43. Zeitoun A, Elhagrasy H, Abdelsatar D. Predictive value of umbilical cord blood bilirubin in neonatal hyperbilirubinemia. Vol 61. Egyptian Pediatric Association Gazette2013:23-30.
44. Bernaldo AJ, Segre CA. Bilirubin dosage in cord blood: could it predict neonatal hyperbilirubinemia? *Sao Paulo Med J.* 2004;122(3):99-103.
45. Satrya R, Effendi SH, Gurnida DA. Correlation between cord blood bilirubin level and incidence of hyperbilirubinemia in term newborns. Vol 49. Paediatr Indonesi2009:349-354.
46. Meberg A, Johansen KB. Screening for neonatal hyperbilirubinaemia and ABO alloimmunization at the time of testing for phenylketonuria and congenital hypothyreosis. *Acta Paediatr.* 1998;87(12):1269-1274.
47. Herschel M, Karrison T, Wen M, Caldarelli L, Baron B. Evaluation of the direct antiglobulin (Coombs') test for identifying newborns at risk for hemolysis as determined by end-tidal carbon monoxide concentration (ETCOc); and comparison of the Coombs' test with ETCOc for detecting significant jaundice. *J Perinatol.* 2002;22(5):341-347.
48. Dinesh D. Review of positive direct antiglobulin tests found on cord blood sampling. *J Paediatr Child Health.* 2005;41(9-10):504-507.
49. Sun G, Wang YL, Liang JF, Du LZ. [Predictive value of umbilical cord blood bilirubin level for subsequent neonatal jaundice]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2007;45(11):848-852.
50. Rostami N, Mehrabi Y. Identifying the newborns at risk for developing significant hyperbilirubinemia by measuring cord bilirubin levels. Vol 2. J Arab Neonatal Forum2005:81-85.
51. Ahmadshah F, Anahita A, Ashraf M. Does umbilical cord bilirubin level have predictive value in pathologic neonatal hyperbilirubinemia? Vol 4. Iranian Journal of Neonatology2013:32-35.
52. Carbonell X, Botet F, Figueras J, Riu-Godó A. Prediction of hyperbilirubinaemia in the healthy term newborn. *Acta Paediatr.* 2001;90(2):166-170.
53. Knüpfer M, Pulzer F, Gebauer C, Robel-Tillig E, Vogtmann C. Predictive value of umbilical cord blood bilirubin for postnatal hyperbilirubinaemia. *Acta Paediatr.* 2005;94(5):581-587.
54. Newman TB, Liljestrand P, Escobar GJ. Combining clinical risk factors with serum bilirubin levels to predict hyperbilirubinemia in newborns. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005;159(2):113-119.

55. Keren R, Bhutani VK, Luan X, Nihtianova S, Cnaan A, Schwartz JS. Identifying newborns at risk of significant hyperbilirubinaemia: a comparison of two recommended approaches. *Arch Dis Child*. 2005;90(4):415-421.
56. Keren R, Luan X, Friedman S, Saddlemire S, Cnaan A, Bhutani VK. A comparison of alternative risk-assessment strategies for predicting significant neonatal hyperbilirubinemia in term and near-term infants. *Pediatrics*. 2008;121(1):e170-179.
57. Kuzniewicz MW, Escobar GJ, Newman TB. Impact of universal bilirubin screening on severe hyperbilirubinemia and phototherapy use. *Pediatrics*. 2009;124(4):1031-1039.
58. Mah MP, Clark SL, Akhigbe E, et al. Reduction of severe hyperbilirubinemia after institution of predischarge bilirubin screening. *Pediatrics*. 2010;125(5):e1143-1148.
59. Suresh GK, Clark RE. Cost-effectiveness of strategies that are intended to prevent kernicterus in newborn infants. *Pediatrics*. 2004;114(4):917-924.
60. McKenzie J, Palmer B, BSEE, MBA. Cost Comparison of Heel Stick Procedures and Transcutaneous Sample Methods for Bilirubin Evaluation. Vol 23: neonatal INTENSIVE CARE; 2010.
61. Wainer S, Parmar SM, Allegro D, Rabi Y, Lyon ME. Impact of a transcutaneous bilirubinometry program on resource utilization and severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 2012;129(1):77-86.

APPRAISAL

Wat is de analytische en klinische performantie van Bilichék[®] TcB en visuele beoordeling voor de diagnose van hyperbilirubinemie bij neonaten?

I. Literatuurstudie: Analytische performantie Bilichék[®] TcB

a) Neonaten met zwangerschapsduur \geq 35 weken

In april 2013 verscheen een uitgebreid rapport van het IHE (Institute of Health Economics) in Alberta, Canada. Het IHE is een onafhankelijke non-profit organisatie die gezondheidszorg technologieën onderzoekt. Het document geeft een zeer volledig beeld van de beschikbare literatuur over transcutane bilirubinometrie voor de screening van hyperbilirubinemie bij neonaten met \geq 35 weken zwangerschapsduur³². Uit deze review worden enkel de artikels behandeld die relevant zijn voor de klinische setting in het Imeldaziekenhuis.

Vier studies rapporteren de correlatie en overeenkomst tussen BiliChek[®] TcB en de diazo-gebaseerde TB voor het ontslag van de neonaat³³⁻³⁶. Eén studie vergelijkt BiliChek[®] TcB met HPLC TB (gouden standaard) en vond een Pearson correlatie coëfficiënt van 0,91¹¹. Al de studies geven een sterke correlatie tussen TcB en TB met Pearson correlatie coëfficiënten tussen 0,80 en 0,91. De studie van Romagnoli et al. stelt dat de correlatie tussen TcB en TB onafhankelijk is van zwangerschapsduur, geslacht, leeftijd, TB waarden hoger of lager dan 15 mg/dL en etniciteit (behalve hispanic). De groep Bhutani et al. vond echter een gelijkaardige correlatie bij verschillende etnische groepen ($r=0,91$ voor kaukasisch, $0,91$ voor zwarten, $0,93$ voor hispanics en $0,90$ voor Aziatisch) en bij neonaten met verschillende zwangerschapsduur ($r=0,91$ voor atermen en $r=0,90$ voor laat pretermen neonaten)¹¹. De Canadese studie vond eveneens dat de correlatie onafhankelijk was van etnische groep maar dat de coëfficiënt ($r=0,83$) significant kleiner was bij TB waarden ≥ 12 mg/dL ($r=0,52$) en ≥ 15 mg/dL ($r=0,23$).

De accurateid van TcB wordt bepaald door de overeenkomst tussen TcB en TB. In de studie van Kolman is het gemiddelde verschil (TcB – TB) $-0,06$ mg/dL 95%CI $[-0,23-0,12]$ ³³, bij Romagnoli $1,0$ mg/dL 95%CI $[-2,4-4,5]$ ³⁴, bij Karon $2,0$ mg/dL 95%CI $[1,9-2,3]$ ³⁶ en bij Campbell ligt het verschil in 95% van de gevallen tussen -3 en $4,5$ mg/dL³⁵. Het gemiddelde verschil tussen TcB en HPLC bilirubine blijkt $0,49$ mg/dL 95%CI $[-2,29-3,23]$ ¹¹. In de Canadese studie werd de TB van 10 neonaten meer dan 3 mg/dL onderschat met BiliChek[®]. Er werden in deze studie 97 kinderen in de hoog risico zone geklasseerd van het Bhutani nomogram o.b.v. TB. Van deze 97 neonaten werden 19 patiëntjes foutief in het laag risico gebied geklasseerd door TcB³⁵.

De intradevice precisie van BiliChek[®] TcB wordt in verschillende studies nagegaan. De gemiddelde CV% schommelt tussen 6,3 en 9,2% in drie artikels³⁶⁻³⁸. Het artikel van Bhutani vermeldt een intradevice SD van $0,59$ mg/dL¹¹.

b) Neonaten met zwangerschapsduur $<$ 35 weken

Een systematische review rapporteert dat TcB waarden betrouwbaar zijn voor het schatten van TB waarden in prematuren met een zwangerschapsduur $<$ 37 weken, onafhankelijk van de plaats van meting (voorhoofd, sternum of abdomen). Een subgroep meta-analyse voor prematuren met zwangerschapsduur $<$ 32 weken toont een gepoolde correlatie coëfficiënt van 0,89 met 95%CI $[0,82-0,93]$, deze was gelijkaardig aan de gepoolde correlatie coëfficiënt van de gehele studiepoppulatie zijnde 0,83 met 95%CI $[0,72-0,91]$ ³⁹. De gerapporteerde bias (TcB-TB) van de studies opgenomen in deze review schommelt tussen $-0,5$ en $1,6$ mg/dL. De gepoolde bias en SD voor Bilichék[®] in deze review is $0,06$ mg/dL en $1,8$ mg/dL respectievelijk.

Er zijn echter verschillende aspecten die nog onderzocht moeten worden voordat TcB algemeen geïmplementeerd kan worden voor de screening bij preterm neonaten. De variatie in weefsel bilirubine binding is nog niet gecorreleerd met TB of de bilirubine bindingscapaciteit bij preterm neonaten. Men heeft geen idee van de impact van verschillende klinische factoren op deze correlatie. Men weet niet hoe de optische eigenschappen van weefsels in prematuren veranderen in functie van de leeftijd. Tenslotte rapporteert de review een grote variatie in correlatie coëfficiënten waardoor de bevindingen voorzichtig geïnterpreteerd moeten worden aangezien er zeer nauwe klinische TB grenzen worden gehanteerd voor preterm neonaten en zeker bij de neonaten met zwangerschapsduur < 32 weken³⁹. De AAP en NICE guidelines raden af om TcB metingen te gebruiken bij neonaten met zwangerschapsduur < 35 weken^{9,25}.

Te onthouden:

De literatuur suggereert een goede correlatie tussen BiliChek TcB en diazo-gebaseerde TB metingen. De impact van etnische origine op de correlatie blijft onduidelijk en de correlatie tussen TcB en TB is slechter bij neonaten met hogere TB waarden (≥ 12 mg/dL). BiliChek TcB kan de TB zowel onder- als overschatten. Een overschatting van TB leidt tot onnodige invasieve staalafnames, terwijl onderschatting van TB zorgt voor het missen van significante hyperbilirubinemie. De gemiddelde intradevice CV% ligt tussen 6,3 en 9,2%. Op basis van deze bevindingen wordt besloten dat BiliChek TcB de diazo-gebaseerde TB bepalingen niet kan vervangen. TcB kan enkel gebruikt worden als screeningstest die aanduidt bij welke neonaten plasma TB bepaald moet worden ter confirmatie van TcB. TcB metingen bij neonaten met zwangerschapsduur < 35 weken wordt niet aangeraden.

2. Literatuurstudie: Klinische performantie van Bilichék® TcB en visuele beoordeling

a) Neonaten met zwangerschapsduur ≥ 35 weken

In het rapport van het IHE staan 6 studies die de sensitiviteit en specificiteit van BiliChek® TcB voor significante hyperbilirubinemie hebben gecontroleerd voor ontslag van de neonat³². Al de studies hebben TcB vergeleken met diazo-gebaseerde TB, enkel de studie van Bhutani heeft TcB met HPLC TB vergeleken. In de studie van Bhutani is 59% van kaukasische oorsprong, bij Campbell is dit 33% en bij Karon 82%. In de studie van Romagnoli wordt de etniciteit niet toegelicht. Bij Kolman bestaat de populatie voor 100% uit hispanics. Enkel de studie van Bhutani en Kolman zijn populatie gebaseerde studies. Bij Campbell, Karon en Romagnoli werd enkel TB en TcB gemeten indien de neonat excessieve geelzucht vertoonde.

Tabel 2: Accuraatheid BiliChek® TcB versus diazo-gebaseerde TB voor de detectie van hyperbilirubinemie bij neonaten voor ontslag.

Studie	TP	FP	FN	TN	TcB Cut-off (mg/dL)	Target TB (mg/dL)	Sensitiviteit [95% CI]	Specificiteit [95% CI]
Bhutani 2000 ¹¹	23	47	0	396	≥ 75 ste percentiel	>95ste percentiel	1,00 [0,85-1,00]	0,89 [0,86-0,92]
Campbell 2011 ³⁵	157	119	7	147	>10,5	>12	0,96 [0,91-0,98]	0,55 [0,49-0,61]
	66	155	3	206	>11,7	>15	0,96 [0,88-0,99]	0,57 [0,52-0,62]
Karon 2008 ³⁶	56	72	1	48	>75ste percentiel	>95ste percentiel	0,98 [0,91-1,00]	0,40 [0,31-0,49]
Kolman 2007 ³³	12	61	0	119	≥ 75 ste percentiel	>95ste percentiel	1,00 [0,74-1,00]	0,66 [0,59-0,73]
Romagnoli 2012 ³⁴	27	460	0	161	≥ 50 ste percentiel (6,3-7,5)*	>17 of FTN	1,00 [0,87-1,00]	0,26 [0,23-0,30]
	25	192	2	429	≥ 75 ste percentiel (7,8-10,3)*	>17 of FTN	0,93 [0,76-0,99]	0,69 [0,65-0,73]
	14	57	13	564	≥ 90 ste percentiel (11,1-11,9)*	>17 of FTN	0,52 [0,32-0,71]	0,91 [0,88-0,93]
	21	615	0	410	≥ 50 ste percentiel (7,7-9,9)†	>17 of FTN	1,00 [0,84-1,00]	0,40 [0,37-0,43]
	21	323	0	702	≥ 75 ste percentiel (10,4-11,6)†	>17 of FTN	1,00 [0,84-1,00]	0,68 [0,66-0,71]
	18	137	3	888	≥ 90 ste percentiel (11,9-13,6)†	>17 of FTN	0,86 [0,64-0,97]	0,87 [0,84-0,89]
	7	220	0	246	≥ 50 ste percentiel (10-10,9)‡	>17 of FTN	1,00 [0,59-1,00]	0,53 [0,48-0,57]
	7	118	0	348	≥ 75 ste percentiel (11,7-12,7)‡	>17 of FTN	1,00 [0,59-1,00]	0,75 [0,70-0,79]
	5	57	2	409	≥ 90 ste percentiel (13,9)‡	>17 of FTN	0,71 [0,29-0,96]	0,88 [0,84-0,91]

TP: true positive; FP: false positive; FN: false negative; TN: true negative; FTN: fototherapie nodig; * op 24 tot 48 uur (n=648); † op 49 tot 72 uur (n=1046); ‡ op 73 tot 96 uur (n=473).

De meest uitgebreide studie is de multicentre studie van Romagnoli ³⁴ waarin TcB en TB werden vergeleken bij 2167 neonaten voor ontslag. De TcB waarden werden geplott op een lokaal ontwikkeld nomogram waarbij leeftijdsspecifieke cut-off percentielen worden gebruikt (50^{ste}, 75^{ste}, 90^{ste}). De studie is niet gebaseerd op de populatie maar inclusie is volledig gebaseerd op de klinische praktijk op de neonatologie unit. Deze studie opzet lijkt sterk op het validatieplan van BiliChek[®] TcB in het Imeldaziekenhuis. De incidentie van significante hyperbilirubinemie is laag in deze studie (2,5%) en de meerderheid van de geïncludeerde neonaten hebben een kaukasische etniciteit. Deze studie suggereert dat een TcB cut-off $\geq 50^{\text{ste}}$ percentiel op een leeftijd van <48 uur 100% sensitiviteit geeft voor de detectie van TB concentraties > 17 mg/dL of TB concentraties waarbij fotherapie gestart moet worden volgens de AAP. Vanaf de leeftijd van 48 uur heeft een TcB cut-off $\geq 75^{\text{ste}}$ percentiel een sensitiviteit van 100% voor de detectie van TB concentraties > 17 mg/dL of TB concentraties waarbij fotherapie gestart moet worden volgens de AAP. Deze gegevens ondersteunen het veilig gebruik van TcB bij het ontslag van neonaten met een leeftijd tussen 48 en 72 uur indien het 75^{ste} percentiel op het Bhutani nomogram als cut-off wordt gehanteerd.

Drie studies vergeleken BiliChek[®] TcB met visuele beoordeling voor de beoordeling van hyperbilirubinemie bij voldragen neonaten. De studie van De Luca ⁴⁰ bevat 100% kaukasische neonaten (n=517), die van Lodha 100% Indische neonaten (n=109) en die van Szabo ⁴¹ heeft een gemengde populatie (n=140). Enkel de studie van De Luca is gebaseerd op de populatie.

Tabel 3: Accuraatheid BiliChek[®] TcB versus 'visuele beoordeling' voor de detectie van hyperbilirubinemie bij voldragen neonaten.

Studie	Target TB (mg/dL)	Visuele Beoordeling			TcB		
		Kramer Zone	Sensitiviteit	Specificiteit	Cut-off (mg/dL)	Sensitiviteit	Specificiteit
De Luca 2008 ⁴⁰	6,0-8,0	NB	0,93	0,36	NB	VB+TcB 0,99	VB+TcB 0,75
	8,1-12,0	NB	0,38	0,82	NB	VB+TcB 0,88	VB+TcB 0,96
	12,1-15,0	NB	0,06	0,99	NB	VB+TcB 0,31	VB+TcB 1,00
Szabo 2004 ⁴¹	>15,0	\geq zone 2	1,00	0,36	\geq 10,44	0,97	0,60
		\geq zone 3	0,93	0,46	\geq 11,00	0,94	0,72
		\geq zone 4	0,84	0,71	\geq 11,60	0,88	0,80
		Zone 5	0,38	0,95	\geq 12,18	0,84	0,86
			\geq 12,76	0,78	0,89		
			\geq 13,34	0,63	0,94		
			\geq 13,92	0,59	0,97		
\geq 14,50	0,44	0,97					
Lodha 2000 ⁴²	>13,0	NB	0,52	0,89	NB	0,69	0,89
	>15,0	NB	0,53	0,98	NB	0,47	0,99

NB: niet beschikbaar; VB: visuele beoordeling.

In de studie van De Luca concludeert men dat het gebruik van BiliChek[®] na visuele beoordeling van de geelzucht de screenings sensitiviteit en specificiteit verhoogt, vooral bij TB waarden >8,0 mg/dL. Visuele beoordeling gecombineerd met TcB is nuttig en wordt hier aangeraden. De studie vermeldt echter niet welke cut-off wordt gebruikt voor visuele beoordeling of TcB ⁴⁰. De Indische studie van Lodha rapporteert evenmin de gebruikte cut-off waarden voor visuele beoordeling en TcB maar rapporteert een lage sensitiviteit (<70%) en relatief goede specificiteit (>89%) van zowel visuele beoordeling en TcB voor de detectie van TB waarden >13 mg/dL ⁴². De meest volledige studie is die van Szabo et al., die suggereert dat TcB (ROC curve, AUC=0,92) meer accuraat is dan visuele beoordeling (ROC curve, AUC=0,84) voor de detectie van hyperbilirubinemie. Of dit verschil ook statistisch significant is wordt in het artikel niet vermeld. Hyperbilirubinemie, gedefinieerd als een TB waarde >15 mg/dL kan veilig worden uitgesloten door visuele beoordeling indien geelzucht het abdomen en de extremiteiten niet bereikt (\leq Kramer zone 2), of met een TcB cut-off van 11 mg/dL. De studie concludeert dat zowel visuele beoordeling als TcB geschikt zijn om TB te schatten ⁴¹.

b) Neonaten met zwangerschapsduur < 35 weken

Nagar suggereert dat het veilig is om fotherapie NIET te starten, indien 'Fotherapie drempel voor prematuren (mg/dL) – TcB (mg/dL) ≥ 3 (mg/dL)' ³⁹. Er worden geen uitspraken gedaan over sensitiviteit en specificiteit van TcB in deze review. Er is marginale literatuur beschikbaar die de klinische performantie van TcB onderzoekt bij preterm neonaten.

Te onthouden:

De gerapporteerde BiliChek TcB cut-off waarden variëren tussen studies. Meestal moet een relatief lage TcB cut-off gekozen worden om 100% sensitiviteit te bekomen, deze is dan geassocieerd aan een lage specificiteit. Dit resulteert in veel vals positieven waardoor het aantal invasieve bloedafnames niet spectaculair daalt. In de meeste studies worden per centiel gebaseerde TcB cut-off waarden gebruikt. Aangezien bilirubine concentraties in neonaten zeer snel kunnen veranderen met de leeftijd (zie Bhutani nomogram) is dit beter dan te werken met een vaste TcB cut-off. Drie studies suggereren dat een TcB $\geq 75^{\text{ste}}$ per centiel een goede predictor is voor TSB $\geq 95^{\text{ste}}$ per centiel op het Bhutani nomogram. Er is weinig literatuur die TcB concentraties met visuele beoordeling vergelijkt. Zowel TcB als visuele beoordeling blijken nuttig bij de screening voor hyperbilirubinemie en de combinatie van beiden zou de performantie verhogen.

3. Validatie BiliChek® TcB en vergelijking met visuele beoordeling en plasma TB

a) Studiepopulatie en bepaling van TcB predictoren

BiliChek® wordt gevalideerd op de afdeling materniteit in de periode 15/11/2013 - 23/01/2014. Bij 50 van de 214 neonaten is de visuele beoordeling positief en wordt bloed afgenomen om het plasma bilirubine te bepalen. TcB wordt enkel uitgevoerd indien de visuele beoordeling positief is. Een infofiche wordt ingevuld voor elke neonat waarbij TcB wordt gemeten (zie bijlage 2). Deze infofiche bevat informatie van de neonat op het moment van afname, zodat de bekomen resultaten klinisch geïnterpreteerd kunnen worden. De heparinebuis wordt meteen in aluminiumfolie gewikkeld en naar het labo verstuurd. In het laboratorium wordt TB bepaald met een diazogebaseerde methode (Cobas c501; kit Total DPD GEN.2 test, 2012-04, V10; Roche). Visuele beoordeling is momenteel de enige screeningsmethode voor hyperbilirubinemie in het Imeldaziekenhuis. De beoordeling gebeurt op basis van Kramer's dermale zone's⁴¹. Bij elke dermale zone hoort een geschatte TB concentratie (figuur 1).

Kramer's dermale zone	Gemiddeld TB \pm SD (mg/dL)
1	5,86 \pm 0,29
2	8,82 \pm 1,68
3	11,66 \pm 1,80
4	14,9 \pm 1,68
5	> 14,9

Figuur 1: Correlatie tussen icterische dermale zones (Kramer) en TB⁴¹.

De 50 neonaten met positieve visuele screening zijn niet prematuur (zwangerschapsduur > 35 weken) en hebben een normaal geboortegewicht (> 2500 gram). Het gemiddelde gewicht is 3383 gram 95%CI[3246-3521]. De gemiddelde leeftijd is 91,65 uur 95%CI[84,95-98,18]. 95% van de neonaten in de studiepoulatie had een leeftijd tussen 3,5 en 4 dagen, wat overeenkomt met het verwachte tijdstip van de piekconcentratie. Het merendeel van de neonaten had een blanke huidskleur, slechts 2 neonaten zijn van Afrikaanse afkomst. De TcB meting wordt op het sternum of voorhoofd uitgevoerd. Multiple regressie analyse maakt duidelijk dat TcB positief en significant correleert met TB, terwijl leeftijd, geboortegewicht, fotherapie op tijdstip van meting, borstvoeding op tijdstip van meting, zwangerschapsduur en plaats van meting niet significante predictoren zijn. De inclusie van al deze predictoren geeft geen betere correlatie tussen TB en TcB. De invloed van etniciteit op TcB kan niet nagegaan worden aangezien slechts 2 neonaten een donkere huidskleur hebben.

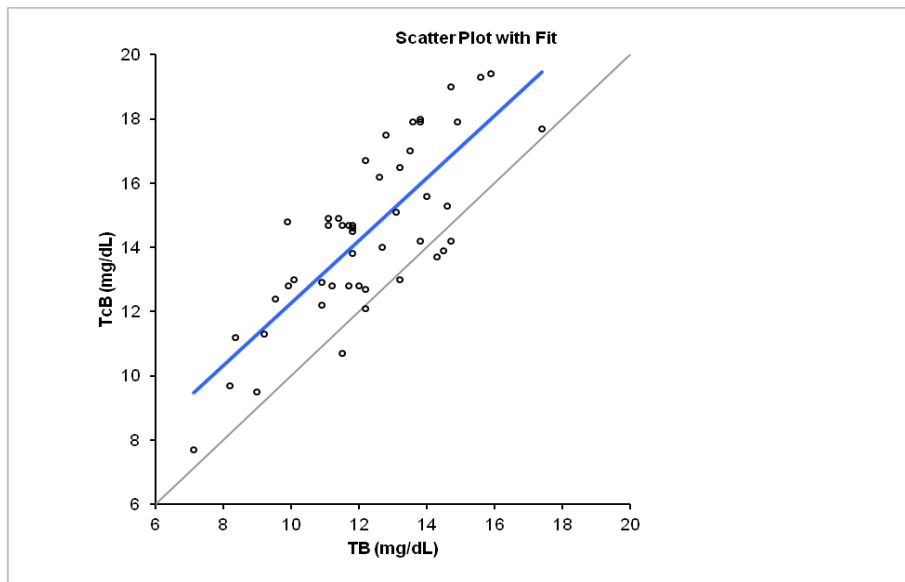
Tabel 4: Resultaten van multiple regressie analyse voor BiliChek® TcB met TcB (mg/dL) als afhankelijke variabele.

Predictor voor TcB	Richtingscoëfficiënt (95% CI)	p-waarde
Leeftijd (uur) (n=48)	-0,006 (-0,039-0,027)	0,71
Gewicht (gram) (n=48)	-0,0005 (-0,0017-0,00067)	0,37
Fotherapie op moment van staalafname?		
JA (n=19)	-0,36 (-1,89-1,17)	0,64
NEE (n=29)	0,00 (referentie)	

Borstvoeding op moment van staalafname? JA (n=43) NEE (n=5)	0,65 (-1,14-2,45) 0,00 (referentie)	0,46
Zwangerschapsduur ≥38 weken (n=31) 35-37 6/7 weken (n=17)	-0,98 (-2,25-0,30) 0,00 (referentie)	0,13
Plaats TcB meting Sternum (n=9) Hoofd (n=39)	0,46 (-0,80-1,73) 0,00 (referentie)	0,46
TB (mg/dL) (n=48)	0,95 (0,68-1,22)	<0,0001

b) Analytische performantie van BiliChek® TcB

De correlatie tussen BiliChek® TcB en TB wordt bepaald aan de hand van een Pearson correlatie coëfficiënt. De coëfficiënt is 0,79 met 95%CI[0,65-0,88]. Lineaire regressie tussen TcB en TB toont een niet significante constante bias van 2,56 mg/dL 95%CI[-0,23-5,34] en een niet significante proportionele bias van 0,97 95%CI[0,75-1,20] (grafiek 3). De correlatie tussen TcB en TB is minder goed bij hogere TB concentraties (tabel 5). Er is geen significant verschil tussen de correlatiecoëfficiënt van de totale groep en deze bij TB concentraties < 12 mg/dL. Deze bevindingen zijn conform aan de literatuur die stelt dat TcB minder goed correleert met TB concentraties ≥ 12 mg/dL. Conform de literatuur kunnen we stellen dat 12 mg/dL een analytische cut-off is waarboven TcB steeds bevestigd moet worden met TB.



	Bias	95% CI
Constante	2,56	-0,23 to 5,34
Proportionele	0,97	0,75 to 1,20

H₀: Constante bias = 0. H₁: Constante bias ≠ 0.

H₀: Proportionele bias = 1. H₁: Proportionele bias ≠ 1.

Grafiek 3: Lineaire regressie tussen TcB (mg/dL) en TB (mg/dL). $r = 0,79$ met 95%CI[0,65-0,88].

Tabel 5: Pearson correlatie coëfficiënt tussen TcB en TB in verschillende groepen.

	Pearson correlatie coëfficiënt	95%CI
Totale groep (n=48)	0,79	0,65 - 0,88
TB ≥ 12 mg/dL (n= 24)	0,49	0,10 - 0,75
TB ≥ 13 mg/dL (n=16)	0,43	-0,08 - 0,76
TB ≥ 14 mg/dL (n=9)	0,54	-0,19 - 0,89
TB < 12 mg/dL (n=24)	0,79	0,56 - 0,91

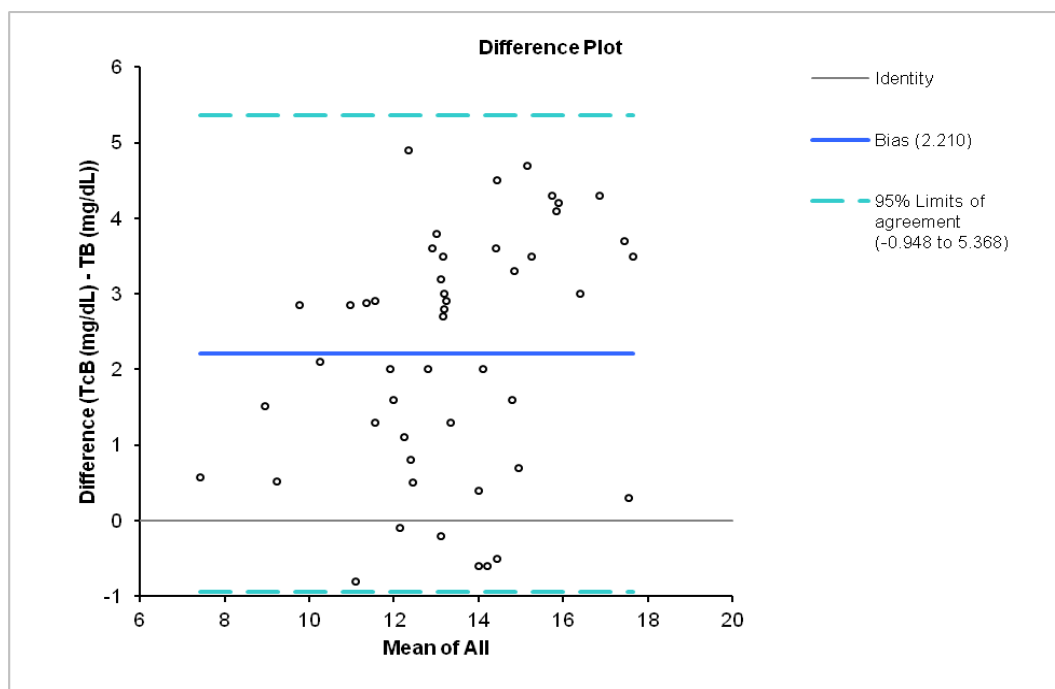
De Pearson correlatie coëfficiënt van 0,79 is te klein om een correcte methode vergelijking uit te voeren. Een statistisch verantwoorde vergelijking tussen TB en TcB wordt verkregen met een gepaarde t-test. Er blijkt een statistisch significant verschil te zijn tussen het gemiddelde van TB en TcB ($p < 0,0001$).

	n	Gemiddelde bilirubine	SE	SD
TB (mg/dL)	48	12,225	0,3074	2,130
TcB (mg/dL)	48	14,435	0,3785	2,622
Vershil (TcB (mg/dL) - TB (mg/dL))	48	2,210	0,2326	1,611

Gemiddeld verschil	2,210
95% CI	1,742 to 2,682
SE	0,2326

t statistic	9,50
DF	47
2-tailed p	<0.0001

De analytische accuraatheid wordt bepaald door de bias tussen TcB en TB. De gemiddelde bias (TcB-TB) berekend via de Bland-Altman plot is 2,21 mg/dL 95%CI[1,74-2,68] met lower 95% limit of agreement -0,95 mg/dL 95%CI[-1,75- -0,17] en upper 95% limit of agreement 5,37 mg/dL 95%CI[4,65-6,17]. TcB onderschat TB uitzonderlijk maximaal 1,75 mg/dL. Aangezien het verschil tussen het 75^{ste} en 95^{ste} percentiel op het Bhutani nomogram gelijk is aan 2 mg/dL en de AAP guideline stelt dat TcB waarden \geq 75^{ste} percentiel geconfirmeerd moeten worden met plasma TB zijn er geen vals negatieve resultaten te verwachten. In het nomogram merken we ook een verschil van 3 mg/dL tussen het 95^{ste} (hoog risico) en 40^{ste} (laag risico) percentiel gebied wanneer de neonat 24u oud is, het verschil neemt toe tot 5 mg/dL op een leeftijd van 72u en blijft vanaf dan constant (zie grafiek 1). Met een maximale onderschatting van 1,75 mg/dL van de plasma TB door TcB is het ook hier onwaarschijnlijk dat neonaten op basis van TcB verkeerd in de laag risico zone worden geplaatst terwijl ze eigenlijk in de hoog risicozone thuishoren. Andersom is het mogelijk dat vooral jonge neonaten verkeerdelijk in de hoog risico zone worden geplaatst terwijl ze eigenlijk in de laag risicozone thuishoren. Op basis van de Bland-Altman plot verwachten we eerder vals positieven met BiliChek[®] TcB. Deze bevindingen zijn conform de literatuur (zie supra). In onze resultaten zijn er 6 TcB metingen die de TB concentratie onderschatten, 5 hiervan waren bij een TB concentratie \geq 12 mg/dL.



Grafiek 4: Bland-Altman plot van TcB (mg/dL) – TB (mg/dL)

De precisie van BiliChek[®] TcB werd bepaald door bij drie neonaten de meting drie keer te herhalen. Voor elke meting wordt een nieuwe BiliCal tip geplaatst op het toestel. De metingen werden uitgevoerd op het voorhoofd van de neonat. De intradevice CV ligt tussen 0,60-11,5%. Dit is algemeen hoger dan de intradevice CV die wordt gesuggereerd in de literatuur. De precisie zou ook minder goed zijn bij neonaten met Afrikaanse etniciteit. Er moeten echter meer triplo metingen uitgevoerd worden in deze subpopulatie om dit te bevestigen. Westgard

stelt dat de analytische CV% voor totaal bilirubine <11,9% moet zijn. Hieraan voldoet de precisie van TcB. De vraag is natuurlijk of deze desirable CV% (<0,5 CV_{intra-individueel}) wel van toepassing is op TcB en TB bepalingen bij neonaten.

Tabel 6: Bepaling van intradevice precisie in drie neonaten.

TB (mg/dL)	Gemiddelde TcB (mg/dL)	CV (%)
12,7*	13,7*	11,5*
13,2	16,5	0,60
13,8	18,0	0,85

* Intradevice CV% werd bepaald bij Afrikaanse etniciteit.

c) *Klinische performantie van BiliChek[®] TcB en visuele beoordeling*

Aan de hand van plasma TB en grafiek 1 en 2 wordt bepaald of de geprikte neonaat significante hyperbilirubinemie heeft, fotertherapie nodig heeft en de bilirubine spiegels al dan niet moeten opgevolgd worden. Er wordt abstractie gemaakt van eventueel aanwezige risicofactoren voor ernstige hyperbilirubinemie (tabel 14). De resultaten uit deze studieperiode worden weergegeven in onderstaande tabel. Er kan berekend worden dat visuele beoordeling een sensitiviteit van 1,00 (*) (NPV: 1,00) heeft, met specificiteit 0,78 (PPV: 0,06) voor de detectie van significante hyperbilirubinemie.

Plasma TB ≥ 95 ^{ste} percentiel	Visuele beoordeling		
	Positief (=geprik)	Negatief (=niet geprik)	Totaal
JA	3	0 (*)	3
NEE	47	164	211
Totaal	50	164	214

(*) We veronderstellen hier dat alle gevallen van significante hyperbilirubinemie visueel positief werden beoordeeld en dat er anders geen bloed werd geprik (=geen vals negatieven).

Pearson's X ² statistic	9,98
DF	1
P	0,0016

TcB heeft 100% sensitiviteit indien de cut-off op het 95^{ste}, 75^{ste} of 50^{ste} percentiel van het Bhutani nomogram wordt ingesteld. Naarmate een lager Bhutani percentiel als cut-off wordt gekozen zal de specificiteit van TcB afnemen (tabel 7, bijlage 3). De sensitiviteit en specificiteit van TcB voor significante hyperbilirubinemie bij een percentiel gebaseerde cut-off ligt in de lijn met wat in de literatuur wordt beschreven.

Tabel 7: Klinische performantie van BiliChek[®] TcB in een populatie neonaten met een klinisch vermoeden van significante hyperbilirubinemie. AUC: area under curve; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value.

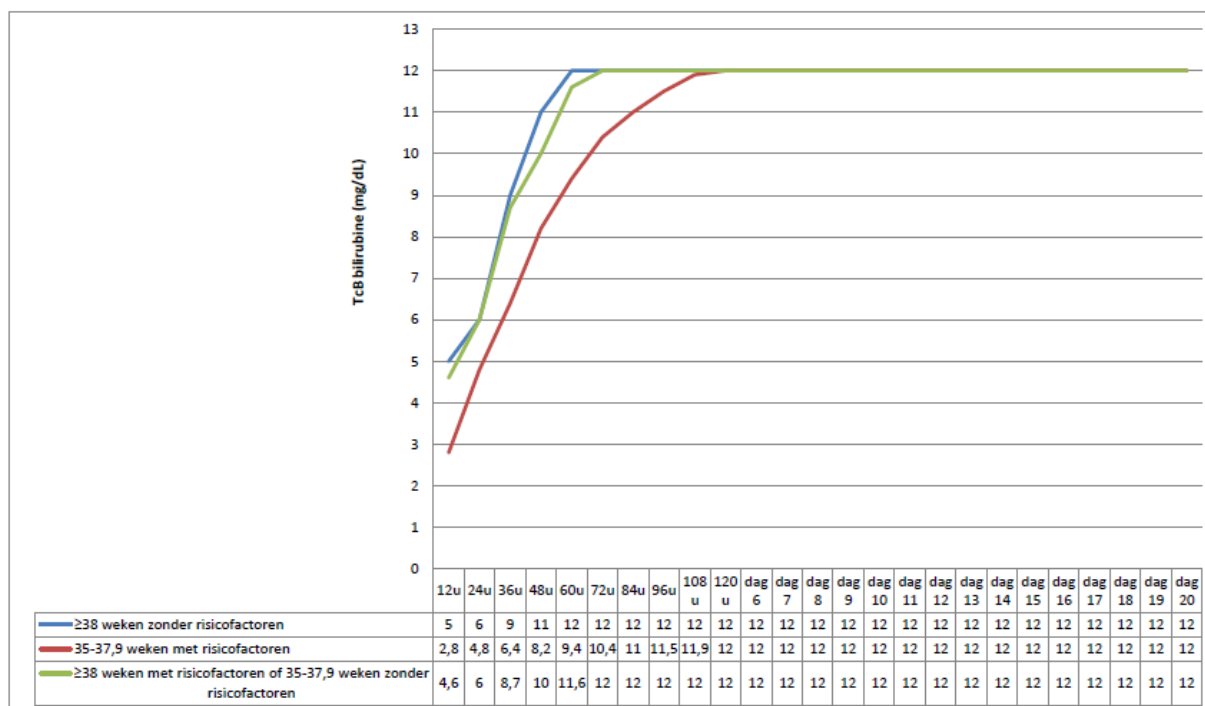
Doel Test	AUC (95% CI)	Cut-off (mg/dL)	Sensitiviteit (95% CI)	Specificiteit (95% CI)	NPV	PPV
Klinische performantie om neonaten aan te duiden die fotertherapie nodig hebben (3/50 neonaten) OF die significante hyperbilirubinemie hebben (3/50 neonaten)						
TcB	0,95 (0,85-1,00)					
Screening		17,7	1,00 (0,29-1,00)	0,85 (0,72-0,94)	1,00	0,30
Optimaal		17,7	1,00 (0,29-1,00)	0,85 (0,72-0,94)	1,00	0,30
Diagnostisch		20,0	0,67 (0,09-0,99)	1,00 (0,93-1,00)	0,98	1,00
Analytisch		12,0	1,00 (0,29-1,00)	0,13 (0,05-0,26)	1,00	0,07
Klinische performantie om neonaten aan te duiden waarbij bilirubine opgevolgd moet worden (11/50 neonaten)						
TcB	0,92 (0,84-1,00)					
Screening		14,2	1,00 (0,72-1,00)	0,54 (0,37-0,70)	1,00	0,40
Optimaal		15,3	0,91 (0,59-0,98)	0,82 (0,66-0,93)	0,97	0,59
Diagnostisch		19,0	0,45 (0,17-0,77)	1,00 (0,91-1,00)	0,87	1,00
Analytisch		12,0	1,00 (0,72-1,00)	0,15 (0,06-0,31)	1,00	0,25
Klinische performantie om neonaten aan te duiden met significante hyperbilirubinemie (3/50 neonaten)						
TcB	/					
(Uit tabellen bijlage 3)		≥ 95 ^{ste} percentiel	1,00 (0,29-1,00)	0,79 (0,64-0,89)	1,00	0,23
		≥ 75 ^{ste} percentiel	1,00 (0,29-1,00)	0,55 (0,40-0,70)	1,00	0,12
		≥ 50 ^{ste} percentiel	1,00 (0,29-1,00)	0,15 (0,06-0,28)	1,00	0,07

In de populatie neonaten met een klinisch vermoeden van significante hyperbilirubinemie kan de klinische performantie van TcB berekend worden met ROC-analyse. Op basis van het doel wordt een screening (100% sensitiviteit), optimale en diagnostische (100% specificiteit) cut-off gedefinieerd waarbij een sensitiviteit en specificiteit alsook positief predictieve waarde en negatief predictieve waarde berekend wordt. De optimale cut-off wordt uit de ROC-curve afgeleid. Elke klinische cut-off ligt hoger dan 12 mg/dL, en boven deze concentratie neemt de correlatie tussen TcB en TB sterk af. Tabel 7 laat zien dat bij een cut-off van 12,0 mg/dL er 100% sensitiviteit is bij elk van de drie klinische situaties. Omdat TcB de reële plasma TB concentratie overschat met maximaal 5,4 mg/dL kan TcB niet zonder visuele beoordeling gebruikt worden. Indien enkel TcB wordt gebruikt als screening kunnen ze geprikt worden voor een confirmatoire plasma TB bepaling ook al vertonen ze slechts icterus over Kramer's zone 2. Om een daling van het aantal invasieve staalafnames bij neonaten te realiseren moet TcB gecombineerd worden met visuele beoordeling.

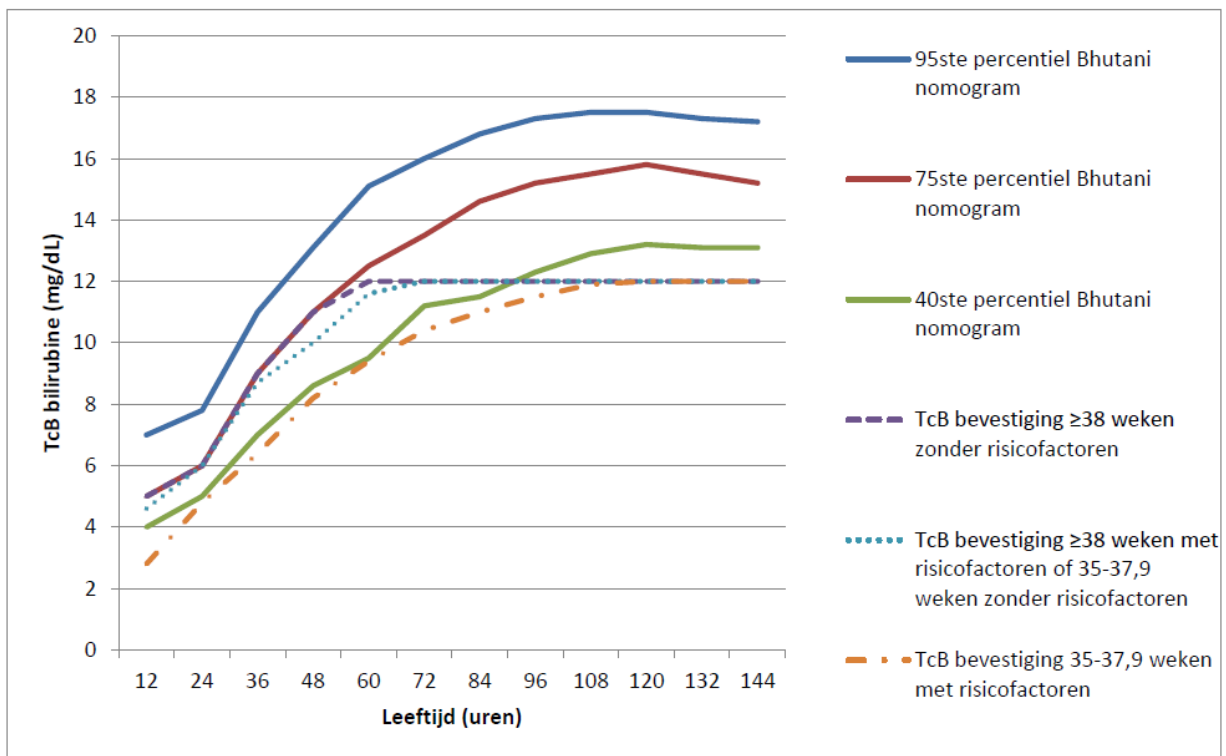
Om te vermijden dat een hoge plasma of serum TB waarde wordt gemist door vals lage TcB metingen zijn er verschillende regels in omloop die bepalen wanneer een TcB waarde bevestigd moet worden met plasma of serum TB:

- Indien TcB ≥ 12 mg/dL, vanwege verminderde correlatie met TB boven deze waarde ³⁵
- Indien de TcB waarde boven het 75^{ste} percentiel ligt van het Bhutani nomogram ¹²
- Indien de TcB waarde boven het 95^{ste} percentiel ligt van een TcB nomogram ¹², deze maatregel wordt buiten beschouwing gelaten aangezien er geen universele TcB nomogrammen voorhanden zijn.
- Indien TcB \geq Fototherapie drempel – 3 mg/dL ¹²
- Indien een therapeutische interventie (fototherapie, wisseltransfusie) wordt overwogen ¹²

Op basis van tabel 7 verwachten we dat de confirmatieregels een sensitiviteit hebben van 100%. Om in de praktijk bruikbaar te zijn moeten deze regels worden omgezet in een tabel of grafiek met leeftijdsspecifieke TcB grenzen waarboven TcB bevestigd moet worden met TB. Deze tabel of grafiek moet opgesteld worden voor de drie risicogroepen, gedefinieerd door de AAP: ≥ 38 weken zonder risicofactoren; ≥ 38 weken zwangerschapsduur met risicofactoren of 35-37 6/7 weken zwangerschapsduur zonder risicofactoren; 35-37 6/7 weken zwangerschapsduur met risicofactoren. De strengste cut-off wordt telkens geselecteerd uit de verschillende confirmatie regels weergegeven in bijlage I. De resulterende waarden worden gepresenteerd in grafiek 5.



Grafiek 5: Leeftijdsspecifieke TcB grens voor TB confirmatie bij neonaten met zwangerschapsduur ≥ 35 weken.



Grafiek 6: Combinatie van het Bhutani nomogram en de leeftijdsspecifieke TcB grens voor TB confirmatie bij neonaten met zwangerschapsduur ≥ 35 weken.

Indien de gemeten TcB waarde hoger of gelijk is aan de leeftijdsspecifieke grens in grafiek 5 moet de TcB waarde bevestigd worden met een serum of plasma TB bepaling. In grafiek 6 is te zien dat de TcB confirmatiegrens voor neonaten met zwangerschapsduur ≥ 38 weken met of zonder risicofactoren en neonaten met zwangerschapsduur tussen 35-37,9 weken zonder risicofactoren samenvalt met het 75^{ste} percentiel van het Bhutani nomogram. Voor de neonaten met zwangerschapsduur tussen 35-37,9 weken met risicofactoren valt de TcB confirmatiegrens samen met het 40^{ste} percentiel. Een TcB waarde boven 12 mg/dL moet steeds geconfirmeerd worden en besluitvorming gebeurt dan op basis van de TB waarde. Indien TcB lager is dan de leeftijdsspecifieke grens in grafiek 5 kan de beoordeling van de neonat gebeuren op basis van de TcB waarde en moet de neonat niet geprikt worden.

Uit onderstaande tabel kan berekend worden dat de combinatie van visuele beoordeling en TcB een sensitiviteit van 1,00 (*) (NPV: 1,00) heeft, met specificiteit 0,81 (PPV: 0,07) voor de detectie van significante hyperbilirubinemie. Er kunnen in de studiepopulatie 6 (12%) invasieve staalafnames vermeden worden indien visuele beoordeling wordt gecombineerd met TcB. De 3 neonaten die effectief een significante hyperbilirubinemie hebben worden ook door TcB opgepikt, hier was de visuele beoordeling uiteraard positief. De efficiëntie van visuele beoordeling samen met TcB is 0,81.

Plasma TB $\geq 95^{\text{ste}}$ percentiel	Visuele beoordeling + TcB		Totaal
	Positief (=geprikt)	Negatief (= niet geprikt)	
JA	3	0 (*)	3
NEE	41	170	211
Totaal	44	170	214

(*) We veronderstellen hier dat alle gevallen van significante hyperbilirubinemie visueel positief werden beoordeeld en dat er anders geen bloed werd geprikt (=geen vals negatieven).

Pearson's X^2 statistic	11,76
DF	1
P	0,0006

Te onthouden:

BiliChek® TcB correleert behoorlijk met TB ($r=0,79$ met $95\%CI[0,65-0,88]$). Leeftijd, geboortegewicht, foterapie op tijdstip van meting, borstvoeding op tijdstip van meting, zwangerschapsduur en plaats van meting zijn niet significante predictoren voor TcB. TcB correleert significant slechter met TB indien $TB \geq 12$ mg/dL. Daarom wordt 12 mg/dL beschouwd als analytische TcB cut-off waarboven een confirmationele plasma TB bepaling steeds moet worden uitgevoerd. De gemiddelde bias (TcB-TB) is 2,21 mg/dL $95\%CI[1,74-2,68]$, deze bias is klinisch aanvaardbaar en maakt vals negatieve resultaten onwaarschijnlijk. De intradevice CV ligt tussen 0,60-11,5% en zou minder goed zijn bij neonaten met Afrikaanse etniciteit.

De klinische cut-off waarden zijn niet bruikbaar aangezien ze hoger liggen dan de analytische cut-off van 12 mg/dL. Bij deze analytische TcB cut-off test geen enkel neonaat vals negatief, indien er gelijktijdig een klinisch vermoeden is van significante hyperbilirubinemie. TcB kan al de neonaten met plasma $TB \geq 95^{ste}$ percentiel correct aanduiden, indien de TcB cut-off wordt gedefinieerd als 75^{ste} percentiel op het Bhutani nomogram. Omdat TcB de reële plasma TB concentratie overschat met maximaal 5,4 mg/dL kan TcB niet zonder visuele beoordeling gebruikt worden. Indien enkel TcB wordt gebruikt als screening kunnen ze geprikt worden voor een confirmationele plasma TB bepaling ook al vertonen ze slechts icterus over Kramer's zone 2. Om een daling van het aantal invasieve staalafnames bij neonaten te realiseren moet TcB gecombineerd worden met visuele beoordeling.

De combinatie van visuele beoordeling en TcB is iets specifiek (0,81) dan visuele beoordeling (0,79), indien rekening gehouden wordt met de leeftijdsspecifieke TcB grenzen voor TB confirmatie. Deze confirmatiegrenzen hebben een sensitiviteit van 100% voor significante hyperbilirubinemie.

Wat is de waarde van navelstrengbloed voor de diagnose van hyperbilirubinemie bij neonaten?

I. Literatuurstudie: Waarde van navelstrengbloed bepalingen bij neonaten

Verschillende studies evalueren de predictieve waarde van navelstrengbloed bilirubine voor hyperbilirubinemie bij neonaten. In geen enkel artikel wordt de keuze van de cut-off toegelicht (tabel 8). Enkel bij Zeitoun et al. wordt een screening ($\geq 1,85$ mg/dL), optimale ($\geq 1,95$ mg/dL) en diagnostische ($\geq 2,15$ mg/dL) cut-off gesuggereerd⁴³. De sensitiviteit en specificiteit verschillen sterk tussen studies die ongeveer dezelfde cut-off hanteren en alleen in de studie van Zeitoun worden 95% betrouwbaarheidsintervallen bij de sensitiviteit en specificiteit opgegeven⁴³. De studie van Bernaldo doet een uitspraak over de nood aan foterapie, uitgedrukt als een probabiliteit, deze studie geeft geen performantiedata⁴⁴. De criteria voor significante hyperbilirubinemie zijn verschillend in de studies en geen enkel artikel gebruikt het Bhutani nomogram om significante hyperbilirubinemie te definiëren. Het artikel van Zeitoun controleert de correlatie tussen navelstrengbloed bilirubine en serum TB bij neonaten ($r=0,78$) maar specificeert niet op welke dag TB wordt bepaald⁴³. Satrya correleert navelstrengbloed bilirubine concentraties met de TB concentratie op levensdag 5 en vindt $r=0,71$ ⁴⁵. Alle studies behalve die van Rostami en Carbonell besluiten dat bilirubine bepaald op navelstrengbloed een nuttige predictor kan zijn voor significante hyperbilirubinemie bij neonaten. De AAP en USPSTF vermelden navelstrengbloed bilirubine niet als screeningsmethode voor hyperbilirubinemie bij neonaten en de NICE guideline raadt af om via navelstrengbloed te screenen voor hyperbilirubinemie²⁵. In een studie van Sgro wordt aangeraden om te screenen voor belangrijke hyperbilirubinemie d.m.v. DAT en ABO-bepaling op het navelstrengbloed⁷. De studies van Meberg⁴⁶, Herschel⁴⁷ en Dinesh⁴⁸ tonen echter een lage sensitiviteit van DAT voor significante hyperbilirubinemie.

Tabel 8: Performantie navelstrengbloed bilirubine en DAT voor de detectie van significante hyperbilirubinemie bij neonaten.

Studie	Bilirubine Cut-off (mg/dL)	Ontwikkeling significante hyperbilirubinemie		PPV foterapie
		Sensitiviteit (NPV)	Specificiteit (PPV)	
Satrya 2009 ⁴⁵	$\geq 2,54$	0,90	0,85	/
Bernaldo 2009 ⁴⁴	$\geq 2,00$	/	/	$\geq 0,50$
	$\geq 3,00$	/	/	$\geq 0,86$
	$\geq 3,50$	/	/	$\geq 0,93$
Sun 2007 ⁴⁹	$\geq 2,00$	0,68 (0,46)	/	/
Rostami 2005 ⁵⁰	$\geq 4,00$	0,08 (0,89)	0,98 (0,32)	/
Ahmadshah 2013 ⁵¹	$\geq 2,00$	0,69 (0,64)	0,61 (0,66)	/
Zeitoun 2012 ⁴³	$\geq 1,85$	0,86 (0,82)	0,82 (1,00)	/
	$\geq 1,95$	0,50 (0,88)	0,88 (0,86)	/
	$\geq 2,15$	0,50 (0,97)	0,97 (0,97)	/
Carbonell 2001 ⁵²	$\geq 2,20$	0,22 (0,97)*	0,95 (0,12)*	/
Knüpfer 2005 ⁵³	$\geq 1,75$	0,97 (1,00)	0,44 (0,05)	0,05-0,17†

Studie	DAT	Ontwikkeling significante hyperbilirubinemie		PPV fototherapie
		Sensitiviteit (NPV)	Specificiteit (PPV)	
Meberg 1998 ⁴⁶	Pos/Neg	0,64 (0,96)	0,65 (0,12)	/
Herschel 2002 ⁴⁷		0,15 (0,89)	0,98 (0,53)	/
Dinesh 2005 ⁴⁸		0,15 (0,92)	0,95 (0,23)	0,23

PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value. *Cut-off van Carbonell voor significante hyperbilirubinemie is >17mg/dL. †: afhankelijk van geboortegewicht.

Te onthouden:

De beschikbare literatuur over de waarde van navelstrengbloed bilirubine, DAT en ABO bepalingen is beperkt en verschilt sterk qua criteria voor fototherapie en significante hyperbilirubinemie. Er kan geen sluitend antwoord gegeven worden betreffende de waarde van navelstrengbloed bilirubine, DAT en ABO bepaling voor de screening of predictie van hyperbilirubinemie bij neonaten. Geen enkele guideline raadt aan om DAT, ABO-bepaling of navelstrengbilirubine te gebruiken als screening voor hyperbilirubinemie.

2. Retrospectieve analyse van de waarde van navelstrengbloed bepalingen

a) Referentiewaarden van navelstrengbloed bilirubine en correlatie met plasma TB

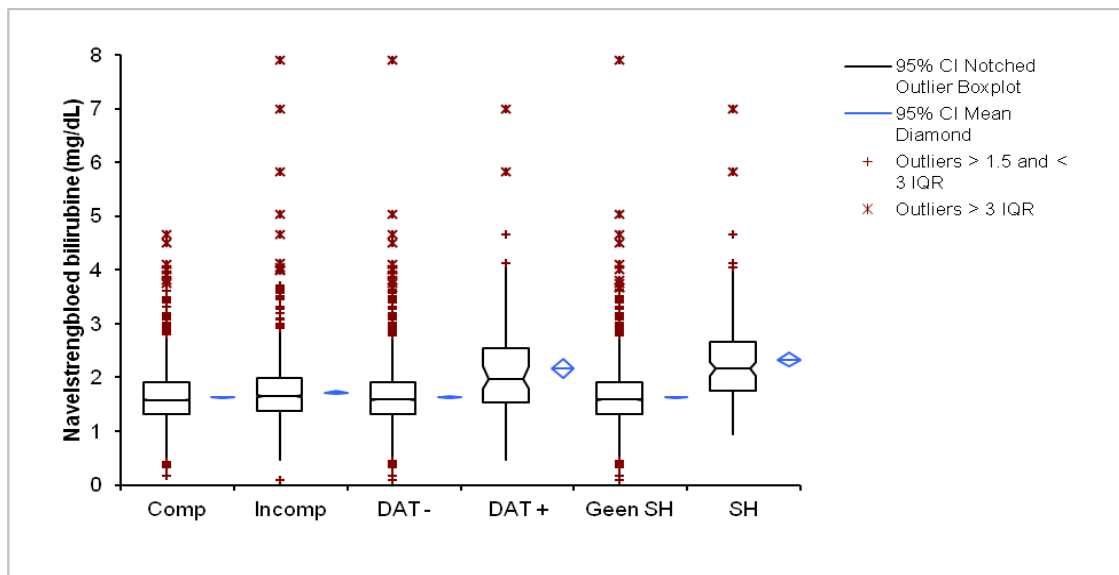
In de periode 25/05/2005 - 31/12/2014 waren er 6227 unieke bepalingen van bilirubine op navelstrengbloed waarbij de bloedgroep (ABO en rhesus(D)) van neonaat en moeder, de DAT (excl. DAT positief wegens Rhogam[®]) van de neonaat en irreguliere antistoffen van de moeder gekend zijn en waarbij 2109 neonaten werden geprikt voor bilirubine gedurende de eerste 6 levensdagen. De gemiddelde bilirubineconcentraties in het navelstrengbloed zijn significant hoger bij neonaten die niet ABO compatibel of ABO,Rh identiek zijn met de moeder of waarbij de moeder irreguliere antistoffen heeft. Bij een positieve DAT op navelstrengbloed is het gemiddelde navelstrengbloed bilirubine ook significant hoger. Indien in eerste zes levensdagen icterus of een klinisch vermoeden van significante hyperbilirubinemie aanwezig was, is de gemiddelde bilirubine concentratie significant hoger. Bij de aanwezigheid van significante hyperbilirubinemie in de eerste 6 levensdagen is de gemiddelde bilirubine concentratie ook significant hoger.

Tabel 9: Gemiddelde concentratie navelstreng bilirubine in verschillende klinische groepen.

Groep	Gemiddelde navelstrengbilirubine (mg/dL) (95%CI)	p-waarde
Algemeen (n=6227)	1,64 (1,63-1,65)	/
ABO Rh(D) identiek (n=3186)	1,62 (1,60-1,63)	<0,0001
ABO Rh(D) niet identiek (n=3041)	1,67 (1,65-1,69)	
ABO compatibel (n=5030)	1,62 (1,61-1,64)	<0,0001
ABO incompatibel (n=1197)	1,72 (1,69-1,76)	
DAT negatief (n=6117)	1,63 (1,62-1,65)	<0,0001
DAT positief (n=110)	2,17 (1,98-2,35)	
Irreguliere moederantistof negatief (n=6149)	1,64 (1,63-1,65)	0,02
Irreguliere moederantistof positief (n=78)	1,78 (1,66-1,89)	
Geen klinisch vermoeden significante hyperbilirubinemie (n=4118)	1,53 (1,52-1,54)	<0,0001
Klinisch vermoeden significante hyperbilirubinemie (n=2109)	1,86 (1,84-1,88)	
Geen significante hyperbilirubinemie (n=6073)	1,62 (1,61-1,64)	<0,0001
Significante hyperbilirubinemie (n=154)	2,33 (2,20-2,46)	

DAT: directe antiglobuline test; Rh: rhesus.

Om een referentie waarde voor navelstrengbloed bilirubine gebaseerd op de populatie te berekenen wordt het 97,5% percentiel berekend op de hele populatie (n=6227) en dit geeft 2,71 mg/dL met 90%CI[2,68-2,76]. Aangezien navelstrengbloed bilirubine significant hoger is in bepaalde groepen van de totale populatie (tabel 9) worden referentie individuen gedefinieerd waarbij een health-associated referentiewaarde wordt bepaald. Bij deze neonaten is de ABO en Rh(D) identiek aan de moeder, de DAT op navelstrengbloed is negatief, de moeder heeft geen irreguliere antistoffen en er was geen klinisch vermoeden voor significante hyperbilirubinemie in de eerste 6 levensdagen (n=2124). Het 97,5% percentiel is dan 2,40 mg/dL. De data in deze groep zijn pas normaal verdeeld indien 31 outliers (>1,5 IQR) niet meegenomen worden (n=2093; Anderson-darling $A^2=0,72$; $p=0,06$). De upper 97,5% referentie limiet wordt dan 2,30 mg/dL met 90%CI[2,26-2,33]. 89% van de neonaten in de referentie populatie heeft een TB > 1mg/dL (cut-off voor fysiologische hyperbilirubinemie) op navelstrengbloed, dit is meer dan in de literatuur wordt gesuggereerd (60-80% fysiologische hyperbilirubinemie). In de literatuur wordt er nooit een populatie gebaseerde referentiewaarde vooropgesteld voor navelstrengbloed bilirubine.



Grafiek 7: Proportie en spreiding navelstrengbloed bilirubine in verschillende groepen. SH: significante hyperbilirubinemie.

Ondanks dat navelstrengbilirubine een significante predictor is van het gemeten bilirubine in plasma op dag 3 blijft de correlatie beperkt (Pearson $r=0,33$ met $95\%CI[0,28-0,38]$). De correlatie is onafhankelijk van DAT, irreguliere antistoffen bij de moeder en ABO bloedgroep van neonat en moeder. Navelstrengbloed bilirubine kan niet gebruikt worden om betrouwbaar plasma bilirubine waarden op dag 3 te voorspellen.

Tabel 10: Resultaten van multiple regressie analyse met TB (mg/dL) op dag 3 als afhankelijke variabele.

Predictor voor TB op dag 3	Richtingscoëfficiënt (95% CI)	p-waarde
Navelstrengbloed bilirubine	1,79 (1,49-2,08)	<0,0001
DAT		
Positief (n=110)	-0,42 (-1,33-0,49)	0,37
Negatief (n=6117)	0,00 (referentie)	
Irreguliere antistoffen bij moeder		
Positief (n=78)	0,25 (-0,81-1,31)	0,64
Negatief (n=6149)	0,00 (referentie)	
ABO		
Compatibel (n=5030)	-0,04 (-0,43-0,35)	0,84
Incompatibel (n=1197)	0,00 (referentie)	

b) Klinische performantie van navelstrengbloed bilirubine, DAT, ABO-bepalingen en irreguliere antistoffen

Tabel 11: Klinische performantie van navelstrengbloed bilirubine bepalingen.

Doel Test	AUC (95% CI)	Cut-off (mg/dL)	Sensitiviteit (95% CI)	Specifiteit (95% CI)	NPV	PPV
Klinische performantie om neonaten aan te duiden die foterapie nodig hebben in de loop van de eerste 6 levensdagen						
Neonaten met zwangerschapsduur ≥ 38 weken zonder risicofactoren (56/6227)						
Navelstrengbloed bilirubine	0,83 (0,77-0,88)					
Screening		1,29	1,00 (0,94-1,00)	0,22 (0,21-0,23)	1,000	0,01
Optimaal		1,96	0,73 (0,60-0,84)	0,78 (0,77-0,79)	0,997	0,03
Diagnostisch		3,31	0,20 (0,10-0,32)	1,00 (0,99-1,00)	0,993	0,29
95% sensitiviteit		1,36	0,95 (0,85-0,99)	0,28 (0,27-0,29)	0,998	0,01
95% specificiteit		2,47	0,46 (0,33-0,60)	0,95 (0,94-0,96)	0,995	0,08
Population-based		2,71	0,36 (0,23-0,50)	0,98 (0,97-0,98)	0,994	0,13
Health-based		2,30	0,52 (0,38-0,65)	0,92 (0,91-0,92)	0,995	0,05
Neonaten met zwangerschapsduur 35-37 6/7 weken met risicofactoren (513/6227)						
Navelstrengbloed bilirubine	0,77 (0,74-0,79)					
Screening		0,53	1,00 (0,99-1,00)	0,01 (0,01-0,02)	1,000	0,08
Optimaal		1,75	0,72 (0,67-0,75)	0,66 (0,65-0,68)	0,963	0,16
Diagnostisch		3,14	0,06 (0,04-0,08)	1,00 (0,99-1,00)	0,922	0,57
95% sensitiviteit		1,31	0,95 (0,93-0,97)	0,25 (0,24-0,26)	0,984	0,10
95% specificiteit		2,37	0,29 (0,25-0,33)	0,95 (0,94-0,95)	0,938	0,34
Population-based		2,71	0,15 (0,12-0,19)	0,99 (0,98-0,99)	0,929	0,50
Health-based		2,30	0,33 (0,28-0,37)	0,93 (0,93-0,94)	0,939	0,30

Klinische performantie om neonaten aan te duiden die significante hyperbilirubinemie ontwikkelen in de loop van de eerste 6 levensdagen (154/6227 neonaten)						
Navelstrengbloed bilirubine	0,80 (0,77-0,84)					
Screening		0,94	1,00 (0,98-1,00)	0,05 (0,04-0,06)	1,000	0,03
Optimaal		1,90	0,70 (0,62-0,77)	0,75 (0,74-0,76)	0,990	0,07
Diagnostisch		3,20	0,11 (0,07-0,17)	1,00 (0,99-1,00)	0,978	0,39
95% sensitiviteit		1,38	0,95 (0,91-0,98)	0,30 (0,29-0,31)	0,996	0,03
95% specificiteit		2,45	0,33 (0,25-0,40)	0,95 (0,94-0,96)	0,982	0,14
Population-based		2,71	0,23 (0,17-0,31)	0,98 (0,97-0,98)	0,980	0,23
Health-based		2,30	0,42 (0,34-0,50)	0,92 (0,91-0,93)	0,984	0,12
Klinische performantie om neonaten aan te duiden waarbij bilirubine bepaald zal worden in de loop van de eerste 6 levensdagen (2109/6227)						
Navelstrengbloed bilirubine	0,70 (0,68-0,71)					
Screening		0,54	1,00 (0,99-1,00)	0,01 (0,01-0,02)	0,84	0,34
Optimaal		1,67	0,63 (0,60-0,65)	0,66 (0,64-0,67)	0,77	0,48
Diagnostisch		3,01	0,02 (0,02-0,03)	1,00 (0,99-1,00)	0,66	0,73
95% sensitiviteit		1,20	0,95 (0,94-0,96)	0,21 (0,20-0,23)	0,90	0,38
95% specificiteit		2,29	0,17 (0,15-0,18)	0,95 (0,94-0,96)	0,69	0,63
Population-based		2,71	0,05 (0,04-0,06)	0,99 (0,98-0,99)	0,67	0,72
Health-based		2,30	0,16 (0,15-0,18)	0,95 (0,94-0,96)	0,69	0,64

AUC: area under curve; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value.

In de literatuur worden enkel referentiewaarden gesuggereerd op basis van sensitiviteit en specificiteit voor een bepaalde pathologische situatie. Aan de hand van postnatale leeftijd (in dagen) en plasma bilirubine concentratie wordt bepaald of een neonat significante hyperbilirubinemie ontwikkelde gedurende de eerste 6 levensdagen. Volgens de richtlijnen van de AAP wordt hiervoor het Bhutani nomogram gebruikt (grafiek 1). Om in te schatten hoe goed de bilirubineconcentratie in navelstrengbloed de neonaten kan aanduiden die fototherapie nodig hebben worden de 6227 behandeld als neonaten met zwangerschapsduur ≥ 38 weken, zonder risicofactoren of als neonaten met zwangerschapsduur 35-37 6/7 weken met risicofactoren. Het starten van fototherapie wordt bepaald aan de hand van de AAP guidelines (grafiek 2).

Afhankelijk van het doel wordt een screening (100% sensitiviteit), optimale (beste combinatie sensitiviteit en specificiteit) of diagnostische (100% specificiteit) cut-off gedefinieerd. De performantie van de population-based en health-associated referentiewaarde wordt eveneens nagegaan. De performantie van navelstrengbilirubine is behoorlijk goed in de drie diagnostische settings. Bij de optimale cut-off om significante hyperbilirubinemie te voorspellen bedraagt de efficiëntie van navelstrengbloed bilirubine 0,75. De AUC voor het voorspellen van fototherapie of significante hyperbilirubinemie in de eerste 6 levensdagen is statistisch niet verschillend. De AUC is wel significant lager om de neonaten aan te duiden waarbij bloed afgenomen moet worden om bilirubine te bepalen, vanwege icterus of een andere klinisch vermoeden voor significante hyperbilirubinemie.

In praktijk weten klinici vooraf niet of de neonat voor hen significante hyperbilirubinemie zal ontwikkelen. Zij willen weten, indien de navelstrengbloed bilirubine concentratie $\geq 3,20$ mg/dL is, hoe groot de kans is dat de neonat significante hyperbilirubinemie zal ontwikkelen in de eerste 6 levensdagen (= post-test probability). De prevalentie van significante hyperbilirubinemie is 0,024 (=154/6227). Bij deze cut-off is de LR+ gelijk aan 24,83. De pretest odds voor significante hyperbilirubinemie in de eerste 6 levensdagen is 0,0253 (= prevalentie / (1 - prevalentie)). De posttest odds voor significante hyperbilirubinemie in de eerste 6 levensdagen is 0,628 (= pretest odds x LR+). De posttest probabilliteit dat een neonat significante hyperbilirubinemie ontwikkelt in de eerste 6 levensdagen indien zijn navelstrengbloed bilirubine $\geq 3,20$ mg/dL is 38% (= posttest odds / (1+ posttest odds)). De hoge specificiteit van deze cut-off gaat gepaard met een lage sensitiviteit voor significante hyperbilirubinemie en slechts 17 van de 154 neonaten met significante hyperbilirubinemie worden opgepikt. Uit de chi-kwadraat test concluderen we dat de prevalentie van significante hyperbilirubinemie significant hoger is indien navelstrengbloed bilirubine $\geq 3,20$ mg/dL.

Plasma TB $\geq 95^{\text{ste}}$ percentiel	Navelstrengbloed bilirubine (mg/dL)		Totaal
	$\geq 3,20$	$< 3,20$	
JA	17	137	154
NEE	27	6046	6073
Totaal	44	6183	6227

Pearson's X ² statistic	240,27
DF	1
P	<0,0001

De navelstrengbloed bilirubine concentratie blijkt significant hoger indien de DAT positief is of wanneer er ABO incompatibiliteit is (tabel 9). Om uit te zoeken of in deze groepen er significant meer hyperbilirubinemie voorkomt wordt een chi-kwadraat test uitgevoerd.

Plasma TB \geq 95 ^{ste} percentiel	ABO		Totaal
	Incompatibel	Compatibel	
JA	44	110	154
NEE	1153	4920	6073
Totaal	1197	5030	6227

Pearson's X ² statistic	8,89
DF	1
P	0,0029

Er zijn 110 neonaten in de ABO compatibele en 44 in de ABO niet-compatibele groep die significante hyperbilirubinemie ontwikkelen in de eerste 6 levensdagen. De prevalentie van significante hyperbilirubinemie is significant hoger in de ABO niet-compatibele groep ($p=0,0029$) namelijk 3,67% t.o.v. 2,10% in de ABO compatibele groep. De sensitiviteit van ABO incompatibiliteit voor significante hyperbilirubinemie gedurende de eerste 6 levensdagen is 28% met een specificiteit van 81%. De probabilliteit van significante hyperbilirubinemie is 3,6% (LR+: 1,47) bij ABO incompatibiliteit en 2,1% (LR-: 0,89) bij ABO compatibiliteit. Dit verschil in probabilliteit is significant.

Plasma TB \geq 95 ^{ste} percentiel	DAT		Totaal
	Positief	Negatief	
JA	16	138	154
NEE	94	5979	6073
Totaal	110	6117	6227

Pearson's X ² statistic	67,66
DF	1
P	<0,0001

Er zijn 16 neonaten in de DAT positieve en 138 in de DAT negatieve groep die significante hyperbilirubinemie ontwikkelen in de eerste 6 levensdagen. De prevalentie van significante hyperbilirubinemie is significant hoger indien de DAT positief is op navelstrengbloed ($p<0,0001$) namelijk 14,5% t.o.v. 2% in de DAT negatieve groep. De sensitiviteit van een DAT voor significante hyperbilirubinemie gedurende de eerste 6 levensdagen is 10% met een specificiteit van 98%. De probabilliteit van significante hyperbilirubinemie is 11% (LR+: 5,0) bij een positieve DAT en 2% (LR-: 0,91) bij een negatieve DAT. Dit verschil in probabilliteit is significant. 96 van de 1197 (8,0%) neonaten met ABO incompatibiliteit hadden een positieve DAT. 14 neonaten hadden een positieve DAT zonder ABO incompatibiliteit, hierbij waren de irreguliere antistoffen bij de moeder positief.

Plasma TB \geq 95 ^{ste} percentiel	Irreguliere As bij moeder		Totaal
	Ja	Nee	
JA	3	151	154
NEE	75	5998	6073
Totaal	78	6149	6227

Pearson's X ² statistic	0,62
DF	1
p	0,4320

Er zijn 3 neonaten, waarvan de moeder irreguliere antistoffen heeft en 151 waarvan de moeder geen irreguliere antistoffen heeft, die significante hyperbilirubinemie ontwikkelen in de eerste 6 levensdagen. Er is geen significant verschil in prevalentie van hyperbilirubinemie tussen deze twee groepen ($p = 0,4320$). De sensitiviteit van irreguliere antistoffen voor significante hyperbilirubinemie gedurende de eerste 6 levensdagen is 2% met een specificiteit van 99%. De probabiliteit van significante hyperbilirubinemie is 5% (LR+: 2,0) bij de aanwezigheid van irreguliere antistoffen en 2% (LR-: 0,99) bij de afwezigheid van irreguliere antistoffen bij de moeder. Dit verschil in probabiliteit is niet significant.

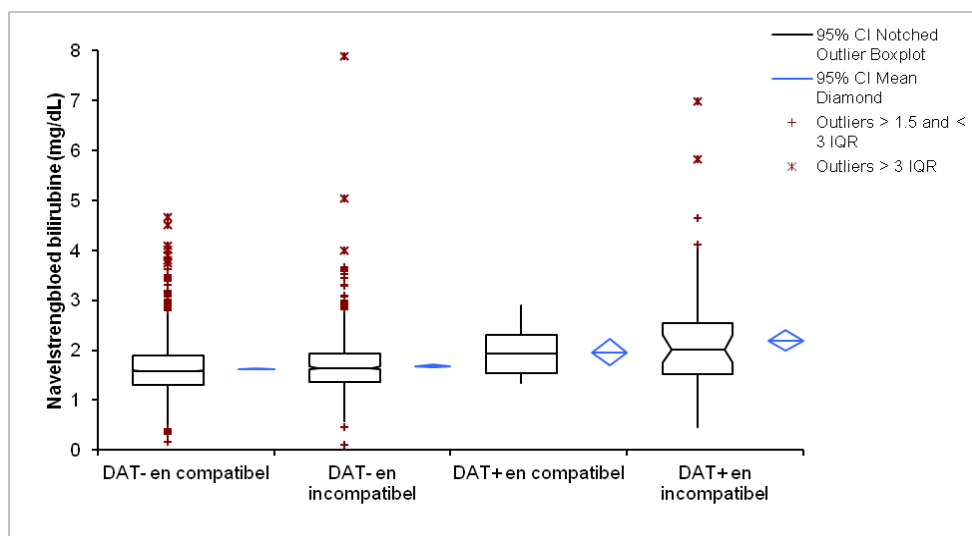
Om te screenen voor significante hyperbilirubinemie gebruiken we best geen DAT, irreguliere antistoffen of ABO-bepaling wegens de lage sensitiviteit. De cut-off van navelstrengbloed bilirubine kan wel op 95% sensitiviteit gezet worden. De cut-off met 95% sensitiviteit is 1,38 mg/dL. De hoge sensitiviteit gaat gepaard met lage specificiteit (30%). Er worden slechts 7 neonaten als vals negatief beschouwd bij deze cut-off.

Plasma TB \geq 95 ^{ste} percentiel	Navelstrengbloed bilirubine		Totaal
	$\geq 1,38$	$< 1,38$	
JA	147	7	154
NEE	4253	1820	6073
Totaal	4400	1827	6227

Pearson's X ² statistic	46,82
DF	1
p	$< 0,0001$

De probabiliteit dat een neonaat significante hyperbilirubinemie ontwikkelt met een navelstrengbloed bilirubine concentratie $\geq 1,38$ mg/dL is 3,4%. Aangezien de prevalentie van significante hyperbilirubinemie zeer laag is in de gehele studiestudiepopulatie zal de diagnostische kracht van navelstrengbloed bilirubine als alleenstaande test laag blijven.

De probabiliteit zal toenemen wanneer additioneel het resultaat van de DAT en ABO bepaling mee in rekening wordt gebracht. De gehele populatie ($n=6227$) wordt ingedeeld in vier groepen: navelstrengbloed bilirubine bepaling zonder DAT of ABO-bepaling ($n=6227$); navelstrengbloed bilirubine bepaling met DAT positief en ABO incompatibel ($n=96$); navelstrengbloed bilirubine met DAT negatief en ABO incompatibel ($n=1115$); navelstrengbloed met DAT negatief en ABO compatibel ($n=5016$). In de groep van DAT positieve, ABO compatibele neonaten ($n=14$) was er geen significante hyperbilirubinemie. In elke groep wordt de prevalentie van significante hyperbilirubinemie bepaald en vermenigvuldigd met de LR+ bij elke navelstrengbloed bilirubine cut-off. Op die manier verkrijgen we uiteindelijk de post-test probabiliteit voor significante hyperbilirubinemie in elke groep.



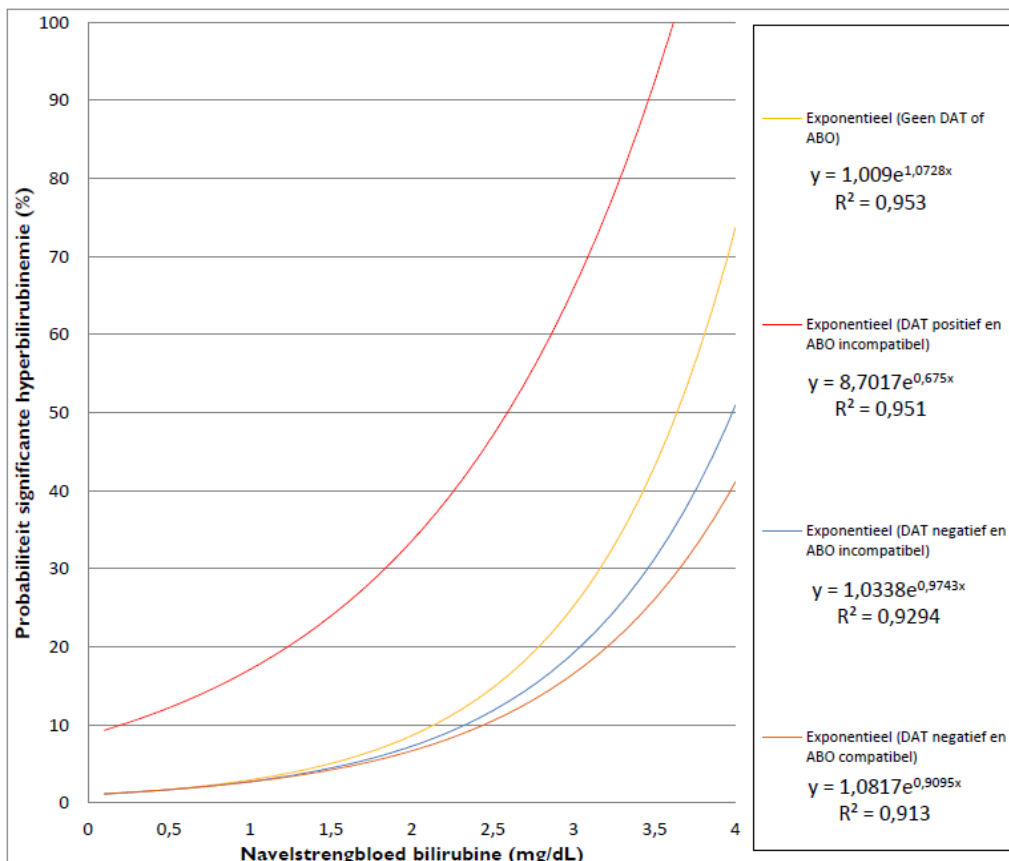
Groep	Prevalentie	Gemiddelde navelstrengbloed TB	95% CI
DAT- en compatibel	110/5016	1,622	1,609 - 1,635
DAT- en incompatibel	28/1115	1,683	1,653 - 1,714
DAT+ en compatibel	20/14	1,954	1,689 - 2,218
DAT+ en incompatibel	16/96	2,197	1,991 - 2,403

Grafiek 8: Effect van DAT en ABO incompatibiliteit op navelstrengbloed bilirubine concentraties. De prevalentie van significante hyperbilirubinemie in de eerste 6 levensdagen wordt weergegeven.

De post-test probabieliteit correleert exponentieel in elke groep met de bilirubine concentratie. De probabieliteit dat een neonaat significante hyperbilirubinemie ontwikkelt gedurende de eerste 6 levensdagen daalt naarmate het navelstrengbloed bilirubine lager is. De probabieliteit dat een neonaat significante hyperbilirubinemie ontwikkelt is 23% indien navelstrengbloed bilirubine $\geq 2,71$ mg/dL (Population based cut-off) en 12% indien navelstrengbloed bilirubine $\geq 2,30$ mg/dL (Health based cut-off). Elk van deze cut-off's heeft een hoge specificiteit met een lage sensitiviteit met veel vals negatieven. De probabieliteit stijgt indien de DAT positief is of wanneer moeder en neonaat ABO incompatibel zijn. Uit grafiek 9 kan via de exponentiële regressie vergelijking bij elke navelstrengbloed bilirubine concentratie een probabieliteit voor significante hyperbilirubinemie berekend worden waarbij al dan niet rekening wordt gehouden met het resultaat van DAT en ABO-bepaling.

Tabel 12: Probabieliteit significante hyperbilirubinemie bij navelstrengbloed bilirubine, al dan niet aangevuld met ABO en DAT.

Navelstrengbloed bilirubine (mg/dL)	DAT ABO		Post-test probabieliteit significante hyperbilirubinemie in de loop van de eerste 6 levensdagen (LR+/LR-)	
			Berekend uit bijlage 4	Visueel uit grafiek 9
Gehele studiepopulatie (n=154/6227)				
$\geq 3,20$	/	/	38% (24,83/0,89)	35%
$\geq 2,71$	/	/	23% (11,54/0,78)	23%
$\geq 2,30$	/	/	12% (5,23/0,63)	12%
$\geq 1,38$	/	/	3,4% (1,36/0,15)	4%
Subpopulatie (n=147/4400) $\geq 1,38$	Positief	Niet-compatibel	16% (5,50/0,91)	18%
	Negatief	Niet-compatibel	3,3% (1,00/1,45)	4%
	Negatief	Compatibel	3,0% (0,89/1,00)	4%
Subpopulatie (n=36/159) $\geq 2,71$	Positief	Niet-compatibel	66% (6,60/0,70)	55%
	Negatief	Niet-compatibel	17% (0,67/1,09)	15%
	Negatief	Compatibel	17% (0,71/1,88)	13%
Subpopulatie (n=17/44) $\geq 3,20$	Positief	Niet-compatibel	77% (5,36/0,46)	77%
	Negatief	Niet Compatibel	23% (0,49/1,30)	25%
	Negatief	Compatibel	14% (0,27/1,86)	18%
Gehele studiepopulatie (n=154/6227) /	Positief	/	11% (5,00/ -)	/
	Negatief	/	2% (- /0,91)	/
Gehele studiepopulatie (n=154/6227) /	/	Niet-compatibel	3,6% (1,46/ -)	/
	/	Compatibel	2,1% (- /0,89)	/



Grafiek 9: Post-test probabilliteit van significante hyperbilirubinemie in de loop van de eerste 6 levensdagen in functie van navelstrengbloed bilirubine, DAT en ABO-bepaling. In bijlage 5 staat de grafiek met alle individuele datapunten.

Tabel 13: Bloedgroep combinaties tussen moeder en neonaat in verschillende klinische DAT groepen.

Moeder	Neonaat		
	Bloedgroep combinaties bij DAT+ gevallen		
	O	A	B
O	7†	74	21
A	4†	3†	0
Bloedgroep combinaties bij DAT+ gevallen met significante hyperbilirubinemie gedurende de eerste 6 levensdagen			
	A	B	
O	7	9	

†: positieve DAT verklaard door aanwezigheid irreguliere antistoffen moeder.

De AAP guideline doet een aantal aanbevelingen over ABO en DAT bepalingen bij neonaten op navelstrengbloed:

- Van alle zwangere vrouwen moet de ABO en Rh(D) bloedgroep gekend zijn alsook de eventuele aanwezigheid van irreguliere antistoffen.
- Indien de moeder geen prenatale bepaling had van ABOD of indien ze Rh(D) negatief is, dan wordt een DAT en bloedgroeypering (ABO en Rh(D)) op het navelstrengbloed aanbevolen.
- Indien de bloedgroep van de moeder O Rh(D) positief is, is het optioneel om DAT en bloedgroeypering (ABO en Rh(D)) uit te voeren op het navelstrengbloed.

Momenteel wordt bij elke neonaat standaard een DAT en ABO bepaling op navelstrengbloed uitgevoerd. Op basis van de AAP guidelines en tabel 13 kunnen DAT bepalingen beperkt worden tot de neonaten waarbij:

1. de moeder Rh(D) negatief is en/of bloedgroep O heeft
2. er geen informatie beschikbaar is over ABO en Rh(D) status van de moeder
3. de moeder beschikt over irreguliere antistoffen
4. er een expliciete vraag van de arts is voor een DAT

Indien deze regels worden ingevoerd, kunnen 4795 van de 6227 (77%) DAT bepalingen vermeden worden. De ABO en Rh(D) bepaling gebeurt best nog wel bij elke neonaat, aangezien deze bepaling telt als eerste bloedgroepbepaling indien er ooit transfusienood is. Uit praktische overwegingen zal ook een DAT bij elke neonaat uitgevoerd worden aangezien op elke neonatale ABO Rh(D) testkaart een DAT voorzien is. Bovendien is er een groot verschil in post-test probabilliteit voor significante hyperbilirubinemie afhankelijk van DAT en ABO resultaat (grafiek 9).

Indien de visuele beoordeling voor significante hyperbilirubinemie bij een neonat positief is, dan is er een probabiteit van 7% (LR+: 3,23) dat de neonat effectief significante hyperbilirubinemie zal ontwikkelen in de eerste 6 levensdagen. De sensitiviteit is 1,00 en de specificiteit is 0,69. De efficiëntie is 0,69. Deze efficiëntie is lager dan de efficiëntie van navelstreng bilirubine bepaling bij de optimale cut-off (cfr supra).

Plasma TB \geq 95 ^{ste} percentiel	Visuele beoordeling		Totaal
	Positief (geprikt)	Negatief (niet geprikt)	
JA	154	0 (*)	154
NEE	1955	4118	6073
Totaal	2109	4118	6227

(*) We veronderstellen hier dat alle gevallen van significante hyperbilirubinemie visueel positief werden beoordeeld en dat er anders geen bloed werd geprikt (=geen vals negatieven)

Pearson's X ² statistic	308,32
DF	1
P	<0,0001

Te onthouden:

De prevalentie van significante hyperbilirubinemie is hoger bij neonaten met positieve DAT, ABO incompatibiliteit en navelstrengbloed bilirubine \geq 1,38 mg/dL. De correlatie tussen navelstrengbloed en plasma bilirubine op dag 3 is beperkt ($r=0,33$) en onafhankelijk van DAT, irreguliere antistoffen bij de moeder en ABO bloedgroep van neonat en moeder. De population-based en health-based referentiewaarde voor navelstrengbloed bilirubine zijn respectievelijk 2,71 en 2,30 mg/dL.

Om te screenen voor significante hyperbilirubinemie is navelstrengbloed bilirubine sensitiever dan DAT en ABO-bepaling, indien er wordt gekozen voor een cut-off die laag genoeg ligt (vb. cut-off met 95% sensitiviteit). Bij de optimale cut-off is de efficiëntie van navelstrengbloed bilirubine zelfs hoger dan visuele beoordeling maar lager dan die van visuele beoordeling samen met TcB. Navelstrengbloed bilirubine kan de visuele beoordeling echter nooit vervangen.

De combinatie van DAT, ABO-bepaling en bilirubine op navelstrengbloed is diagnostisch nuttig, de afzonderlijke testen hebben minder waarde om significante hyperbilirubinemie te voorspellen. De aanwezigheid van irreguliere antistoffen bij de moeder geeft significante hogere navelstrengbloed bilirubineconcentraties, maar is niet geassocieerd met een hogere probabiteit van significante hyperbilirubinemie in onze studiepopulatie. De post-test probabiteit voor significante hyperbilirubinemie kan berekend worden door de navelstrengbloed bilirubine concentratie in te vullen in volgende formules:

- **Geen DAT of ABO-bepaling uitgevoerd:**
Post-test probabiteit significante hyperbilirubinemie = $1,009 e^{1,0728 \times \text{navelstrengbloed bilirubine (mg/dL)}}$
- **DAT positief en ABO incompatibel:**
Post-test probabiteit significante hyperbilirubinemie = $8,702 e^{0,675 \times \text{navelstrengbloed bilirubine (mg/dL)}}$
- **DAT negatief en ABO incompatibel:**
Post-test probabiteit significante hyperbilirubinemie = $1,034 e^{0,974 \times \text{navelstrengbloed bilirubine (mg/dL)}}$
- **DAT negatief en ABO compatibel:**
Post-test probabiteit significante hyperbilirubinemie = $1,082 e^{0,909 \times \text{navelstrengbloed bilirubine (mg/dL)}}$

De neonaten met positieve DAT en navelstrengbilirubine concentraties \geq 2,71 mg/dL moeten extra goed opgevolgd worden in de eerste 6 levensdagen voor klinische significante hyperbilirubinemie. De neonaten met navelstrengbloed bilirubine concentraties $<$ 1,38 mg/dL en negatieve DAT hebben een zeer lage probabiteit om significante hyperbilirubinemie te ontwikkelen in de eerste 6 levensdagen.

Wat zijn de componenten van een hyperbilirubinemie screeningsprogramma voor neonaten met zwangerschapsduur ≥ 35 weken gebaseerd op TcB screening en de American Academy of Pediatrics richtlijnen?

Er zijn twee belangrijke guidelines die de systematische aanpak van hyperbilirubinemie bij neonaten met een zwangerschapsduur >35 weken toelichten: de guideline van 'The American Academy of Pediatrics (AAP)'⁹ en van 'The National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (NICE guideline)'²⁵. In deze twee guidelines spreekt men enerzijds over een universele screening en anderzijds over selectieve, gerichte screening en follow-up. Bij selectieve screening wordt het al dan niet bepalen van TB/TcB bepaald door de aan- of afwezigheid van klinische risico factoren en de leeftijd van het kind op het moment van ontslag. Verschillende studies hebben aangetoond dat dit type screening het meest accuraat is⁵⁴⁻⁵⁶. Tegenover de selectieve screening staat universele hyperbilirubinemie screening van neonaten bij ontslag. Grote cohort studies hebben aangetoond dat universele screening de incidentie van ernstige hyperbilirubinemie reduceert^{57,58} maar weinig ziekenhuizen passen deze vorm toe omwille van de hoge kost en de extra bloedafname bij neonaten⁵⁹.

De richtlijn van de American Academy of Pediatrics geeft aanbevelingen (Recommendations, R) over het management van hyperbilirubinemie bij neonaten met een zwangerschapsduur ≥ 35 weken. De bedoeling is om een protocol te bekomen dat selectieve screening voor ontslag van de neonaat beschrijft en waarbij TcB centraal staat^{9 12}.

R2.2 stelt dat icterus om de 8 à 12 uur visueel moet worden beoordeeld. De visuele beoordeling gebeurt met de methode van Kramer.

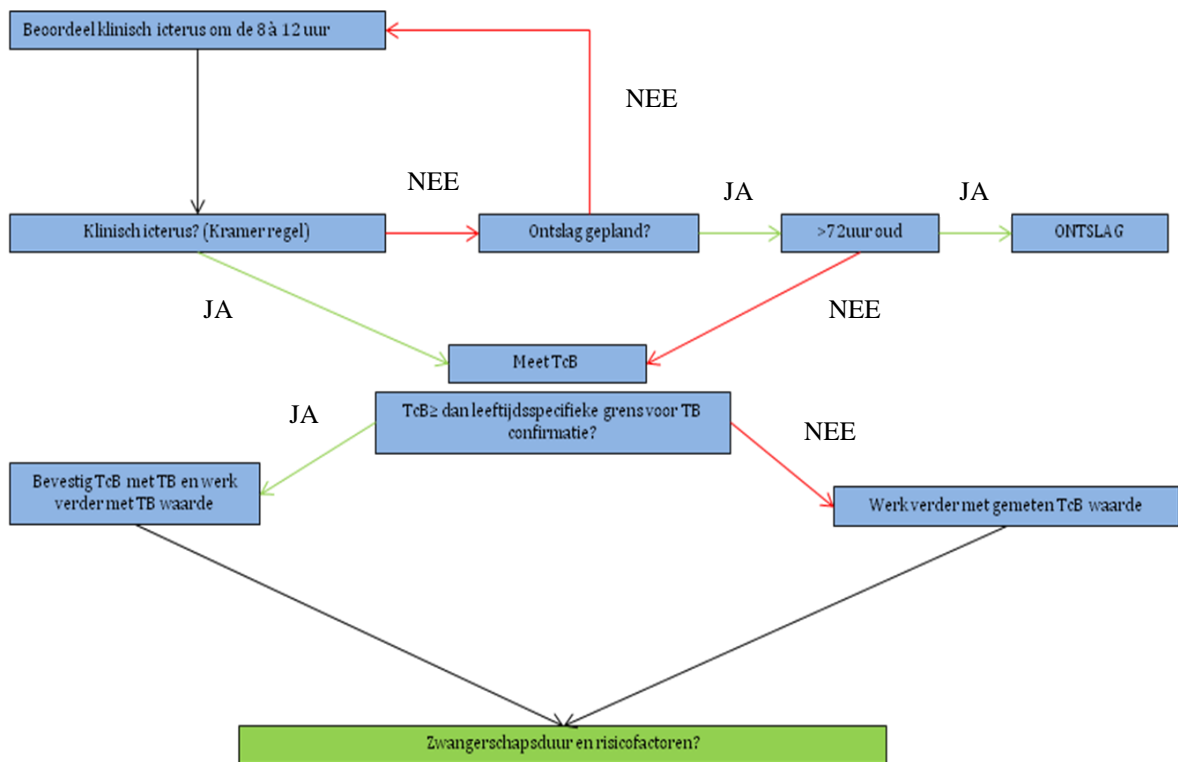
R3.0 stelt dat een TB of TcB meting moet uitgevoerd worden bij elk kind dat geelzucht vertoond binnen 24u na de geboorte. Dit wordt aangevuld met R3.1 die zegt dat een TB of TcB meting uitgevoerd moet worden bij neonaten met een leeftijd $>24u$, indien de icterus excessief lijkt te zijn voor de leeftijd. R3.2 besluit dat TB geïnterpreteerd moet worden volgens de leeftijd van de neonaat en met behulp van het Bhutani nomogram.

Volgens R4.1 moet naar de oorzaak van de icterus gezocht worden bij kinderen die fotherapie ontvangen of bij neonaten waarbij de TB waarden zeer snel stijgen en dit niet verklaard kan worden door de voorgeschiedenis of fysisch onderzoek.

R5.1 haalt aan dat voor ontslag van elke neonaat het risico moet worden geschat dat hij/zij een ernstige hyperbilirubinemie zou ontwikkelen. Vooral bij ontslag voor de leeftijd van 72u is dit belangrijk. Er moet een protocol beschikbaar zijn dat deze beoordeling beschrijft. In R5.1.1 raadt de AAP twee manieren aan om systematisch het risico op ernstige hyperbilirubinemie in te schatten. Ofwel via TcB/TB metingen voor ontslag van de neonaat waarbij de bilirubine levels samen met de leeftijd van de neonaat worden geplotted op het Bhutani nomogram, ofwel via de beoordeling van klinische risico factoren.

In een update van de richtlijn wordt gesuggereerd dat een combinatie van TcB of TB metingen met beoordeling van klinische risicofactoren de meest betrouwbare voorspelling geeft¹². De risico zone op het Bhutani nomogram en klinische risico factoren worden dus gecombineerd om het risico op hyperbilirubinemie in te schatten na ontslag en om een planning voor de follow-up te geven. Het risico op hyperbilirubinemie na ontslag is nooit nul, ook al zijn er lage TB of TcB waarden voor ontslag! In de update wordt ook duidelijk gezegd dat TcB een screeningsmethode is om te bepalen bij welke neonaten een TB geprikt moet worden en dat er nooit een therapeutische interventie gebaseerd mag zijn op TcB resultaten.

Na combinatie van grafiek 5 met de recommendations van de AAP (zie supra) ziet het eerste deel van het screeningsprotocol er als volgt uit:

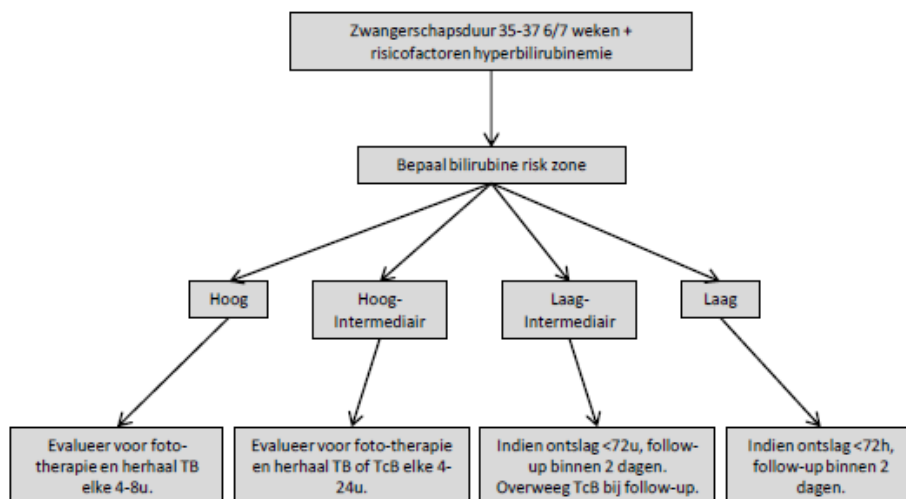


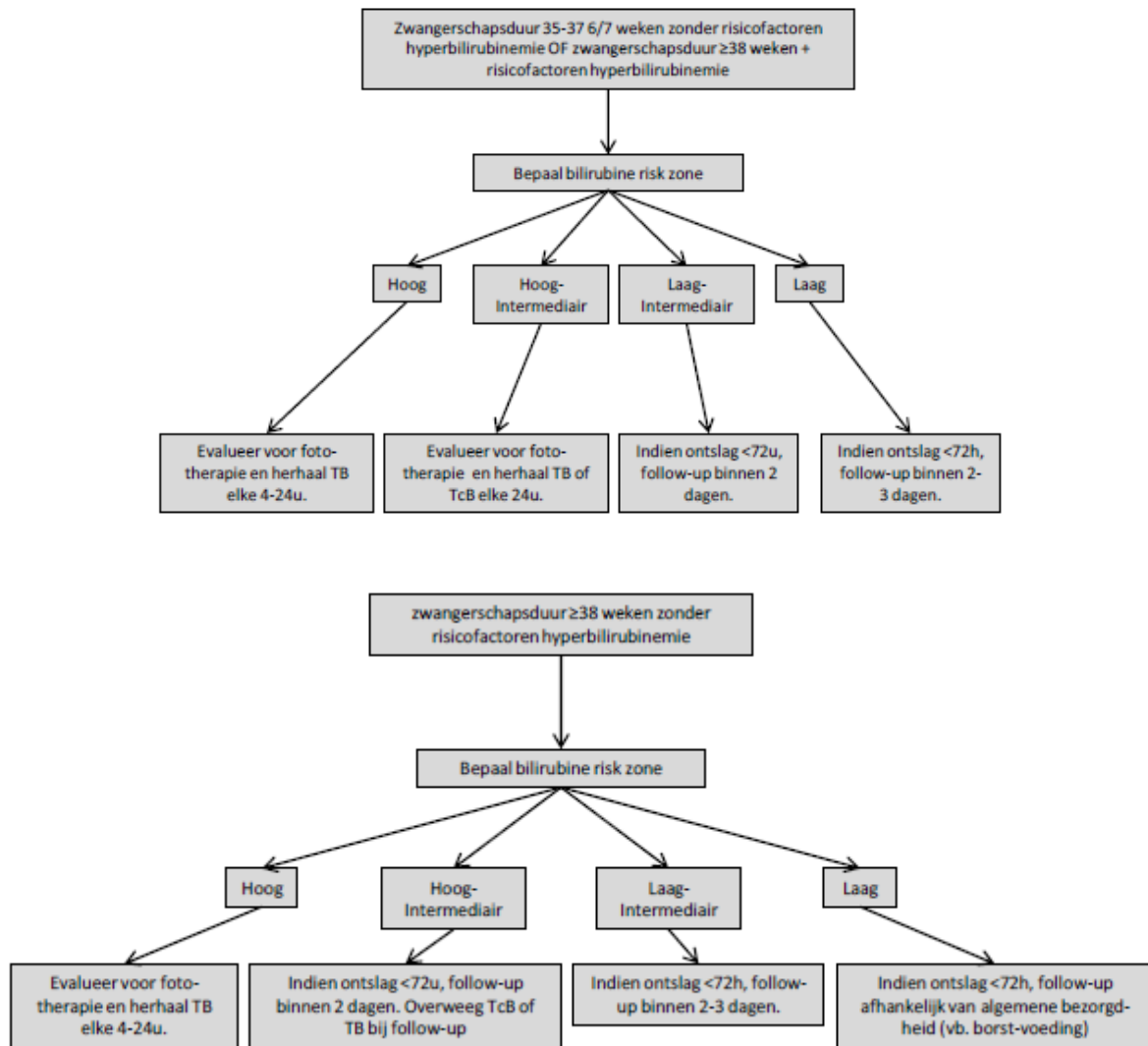
Figuur 2: Screeningsprotocol voor hyperbilirubinemie bij neonaten met zwangerschapsduur ≥ 35 weken gebaseerd op de richtlijnen van de AAP.

Tabel 14: Belangrijke risicofactoren voor ernstige hyperbilirubinemie ^{9,12}.

TB of TcB waarden die in de High-risk of High-intermediate-risk zone van het Bhutani nomogram liggen
Een lager geboortegewicht
Exclusief borstvoeding, vooral als dit niet vlot verloopt en wanneer er een overdreven gewichtsverlies is bij de neonat
Geobserveerde geelzucht in de eerste 24uur na geboorte
Iso-immuun of andere hemolytische aandoeningen (vb. G6PD-deficiëntie)
Een broer of zus die eveneens geelzucht heeft doorgemaakt
Cephalohematomen en/of significante blauwe plekken
Oost-Aziatische afkomst

Uit het eerste deel van het screeningsprogramma moet met drie onderdelen rekening gehouden worden: de TcB/TB waarde, de zwangerschapsduur en de eventuele aanwezigheid van belangrijke risicofactoren voor ernstige hyperbilirubinemie (tabel 14). In de aanvullingen van de AAP guidelines staan aanvullende algoritmes die aanbevelingen doen voor het management en de follow-up van hyperbilirubinemie bij neonaten met >35 zwangerschapsduur op basis van bilirubine concentraties voor ontslag, de zwangerschapsduur en de aanwezigheid van risicofactoren. In deze algoritmes wordt nooit duidelijk weergegeven wanneer TcB en wanneer TB gebruikt mag worden, ondanks de verschillende regels voor TB confirmatie (zie supra) ¹². Om aan te sluiten op het eerste deel van het screeningsprotocol worden de algoritmes aangepast en zij vormen het tweede deel van het screeningsprotocol:

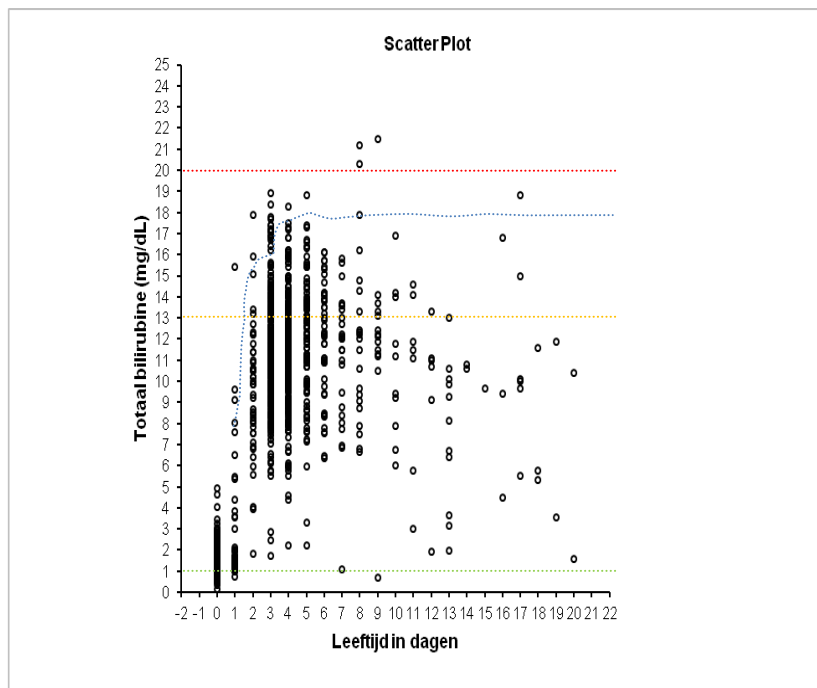




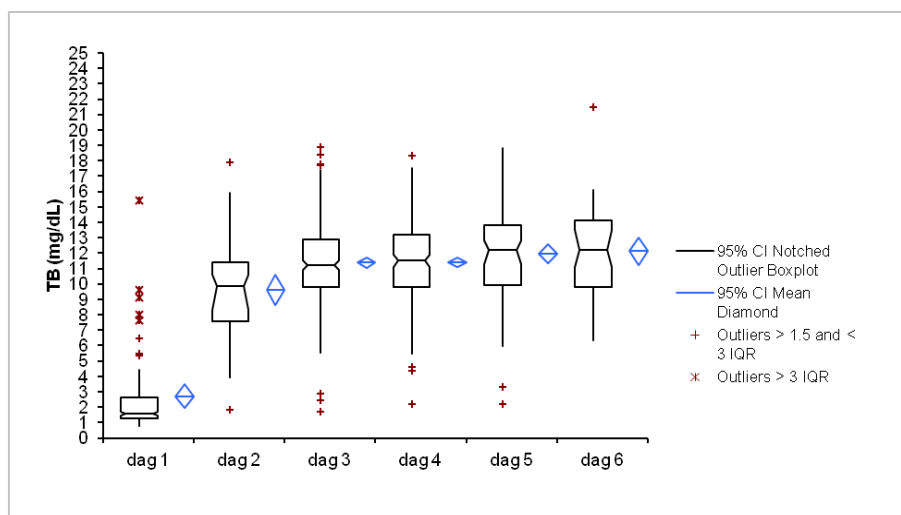
Figuur 3: Algoritmes met aanbevelingen voor het management en follow-up van hyperbilirubinemie bij neonaten met zwangerschapsduur ≥ 35 weken¹². De risicofactoren voor hyperbilirubinemie staan in tabel 14. De bepaling van de bilirubine risk zone gebeurt door de TB/TcB waarde te plotten op het Bhutani nomogram, rekening houdend met de leeftijd van de neonat op dat ogenblik (grafiek 1). De beslissing om fototherapie te starten gebeurt op basis van grafiek 2

Welke inpakt zou de introductie van BiliChek® TcB hebben in het Imeldaziekenhuis Bonheiden?

In het GLIMS LIS systeem wordt een query gedaan van alle plasma TB bepalingen bij neonaten tussen 0 en 20 dagen oud in de periode 01/01/2012 tot en met 31/01/2012. Er waren 1421 bevallingen en er gebeurden 829 plasma TB bepalingen. Op dag 0 wordt TB bepaald op navelstrengbloed om intra-uteriene hemolyse op te sporen. Deze bilirubinebepaling wordt best niet gebruikt om hyperbilirubinemie te voorspellen volgens de NICE guidelines²⁵ en ze wordt buiten beschouwing gelaten in de economische analyse aangezien deze TB bepalingen onafhankelijk van TcB worden bepaald. Er waren 213 TB concentraties ≥ 13 mg/dL (significante hyperbilirubinemie volgens AAP⁹) en 3 TB concentraties ≥ 20 mg/dL (ernstige hyperbilirubinemie⁸). Volgens het Bhutani nomogram liggen er 31 TB concentraties boven het 95^{ste} percentiel. In totaal ontwikkelden 103 neonaten (7,3%) significante hyperbilirubinemie en 2 neonaten (0,1%) ernstige hyperbilirubinemie volgens de definities van de AAP. Volgens het Bhutani nomogram ($\geq 95^{\text{ste}}$ percentiel) waren er 26 neonaten (0,2%) die een significante hyperbilirubinemie ontwikkelden gedurende de eerste 20 levensdagen. De meeste TB bepalingen gebeuren op dag 3, 4 en 5. Dit is conform met de verwachte fysiologische bilirubinepiek bij neonaten.



Grafiek 10: Scatter plot van alle plasma TB bepalingen bij neonaten met een leeftijd tussen 0 en 20 dagen in het Imeldaziekenhuis in 2012. De TB bepaling op dag 0 gebeurt op navelstrengbloed in het kader van intra-uteriene hemolyse. Groene lijn: grens voor fysiologische hyperbilirubinemie; Gele lijn: grens voor significante hyperbilirubinemie volgens de definitie van de AAP guideline; Rode lijn: grens voor ernstige hyperbilirubinemie volgens de definitie van de AAP guideline; Blauwe lijn: 95^{ste} percentiel van het Bhutani nomogram.



Leeftijd	n	Gemiddelde TB	95% CI	SE	SD
dag 1	52	2,72	1,94 - 3,50	0,39	2,81
dag 2	43	9,62	8,65 - 10,60	0,48	3,17
dag 3	244	11,38	11,03 - 11,72	0,18	2,75
dag 4	239	11,41	11,08 - 11,74	0,17	2,59
dag 5	92	11,94	11,33 - 12,56	0,31	2,97
dag 6	47	12,13	11,24 - 13,02	0,44	3,04

Leeftijd	n	Min TB	1 ^{ste} kwartiel TB	Mediaan TB	95% CI	3 ^{de} kwartiel TB	Max TB	IQR
dag 1	52	0,75	1,26	1,60	1,45 - 1,73	2,63	15,40	1,37
dag 2	43	1,84	7,59	9,86	8,29 - 10,60	11,40	17,90	3,81
dag 3	244	1,72	9,81	11,25	10,90 - 11,50	12,90	18,90	3,09
dag 4	239	2,22	9,80	11,50	11,10 - 11,90	13,18	18,30	3,39
dag 5	92	2,20	9,95	12,20	11,30 - 12,80	13,80	18,80	3,85
dag 6	47	6,36	9,81	12,20	11,10 - 13,50	14,10	21,50	4,29

Grafiek 11: Spreiding van de TB concentraties (mg/dL) van de eerste 6 levensdagen uitgedrukt als gemiddelde met SD en als mediaan met IQR. De outliers worden weergegeven met + of *. De tabellen geven de numerieke waarden bij de grafiek.

De eerste zes dagen blijft minstens 75% van de geprikte stalen onder het 95^{ste} percentiel van het Bhutani nomogram aangezien het 3^{de} kwartiel telkens kleiner is dan de overeenkomstige grenswaarde van het 95^{ste} percentiel.

De prijs van een BiliChek[®] toestel (Philips Respironics) bedraagt €5929 incl. BTW en omvat tevens het laadstation, de batterij en de handleiding. De prijs van 50 BiliCal[®] meettips is €114,95 incl. BTW, de prijs van 1 BiliCal tip is dus €3,30. De prijs van 50 BilEclips[®] protectieve patches is €94,38 incl. BTW ofwel €1,90 per patch (prijzen bij Medys b.v.b.a.). Voor een verpleegkundige wordt het brutoloon geschat op €45/uur. Bloedafname voor een TB bepaling bij een neonat duurt ongeveer 15 minuten, terwijl het uitvoeren van een TcB meting maar 5 minuten in beslag neemt.

Tabel 15: Schatting kostprijs plasma TB en TcB meting bij een neonat.

Benodigheden	Plasma TB	BiliChek [®] TcB
Heparinebuis BD (2ml, zonder gel)	€0,1048/stuk	/
Naald voor capillaire prik	€0,6602/stuk	/
Reagens	€0,10/test	/
BiliCal tip	/	€3,30/stuk
Werkkost	€11,25	€3,75
TOTAAL	€12,11/test	€7,05/test

De kostprijs van één plasma TB bepaling bij een neonat is ongeveer €12,11 en voor één TcB meting €7,05. Hierbij werd geen rekening gehouden met kleine kosten (zoals alcohol, kompres,...). Ook werd er geen rekening gehouden met de analysekost in het laboratorium aangezien het staal terecht komt in de algemene stalenstroom en ook niet met de opbrengst van een TB bepaling (B70 = € 0,57). Deze prijzen zijn gelijkaardig aan de kostprijzen in een studie van McKenzie uit 2010⁶⁰. In deze studie is de kost van één plasma TB bepaling ongeveer €13 en van één TcB meting ongeveer €6. De studie concludeert dat BiliChek[®] TcB 28-46% goedkoper is dan plasma TB. Deze studie houdt echter geen rekening met de meerkost van de extra neonaten die fototherapie krijgen wanneer met TcB wordt gescreend (stijging van +/-1%)⁶¹. In onze economische analyse wordt hier ook geen rekening mee gehouden.

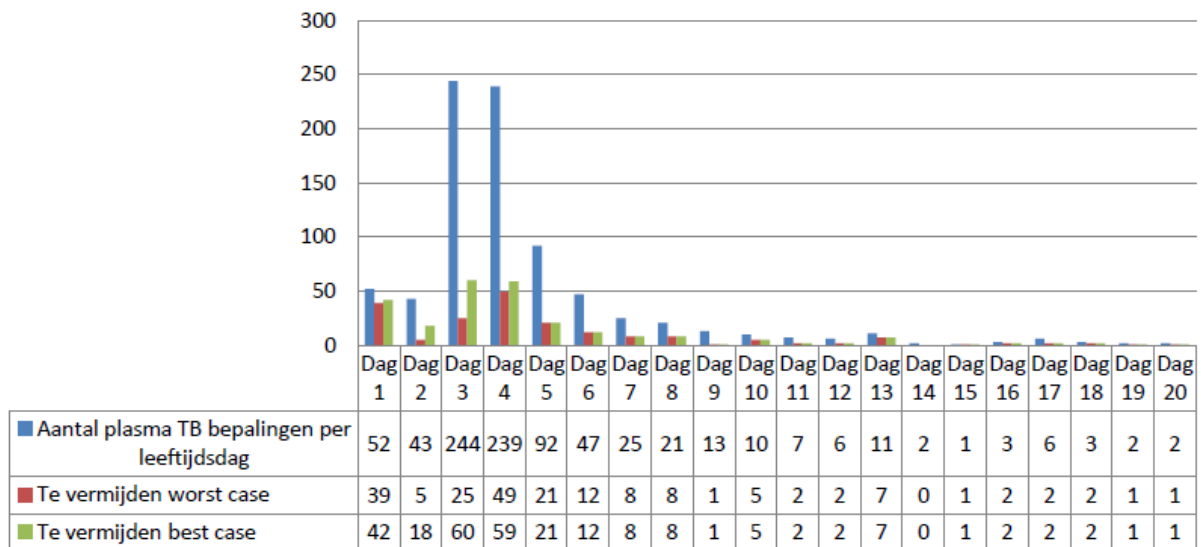
Om in te schatten hoeveel plasma TB bepalingen er vervangen kunnen worden door TcB metingen worden al de 829 plasma TB bepalingen geïnterpreteerd als TcB metingen met behulp van grafiek 5. Om een meer betrouwbare schatting te krijgen wordt bij elk TB resultaat de gemiddelde bias tussen TcB en TB (=2,21 mg/dL) opgeteld. Dit levert een worst case (35-37,9 weken zwangerschapsduur met risicofactoren) en best case (≥38 weken zwangerschapsduur zonder risicofactoren) scenario op. De reële situatie ligt tussen deze twee uitersten.

Tabel 16: Kosten verschil voor en na invoeren van BiliChek[®] TcB bij neonaten met 35-37,9 weken zwangerschapsduur met risicofactoren en ≥38 weken zwangerschapsduur zonder risicofactoren gebaseerd op data van 2012.

	Aantal vermijdbare TB	Aantal onvermijdelijke TB	Huidige kost per jaar	Kost na invoer TcB per jaar	Verskil per jaar
35-37,9 weken zwangerschapsduur met risicofactoren	193 (23%)	636 (77%)	€10039	€13546	€3507
≥38 weken zwangerschapsduur zonder risicofactoren	254 (31%)	575 (69%)	€10039	€12808	€2769

De huidige kost bedraagt €10039/jaar (= €12,11 x 829). Indien de 829 bepalingen allemaal afkomstig zijn van neonaten met 35-37,9 weken zwangerschapsduur met risicofactoren dan zouden 193 plasma TB bepalingen vervangen kunnen worden door BiliChek[®] TcB. Er zijn echter 636 TcB bepalingen die de leeftijdsspecifieke TcB grens voor TB confirmatie overstijgen en die geconfirmeerd moeten worden door plasma TB. Dit geeft dan een nieuwe totale kost van €13546/jaar (= (829 x €7,05) + (636 x €12,11)) ofwel een meerkost van €3507/jaar. Indien de 829 bepalingen allemaal afkomstig zijn van neonaten met ≥38 weken zwangerschapsduur zonder risicofactoren dan zouden 254 plasma TB bepalingen vervangen kunnen worden door BiliChek[®] TcB. Er zijn echter 575 TcB bepalingen die de leeftijdsspecifieke TcB grens voor TB confirmatie overstijgen en die geconfirmeerd moeten worden door plasma TB. Dit geeft dan een nieuwe totale kost van €12808/jaar (= (829 x €7,05) + (575 x €12,11)) ofwel een meerkost van €2769/jaar. In het eerste jaar zou tevens het toestel zelf aangekocht moeten worden voor €5929. Transcutane bilirubinometrie is niet opgenomen in de nomenclatuur.

Bij de 50 neonaten, waarbij BiliChek[®] TcB werd uitgevoerd, waren 6 metingen lager dan de leeftijdsspecifieke TcB grens voor TB confirmatie. Dit betekent dat op de afdeling materniteit ongeveer 12% van de TB bepalingen vermeden konden worden. Dit is lager dan de theoretische daling die tussen 23-31% ligt. Een verklaring hiervoor is dat de theoretische daling bepaald werd op alle neonaten van 2012 die op materniteit, neonatologie of op consultatie werden geprikte om TB te bepalen.



Grafiek 12: Aantal plasma TB bepalingen per leeftijdsgedag met te vermijden TB bepalingen in het worst case (35 – 37 6/7 weken zwangerschap met risicofactoren) en best case (≥ 38 weken zwangerschapsduur zonder risicofactoren) scenario. Data afkomstig van de periode 2012.

Te onthouden:

Indien BiliChek TcB geïmplementeerd wordt als screeningmethode voor de selectie van neonaten welke een plasma TB ter confirmatie nodig hebben, is er een meerkost tussen €2800 en €3500. De invoer van BiliChek TcB zou een vermindering van 23-31% geven qua invasieve staalafnames wanneer elke neonat met een positieve visuele beoordeling vervolgens met TcB wordt gescreend. In de studieperiode waarin de transcutane bilirubinometrie werd geëvalueerd op de afdeling materniteit is er een daling van 12%.

To do/ACTIONS

1. Er kunnen een aantal invasieve staalafnames vermeden worden indien visuele beoordeling wordt gecombineerd met TcB. Er gaat echter een meerkost gepaard met de implementatie van BiliChek® in de klinische praktijk. Multidisciplinair overleg met de klinici (gynaecologen, pediaters, klinisch biologen) is nodig en is gepland begin juli 2014. Hier zullen de voor- en nadelen van TcB verder besproken worden.
2. Navelstrengbloed bilirubine bepalingen worden verder gezet en steeds geassocieerd met DAT en ABO-bepaling op het navelstrengbloed. De exponentiële formules die de probabilliteit van significante hyperbilirubinemie berekenen worden in het LIS-systeem geïntegreerd zodat bij elk situatie de probabilliteit, bepaald door bilirubine, DAT en ABO, berekend en gerapporteerd wordt. Er is overleg nodig met de pediaters om na te gaan of op basis van deze berekende probabilliteit gericht toezicht mogelijk is al of niet meer of minder intensief.
3. Het selectieve screeningsprotocol voor hyperbilirubinemie wordt voorgesteld aan de pediaters en de betrokken verpleegkundigen op de eerstkomende dienstvergadering.

Bijlage 1:

Leeftijd	≥38 weken zwangerschapsduur zonder risicofactoren		
	AAP drempel voor fototherapie – 3mg/dL (mg/dL)	75 ^{ste} percentiel Bhutani nomogram (mg/dL)	TcB ≥ 12mg/dL
12u	6	5	12
24u	8,6	6	12
36u	10,5	9	12
48u	12,1	11	12
60u	13,5	12,5	12
72u	14,7	13,2	12
84u	15,8	14,5	12
96u	16,8	15,1	12
108u	17,4	15,2	12
120u	18	15,8	12
6 dagen	18	/	12
7 tem 20 dagen	/	/	12

Leeftijd	≥38 weken zwangerschapsduur met risicofactoren of 35-37 6/7 weken zwangerschapsduur zonder risicofactoren		
	AAP drempel voor fototherapie – 3mg/dL (mg/dL)	75 ^{ste} percentiel Bhutani nomogram (mg/dL)	TcB ≥ 12mg/dL
12u	4,6	5	12
24u	6,8	6	12
36u	8,7	9	12
48u	10	11	12
60u	11,6	12,5	12
72u	12,3	13,2	12
84u	13,4	14,5	12
96u	14,2	15,1	12
108u	15	15,2	12
120u	15,1	15,8	12
6 dagen	15,1	/	12
7 tem 20 dagen	/	/	12

Leeftijd	35-37 6/7 weken zwangerschapsduur met risicofactoren		
	AAP drempel voor fototherapie – 3mg/dL (mg/dL)	75 ^{ste} percentiel Bhutani nomogram (mg/dL)	TcB ≥ 12mg/dL
12u	2,8	5	12
24u	4,8	6	12
36u	6,4	9	12
48u	8,2	11	12
60u	9,4	12,5	12
72u	10,4	13,2	12
84u	11	14,5	12
96u	11,5	15,1	12
108u	11,9	15,2	12
120u	12	15,8	12
6 dagen	12	/	12
7 tem 20 dagen	/	/	12

Bijlage 2:

**Contact laboratorium:**

Ass. Bart Peeters

Tel: 6242

E-mail: bart.peeters@imelda.be

Datum en tijdstip geboorte:

Geboortegewicht:

Datum en tijdstip bilirubine aanvraag:

Krijgt de neonat fototherapie op moment staalafname? JA NEE

Borstvoeding? JA NEE

Zwangerschapsduur: <35 weken 35-37 6/7 weken ≥38 weken

Etniciteit:

Europees/Noord-Amerikaans

Aziatisch

Afrikaans

Zuid-Amerikaans

Visuele beoordeling geelzucht:

Hoofd en nek

Romp tot aan de navel

Onder de navel tot aan de knie

Armen en benen onder de knie

Handen en voeten

Plaats meting:

Sternum

Voorhoofd

Bijlage 3:

Plasma TB \geq 95 ^{ste} percentiel	TcB \geq 95 ^{ste} percentiel		Totaal
	JA	NEE	
JA	3	0	3
NEE	10	37	47
Totaal	13	37	50
Pearson's X ² statistic	9,08		
DF	1		
P	0,0026		

Plasma TB \geq 75 ^{ste} percentiel	TcB \geq 75 ^{ste} percentiel		Totaal
	JA	NEE	
JA	3	0	3
NEE	21	26	47
Totaal	24	26	50
Pearson's X ² statistic	3,46		
DF	1		
P	0,0630		

Plasma TB \geq 95 ^{ste} percentiel	TcB \geq 50 ^{ste} percentiel		Totaal
	JA	NEE	
JA	3	0	3
NEE	40	7	47
Totaal	43	7	50
Pearson's X ² statistic	0,52		
DF	1		
P	0,4710		

Bijlage 4:

Plasma TB \geq 95 ^{ste} percentiel	DAT+, ABO incompatibel, BILI \geq 1,38 mg/dL		Totaal
	Ja	Nee	
JA	16	131	147
NEE	64	4189	4253
Totaal	80	4320	4400
Pearson's X ² statistic	70,03		
DF	1		
P	<0,0001		

Plasma TB \geq 95 ^{ste} percentiel	DAT-, ABO compatibel, BILI \geq 1,38 mg/dL		Totaal
	Ja	Nee	
JA	104	43	147
NEE	3396	857	4253
Totaal	3500	900	4400
Pearson's X ² statistic	7,23		
DF	1		
P	0,0072		

Plasma TB \geq 95 ^{ste} percentiel	DAT-, ABO incompatibel, BILI \geq 1,38 mg/dL		Totaal
	Ja	Nee	
JA	27	120	147
NEE	780	3473	4253
Totaal	807	3593	4400
Pearson's X ² statistic	0,00		
DF	1		
P	0,9933		

Plasma TB \geq 95 ^{ste} percentiel	DAT+, ABO incompatibel, BILI \geq 2,71		Totaal
	Ja	Nee	
JA	12	24	36
NEE	5	118	123
Totaal	17	142	159
Pearson's X ² statistic	24,98		
DF	1		
P	<0,0001		

Plasma TB \geq 95 ^{ste} percentiel	DAT-, ABO incompatibel, BILI \geq 2,7l		Totaal
	Ja	Nee	
JA	5	31	36
NEE	26	97	123
Totaal	31	128	159
Pearson's X ² statistic	0,93		
DF	1		
P	0,3342		

Plasma TB \geq 95 ^{ste} percentiel	DAT-, ABO compatibel en BILI \geq 2,7l		Totaal
	Ja	Nee	
JA	19	17	36
NEE	92	31	123
Totaal	111	48	159
Pearson's X ² statistic	6,41		
DF	1		
P	0,0114		

Plasma TB \geq 95 ^{ste} percentiel	DAT+, ABO incompatibel, BILI \geq 3,20 mg/dL		Totaal
	Ja	Nee	
JA	10	7	17
NEE	3	24	27
Totaal	13	31	44
Pearson's X ² statistic	11,41		
DF	1		
P	0,0007		

Plasma TB \geq 95 ^{ste} percentiel	DAT-, ABO incompatibel, BILI \geq 3,20 mg/dL		Totaal
	Ja	Nee	
JA	3	14	17
NEE	10	17	27
Totaal	13	31	44
Pearson's X ² statistic	1,88		
DF	1		
P	0,1699		

Plasma TB \geq 95 ^{ste} percentiel	DAT-, ABO compatibel, BILI \geq 3,20 mg/dL		
	Ja	Nee	Totaal
JA	3	14	17
NEE	15	12	27
Totaal	18	26	44
Pearson's X ² statistic	6,20		
DF	1		
P	0,0128		

Bijlage 5:

