

Niet-invasieve bilirubinometrie bij neonaten



ASO: APR. BART PEETERS

PROMOTOR: APR. INGE GEERTS EN DR. JAN MOERMAN

IMELDAZIEKENHUIS BONHEIDEN



03/04/2014

Inhoud



- Inleiding
- Questions :
 - Wat is de waarde van BiliChek TcB en visuele beoordeling voor de diagnose van hyperbilirubinemie bij neonaten?
 - Welke impact zou de introductie van TcB hebben in het Imeldaziekenhuis?
 - Wat is de diagnostische waarde van navelstrengbloed voor significante hyperbilirubinemie bij neonaten?
- Algemene conclusie CAT en To Do's

Inleiding



Pathofysiologie en incidentie van hyperbilirubinemie bij neonaten:

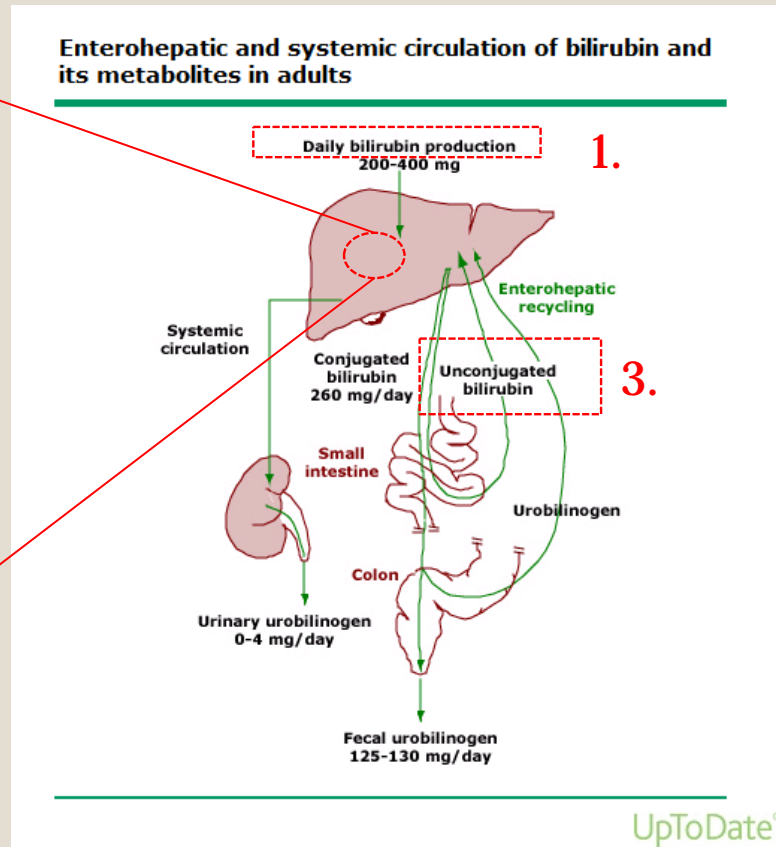
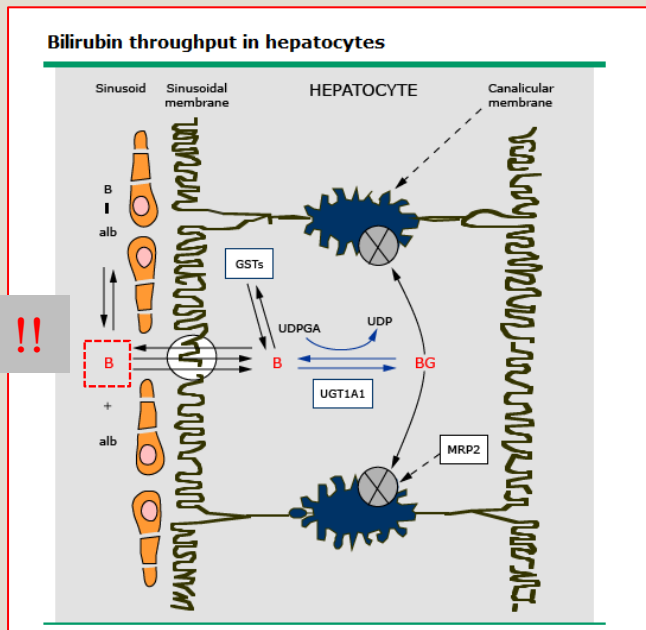
Type hyperbilirubinemie	Totaal bilirubine	Klinisch	Globale incidentie
Fysiologische	$\geq 1\text{mg/dL}$ en $< 95^{\text{ste}}$ percentiel, typisch 7-9 mg/dL, hoger bij Aziaten, prematuren en uitsluitend borstvoeding	Geelzucht	60-80% gedurende 1 ^{ste} levensweek, typisch tussen dag 2 en 4, later bij Aziaten en uitsluitend borstvoeding
Ernstige	$\geq 20\text{ mg/dL}$	Excessieve geelzucht	2%
Kritische	$\geq 25\text{ mg/dL}$	Excessieve geelzucht met risico op ABE	0,02%
Chronische	$\geq 20\text{ mg/dL}$ voor langere tijd	Kernicterus	0,0001%

- De actuele Belgische incidentie is niet gekend: Geen centraal meldpunt
- Analogie maken met Canadese incidentie¹:
 - 116000 geboortes/jaar in België
 - 23 neonaten/jaar met kritische hyperbilirubinemie
 - 5 neonaten/jaar met ABE
 - 1 neonaat/jaar met kernicterus

¹Sgro M, Campbell D, Shah V. Incidence and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in Canada. *CMAJ*. 2006;175(6):587-590.

Inleiding

Pathofysiologie en incidentie van hyperbilirubinemie bij neonaten:

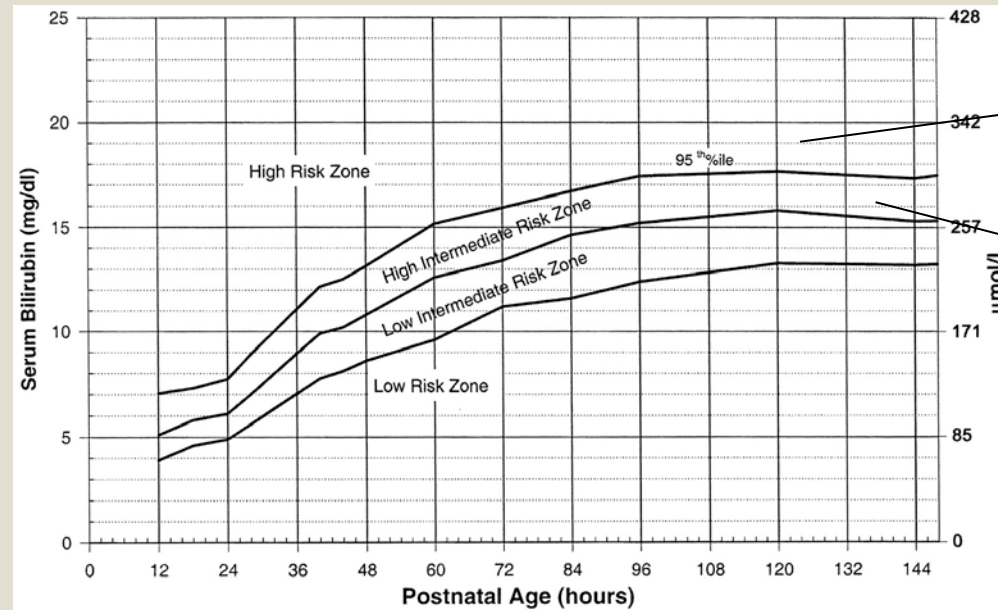


Inleiding



Definitie significante hyperbilirubinemie:

- Historisch: > 20 mg/dL \rightarrow “VIGINTIPHOBIA”
- AAP: TB-waarde ≥ 13 mg/dL
- AAP: stijging > 6 mg/dL/dag
- **Artikel Bhutani: $\geq 95^{\text{ste}}$ percentiel van leeftijdsspecifieke nomogram² (= definitie in CAT)**



TB $\geq 95^{\text{ste}}$ percentiel:
significante
hyperbilirubinemie

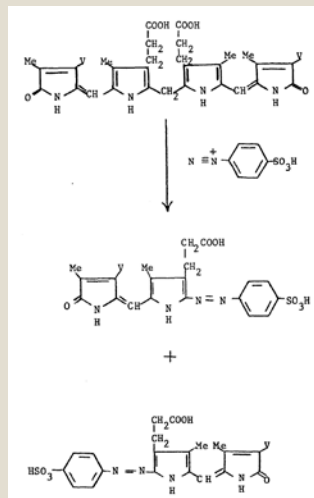
TB $\geq 75^{\text{ste}}$ percentiel:
monitor
bilirubinespiegel

Inleiding



Invasieve bilirubinometrie bij neonaten:

- HPLC: gouden standaard (geen interferentie hemolyse, lipemie, geneesmiddelen,...)
- Direct spectrofotometrisch: 'dry chemistry'
- **Diazo-gebaseerd: BILT2 test op c501 module van Cobas 6000 (Roche)**

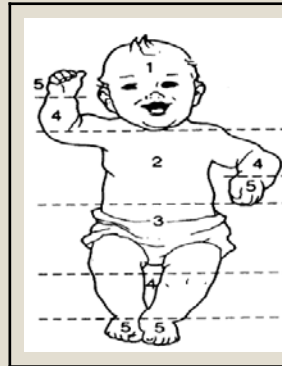


Inleiding



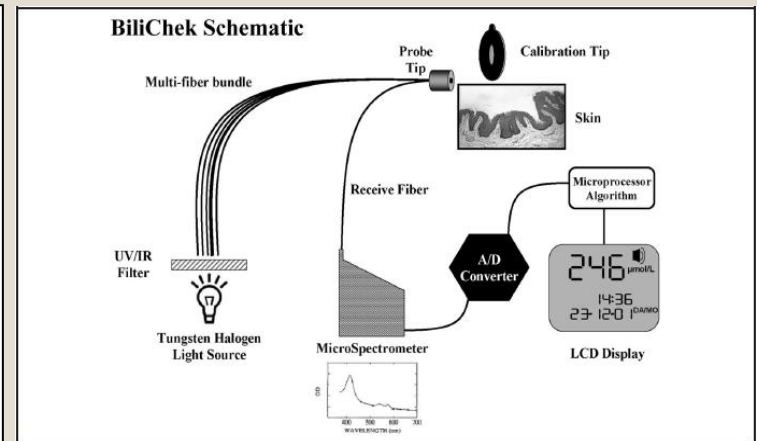
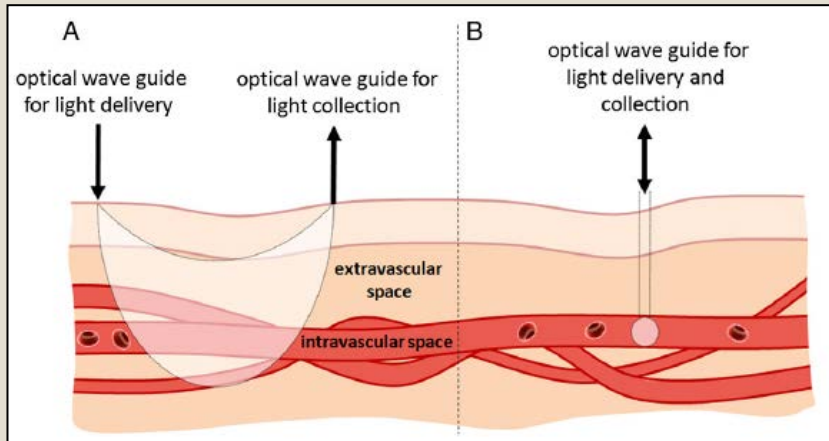
Niet-invasieve bilirubinometrie bij neonaten: TB ~ geelzucht

- Visuele beoordeling:



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

- Transcutane bilirubinometrie (TcB): **BiliChek[®]**, JM-103[®]:

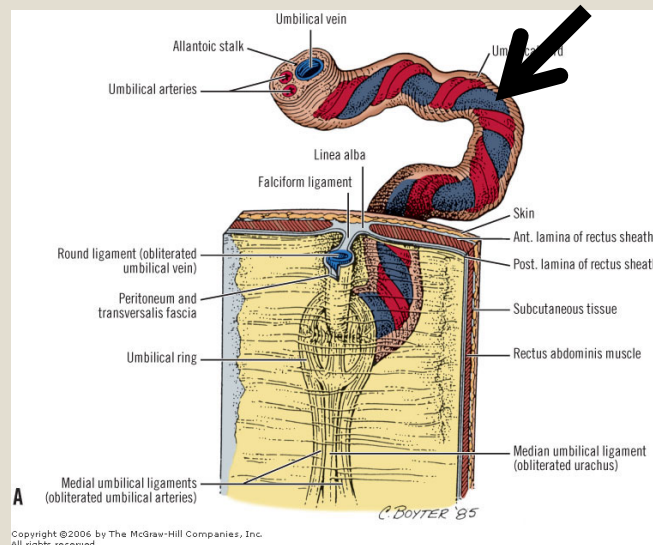


Inleiding



Niet-invasieve bilirubinometrie bij neonaten:

- $\text{ETCO}_c > 2\text{ppm}$: afbraak 1 mol heem \rightarrow 1 mol CO + 1 mol bilirubine
- **Navelstrengbloed bilirubine**: diazo-gebaseerde methode op EDTA plasma



Inhoud



- Inleiding
- Questions :
 - Wat is de waarde van BiliChek TcB en visuele beoordeling voor de diagnose van hyperbilirubinemie bij neonaten?
 - Welke impact zou de introductie van TcB hebben in het Imeldaziekenhuis?
 - Wat is de diagnostische waarde van navelstrengbloed voor significante hyperbilirubinemie bij neonaten?
- Algemene conclusie CAT en To Do's

Wat is de waarde van BiliChek TcB en visuele beoordeling voor de diagnose van hyperbilirubinemie bij neonaten?



Literatuur Bi

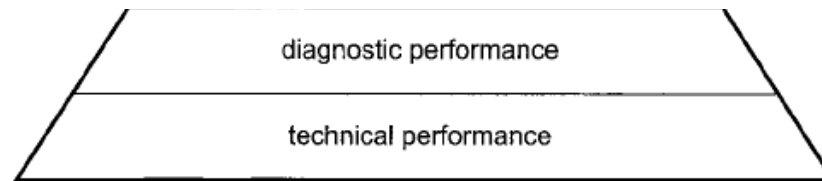
Analytisch:

- Goede correlatie tu
- Cave donkere huid
- TcB ≥ 12 mg/dL: A
- TcB kan TB zowel o
- Herhaalbaarheid T
- Nooit gedefinieerd

Klinisch:

- Studies zeer divers
- Relatief lage TcB c
- Percentiel gebasee
- voor TB $\geq 95^{\text{ste}}$ perc
- Combinatie met T
- weinig literatuur bes

AAP, NICE guideline
te bepalen bij welke



negatieven mogelijk
(voor TcB)
(criteria voor TcB)

hyperbilirubinemie, TcB cut-off
(nauwkeurigheid)
is een betrouwbare predictor
van hyperbilirubinemie
screening als screening doch

schapsduur ≥ 35 weken om
te bepalen.

Wat is de waarde van BiliChek TcB en visuele beoordeling voor de diagnose van hyperbilirubinemie bij neonaten?



Validatie BiliChek TcB in het Imeldaziekenhuis:

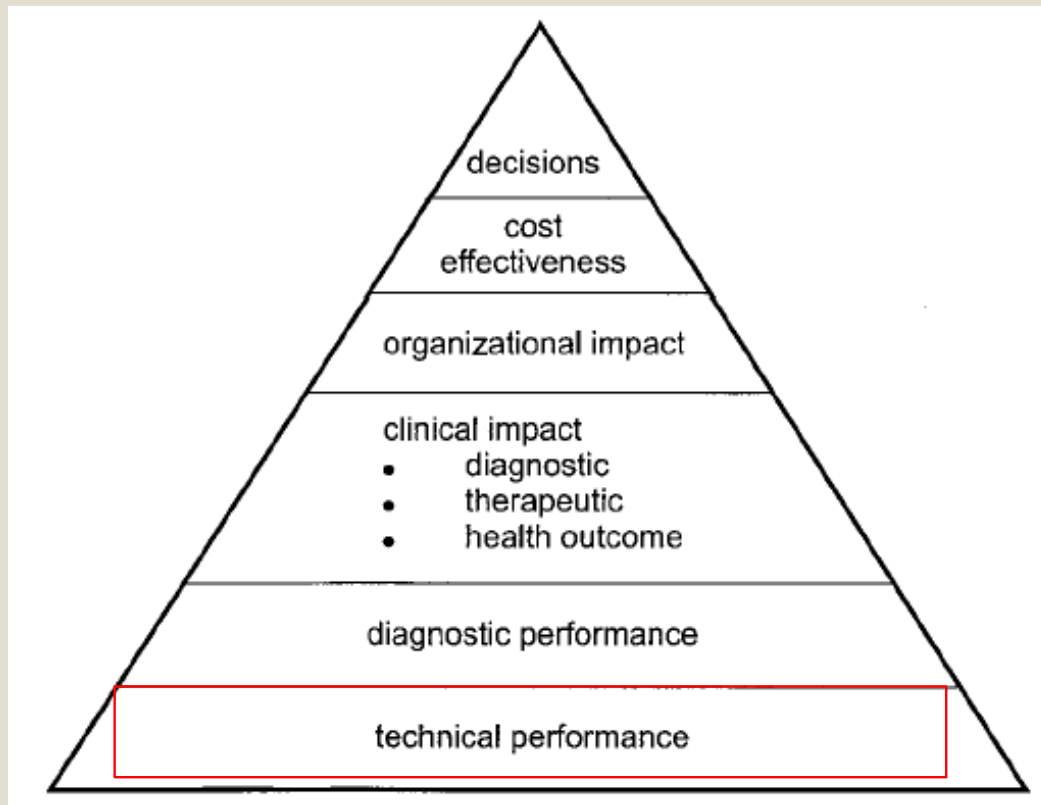
- 60 BiliCal[®] tips ter beschikking met demotoestel:
 - Validatie loopt tot 50 gepaarde TB-TcB metingen bekomen werd
 - Bij 3 neonaten triplo TcB meting
 - Diazo-gebaseerde methode als referentiemethode
- Indien de icterus excessief lijkt voor de leeftijd wordt TB bepaald én TcB uitgevoerd

<i>Patiëntensticker</i>		
Datum en tijdstip geboorte:		
Geboortegewicht:		
Datum en tijdstip bilirubine aanvraag:		
Krijgt de neonaat fototherapie op moment staalafname? JA <input type="radio"/> NEE <input type="radio"/>		
Borstvoeding? JA <input type="radio"/> NEE <input type="radio"/>		
Zwangerschapsduur: <35 weken <input type="radio"/> 35-37 6/7 weken <input type="radio"/> ≥38 weken <input type="radio"/>		
Etniciteit:	Visuele beoordeling geelzucht:	Plaats meting:
Europees/Noord-Amerikaans <input type="radio"/>	Hoofd en nek <input type="radio"/>	Sternum <input type="radio"/>
Aziatisch <input type="radio"/>	Romp tot aan de navel <input type="radio"/>	Voorhoofd <input type="radio"/>
Afrikaans <input type="radio"/>	Onder de navel tot aan de knie <input type="radio"/>	
Zuid-Amerikaans <input type="radio"/>	Armen en benen onder de knie <input type="radio"/>	
	Handen en voeten <input type="radio"/>	

Wat is de waarde van BiliChek TcB en visuele beoordeling voor de diagnose van hyperbilirubinemie bij neonaten?



Validatie BiliChek TcB in het imeldaziekenhuis:



Wat is de waarde van BiliChek TcB en visuele beoordeling voor de diagnose van hyperbilirubinemie bij neonaten?



Validatie BiliChek TcB in het Imeldaziekenhuis: Studiepopulatie en TcB predictoren

- 214 geboortes met 50 geprikte neonaten:

Zwangerschaps- duur	Gemiddelde geboortegewicht [95%CI]	Gemiddelde leeftijd [95%CI]	Huidtype
(n=50) ≥ 35 weken	(n=50) 3383gram [3246-3521]	(n=50) 91,65u [84,95-98,18]	• (n=2) Donker (Afrikaans) • (n=48) Blank

- Multiple regressie analyse, TcB predictoren:

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
Fototherapie op moment van staalafname? JA (n=19) NEE (n=29)	-0,36 (-1,89-1,17) 0,00 (referentie)	0,64
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

Wat is de waarde van BiliChek TcB en visuele beoordeling voor de diagnose van hyperbilirubinemie bij neonaten?



Validatie BiliChek TcB in het Imeldaziekenhuis: Analytische performantie TcB

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

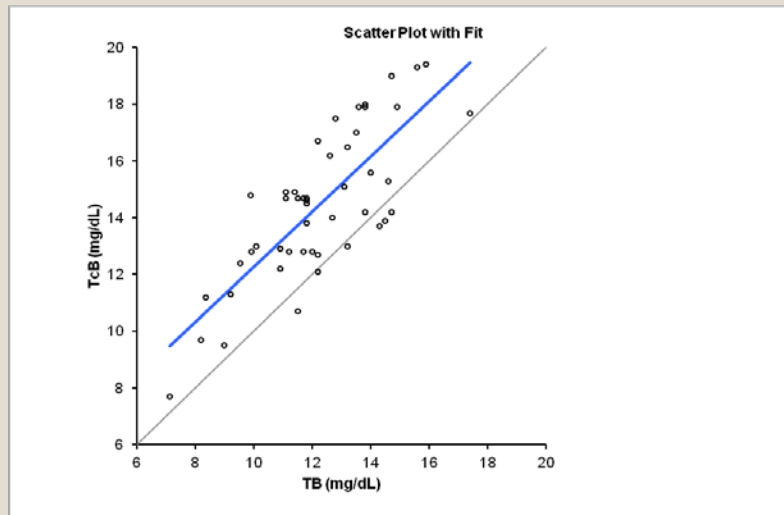
* Intradevice CV% werd bepaald bij Afrikaanse etniciteit.

- Is een intradevice CV tussen 0,60-11,5% aanvaardbaar?
- Westgard desirable CV% ($0,5 \times CV_{\text{intra-individueel}}$) voor TB = 11,9% (??)
- Geen CV% criterium voor cutaan bilirubine en TB bij neonaten beschikbaar
- Alleszins hoger dan CV% uit literatuur: Quid donker huidtype??

Wat is de waarde van BiliChek TcB en visuele beoordeling voor de diagnose van hyperbilirubinemie bij neonaten?



Validatie BiliChek TcB in het Imeldaziekenhuis: Analytische performantie TcB



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

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

H_0 : Constante bias = 0. H_1 : Constante bias \neq 0.

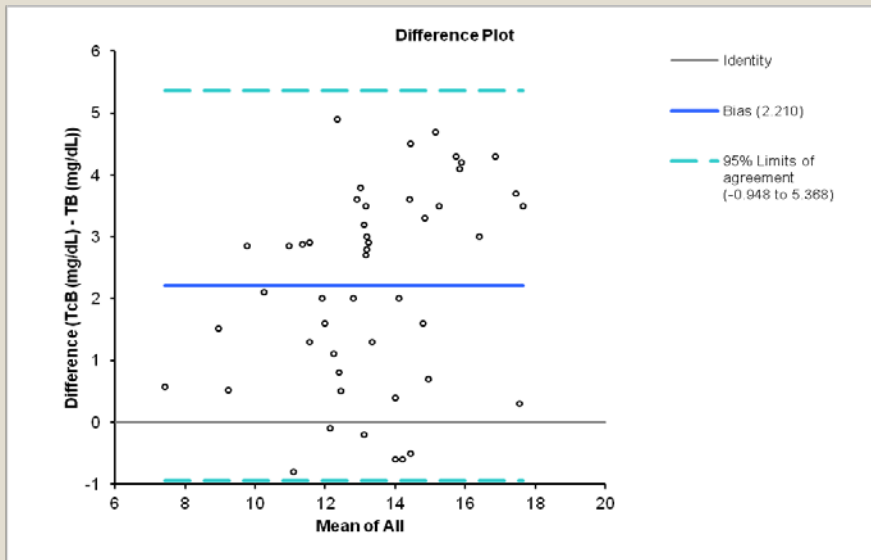
H_0 : Proportionele bias = 1. H_1 : Proportionele bias \neq 1.

- Indien TB \geq 12 mg/dL opvallend slechtere correlatie
- 6x onderschat TcB de TB concentratie \rightarrow 5/6 boven de 12 mg/dL

Wat is de waarde van BiliChek TcB en visuele beoordeling voor de diagnose van hyperbilirubinemie bij neonaten?



Validatie BiliChek TcB in het Imeldaziekenhuis: Analytische performantie TcB



	n	Gemiddelde	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

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

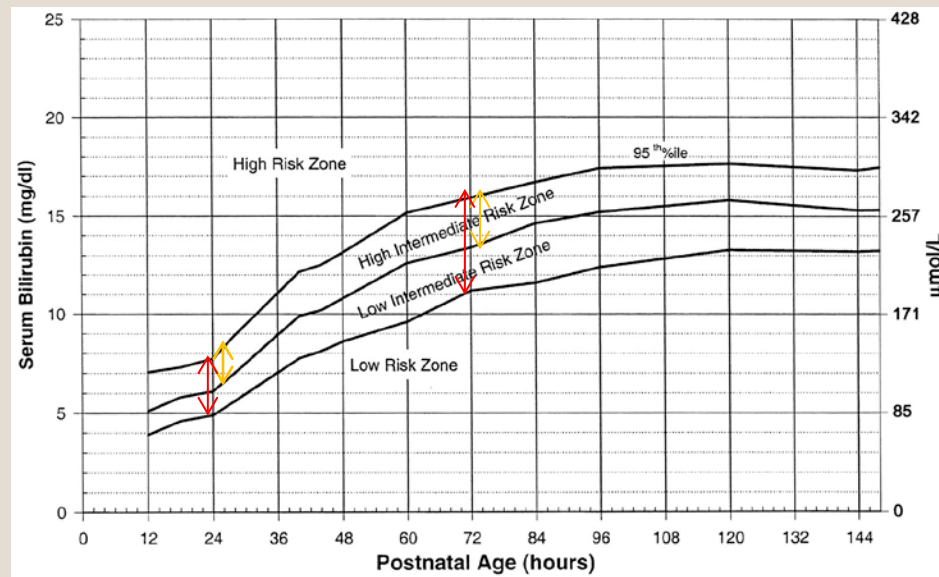
t statistic	9,50
DF	47
2-tailed p	<0.0001

- Lower limit of agreement: -0,95 mg/dL [-1,75- -0,17] → Maximale onderschatting van TB is 1,75 mg/dL
- Upper limit of agreement: 5,37 mg/dL [4,65-6,17] → Maximale overschatting van TB is 6,17 mg/dL
- De bias tussen TcB en TB is statistisch significant maar welke klinische betekenis?

Wat is de waarde van BiliChek TcB en visuele beoordeling voor de diagnose van hyperbilirubinemie bij neonaten?



Validatie BiliChek TcB in het Imeldaziekenhuis: Analytische performantie TcB




- Δ 75^{ste}- 95^{ste} percentiel op 24uur: 2 mg/dL en loopt op tot 3 mg/dL
- Δ 40^{ste} - 95^{ste} percentiel op 24 uur: 3 mg/dL en loopt op tot 5 mg/dL
- Maximale onderschatting van TB door TcB is 1,75 mg/dL en overschatting is 6,17 mg/dL:
 - Onwaarschijnlijk dat neonaat uit hoge risico zone vals in de laag risicozone wordt geplaatst o.b.v. TcB
 - Maximale onderschatting komt dicht bij 75^{ste} percentiel → zie literatuur: Cut-off TcB \geq 75^{ste} percentiel

Wat is de waarde van BiliChek TcB en visuele beoordeling voor de diagnose van hyperbilirubinemie bij neonaten?



Validatie BiliChek TcB in het Imeldaziekenhuis: Analytische performantie TcB

	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

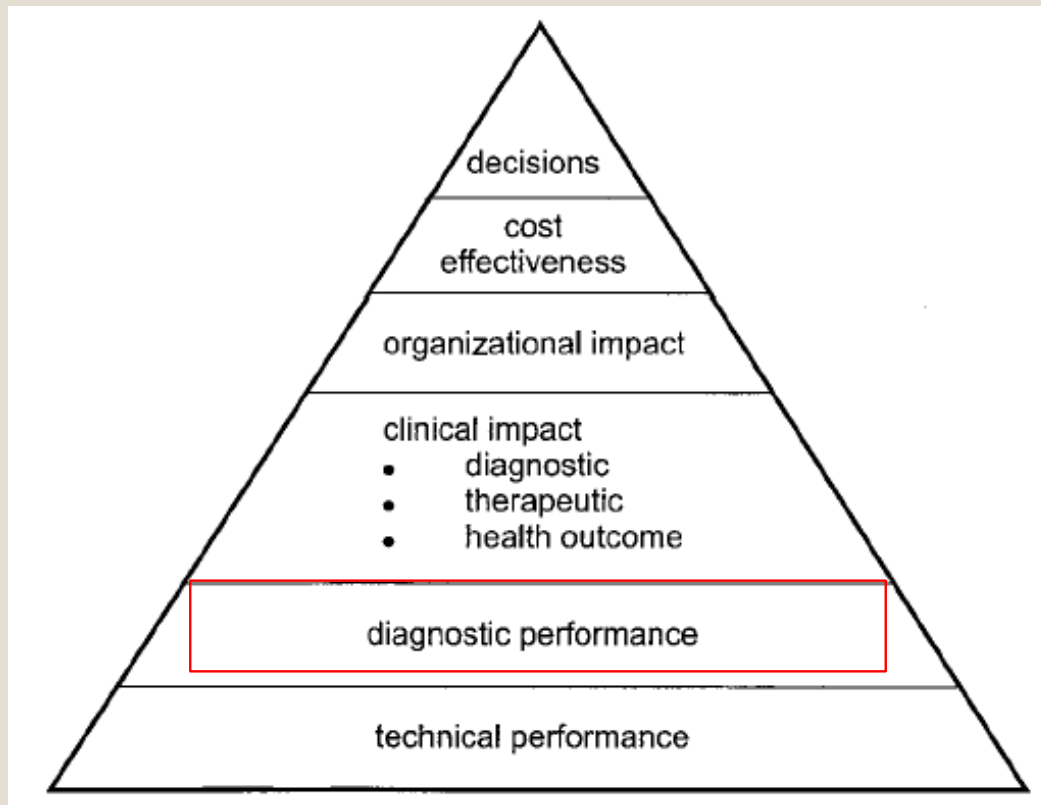
Gemiddelde bias (TcB-TB) is 2,21 mg/dL [1,74 - 2,68]:

- De gemiddelde neonat met icterus Kramer zone 2 heeft in theorie een TcB \geq 12 mg/dL
- Indien alle neonaten onafhankelijk van hun klinische icterus gescreend zouden worden met TcB zouden er net méér neonaten geprikt moeten worden voor een confirmationele TB
- **Om het aantal invasieve staalafnames bij neonaten te reduceren: TcB enkel indien visuele beoordeling excessieve geelzucht doet vermoeden**

Wat is de waarde van BiliChek TcB en visuele beoordeling voor de diagnose van hyperbilirubinemie bij neonaten?



Validatie BiliChek TcB in het imeldaziekenhuis:



Wat is de waarde van BiliChek TcB en visuele beoordeling voor de diagnose van hyperbilirubinemie bij neonaten?



Validatie BiliChek TcB in het Imeldaziekenhuis: Klinische performantie TcB

Wanneer TcB bevestigen met TB? In literatuur en guidelines:

- Indien TcB ≥ 12 mg/dL (verminderde correlatie)
- Indien TcB $\geq 75^{\text{ste}}$ percentiel van Bhutani nomogram
- (Indien TcB $\geq 95^{\text{ste}}$ percentiel van TcB nomogram: geen universele TcB nomogrammen)
- Indien TcB \geq Fototherapie drempel – 3 mg/dL
- Indien een therapeutische interventie (fototherapie, wisseltransfusie) wordt overwogen

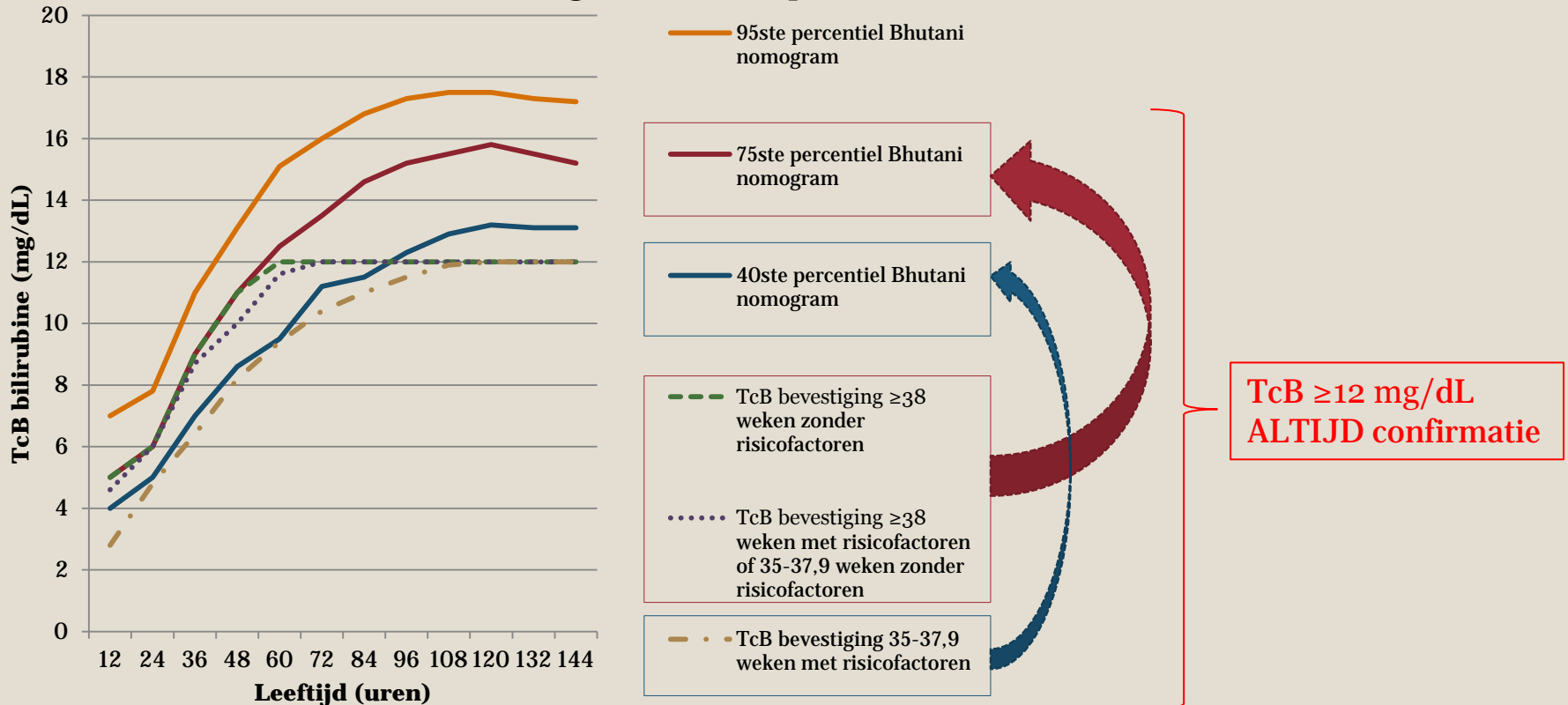
Om bruikbaar te zijn in de praktijk: Grafiek nodig met TcB confirmatiegrenzen

Wat is de waarde van BiliChek TcB en visuele beoordeling voor de diagnose van hyperbilirubinemie bij neonaten?



Validatie BiliChek TcB in het Imeldaziekenhuis: Klinische performantie TcB

Verschillende TcB confirmatie regels in omloop:



Opmerking: De gekozen TcB confirmatiegrenzen moeten 100% sensitiviteit hebben!!

Wat is de waarde van BiliChek TcB en visuele beoordeling voor de diagnose van hyperbilirubinemie bij neonaten?



Validatie BiliChek TcB in het Imeldaziekenhuis: Klinische performantie TcB in een populatie neonaten met een klinisch vermoeden van significante hyperbilirubinemie

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 fototherapie nodig 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 met significante hyperbilirubinemie (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	/					
		≥ 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
		≥ 40 ^{ste} percentiel	1,00 (0,29-1,00)	0,15 (0,06-0,28)	1,00	0,07

Wat is de waarde van BiliChek TcB en visuele beoordeling voor de diagnose van hyperbilirubinemie bij neonaten?



Validatie BiliChek TcB in het Imeldaziekenhuis: Klinische performantie

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

Plasma TB \geq 95 ^{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)

(*) 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	9,98
DF	1
P	0,0016

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

	Visuele beoordeling	Visuele beoordeling + TcB
Sensitiviteit (NPV)	1,00 (1,00) (*)	1,00 (1,00) (*)
Specificiteit (PPV)	0,78 (0,06)	0,81 (0,07)

Wat is de waarde van BiliChek TcB en visuele beoordeling voor de diagnose van hyperbilirubinemie bij neonaten?



Validatie BiliChek TcB in het Imeldaziekenhuis: Conclusie

Analytisch:

- Leeftijd, geboortegewicht, fototherapie en borstvoeding op tijdstip van meting, zwangerschapsduur, plaats van meting zijn NIET-significante predictoren van TcB
- Behoorlijke correlatie tussen TcB en TB: $r=0,79$ [0,65-0,88]
- Correlatie slechter indien $TB \geq 12$ mg/dL
- CV% ligt mogelijks hoger bij donkere huidtypes?? Geen criteria voor herhaalbaarheid TcB...
- Significante maar klinisch aanvaardbare bias: Vals negatieven onwaarschijnlijk
- TcB altijd combineren met visuele beoordeling: enkel TcB uitvoeren indien excessieve icterus aanwezig

Klinisch:

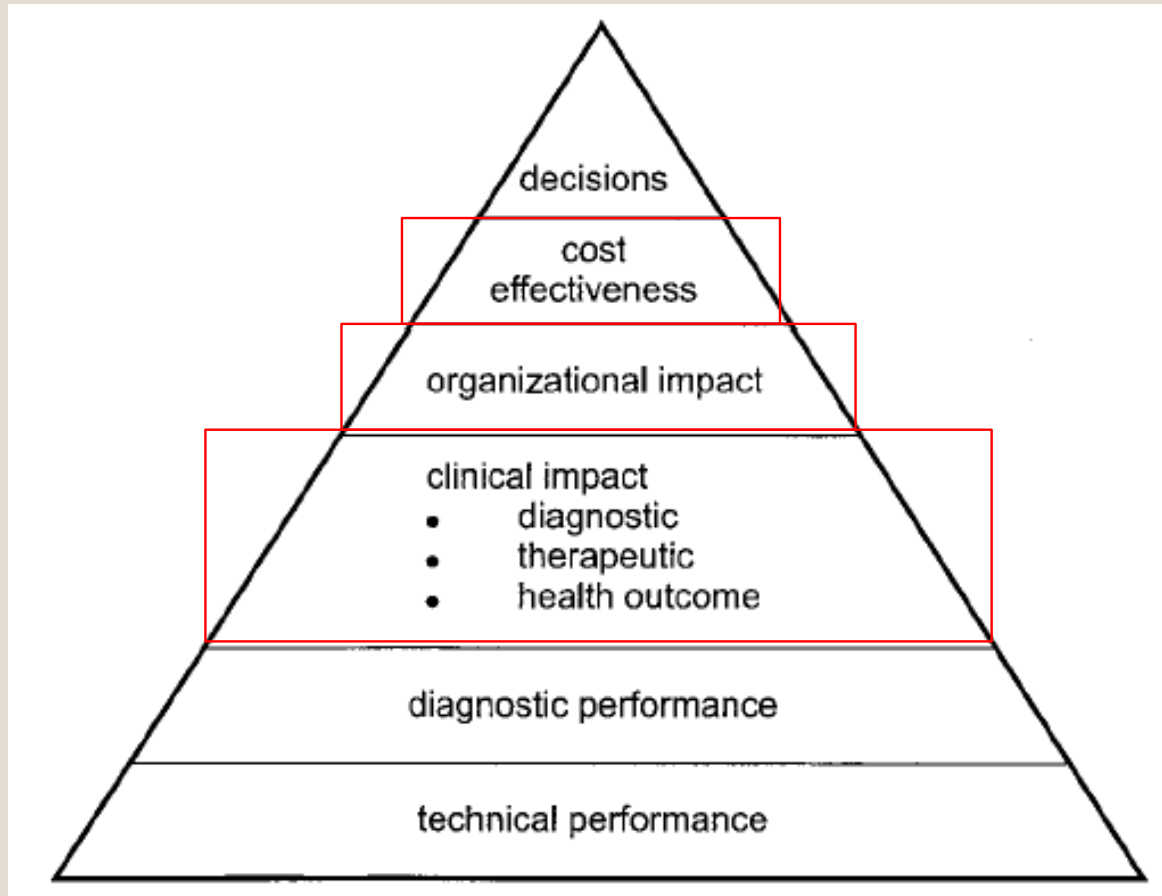
- TcB confirmatiegrenzen met 100% sensitiviteit gebruiken
- Visuele beoordeling + TcB is even gevoelig maar iets specifiekere dan visuele beoordeling alleen

Inhoud



- Inleiding
- Questions :
 - Wat is de waarde van BiliChek TcB en visuele beoordeling voor de diagnose van hyperbilirubinemie bij neonaten?
 - Welke impact zou de introductie van TcB hebben in het Imeldaziekenhuis?
 - Wat is de diagnostische waarde van navelstrengbloed voor significante hyperbilirubinemie bij neonaten?
- Algemene conclusie CAT en To Do's

Welke impact zou de introductie van TcB hebben in het Imeldaziekenhuis?



Welke impact zou de introductie van TcB hebben in het Imeldaziekenhuis?



Query: Alle plasma TB bepalingen bij neonaten tussen 0 en 20 dagen oud periode 01/01/2012-31/01/2012

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

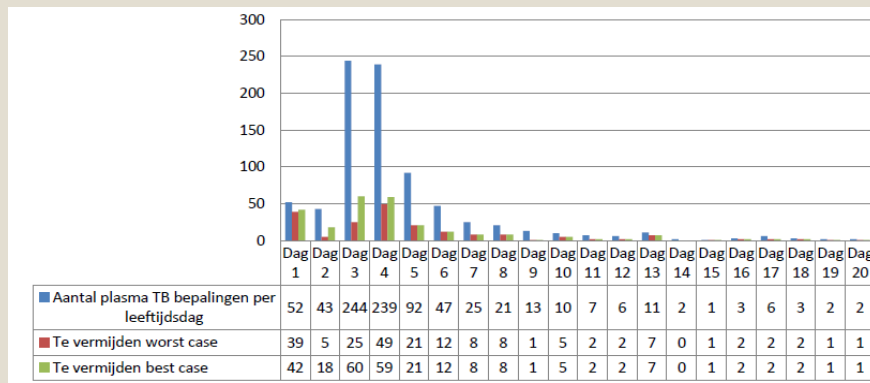
- Buiten beschouwing: Bilicheck toestel €5929 (incl. BTW); analysekost; opbrengst bloedafname en TB-bepaling bij neonaat
- Werktijd: 15 minuten voor staalafname TB en 5 minuten voor uitvoeren TcB: 2/3 werktijd reductie voor elke TB die vervangen wordt door TcB
- Literatuur: TcB zorgt voor besparing → Is dit zo?

Welke impact zou de introductie van TcB hebben in het Imeldaziekenhuis?



Query: Alle plasma TB bepalingen bij neonaten tussen 0 en 20 dagen oud periode 01/01/2012-31/01/2012

- 829 plasma TB bepalingen + 2,21 mg/dL (~ TcB waarde)
- Welke TcB moeten geconformeerd worden?: Best case (≥ 38 weken zwangerschapsduur zonder risicofactoren) en Worst case (35-37,9 weken zwangerschapsduur met risicofactoren) scenario



	Aantal vermijdbare TB	Meerkost per jaar	Reductie werktijd per jaar
35-37,9 weken zwangerschapsduur met risicofactoren	193 (23%)	€3507	32 uur (15%)
≥ 38 weken zwangerschapsduur zonder risicofactoren	254 (31%)	€2769	42 uur (20%)
Gemiddelde	224 (27%)	€3138	37 uur (17,5%)

Besluit: Indien TcB ziekenhuisbreed geïmplementeerd wordt, daalt het aantal invasieve staalafnames en de werktijd met gemiddeld 27% en 17,5% respectievelijk per jaar. Er is een gemiddelde meerkost van €3138/jaar.

Inhoud



- Inleiding
- Questions :
 - Wat is de waarde van BiliChek TcB en visuele beoordeling voor de diagnose van hyperbilirubinemie bij neonaten?
 - Welke impact zou de introductie van TcB hebben in het Imeldaziekenhuis?
 - Wat is de diagnostische waarde van navelstrengbloed voor significante hyperbilirubinemie bij neonaten?
- Algemene conclusie CAT en To Do's

Wat is de diagnostische waarde van navelstrengbloed voor significante hyperbilirubinemie bij neonaten?



Literatuurstudie: Waarde navelstrengbloed bilirubine en DAT voor de predictie van significante hyperbilirubinemie

- Zeer beperkte literatuur, statistisch vaak niet goed onderbouwd
- Uiteenlopende criteria voor significante hyperbilirubinemie, bij geen enkele Bhutani nomogram
- Geen populatie gebaseerde referentiewaarden beschikbaar voor navelstrengbloed bilirubine dus waarde klinische cut-off onduidelijk
- Geen enkele guideline raadt aan om te screenen met navelstrengbloed bilirubine of DAT
- Wat met de analytische performantie (navelstrengbloed vs. capillair bloed)? ABO Rh(D) invloed?

Conclusie: Geen sluitend antwoord in de literatuur.

Wat is de diagnostische waarde van navelstrengbloed voor significante hyperbilirubinemie bij neonaten?



Population en health-based referentiewaarden voor navelstrengbloed bilirubine: query periode 25/05/2005-31/12/2014

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 (directe coombs) negatief (n=6117)	1,63 (1,62-1,65)	<0,0001
DAT (directe coombs) 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)	

• Population-based (97,5% percentiel; n=6227) referentiewaarde: **2,71 mg/dL** 90%CI[2,68-2,76]

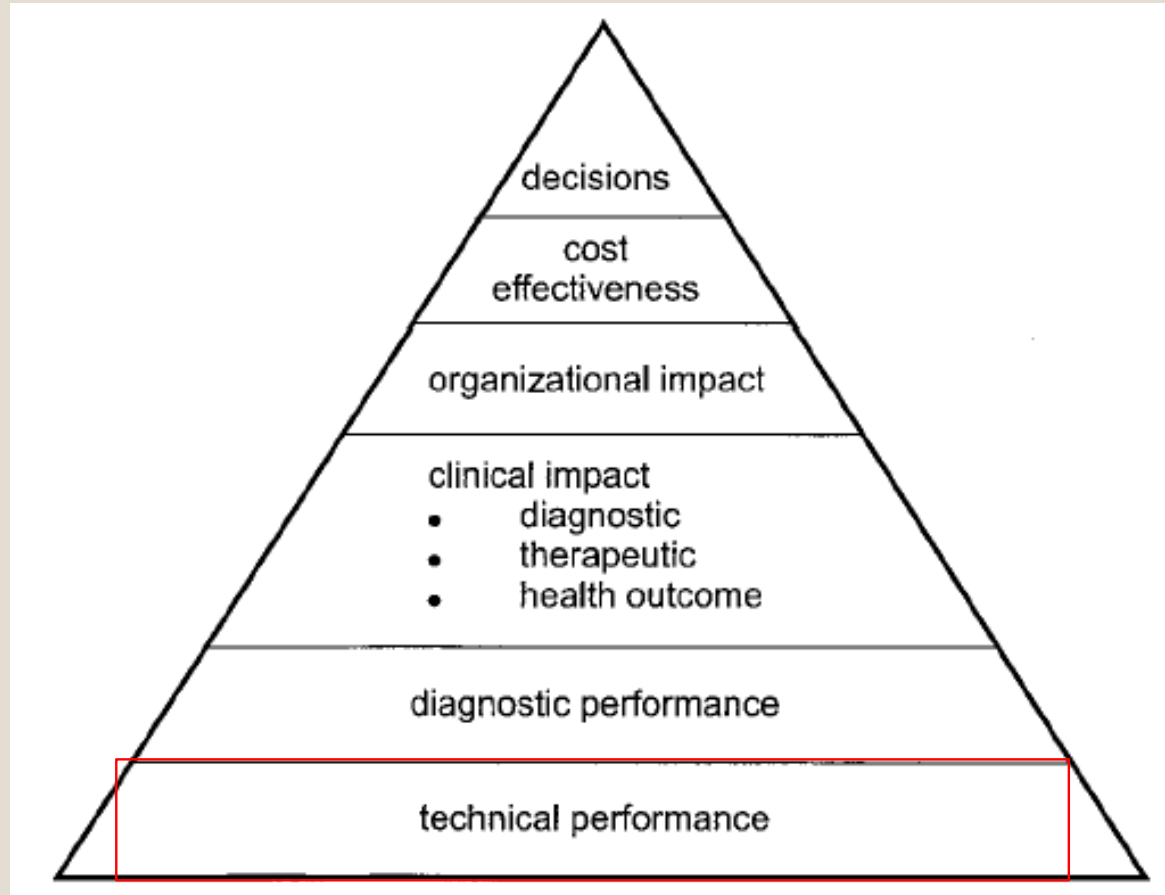
• Health-based (97,5% percentiel) referentiewaarde: **2,30 mg/dL** 90%CI[2,26-2,33]

Referentie individuen (n=2093):

- ABO en Rh(D) identiek met moeder
- DAT op navelstrengbloed negatief
- Moeder niet gekend met irreguliere antistoffen
- Geen klinisch vermoeden significante hyperbilirubinemie in de eerste 6 levensdagen

Normaal verdeelde populatie!

Wat is de diagnostische waarde van navelstrengbloed voor significante hyperbilirubinemie bij neonaten?



Wat is de diagnostische waarde van navelstrengbloed voor significante hyperbilirubinemie bij neonaten?



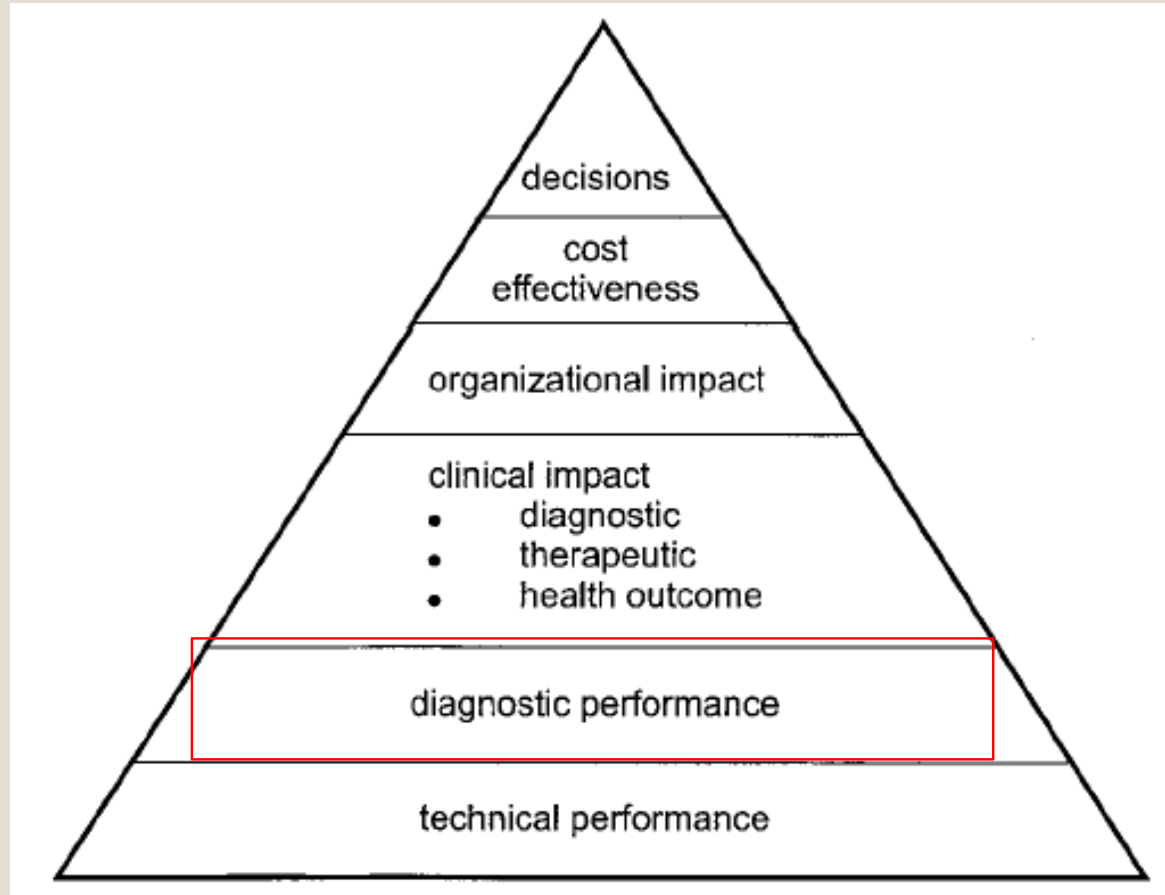
Correlatie tussen navelstrengbloed bilirubine en plasma bilirubine dag 3:

- Navelstrengbloed bilirubine is significante predictor van plasma TB op dag 3 maar Pearson correlatie coëfficiënt is beperkt: $r=0,33$ 95%CI[0,28-0,38]

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)	

- Navelstrengbloed bilirubine kan niet gebruikt worden om betrouwbaar plasma TB concentraties op dag 3 te voorspellen
- DAT, ABO en de aanwezigheid van irreguliere antistoffen bij de moeder blijken geen significante predictoren voor plasma TB op dag 3

Wat is de diagnostische waarde van navelstrengbloed voor significante hyperbilirubinemie bij neonaten?



Wat is de diagnostische waarde van navelstrengbloed voor significante hyperbilirubinemie bij neonaten?



Klinische performantie van navelstrengbloed bilirubine:

Doel Test	AUC (95% CI)	Cut-off (mg/dL)	Sensitiviteit (95% CI)	Specifciteit (95% CI)	NPV	PPV
Klinische performantie om neonaten aan te duiden die significante hyperbilirubinemie ontwikkelen in de loop van de eerste 6 levensdagen (154/6227 neonaten)						
	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

- Om te screenen kan de 95% sensitiviteit cut-off gebruikt worden: Een neonat met navelstrengbloed bilirubine <1,38 mg/dL heeft een probabilliteit van 0,37% (LR-: 0,15) dat hij/zij significante hyperbilirubinemie ontwikkelt in de eerste 6 levensdagen
- Een neonat met navelstrengbloed bilirubine ≥3,20 mg/dL heeft een probabilliteit van 38% (LR+: 24,83) dat hij/zij significante hyperbilirubinemie zal ontwikkelen in de eerste 6 levensdagen

Wat is de diagnostische waarde van navelstrengbloed voor significante hyperbilirubinemie bij neonaten?



Klinische performantie van navelstrengbloed bilirubine:

Efficiëntie = $(TN+TP)/(TN+TP+FN+FP)$

- TcB + VB:	0,81	
- VB:	0,69	
- Navelstrengbloed bilirubine:	0,75	(optimale cut-off)

- **TcB+VB > navelstrengbloed bilirubine (optimale cut-off) > VB**
- Navelstrengbloed kan nooit VB vervangen vanwege vals negatieven bij de optimale cut-off

Wat is de diagnostische waarde van navelstrengbloed voor significante hyperbilirubinemie bij neonaten?



Klinische performantie ABO-bepaling op navelstrengbloed:

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

Pearson's χ^2 statistic	8,89
DF	1
p	0,0029

- ABO incompatibiliteit/compatibiliteit: Sn=28%/Sp=81% voor significante hyperbilirubinemie in de eerste 6 levensdagen

- Probabiliteit significante hyperbilirubinemie ABO incompatibel: 3,6% (LR+: 1,46)
- Probabiliteit significante hyperbilirubinemie ABO compatibel: 2,1% (LR-: 0,89)

Vershil statistisch significant

- Prevalentie significante hyperbilirubinemie ABO incompatibel: 3,7%
- Prevalentie significante hyperbilirubinemie ABO compatibel: 2,1%

Vershil statistisch significant

Wat is de diagnostische waarde van navelstrengbloed voor significante hyperbilirubinemie bij neonaten?



Klinische performantie DAT-bepaling op navelstrengbloed:

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

Pearson's χ^2 statistic	67,66
DF	1
p	<0.0001

• DAT+/DAT-: Sn=10%/Sp=98% voor significante hyperbilirubinemie in de eerste 6 levensdagen

• Probabiliteit significante hyperbilirubinemie DAT+ :11% (LR+: 5,0)
• Probabiliteit significante hyperbilirubinemie DAT-: 2% (LR-:0,91) } Verschil statistisch significant

• Prevalentie significante hyperbilirubinemie DAT+: 14,5%
• Prevalentie significante hyperbilirubinemie DAT-: 2% } Verschil statistisch significant

Wat is de diagnostische waarde van navelstrengbloed voor significante hyperbilirubinemie bij neonaten?



Klinische performantie irreguliere antistoffen opsporen bij moeder:

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 χ^2 statistic	0,62
DF	1
P	0,4320

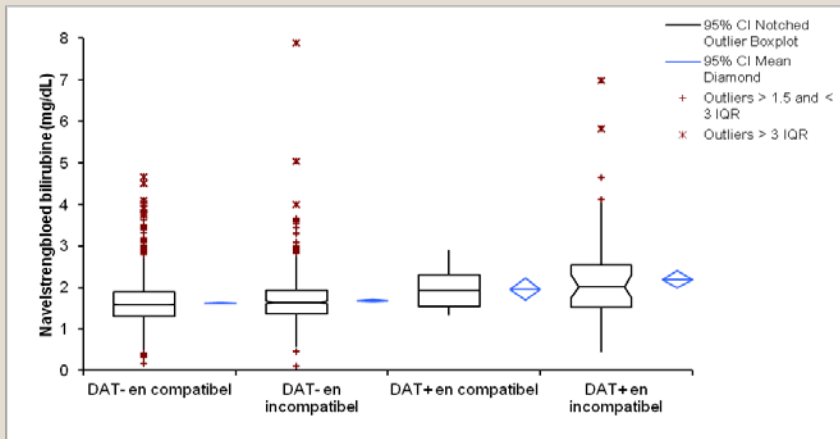
- Irr.as. aanwezig/afwezig: $S_n=2\%/S_p=99\%$ voor significante hyperbilirubinemie in de eerste 6 levensdagen
- Verschil in de prevalentie en probabiliteit van significante hyperbilirubinemie in de loop van de eerste 6 levensdag is statistisch niet significant hoewel er wel statistisch hogere navelstrengbloed bilirubine concentraties zijn indien de moeder irr. as. heeft

Wat is de diagnostische waarde van navelstrengbloed voor significante hyperbilirubinemie bij neonaten?



Combinatie navelstrengbloed bilirubine, DAT en ABO-bepaling:

- Diagnostische kracht van de afzonderlijke testen zal laag blijven aangezien de prevalentie van significante hyperbilirubinemie zeer laag is in de gehele populatie (154/6227)
- De combinatie van navelstrengbloed bilirubine, DAT en ABO-bepalingen geeft 4 klinische uitkomsten:



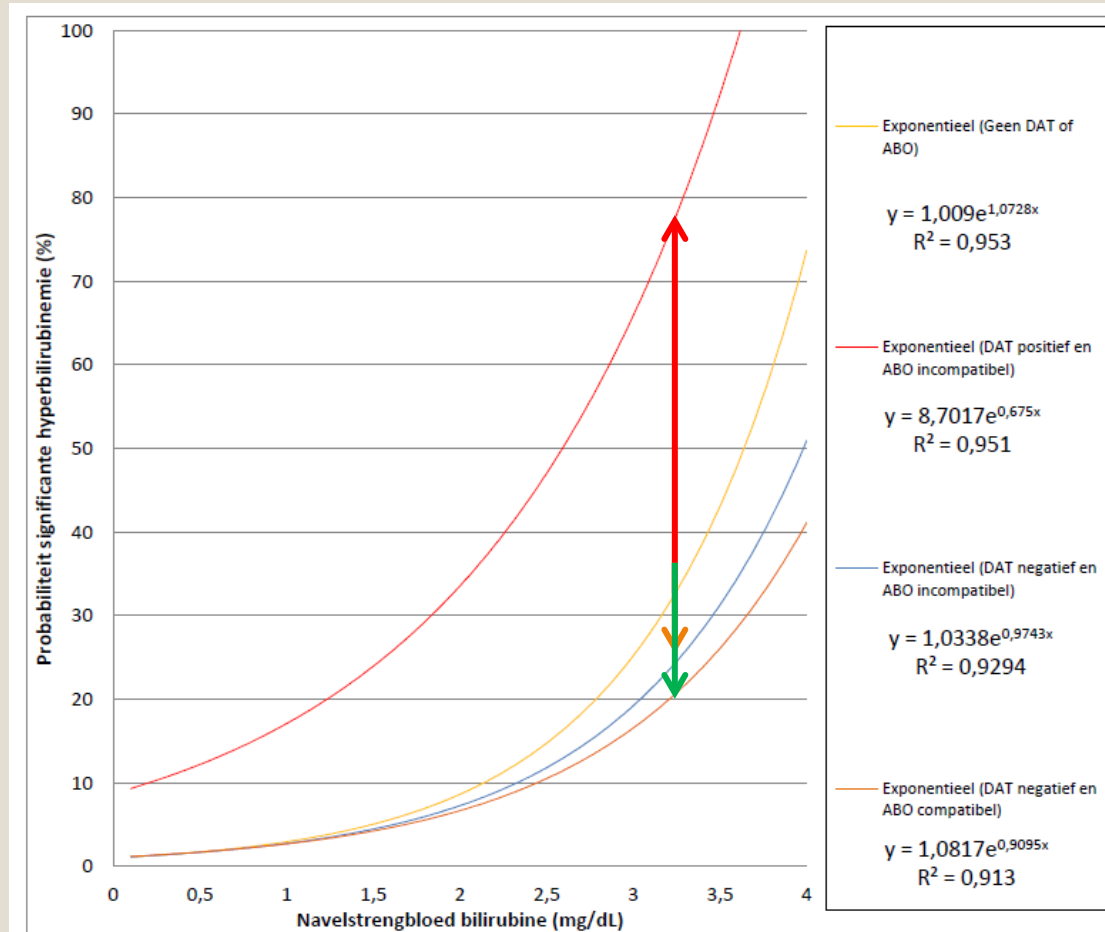
Groep	Prevalentie	Gemiddelde TB	95% CI
DAT- en compatibel	110/5016	1,622	1,609 - 1,635
DAT- en incompatibel	28/1115	1,683	1,653 - 1,714
DAT+ en compatibel	0/14	1,954	1,689 - 2,218
DAT+ en incompatibel	16/96	2,197	1,991 - 2,403

- In elke klinische groep wordt de prevalentie van significante hyperbilirubinemie bepaald en vermenigvuldigd met de LR+ bij elke navelstrengbloed bilirubine cut-off om de post-test probabiliteit voor significante hyperbilirubinemie te berekenen

Wat is de diagnostische waarde van navelstrengbloed voor significante hyperbilirubinemie bij neonaten?



Combinatie navelstrengbloed bilirubine, DAT en ABO-bepaling:



Wat is de diagnostische waarde van navelstrengbloed voor significante hyperbilirubinemie bij neonaten?



Combinatie navelstrengbloed bilirubine, DAT en ABO-bepaling:

Navelstrengbloed bilirubine (mg/dL)	DAT	ABO	Post-test probabilliteit significante hyperbilirubinemie in de loop van de eerste 6 levensdagen (LR+/LR-)	
			Berekend uit populatie	Visueel uit grafiek
Gehele studiepopulatie (n=154/6227)				
≥ 3,20	/	/	38% (24,83/0,89)	35%
≥ 2,71	/	/	23% (11,54/0,78)	23%
≥ 2,30	/	/	12% (5,23/0,63)	12%
≥ 1,38	/	/	3,4% (1,36/0,15)	4%
Subpopulatie (n=147/4400) ≥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) ≥ 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) ≥ 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%

Bij elke navelstrengbloed bilirubine, DAT en compatibiliteit outcome kan via de exponentiële functies de probabilliteit van significante hyperbilirubinemie in de eerste 6 levensdagen berekend worden

Wat is de diagnostische waarde van navelstrengbloed voor significante hyperbilirubinemie bij neonaten?



Waarde navelstrengbloed voor de diagnose van significante hyperbilirubinemie bij neonaten:

Conclusie

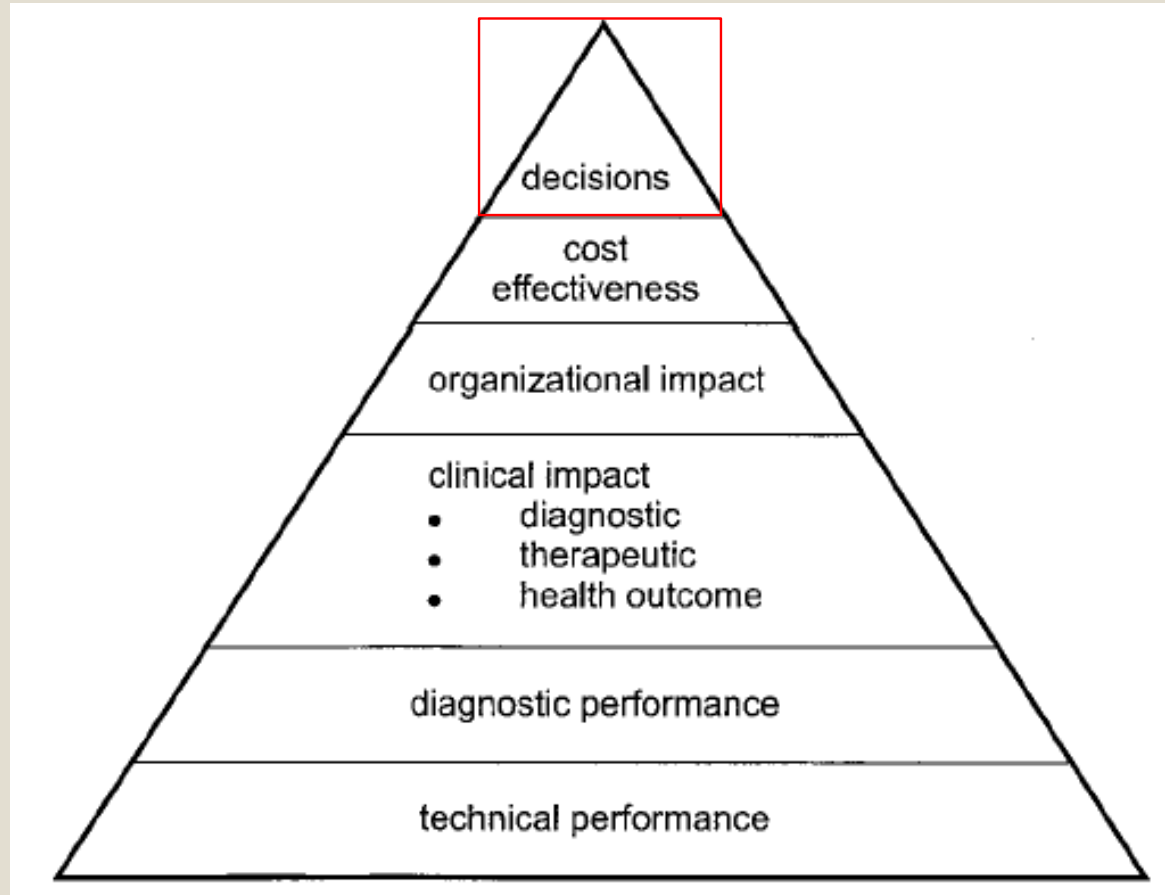
- Prevalentie van significante hyperbilirubinemie is hoger bij neonaten met DAT+, ABO incompatibiliteit en navelstrengbloed bilirubine $\geq 1,38$ mg/dL (95% sensitiviteit cut-off)
 - Navelstrengbloed bilirubine kan niet gebruikt worden om betrouwbaar plasma bilirubine concentraties op dag 3 te voorspellen
 - Populatie gebaseerde referentiewaarde = 2,71 mg/dL
 - Health gebaseerde referentiewaarde = 2,30 mg/dL
 - Efficiëntie: TcB+VB > navelstrengbloed bilirubine (optimale cut-off) > VB
- De combinatie van navelstrengbloed bilirubine, DAT en ABO-bepaling zorgt voor meer diagnostische power:
- Neonaten met DAT+, ABO incompatibiliteit, navelstrengbloedbilirubine $\geq 2,71$ mg/dL: **OPGEPAST**
 - Neonaten met DAT-, ABO compatibiliteit, navelstrengbloed bilirubine $< 1,38$ mg/dL: **Onwaarschijnlijk**

Inhoud



- Inleiding
- Questions :
 - Wat is de waarde van BiliChek TcB en visuele beoordeling voor de diagnose van hyperbilirubinemie bij neonaten?
 - Welke impact zou de introductie van TcB hebben in het Imeldaziekenhuis?
 - Wat is de diagnostische waarde van navelstrengbloed voor significante hyperbilirubinemie bij neonaten?
- Algemene conclusie CAT en To Do's

Algemene conclusie CAT en To Do's



Algemene conclusie CAT en To Do's



- TcB: **overleg nodig met clinici** → budgetvriendelijk of kindvriendelijk management
- Op navelstrengbloed: **TB + DAT + ABOD bepalen** → LIS-integratie exponentiële functies. Overleg clinici: Welke probabilliteit maximaal aanvaardbaar ? → In toekomst nog gericht screenen met navelstrengbloed
- Het **selectieve screeningsprotocol voor hyperbilirubinemie** wordt voorgesteld aan de clinici en de betrokken verpleegkundigen op de eerstkomende dienstvergadering.

Vragen?



MATT GROENING



Wat is de waarde van BiliChek TcB en visuele beoordeling voor de diagnose van hyperbilirubinemie bij neonaten?



Literatuur: Analytische performantie BiliChek TcB

Studie	Referentiemethode	Pearson correlatie	TcB-TB (mg/dL) [95%CI]
Bhutani et al. 2000	HPLC (gouden standaard)	0,91	0,49 [-2,29-3,23]
Campbell et al. 2011	Diazo-gebaseerde methode	0,83	0,75 [-3,00-4,50]
Kolman et al. 2007	Diazo-gebaseerde methode	0,87	-0,06 [-0,23-0,12]
Romagnoli et al. 2012	Diazo-gebaseerde methode	0,86	1,00 [-2,40-4,50]
Karon et al. 2008	Diazo-gebaseerde methode	0,80	2,00 [1,90-2,30]

- Intradevice CV% tussen 6,3-9,2%
- Bhutani et al. Intradevice SD: 0,59 mg/dL en Interdevice SD: 0,68 mg/dL
- Impact van huidskleur nog altijd een discussiepunt
- Afnemende correlatie indien TB \geq 12 mg/dL
- Uitgebreide validatie bij neonaten met zwangerschapsduur \geq 35 weken: IHE rapport 2013
- Nagar et al. systematische review literatuur TcB bij prematuren (< 35 weken zwangerschapsduur): **best geen TcB bij prematuren o.w.v. onbekende impact fysiologie**

Wat is de waarde van BiliChek TcB en visuele beoordeling voor de diagnose van hyperbilirubinemie bij neonaten?



Literatuur: Klinische performantie Bilichesk TcB

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

* op 24 tot 48 uur (n=648); † op 49 tot 72 uur (n=1046); ‡ op 73 tot 96 uur (n=473). Alle neonaten hebben een zwangerschapsduur ≥ 35 weken.

Wat is de waarde van BiliChek TcB en visuele beoordeling voor de diagnose van hyperbilirubinemie bij neonaten?



Literatuur: Klinische performantie Bilichek TcB + visuele beoordeling

Studie	Target TB (mg/dL)	Visuele Beoordeling			TcB		
		Kramer Zone	Sensitiviteit	Specificiteit	Cut-off (mg/dL)	Sensitiviteit	Specificiteit
De Luca et al. 2008	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 et al. 2004	>15,0	≥ zone 2	1,00	0,36	≥10,44	0,97	0,60
		≥ zone 3	0,93	0,46	≥11,00	0,94	0,72
		≥ zone 4	0,84	0,71	≥11,60	0,88	0,80
		Zone 5	0,38	0,95	≥12,18	0,84	0,86
					≥12,76	0,78	0,89
					≥13,34	0,63	0,94
					≥13,92	0,59	0,97
		≥14,50	0,44	0,97			
Lodha et al. 2000	>13,0	NB	0,52	0,89	NB	0,69	0,89
	>15,0	NB	0,53	0,98	NB	0,47	0,99

Alle neonaten hebben een zwangerschapsduur ≥ 35 weken.

Wat is de diagnostische waarde van navelstrengbloed voor significante hyperbilirubinemie bij neonaten?



DAT en ABO-bepaling nodig?

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 ABO 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.

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.

Wat is de diagnostische waarde van navelstrengbloed voor significante hyperbilirubinemie bij neonaten?



DAT en ABO-bepaling nodig?

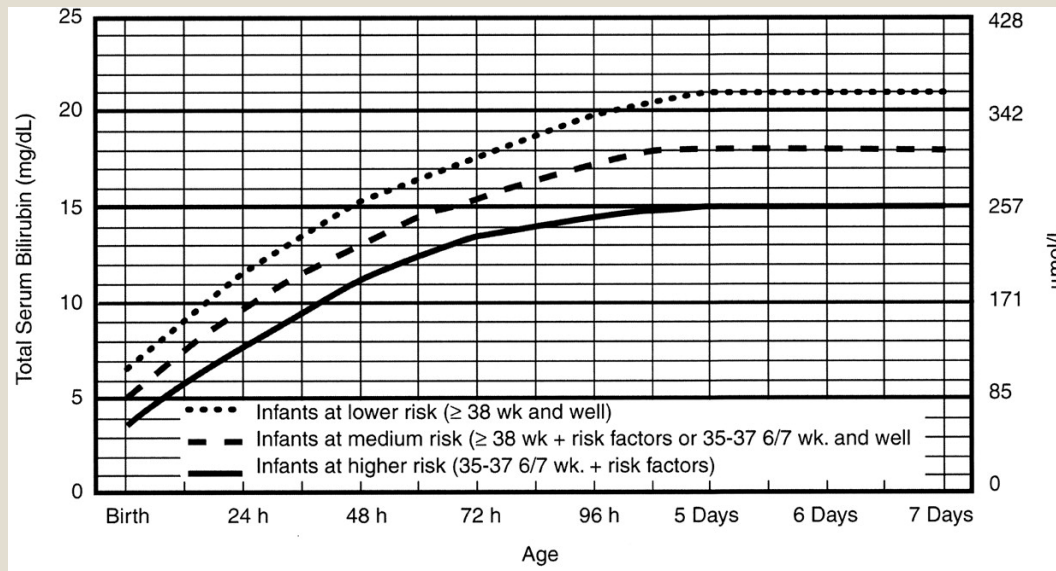
Momenteel bij elke neonat standaard een DAT en ABO bepaling op navelstrengbloed uitgevoerd. Op basis van de AAP guidelines en de bloedgroepcombinaties bij positieve DAT kunnen DAT en ABO-bepalingen beperkt worden tot de neonaten waarbij:

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 gevolgd dan zou 77% van de DAT en ABO- bepalingen (4795/6227) niet uitgevoerd moeten worden
 - ABO Rh(D) bepaling wordt best wel uitgevoerd bij elke neonat: telt als eerste bloedgroep bepaling indien er ooit transfusienood is
 - Uit praktische overweging wordt DAT ook bij elke neonat uitgevoerd: Op elke neonatale ABO Rh(D) testkaart is een DAT voorzien
 - Bovendien heeft resultaat DAT een grote invloed op de probabilliteit van significante hyperbilirubinemie (zie supra)

Inleiding



Definitie fotherapiedrempel: AAP-guideline 2004³ (= definitie CAT)



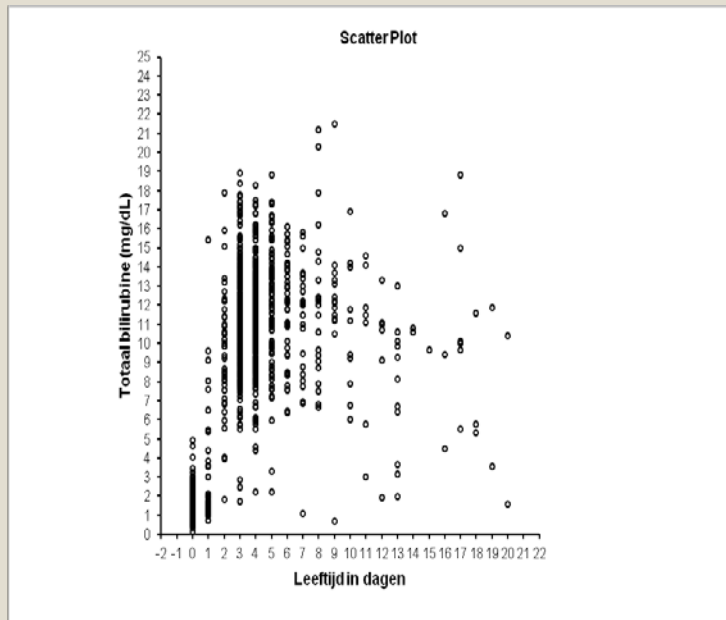
Risicofactoren neurotoxiciteit bij hyperbilirubinemie:

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

Welke impact zou de introductie van TcB hebben in het Imeldaziekenhuis?



Query: Alle plasma TB bepalingen bij neonaten tussen 0 en 20 dagen oud periode 01/01/2012-31/01/2012



- 1421 bevallingen, 829 plasma TB bepalingen
- 103 neonaten (7,3%) significante hyperbilirubinemie volgens de AAP guideline (≥ 13 mg/dL)
- 26 neonaten (0,2%) significante hyperbilirubinemie volgens Bhutani ($\geq 95^{\text{ste}}$ percentiel)
- 2 neonaten (0,1%) ernstige hyperbilirubinemie volgens de AAP guideline (≥ 20 mg/dL)