

Richtlijn postnatale zorg in de algemene kindergeneeskunde

november 2020



INITIATIEF

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

IN SAMENWERKING MET

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie
Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen
Stichting Kind & Ziekenhuis

MET ONDERSTEUNING VAN

PROVA

FINANCIERING

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

Colofon

RICHTLIJN POSTNATALE ZORG IN DE ALGEMENE KINDERGENEESKUNDE

© 2020

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Mercatorlaan 1200

3528 BL Utrecht

088 282 3306

nvk@nvk.nl

www.nvk.nl

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Inhoudsopgave

Samenstelling van de werkgroep	4
Samenvatting.....	5
Algemene inleiding.....	12
Module 1 Screening, preventie en behandeling van neonatale hypoglycemie	17
1.1 Wat is de definitie van neonatale hypoglycemie? Welke streefwaarden en interventiegrenzen worden gehanteerd?.....	19
1.2 Wat zijn de indicaties voor routinematige screening op neonatale hypoglycemie?.....	34
1.3 Hoe vaak en wanneer dienen glucosecontroles gedaan te worden en wat zijn de stopcriteria?.....	62
1.4 Welke glucosemeters zijn geschikt voor glucosebepalingen bij pasgeborenen, wat zijn de voor- en nadelen en welke kan het beste worden gebruikt?.....	68
1.5 Welke maatregelen kunnen worden toegepast ter preventie van neonatale hypoglycemie?.....	86
1.6 Op welke wijze dient interventie (of behandeling) van een neonatale hypoglycemie plaats te vinden?	99
Module 2 Beleid en vacuümextractie	135
2.1 Gedurende welke periode na een vacuümextractie (VE) is een observatie van pasgeborenen geïndiceerd en waar dient op gelet te worden?	135
2.2 Moet standaard (oplaad) paracetamol worden gegeven na een vacuümextractie?	144
Bijlage A Patiënteninformatie.....	164
Bijlage B Opbrengsten knelpuntenanalyse	167
Bijlage C Implementatieplan.....	170
Bijlage D Kennishiaten.....	180

Samenstelling van de werkgroep

Werkgroep

- Mw. L.H. van der Meer-Kappelle, neonatoloog, werkzaam in Reinier de Graaf Groep, namens NVK (voorzitter)
- Dr. R.F. Kornelisse, neonatoloog, werkzaam in Erasmus MC-Sophia, namens NVK
- Dr. R.H.T. van Beek, neonatoloog, werkzaam in Amphia Ziekenhuis, namens NVK
- Drs. C.S. Barbian, kinderarts, werkzaam in Ziekenhuis Rivierenland, namens NVK
- Dr. A.A.M.W. van Kempen, neonatoloog, werkzaam in OLVG Amsterdam, namens NVK
- Drs. N.R. van Veenendaal, arts-onderzoeker werkzaam in OLVG Amsterdam, namens NVK
- Drs. H.G. Stas, neonatoloog, werkzaam in Maastricht Ziekenhuis Rotterdam, namens NVK
- Dr. P.H. Dijk, neonatoloog, werkzaam in UMCG, namens NVK
- D. Joseph, MSc, verpleegkundige, werkzaam voor Kind en Ziekenhuis
- L. Zondag, beleidsmedewerker, werkzaam als verloskundige, namens KNOV
- NVOG, commissie Kwaliteitsdocumenten

Meelezers

- Mw. Dr. C. de Boer, verpleegkundige neonatologie, werkzaam in Erasmus MC, namens V&VN
- Dr. R.M.J. Moonen, neonatoloog, werkzaam in Zuyderland Medisch Centrum Heerlen, namens NVK
- Drs. S. Mulder, hoofd afdeling neonatologie, werkzaam in Isala Zwolle, namens NVK
- Dr. J.E. Bunt, neonatoloog, werkzaam in ETZ Elisabeth, namens NVK
- Dr. F. Maingay, neonatoloog, werkzaam in Noordwest Ziekenhuisgroep Alkmaar, namens NVK
- Dr. F.A.B.A. Schuerman, neonatoloog, werkzaam in Isala Zwolle, namens NVK
- Dr. W.J.M. van Heel, neonatoloog, werkzaam in Haga Ziekenhuis, namens NVK
- Dr. H.B. Burggraaff, verloskundige huisarts, werkzaam in H.B. Burggraaff, namens NHG

Met ondersteuning van

- Mw. Drs. M. Tuut, zelfstandig epidemioloog PROVA
- Mw. Dr. L.M.A.J. Venmans, epidemioloog NVK

Samenvatting

Inleiding

Het doel van deze richtlijn is om handvatten te bieden voor de algemene kindergeneeskundige zorg voor de (bijna) à terme pasgeborenen. Het gaat hierbij om pasgeborenen die vanwege een medische indicatie in het ziekenhuis geboren of opgenomen worden. Prematuren geboren na een zwangerschapsduur <35 weken en pasgeborenen met een indicatie voor intensive care vallen buiten deze richtlijn. Daar waar weinig evidence voor handen is, kent de zorg veel praktijkvariatie. De grote praktijkvariatie betekent dat, welke consensused based afspraken er ook gemaakt worden, een deel van de praktijken hun werkwijze zal moeten aanpassen. Dit is onvermijdelijk als we vanuit de bestaande grote praktijkvariatie toe willen werken naar een meer uniform beleid.

Deze richtlijn is opgebouwd uit verschillende modules: 1. het beleid rondom neonatale hypoglycemie en 2. beleid na vacuümextractie en bevat aanbevelingen voor de zorg van pasgeborenen waarbij de focus ligt op de Algemene Kindergeneeskunde. Ook andere zorgverleners binnen de integrale geboortezorg kunnen gebruik maken van de informatie uit deze richtlijn, zoals huisartsen, verloskundigen, verpleegkundigen, kraamverzorgenden en ouderverenigingen. De evidence voor deze praktische en specifiek op de Nederlandse situatie gerichte richtlijn is mede gebaseerd op internationale en nationale richtlijnen. De evidence was niet altijd even sterk. Daarnaast leende een deel van de uitgangsvragen zich minder goed voor een literatuursearch. Daarom werden, naast literatuur, internationale en nationale richtlijnen ook regionale en lokale protocollen omtrent neonatale hypoglycemie en vacuümextracties verzameld en gebruikt. Het aantal ingestuurde protocollen werd door de werkgroep als representatief voor de Nederlandse ziekenhuizen beschouwd.

Module 1 Screening, preventie en behandeling van neonatale hypoglycemie

1.1 Wat is de definitie van neonatale hypoglycemie? Welke streefwaarden en interventiegrenzen worden gehanteerd?

De werkgroep adviseert om voor alle pasgeborenen een plasma glucoseconcentratie <2,6 mmol/L te hanteren als definitie van hypoglycemie in de eerste 48 uur na geboorte.

Pasgeborenen met symptomen die kunnen passen bij hypoglycemie dienen altijd direct behandeld te worden met intraveneuze glucose toediening. De werkgroep adviseert om de streefwaarde voor de plasma glucoseconcentratie en interventiegrenzen individueel te bepalen en deze gelijk of hoger te stellen aan die voor asymptomatische pasgeborenen.

De werkgroep adviseert de volgende streefwaarden en interventiegrenzen bij asymptomatische late prematuren, à terme SGA en LGA, en kinderen van moeders met diabetes, zonder bijkomende medische problematiek:

	één tot twee uur na geboorte	twee tot 24 uur na geboorte	24 tot 48 uur
Streefwaarde	≥2,0 mmol/L	≥2,6 mmol/L	≥2,6 mmol/L
Interventiegrens	≤1,5 mmol/L	<2,0 mmol/L <2,6 mmol/L bij: <ul style="list-style-type: none">• recidiverende waarden tussen 2,0 en 2,5 mmol/L• onvoldoende stijging op voorgaande interventies	<2,6 mmol/L

De werkgroep adviseert om minimaal een streefwaarde $\geq 2,6$ mmol/L te hanteren bij pasgeborenen die behandeld worden met intraveneuze glucosetoediening, maar een hogere streefwaarde te overwegen om de kans op een (recidief) hypoglycemie zo klein mogelijk te maken.

1.2 Wat zijn de indicaties voor routinematige screening op neonatale hypoglycemie?

De werkgroep beveelt aan om gezonde, à terme AGA-pasgeborenen niet routinematig te screenen op neonatale hypoglycemie, omdat ervan uitgegaan mag worden dat zij over voldoende (contra)regulerende mechanismen en alternatieve brandstoffen beschikken om de fysiologische daling van de glucoseconcentratie in de eerste uren na geboorte adequaat op te vangen.

Bij verder gezonde pasgeborenen met een zwangerschapsduur ≥ 35 weken en geboortegewicht ≥ 2000 gram adviseert de werkgroep routinematige screening op neonatale hypoglycemie aan bij:

- Prematuriteit, gedefinieerd als een zwangerschapsduur < 37 weken;
- SGA, gedefinieerd als een geboortegewicht $< P10$;
- kinderen van moeders met diabetes (type 1, 2 of diabetes gravidarum) die in de zwangerschap behandeld zijn met insuline of orale bloedsuikerverlagende medicatie.

De werkgroep heeft een voorkeur om bij LGA-pasgeborenen de P90 als grens voor het geboortegewicht aan te houden waarboven zij routinematig screening op neonatale hypoglycemie (tot nader onderzoek heeft uitgewezen dat een hogere grens veilig is).

De werkgroep vindt op basis van consensus dat bij maternale diabetes gravidarum met dieet en met een geboortegewicht van het kind tussen de P10 en P90, er geen voorkeur uit te spreken is (bij gebrek aan onderbouwing in de literatuur) over het wel of niet routinematig screenen op neonatale hypoglycemie. Bij een geboortegewicht $> P90$ of $< P10$ wordt al routinematige screening op basis van het geboortegewicht aanbevolen.

1.3 Hoe vaak en wanneer dienen glucosecontroles gedaan te worden en wat zijn de stopcriteria?

De werkgroep adviseert een eerste glucosecontrole één tot twee uur na geboorte, na een eerste voeding.

De werkgroep adviseert glucosecontroles te verrichten voor een voeding met intervallen van twee tot zes uur.

De werkgroep adviseert glucosecontroles gedurende minimaal 12 uur te continueren bij LGA en kinderen van moeders met diabetes behandeld met medicatie. Na 12 uur (en minimaal drie glucosecontroles) kan de screening gestopt worden als de laatste twee waarden boven de streefwaarde zijn. Hierbij dienen de trend van de glucoseconcentratie evenals het voedingsgedrag, de voedingstolerantie van de pasgeborene en eventuele toegepaste interventies meegewogen te worden.

Voorbeeldschema: één tot twee uur na geboorte, voor tweede en derde voeding, en 12 uur na geboorte.

De werkgroep adviseert glucosecontroles gedurende minimaal 24 uur te continueren bij SGA en late prematuren. Na 24 uur kan de screening gestopt worden als de laatste twee waarden boven de streefwaarde zijn. Hierbij dienen de trend van de glucoseconcentratie evenals het voedingsgedrag,

de voedingstolerantie van de pasgeborene en eventuele toegepaste interventies meegewogen te worden.

Voorbeeldschema: één tot twee uur na geboorte, voor de tweede en derde voeding, en vervolgens 12 uur, 18 uur en 24 uur na geboorte.

1.4 Welke glucosemeters zijn geschikt voor glucosebepalingen bij pasgeborenen, wat zijn de voor- en nadelen en welke kan het beste worden gebruikt?

De afnametechniek en glucosebepaling dienen lege artis toegepast te worden, met aandacht voor de valkuilen in het pre-analytisch (glycolyse-remming), analytisch en post-analytisch traject (digitale rapportage), en met borging van kwaliteitscontrole (training medewerkers, kalibratie, ijking en onderhoud).

Alle op dit moment beschikbare glucosebepalingsmethoden voor toepassing bij pasgeborenen hebben voor- en nadelen welke tegen elkaar moeten worden afgewogen bij het maken van een keuze. De werkgroep kan hier geen advies of aanbeveling over geven.

Bij gebruik van een POCT-glucosemeter kan overwogen worden te kiezen voor een (door de FDA) goedgekeurde meter.

Glucosebepalingen met een bloedgasanalyser kunnen worden overwogen als deze op de afdeling beschikbaar is.

Bij gebruik van een POCT-meter of bloedgasanalyser kan overwogen worden om afspraken te maken om glucosewaarden die behandeling behoeven te verifiëren door middel van een snelle laboratoriumanalyse. Hiervoor is geen uniforme glucoseconcentratie aan te geven, omdat dit afhankelijk is van de karakteristieken ten aanzien van de betrouwbaarheid van de bepalingmethode.

Bij verdenking op hypoglycemie wordt geadviseerd direct behandeling te starten en niet te wachten op de geverifieerde uitslag.

Bij glucosebepalingen in het laboratorium wordt sterk aanbevolen om een adequate methode te gebruiken om glycolyse tegen te gaan in het tijdsinterval tussen bloedafname en bepaling, en afspraken te maken over de tijdsduur tussen afname en uitslag.

1.5 Welke maatregelen kunnen worden toegepast ter preventie van neonatale hypoglycemie?

De werkgroep adviseert om bijvoeding middels kunstvoeding *niet* routinematig toe te passen als preventieve maatregel bij borstgevoede pasgeborenen met verhoogd risico op neonatale hypoglycemie.

De werkgroep adviseert om huid-op-huidcontact toe te passen als onderdeel van de preventie van neonatale hypoglycemie.

De werkgroep kan door het ontbreken van evidence geen uitspraak doen over het preventieve effect van vroeg aanleggen op het optreden van een hypoglycemie, maar vroeg aanleggen is wel aan te bevelen vanwege het gunstige effect op het op gang komen van de borstvoeding.

De werkgroep adviseert om pasgeborenen met verhoogd risico op hypoglycemie elke twee tot drie uur te voeden. Zo nodig vaker op geleide van de honger- en voedingssignalen van de pasgeborene.

Routinematig toevoegen van koolhydraten in de voeding ter preventie van neonatale hypoglycemie wordt niet aanbevolen door de werkgroep in de Nederlandse setting.

Buccale dextrose-gel kan (indien beschikbaar) worden overwogen ter preventie van neonatale hypoglycemie. Bij implementatie moet aandacht besteed worden aan de voorschriften voor toediening.

1.6 Op welke wijze dient interventie (of behandeling) van een neonatale hypoglycemie plaats te vinden?

In de aanbevelingen wordt onderscheid gemaakt op grond van het tijdstip na geboorte en al dan niet aanwezig zijn van symptomen passend bij hypoglycemie.

Bij **symptomatische hypoglycemie** adviseert de werkgroep om een glucosebolus iv toe te dienen van 200 mg/kg (=2 ml/kg glucose 10%) en daarop volgend een hoog gedoseerd continu infuus te geven om rebound hypoglycemie te voorkomen (minimaal 8 mg/kg/min (ca. 115 ml/kg/dag van een glucose 10% oplossing)).

Bij **asymptomatische hypoglycemie** is het verhogen van de koolhydraatintake de hoeksteen in de behandeling. De werkgroep adviseert een stapsgewijze aanpak waarbij voedingsinterventies de voorkeur hebben boven iv glucosetoediening.

De werkgroep adviseert om de keuze voor de interventie bij **asymptomatische hypoglycemie** te individualiseren op grond van:

- Het tijdstip na geboorte;
- De ernst van de hypoglycemie;
- Het beloop van de glucoseconcentratie en het effect van voorgaande interventies;
- Klinische karakteristieken en omstandigheden van het kind (onder andere zwangerschapsduur, geboortegewicht, aantal en aard van de risicofactoren, bijkomende morbiditeit);
- Voedingstolerantie en drinkgedrag.

Algemeen uitgangspunt is dat de interventies niet onnodig mogen leiden tot het scheiden van de moeder en het kind of onderbreking van de borstvoeding.

De werkgroep adviseert de volgende voedingsinterventies te overwegen als behandeling bij **asymptomatische hypoglycemie**:

1. Frequenter aanleggen bij borstvoeding en bijvoeden met afgekolfdde moedermelk;
2. Indien beschikbaar kan buccale dextrose-gel (200 mg/kg 40% dextrose-gel) worden overwogen;
3. Bijvoeden met kunstvoeding (minimaal 5 ml/kg/keer), eventueel per sonde als het kind onvoldoende zelf drinkt, maar de voeding wel tolereert.

De werkgroep adviseert bij **asymptomatische hypoglycemie** een behandeling met iv glucosetoediening te overwegen bij:

1. Voedingsintolerantie;
2. Onvoldoende stijging van de glucoseconcentratie na voedingsinterventie;
3. Recidiverende hypoglycemie ondanks voedingsinterventies.

Bij iv glucosetoediening als **behandeling voor asymptomatische neonatale hypoglycemie** kan worden gestart met:

- 4 mg/kg/min bij à terme pasgeborenen (ca. 60 ml/kg/dag glucose 10%) iv;
- 6 mg/kg/min bij prematuren (ca. 90 ml/kg/dag glucose 10%) iv.

Bij persisterende of recidiverende hypoglycemie wordt de iv koolhydraatintake verder verhoogd met ten minste 1 tot 2 mg/kg/min (ca. 15 tot 30 ml/kg/dag glucose 10%). Bij een koolhydraatbehoefte hoger dan 10 mg/kg/min worden grotere stappen aanbevolen (ten minste 2 mg/kg/min). Houd hierbij rekening met de totale hoeveelheid vocht/kg/dag. Overweeg nadere diagnostiek naar onderliggende endocriene of metabole stoornissen.

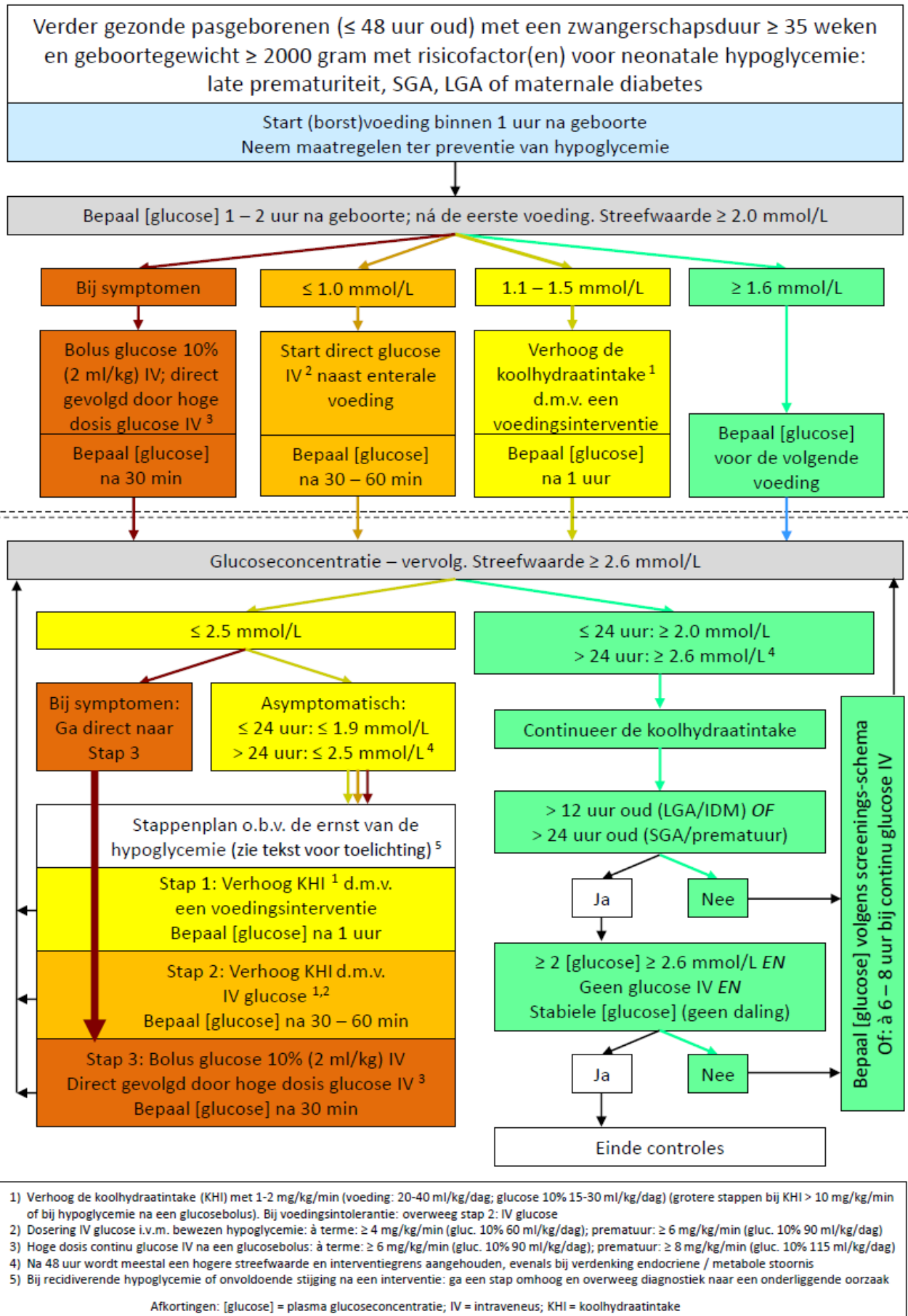
Zie bijlage 1.3 voor formules voor het berekenen van de koolhydraatintake.

De werkgroep adviseert bij **asymptomatische hypoglycemie met zeer lage glucoseconcentratie** direct te starten met iv glucosetoediening in hoge dosering (minimaal 8 mg/kg/min (ca. 115 ml/kg/dag glucose 10%)).

Als snel herstel tot veilige waarden onwaarschijnlijk wordt geacht, kan een glucosebolus (200 mg/kg (2 ml/kg glucose 10%)) worden overwogen. Een glucosebolus dient altijd direct gevolgd te worden door een hoog gedoseerd continu infuus om rebound hypoglycemie te voorkomen.

De werkgroep adviseert om het effect van elke interventie in de behandeling van neonatale hypoglycemie te evalueren door een extra controle van de glucoseconcentratie na 30 tot 60 minuten.

De werkgroep adviseert om de iv glucosetoediening stapsgewijs af te bouwen indien glucosewaarden stabiel zijn.



Module 2 Beleid en vacuümextractie

2.1 Gedurende welke periode na een vacuümextractie (VE) is een observatie van pasgeborenen geïndiceerd en waar dient op gelet te worden?

De werkgroep adviseert om alle pasgeborenen na een VE ten minste zes uur te observeren op kliniek (geprikkelde zijn, pijn bij verzorging, huilen, spugen, kreunen, voedingsproblemen, kleur, activiteit/gedrag, ademhaling en hartfrequentie). Hierbij moet het hoofd regelmatig worden geïnspecteerd op locatie, aspect en een eventuele toename van de zwelling, om een SGH tijdig te onderkennen. Bij bijzonderheden tijdens deze observatieperiode moet de observatieperiode verlengd worden naar 12 uur. Bij tekenen van shock moet direct een arts gewaarschuwd worden en met behandeling gestart worden.

De werkgroep adviseert om bij de observatie van de pasgeborene na een VE de toename van de schedelomtrek *niet* als indicator voor een SGH te gebruiken, omdat deze het bloedverlies kan onderschatten en de toename van de schedelomtrek bij een SGH pas laat op kan treden.

2.2 Moet standaard (oplaad) paracetamol worden gegeven na een vacuümextractie?

De werkgroep adviseert om pasgeborene na een vacuümextractie niet standaard paracetamol toe te dienen.

Algemene inleiding

Aanleiding

De zorg voor de pasgeborene is een belangrijk onderdeel van de kindergeneeskunde. Bij de ontwikkeling van landelijke richtlijnen op het gebied van de neonatologie door de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) heeft tot dusver de focus met name gelegen op de opvang en de meer complexe neonatologische zorg op de Neonatale Intensive Care Units (NICU). Daar waar weinig evidence voor handen is, kent de zorg voor de pasgeborene in de algemene ziekenhuizen veel praktijkvariatie. De leden van de NVK hadden de behoefte om meer uniformiteit in de postnatale zorg in de algemene kindergeneeskundige praktijk te krijgen. Hiervoor werd met input van de leden van de sectie neonatologie van de NVK een aanvraag gedaan voor subsidie van de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS) om te starten met drie modules. Deze eerste drie modules zijn gekozen op basis van grote praktijkvariatie (door ontbreken van evidence) en behoefte uit het veld, geïnventariseerd via de ledenvergadering van de sectie neonatologie. Het streven is dat dit project een vervolg zal krijgen om meer onderwerpen te bestrijken. De tot dusver gerealiseerde modules hebben de volgende onderwerpen:

- Indicatie voor glucosecontroles bij pasgeborenen met een verhoogd risico op neonatale hypoglycemie. Preventie en behandeling van neonatale hypoglycemie. Deze onderwerpen zijn gekozen op basis van behoefte van de leden, gezien het ontbreken van een consensus ten aanzien van de definitie, screening, preventie en behandeling van neonatale hypoglycemie in de literatuur, (inter)nationale richtlijnen en plaatselijke of regionale protocollen.
- Is er observatie en eventueel behandeling nodig bij pasgeborenen, geboren na een vacuümextractie? Dit onderwerp is gekozen op basis van grote praktijkvariatie en het ontbreken van een nationale richtlijn.

Doelen en doelgroep

Het doel van deze richtlijn is om handvatten te bieden voor de algemene kindergeneeskundige zorg voor de (bijna) à terme pasgeborenen. In deze richtlijn gaan de uitgangsvragen over het beleid rondom neonatale hypoglycemie en beleid na vacuümextractie. Het gaat hierbij om pasgeborenen die vanwege een medische indicatie in het ziekenhuis geboren of opgenomen worden en bij wie de (algemeen) kinderarts zorg levert of zou moeten leveren. Prematuren met een zwangerschapsduur <35 weken en pasgeborenen met een indicatie voor intensive care opname vallen niet onder deze richtlijn. Deze richtlijn bevat aanbevelingen voor de zorg voor pasgeborenen waarbij de focus ligt op de algemeen kinderarts. Ook andere zorgverleners binnen de integrale geboortezorg kunnen gebruik maken van de informatie uit deze richtlijn, zoals huisartsen, verloskundigen, verpleegkundigen, kraamverzorgenden en ouderverenigingen.

Uitgangsvragen

Op basis van de knelpuntenanalyse zijn twee soorten uitgangsvragen geformuleerd:

1. Uitgangsvragen die zijn uitgewerkt aan de hand van een gerichte evidence-based search.
2. Uitgangsvragen waarvan op voorhand al bekend was dat een volledig evidence-based search niet tot de oplossing van de vraag zou leiden. Die vragen zijn op basis van consensus uitgewerkt, met op indicatie een gerichte beperkte literatuursearch.

Module 1 Beleid rondom screening, preventie en behandeling bij neonatale hypoglycemie

Uitgangsvragen:

- 1.1 Wat is de definitie van neonatale hypoglycemie?
- 1.2 Wat zijn de indicaties voor routinematige screening op neonatale hypoglycemie?

- 1.3 Hoe vaak en wanneer dienen glucosecontroles gedaan te worden en wat zijn de stopcriteria?
- 1.4 Welke glucosemeters zijn geschikt voor glucosebepalingen bij pasgeborenen, wat zijn de voor- en nadelen en welke bepalingsmethode kan het beste worden gebruikt?
- 1.5 Bij welke glucosewaarde dient interventie (of behandeling) plaats te vinden en op welke wijze?
- 1.6 Op welke wijze dient interventie (of behandeling) van een neonatale hypoglycemie plaats te vinden?

Module 2 Beleid na vacuümextractie.

Uitgangsvragen:

- 2.1 Hoe lang na een vacuümextractie is observatie van pasgeborenen geïndiceerd en waarop dient te worden gelet?
- 2.2 Is (standaard) paracetamol na een vacuümextractie geïndiceerd?

Werkwijze van de werkgroep

Samenstelling werkgroep

Voor de ontwikkeling van deze richtlijn is een richtlijnwerkgroep samengesteld. Deze werkgroep bestond uit gemandateerde vertegenwoordigers van de NVK, de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) en de Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen (KNOV). Het ouderperspectief in de werkgroep werd vertegenwoordigd door participatie van Stichting Kind en Ziekenhuis. De werkgroep werd aangevuld met een arts-onderzoeker met expertise op het gebied van neonatale hypoglycemie. De werkgroep werd bij het literatuuronderzoek ondersteund door een epidemioloog van het NVK-bureau. Een epidemioloog van PROVA was betrokken voor methodologisch en procedureel advies. De werkgroep werd secretariaal ondersteund vanuit het bureau van de NVK. De ontwikkeling van deze richtlijn is gefinancierd vanuit een projectbudget van de SKMS.

Knelpuntanalyse, verzamelen protocollen en vaststellen uitgangsvragen

Door de leden van de werkgroep werd een schriftelijke knelpuntenanalyse uitgevoerd om de huidige werkwijze ten aanzien van neonatale hypoglycemie, beleid na vacuümextractie en opname- en ontslagcriteria in kaart te brengen.

De inhoud van deze praktische en specifiek op de Nederlandse situatie gerichte richtlijn, is mede gebaseerd op internationale richtlijnen. De evidence was niet altijd even sterk. Daarnaast leende een deel van de uitgangsvragen zich niet voor een literatuursearch.

Daarom werden, naast literatuur, internationale en nationale richtlijnen, ook regionale en lokale protocollen omtrent neonatale hypoglycemie en vacuümextracties verzameld en gebruikt. Er werden 34 protocollen toegestuurd: 4 afkomstig uit NICU's, 9 uit post-IC/HC-centra en 21 uit algemene ziekenhuizen. In december 2016 telde Nederland 79 ziekenhuisorganisaties, inclusief 10 NICU'S. Het aantal ingestuurde protocollen werd door de werkgroep als representatief voor de Nederlandse ziekenhuizen beschouwd.

Tijdens werkgroepvergaderingen werden de definitieve knelpunten en uitgangsvragen vastgesteld. De Nederlandse kinderarts werkt zo veel mogelijk evidence-based. Wanneer er een grote praktijkvariatie is, komt dit doordat evidence ontbreekt in de literatuur. Aangezien deze richtlijn als doel heeft de praktijkvariatie te beperken, is per vraag bekeken of een evidence-based search zinvol was om antwoord te geven op de uitgangsvraag of dat de uitgangsvraag door middel van consensus, met behulp van bestaande literatuur, (inter)nationale richtlijnen en lokale protocollen, binnen de werkgroep zou worden uitgewerkt (zie bijlage 2).

Zoeken (inter)nationale richtlijnen

In eerste instantie werd gezocht naar evidence-based richtlijnen. Hierbij werd gebruik gemaakt van de volgende databases: Medline, SUMSEARCH2, Clinical evidence van BMJ, Scottish Intercollegiate Guidelines Network en de TRIP DATABASE. Inclusiecriteria waren als volgt:

1. het betreft een evidence-based richtlijn of practical guideline;
2. de populatie betreft pasgeborenen;
3. de richtlijn moet gaan over postnatale zorg voor pasgeborenen;
4. publicatie tot juli 2015 (datum van de search).

De gevonden richtlijnen werden op kwaliteit beoordeeld met behulp van AGREE II (www.agreetrust.org). De resultaten van deze search en de kwaliteit van de gevonden richtlijnen is beschreven bij de verschillende bijlagen bij de modules.

Zoeken artikelen

Bij de vragen waarvoor een search werd gedaan, wordt beschreven welke databases en zoektermen zijn gebruikt en welke zoekperiode is aangehouden (zie bijlage in de verschillende modules). Er werd gezocht naar de hoogste mate van bewijs: systematische reviews en gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek. Zoals te verwachten bij veel praktijkvariatie, was het bewijsniveau van de literatuur en richtlijnen over het algemeen laag.

Beoordeling artikelen

De uitgangsvragen waarvoor een search werd gedaan, werden met behulp van de GRADE-methodiek (Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation) uitgewerkt. De literatuur werd beoordeeld middels <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>. Aan het begin van het richtlijntraject werden hiertoe uitkomstmaten gedefinieerd. Resultaten werden per uitkomstmaat samengevat, waarbij tevens de overall kwaliteit van de onderliggende bewijslast (evidence) werd aangegeven. Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van GRADEpro (<https://gradepr.org/>). Met behulp van dit instrument werd bij elke uitgangsvraag een tabel met bevindingen (summary of findings) en een tabel met de beoordeling van het bewijs (GRADE evidence profile) gemaakt.

GRADE kent vier niveaus: high, moderate, low en very low. Per uitkomst werd een GRADE-niveau toegekend. Wanneer een uitkomst als high geclassificeerd werd, wil dit zeggen dat het onwaarschijnlijk is dat toekomstig onderzoek de schatting van de uitkomst zal veranderen. Met andere woorden: er is veel vertrouwen in de juistheid van de schatting van de uitkomst. Een very low-classificatie wil zeggen dat er veel onzekerheid is over de juistheid van de uitkomst.

Het onderzoeksdesign is een belangrijke factor binnen GRADE. Gerandomiseerde en gecontroleerde studies krijgen daarom in beginsel de kwalificatie high. Er zijn vijf factoren die kunnen zorgen voor een lagere kwalificatie:

1. beperkingen in de onderzoeksopzet;
2. inconsistentie: onverklaarde heterogeniteit van de resultaten;
3. indirectheid: de populatie, interventie, controle en uitkomst (PICO) waarop de evidence gebaseerd is, wijken op een of meer punten af van de PICO die men wil onderzoeken. Ook het gebruik van surrogaatmarkers valt onder indirectheid;
4. imprecisie: wijde betrouwbaarheidsintervallen rond een geschat effect duiden op onzekerheid in de grootte van het effect. Er is sprake van imprecisie bij een te kleine steekproef (lage statistische power), weinig events en een betrouwbaarheidsinterval dat wel statistisch significant is, maar zowel in het gebied van klinische relevantie als in het gebied van een verwaarloosbaar effect ligt;
5. publicatiebias.

Indien de resultaten niet gepoold konden worden, werd volstaan met een globale inschatting van de kwaliteit van de onderliggende bewijslast. Voor een uitgebreidere beschrijving van GRADE verwijst de werkgroep naar <http://www.gradeworkinggroup.org>.

Van bewijs naar aanbeveling

Nadat de evidence was samengevat en gegradeerd, werden door de werkgroep aanbevelingen geformuleerd. Naast de evidence werden hierbij overwegingen uit de praktijk meegenomen.

Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijn is rekening gehouden met de organisatie van zorg; alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, menskracht en infrastructuur), hoewel deze in de algemeen kindergeneeskundige praktijken nog al verschillend zijn. Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van een specifieke uitgangsvraag maken onderdeel uit van de overwegingen bij de bewuste uitgangsvraag.

Commentaar- en autorisatiefase

Na vaststelling van de conceptrichtlijn door de werkgroep werd de richtlijn naar de meelezers gestuurd ter becommentariëring. Na verwerking van alle suggesties, startte de commentaarfase en werd de richtlijn voorgelegd aan de volgende partijen: NVK, Stichting Kind en Ziekenhuis, NVOG, KNOV, V&VN, IGZ, VGVK, NHG.

In de definitieve richtlijn, die ter autorisatie is aangeboden aan de NVK, NVOG, KNOV en Stichting Kind & Ziekenhuis op 28 november 2019, is het commentaar waar mogelijk en relevant verwerkt door de werkgroep.

Patiëntenperspectief

Het perspectief van patiënten en ouders is gewaarborgd doordat Stichting Kind en Ziekenhuis vertegenwoordigd was in de werkgroep. Zij hadden een belangrijke bijdrage aan de patiëntenversie van de richtlijn.

Onafhankelijkheid werkgroepleden

De werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste vijf jaar een (financieel ondersteunde) betrekking onderhielden met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn. Tevens is navraag gedaan naar persoonlijke financiële belangen, belangen door persoonlijke relaties, belangen door middel van reputatiemanagement, belangen vanwege extern gefinancierd onderzoek en belangen door kennisvalorisatie. De ingevulde belangenverklaringen zijn beoordeeld door de projectleider. Hieruit is geen belemmering voor participatie in de werkgroep naar voren gekomen. De verklaringen liggen ter inzage bij de NVK.

Implementatie en indicatorontwikkeling

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. De definitieve richtlijn is onder de verenigingen verspreid, en via de website van de NVK (www.nvk.nl) en de Richtlijndatabase elektronisch beschikbaar gesteld. Op wetenschappelijke bijeenkomsten van de betrokken wetenschappelijke verenigingen en regionale bijeenkomsten kunnen de aanbevelingen van de richtlijn worden gepresenteerd.

Het uitgebreide implementatieplan staat beschreven in Bijlage C Implementatieplan.

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar op evidence gebaseerde inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien deze aanbevelingen hoofdzakelijk gebaseerd zijn op de gemiddelde patiënt kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zo nodig afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd en gedocumenteerd te worden.

Herziening van richtlijn

De richtlijn wordt één keer per vijf jaar gereviseerd. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen als nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn om een herzieningstraject te starten. Zo mogelijk wordt de richtlijn, indien financiering beschikbaar is, aangevuld met extra modules.

Module 1 Screening, preventie en behandeling van neonatale hypoglycemie

Inleiding

In de literatuur bestaat geen consensus over de definitie, de klinische relevantie, de behandeling of preventie van asymptomatische neonatale hypoglycemie (Cornblath, 2000; Thornton, 2015). Bij het bepalen van de definitie, risicofactoren en behandeling van neonatale hypoglycemie is het belangrijk om de (patho)fysiologie van het glucosemetabolisme in ogenschouw te nemen.

Glucose is het primaire substraat voor het energiemetabolisme en daarmee een belangrijke brandstof voor het lichaam (Kishnani, 2015). Metabolisering via glycolyse en de citroenzuurcyclus van glucose zorgt voor de productie van adenosine-triphosphate (ATP). Glucose wordt opgeslagen middels glycogenese als glycogeen in de lever en spieren. Glycogenolyse (afbraak van glycogeen in de lever) en gluconeogenese (aanmaak van glucose in de lever en nieren) kunnen zorgen voor het verhogen van de glucoseconcentratie in het bloed (Rozance, 2010). Glucose dat vrijkomt uit glycogenolyse in de spier kan alleen gebruikt worden in de spiercel zelf. Door ontbreken van het enzym glucose-6-fosfatase kan glucose niet vanuit de spiercel naar de bloedbaan.

Voor de hersenen zijn glucose en ketonen de belangrijkste energiebronnen. De hersenen van pasgeborenen zijn verantwoordelijk voor 90% van het glucoseverbruik van het lichaam. Derhalve zijn lage glucoseconcentraties in het bloed in combinatie met lage concentraties ketonen verantwoordelijk voor een te laag energieaanbod in de hersenen, wat kan leiden tot convulsies, hersenbeschadiging en uiteindelijk coma (Kishnani, 2015).

De foetus is gedurende de ontwikkeling in de baarmoeder afhankelijk van voedingsstoffen aangeleverd door de moeder. Bij de overgang van de intra-uteriene naar de extra-uteriene omgeving stopt de continue toevoer van glucose vanuit de placenta abrupt. De pasgeborene is dan afhankelijk van de endogene glucoseproductie: het vermogen om glucose en andere brandstoffen te mobiliseren uit opgeslagen glycogeen en vet, en de mogelijkheid om de gluconeogenese te activeren (Devaskar, 2017). Na de geboorte daalt de insulineconcentratie en nemen de concentraties van catecholamines en glucagon toe voor de mobilisatie van brandstoffen (glycogenolyse, gluconeogenese, lipolyse en ketogenese) (Hawdon, 2012; Sperling, 1984 en 2016).

Naast endogene glucoseproductie is de pasgeborene na de geboorte afhankelijk van exogeen aanbod via de voeding die doorgaans in porties gegeven wordt. Dit in tegenstelling tot de continue toevoer van glucose via de placenta (Hawdon, 2012). Daarnaast moet de darm gaan zorgen voor de verwerking en opname van noodzakelijke brandstoffen en voedingsstoffen. Dit gebeurt door groei, mucosale differentiatie, verhoging van de motorische activiteit, de ontwikkeling van verteringsenzymen en absorptie van voedingsstoffen (Lucas, 1981).

De plasmaglucoseconcentratie in het navelstrengbloed van à terme pasgeborenen met een normaal geboortegewicht (appropriate-for-gestational-age = AGA) is gemiddeld 5 mmol/L (N=723). In het eerste uur na geboorte daalt deze naar gemiddeld 3 mmol/L (-1,3 SD: 1,8 mmol/L) (Alkalay, 2006). In de eerste 24 tot 48 uur blijft de glucoseconcentratie bij de meeste gezonde pasgeborenen boven 2,6 mmol/L (-1,3 SD). Vanaf de tweede tot derde dag na geboorte is de gemiddelde glucoseconcentratie op het niveau van oudere kinderen (3,5 tot 4 mmol/L (-1,3 SD: 3,0 mmol/L)). De eerste dagen na geboorte is er dus sprake van een adaptatiefase.

Tijdens een hypoglycemie kunnen door middel van lipolyse alternatieve brandstoffen worden vrijgemaakt voor het hart en de skeletspieren. Echter niet voor de hersenen die vooral van glucose en ketonen afhankelijk zijn (Harris, 2015).

Lage glucoseconcentraties in het bloed in de eerste uren na geboorte zijn dus een veel voorkomend fysiologisch verschijnsel bij gezonde à terme AGA-pasgeborenen (Lubchenco, 1971; Srinivasan, 1986). Een milde of kortdurende hypoglycemie in de eerste 24 uur na geboorte leidt bij de à terme AGA-pasgeborene niet tot problemen, mits zij voldoende alternatieve brandstoffen kunnen vrijmaken.

In verband met ongunstige korte en lange termijn uitkomsten bij persisterende neonatale hypoglycemie is het belangrijk om die pasgeborenen te identificeren die een verhoogd risico hebben op een verstoorde adaptatie of een onderliggende metabole of endocriene stoornis die kan leiden tot ernstige en/of persisterende hypoglycemie (Kaiser, 2015; Kerstjens, 2012; Lucas, 1988). Voorbeelden zijn: prematuren of pasgeborenen met een laag geboortegewicht die meer kans hebben op een verstoorde adaptatie doordat zij enerzijds een verhoogde behoefte hebben en anderzijds minder aanbod van glucose en alternatieve brandstoffen hebben, omdat zij minder glycogeen- en vetvoorraden hebben in combinatie met een beperkte gluconeogenese capaciteit. Bij pasgeborenen met hyperinsulinisme (passagère of persisterend) wordt de endogene glucoseproductie onderdrukt door de hoge insulineconcentratie. Net als de lipolyse, ketogenese en proteolyse, waardoor er ook minder alternatieve brandstoffen beschikbaar zijn (Rozance, 2014).

Een goed screeningsbeleid is er derhalve op gericht om asymptomatische hypoglycemieën vroegtijdig op te sporen bij pasgeborenen met risicofactoren op een gestoorde adaptatie. Het doel van screening is het voorkomen van persisterende of zeer ernstige hypoglycemie door tijdige behandeling.

In de werkgroep werden na de knelpuntenanalyse de volgende uitgangsvragen geformuleerd voor deze module:

- 1.1 Wat is de definitie van neonatale hypoglycemie? Welke streefwaarden en interventiegrenzen worden gehanteerd?
- 1.2 Wat zijn de indicaties voor routinematige screening op neonatale hypoglycemie?
- 1.3 Hoe vaak en wanneer dienen glucosecontroles gedaan te worden en wat zijn de stopcriteria?
- 1.4 Welke glucosemeters zijn geschikt voor glucosebepalingen bij pasgeborenen, wat zijn de voor- en nadelen, en welke kan het beste worden gebruikt?
- 1.5 Welke maatregelen kunnen worden toegepast ter preventie van neonatale hypoglycemie?
- 1.6 Op welke wijze dient interventie (of behandeling) plaats te vinden?

Doelgroep

Deze module voor de postnatale zorg in de algemene kindergeneeskunde is geschreven voor verder gezonde pasgeborenen met een zwangerschapsduur ≥ 35 0/7 weken en geboortegewicht ≥ 2000 gram, < 48 uur oud, met verhoogd risico op neonatale hypoglycemie.

Risicogroepen die in deze module worden besproken zijn late prematuren, à terme small-for-gestational-age (SGA) en large-for-gestational-age (LGA) kinderen of kinderen van moeders met diabetes, zonder andere bijkomende medische problematiek of verdenking op een onderliggende metabole of endocriene aandoening die hypoglycemie kan veroorzaken. In de verschillende literatuursearches en beschrijving van de literatuur is de focus op deze groep gelegd. De werkgroep wil benadrukken dat de conclusies en aanbevelingen van deze richtlijn niet zonder meer toepasbaar zijn op pasgeborenen buiten de doelgroep, met name bij een jongere zwangerschapsduur, een lager geboortegewicht of bijkomende pathologie.

Methode

Deze module met uitgangsvragen kwam tot stand op basis van consensus met behulp van:

- bestaande literatuur (zie beschrijving per uitgangsvraag);
- vijf internationale richtlijnen (American Academy of Pediatrics (AAP) (Adamkin, 2011), Pediatric Endocrine Society (PES) (Thornton, 2015), Canada (Aziz, 2004) reaffirmed 2018), National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Diabetes in Pregnancy version 2.1 (“NCC-WCH Diabetes in pregnancy Management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period,” 2015) en Australië (Queensland Clinical Guidelines Newborn hypoglycemia 2013 (herzien in 2015)); (beoordeling middels AGREE II, zie bijlage 1.1);
- de nationale richtlijn Diabetes en Zwangerschap van de Nederlandse internisten vereniging (NIV) en de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) (Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie, 2010 en 2018);
- 34 ingezonden lokale protocollen uit Nederlandse ziekenhuizen betreffende neonatale glucose-screening en/of neonatale hypoglycemie (vier uit neonatale intensive care units (NICU), 11 uit post-IC-HC centra en 19 uit algemene ziekenhuizen).

Adviezen

De werkgroep adviseert alle ziekenhuizen en verloskundig samenwerkingsverbanden (VSV) naar aanleiding van de richtlijn een lokaal protocol te maken en te implementeren over de preventie, screening en behandeling van neonatale hypoglycemie.

De werkgroep adviseert om oplettend te blijven in situaties rondom afkapgrenzen en zo nodig het beleid ten aanzien van screening, preventie en behandeling van neonatale hypoglycemie op klinische gronden aan te passen aan de individuele situatie.

1.1 Wat is de definitie van neonatale hypoglycemie? Welke streefwaarden en interventiegrenzen worden gehanteerd?

Achtergrond

In de literatuur bestaat geen eenduidige definitie van neonatale hypoglycemie. De grenswaarden om te spreken over een hypoglycemie worden onder meer afhankelijk gesteld van het tijdstip na geboorte, de bepalingmethode en de aanwezigheid van risicofactoren. Het vaststellen van een definitie wordt bemoeilijkt doordat niet alleen de glucoseconcentratie, maar ook de duur van de hypoglycemie en aanwezigheid van alternatieve brandstoffen de prognose beïnvloeden. Bij het bepalen van een acceptabele grenswaarde is het van belang om de (patho)fysiologie van het glucosemetabolisme bij de verschillende risicogroepen in ogenschouw te nemen (Marvin Cornblath, 2000). Hierbij dient een afweging gemaakt te worden tussen het voorkomen van onnodige interventies en het voorkomen van neurologische schade.

In navolging van de Amerikaanse, Canadese en NICE-richtlijnen wordt in deze richtlijn een onderscheid gemaakt tussen een streefwaarde en een interventiegrens (Adamkin, 2011 en 2016; Aziz, 2004; Guideline, 2015). Bij een glucoseconcentratie onder de streefwaarde dient op basis van de kliniek van de pasgeborene, de aanwezige risicofactoren en de omstandigheden van de moeder en het kind afgewogen te worden of, en welke maatregelen nodig zijn om de glucoseconcentratie niet onder de interventiegrens te laten komen. Bij een glucoseconcentratie onder de interventiegrens wordt de kans op neurologische schade zodanig groot geacht dat persisteren van een waarde onder deze grens moet worden vermeden door één of meerdere interventies (zie uitgangsvraag 1.5).

Methode (zie ook algemene inleiding)

Deze uitgangsvraag kwam tot stand op basis van consensus met behulp van literatuur (zie bijlagen 1.1.1, 1.1.2 en 1.1.3), internationale richtlijnen en ingezonden lokale protocollen.

Literatuur

De definities van hypoglycemie met de daaraan gekoppelde klinische relevantie, preventie en behandeling variëren (Marvin Cornblath, 2000; Cornblath, 1965). De grens voor glucosewaarden om te spreken van hypoglycemie kan op verschillende manieren worden vastgesteld:

1. ondergrens vaststellen op basis van referentiewaarden in een gezonde populatie;
2. de glucoseconcentratie bepalen waarbij veranderingen in de hersenfunctie optreden (middels neurofysiologisch onderzoek, zoals (a)EEG (amplitude geïntegreerd elektro-encefalogram), brainstem evoked response audiometrie (BERA), etc.) of waarbij metabole of endocriene veranderingen (stijging concentratie contra-regulatoire hormonen, gluconeogenese precursors, alternatieve brandstoffen) optreden;
3. glucoseconcentratie bepalen waarbij blijvende hersenschade is opgetreden, zich uitend in een ongunstige neurologische of psychomotore ontwikkeling op langere termijn.

In de literatuur zijn publicaties die de verschillende manieren voor het vaststellen van de definitie van neonatale hypoglycemie hebben toegepast te vinden. Deze worden hieronder beschreven.

Ad 1. Ondergrens vaststellen op basis van referentiewaarden in een gezonde populatie

Hierbij wordt de ondergrens van de glucoseconcentratie vastgesteld door metingen bij gezonde pasgeborenen op verschillende tijdstippen na geboorte. Het verloop van de glucoseconcentratie in de eerste dagen na de geboorte bij gezonde borstgevoede pasgeborenen met een normaal geboortegewicht (appropriate-for-gestational-age, AGA, n=723), is beschreven in een meta-analyse (Alkalay, 2006). De ondergrens werd gedefinieerd als het vijfde percentiel (P5) van de gemeten waarden in de geïncludeerde studies. De P5 was 1 tot 2 uur na geboorte 1,6 mmol/L, 3 tot 23 uur na geboorte 2,2 mmol/L, na 24 tot 47 uur 2,3 mmol/L en na 48 tot 72 uur 2,7 mmol/L.

Van de gezonde borstgevoede AGA-pasgeborenen heeft 12 tot 14% in de eerste drie dagen na geboorte een glucoseconcentratie <2,6 mmol/L (Nicholl, 2003).

De vraag is echter of deze waarden van gezonde AGA-pasgeborenen ook toegepast mogen worden op pasgeborenen met risicofactoren voor neonatale hypoglycemie, aangezien zij mogelijk een verstoorde metabole adaptatie na geboorte en/of onvoldoende brandstoffen hebben om de hypoglycemie op te vangen.

Ad 2. De glucoseconcentratie bepalen waarbij veranderingen in de hersenfunctie optreden

Neurofysiologische, metabole of endocriene veranderingen bij bepaalde glucosewaarden worden in verschillende studies als maat voor bepaling van een ondergrens gebruikt. De betekenis van deze veranderingen voor de lange termijnuitkomst zijn echter minder duidelijk, aangezien de veranderingen vaak reversibel zijn bij herstel van de glucoseconcentratie.

Koh onderzocht 17 kinderen met recidiverende hypoglycemie (vier pasgeborenen) of kinderen die een vastentest ondergingen vanwege verdenking op een metabole of endocriene stoornis (één pasgeborene). Abnormale hersenstem of somatosensorische responses werden gevonden bij tien van de 11 kinderen met een glucoseconcentratie lager dan 2,6 mmol/L. Er traden geen veranderingen op in deze evoked responses bij de zes kinderen bij wie de glucoseconcentratie boven 2,6 mmol/L bleef (Koh, 1988).

Hawdon onderzocht de relatie tussen de concentratie glucose en ketonen bij 156 prematuren, 62 à terme pasgeborenen en 52 oudere kinderen (Hawdon, 1992). Prematuren hadden lagere

concentraties ketonen, ook bij lage glucoseconcentraties. Borstvoeding bij à terme pasgeborenen verbeterde de ketogenese capaciteit ten opzichte van kunstvoeding. Bij prematuren verbeterde de ketogenese capaciteit bij enterale voeding, onafhankelijk van het soort voeding (borstvoeding of kunstvoeding). De auteurs concluderen dat de neonatale glucoseconcentratie beoordeeld moet worden in de context van de beschikbaarheid van alternatieve brandstoffen en dat prematuren minder goed in staat zijn om alternatieve brandstoffen te mobiliseren.

Kinnala vond afwijkingen op cerebrale echo of MRI bij 39% van 18 à terme pasgeborenen met symptomatische neonatale hypoglycemie ($\leq 2,5$ mmol/L) (Kinnala, 1999) De meeste afwijkingen waren twee maanden later verdwenen. Zij concluderen dat de klinische relevantie duidelijk zou moeten worden uit follow-up.

Harris onderzocht 101 pasgeborenen ≥ 32 weken met risico op neonatale hypoglycemie en concludeerden dat bedside amplitude geïntegreerd EEG niet geschikt was voor de detectie van neurologische veranderingen tijdens milde hypoglycemie (Harris, 2011).

Ad 3. De glucoseconcentratie bepalen waarbij blijvende hersenschade is opgetreden, zich uitend in een ongunstige neurologische of psychomotore ontwikkeling op langere termijn

De neurologische uitkomst en psychomotore ontwikkeling op lange termijn worden beschouwd als de belangrijkste uitkomstmaten bij kinderen die een hypoglycemie in de neonatale periode doormaakten (zie uitgangsvraag 1.2). De kwaliteit van de gepubliceerde studies is echter laag (Boluyt, 2006). De meeste studies hadden belangrijke methodologische beperkingen.

Een methodologisch goed opgezette studie is de studie van Lucas waarin bij 661 prematuur geboren kinderen (zwangerschapsduur $30,5 \pm 2,7$ weken) een negatief effect op de psychomotore ontwikkeling werd gevonden bij recidiverende hypoglycemieën ($< 2,6$ mmol/L) in de eerste vijf dagen na geboorte (Lucas, 1988).

Drie cohortstudies, die verschenen na de review van Boluyt (2006), bekeken de neurologische uitkomst van kinderen na het doormaken van een hypoglycemie in de neonatale periode.

De eerste studie van McKinlay betreft een prospectieve studie bij pasgeborenen met een zwangerschapsduur van > 35 weken (McKinlay, 2015). De incidentie van hypoglycemie (gedefinieerd als $< 2,6$ mmol/L) was 52,5%. Pasgeborenen met een hypoglycemie werden direct behandeld, waarbij gestreefd werd naar een glucoseconcentratie $\geq 2,6$ mmol/L. Op de leeftijd van twee jaar werd geen verschil gevonden in de psychomotore ontwikkeling tussen de kinderen die behandeld waren voor een hypoglycemie en kinderen die geen hypoglycemie hadden doorgemaakt. De auteurs concluderen dat de grens van 2,6 mmol/L als een veilige (interventie)grens beschouwd kan worden.

De tweede studie is een retrospectieve cohortstudie (N=1395) van pasgeborenen met een zwangerschapsduur tussen 23 en 42 weken (gemiddeld 36,8 weken; 16% < 34 weken) die minstens één glucosecontrole hadden gehad (Kaiser, 2015). Kinderen met meerdere glucosewaarden onder de drempelwaarde werden geëxcludeerd. In deze studie werden de schoolscores vergeleken op de leeftijd van tien jaar van kinderen met en zonder neonatale hypoglycemie (gedefinieerd als $< 1,9$ mmol/L in de eerste drie uren na geboorte, of een glucose tussen de 2,2 en 2,5 mmol/L na drie tot 24 uur). Een hypoglycemie werd direct behandeld. De schoolscores waren op de leeftijd van tien jaar significant lager voor kinderen die een vroege hypoglycemie hadden doorgemaakt ten opzichte van kinderen die geen hypoglycemie hadden doorgemaakt. Hierbij werd onder andere gecorrigeerd voor prematuriteit. Kinderen die een afwijkende neurologische ontwikkeling hadden, hebben de schooltest echter niet gemaakt. Dit zou als selectie-bias geïnterpreteerd kunnen worden, omdat niet duidelijk

wordt of deze kinderen in de neonatale periode hypoglycemie hebben gehad en of dit mogelijk een effect zou hebben gehad op de uitkomst.

De derde studie is het Nederlandse onderzoek van Kerstjens. Hierin werd gekeken naar de psychomotorische ontwikkeling op de leeftijd van vier jaar bij 832 matig en late prematuren (zwangerschapsduur 32 tot 36 weken) en bij 562 à terme controles door middel van een door ouders ingevulde vragenlijst (Ages and Stages Questionnaire (ASQ)). Een hypoglycemie, gedefinieerd als ten minste eenmaal een plasma glucoseconcentratie $<1,7$ mmol/L in de eerste 72 uur, gaf een grotere kans op een vertraagde ontwikkeling met een Odds ratio van 2,42 (95% confidence interval [CI]: 1,23 tot 4,77) (Kerstjens, 2012).

In de systematische review van McIntyre was hypoglycemie een onafhankelijk risicofactor voor cerebrale palsy (CP) bij à terme kinderen met een geboortegewicht >2500 gram (range of point estimates: 2,7 tot 11,6) (McIntyre, 2013).

In de HYPO-EXIT-studie werden bijna 700 verder gezonde pasgeborenen ≥ 35 weken en ≥ 2000 gram met een milde, asymptomatische hypoglycemie (plasma glucoseconcentratie tussen 2,0 en 2,5 mmol/L) gerandomiseerd voor een afwachtende behandelingsstrategie (waarbij plasma glucoseconcentraties $\geq 2,0$ mmol/L in de eerste 24 uur werden geaccepteerd), of voor een intensieve strategie waarbij gestreefd werd naar plasma glucoseconcentraties $\geq 2,6$ mmol/L. Op de leeftijd van 18 maanden was de psychomotorische ontwikkeling van de kinderen in de afwachtende groep niet slechter dan van de intensieve groep (submitted). Er werd geen verband gevonden tussen het aantal episodes met hypoglycemie en de psychomotorische ontwikkeling. Het aantal kinderen met recidiverende hypoglycemie was echter klein, waardoor een negatief effect niet met zekerheid kan worden uitgesloten.

[Internationale richtlijnen \(beoordeling middels AGREE II, zie bijlage 1.1\)](#)

De definitie van neonatale hypoglycemie, die gehanteerd wordt in de richtlijnen van NICE (2015) en Queensland (Australië) (Queensland Clinical Guidelines Newborn hypoglycemia 2013 (herzien 2015)), is een glucoseconcentratie $<2,6$ mmol/L.

De AAP, de Canadese richtlijn, en de NICE-guideline benoemen een glucoseconcentratie $\geq 2,6$ mmol/L als streefwaarde.

Naast definitie of streefwaarde worden interventiegrenzen genoemd in de verschillende richtlijnen. In de NICE-guideline wordt op basis van consensus geadviseerd om voeding per sonde of glucose intraveneus toe te dienen als twee opeenvolgende glucoseconcentraties $<2,0$ mmol/L zijn (ondanks maximaal stimuleren van de (borst)voeding), bij klinische symptomen of als de pasgeborene niet effectief drinkt.

In de AAP en de Canadese richtlijn wordt onderscheid gemaakt tussen de eerste glucoseconcentratie en daarna (zie tabel 1.1). Deze interventiegrenzen zijn gebaseerd op glucoseconcentraties bij à terme pasgeborenen met een geboortegewicht tussen de P10 tot P90 (AGA) (Alkalay, 2006).

De richtlijn van de Pediatric Endocrine Society (PES) noemt 2,8 mmol/L als streefwaarde in de eerste 48 uur na geboorte voor verder gezonde pasgeborenen met verhoogd risico op neonatale hypoglycemie (zonder intraveneuze glucose toediening (Thornton, 2015)).

Tabel 1.1 *Overzicht streefwaarden, definities en interventiegrenzen in internationale richtlijnen*

	Streefwaarde of definitie	Interventiegrens*)	Opmerkingen
NICE 2015 Overall quality 4/7)	≥2,6 mmol/L	Sondevoeding of IV glucose bij: <ul style="list-style-type: none"> • twee opeenvolgende glucoses <2,0 mmol/L • klinische symptomen passend bij hypoglycemie • niet effectief drinken 	<ul style="list-style-type: none"> • geen aparte grens voor de eerste uren na geboorte
Queensland 2015 Overall quality 5/7)	≥2,6 mmol/L (definitie en streefwaarde)	<ul style="list-style-type: none"> • glucose 1,5 tot 2,5 mmol/L: geef 40% dextrose-gel, bijvoeding met afgekolfde moedermelk en/of kunstvoeding <p>Indicatie voor IV glucose:</p> <ul style="list-style-type: none"> • glucose <1,5 mmol/L of onmeetbaar • als de glucose <2,0 mmol/L blijft ondanks voedingsinterventie • bij onvoldoende stijging • bij zieke pasgeborenen met of zonder klinische symptomen van hypoglycemie 	<ul style="list-style-type: none"> • geen aparte grens voor de eerste uren na geboorte • geen onderscheid streefwaarde / interventiegrens • streefwaarde bij IV glucose: ≥2,6 mmol/L
AAP 2011 Overall quality 5/7)	Streefwaarde ≥2,6 mmol/L	<p><u>Eerste vier uur na geboorte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • na eerste voeding <1,4 mmol/L: geef voeding en controleer glucose na één uur • als opnieuw <1,4 mmol/L: indicatie voor IV glucose • als tussen 1,4 en 2,2 mmol/L: keuze tussen voeding of IV glucose <p><u>vier tot 24 uur na geboorte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • glucose <1,9 mmol/L: geef voeding en controleer de glucose na één uur • als opnieuw <1,9 mmol/L: indicatie voor IV glucose • als tussen 1,9 en 2,5 mmol/L: keuze tussen voeding of IV glucose 	<ul style="list-style-type: none"> • streefwaarde bij IV glucosetoediening: >2,2 tot 2,8 mmol/L
Canada 2004 Overall quality 5/7)	Streefwaarde ≥2,6 mmol/L	<p><u>twee uur na geboorte en na een voeding:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <1,8 mmol/L: overweeg IV glucose • 1,8 tot 2,0 mmol/L: geef voeding en controleer glucose na één uur <p><u>vanaf de eerste uren tot 24 uur na geboorte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <2,0 mmol/L: overweeg IV glucose • 2,0 tot 2,5 mmol/L: geef voeding en controleer glucose na één uur • overweeg IV glucose als glucoseconcentratie bij 	<ul style="list-style-type: none"> • streefwaarde bij IV glucose: ≥2,6 mmol/L

		herhaling <2,6 mmol/L blijft ondanks voeding	
PES 2015 Overall quality 4/7)	Streefwaarde >2,8 mmol/L in de eerste 48 uur voor pasgeborenen met verhoogd risico op neonatale hypoglycemie, maar zonder verdenking op een congenitale hypoglycemie aandoening	Geen interventiegrens benoemd	<ul style="list-style-type: none"> • streefwaarde na 48 uur: >3,3 mmol/L • streefwaarde bij toediening van IV glucose: >3,3 mmol/L • streefwaarde bij verdenking op een congenitale hypoglycemie aandoening: >3,9 mmol/L

*) Alle interventiegrenzen zijn voor asymptomatische pasgeborenen zonder bijkomende problematiek. Pasgeborenen met symptomatische hypoglycemie dienen altijd direct behandeld te worden met IV glucose. Zie voor verdere uitleg over interventie uitgangsvraag 1.5.

Landelijke richtlijnen en werkboeken NVK

Het werkboek Kinderendocrinologie van de NVK vermeldt in het hoofdstuk over neonatale hypoglycemie: “meestal spreekt men van neonatale hypoglycemie bij een bloedglucosewaarde onder 2,6 mmol/L” en “bij iedere symptomatische zuigeling streeft men naar een bloedglucosespiegel boven 3,0 mmol/L” (NVK 2010). Vanaf welk moment of tijdstip hogere streefwaarden moeten worden aangehouden wordt niet vermeld.

Ingezonden lokale protocollen

Er werden 34 protocollen uit Nederlandse ziekenhuizen toegezonden: vier uit een NICU, negen uit een post IC-HC centrum en 21 uit een algemeen ziekenhuis. In de protocollen werd onderscheid gemaakt op grond van het tijdstip na geboorte: binnen één uur, één tot vier uur, vier tot 24 uur, 24 tot 48 uur en >48 uur na geboorte.

Binnen één uur na geboorte

Voor de definitie binnen één uur na geboorte werd gekeken welke glucoseconcentratie nog werd geaccepteerd zonder interventie (onafhankelijk van het voedingsregime van de afdeling). In de helft van de protocollen (17/34) werd een ondergrens gehanteerd van $\geq 2,6$ mmol/L. In de andere helft van de protocollen werd een andere ondergrens aangehouden variërend van $\geq 1,1$ mmol/L tot $\geq 2,4$ mmol/L, waarbij $\geq 1,5$ mmol/L (4/34) en $\geq 2,0$ mmol/L (4/34) het vaakst genoemd werden.

Eén tot vier uur na geboorte

Na de eerste glucosewaarde werd de ondergrens in 14 van de 34 protocollen (41%) verhoogd. De grens voor het tijdstip van één tot vier uur na geboorte varieerde van $\geq 1,9$ mmol/L tot $\geq 2,7$ mmol/L. In 24 van de 34 protocollen (70,6%) werd de ondergrens van $\geq 2,6$ mmol/L gehanteerd. In vier van de 34 protocollen (12%) werd een grens van $\geq 2,2$ mmol/L aangehouden.

Vier tot 24 uur na geboorte

In 28 van de 34 protocollen (82%) wordt vier tot 24 uur na geboorte een grens van 2,5 of 2,6 mmol/L aangegeven. De overige zes protocollen noemen grenzen variërend van $\geq 2,0$ mmol/L (één keer), $\geq 2,2$ mmol/L (drie keer waarvan één na 12 uur een grens aanhoudt van $\geq 2,6$ mmol/L), $\geq 2,7$ mmol/L (één keer) en niet nader gespecificeerd (één keer waarbij <4 uur na geboorte de grens $\geq 2,2$ mmol/L is en na 24 uur $\geq 2,6$ mmol/L).

>24 tot 48 uur na geboorte

In 21/34 protocollen (62%) wordt de grens tot 48 uur na geboorte op 2,5 of 2,6 mmol/L gehouden. In één protocol wordt de grens vanaf 24 uur na geboorte 2,7 mmol/L en één protocol noemt een grens van 3,0 mmol/L. 11 (32%) protocollen omschrijven geen streefwaarde vanaf 24 uur na geboorte.

Tabel 1.2 Overzicht definitie hypoglycemie en/of interventiegrenzen genoemd in de lokale protocollen

Glucose-concentratie (mmol/L)	<1 uur na geboorte		1 tot 4 uur na geboorte		4 tot 24 uur na geboorte		24 tot 48 uur na geboorte	
	Aantal	%	Aantal	%	Aantal	%	Aantal	%
≥1.1	1	3%	0	0%	0	0%	0	0%
≥1.4	1	3%	0	0%	0	0%	0	0%
≥1.5	4	12%	0	0%	0	0%	0	0%
≥1.6	1	3%	0	0%	0	0%	0	0%
≥1.8	1	3%	0	0%	0	0%	0	0%
≥1.9	3	9%	1	3%	0	0%	0	0%
≥2.0	4	12%	3	9%	1	3%	0	0%
≥2.2	1	3%	4	12%	3	9%	0	0%
≥2.4	1	3%	1	3%	0	0%	0	0%
≥2.5	0	0%	0	0%	1	3%	2	6%
≥2.6	17	50%	24	71%	27	79%	19	56%
≥2.7	0	0%	1	3%	1	3%	1	3%
≥3.0	0	0%	0	0%	0	0%	1	3%
Niet beschreven	0	0%	0	0%	1	3%	11	32%

Conclusies

De literatuur biedt onvoldoende aanknopingspunten om een exacte afkapgrens voor glucosewaarden in de neonatale periode te bepalen waaronder zeker wel en waarboven zeker geen hersenschade zal optreden. Het is ook onwaarschijnlijk dat er een exacte grens bestaat, omdat niet alleen de ernst en de duur van de hypoglycemie een rol spelen, maar ook de beschikbaarheid van alternatieve brandstoffen, contraregulatie mechanismen en andere bijkomende medische problematiek, zoals asfyxie. In de literatuur wordt daarom steeds vaker gesproken over streefwaarden en interventiegrenzen.

In de internationale richtlijnen en in de ingezonden lokale protocollen bestaat er een grote mate van consensus over een plasma glucoseconcentratie $\geq 2,6$ mmol/L als streefwaarde bij verder gezonde, asymptomatische pasgeborenen met een verhoogd risico op neonatale hypoglycemie. Veel protocollen hanteren in de eerste uren na de geboorte een lagere streefwaarde of interventiegrens dan in de rest van de eerste 24 uur. In 23 protocollen werd een streefwaarde vanaf 24 uur na de geboorte beschreven. In 83% (19/23) was de streefwaarde bij 24 tot 48 uur ook $\geq 2,6$ mmol/L (zie tabel 1.2).

Zeer laag	Er zijn weinig methodologisch goede publicaties in de literatuur voor interventiegrenzen waarbij behandeling zeker moet plaatsvinden om blijvende hersenschade te voorkomen. De meeste studies zijn cohortstudies. De HYPO-EXIT-studie is de enige gerandomiseerde studie (bij verder gezonde, asymptomatische pasgeborenen ≥ 35 weken en ≥ 2000 gram) waarin een afwachtende behandlungsstrategie (waarbij glucoseconcentraties $\geq 2,0$ mmol/L werden geaccepteerd) niet inferieur was (wat betreft de psychomotorie ontwikkeling op de leeftijd van 18 maanden) aan een intensieve strategie (waarbij werd gestreefd naar plasma glucoseconcentraties $\geq 2,6$ mmol/L) in de eerste 24 uur na geboorte (submitted).
------------------	--

Van bewijs naar aanbeveling

Deze module gaat over gezonde, asymptomatische pasgeborenen met een zwangerschapsduur ≥ 35 weken en een geboortegewicht ≥ 2000 gram, met een matig verhoogd risico op neonatale hypoglycemie, zoals late prematuren, SGA, LGA of kinderen van moeders met diabetes (zie uitgangsvraag 1.2) in de eerste 48 uur na geboorte. Alle andere pasgeborenen vallen buiten het bestek van deze module.

Bij het tot stand komen van de aanbevelingen heeft de werkgroep rekening gehouden met de fysiologische dip in de glucoseconcentratie in de eerste uren. Gezonde, à terme AGA-pasgeborenen kunnen deze dip adequaat opvangen door contraregulatie en door beschikbaarheid en aanwenden van alternatieve brandstoffen. Pasgeborenen met risicofactoren voor neonatale hypoglycemie, zoals late prematuren, SGA, LGA of kinderen van moeders met diabetes (zie uitgangsvraag 1.2) beschikken mogelijk over onvoldoende alternatieve brandstoffen en/of contra-regulerende mechanismen, waardoor zij een hypoglycemie minder goed kunnen opvangen en meer kans hebben op blijvende (hersens)schade.

De discussie over de precieze definitie van een neonatale hypoglycemie is in de afgelopen jaren verschoven naar het vaststellen van streefwaarden en interventiegrenzen. Dit biedt voor de dagelijkse klinische praktijk een beter handvat. Desondanks zal in individuele gevallen nog steeds een afweging moeten worden gemaakt om enerzijds de kans op hersenschade zo klein mogelijk te maken en anderzijds om overbehandeling te voorkomen. Daarbij spelen niet alleen de ernst en de duur van de hypoglycemie een rol, maar ook individuele (risico)factoren, aanwezigheid van alternatieve brandstoffen, mogelijkheden voor contraregulatie en bijkomende medische problematiek.

De werkgroep adviseert om voor alle pasgeborenen een grens van $< 2,6$ mmol/L te hanteren als **definitie** van hypoglycemie in de eerste 48 uur na geboorte, omdat deze grens goed in overeenstemming is met de literatuur, de internationale richtlijnen en de huidige praktijk van de Nederlandse ziekenhuizen. Daarbij wordt geen onderscheid gemaakt tussen verschillende risicogroepen of een indeling naar de postnatale leeftijd van de pasgeborene.

De **streefwaarde** is een grens waarbij men gewaarschuwd wil worden, ook wel een stop-denk-na-grens genoemd. Bij een glucoseconcentratie onder de streefwaarde dient op basis van de kliniek van de pasgeborene, de aanwezige risicofactoren, de ernst en duur van de hypoglycemie, en de omstandigheden van de moeder en het kind afgewogen te worden of, en welke maatregelen nodig zijn om de glucoseconcentratie niet onder de **interventiegrens** te laten komen. De kans op neurologische schade bij een glucoseconcentratie onder de interventiegrens wordt zodanig groot geacht dat persisteren van een glucoseconcentratie onder deze grens moet worden vermeden door één of meerdere interventies.

Streefwaarde

De werkgroep adviseert een plasma glucoseconcentratie $\geq 2,0$ mmol/L als streefwaarde in de eerste één tot twee uren na geboorte (na de eerste voeding) om recht te doen aan de normale fysiologie van de adaptatie van het glucosemetabolisme. Na de eerste uren tot 48 uur na geboorte adviseert de werkgroep een plasma glucoseconcentratie $\geq 2,6$ mmol/L als streefwaarde. Vanaf 48 uur na geboorte adviseert de richtlijn van de PES een streefwaarde $\geq 3,4$ mmol/L, maar dit valt buiten het bestek van deze richtlijn (Thornton, 2015).

Interventiegrens

In de eerste twee uur na geboorte adviseert de werkgroep om als interventiegrens bij asymptomatische pasgeborenen een plasma glucoseconcentratie $\leq 1,5$ mmol/L te hanteren in navolging van de AAP en de meta-analyse van Alkalay (Adamkin, 2011; Alkalay, 2006).

Tussen twee en 24 uur na geboorte wordt een plasma glucoseconcentratie $<2,0$ mmol/L als interventiegrens geadviseerd. Omdat een negatief effect van persisterende milde hypoglycemie niet kan worden uitgesloten, adviseert de werkgroep om in deze groep ook behandeling te starten bij recidiverende glucoseconcentraties tussen 2,0 en 2,5 mmol/L in de eerste 24 uur, of bij onvoldoende stijging bij voorafgaande interventies. Tussen 24 en 48 uur na geboorte adviseert de werkgroep een plasma glucoseconcentratie $<2,6$ mmol/L als interventiegrens. De werkgroep wil benadrukken dat een onderliggende endocriene of metabole stoornis overwogen dient te worden bij elke pasgeborene met een ernstige, persisterende of late hypoglycemie.

Bij waarden tussen de interventiegrens en streefwaarde kan op grond van individuele klinische factoren besloten worden om toch een interventie toe te passen, met name als een spontane stijging tot boven een veilige grens niet voldoende snel verwacht wordt

Streefwaarde bij iv koolhydraat toediening

De streefwaarde bij iv koolhydraat toediening wordt in de meeste internationale richtlijnen gesteld op $\geq 2,6$ mmol/L (AAP: $>2,2$ tot 2,8 mmol/L). De PES-richtlijn adviseert bij iv koolhydraattoediening, zonder verdenking op een metabole of endocriene aandoening, een hogere streefwaarde ($\geq 3,4$ mmol/L).

De werkgroep adviseert om minimaal een streefwaarde $\geq 2,6$ mmol/L te hanteren bij pasgeborenen die behandeld worden met iv glucosetoediening en een hogere streefwaarde te overwegen om de kans op een (recidief) hypoglycemie zo klein mogelijk te maken. Achtergrond hiervan is dat deze pasgeborenen al een indicatie hadden voor iv koolhydraattoediening, bijvoorbeeld vanwege ernstige of recidiverende hypoglycemieën of onvoldoende reactie op andere interventies, zodat mogelijk de kans op hersenschade al toegenomen is. Daarnaast zijn er weinig extra lasten en kosten, omdat deze kinderen al opgenomen zijn, al een iv toegang hebben en de kosten van iv glucosevloeistoffen gering zijn.

Pasgeborenen met symptomen passend bij een hypoglycemie dienen altijd direct behandeld te worden met iv glucosetoediening (zie uitgangsvraag 1.5). De werkgroep adviseert om de streefwaarde voor de plasma glucoseconcentratie en interventiegrenzen bij symptomatische pasgeborene individueel te bepalen op grond van de klinische symptomen en eventuele onderliggende problematiek, en deze ten minste gelijk of hoger te stellen aan die voor asymptomatische pasgeborenen.

De werkgroep sluit zich aan bij het advies van de PES om een hogere streefwaarde ($\geq 4,0$ mmol/L) te hanteren bij pasgeborenen met (verdenking op) een congenitale metabole of endocriene aandoening. De werkgroep ziet af van een gedetailleerd advies voor deze groep, omdat dit buiten het bestek van deze richtlijn valt.

Zie ook bijlage 1.1.4.

Aanbevelingen

De werkgroep adviseert om voor alle pasgeborenen een plasma glucoseconcentratie $<2,6$ mmol/L te hanteren als definitie van hypoglycemie in de eerste 48 uur na geboorte.

Pasgeborenen met symptomen die kunnen passen bij hypoglycemie dienen altijd direct behandeld te worden met intraveneuze glucose toediening. De werkgroep adviseert om de streefwaarde voor de plasma glucoseconcentratie en interventiegrenzen individueel te bepalen en deze gelijk of hoger te stellen aan die voor asymptomatische pasgeborenen.

De werkgroep adviseert de volgende streefwaarden en interventiegrenzen bij asymptomatische late prematuren, à terme SGA en LGA, en kinderen van moeders met diabetes, zonder bijkomende medische problematiek:

	één tot twee uur na geboorte	twee tot 24 uur na geboorte	24 tot 48 uur
Streefwaarde	≥2,0 mmol/L	≥2,6 mmol/L	≥2,6 mmol/L
Interventiegrens	≤1,5 mmol/L	<2,0 mmol/L <2,6 mmol/L bij: <ul style="list-style-type: none"> • recidiverende waarden tussen 2,0 en 2,5 mmol/L • onvoldoende stijging op voorgaande interventies 	<2,6 mmol/L

De werkgroep adviseert om minimaal een streefwaarde ≥2,6 mmol/L te hanteren bij pasgeborenen die behandeld worden met intraveneuze glucosetoediening, maar een hogere streefwaarde te overwegen om de kans op een (recidief) hypoglycemie zo klein mogelijk te maken.

Bijlagen uitgangsvraag 1.1

Bijlage 1.1.1 Zoekverantwoording uitgangsvraag neurologische uitkomsten bij hypoglycemie

Wat is de neurologische uitkomst van kinderen die gedurende de neonatale periode voor hypoglycemie een threshold van hypoglycemie <2.6 mmol/L versus een threshold >2.6 mmol/L hebben gehad.	
Database(s): Medline	Datum: 17-04-2017
Periode: >2000	Talen: Engels, Nederlands

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) Inception – april 2017	(hypoglycemia[MeSH] OR hypoglyc*[tiab]) AND ("infant, newborn"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "newborn"[All Fields])) AND systematic[sb] Relevant: 2	73
Medline (OVID) 2007 – april 2017	(hypoglycemia[MeSH] OR hypoglyc*[tiab] OR ("Blood Glucose/analysis"[MeSH Terms])) AND ("infant, newborn"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "newborn"[All Fields])) AND (neuro*[tiab] OR developm*[tiab] OR "Child Development"[MeSH Terms]) Relevant: 5	206

Bijlage 1.1.2 Evidence-tabel uitgangsvraag neurologische uitkomsten bij hypoglycemie

Bron	Methoden	Patiënten	Aantal patiënten	Threshold	Uitkomst (leeftijd)	Belangrijkste conclusie	Level of evidence
Boluyt (2006)	<u>Design:</u> Systematic review Datum search: Januari 2005	twee studies van hoge kwaliteit (Brand 2004) (Lucas 1988)	18 studies met 1583 kinderen	<2,6 mmol/L <2,2 (<1hr) en daarna <2,5 mmol/L	BSID – III (Bayleys Score of Infant Development). Denver developmental scale. CBCL. Total IQ.	Hypoglycemie is een onafhankelijke predictor van slechte uitkomst op de BSID.	2a -
McIntyre (2013)	<u>Design:</u> Systematic review Datum search: September 2011 Doel was risicofactoren voor CP definiëren	Meer dan 4/21 studies moesten de risicofactor benoemen. De studies moesten een low risk of bias hebben.	629 kinderen met CP 3804791 zonder CP	Niet van toepassing	Cerebral palsy volgens de standaard definitie.	Hypoglycemie is geassocieerd met cerebral palsy.	4
McKinlay (2015)	<u>Design:</u> Prospectief cohort onderzoek	Amenorroeduur: 37,8 (1,6) weken Geboortegewicht: 3134g	404	<2,6 mmol/L	BSID – III (Bayley Scales of Infant Development) Cerebral palsy	Hypoglycemia, when treated to maintain a blood glucose concentration of at least 2,6 mmol/L was not associated with an increased risk of the primary outcomes of neurosensory impairment	1b
Kaiser (2015)	<u>Design:</u> Retrospectief cohort studie	Alle kinderen die minimaal één glucose neonataal hadden ingeleverd in 1998 (screening op alle baby's was van toepassing)	1395	<1,9 mmol/L (één tot drie uur postnataal)	vierde klas proficiency test/CITO-toets (10 jaar)	Transient hypoglycemia was significantly associated with decreased probability of proficiency on literacy achievement tests (adjusted ORs 0,49 to 0,62) and on mathematics achievement tests (adjusted ORs 0,49 to 0,78)	2b
Kerstjens (2012)	<u>Design:</u> Retrospectief cohort studie	Lollipop cohort AD 32 0/7 – 35 6/7 wkn	832	Minimaal 1 hypoglycemie <1,7 mmol/L binnen 72hr postpartum	Ages and Stages Questionnaire (ASQ, 48 maanden)	Hypoglycemie geassocieerd met slechte ASQ (>2SD afwijking) uitkomst OR 2,42 (95% [CI]: tot 1,23– 4,77, p =0,03)	2b
Tin (2012)	<u>Design:</u> <u>Case-control studie</u>	<32 weken, die overleefden tot de leeftijd van twee jaar	74	<2,6 mmol/L	Full psychometric assessment (>15 yrs old)	This study found no evidence to support the belief that recurrent low blood glucose levels	4

						(<2,5 mmol/L) in the first 10 days of life usually pose a hazard to preterm infants	
Burns (2008)	<u>Design:</u> <u>Case series</u>	Kinderen met MRIs na symptoomatische hypoglycemie (>36 weken amenorroeduur)	35 cases 229 controls	<2,6 mmol/L	Griffiths' Mental Developmental Scales (18mnd) Cerebral palsy	Almost all infants (94%) had some evidence of white matter abnormalities. The severity of hypoglycemia was not associated with specific patterns of injury. 8/34 (=23,5%) had normal neurodevelopmental outcome >18 months of age.	4

CP: cerebral palsy

Bijlage 1.1.3 Kwaliteit van bewijs

Systematic reviews

- Boluyt Pediatrics (2006) Level: 2a- (SR van observationele en cohort studies)
- McIntyre Dev Medicine & Child Neurology (2013) Level: 4 (SR van observationele studies, methodologisch zwak)

Originele studies (search) >2007

- McKinlay NEJM 2015 Level: 1b (prospectief cohort met hoge follow up)
- Kaiser JAMA 2015 Level: 2b (retrospectief cohort)
- Kerstjens Pediatrics 2012 Level: 2b (retrospectief cohort)
- Tin Pediatrics 2012 Level: 4 (case control)
- Burns Pediatrics 2008 Level: 4 (case series)

Individuele studies naar gerefereerd

- Lucas 1988 Level: 1b (observationele cohort studie met >80% follow up)
- Hypo-EXIT Level: 1b (RCT)
- Harris 2011 Level: 1b (prospectieve cohort met 80% follow up)
- Alkalay 2006 Level: 2a- (SR met meta-analyse van observationele studies)
- Nicholl 2003 Level: 2a- (SR (methodologisch matig) van cohort studies)
- Koh 1988 Level: 4 (case series)
- Hawdon 1992 Level: 4 (case series)
- Kinnala 1999 Level: 4 (case series)

GRADE van het bewijs

1. Er werden geen gerandomiseerde studies gevonden.
2. Er werden tegenovergestelde effecten gevonden.
3. De studies bevatten de relevante studiepoulatie en uitkomst. Door de studie-opzet kan sprake zijn van indirecte effecten op uitkomst die niet gemeten zijn binnen de populaties.
4. Er werden voldoende grote studiepoulaties beschreven met voldoende events. De betrouwbaarheidsintervallen variëren tussen de studies.
5. Niet te bepalen.

Kwaliteit: zeer laag.

Bijlage 1.1.4 GRADE-tabel: van bewijs naar aanbeveling

	Beslissing	Toelichting
1. Kwaliteit van het bewijs Is de algehele kwaliteit van bewijs hoog?	<input type="checkbox"/> nee	
2. Balans tussen gewenste en ongewenste effecten Overtreffen de gunstige effecten de ongunstige effecten aanzienlijk, en is de werkgroep hier zeker van?	<input type="checkbox"/> ja	De grenzen voor de definitie, streefwaarde en interventiegrens zijn grotendeels in lijn met de literatuur, nationale en internationale protocollen.
3. Patiënt perspectief <i>In het geval van een positieve aanbeveling:</i> Hanteren vrijwel alle patiënten hetzelfde perspectief op de wenselijkheid van de conceptaanbeveling?	Niet van toepassing	De grenzen voor de definitie van hypoglycemie zijn niet van toepassing voor de patiënt. Vanuit dit perspectief is er met name belang bij wel/niet screenen of wel/niet behandelen (zie vervolg)
4. Professioneel perspectief Hanteren vrijwel alle zorgverleners hetzelfde perspectief op de wenselijkheid van de conceptaanbeveling?	<input type="checkbox"/> ja	De grens voor de definitie wordt vrij algemeen gehanteerd in Nederland. In de commentaarroude kwamen geen bezwaren tegen de streefwaarde en interventiegrens.
5. Middelenbeslag Zijn de netto-gunstige effecten de (extra) middelen waard?	<input type="checkbox"/> ja	Hersenschade door neonatale hypoglycemie kan mogelijk worden voorkomen.
6. Organisatie van zorg Zijn voldoende condities van zorg-organisatorische of maatschappelijke aard aanwezig om de interventie toe te passen?	<input type="checkbox"/> ja	Ja, in huidige praktijk wordt screening op neonatale hypoglycemie al routinematig toegepast.
7. Maatschappelijk perspectief Zijn voldoende condities van zorg-organisatorische of maatschappelijke aard aanwezig om de interventie toe te passen?	<input type="checkbox"/> ja	Ja, in huidige praktijk wordt screening op neonatale hypoglycemie al routinematig toegepast.

Indien meerdere factoren positief worden geëvalueerd ('ja') neemt de waarschijnlijkheid van een sterke aanbeveling toe.

1.2 Wat zijn de indicaties voor routinematige screening op neonatale hypoglycemie?

Achtergrond

In deze uitgangsvraag is uitgegaan van de definitie van screening, zoals die wordt gehanteerd door het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) en World Health Organization (WHO): *“Screening is gericht op het vinden van ziekte, een erfelijke aanleg voor ziekte of risicofactoren die de kans op ziekte vergroten en gebeurt per definitie bij individuen die klachtenvrij zijn”* (Andermann, 2008; RIVM, 2012 en 2018; Wilson, 1966).

Een groot deel van de pasgeborenen met neonatale hypoglycemie vertoont geen evidente klinische symptomen, zelfs niet bij zeer lage plasma glucoseconcentraties (Güemes, 2016; Rozance, 2016). Om hypoglycemie tijdig op te sporen, en daarmee hersenschade te voorkomen, worden verder gezonde pasgeborenen met verhoogd risico op neonatale hypoglycemie routinematig gescreend. In deze uitgangsvraag worden de meest voorkomende risicofactoren besproken (zie tabel 1.3A): prematuriteit, te laag geboortegewicht (SGA), te hoog geboortegewicht (LGA) en maternale diabetes (kinderen van een moeder met diabetes, IDM (infants of a diabetic mother)). Zij hebben een verhoogde kans op neonatale hypoglycemie vanwege een beperkte endogene glucoseproductiecapaciteit in combinatie met verhoogd verbruik en geringe intake van voeding in de eerste dagen na geboorte (Hawdon, 2016; Hawkes, 2017). Naast een gestoorde adaptatie van het glucosemetabolisme, kunnen zij mogelijk minder beschikken over alternatieve brandstoffen, waardoor de kans op hersenschade toeneemt.

In de internationale richtlijnen en ingezonden Nederlandse lokale protocollen worden vaak nog meer indicaties genoemd voor het controleren van glucose concentraties: zieke pasgeborenen, onderliggende ziektebeelden of antenatale blootstelling aan bepaalde maternale medicatie die (mogelijk) een verhoogd risico geven op hypoglycemie. De meest genoemde indicaties zijn samengevat in tabel 1.3 B tot D, maar vallen buiten het bestek van deze uitgangsvraag en worden verder niet besproken. Voor het beleid bij maternale antihypertensiva wordt verwezen naar de bijlage van module 3 (bijlage 3.6 tot en met 3.8).

Gezonde, à terme pasgeborenen met een normaal geboortegewicht beschikken over voldoende (contra)regulerende mechanismen en alternatieve brandstoffen om de fysiologische daling van de plasma glucoseconcentratie in de eerste uren na geboorte adequaat op te vangen. Zij hoeven niet routinematig gescreend te worden (Queensland Clinical Guidelines Newborn hypoglycemia, 2013 (herzien 2015); Adamkin, 2011; https://www.newbornwhocc.org/2014_pdf/hypoglycemia%202014.pdf).

Bij pasgeborenen met symptomen die kunnen wijzen op hypoglycemie (tabel 1.4) dient altijd onmiddellijk een glucoseconcentratie bepaald te worden. Aangezien het om symptomatische pasgeborenen gaat, is er dan per definitie geen sprake van screening, maar van diagnostiek.

Tabel 1.3 *Indicaties voor routinematige screening op neonatale hypoglycemie genoemd in de internationale richtlijnen en ingezonden lokale protocollen uit Nederlandse ziekenhuizen*

A. Meest voorkomende risicofactoren bij verder gezonde pasgeborenen
<ul style="list-style-type: none"> • prematuriteit; • te laag geboortegewicht (small-for-gestational-age, SGA); • te hoog geboortegewicht (large-for-gestational-age, LGA); • maternale diabetes (kinderen van een moeder met diabetes, IDM).
Veel genoemde aanvullende indicaties voor routinematige screening (<i>deze lijst beoogt niet om volledig te zijn</i>).
B. Maternale medicatie
<ul style="list-style-type: none"> • bloedsuikerverlagende medicatie: insuline, orale antidiabetica; • bètablokkers (onder andere labetalol); • corticosteroiden; • maternale Intraveneuze glucosetoediening in grote hoeveelheden kort voor de bevalling.
C. Zieke pasgeborenen
<ul style="list-style-type: none"> • perinatale asfyxie; • ernstige ademhalingsproblemen; • hypothermie; • polycythemie / hyperviscositeit; • ernstige voedingsproblemen; • decompensatio cordis, congenitale hartafwijkingen; • ernstig Rhesus antagonisme / erythroblastosis foetalis; • serotiniteit: met name als er sprake is van intra-uteriene groeivertraging; • perinatale infectie / sepsis *); • neonataal abstinentiesyndroom; • midline defecten.
D. Onderliggende aandoeningen
<ul style="list-style-type: none"> • endocriene stoornissen: <ul style="list-style-type: none"> • congenitaal hyperinsulinisme, Beckwith-Wiedemann syndroom; • congenitale bijnierschorsinsufficiëntie, bijnierbloeding, cortisol-, glucagon- of groeihormoondeficiëntie, midline-defecten, (pan)hypopituitarisme. • aangeboren metabole stoornissen: onder andere vetzuuroxidatiestoornissen, organische zuren stoornissen, glycogeenstapelingsstoornis, fructose-1,6 bifosfatase-deficiëntie, mitochondriële stoornissen.

**) wordt vaak genoemd, maar infecties veroorzaken vaker een hyperglycemie. Denk ook aan een metabole aandoening bij een kind met een sepsis-achtig beeld in combinatie met hypoglycemie.*

Tabel 1.4 *Symptomen die kunnen wijzen op neonatale hypoglycemie*

Adrenerge en cholinerge verschijnselen	Verschijnselen ten gevolge van neuroglycopenie
<ul style="list-style-type: none"> • tachycardie, tachypneu; • tremoren / "fladderen"; • opwinding, overprikkelbaarheid; • transpireren; • honger; • bleekheid; • hypothermie. 	<ul style="list-style-type: none"> • sufheid, somnolentie, lethargie; • verminderde zuigreflex, slecht drinken; • hypotonie; • apneus; • convulsies; • coma.

Methodie (zie ook algemene inleiding)

Deze uitgangsvraag kwam tot stand op basis van consensus met behulp van bestaande literatuur (zie bijlagen 1.2.1 tot en met 1.2.6), vijf internationale richtlijnen: AAP (Adamkin Committee on Fetus and Newborn, 2011), PES (Thornton, 2015), Canada (Aziz, 2004 (reaffirmed 2016)), NICE (National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK), 2015) en Australië (Queensland Clinical Guidelines Newborn hypoglycemia, 2013 (herzien 2015)), één nationale richtlijn (Diabetes en zwangerschap NIV en NVOG, 2010 en 2018) (https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/diabetes_en_zwangerschap/startpagina_dm_en_zwangerschap.html) en ingezonden lokale protocollen uit Nederlandse ziekenhuizen.

Literatuur, (inter-)nationale richtlijnen en ingezonden lokale protocollen

De AAP, Canadese, Australische en PES-richtlijnen omschrijven vier risicogroepen bij wie routinematige screening op hypoglycemie geïndiceerd is: (laat) prematuren, SGA, LGA en kinderen van moeders met diabetes (IDM).

De NICE guideline is gericht op diabetes in de zwangerschap.

In de richtlijn van Queensland, de Pediatric Endocrine Society en de ingezonden lokale protocollen worden, naast de hiervoor genoemde risicogroepen, nog aanvullende indicaties genoemd voor screening op hypoglycemie bij pasgeborenen (zie tabel 1.3B tot D).

In de literatuur werd gezocht naar publicaties die de incidentie van neonatale hypoglycemie beschreven in de verschillende risicogroepen. Door de zeer uiteenlopende definities van hypoglycemie in de literatuur worden ook uiteenlopende incidenten binnen de verschillende risicogroepen gevonden. De in deze uitgangsvraag vermelde incidenten zijn gebaseerd op een plasma glucoseconcentratie <2,6 mmol/L als definitie van neonatale hypoglycemie, zoals in uitgangsvraag 1.1 is beschreven.

Incidenten kunnen gebruikt worden als een risico-inschatting (de kans om een hypoglycemie te krijgen) voor het individu. Tevens is, daar waar het mogelijk was, de number-needed-to-screen uitgerekend. Attributieve proportie voor geëxponeerden (APe) werd uitgerekend middels $(1 - (1 / RR))$ om aan te geven welk deel van de incidentie in de geëxponeerde groep is toe te schrijven aan de exposure voor de risicofactor.

De meest recente studie bij de vier risicogroepen die overeenkomen met de doelgroep van deze richtlijn geeft een incidentie neonatale hypoglycemie aan van ongeveer 50% (Harris, 2012). De incidentie is vergelijkbaar tussen de verschillende risicogroepen: late prematuren, SGA, LGA en IDM. Dit geldt zowel voor matige (<2,6 mmol/L), als voor ernstige hypoglycemie ($\leq 2,0$ mmol/L) als voor recidiverende hypoglycemieën (figuur 1.5 en 1.6). De incidentie voor ernstige of recidiverende hypoglycemie lag rond 20%. De setting van deze studie lijkt goed vergelijkbaar met de Nederlandse situatie. Daarnaast is de gebruikte definitie van hypoglycemie (<2,6 mmol/L) vergelijkbaar met de Nederlandse situatie en werd voldoende vaak en voldoende lang gescreend.

Figuur 1.5 Incidentie hypoglycemie in de verschillende risicogroepen (Harris, 2012). Een deel van de kinderen had meerdere risicofactoren (zie figuur 2.6)

	All babies	Infants of diabetic mothers	Late preterm	Small	Large	Other
Babies (n)	514	202	193	152	133	18
Hypoglycemia	260 (51)	98 (48)	103 (54)	77 (52)	61 (47)	11 (61)
Severe hypoglycemia	97 (19)	39 (19)	39 (20)	27 (18)	27 (20)	5 (27)
Recurrent hypoglycemia	98 (19)	31 (15)	37 (19)	32 (21)	25 (19)	5 (27)
Blood glucose measurements (n)	4664	1714	1901	1514	1120	150
<2.6 mM	568 (12)	202 (12)	228 (12)	175 (12)	145 (13)	25 (17)
≤ 2.0 mM	143 (3)	65 (4)	50 (3)	37 (2)	44 (4)	6 (4)
Hypoglycemic episodes (n)	390	133	155	116	94	25
In the first 6 h	187 (48)	70 (52)	75 (48)	55 (47)	47 (50)	10 (40)
In the first 24 h	315 (81)	110 (83)	124 (80)	93 (80)	75 (80)	23 (92)
24-48 h	75 (19)	23 (17)	31 (20)	23 (20)	19 (20)	2 (8)
Number per baby	1 (1-7)	1 (1-6)	1 (1-7)	1 (1-7)	1 (1-6)	1 (1-4)
Duration h	1.4 (0.2-4.5)	1.4 (0.5-9.0)	1.4 (0.2-7.2)	1.4 (0.5-14.5)	1.4 (0.5-2.2)	1.3 (0.7-3.8)

Data are mean (SD), number (percent), or median (range). Many babies had more than 1 risk factor (Figure).

Figuur 1.6 Incidentie neonatale hypoglycemie bij pasgeborenen met verschillende combinaties van risicofactoren (Harris, 2012)

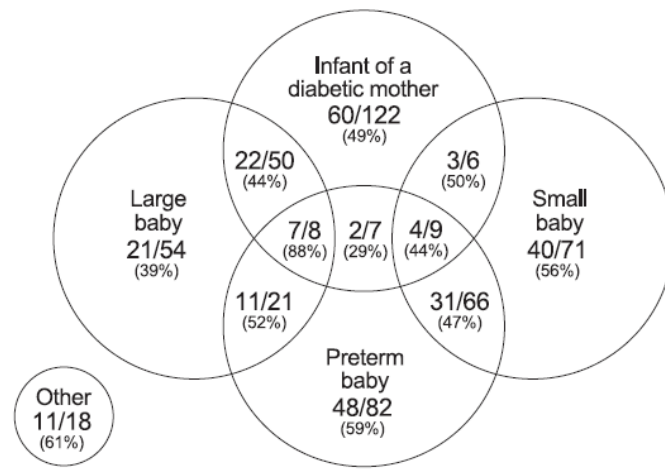


Figure. The incidence of neonatal hypoglycemia in babies with different combinations of risk factors.

Hieronder wordt de overige literatuur, de inhoud van de richtlijnen en ingestuurde protocollen over de incidentie neonatale hypoglycemie per risicogroep besproken.

1. Prematuriteit

Literatuur

Bij prematuren is het risico op hypoglycemie verhoogd door een combinatie van een gering aanbod via voeding in de eerste dagen en beperkte endogene glucose productiecapaciteit door beperkte glycogeenreserves, gluconeogenese precursors en enzymactiviteit (Cheetham, 2012; Hawdon, 2016; Hawkes, 2017).

De incidentie van neonatale hypoglycemie (plasma glucoseconcentratie $<2,6$ mmol/L) bij prematuriteit was duidelijk verschillend in twee studies die uitsluitend de invloed van prematuriteit (zonder andere risicofactoren) beschreven. De incidentie was 14,5% bij 62 prematuren 25 tot 36 weken (mediane leeftijd 31 weken), met een geboortegewicht $>P10$ (Hawdon, 1992, level 2b) en 59,0% in 82 late prematuren 35 tot 37 weken, AGA, zonder andere risicofactoren (Harris, 2012 level 2b). Het verschil in incidentie tussen deze twee studies zou verklaard kunnen worden door de verschillende range in zwangerschapsduur en mogelijke verschillen in behandeling met intraveneus glucose of parenterale voeding. De andere studies die naar voren kwamen waren onduidelijk in de aanwezigheid van overige risicofactoren (zie bijlage 1.2.5) en worden daarom niet als representatief beschouwd.

Internationale richtlijnen en ingezonden lokale protocollen

In alle internationale richtlijnen en ingezonden lokale protocollen werd prematuriteit, gedefinieerd als een zwangerschapsduur <37 weken, genoemd als indicatie voor routinematige screening op hypoglycemie.

2. Te laag geboortegewicht

Literatuur

Bij pasgeborenen met een te laag geboortegewicht (SGA) is het risico op neonatale hypoglycemie, net als bij prematuren, verhoogd door een combinatie van een gering aanbod via voeding in de eerste dagen en beperkte endogene glucose productiecapaciteit door beperkte glycogeenreserves, gluconeogenese precursors en enzymactiviteit. Intra-uteriene groeirestrictie vermindert de

mogelijkheid van de foetus om in utero belangrijke brandstoffen op te slaan en verstoort de hormonale regulatie na de geboorte (Hawdon, 2012; Hawdon, 2016; Hawkes, 2017).

Acht studies beschrijven de incidentie van hypoglycemie bij à terme SGA-pasgeborenen zonder andere risicofactoren (Bazaes, 2003; Bragg, 2013; Croke, 2009; Doctor, 2001; Harris, 2012; Heck, 1987; Ishikawa, 2002; PC, 1993).

In deze studies werden verschillende definities gebruikt voor SGA (gebaseerd op percentielen en/of absoluut gewicht) en ook voor hypoglycemie. Twee studies (Harris, 2012; Croke, 2009) kwamen overeen met de populatie in deze richtlijn (à terme pasgeborenen zonder andere risicofactoren behalve het geboortegewicht) en gebruikten 2,6 mmol/L als definitie voor hypoglycemie. In de studie van Harris werd een incidentie van 56% beschreven bij SGA gedefinieerd als een geboortegewicht <P10 of <2500 gram (Harris, 2012). In de andere studie van Croke werd een incidentie van 21% gevonden bij een geboortegewicht <P10 (Croke, 2009).

Een Canadese studie beschrijft het verschil in incidentie bij verschillende geboortegewichtpercentielen (Mejri, 2010). De incidentie hypoglycemie was 22% voor pasgeborenen met een geboortegewicht tussen de P5 en P10, en 28% voor kinderen met een geboortegewicht <P5. De number-needed-to-screen is 16. Oftewel: er moeten 16 kinderen met een geboortegewicht P5 tot 10 gescreend worden om één extra geval van hypoglycemie te vinden ten opzichte van kinderen <P5. In de studie door McKinlay werd een hoog percentage hypoglycemieën gevonden (65%), echter waren hier ook kinderen met prematuriteit als extra risicofactor bij.

Internationale richtlijnen

De definitie van SGA die door de WHO wordt gehanteerd is een geboortegewicht <P10 (WHO, 2014). Twee internationale richtlijnen hanteren een geboortegewicht <P10 als definitie voor SGA (Canada Aziz, 2004; Clinical Guidelines & Health, 2013). In de andere drie internationale richtlijnen wordt geen definitie voor SGA beschreven (AAP, Adamkin, 2011; NCC-WCH Diabetes in pregnancy Management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period, 2015; PES, Thornton, 2015).

Ingezonden lokale protocollen

In de ingezonden lokale protocollen was een laag geboortegewicht in 100% een indicatie voor routinematige screening, waarbij in 65% een geboortegewicht <P10 werd gehanteerd als definitie voor SGA en indicatie voor routinematige screening.

Tabel 1.7 Definitie van SGA in de ingezonden lokale protocollen

Geboortegewicht	Aantal (%) lokale protocollen
<P10	22 (65%)
<P5	6 (18%)
<P2.3	6 (18%)

3. Te hoog geboortegewicht

Bij pasgeborenen met een te hoog geboortegewicht (LGA) wordt het risico op neonatale hypoglycemie verklaard door verhoogde insulineconcentraties bij het kind als gevolg van blootstelling aan hogere maternale glucoseconcentraties in utero. Bij gezonde pasgeborenen daalt na de geboorte de glucose- en insulineconcentratie en nemen de concentraties van catecholamines en glucagon toe. Dit zorgt voor de mobilisatie van glucose door middel van glycogenolyse en gluconeogenese, en tevens voor mobilisatie van alternatieve brandstoffen door middel van glycolyse (lactaat), proteolyse (aminozuren), lipolyse (glycerol en vrije vetzuren) en ketogenese (ketonen) (De León, 2014; Hawdon, 2012; Sperling, 1984). Als de insulineconcentratie verhoogd blijft, zoals bij antenatale blootstelling aan hogere maternale glucoseconcentraties kan gebeuren, worden de endogene glucoseproductie,

proteolyse, lipolyse en ketogenese onderdrukt. Als gevolg daarvan ontstaat niet alleen hypoglycemie, maar zijn er ook minder alternatieve brandstoffen beschikbaar.

Het is de vraag in hoeverre de kans op hypoglycemie verhoogd is bij LGA-pasgeborenen als een gestoorde maternale glucosehuishouding (zo goed als mogelijk) is uitgesloten door middel van screening in de zwangerschap. Hiervoor werd een aparte literatuursearch verricht met als vragen:

1. Wat is de incidentie van hypoglycemie bij à terme LGA-pasgeborenen met een geboortegewicht $\geq P90$, $\geq P95$ of $\geq P97,7$ zonder aanwezigheid van maternale diabetes?
2. Dient er, op basis van deze incidentie, gescreend te worden op hypoglycemie in de verschillende groepen?

Literatuur

Er werd een Medline search (zie bijlagen 1.2.1 tot en met 1.2.7) vanaf 2000 gedaan, omdat sindsdien de definitie van diabetes in de zwangerschap is aangescherpt. In Bijlage 1.2.1 is de zoekverantwoording terug te vinden. Er werden geen studiedesigns uitgesloten, op case- en dierstudies na. Niet-westerse studies werden geëxcludeerd.

Beschrijving geïnccludeerde studies, inclusief kwaliteit van bewijs en resultaten

Vraag 1 Wat is de incidentie van hypoglycemie bij à terme LGA-pasgeborenen met een geboortegewicht $\geq P90$, $\geq P95$ of $\geq P97,7$ zonder aanwezigheid van maternale diabetes?

In de evidence-tabel (bijlage 1.2.3.) zijn de studiekekenmerken, de kwaliteit van het bewijs en de resultaten per studie beschreven. De studies waren erg heterogeen. Soms ontbrak het bewijs dat moeders adequaat gescreend waren om diabetes uit te sluiten. Daarnaast werden verschillende definities voor hypoglycemie en LGA (geboortegewicht $>P90$, $>P95$ of $>P97,7$ of een absoluut gewicht >4000 of >4500 gram) aangehouden waardoor het niet mogelijk was om de resultaten te poolen. De incidentie in de verschillende studies varieerde sterk (2,2 tot 88%). Dit verschil kan onder andere worden verklaard door de verschillende definities van hypoglycemie die werden gehanteerd, de tijdstippen en duur van de screening, de glucosebepalingsmethode, en het voedingsbeleid. De kwaliteit van het bewijs van het observationele onderzoek werd als zeer laag beoordeeld. Er waren geen factoren aanwezig die de kwaliteit van het bewijs konden verhogen.

Vraag 2 Dient er, op basis van de incidentie van hypoglycemie, gescreend te worden op hypoglycemie in de verschillende gewichtscategorieën?

De vraag of de grens van het geboortegewicht, waarbij glucosecontroles zinvol zijn, kan worden verhoogd van de P90 naar bijvoorbeeld de P95 of P97,7 is interessant. Met andere woorden: hoeveel kinderen met een hypoglycemie worden gemist als de grens van het geboortegewicht, waarboven gescreend moet worden, wordt verhoogd?

Drie studies uit de literatuursearch maakten onderscheid in groepen met verschillende geboortegewicht percentielen ($>P90$ en $>P97,7$ (Groenendaal, 2006), $>P90$ en $>P95$ (Croke, 2009), en $>P90$, $>P95$ en $>P99$ (Weissmann-Brenner, 2012)) (allen laag niveau van bewijs).

Groenendaal analyseerde de data van de Perinatale Registratie Nederland (PRN) bij à terme pasgeborenen zonder maternale diabetes (131.198 kinderen met een geboortegewicht $>P90$ en 36.109 met een geboortegewicht $>P97,7$). Bij de pasgeborenen die opgenomen waren op een neonatologie- of kinderafdeling vond hij een hypoglycemie ($<2,5$ mmol/L) bij 11,1% (2395/21647) in de groep met een geboortegewicht $>P90$ ten opzichte van 16,2% (1513/9318) bij een geboortegewicht $>P97,7$. Dat betekent dat de incidentie bij opgenomen pasgeborenen met een geboortegewicht tussen de P90 en P97,7 (882/12329) 7,1% is ten opzichte van 16,2% bij een geboortegewicht $>P97,7$. Uit het artikel zijn onvoldoende gegevens beschreven van de niet-opgenomen LGA-pasgeborenen. Met name is niet beschreven of er in die groep wel of geen sprake was van maternale diabetes of neonatale

hypoglycemie. Op basis van deze gegevens is de number-needed-to-screen in de beschreven patiënten categorie 11. Dus 11 kinderen met een geboortegewicht tussen de P90 en P97,7 moeten gescreend worden om één hypoglycemie (<2,5 mmol/L) te onderkennen (Groenendaal, 2006).

In de review van Croke (2009) werd de Canadese richtlijn ge-audit in een groep van 374 pasgeborenen. Daarvan waren 148 kinderen à terme LGA en 85 à terme SGA. In de LGA-groep met een geboortegewicht tussen de P90 en P95 was de gemiddelde bloedsuiker twee uur na geboorte 3,52 mmol/L (SD=0,56) ten opzichte van 3,20 mmol/L (SD=0,68) in de groep met een geboortegewicht >P95 ($p < 0,01$). De incidentie van hypoglycemie in deze subgroepen werd niet genoemd (Croke, 2009).

Weissmann-Brenner vond in een retrospectieve database studie een incidentie van hypoglycemie (niet nader gedefinieerd).

Tabel 1.8

	N	Hypoglycemie (%)
P10 tot P90	30785	486 (1.58%)
≥ P90	3900	922 (4.23)
P90 tot 95	2098	757 (36.08)
≥P95	1802	165 (9.16)
P95 tot P99	1477	135 (9.14)
≥P99	325	30 (9.23)

De Odds ratio na correctie voor zwangerschapsduur, geslacht, maternale leeftijd en maternale diabetes was 2,53 bij geboortegewicht ≥P90 (95%CI 2,10 tot 3,03), 3,8 bij een geboortegewicht ≥P95 (95%CI 3,06 tot 4,72) en 5,19 bij een geboortegewicht ≥P99 (95%CI 3,47 tot 7,76) ten opzichte van de AGA kinderen. (Weissmann-Brenner, 2011).

Harris (2012) vond geen verschil in het optreden van hypoglycemie (gedefinieerd als <2,6 mmol/L) in de verschillende risicogroepen (LGA, SGA, maternale diabetes en prematuren) (Harris, 2012). De incidentie in LGA (>P90 of >4500 gram) was met 39% hoog. Ook de incidentie van ernstige hypoglycemie (≤2,2 mmol/L) of recidiverende hypoglycemie was vergelijkbaar met de andere risicogroepen.

Naast verschillende percentielen is ook het onderscheid geproportioneerd / gedisproportioneerd LGA beschreven in relatie tot de incidentie neonatale hypoglycemie. Persson publiceerde in 2013 een retrospectief database onderzoek in Zweden over het verschil tussen geproportioneerd en gedisproportioneerd LGA (>P90) ingedeeld op basis van de Ponderal-index (Persson, 2013). Van de geproportioneerde LGA-kinderen van moeders zonder diabetes had 1,6% binnen zes uur na geboorte een glucoseconcentratie <2,6 mmol/L ten opzichte van 1,9% van de gedisproportioneerde kinderen. Dit gaf een OR voor de incidentie van hypoglycemie bij gedisproportioneerde LGA-kinderen van 1,23 (95%CI 1,11 tot 1,37).

Internationale richtlijnen

De definitie van LGA die door de WHO wordt gehanteerd is een geboortegewicht >P90 (WHO, 2014). Twee internationale richtlijnen hanteren een geboortegewicht >P90 als definitie voor LGA (Canada, Aziz, 2004; Clinical Guidelines & Health, 2013). In de andere drie internationale richtlijnen wordt geen definitie voor LGA beschreven (AAP, Adamkin, 2011; NICE; 2015; PES, Thornton, 2015).

Ingezonden lokale protocollen

Van de 34 ingezonden lokale protocollen hielden 12 de P90 (35%), acht de P95 (24%) en 11 de P97 of P97,7 (32%) aan als indicatie voor routinematige glucose screening. In twee (6%) van de toegezonden protocollen was LGA geen indicatie voor routinematige screening op hypoglycemie. In één protocol werd een absoluut geboortegewicht (>4 kg) als indicatie voor screening genoemd.

Tabel 1.9 Definitie van LGA in de ingezonden lokale protocollen

Geboortegewicht	Aantal (%) lokale protocollen
>P90	12 (35%)
>P95	8 (24%)
>P97,7	11 (32%)
LGA is geen indicatie tot screenen	2 (6%)
Alleen absoluut gewicht (>4 kg)	1 (3%)

4. Maternale diabetes

Bij kinderen van moeders met diabetes wordt het risico op neonatale hypoglycemie verklaard door verhoogde insulineconcentraties bij het kind als gevolg van blootstelling aan hogere maternale glucoseconcentraties in utero. Er wordt onderscheid gemaakt in moeders met diabetes mellitus, vrijwel altijd met insulinegebruik in de zwangerschap, en diabetes gravidarum.

De incidentie van diabetes gravidarum in Nederland is 2 tot 5% (Perined, 2016). Diabetes gravidarum is een stoornis in de koolhydraatstofwisseling die ontstaat of voor het eerst ontdekt wordt tijdens de zwangerschap. Hieronder vallen zowel niet eerder gediagnosticeerde, pre-existente, diabetes mellitus als diabetes die voor het eerst ontstaat tijdens de zwangerschap. De diagnose wordt gesteld op basis van een gestoorde orale glucose tolerantietest (OGTT) in het tweede trimester (NVOG, 2010; NICE, 2015a). Diabetes gravidarum kan behandeld worden met dieet of insuline. Indien de patiënt geen insuline wil spuiten, kan orale medicatie, zoals metformine en glibenclamide overwogen worden.

Zie ook de richtlijn Diabetes en Zwangerschap (NIV en NVOG, 2010): https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/diabetes_en_zwangerschap/startpagina_dm_en_zwangerschap.html.

Literatuur

Enkele studies beschrijven de incidentie van hypoglycemie bij kinderen van moeders met diabetes mellitus of diabetes gravidarum, al dan niet met gebruik van insuline. De definitie voor hypoglycemie verschilde tussen de studies, maar niet binnen een studie.

De eerste studie bespreekt het verschil in incidentie van neonatale hypoglycemie (<1,9 mmol/L) tussen AGA-kinderen van moeders met diabetes gravidarum (behandeld met en zonder insuline) en kinderen van moeders zonder diabetes gravidarum (Kautzky-Willer, 2008, level 1b). De incidentie was 2,5% (20/794) voor kinderen van moeders zonder en 9,1% (61/672) voor kinderen van moeders met diabetes gravidarum. De APe is hierbij 72,5%. Dat betekent dat 72,5% van de hypoglycemieën mag worden toegeschreven aan het feit dat deze moeders diabetes gravidarum hadden. De number-needed-to-screen in deze studie is 15. Dus 15 kinderen van moeders met diabetes gravidarum (met of zonder gebruik van insuline) met een geboortegewicht <P90 zullen gescreend moeten worden om één kind met hypoglycemie op te sporen. Er werd geen aparte analyse gedaan voor diabetes gravidarum met alleen dieet versus diabetes gravidarum met insulinegebruik.

De tweede studie is een retrospectieve cohortstudie in de USA (Cordero, 1998, level 2b). Deze analyseerde de uitkomsten van 530 pasgeborenen (192 LGA (36%), 327 AGA (62%), 11 SGA (2%)) van 332 moeders met diabetes gravidarum (behandeld met of zonder insuline) en 177 moeders met type 1-diabetes. De glucoseconcentraties van 514 pasgeborenen werden geregistreerd; 137 (27%) had één

of meer episodes van hypoglycemie waarvan 10% twee of meer episodes had. De incidentie hypoglycemie was vergelijkbaar tussen kinderen van moeders met diabetes gravidarum zonder insuline (23%), diabetes gravidarum behandeld met insuline (24%) en type 1-diabetes (ontstaan op de leeftijd >20 jaar, of <10 jaar zonder vaatafwijkingen) (25%).

30 van de 137 pasgeborenen met hypoglycemie hadden een zwangerschapsduur <34 weken. 29% van de LGA (55/192), 15% van de AGA (50/327) en 18% van de SGA (2/11) hadden een hypoglycemie. Van de 74 pasgeborenen met een geboortegewicht >4000 gram had 28% een hypoglycemie.

De derde studie betreft die van Flores-le Roux (level 1b) die in een prospectieve studie de incidentie van hypoglycemie (<2,6 mmol/L) beschrijft bij 206 kinderen van moeders met diabetes gravidarum (Flores-le Roux, 2012). De incidentie van hypoglycemie in de totale groep (zowel SGA, AGA als LGA) was 25,2% in de eerste 24 uur na geboorte. Van de AGA-kinderen had 20,9% (31/148) een hypoglycemie versus 46,7% (14/30) van de LGA-kinderen (OR 3,30, 95%CI 1,46 tot 7,49, p =0,0043 (berekend door werkgroep)). Het betreft echter een kleine studiegroep, zonder een controlegroep van kinderen met hetzelfde geboortegewicht van moeders zonder diabetes gravidarum.

In de vierde studie werd in een cohort van 23.316 vrouwen in 15 landen gekeken naar het effect van de mate van diabetes gravidarum (gebaseerd op de OGTT) op negatieve geboorte-uitkomsten (The HAPO Study Cooperative, 2008, level 1b). In 480 (2,1%) pasgeborenen was er sprake van klinische hypoglycemie, gedefinieerd als een aantekening van hypoglycemie in het medisch dossier, symptomen van hypoglycemie, of behandeling met intraveneus glucose beschreven in het medisch dossier. Ook een glucoseconcentratie van <1,8 mmol/L gedurende de eerste 24 uur na geboorte of <2,6 mmol/L meer dan 24 uur na geboorte werd -ook zonder notitie in medisch dossier of behandeling- geduid als een hypoglycemie. Daarnaast werd er gekeken naar het aantal kinderen met een geboortegewicht >P90. De mate van diabetes gravidarum (gebaseerd op de OGTT) was significant geassocieerd met een geboortegewicht >P90. De associatie was minder duidelijk voor het optreden van klinische hypoglycemie. Bij moeders met een licht gestoorde OGTT was de incidentie van klinische hypoglycemie 2,1%. Bij een ernstig gestoorde OGTT was dit 4,2%. Wanneer gecorrigeerd werd voor confounders werd een niet-lineair (kwadratisch) statistisch significant verband gevonden voor de nuchtere maternale glucoseconcentratie en het optreden van klinische hypoglycemie bij de pasgeborene. De plasma glucoseconcentratie na één en twee uur in de OGTT bij de moeders was significant geassocieerd met het optreden van klinische hypoglycemie bij de pasgeborene.

(Inter)nationale richtlijnen

De internationale richtlijnen geven aan dat er een indicatie is voor screening op neonatale hypoglycemie als de moeder diabetes heeft, zonder daarbij onderscheid te maken tussen de verschillende typen diabetes.

De Nederlandse richtlijn Zwangerschap en Diabetes (2010) vermeldt dat “bij diabetes gravidarum de literatuur niet eenduidig is over de vraag of er bij de pasgeborenen een verhoogde incidentie van hypoglycemie bestaat”. Gezien de gevolgen van hypoglycemie in combinatie met de verwachte lage ketonlichaamproductie bij matернаal insulinegebruik, is het advies om bij met insuline behandelde diabetes gravidarum te screenen op hypoglycemie. Voor vrouwen met diabetes gravidarum behandeld met dieet, is de kans op lange termijnschade bij het kind als gevolg van hypoglycemie minder evident, aldus dus de NVOG-richtlijn. Hier staan echter geen referenties of andere onderbouwingen bij vermeld. In de richtlijn van de NVOG werden de concepten van de NICE-richtlijn wat betreft literatuursamenvatting integraal overgenomen.

Ingezonden lokale protocollen

In alle ingezonden lokale protocollen is matернаal insulinegebruik een indicatie voor routinematige screening op hypoglycemie bij de pasgeborene.

Er is variatie in de adviezen over het al dan niet routinematig screenen van kinderen van moeders met diabetes gravidarum met dieet, waarbij in een deel van de protocollen onderscheid gemaakt wordt tussen kinderen met een normaal of te hoog geboortegewicht. In 9/34 (26%) van de ingezonden protocollen wordt geadviseerd om kinderen van moeders met diabetes gravidarum met dieet alleen te screenen als het geboortegewicht >P90 is. 16 (47%) protocollen beschrijven dat kinderen van moeders met diabetes in de zwangerschap gescreend moet worden, zonder daarbij het type diabetes of geboortegewicht te benoemen. In geen van de lokale protocollen wordt maternale diabetes gravidarum, behandeld met alleen dieet, en een kind met een geboortegewicht <P90, expliciet benoemd als indicatie voor screening op neonatale hypoglycemie.

Conclusies

Studies naar de incidentie van hypoglycemie bij pasgeborenen geven slechts gedeeltelijk antwoord op de vraag bij welke pasgeborenen screening noodzakelijk is. De incidentie varieert niet alleen met de definitie van de risicogroep, maar ook met onder andere het tijdstip en de duur van de screening, de bepalingmethode en de aanwezigheid van één of meer risicofactoren. Wat het lange termijneffect van (milde) hypoglycemie bij pasgeborenen is, en bij welke glucoseconcentratie behandeling nodig is om hersenschade te voorkomen, is een discussie ongeacht risicofactoren.

Routinematige screening op neonatale hypoglycemie wordt (in de literatuur en internationale richtlijnen) geadviseerd bij prematuren, SGA, LGA en kinderen van moeders met diabetes. De definities van deze indicaties en de mate van consensus hierover in de lokale protocollen variëren. Bij prematuren, SGA en matернаal insulinegebruik is de consensus hoog, maar bij LGA en kinderen van moeders met diabetes gravidarum met dieet is er meer discussie.

Zeer laag	Bij prematuren is het advies om routinematig te screenen op neonatale hypoglycemie eenduidig. De WHO-definitie van prematuriteit (zwangerschapsduur <37 weken) wordt gehanteerd in alle internationale richtlijnen en lokale protocollen.
Zeer laag	De WHO-definitie van SGA is een geboortegewicht <P10. Deze definitie wordt gehanteerd in twee internationale richtlijnen (de andere geven geen definitie voor SGA) en in 66% van de lokale protocollen. De literatuur biedt onvoldoende onderbouwing om een andere grens te adviseren.
Zeer laag	De WHO-definitie van LGA is een geboortegewicht >P90. Deze grens voor routinematige glucosescreening wordt ook gehanteerd in twee internationale richtlijnen (de anderen geven geen definitie voor LGA) en in 35% van de lokale protocollen. De incidentie van neonatale hypoglycemie bij LGA neemt mogelijk toe met een hoger geboortegewichtpercentiel.
Zeer laag	De internationale richtlijnen maken geen onderscheid ten aanzien van de indicatie voor routinematige screening op neonatale hypoglycemie bij de verschillende vormen of behandelingsmethoden bij diabetes in de zwangerschap . In de Nederlandse richtlijn en in de lokale protocollen is er consensus over routinematige screening bij insulinegebruik .

Zeer laag	Bij diabetes gravidarum met dieet adviseert de Nederlandse richtlijn Zwangerschap en Diabetes (2010/2018) om de pasgeborene alleen te screenen als het geboortegewicht >P90 is, evenals 26% van de lokale protocollen. Bijna de helft (16/34) van de lokale protocollen noemt geen grens voor het geboortegewicht om te screenen op hypoglycemie bij maternale diabetes gravidarum met dieet (en zouden dus alle pasgeborenen van deze moeders screenen, conform de internationale richtlijnen). De overige protocollen (26%) noemen diabetes gravidarum niet apart als indicatie voor screening op neonatale hypoglycemie. In de huidige literatuur is onvoldoende bewijs ten aanzien van het wel of niet routinematig screenen bij maternale diabetes gravidarum met dieet bij een geboortegewicht <P90.
------------------	---

Van bewijs naar aanbeveling

Gezonde, à terme AGA-pasgeborenen hebben voldoende (contra)regulerende mechanismen en alternatieve brandstoffen om de fysiologische daling van de plasma glucoseconcentratie in de eerste uren na geboorte adequaat op te vangen. Zij hoeven niet routinematig gescreend te worden.

Prematuriteit

Op grond van de literatuur, (inter)nationale richtlijnen en lokale protocollen is er 100% consensus over routinematige screening bij prematuriteit, gedefinieerd als een zwangerschapsduur <37 weken.

Te laag geboortegewicht

Bij pasgeborenen met een te laag geboortegewicht is er een hoge mate van consensus voor screening op hypoglycemie bij een geboortegewicht <P10. Op basis van de beschikbare literatuur, de internationale definitie van dysmaturiteit (<P10 volgens de WHO en internationale richtlijnen) en de lokale protocollen (2/3 gebruikt de P10 als grens), adviseert de werkgroep om de P10 als grens voor SGA te hanteren. Verder onderzoek naar de incidentie (en noodzaak tot behandeling) van hypoglycemie bij gebruik van verschillende geboortegewichtpercentielen is nodig alvorens de indicatie voor glucosescreening bij SGA aan te kunnen passen.

De werkgroep adviseert geen absoluut geboortegewicht toe te voegen aan de definitie voor SGA in relatie tot routinematige screening op neonatale hypoglycemie. Uiteraard is altijd oplettendheid geboden in situaties rondom afkapgrenzen en kan op individuele klinische gronden alsnog besloten worden om te screenen op hypoglycemie. Bij de geboortegewichtsgrenzen wordt uitgegaan van de curves of tabellen van Perined (Hoftiezer, 2018). In vergelijking met de voorgaande geboortegewichtcurven (2007) zal in de groep met een zwangerschapsduur van ≥ 37 weken met het gebruik van deze nieuwe curve (Hoftiezer 2018) gemiddeld één kind per ziekenhuis per week meer moeten worden gescreend (3.351 kinderen per jaar uitgaande van 70 ziekenhuizen in Nederland).

Te hoog geboortegewicht

Voor LGA-pasgeborenen hanteren de Canadese en Australische richtlijn, evenals 35% van de lokale protocollen, de WHO-definitie van een geboortegewicht >P90 als indicatie voor routinematige screening op neonatale hypoglycemie. Hoewel twee studies een hogere incidentie hypoglycemie laten zien bij toepassing van een hoger geboortegewichtpercentiel, kan daaruit niet worden geconcludeerd dat het veilig is om af te zien van screening bij LGA-pasgeborenen met een geboortegewicht tussen de P90 en P95 of P97,7. De werkgroep realiseert zich dat een groot aantal gezonde pasgeborenen zal worden gescreend op neonatale hypoglycemie en dat dit voor sommige ziekenhuizen die nu een hoger percentiel (P95 of P97,7) aanhouden, consequenties heeft voor de praktijk. De werkgroep is echter van mening dat eerst een goed opgezet onderzoek naar de incidentie en noodzaak tot behandeling

van hypoglycemie bij LGA-pasgeborenen met verschillende geboortegewichtpercentielen nodig is alvorens de indicatie voor glucosescreening bij LGA aan te kunnen passen.

De werkgroep adviseert geen absoluut gewicht toe te voegen aan de definitie voor LGA in relatie tot routinematige screening op neonatale hypoglycemie. Bij de grenzen van het geboortegewicht wordt uitgegaan van de Perined (Hoftiezer) curves of tabellen (Hoftiezer, 2018).

Maternale diabetes

Bij kinderen van moeders met diabetes in de zwangerschap die behandeld worden met insuline is er consensus (100%) over de indicatie voor screening op neonatale hypoglycemie. Gezien de gevolgen van hypoglycemie in combinatie met de verwachte lage ketonlichaamproductie beveelt de werkgroep maternaal insulinegebruik aan als indicatie voor screening op neonatale hypoglycemie.

Het risico op neonatale hypoglycemie is niet lager bij maternaal gebruik van orale bloedsuikerverlagende medicatie in vergelijking met het gebruik van insuline (RR 2,13; 95%CI 1,32 tot 3,43) (algehele kwaliteit van het bewijs is laag). De werkgroep neemt de aanbeveling vanuit de richtlijn van de NVOG (2010 en 2018) over om pasgeborenen te screenen op hypoglycemie bij diabetes gravidarum behandeld met orale medicatie.

Onderbouwing voor het wel of niet screenen op neonatale hypoglycemie bij maternale diabetes gravidarum behandeld met een dieet is moeilijk te vinden in de literatuur en internationale richtlijnen. De meeste studies maken geen onderscheid in het type diabetes in de zwangerschap, de behandelingsmethoden en/of het geboortegewicht van het kind.

In Nederland bevalt een aanzienlijk deel van de vrouwen thuis, in tegenstelling tot veel andere (westerse) landen (Au, 2016). In Nederland is diabetes gravidarum behandeld met dieet geen indicatie om in het ziekenhuis te bevallen, als de diabetes goed is ingesteld en er geen bijkomende complicaties zijn (Verloskundige Indicatielijst (VIL), NVOG, Koninklijke Nederlandse Vereniging van Verloskundigen (KNOV)). De werkgroep heeft dit aspect meegewogen en vindt op basis van consensus dat bij maternale diabetes gravidarum met dieet met een geboortegewicht van het kind tussen de P10 en P90 er geen voorkeur uit te spreken is, bij gebrek aan onderbouwing in de literatuur, over het wel of niet routine matig screenen op neonatale hypoglycemie. Bij een geboortegewicht >P90 of <P10 wordt routinematige screening wel aanbevolen.

De patiënteninformatie voor ouders (zie bijlage 2) kan helpen om de ouders mee te laten beslissen of ze bij hun kind wel of niet glucosecontroles willen laten verrichten.

Zie ook bijlage 1.2.7.

Aanbevelingen

De werkgroep beveelt aan om gezonde, à terme AGA-pasgeborenen niet routinematig te screenen op neonatale hypoglycemie, omdat ervan uitgegaan mag worden dat zij over voldoende (contra)regulerende mechanismen en alternatieve brandstoffen beschikken om de fysiologische daling van de glucoseconcentratie in de eerste uren na geboorte adequaat op te vangen.

Bij verder gezonde pasgeborenen met een zwangerschapsduur ≥ 35 weken en geboortegewicht ≥ 2000 gram adviseert de werkgroep routinematige screening op neonatale hypoglycemie aan bij:

- prematuriteit, gedefinieerd als een zwangerschapsduur <37 weken;
- SGA, gedefinieerd als een geboortegewicht <P10;
- kinderen van moeders met diabetes (type 1, 2 of diabetes gravidarum) die in de zwangerschap behandeld zijn met insuline of orale bloedsuikerverlagende medicatie.

De werkgroep heeft een voorkeur om bij LGA-pasgeborenen de P90 als grens voor het geboortegewicht aan te houden waarboven zij routinematig screening op neonatale hypoglycemie (tot nader onderzoek heeft uitgewezen dat een hogere grens veilig is).

De werkgroep vindt op basis van consensus dat bij maternale diabetes gravidarum met dieet en met een geboortegewicht van het kind tussen de P10 en P90, er geen voorkeur uit te spreken is (bij gebrek aan onderbouwing in de literatuur) over het wel of niet routinematig screenen op neonatale hypoglycemie. Bij een geboortegewicht >P90 of <P10 wordt al routinematige screening op basis van het geboortegewicht aanbevolen.

Bijlagen uitgangsvraag 1.2

Bijlage 1.2.1 Zoekverantwoording uitgangsvraag incidentie hypoglycemie bij LGA

Wat is de incidentie van hypoglycemie bij à terme LGA pasgeborenen met een geboortegewicht \geq P90, \geq P95 of \geq P97.7 zonder aanwezigheid van maternale diabetes?	
Database(s): Medline	Datum: 11-08-2016
Periode: >2000	Talen: Engels, Nederlands

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 2000 – juni 2016	1 exp *Hypoglycemia/ or hypoglycem*.ab,ti. or hypoglycaem*.ab,ti. (48821) 2 Infant, Newborn/ or newborn*.ab,ti. or neonat*.ab,ti. or baby*.ab,ti. or *exp Pregnancy/ (813139) 3 exp Incidence/ or incidence*.ab,ti. or frequen*.ti. or defin*.ab,ti (1756332) 4 1 and 2 and 3 (835) 5 limit 4 to (yr="2000 -Current" and (dutch or english)) (488) =488 (468 uniek)	468

Er werden 468 potentieel relevante studies gevonden waarvan 14 werden geïncludeerd.

429 records werden geëxcludeerd op basis van abstract: bij 388 gaf de studie geen antwoord op de vraag (met name omdat de moeders diabetes hadden en/of hypoglycemie niet specifiek bij LGA gerapporteerd werd); 2 studies werden geëxcludeerd in verband met een andere taal dan Nederlands of Engels, en 39 werden geëxcludeerd in verband met een ander design (narrative review, case report of practical guide).

25 records werden geëxcludeerd op basis van fulltekst omdat deze studies geen antwoord op de vraag gaven (met name omdat hypoglycemie bij LGA's niet specifiek werd gerapporteerd) (n=23), het in 1 geval een ingezonden brief betrof (n=1) of om een niet-westerse studie ging (n=1).

Bijlage 1.2.2 Overzicht literatuur incidentie hypoglycemie bij LGA

Laag	<p>Van de 69 LGA-pasgeborenen (geboortegewicht >4000 gram) had 17% een hypoglycemie (bloedglucose <2,2 mmol/L twee uur na de geboorte).</p> <p><i>Bronnen (Araz, 2006)</i></p>
Laag	<p><i>Glucosecontrole één, drie en vijf uur na geboorte (op indicatie langer)</i></p> <p>Van de 75 à terme LGA-pasgeborenen (geboortegewicht >P90) had 80% een hypoglycemie (plasmagluucose <2,2 mmol/L één uur na geboorte en/of <2,5 mmol/L daarna).</p> <p><i>Bronnen (Brand, 2005)</i></p>
Laag	<p><i>Bij gebruik van een andere definitie voor hypoglycemie</i></p> <p>Van de 75 à terme LGA-pasgeborenen (geboortegewicht >P90) had 45% een hypoglycemie (plasmagluucose <2,2 mmol/L in de eerste 24 uur en/of <2,5 mmol >24 uur na geboorte).</p> <p><i>Bronnen (Brand, 2005)</i></p>
Laag	<p>1% van de 148 à terme LGA-pasgeborenen (>P90) had een eerste glucose <1,8 mmol/L twee tot drie uur na geboorte en 14% <2,6 mmol/L.</p> <p>17% had een bloedglucose <2,6 mmol/L (drie tot 24 uur na geboorte).</p> <p><i>Bronnen (Croke, 2009)</i></p>
Laag	<p><i>Hypoglycemie: bloedglucose <1,9 mmol/L of plasmagluucose <2,2 mmol/L</i></p> <p>2,4% (n=77) van de à terme LGA-pasgeborenen (geboortegewicht >4000 gram) had een bloedglucose <1,9 mmol/L.</p> <p><i>Bronnen (Esafkoff, 2009)</i></p>
Laag	<p>13% (n=2966) van de à terme pasgeborenen opgenomen met een geboortegewicht >P90 en 19% (n=1903) van de opgenomen pasgeborenen met een geboortegewicht >P97,7 had een plasmagluucose <2,5 mmol/L op een willekeurig moment.</p> <p><i>Bronnen (Groenendaal, 2006)</i></p>
Laag	<p>6,1% (25 van de 410) à terme LGA-pasgeborenen (>4000 gram) had een hypoglycemie (glucoseconcentratie <2,6 mmol/L, gemeten op drie, zes, 24 en 72 uur na geboorte):</p> <ul style="list-style-type: none"> • in de groep LGA-pasgeborenen zonder maternale diabetes ontwikkelde 3,8% (n=14 van de 367) een hypoglycemie; • in de groep LGA-pasgeborenen met maternale diabetes ontwikkelde 25,6% (11 van de 43 pasgeborenen) een hypoglycemie. <p><i>Bronnen (Gyurkovits, 2011)</i></p>
Laag	<p>39% van de à terme LGA-pasgeborenen (>P90 of >4500 gram) zonder andere risicofactoren had een bloedglucose <2,6 mmol/L in de eerste 48 uur na de geboorte.</p> <p><i>Bronnen (Harris, 2012)</i></p>
Laag	<p>6% van de à terme LGA-pasgeborenen (>P90 en >4000 gram) had een bloedglucose <2,2 mmol/L binnen 90 minuten na geboorte.</p> <p><i>Bronnen (Jonas, 2014)</i></p>

Laag	<p><i>Glucose controle één, drie, zes, acht en 24 uur na geboorte</i></p> <p>2,2% van de 1347 à terme LGA-pasgeborenen met (≥ 4000g) had een bloedglucose $< 2,3$ mmol/L tijdens ziekenhuisopname.</p> <p><i>Bronnen (Linder, 2014)</i></p>
Laag	<p>40,5% van de 42 pasgeborenen (zwangerschapsduur > 35 weken) met een geboortegewicht $> P90$ of > 4500 gram) had een bloedglucose $< 2,6$ mmol/L in de eerst 48 uur na geboorte.</p> <p><i>Bronnen (McKinlay, 2015)</i></p>
Laag	<p><i>Glucosecontrole één tot twee uur na geboorte en at random geselecteerde 5% ook nog vier uur na geboorte</i></p> <p>12,3% van de 1647 pasgeborenen (zwangerschapsduur 30 tot 44 weken) met een geboortegewicht $> P90$ had een glucose $< 2,2$ mmol/L en 3,4% voldeed aan de klinische definitie van hypoglycemie (zie evidence-tabel).</p> <p><i>Bronnen (Metzger, 2010)</i></p>
Laag	<p><i>Glucosecontrole één en vier uur na geboorte</i></p> <p>Van de 613 pasgeborenen (zwangerschapsduur ≥ 36 weken) met een geboortegewicht $> P90$ had 5,3% één uur en 8,8% vier uur na de geboorte een bloedglucose $< 2,6$ mol/l.</p> <p><i>Bronnen (Onal, 2012)</i></p>
Laag	<p><i>Glucose controles 30 tot 60 min na eerste voeding gevolgd door à vier tot zes uur</i></p> <p>Van de 887 LGA-pasgeborenen ($> P90$) had 16% binnen 24 na geboorte een bloedglucose $\leq 1,7$ mmol/L.</p> <p><i>Bronnen (Schaefer-Graf, 2002)</i></p>
Laag	<p><i>Glucose controle schema en definitie hypoglycemie niet beschreven</i></p> <p>Van de 3900 pasgeborenen met een geboortegewicht $\geq P90$ en 1802 pasgeborenen met een geboortegewicht van $\geq P95$ had respectievelijk 4,2% en 9,2% hypoglycemie.</p> <p><i>Bronnen (Weissmann-Brenner, 2012)</i></p>

Algehele kwaliteit van bewijs* = zeer laag

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

Bijlage 1.2.3 Evidence-tabel uitgangsvraag incidentie hypoglycemie bij LGA.

Study	Method	Patients	Definition hypoglycaemia	Results	Results critical appraisal	Level of evidence
Araz (2006)	<p><u>Design</u> Case-control</p> <p><u>Frequency glucose monitoring</u> Once. Second hour of life.</p> <p><u>Glucose determination</u> Via capillary blood by glucometer (Glucometer Elite, Bayer Diagnostics, Germany).</p>	96 patients of non-diabetic mothers. LGA (>4000 gr.)	<2.2 mmol/L	16.7% (16/96)	<p>-Small sample size</p> <p>-Gestational age of the infants is unclear.</p> <p>-OGTT was performed in a small minority (5%) of the mothers only. Mothers' diabetes status was based mainly on verbal maternal history</p>	Laag
Brand (2005)	<p><u>Design</u> Retrospective study</p> <p><u>Frequency glucose monitoring</u> Screening for hypoglycaemia was performed 1, 3, and 5 hours after birth</p> <p><u>Glucose determination</u> Glucose oxidase method (2300 STAT+YSI)</p>	<p>75 healthy term large for gestational age (LGA) infants, born to non-diabetic mothers after 37 weeks of gestation or more.</p> <p>LGA was defined as birth weight exceeding the 90th centile for gestational age (adjusted for parity of the mother and gender of the infant)</p>	Different definitions (see results), plasma glucose: <2.2 mmol/L 1 hour after birth, or <2.5 mmol/L subsequently.	<p>Zwolle <2.2 1 h after birth, <2.5 subsequently n=60 (80%)</p> <p>Srinivasan et al. <2.2 during the 1st day of life, <2.5 subsequently n=34 (45%)</p> <p>Cornblath et al. <2.5 at any time point n=66 (88%) <2.0 at any time point n=42 (56%) <1.4 at any time point n=14 (19%)</p>	<p>-Retrospective study</p> <p>-Small sample size</p> <p>Only three children (4%) were exclusively breast fed during the first three days of life.</p>	Laag
Croke (2009)	<p><u>Design</u> Chart review</p> <p><u>Frequency glucose monitoring</u> For LGA term newborns, an average of 4.8 (SD=2.9) BG screening tests were conducted per baby.</p> <p>Initial testing times averaged 3 h 4 min for LGA babies; the average final sampling occurred at 19 h 40 min of age.</p>	<p>148 LGA infants of 37+0 to 40+6 weeks' gestation.</p> <p>LGA: weighing more than the 90th percentile. The mean birth weight for LGA term babies was 4253g (SD=1711)</p>	A positive screen was defined as an initial (2h, for LGA babies mean 3h) BG level lower than 1.8 mmol/L, or a subsequent level lower than 2.6 mmol/L.	<p>Initial BG levels <1.8 mmol/L: 1% (n=1). <2.6 mmol/L: 14%</p> <p>24 LGA babies (17%) subsequently had levels lower than 2.6 mmol/L.</p> <p>The mean BG level of babies between the 90th and 95th percentiles for</p>	Hypoglycemia was defined as <1.8 mmol/L at 2 h (other studies: <2, 2.2 or 2.6).	Laag

Study	Method	Patients	Definition hypoglycaemia	Results	Results critical appraisal	Level of evidence
	<p>Furthermore, the average frequency of blood collection was every 4 h 2 min.</p> <p><u>Glucose determination</u> Radiometer ABL700 analyzer (Radiometer A/S, Denmark) – a desktop device requiring a sample size of approximately 0.1 mL of heparinized capillary blood.</p> <p>Aim of this study: The audit evaluates the burden of the CPS guidelines on an asymptomatic population, as well as the predictive value of a 2 h BG level in babies at risk for subsequent hypoglycemia (defined as a BG level lower than 2.6 mmol/L). The study objective was to rationalize the recommended practice of recurrent testing of at-risk babies with potentially normal BG levels.</p>	<p>Average initial testing time: 3 h 4 min for LGA babies.</p> <p>IDMs were not included.</p>		<p>birthweight was significantly higher than that of babies weighing more than the 95th percentile (3.52 mmol/L, SD=0.56 versus 3.20 mmol/L, SD=0.68; P<0.01).</p>		
Esakoff (2009)	<p><u>Design</u> Retrospective cohort study</p> <p><u>Frequency glucose monitoring</u> Unclear</p> <p><u>Glucose determination</u> Unclear</p>	<p>At term patients with birthweight ≥ 4000 gram.</p>	<p>Hypoglycemia was defined as blood glucose < 1.9 mmol/L or plasma glucose < 2.2 mmol/L.</p>	<p>2.4% (77) (versus 1.2% (n=269) in patients with birthweight < 4000 g, p<0.001).</p>	<p>-Retrospective. -Frequency glucose monitoring and method of glucose determination unclear.</p>	Laag
Groenendaal (2006)	<p><u>Design</u> Cross-sectional</p> <p><u>Frequency glucose monitoring</u> Unknown. "Formal glucose measurements at any time point after birth"</p> <p><u>Glucose determination</u></p>	<p>LGA ($> p90$) (n=22893) and LGA (> 97.7) (n=10101).</p> <p>Term (37-42wk).</p> <p><u>Diabetes medication mother (/insulin)</u> Unknown</p>	<p>Plasma glucose < 2.5 mmol/L</p>	<p>$> p90$: 13.0% (n=2966)</p> <p>$> p97.7$: 18.8% (n=1903)</p>	<p>Cross-sectional. The timing, duration, severity and recurrence of hypoglycaemia have not been recorded in the database.</p> <p>Method of glucose determination unclear.</p>	Laag

Study	Method	Patients	Definition hypoglycaemia	Results	Results critical appraisal	Level of evidence
	Unclear				Validity of the data (PRN registry)?	
Gyurkovits (2011)	<p><u>Design</u> Retrospective study</p> <p><u>Frequency glucose monitoring</u> Blood glucose was checked at 1, 3, 6, 24 and 72 h of age, or more frequently in the event of hypoglycaemia.</p> <p><u>Glucose determination</u> Unclear</p>	<p>367 at term patients weighing at least 4000 g.</p> <p>Control group: neonates with BW 2500–3999 g.</p>	Blood glucose level <2.6 mmol/L.	<p>3.8% (n=14)</p> <p>Versus 11 (26%) macrosomic neonates of diabetic mothers, p<0.001</p>	<p>-Retrospective</p> <p>-Method of glucose determination unclear.</p> <p>-Exact timing of the reported blood glucose level is unclear.</p>	Laag
Harris (2012)	<p><u>Design</u> Cohort study (as part of two randomized controlled trials)</p> <p><u>Frequency glucose monitoring</u> Samples were taken at 1 hour after birth regardless of feeds, then before feeds 3-4 hourly in the first 24 hours, then 3-8 hourly for the next 24 hours.</p> <p>Measurements were discontinued if there were 3 normal blood glucose concentration measurements and no clinical concerns about feeding.</p> <p><u>Glucose determination</u> Blood glucose concentrations were measured on capillary blood samples taken by heel-prick lance and analyzed on a blood gas analyzer (ABL800 Flex; Radiometer Medical, Copenhagen, Denmark) using the glucose oxidase method (reading range 0.0-60 mmol/L, coefficient of variation 2.1%).</p>	<p>Term (37-42 weeks). (>90th percentile or >4500 gr.).</p> <p>IDM and GDM were excluded.</p>	<2.6 mmol/L	n=21/54 (39%)	More than one-quarter of babies did not have blood glucose monitoring for the full 48 hours after birth. This was because the study protocol allowed for monitoring to be discontinued after 3 normal glucose measurements and no clinical concerns, as is routine practice in the hospital.	Laag
Jonas (2014)	<p><u>Design</u> Retrospective study</p>	32 term (37-42wk) patients with LGA (birth weight >90 th , >4000 gr.)	<2.2 mmol/L	2/32 (6.25%) (article, figure 1)	Retrospective, small sample size.	Laag

Study	Method	Patients	Definition hypoglycaemia	Results	Results critical appraisal	Level of evidence
	<p><u>Frequency glucose monitoring</u> The first blood glucose was done within 90min after birth, 30min after the first feeding and had to be repeated before each feeding.</p> <p><u>Glucose determination</u> Glucose concentrations were measured in capillary blood samples taken by heel/finger prick, and were analyzed either with a blood gas analyzer (ABL 735®, Radiometer Medicals ApS, Brønødj, Denmark) reading range 0–60 mmol/L, CV variation at 2 mmol/L of 0.1, at 15 mmol/L of 0.4) or with a handheld glucometer (GlucoMen®, Arkray Factory Ltd, A. Menarini Diagnostics, Melton Woodbridge, UK reading range 1.7-22.2 mmol/L, CV variation at 2.8 mmol/L of 5.5, at 22.2 mmol/L of 3.2) both using the glucose oxidase method</p>	IDM excluded.				
Linder (2014)	<p><u>Design</u> Retrospective cohort study</p> <p><u>Frequency glucose monitoring</u> During the study period, it was the departmental policy to routinely measure blood glucose in all macrosomic infants (≥4000 g) at 1 h of age, followed by early feeding. Repeated measurements were performed at ages 3, 6, 8 and 24 h. In the control group, glucose was determined in every infant requiring blood test. Glucose screening is performed in non-macrosomic infants</p>	<p>Liveborn, singleton, full term LGA patients born to non-diabetic mothers (n=1347).</p> <p>These patients (study group) were matched to the next born, healthy, full term infant with a birth weight of 3000–4000 g (control group).</p> <p>Exclusion criteria were multiple birth, congenital infection,</p>	<2.2 mmol/L at any period during the hospital stay, irrespective of gestational age or hour of life	29 (2.2%) (p<0.001)	Retrospective. Method of glucose determination unclear.	Laag

Study	Method	Patients	Definition hypoglycaemia	Results	Results critical appraisal	Level of evidence
	only when symptomatic hypoglycaemia is suspected <u>Glucose determination</u> Unclear	major malformations and pregnancy complication				
McKinlay (2015)	<u>Design</u> Prospective cohort study <u>Frequency glucose monitoring</u> up to 24 - 48 hr <u>Glucose determination</u> Glucose oxidase method (ABL800 FLEX, Radiometer) Hypoglycemia, defined as a blood glucose concentration of less than 47 mg per deciliter (2.6 mmol per liter), was treated with any combination of additional feeding, buccal dextrose-gel, and intravenous dextrose to maintain a blood glucose concentration of at least 47 mg per deciliter. Approximately one third of the infants (237) were enrolled in a randomized, placebo-controlled trial of buccal dextrose-gel (!).	42 patients, >p90 or >4500g, gestational age >=35 wks. Infants were enrolled before or shortly after birth in one of two parallel studies: the Babies and Blood Sugar's Influence on EEG Study (BABIES) (102 infants) and the Sugar Babies study (514 infants), <u>Diabetes medication mother (/insulin)</u> Unknown	<2.6 mmol/L	40.5% (17/42)	Small sample size. Term or preterm unknown. If the LGA patients had other risk factors is unclear.	Laag
Metzger (2010)	<u>Design</u> Cohort study <u>Frequency glucose monitoring</u> 1 to 2 hrs after birth. For determination of whether neonatal plasma glucose concentrations decrease progressively in healthy newborns, rather than showing an early postdelivery plateau, 5% of infants were selected randomly before	1647 patients with LGA (>p90). Gestational age range: 30-44 weeks. <u>Diabetes medication mother (/insulin)</u> Excluded: diagnosis of diabetes during the current pregnancy, diabetes predating the pregnancy treated with medication.	Biochemical Neonatal Hypoglycemia: Central laboratory-measured plasma glucose concentrations of <2.2 mmol/L, representing the 10th percentile of the 17 094 HAPO Study values, were used to define biochemical hypoglycemia. The 5th	Biochemical: 202/1647 (12.3%) Clinical: 75/2219 (3.4%)	Meter measurements of glucose were not included in the determination of hypoglycaemia. E.g. clinical hypoglycaemia was defined by a notation in the medical record. Mothers with diabetes were not eligible to participate, but it is unclear whether mothers developed diabetes during the study period.	Laag

Study	Method	Patients	Definition hypoglycaemia	Results	Results critical appraisal	Level of evidence
	<p>delivery to have a second sample drawn 4 hours after birth.</p> <p><u>Glucose determination</u> Capillary blood, heel prick, central determination</p>		<p>percentile was 1.9 mmol/L.</p> <p>Clinical Neonatal Hypoglycemia: This was defined by ≥ 1 clinical criterion, that is, a notation of neonatal hypoglycemia in the medical record and symptoms or treatment with glucose infusion or laboratory-reported glucose levels of ≤ 1.7 mmol/L in the first 24 hours after birth or ≤ 2.5 mmol/L after the first 24 hours.</p>		<p>Collection of heel stick samples was omitted more frequently in some cases: no collection of cord blood, caesarean delivery, preterm, preeclampsia, NICU admission. This might have led to an underestimation of the frequency of hypoglycaemia.</p> <p>Preterm children may be included.</p>	
Onal (2012)	<p><u>Design</u> Retrospective study</p> <p><u>Frequency glucose monitoring</u> All LGA infants were routinely evaluated for hypoglycemia by heel-stick at the first and fourth hour.</p> <p><u>Glucose determination</u> Blood glucose measurement was done by a glucometer (GlucoDr®)</p>	<p>LGA infants of ≥ 36 weeks of gestation of mothers without DM (and with DM).</p> <p>Of the 700 LGA infants, 87 (12.4%) were infants of gestational diabetic mothers and 613 (87.6%) were infants of non-diabetic mothers.</p> <p>Infants of mothers with preexisting diabetes, pregnancy-induced hypertension and preeclampsia, and other systemic illness or history of smoking</p>	<2.6 mmol/L	The incidence of hypoglycemia at the first hour in infants of non-diabetic mothers was 5.3% and 8.8% on the 4 th hour.	Retrospective.	Laag

Study	Method	Patients	Definition hypoglycaemia	Results	Results critical appraisal	Level of evidence
		during gestation were excluded.				
Schaefer-Graf (2002)	<p><u>Design</u> Retrospective study</p> <p><u>Frequency glucose monitoring</u> The first postnatal glucose testing was performed 30 to 60 minutes after the first feeding. Subsequent measurements of neonatal blood glucose were performed before feeding every 4 to 6 hours within the first 24 hours of life</p> <p><u>Glucose determination</u> Heel stick with a reflectance meter (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany. Glucose values of ≤ 40 mg/dL were confirmed in laboratory measurements by the glucose oxidase method (Beckman Glucose Analyzer II, Beckman Instruments, Brea, Calif).</p>	<p>887 LGA infants of non-diabetic mothers who were born during the 5-year period between 1994 and 1998.</p> <p>LGA: birth weight, >90th percentile). Gestational age at delivery: 39.2 (sd 1.3)</p>	≤ 1.7 mmol/L	<p>N=142 (16.0%) during the first 24 hours of life.</p> <p>The rate of hypoglycemia was 5.9% in infants of mothers with normal OGTT glucose levels, 12.2% in infants of mothers with 1 elevated value, and 17.7% in infants of mothers without antenatal glucose testing.</p>	There was an incremental risk of hypoglycemia with increasing 1-hour oral glucose tolerance test values, with hypoglycemia rates of 2.5%, 9.3%, 22.0%, and 50.0% that were associated with maternal 1-hour glucose values of <120, 120-179, 180-239, and ≥ 240 mg/dL, respectively (p<.05, for all comparisons).	Laag
Weissmann Brenner (2012)	<p><u>Design</u> Retrospective analysis</p> <p><u>Frequency glucose monitoring</u> Unclear</p> <p><u>Glucose determination</u> Unclear</p>	<p>LGA (birthweight ≥ 90th percentile) at or after 37 weeks of gestation.</p> <p>LGA 90+: n=3900 LGA 95+: n=1802 LGA 99+: n=325</p>	Not defined.	<p>LGA 90+: 4.23% LGA 95+: 9.16% LGA 99+: 9.23%</p>	<p>Hypoglycemia was not defined.</p> <p>Retrospective study</p> <p>Frequency glucose monitoring, method of glucose determination and definition hypoglycemia are unclear.</p> <p>The rate of diabetes mellitus in the entire study population was 4.4% and increased significantly from 4% in the AGA pregnancies to 13.5% in the LGA ≥ 99th percentile group.</p>	Laag

Bijlage 1.2.4 Zoekverantwoording uitgangsvraag incidentie hypoglycemie bij overige risicogroepen

Wat is de incidentie van hypoglycemie bij pasgeborenen?	
Database(s): Medline	Datum: 11-08-2016
Periode: >2000	Talen: Engels, Nederlands

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) inception – apr 2016	1. "infant, newborn"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "newborn"[All Fields]) OR "newborn infant"[All Fields] OR "newborn"[All Fields] OR "premature birth"[MeSH Terms] OR ("premature"[All Fields] AND "birth"[All Fields]) OR "premature birth"[All Fields] OR "premature"[All Fields] OR "preterm"[All Fields] 2. glucose"[MeSH Terms]) OR "glucose") OR "hypoglycemia"[MeSH Terms]) OR hypoglycemia 3. incidence OR prevalence	2243

Bijlage 1.2.5 Evidence tabel uitgangsvraag incidentie hypoglycemie bij overige risicogroepen

Author	Year	Study design	N (number of patients studied)	Definition hypoglycemia	Risk factor 1 (term)	Risk factor 2 (weight)	Risk factor 3 (motherly interventions/medication)	Incidence hypoglycemia	Level of evidence
Prematuriteit									
Hawdon	1992	Retrospective cohort	62	<2.6 mmol/L; mean glucose value 0-24hr: 2.5±0.3	preterm (25-36wk), median 31 weeks	AGA >p10, median 1760 g	none (IDM excluded)	14.5%	2b
Harris	2012	Retrospective cohort	82	hypoglycemia as a blood glucose concentration <2.6 mmol/L, and severe hypoglycemia as a blood glucose concentration <2.0 mmol/L	late-preterm (35-37 weeks gestation)	AGA	none (IDM and GDM excluded)	59.0%	2b
Dysmaturiteit									
Harris	2012	Retrospective cohort	71	hypoglycemia as a blood glucose concentration <2.6 mmol/L, and severe hypoglycemia as a blood glucose concentration <2.0 mmol/L	term (37-42 weeks)	small (<10th percentile or <2500 g),	none (IDM and GDM excluded)	56.0%	2b
Croke	2009	Retrospective cohort	85	<2.6 mmol/L	Term (37-40+6wk)	SGA <p10 (mean 2584 (SD 1047))	Unknown	21.0%	2b
Mejri A	2010	Retrospective cohort	85	<2.6 mmol/L	term (37-42wk)	SGA (p5-10)	6%	22.0%	2b
			102	<2.6 mmol/L	term (37-42wk)	SGA (<p5)	4%	28.0%	
Kinderen van moeders met diabetes									
Harris	2012	Retrospective cohort	122	hypoglycemia as a blood glucose concentration <2.6 mmol/L, and severe hypoglycemia as a blood glucose concentration <2.0 mmol/L	term (37-42 weeks)	AGA	IDM	49.0%	2b

Persson	2012	Retrospective cohort	1734	Hypoglycaemia was defined as blood glucose <2.6 mmol/l 6 hours postnatally (ICD code P70.4B).	32-<43 weeks (44% preterm) 38 (37-39) wks	LGA >p90	type 1 diabetes were identified based on ICD-10 code O240.	23.5%	2b
			1783		32-<43 weeks (30% preterm), 38 (37-39)wks	AGA p10-90 (3500 (3200-3789))	type 1 diabetes were identified based on ICD-10 code O240.	20.3%	
			1547		term (37-43 weeks): median: 39 (38-40)	BW >90th percentile in relation to gestational age and seks: median 4400g (4202-4675)	GDM (Women with a diagnosis of GDM were identified by ICD-10 code O24)	6.4%	
Kautzky-Willer	2008	Prospective cohort	672	<35 mg/dL	mean 39.2 (0.1)	mean 3366.4 (25) (9.8% >p90)	GDM (also with insulin)	9.1%	1b
			794		mean 39.6 (0.1)	mean 3371.5 (22.4)	none	2.5%	
Cordero	1998	Retrospective cohort	530	<2.2 mmol/L	Preterm - term	SGA/AGA/LGA	Diabetes gravidarum/IDM	26.7%	2b
Florese-le Roux	2012	Prospective cohort	190	<2.5 mmol/L	mean 39.1 (1.4)	mean 3349 (495) g	GDM (also with insulin)	25.3%	1b
			12		term (37-42wk)	SGA (not defined)	GDM (also with insulin)	25.0%	
			30		term (37-42wk)	LGA (not defined)	GDM (also with insulin)	46.7%	
Hapo study group	2008	Prospective cohort	23227	clinical neonatal hypoglycemia	mean 37.4 (1.7), 6.9% prematuur	mean 3292 (529), 9.5% macrosom	unknown	2.1%	1b
Onal	2012	Retrospective cohort	87	<46 mg/dL (2.6 mmol/L) irrespective of gestational or postnatal age	>36 weeks	LGA >p90	gestational diabetes (pre-existing excluded)	Hypoglycemia on 1st hour: 11/86 (12.8%), Hypoglycemia on 4th hour: 8/86 (9.3%)	2b
Agrawal	2000	Case series	21	<2.0 mmol/L	term (37-42wk)	not defined	IDM/GDM, insulin use	52.4%	4
			17		term (37-42wk)	not defined	GDM, no insulin use	41.2%	
Overig									
Hoseth E	2000	Cross-sectional study	223	<2.6 mmol/L	term (37-42wk)	AGA	none (IDM excluded)	14.0%	3b
Anderson S et al	1993	Cross-sectional study	Unknown	<2.6 mmol/L	Uncomplicated term newborns	not defined	na	38.0%	3b
Hawdon	1991	Retrospective cohort	156	<2.6 mmol/L; mean glucose value at 1-12hr: 3.1±0.3 at 12-24hr: 3.7±0.2	term (37-42wk)	AGA >p10	none (IDM excluded)	12.0%	2b

Bijlage 1.2.6 Kwaliteit van bewijs

Systematic reviews

- Alkalay 2006 Level: 2a- (SR met meta-analyse van observationele studies)
- Nicholl 2003 Level: 2a- (SR (methodologisch matig) van cohort studies)

Originele studies uit search

- Hypo-EXIT Level: 1b (RCT)
- McKinlay 2015 Level: 1b (prospectief cohort met hoge follow up)
- Lucas 1988 Level: 1b (observationele cohort studie met >80% follow up)
- Kautzky-Willer 2008 Level: 1b (prospectief cohort met hoge follow up)
- Flores-le-Roux 2012 Level: 1b (prospectief cohort met hoge follow up)
- The HAPO study 2008 Level: 1b (prospectief cohort met hoge follow up)
- Mejjri 2010 Level: 2b (retrospectief cohort)
- Harris 2012 Level: 2b (retrospectief cohort)
- Persson 2013 Level: 2b (retrospectief cohort)
- Onal 2013 Level: 2b (retrospectief cohort)
- Brand 2004 Level: 2b (retrospectief cohort)
- Voeten 2008 Level: 2b (retrospectief cohort)
- Croke 2009 Level: 2b (retrospectief cohort)
- Hoseth 2003 Level: 3b (cross-sectional study, prone to selection bias).
- Anderson 1993 Level: 3b (cross-sectional study, prone to selection bias).
- Cordero 1998 Level: 2b (retrospectief cohort)

Individuele studies naar gerefereerd

- Guemes 2016 Level: 5 (niet-systematische review met expert opinion)
- Rozance 2016 Level: 5 (niet-systematische review met expert opinion)
- Hawdon 2012 Level: 5 (niet systematische review met expert opinion (tekstboek))
- Hawdon 2016 Level: 5 (niet-systematische review met expert opinion)
- Hawkes 2017 Level: 5 (niet systematische review met expert opinion (tekstboek))

GRADE van het bewijs

1. Alle studies zijn observationeel en in geen enkele studie wordt er gecontroleerd voor confounding (bijvoorbeeld mate van dysmaturiteit).
2. Er werden grote verschillen in incidenten binnen subgroepen gevonden.
3. De definitie van risicofactoren voor hypoglycemie was verschillend tussen de studies (bijvoorbeeld definitie van diabetes).
4. De grootte van de studiepopulaties varieerde en was in veel studies klein.
5. Publicatiebias niet te bepalen.

Kwaliteit: Zeer laag.

Bijlage 1.2.7 GRADE tabel: Van bewijs naar aanbeveling

	Beslissing	Toelichting
1. Kwaliteit van het bewijs Is de algehele kwaliteit van bewijs hoog?	<input type="checkbox"/> Nee	
2. Balans tussen gewenste en ongewenste effecten <i>In geval van een positieve aanbeveling:</i> Overtreffen de gunstige effecten de ongunstige effecten aanzienlijk, en is de werkgroep hier zeker van? <i>In geval van een negatieve aanbeveling:</i> Overtreffen de ongunstige effecten de gunstige effecten aanzienlijk, en is de werkgroep hier zeker van?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nee <input type="checkbox"/> Ja	Ja, screenen van prematuur geboren kinderen en kinderen van moeders met diabetes waarvoor medicamenteuze behandeling is in lijn met internationale en nationale protocollen. Ja, er is consensus over het screenen van SGA en LGA, maar discussie over de exacte afkappingen van het geboortegewicht. Nee, bij kinderen van moeders met diabetes met dieet met een geboortegewicht p10 tot 90 is er onvoldoende evidence en gebrek aan consensus om deze kinderen te screenen. Ja, bij gezonde à terme AGA-pasgeborenen is er binnen de internationale en nationale protocollen consensus dat zij niet gescreend hoeven te worden.
3. Patiëntenperspectief <i>In het geval van een positieve aanbeveling:</i> Hanteren vrijwel alle patiënten hetzelfde perspectief op de wenselijkheid van de conceptaanbeveling?	<input type="checkbox"/> ja	In de dagelijkse praktijk zijn de meeste ouders akkoord met het voorstel om te screenen voor hypoglycemie bij risicogroepen.
4. Professioneel perspectief <i>In het geval van een positieve aanbeveling:</i> Hanteren vrijwel alle zorgverleners hetzelfde perspectief op de wenselijkheid van de conceptaanbeveling?	<input type="checkbox"/> Ja, grotendeels	In het geval van prematuriteit en maternaal insuline gebruik is er in de dagelijkse praktijk hoge mate van consensus. Er bestaat wel enige discussie over de definitie van SGA en LGA. De richtlijn zal om deze reden ook geëvalueerd worden.
5. Middelenbeslag <i>In het geval van een positieve aanbeveling:</i> Zijn de netto-gunstige effecten de (extra) middelen waard?	<input type="checkbox"/> Ja	Het voorkomen van hersenschade door tijdige opsporing van hypoglycemie voorkomt kosten van kinderen met ontwikkelingsachterstand.
6. Organisatie van zorg <i>In geval van een positieve aanbeveling:</i> Zijn voldoende condities van zorg-organisatorische of maatschappelijke aard aanwezig om de interventie toe te passen?	<input type="checkbox"/> Ja	Op dit moment wordt al routinematig gescreend. Door de bestaande praktijkvariatie, zullen vrijwel alle ziekenhuizen hun protocol moeten aanpassen, waardoor het aantal kinderen en duur van screening kan veranderen, zowel in meer als minder screening.
7. Maatschappelijk perspectief <i>In geval van een positieve aanbeveling:</i> Zijn voldoende condities van zorg-organisatorische of maatschappelijke aard aanwezig om de interventie toe te passen?	<input type="checkbox"/> Ja	Zie punt 6.

Indien meerdere factoren positief worden geëvalueerd ('ja') neemt de waarschijnlijkheid van een sterke aanbeveling toe.

1.3 Hoe vaak en wanneer dienen glucosecontroles gedaan te worden en wat zijn de stopcriteria?

Achtergrond

Doel van deze uitgangsvraag is te bepalen op welke tijdstippen en hoe lang glucosecontroles moeten worden verricht om hypoglycemieën bij pasgeborenen met risicofactoren op te sporen.

Methode (zie ook algemene inleiding)

Deze richtlijn kwam op basis van consensus tot stand met behulp van bestaande literatuur, internationale richtlijnen en protocollen en ingezonden lokale protocollen.

Literatuur

Er zijn geen (prospectieve) studies in de literatuur waarin verschillende strategieën ten aanzien van timing, tijdsintervallen en tijdsduur van screening op neonatale hypoglycemie zijn geëvalueerd bij pasgeborenen met risicofactoren. Zoals in de algemene inleiding van deze module reeds vermeld staat, treedt twee tot drie uur na geboorte een fysiologische dip in de glucoseconcentratie op (Alkalay, 2006; Hawdon, 1992). Bij kinderen van moeders met diabetes kan mogelijk al eerder (<1 uur na geboorte) een asymptomatische hypoglycemie optreden (Agrawal, 2000). In deze studie van 38 kinderen van moeders met diabetes (16 behandeld met insuline en 17 met dieet) ontwikkelde 47% een hypoglycemie (gedefinieerd als <2,0 mmol/L) in de eerste twee uur na geboorte.

De prospectieve studie van Harris toonde geen verschil in tijdstip van optreden van hypoglycemie (<2,6 mmol/L) tussen de verschillende risicogroepen (SGA, LGA, maternale diabetes, late prematuren) (Harris, 2012). Episodes van ernstige hypoglycemie (<2 mmol/L) traden in 74% van de gevallen <6 uur en in 90% <12 uur na geboorte op. Het moment van optreden van de hypoglycemie verschilde niet tussen de verschillende risicogroepen.

Internationale richtlijnen (beoordeling middels AGREE II, zie bijlage 1.1)

Zowel de American Association of Pediatrics (AAP) richtlijn uit 2011 als de Canadese richtlijn uit 2014 adviseren een screeningsduur van minimaal 12 uur bij kinderen van moeders met diabetes en LGA (Adamkin, 2011; Aziz, 2004).

Voor andere risicogroepen, zoals SGA en late prematuren, wordt screening gedurende minimaal 24 uur aanbevolen door de AAP en 36 uur in de Canadese richtlijn.

Het advies voor LGA en SGA is gebaseerd op één studie (Holtrop, 1993) waarin de glucoseconcentratie gemeten werd op de leeftijd van één, twee, drie, zes, 12, 24, 36 en 48 uur bij à terme SGA- en LGA-pasgeborenen zonder maternale diabetes. Hypoglycemie werd gedefinieerd als een glucoseconcentratie <1,9 mmol/L in de eerste drie uur <2,2 mmol/L tussen drie en 24 uur, en <2,5 mmol/L vanaf 24 uur na geboorte. De incidentie hypoglycemie bij LGA was 8,1% (95% CI 5,0 tot 11,2%) en bij SGA 14,7% (95% CI 9,8 tot 19,6%). De gemiddelde leeftijd waarop hypoglycemie optrad was 2,9 uur (range 0,8 to 8,5) bij LGA en 6,1 uur (range 0,8 to 34,2) bij SGA-pasgeborenen. De auteurs adviseren dat de screening voor hypoglycemie bij LGA-pasgeborenen na 12 uur gestopt kan worden, maar dat deze gecontinueerd moet worden gedurende 48 uur bij SGA-pasgeborenen.

De Queensland-richtlijn adviseert om gedurende minimaal 24 uur te screenen (Queensland Clinical Guidelines Newborn hypoglycemia, 2013 (herzien 2015)). In de NICE- en PES-richtlijnen wordt geen advies over duur of schema van glucosecontroles gegeven (NICE, 2015; PES, Thornton, 2015).

Tabel 1.10

	Tijdstippen	Duur	Stopcriteria
AAP (2011) Overall quality 5/7)	Eerste controle: 30 min na eerste voeding. Vervolg: voor elke voeding, à twee tot drie uur.	Late prematuren: 24 uur SGA: 24 uur LGA: 12 uur Maternale diabetes: 12 uur	Bij inadequate adaptatie van de glucose homeostase: na drie adequate glucoses (gemeten voor een voeding) op een standaard voedingsregime.
Canada (2014) Overall quality 5/7)	Eerste controle: twee uur na geboorte. Vervolg: à drie tot zes uur	Late prematuren: 36 uur SGA: 36 uur LGA: 12 uur maternale diabetes: 12 uur	Glucose blijft $\geq 2,6$ mmol/L, voeding succesvol.
Australië (2015) Overall quality 5/7)	Eerste controle: – voor tweede voeding of <3 uur na geboorte na een effectieve voeding; – twee uur na geboorte als voeding niet effectief was. Vervolg: à vier tot zes uur	Minimaal 24 uur	Als gedurende 24 uur: – glucose $\geq 2,6$ mmol/L; – het kind drinkt effectief; – het kind is gezond; – geen interventie met IV glucose nodig.
NICE (2015) Overall quality 4/7)	Eerste controle: twee tot vier uur na geboorte. Vervolg: wordt niet beschreven		Totdat glucoseconcentratie voor de voeding stabiel is $\geq 2,0$ mmol/L

Ingezonden lokale protocollen

In de ingezonden lokale protocollen (n=34) was een grote verscheidenheid aan tijdstippen en tijdsduur van de screening. In 20% van de lokale protocollen werd een onderscheid gemaakt tussen de verschillende risicogroepen. Voor alle risicogroepen werd in bijna 50% van de protocollen een totale duur van 24 uur aangehouden voor het screenen op neonatale hypoglycemie.

Tabel 1.11 *Overzicht screeningsduur in de ingezonden lokale protocollen*

	Prematuur	SGA	LGA	IDM
12 uur screenen				
– Gelijk voor alle risicogroepen	5	5	5	5
– Uitgesplitst naar risicogroep	2	1	3	2
Totaal	7/34 (21%)	6/34 (18%)	8/34 (24%)	7/34 (21%)
24 uur screenen				
– Gelijk voor alle risicogroepen	13	13	13	13
– Uitgesplitst naar risicogroep	3	5	3	4
Totaal	16/34 (47%)	18/34 (53%)	16/34 (47%)	17/34 (50%)
48 uur screenen	1/34 (3%)	0	0	0
Anders				
Tot borstvoeding op gang, minimaal 12 uur	1/34 (3%)	1/34 (3%)	1/34 (3%)	1/34 (3%)
10 uur screenen	1/34 (3%)	1/34 (3%)	1/34 (3%)	1/34 (3%)
<1 uur na geboorte + voor 2 voedingen	6/34 (18%)	6/34 (18%)	6/34 (18%)	6/34 (18%)
Niet omschreven	2/34 (6%)	2/34 (6%)	2/34 (6%)	2/34 (6%)

De eerste glucosecontrole werd in bijna alle protocollen één tot twee uur na geboorte verricht.

Stopcriterium was in 44% van de protocollen tweemaal een glucoseconcentratie >2,6 mmol/L en in ruim 17% van de protocollen driemaal een glucoseconcentratie >2,6 mmol/L. Hierbij werd geen onderscheid gemaakt tussen de verschillende risicogroepen.

Tabel 1.12 Stopcriterium in de ingezonden lokale protocollen

	Aantal (%) lokale protocollen
2x glucose >2,6 mmol/L	15 (44%)
3x glucose >2,6 mmol/L	6 (18%)
Anders	5 (15%)
Niet gespecificeerd	8 (24%)

In zowel de internationale richtlijnen als lokale protocollen worden glucosecontroles met intervallen tussen de twee en zes uur en voor een voeding verricht (met uitzondering van de eerste voeding).

Conclusies

Bij gebrek aan evidence in de literatuur is er in de internationale richtlijnen en nationale lokale protocollen een grote variatie in de tijdstippen, frequentie en duur van de schema's voor routinematige screening op neonatale hypoglycemie bij pasgeborenen met risicofactoren. Dit geldt ook voor de stopcriteria.

Het tijdstip van de eerste glucosecontrole varieert van 30 minuten tot >3 uur na geboorte.

De screeningsduur varieert in de internationale richtlijnen en in de lokale protocollen, waarbij soms een onderscheid wordt gemaakt tussen de verschillende risicogroepen. In zowel de internationale richtlijnen als lokale protocollen worden glucosecontroles met intervallen variërend van twee tot zes uur, voor een voeding, verricht (met uitzondering van de eerste voeding).

Van bewijs naar aanbeveling

Op grond van de pathofysiologie van neonatale hypoglycemie is het verdedigbaar om onderscheid te maken tussen de screeningschema's voor de verschillende risicogroepen. LGA en kinderen van moeders met diabetes behandeld met insuline hebben een disbalans tussen glucose-aanbod en insulineconcentratie, met daarbij onderdrukking van de endogene glucoseproductie en ketogenese, die vaak al vroeg na de geboorte tot lagere glucoseconcentraties leidt. SGA en late prematuren, bij wie de alternatieve bronnen waaruit glucose kan worden gemaakt ontbreken of minder aangewend kunnen worden, zijn mogelijk langer at risk (Jain, 2012). In de studie van Holtrop trad de hypoglycemie bij SGA later op dan bij de LGA-pasgeborenen (Holtrop, 1993). In de studie van Harris werd echter geen verschil gevonden in het tijdstip van optreden van hypoglycemie tussen de verschillende risicogroepen (Harris, 2012).

Het belangrijkste doel van een vroege eerste glucosecontrole is snelle onderkenning van een ernstige hypoglycemie, waarbij tijdige interventie (zie uitgangsvraag 1.1 en 1.5) schade kan voorkomen door vlot herstel van de bloedsuiker te bewerkstelligen.

De werkgroep volgt de adviezen van de AAP, de Canadese richtlijn en het merendeel van de lokale protocollen, door een screeningschema aan te bevelen met een vroege eerste glucosecontrole één tot twee uur na geboorte, nadat het kind al een eerste voeding heeft gehad.

Gezien de verschillen in pathofysiologie werd in de werkgroep besproken dat het niet gewenst is om bij kinderen die LGA of IDM zijn dezelfde screeningsduur aan te bevelen als bij SGA en late prematuren. Met een vroege eerste glucosecontrole zullen hypoglycemieën bij LGA en IDM naar alle waarschijnlijkheid goed opgespoord en snel behandeld kunnen worden. Op grond van voorgaande overwegingen adviseert de werkgroep om LGA en IDM minimaal 12 uur te screenen.

In overeenstemming met de internationale literatuur en het merendeel van de lokale protocollen adviseert de werkgroep om de screening bij SGA en late prematuren tot ten minste 24 uur na geboorte te continueren.

In de literatuur, internationale richtlijnen en lokale protocollen kon geen consensus of eenduidigheid worden gevonden ten aanzien van de stopcriteria voor screening. De werkgroep adviseert als stopcriterium voor screening ten minste twee achtereenvolgende glucoseconcentraties boven de streefwaarde. Hierbij moet tevens de trend in de glucoseconcentratie, het voedingsgedrag en de voedingstolerantie van de pasgeborene, en eventuele interventies (extra voeding, sondevoeding, iv glucose) mee gewogen worden. Er wordt geen onderscheid gemaakt tussen de verschillende risicogroepen. Verder onderzoek is nodig voor een betere onderbouwing van de stopcriteria.

Aanbevelingen

De werkgroep adviseert een eerste glucosecontrole één tot twee uur na geboorte, na een eerste voeding.

De werkgroep adviseert glucosecontroles te verrichten voor een voeding met intervallen van twee tot zes uur.

De werkgroep adviseert glucosecontroles gedurende minimaal 12 uur te continueren bij LGA en kinderen van moeders met diabetes behandeld met medicatie. Na 12 uur (en minimaal drie glucosecontroles) kan de screening gestopt worden als de laatste twee waarden boven de streefwaarde zijn. Hierbij dienen de trend van de glucoseconcentratie evenals het voedingsgedrag, de voedingstolerantie van de pasgeborene en eventuele toegepaste interventies meegewogen te worden.

Voorbeeldschema: één tot twee uur na geboorte, voor tweede en derde voeding, en 12 uur na geboorte.

De werkgroep adviseert glucosecontroles gedurende minimaal 24 uur te continueren bij SGA en late prematuren. Na 24 uur kan de screening gestopt worden als de laatste twee waarden boven de streefwaarde zijn. Hierbij dienen de trend van de glucoseconcentratie evenals het voedingsgedrag, de voedingstolerantie van de pasgeborene en eventuele toegepaste interventies meegewogen te worden.

Voorbeeldschema: één tot twee uur na geboorte, voor de tweede en derde voeding, en vervolgens 12 uur, 18 uur en 24 uur na geboorte.

Bijlagen uitgangsvraag 1.3

Bijlage 1.3.1 Kwaliteit van bewijs

Individuele studies naar gerefereerd

- Alkalay 2006 Level: 2a- (SR met meta-analyse van observationele studies)
- Hawdon 1992 Level: 4 (case series)
- Agrawal 2000 Level: 4 (case series)
- Harris 2012 Level: 2b (retrospectief cohort)

GRADE van het bewijs

6. Er werden geen studies gevonden.
7. Niet van toepassing.
8. Niet van toepassing.
9. Niet van toepassing.
10. Publicatiebias niet te bepalen.

Kwaliteit: niet te beoordelen

Bijlage 1.3.2 GRADE tabel: Van bewijs naar aanbeveling

	Beslissing	Toelichting
1. Kwaliteit van het bewijs Is de algehele kwaliteit van bewijs hoog?	<input type="checkbox"/> Nee	Er werden geen studies gevonden.
2. Balans tussen gewenste en ongewenste effecten <i>In geval van een positieve aanbeveling:</i> Overtreffen de gunstige effecten de ongunstige effecten aanzienlijk, en is de werkgroep hier zeker van?	<input type="checkbox"/> Ja	De huidige praktijkvariatie is ongewenst, want dit kan leiden tot onder en overdiagnostiek. Doordat er nu een eenduidige aanbeveling is, kunnen we een evaluatie studie opzetten.
3. Patiëntenperspectief <i>In het geval van een positieve aanbeveling:</i> Hanteren vrijwel alle patiënten hetzelfde perspectief op de wenselijkheid van de conceptaanbeveling?	<input type="checkbox"/> Ja	De huidige praktijkvariatie kan leiden tot over- en onderdiagnostiek.
4. Professioneel perspectief <i>In het geval van een positieve aanbeveling:</i> Hanteren vrijwel alle zorgverleners hetzelfde perspectief op de wenselijkheid van de conceptaanbeveling?	<input type="checkbox"/> Ja	Ja, er is vanuit de praktijk behoefte aan consensus.
5. Middelenbeslag <i>In het geval van een positieve aanbeveling:</i> Zijn de netto-gunstige effecten de (extra) middelen waard?	<input type="checkbox"/> Ja, waarschijnlijk	Op dit moment wordt al routinematig gescreend. Door de bestaande praktijkvariatie, zullen vrijwel alle ziekenhuizen hun protocol moeten aanpassen, waardoor het aantal kinderen en duur van screening kan veranderen, zowel in meer als minder screening. Hierdoor is op dit moment moeilijk in te schatten of extra middelen nodig zullen zijn.
6. Organisatie van zorg <i>In geval van een positieve aanbeveling:</i> Zijn voldoende condities van zorg-organisatorische of maatschappelijke aard aanwezig om de interventie toe te passen?	<input type="checkbox"/> Ja	Op dit moment wordt al routinematig gescreend. Door de bestaande praktijkvariatie, zullen vrijwel alle ziekenhuizen hun protocol moeten aanpassen, waardoor het aantal kinderen en duur van screening kan veranderen, zowel in meer als minder screening.
7. Maatschappelijk perspectief <i>In geval van een positieve aanbeveling:</i> Zijn voldoende condities van zorg-organisatorische of maatschappelijke aard aanwezig om de interventie toe te passen?	<input type="checkbox"/> Ja	Zie punt 6.

Indien meerdere factoren positief worden geëvalueerd ('ja') neemt de waarschijnlijkheid van een sterke aanbeveling toe.

1.4 Welke glucosemeters zijn geschikt voor glucosebepalingen bij pasgeborenen, wat zijn de voor- en nadelen en welke kan het beste worden gebruikt?

Achtergrond

Bij pasgeborenen met risicofactoren worden frequent glucoseconcentraties bepaald. De bepaling wordt gecompliceerd doordat de glucoseconcentratie bij pasgeborenen vaak relatief laag is, wat hoge eisen stelt aan de nauwkeurigheid van de bepaling in de lage range. Daarnaast heeft het bloed van pasgeborenen andere karakteristieken dan dat van volwassenen, zoals een hoge hematocriet en verhoogde bilirubineconcentratie die de bepaling en de uitslag kunnen beïnvloeden (Jain, 1996; Kaplan, 1989; Tang, 2000). Glucosebepalingsmethoden dienen dan ook apart gevalideerd te worden voor pasgeborenen.

Andere factoren die invloed kunnen hebben op de gemeten waarde zijn: het afnamepunt en de afnametechniek, het pre-analytisch traject, het soort materiaal, de bepalingmethode en training van medewerkers (Coyle, 2015; Semmekrot, 2015). Voor een juiste interpretatie van de uitslag is het belangrijk om op de hoogte te zijn van deze factoren. Daarnaast spelen ze een rol bij de keuze van de bepalingmethode in het ziekenhuis.

Het pre-analytisch traject

Afnamepunt en afnametechniek

Hoewel er (kleine) verschillen zijn in de glucosewaarde uit arterieel, veneus en capillair bloed, worden deze waarden in de dagelijkse praktijk door elkaar gebruikt (Cowett, 1992; Janssen, 2010).

Bij elke bloedafname is het van belang dat de techniek lege artis wordt toegepast. Door te stuwen bij een capillaire bloedafname wordt het bloed gemengd met weefselvocht, wat een onjuiste uitslag kan geven (Hortensius, 2011). Suikers op de handen door onvoldoende handen wassen, onvoldoende opgedroogde desinfectievloeistof of druppelvormende zalf op de afnameplaats kunnen de bepaling beïnvloeden en daardoor een onjuiste uitslag veroorzaken (Hortensius, 2011). Wegvegen van de eerste druppel bloed levert een betrouwbaarder glucosewaarde op (Hortensius, 2011). Bloedafname uit een infuus of lijn waarover een infuusvloeistof loopt die glucose bevat (ook parenterale voeding), kan vals-verhoogde uitslagen geven, als de lijn niet afdoende geflusht wordt (Clinical Guidelines & Health, 2013).

Remmen van de glycolyse na afname

De bepaling moet zo snel mogelijk na de bloedafname gebeuren. Enerzijds vanwege de consequenties voor de behandeling bij afwijkende uitslagen, maar ook omdat de glucoseconcentratie snel daalt ten gevolge van doorgaande glycolyse door de bloedcellen (Coyle, 2015; Meites, 1979; Sacks, 2013; Sidebottom, 1982). Toevoeging van fluoride remt dit proces nauwelijks in het eerste uur na afname (Chan, 1989; Coyle, 2015; Feig, 1971; Gambino, 2007; Joosten, 1991; Meites, 1979; Mikesh, 2008; Sacks, 2013; Sidebottom, 1982). Direct centrifugeren of denatureren van het materiaal is effectiever (Coyle, 2015; Sacks, 2013), maar in de dagelijkse praktijk niet routinematig haalbaar. Transport op ijs is op dit moment het beste alternatief (Coyle, 2015; Joosten, 1991; Sacks, 2013), zowel vanuit het oogpunt van glycolyseremming als praktische uitvoerbaarheid (Van der Hagen, 2017). Momenteel worden studies verricht naar afnamebuisjes met stoffen die de glycolyse effectiever remmen dan fluoride (Van der Hagen, 2017).

Soort materiaal: volbloed of plasma

Bepalingen in volbloed van pasgeborenen geven 15% lagere waarden dan bepalingen in plasma (Aynsley-Green, 1991; Burrin, 1990; D'Orazio, 2006; Kaplan, 1989; Wiener, 1995). Dit verschil is groter dan bij volwassenen waar het verschil ongeveer 10% is.

Alle in Nederlandse ziekenhuizen gebruikte meters geven de waarde als plasmawaarde weer. De formule die gebruikt wordt bij het converteren van volbloed naar plasmawaarde is afgestemd op het verschil tussen volbloed en plasma bij volwassenen.

De bepalingsmethode

Alleen bepalingen in een laboratorium of metingen met een bloedgasanalyser of 'point-of-care' glucosemeter die door het laboratorium beheerd worden, zijn betrouwbaar genoeg voor de diagnostiek bij pasgeborenen. Handglucosemeters voor zelf-monitoring (zoals gebruikt bij diabetes) zijn niet geschikt voor glucosebepalingen bij pasgeborenen vanwege de variabiliteit in de uitslagen (Beardsall, 2010; NICE, 2015a; Williams, 1997). Deze handglucosemeters worden verder buiten beschouwing gelaten in deze richtlijn.

Bepalingsmethoden die in het laboratorium toegepast worden, zijn de – gevalideerde – hexokinase-, glucose-oxidase- of glucose-1-dehydrogenase-methode. Dit zijn de standaard vergelijkingsmethoden. Na centrifugeren wordt de glucoseconcentratie in plasma bepaald. Het belangrijkste nadeel van bepalingen in het laboratorium is het lange tijdsinterval tussen afname en uitslag, wat een delay in de behandeling kan veroorzaken. Daarnaast kunnen andere pre-analytische factoren een aanzienlijke invloed hebben op de uitslag, met name als onvoldoende maatregelen voor glycolyseremming worden toegepast.

Glucosemeters voor gebruik aan het bed (point-of-care-testing (POCT)) geven binnen enkele seconden een uitslag en daarbij is slechts een zeer geringe hoeveelheid bloed nodig. Deze meters zijn echter vaak niet gevalideerd voor gebruik bij pasgeborenen (zie verder op in de tekst). Desondanks worden ze in de praktijk veel gebruikt, omdat ze eenvoudig toepasbaar zijn en gemakkelijk op de verschillende afdelingen binnen een ziekenhuis beschikbaar gemaakt kunnen worden.

Bij volwassenen op de intensive care zijn glucosebepalingen met POCT-glucosemeters minder betrouwbaar gebleken bij gebruik van capillair bloed, metabole acidose (Tang, 2000), hypoxie of hyperoxie (Tang, 2001), hypoperfusie (Atkin, 1991), oedeem (Critchell, 2007), anemie, en medicijnen die interfereren met de enzymatische reactie van de glucosebepaling (Finfer, 2013; Inoue, 2013; Kanji, 2005; Scott, 2009). Specifieke problemen bij pasgeborenen die kunnen interfereren met de bepalingsmethode van POCT-glucosemeters zijn onder andere: een hoge hematocriet en hoge bilirubineconcentratie (Balion, 2006; Jain, 1996; Kaplan, 1989; Tang, 2000).

Bloedgasanalyzers combineren het voordeel van een snelle uitslag en daarmee een geringe invloed van glycolyse (zie verder op in de tekst). Bij volwassen IC-patiënten zijn glucosebepalingen met een bloedgasanalyser betrouwbaar gebleken (Finfer, 2013; Inoue, 2013; Kanji, 2005). Veel (neonatale) intensive care afdelingen beschikken ook over een bloedgasanalyser op de afdeling. In de dagelijkse klinische praktijk worden hier ook glucosebepalingen mee uitgevoerd. Vanwege kosten en benodigde expertise zijn bloedgasanalyzers echter minder gemakkelijk beschikbaar te maken op meerdere afdelingen binnen een ziekenhuis met een minder hoog aantal bepalingen per tijdseenheid.

Een algemene voorwaarde voor bepalingen buiten het laboratorium is dat de uitslag digitaal in het ziekenhuisinformatiesysteem gerapporteerd kan worden (Sacks, 2013). Digitaal invoeren voorkomt postanalytische fouten die gemaakt kunnen worden bij het handmatig overnemen van uitslagen (Carraro, 2009). Daarnaast zijn de uitslagen te allen tijde beschikbaar voor de zorgverleners.

Een andere algemene voorwaarde is dat er zorg wordt gedragen voor kwaliteitscontrole. Dit houdt in dat medewerkers getraind worden in de afnametechniek en gebruik van de meter, met daarnaast borging van kalibratie, ijking en onderhoud van de meter (Semmekrot, 2015).

Tabel 1.13 Verschillende bepalingmethoden van de glucoseconcentratie bij pasgeborenen met voor- en nadelen

Methodie	Materiaal / Volume	Voordelen	Nadelen
Laboratorium	Plasma Volume: 60 μ L plasma	<ul style="list-style-type: none"> standaard vergelijkingmethode (moet zelf traceerbaar en aligned zijn met gouden standaard methode ID-GCMS). 	<ul style="list-style-type: none"> lang tijdsinterval tussen afname en uitslag; uitslag wordt sterk beïnvloed door het pre-analytisch traject.
POCT glucosemeter	Volbloed* Volume: enkele μ L	<ul style="list-style-type: none"> uitslag direct beschikbaar; apparatuur op alle afdelingen beschikbaar te maken. 	<ul style="list-style-type: none"> meeste zijn onvoldoende gevalideerd voor gebruik bij pasgeborenen.
Bloedgas-analyzer	Volbloed Volume: 35 tot 125 μ L	<ul style="list-style-type: none"> valide bepalingmethode; uitslag snel beschikbaar. 	<ul style="list-style-type: none"> apparaat niet op alle afdelingen beschikbaar.

* de huidige in Nederlandse ziekenhuizen gebruikte POCT glucosemeters converteren de uitslag naar een plasmawaarde.

Literatuur

Er werd een Medline-search gedaan naar glucosebepalingmethoden bij pasgeborenen, met als standaard vergelijkingmethode de hexokinase-, glucose-oxidase- of glucose-1-dehydrogenasemethode (zie bijlagen 1.4.1 tot en met 1.4.6). Er werd een aparte search gedaan voor POCT-glucosemeters en bloedgasanalyzers.

POCT-glucosemeters

Er werden 26 records gevonden vanaf 2012 (zie bijlage 1.4.1). Vanwege continue aanpassingen in de gebruikte methoden is ervoor gekozen om alleen de meest recente literatuur te gebruiken. Op basis van de titels werden acht records geëxcludeerd, omdat ze geen antwoord gaven op de vraag (drie betroffen geen neonatale glucosescreening, drie betroffen continue glucosemonitoring, één andere studiepopulatie (kinderen met brandwonden) en één review). Na het lezen van het abstract werden zeven records geëxcludeerd (vier omdat er niet met een standaard vergelijkingmethode werd vergeleken, maar met glucosebepaling op een bloedgasanalyzer, één betrof geen validatiestudie, één betrof een letter en één betrof een comment).

Omdat de Nova StatStrip de enige door de Amerikaanse Food and drug Administration (FDA) goedgekeurde POCT-glucosemeter voor gebruik bij pasgeborenen is, werden alleen de vier van de 11 studies geïnccludeerd waarin de Nova StatStrip werd geëvalueerd (Kitsomart, 2013; Lockyer, 2014; Ngerincham, 2012; Raizman, 2016).

De meest recente studie is uitgevoerd met 1.280 gepaarde bepalingen bij pasgeborenen opgenomen op de NICU (Raizman, 2016), Slechts 1,1% van de bepalingen waren bij een glucoseconcentratie $\leq 2,1$ mmol/L en 5,3% bij een glucoseconcentratie $\leq 3,0$ mmol/L. Het maximale tijdsinterval tussen de meting op de Nova StatStrip en in het laboratorium mocht 20 minuten zijn. Het oppervlak onder de ROC-curve was 0,98 bij een cut-off van $\leq 3,0$ mmol/L. De sensitiviteit voor het detecteren van een hypoglycemie en kritische lage glucose (gedefinieerd als een glucoseconcentratie $\leq 2,1$ mmol/L en $\leq 3,0$ mmol/L) was respectievelijk 71,4% (95% CI 41,9; 91,6) en 80,9% (95% CI 69,5; 89,4). Sterke punten van deze studie zijn het relatief grote aantal bepalingen en de patiëntenpopulatie die bestaat uit pasgeborenen opgenomen op een NICU. De belangrijkste beperkingen van deze studie zijn het relatief kleine aantal lage glucoseconcentraties en het interval (maximaal 20 minuten) tussen gepaarde waarnemingen, met kans op foutief lage waarden bij de bepaling in het laboratorium door voortgaande glycolyse voorafgaand aan de bepaling.

De tweede studie evalueerde drie verschillende POCT-glucosemeters met als referentie een standaard laboratorium methode in 37 monsters van pediatrische patiënten (Lockyer, 2014). In het artikel is niet beschreven of het om pasgeborenen of oudere kinderen gaat. De auteurs stellen dat alle waarden binnen een acceptabele error range vielen van <10%. De mean bias, sensitiviteit en specificiteit worden niet genoemd. Er was een minimale interferentie met de hematocriet en een minimaal effect van maltose. Het sterke punt van deze studie is dat bepalingen op de POCT-glucosemeters en laboratorium parallel werden gedaan. De beperkingen zijn het kleine aantal waarnemingen en de onduidelijkheid of het om pasgeborenen of oudere kinderen gaat.

De derde studie evalueerde de Nova StatStrip met een standaard laboratoriummethode in 172 monsters van 172 niet ernstig zieke pasgeborenen met een risicofactor op hypoglycemie (late prematuren, groeivertraging, geboortegewicht <2500 g, SGA, of LGA (Kitsommart, 2013). De tijd tussen bloedafname en centrifugeren was gemiddeld 5,5 minuten (SD 5,9 minuten). De range van de gemeten glucoseconcentratie was 1,11 tot 3,06 mmol/L; 95 monsters (55,2%) hadden een plasma glucoseconcentratie <2,2 mmol/L. De sensitiviteit en specificiteit van de Nova StatStrip waren 58,9% en 96,1% bij een glucoseconcentratie <2,2 mmol/L. Bij een glucoseconcentratie <2,8 mmol/L was de sensitiviteit 94,7% en de negatief voorspellende waarde 86,1%. De hematocriet interfereerde niet met de glucosebepaling; de bilirubineconcentratie wel. Bij lage bilirubinewaarden valt deze invloed waarschijnlijk mee. De sterke punten van deze studie zijn: de populatie komt overeen met de doelgroep van deze richtlijn, kinderen werden allen eenmalig getest en er werd geëvalueerd bij glucoseconcentratie in de lage range. De belangrijkste beperking van de studie is dat glycolyse niet volledig kon worden uitgesloten voorafgaand aan de laboratoriumbepaling.

In de vierde studie werden 180 glucosebepalingen van 166 pasgeborenen met verhoogd risico op neonatale hypoglycemie (SGA, LGA, IDM, laag geboortegewicht, opgenomen op de medium care) tussen één en 24 uur oud geanalyseerd (Ngercham, 2012). Materiaal voor analyse in het laboratorium werd afgenomen in buisjes met natriumfluoride en de glucoseconcentratie werd binnen één uur bepaald. Het gemiddelde tijdsverschil was 44,5 min (SD 24,7 min). 92 (51%) van de glucoseconcentraties was <2,2 mmol/L. Gemiddeld was de glucoseconcentratie 0,6 mmol/L (SD 0,47) hoger op de Nova StatStrip in vergelijking met het laboratorium. De sensitiviteit was 62% en de specificiteit 100%. De negatief voorspellende waarde was 85%. De sterke punten van deze studie zijn de patiëntenpopulatie die goed overeenkomt met de doelgroep van deze richtlijn en het hoge percentage lage glucoseconcentraties, waardoor veel waarden in de lage range lagen. De belangrijkste beperking is het tijdsverschil tussen de bepaling op de POCT-glucosemeter en in het laboratorium, waarbij de glycolyse onvoldoende onderdrukt is.

Bloedgasanalyzers

Er werden 11 records gevonden vanaf 2012 (zie bijlage 1.4.1.). Op basis van titels werden acht records geëxcludeerd, omdat ze geen antwoord gaven op de vraag. Na het lezen van het abstract werden de overige drie records geëxcludeerd, omdat er tweemaal een POCT-meter werd getest als indextest (de bloedgasanalyzer werd gebruikt als referentietest) en eenmaal omdat het een studie bij volwassenen betrof.

Er werden twee aanvullende publicaties gevonden in de search van de POCT-glucosemeters die een bloedgasanalyzer als indextest beschreven (Roth-Kleiner, 2010; Wada, 2015).

In de meest recente studie van deze twee studies evalueerde Wada 222 gepaarde glucosebepalingen (bloedgasanalyzer (ABL825) met een laboratoriumbepaling) bij 213 pasgeborenen (Wada, 2015). Het betrof pasgeborenen >35 weken en >2000 gram met een verhoogd risico op neonatale hypoglycemie, één tot zes uur na geboorte. Iets minder dan de helft (101) van de glucoseconcentraties waren <4,2 mmol/L en 27 waren <2,8 mmol/L. De tijdsduur tussen bloedafname en centrifugeren op het

laboratorium was 18 minuten. De correlatie tussen de bloedgasanalyser en laboratoriummethode was $y = 0,9589x + 6,9443$, $R^2 = 0,9182$. De mean bias voor de bloedgasanalyser was $+0,46$ mmol/L. De studiepopulatie komt goed overeen met de doelgroep van deze richtlijn. De belangrijkste beperking is het tijdsverschil tussen afname en de bepaling in het laboratorium, waarbij de glycolyse onvoldoende onderdrukt is.

De tweede studie van Roth-Kleiner (2010) evalueerde 1.324 gepaarde glucoseconcentraties (2.648 bepalingen) van pasgeborenen op een NICU van een bloedgasanalyser (ABL735) gepaard met een laboratoriumbepaling (Roth-Kleiner, 2010). De bloedgasanalyser was op de NICU geplaatst. Bepalingen binnen een tijdsinterval van 60 min werden gepaard. De sensitiviteit en specificiteit waren respectievelijk 55% en 100% bij een cut-off van 2,5 mmol/L, 89% en 95% bij een cut-off van 3,0 mmol/L, en 94% en 89% bij een cut-off van 3,3 mmol/L. De sterke punten van deze studie zijn de patiëntenpopulatie (NICU) en het aantal glucosebepalingen. De belangrijkste beperking van gepaarde monsters, waarbij de glycolyse onvoldoende onderdrukt wordt, is het tijdsverschil tussen de bepalingen.

Internationale richtlijnen (beoordeling middels AGREE II, zie bijlage1.1)

De internationale richtlijnen benoemen het volgende ten aanzien van de glucosebepalingsmethode:

- Queensland (2013) (overall quality 5/7): bevestig een lage bloedsuiker (lager dan 2,0 mmol/L) op de POCT met een bepaling op een bloedgasanalyser of laboratoriumanalyse. Met de aanvulling: wacht niet op de uitslag, maar start direct met behandeling.
- Canada (2016) (overall quality 5/7): geadviseerd wordt om glucosestrips en reflectancemeters te vervangen door betrouwbaardere methoden. Als een point-of-care-methode wordt gebruikt, moet er een formele procedure zijn vastgelegd voor kwaliteitscontrole aan het bed en snelle laboratoriumanalyse moet mogelijk zijn om glucosewaarden die behandeling behoeven te verifiëren.
- AAP (2011) (overall quality 5/7): stelt dat er geen point-of-care-methode voldoende betrouwbaar is in de range van lage glucoseconcentraties. De glucoseconcentratie moet daarom bevestigd worden in het laboratorium, waarbij aandacht moet zijn voor de snelheid van de bepaling en het pre-analytisch traject. Start behandeling – in afwachting van de bevestiging door het laboratorium – bij verdenking op hypoglycemie.
- NICE (2015) (overall quality 4/7): gebruik een “quality-assured” bepalingmethode die gevalideerd is voor gebruik bij pasgeborenen (“ward-based glucose electrode” of laboratoriumanalyse). Reagentstrips hebben een slechte sensitiviteit en specificiteit voor de detectie van neonatale hypoglycemie (Williams, 1997).
- PES richtlijn (2015) (overall quality 5/7): stelt dat POCT-meters een praktische screening methode zijn, maar -omdat ze minder accuraat zijn in de hypoglycemie range- dient de diagnose hypoglycemie altijd bevestigd te worden met een glucosebepaling in het laboratorium.

Ingezonden lokale protocollen

Geen van de ingezonden lokale protocollen vermeldt de gebruikte bepalingmethode. Hiernaar is geen aparte inventarisatie opgezet. Uit de praktijk is bekend dat alle drie de bepalingmethoden toegepast worden in ziekenhuizen in Nederland. Vaak zijn meerdere methoden beschikbaar binnen een ziekenhuis of afdeling.

Conclusies

Glucosebepalingen in het laboratorium worden uitgevoerd met standaard vergelijkingsmethoden, maar hebben toch niet de voorkeur vanwege het lange tijdsinterval voordat de uitslag bekend is. Ook geven deze laboratoriumbepalingen mogelijk een vals-verlaagde uitslag ten gevolge van doorgaande glycolyse na afname, zeker als maatregelen ter preventie van glycolyse in het pre-analytisch traject niet adequaat worden toegepast (Hagvik, 2008).

Matig	<p>Er bestaat nog altijd veel discussie over het gebruik van de POCT-glucosemeters bij pasgeborenen (Beardsall, 2010; Tang, 2000; Woo, 2014). Ondanks de discussie over de betrouwbaarheid worden POCT-glucosemeters veel gebruikt in de dagelijkse praktijk, omdat ze snel een uitslag geven. Op dit moment is alleen de Nova StatStrip door de FDA goedgekeurd voor gebruik bij pasgeborenen. De Nova StatStrip is getest bij zowel gezonde pasgeborenen met verhoogd risico op neonatale hypoglycemie (Kitsomart, 2013; Ngercham, 2012) als bij zieke pasgeborenen op de NICU (Raizman, 2016). Een belangrijk deel van de bepalingen zijn uitgevoerd bij een glucoseconcentratie in de lage range (Kitsomart, 2013; Ngercham, 2012). In slechts één van de vier studies werden de bepalingen parallel verricht; dit betrof de studie met het kleinste aantal bepalingen in een “pediatrische” populatie. In de andere drie studies werden onvoldoende maatregelen genomen om de glycolyse te onderdrukken voorafgaand aan de bepaling. Dit kan een belangrijke invloed hebben op de resultaten en conclusies in deze studies, omdat het een onderschatting geeft van de glucoseconcentratie gemeten in het laboratorium. De betrouwbaarheid van de Nova StatStrip is daardoor nog niet voldoende onderbouwd met de huidige literatuur.</p>
--------------	---

Matig	<p>Glucosebepalingen kunnen ook uitgevoerd worden op een bloedgasanalyzer en zijn de eerste keus bepalingmethode bij volwassenen op de IC. Bloedgasanalyzers zijn vaak aanwezig op een NICU, echter meestal niet op afdelingen buiten de IC-setting. Het voordeel is dat de uitslag snel beschikbaar is en dat daardoor de invloed van glycolyse gering is. In de recente literatuur zijn slechts twee studies gevonden die glucosebepalingen bij pasgeborenen op een bloedgasanalyzer met een standaard laboratoriumbepaling vergeleken (Roth-Kleiner, 2010; Wada, 2015). Eén studie onderzocht pasgeborenen >35 weken en >2000 gram met een verhoogd risico op neonatale hypoglycemie, de andere studie onderzocht een NICU-populatie. In beide studies werden onvoldoende maatregelen genomen om de glycolyse te onderdrukken voorafgaand aan de laboratoriumbepaling. Dit kan een onderschatting geven van de glucoseconcentratie gemeten in het laboratorium. De betrouwbaarheid van bloedgasanalyzers voor glucosebepalingen bij pasgeborenen is daardoor nog niet voldoende onderbouwd met de huidige literatuur.</p>
--------------	--

Algemene punten die van belang zijn rondom bepaling van de glucoseconcentratie:

- de bloedafname dient lege artis te worden uitgevoerd:
 - handen wassen;
 - prikplaats reinigen en desinfecteren;
 - desinfectans goed laten drogen;
 - druppelvormende zalf wegvegen;
 - eerste druppel bloed wegvegen;
 - niet stuwen;
 - bloed niet afnemen uit een lijn waar glucose bevattende vloeistof over loopt.
- aandacht voor het pre-analytisch traject als de glucoseconcentratie niet onmiddellijk na afname bepaald wordt: toevoegen van fluoride is onvoldoende effectief om de glycolyse adequaat te remmen. Transport op ijs is op dit moment het beste en meest praktische alternatief. Afnamebuisjes met nieuwe stoffen die de glycolyse remmen zijn in ontwikkeling;

- de bepaling dient uitgevoerd te worden volgens instructie van de fabrikant, evenals onderhoud van de apparatuur en bewaren van materialen;
- borging van kwaliteitscontrole met training van medewerkers, kalibratie, ijking en onderhoud;
- digitale rapportage in het ziekenhuisinformatiesysteem ter voorkoming van post-analytische fouten;
- gemeten glucoseconcentraties in volbloed bij pasgeborenen vallen 15% lager uit dan plasma-waarden. In Nederlandse ziekenhuizen gebruikte POCT-glucosemeters moeten de volbloedwaarde converteren naar een plasmawaarde, maar gebruiken daarbij een formule die gebaseerd is op volwassenen

Van bewijs naar aanbeveling

De voor- en nadelen van de verschillende bepalingmethoden bij pasgeborenen moeten tegen elkaar worden afgewogen bij het maken van een keuze. Naast betrouwbaarheid van de methode speelt snelheid van de bepaling een rol, evenals de setting (NICU of verpleegafdeling). Gebruik bij voorkeur steeds dezelfde methode bij een individueel kind, omdat de uitslag kan variëren afhankelijk van de gebruikte methode.

Als gekozen wordt voor glucosebepalingen in het laboratorium, is het van belang om afspraken te maken over het tijdsinterval (zo kort mogelijk) tussen afname en uitslag, en om daarnaast zorg te dragen voor adequate maatregelen ter preventie van glycolyse in het pre-analytisch traject. Toevoeging van fluoride is onvoldoende. Op dit moment is transport op ijs het best toepasbaar. Momenteel worden studies verricht naar afnamebuisjes met stoffen die de glycolyse effectiever remmen dan fluoride. Daarnaast wordt aanbevolen om afspraken te maken over de tijdsduur tussen afname en uitslag.

Voor glucosebepalingmethoden buiten het laboratorium is op dit moment alleen de Nova StatStrip als POCT-meter goedgekeurd door de FDA voor gebruik bij pasgeborenen. De betrouwbaarheid is echter nog niet voldoende onderbouwd met de huidige literatuur. De verschillen in glucoseconcentratie tussen de Nova StatStrip en laboratoriummethode gevonden in de beschreven studies, kunnen deels verklaard worden doordat onvoldoende maatregelen werden genomen om de glycolyse te remmen tijdens het interval tussen bloedafname en bepaling in het laboratorium.

Hetzelfde probleem speelt bij de literatuur over glucosebepalingen op een bloedgasanalyzer. In de huidige klinische praktijk worden bloedgasanalyzers regelmatig gebruikt voor bepaling van de glucoseconcentratie. De Australische richtlijn stelt bepaling op een bloedgasanalyzer gelijk aan een laboratoriumanalyse bij de verificatie van lage glucoseconcentraties gemeten met een POCT-meter. Bij de literatuursearch zijn ook studies gevonden die een POCT-meter vergeleken met een bloedgasanalyzer. Ook deze geven aan dat de bloedgasanalyzer als betrouwbare methode gezien wordt, hoewel het geen standaard vergelijksmethode betreft. Om deze laatste reden zijn deze studies niet beschreven bij het literatuuroverzicht.

Zowel voor de POCT-meters als bloedgasanalyzers (als deze aanwezig zijn op de afdeling) is het snel beschikbaar zijn van de uitslag en de geringe/afwezige invloed van glycolyse tussen bloedafname en bepaling een belangrijk voordeel ten opzichte van de standaard laboratoriummethoden.

Bij gebruik van een POCT-meter of bloedgasanalyzer kan overwogen worden om afspraken te maken om glucosewaarden die behandeling behoeven te verifiëren door middel van een snelle laboratoriumanalyse. Hiervoor is geen uniforme glucoseconcentratie aan te geven, omdat dit afhankelijk is van de karakteristieken ten aanzien van betrouwbaarheid van de glucosemeter. Bij verdenking op hypoglycemie wordt geadviseerd direct behandeling te starten en niet te wachten op de geverifieerde uitslag.

Zie ook bijlage 1.4.7.

Aanbevelingen

De afnametechniek en glucosebepaling dienen lege artis toegepast te worden, met aandacht voor de valkuilen in het pre-analytisch (glycolyse-remming), analytisch en post-analytisch traject (digitale rapportage), en met borging van kwaliteitscontrole (training medewerkers, kalibratie, ijking en onderhoud).

Alle op dit moment beschikbare glucosebepalingmethoden voor toepassing bij pasgeborenen hebben voor- en nadelen welke tegen elkaar moeten worden afgewogen bij het maken van een keuze. De werkgroep kan hier geen advies of aanbeveling over geven.

Bij gebruik van een POCT-glucosemeter kan overwogen worden te kiezen voor een (door de FDA) goedgekeurde meter.

Glucosebepalingen met een bloedgasanalyser kunnen worden overwogen als deze op de afdeling beschikbaar is.

Bij gebruik van een POCT-meter of bloedgasanalyser kan overwogen worden om afspraken te maken om glucosewaarden die behandeling behoeven te verifiëren door middel van een snelle laboratoriumanalyse. Hiervoor is geen uniforme glucoseconcentratie aan te geven, omdat dit afhankelijk is van de karakteristieken ten aanzien van de betrouwbaarheid van de bepalingmethode.

Bij verdenking op hypoglycemie wordt geadviseerd direct behandeling te starten en niet te wachten op de geverifieerde uitslag.

Bij glucosebepalingen in het laboratorium wordt sterk aanbevolen om een adequate methode te gebruiken om glycolyse tegen te gaan in het tijdsinterval tussen bloedafname en bepaling, en afspraken te maken over de tijdsduur tussen afname en uitslag.

Bijlagen uitgangsvraag 1.4

Bijlage 1.4.1 Zoekverantwoording uitgangsvraag POCT-glucosemeter en bloedgasanalyzer als bepalingmethode voor de glucoseconcentratie

Welke glucosebepalingmethoden (POCT meters en bloedgasanalyzer) zijn betrouwbaar bij pasgeborenen?	
Database(s): Pubmed	Datum: 15-4-2017
Periode: 1-1-2012 tot heden	Talen: Engels, Nederlands, Duits

Database	Zoektermen	Totaal
Pubmed	POCT glucosemeter ("Blood Glucose"[Mesh] OR blood glucose [tiab]) AND ("Point-of-Care Systems"[Mesh] OR point of care [tiab]) AND ("Infant, Newborn"[Mesh] OR infant* [tiab] OR newborn* [tiab] OR neonat* [tiab]) AND ("2012"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]) AND ("dutch"[Language] OR "english"[Language] OR "german"[Language])	26
Pubmed	Bloedgasanalyzer ("Blood Glucose"[Mesh] OR blood glucose [tiab]) AND (("Blood Gas Analysis"[Mesh] OR "blood gas analyzer" OR "bloodgas analyzer" OR "blood gas analyser" OR "bloodgas analyser") OR ("biosensing techniques/instrumentation"[Mesh Terms] AND ("methods"[Subheading] OR "methods"[All Fields] OR "methods"[MeSH Terms])) AND ("Infant, Newborn"[Mesh] OR infant* [tiab] OR newborn* [tiab] OR neonat* [tiab]) AND ("2012"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]) AND ("dutch"[Language] OR "english"[Language] OR "german"[Language])	11

POCT-glucosemeter

Vanwege continue aanpassingen in de gebruikte methoden is ervoor gekozen om alleen de meest recente literatuur te gebruiken (vanaf 2012).

Op basis van de titels werden acht van de 26 records geëxcludeerd, omdat ze geen antwoord gaven op de vraag (drie betroffen geen neonatale glucosescreening, drie betroffen continue glucosemonitoring, één een andere studiepopulatie (kinderen met brandwonden) en één een review).

Na het lezen van het abstract werden zeven records geëxcludeerd (vier omdat er niet met een standaard vergelijkingsmethode werd vergeleken, maar met glucosebepaling op een bloedgasanalyzer, één betrof geen validatiestudie, één betrof een letter en één betrof een comment).

Omdat de Nova StatStrip de enige door de Amerikaanse Food and drug Administration (FDA) goedgekeurde POCT-glucosemeter voor gebruik bij pasgeborenen is, werden alleen de vier studies geïnccludeerd waarin de Nova StatStrip werd geëvalueerd (Kitsomart, 2013; Lockyer, 2014; Ngercham, 2012; Raizman, 2016).

Bloedgasanalyzers

Er werden 11 records gevonden vanaf 2012. Op basis van titels werden acht records geëxcludeerd, omdat ze geen antwoord gaven op de vraag. Na het lezen van het abstract werden de overige drie records geëxcludeerd, omdat er tweemaal een POCT-meter werd getest als indextest (de bloedgasanalyzer werd gebruikt als referentietest) en eenmaal omdat het een studie bij volwassenen betrof.

Er werden twee aanvullende publicaties gevonden in de search van de POCT-glucosemeters die tevens een bloedgasanalyzer als indextest beschreven (Roth-Kleiner, 2010; Wada, 2015).

Bijlage 1.4.2 Overzicht van geïncludeerde studies POCT-glucosemeters

First author, year	Patients / Samples	Reference test	Index test	Procedure	Confounders
Raizman 2016	651 critically ill neonates in the neonatal intensive care unit (NICU). Half were premature (gestational age 23-36 weeks) SureStep: 1672 paired samples StatStrip: 1280 paired samples Hypoglycemia: ≤2.1 mmol/L: StatStrip: 1.1% SureStep: 1.3% ≤3.0 mmol/L: StatStrip: 5.3% SureStep: 8.1%	Glucose oxidase method in venous plasma Ortho Vitros 950 (aligned to the IDMS gold standard method using NIST standards)	Nova StatStrip or LifeScan SureStep Flexx	Heel warmed before capillary heelstick STAT heparin venous plasma sample to the rapid response lab if the capillary glucose was critical (≤3.0 or ≥9.0 mmol/L) Spun down and assayed immediately. Time from venous sample to reporting of results <1 hour. Only samples within 20 min were paired.	None in this study
Lockyer 2014	37 pediatric samples Setting: pediatric hospital No further details on the patients (unclear whether samples were from newborns or children)	Vitros analyzer using the glucose oxidase method	Nova Biomedical StatStrip POC glucometer Roche ACCU-CHEK Inform LifeScanSureStepFlexx POC glucose analyzer.	whole blood was obtained, tested on the POC analyzers, immediately spun, and the plasma was tested on the Vitros analyzer using the glucose oxidase method	Hematocrit: at 3 different glucose levels (78 mg/dL, 121 mg/dL and 325 mg/dL) with hematocrit levels of approximately 20%, 40%, and 60%. Maltose was added to heparinized whole blood with glucose levels of 50 mg/dL and 121 mg/dL to determine the effect of maltose interference on the glucose levels by the Nova analyzer
Kitsomart 2013	172 samples from 172 infants none of the infants' were tested twice high-risk or symptomatic neonate that is considered at-risk	Roche Modular P800, Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, USA),	SS StatStrip SF SureStep Flexx	2 mL of blood (venepuncture), which was immediately and simultaneously tested by both the SF and SS glucose meters. The blood sample was then transferred into two heparinized, haematocrit capillary tubes, and the remainder was inserted into a plastic screw-cap vial for on-	Bilirubin+ Hematocrit+

	<p>for hypoglycemia</p> <p>146 infants (84.9%) were born at term</p> <p>23 (13.4%) were late preterms (34 weeks 0 days to 36 weeks and 6 days)</p> <p>3 (1.7%) infants had IUGR (<10th percentile),</p> <p>21 (12.2%) were LGA (>90th percentile)</p> <p>81 (47.1%) were low birthweight (<2,500 g)</p> <p>6 (3.5%) were small-for gestational age.</p> <p>Median (IQR) age of drawn blood samples was 1.0 hr (0.6, 1.3).</p>	(hexokinase method)		<p>site plasma analysis. Each tube was centrifuged in a portable centrifuge to collect plasma. The complete process from venepuncture to plasma analysis was completed within 15 min.</p> <p>Mean (SD) duration between blood sampling and centrifugation was 5.5 (5.9) min. Median (IQR) duration between blood sampling and PG measurements was 47.0 (30.3, 61.8)min.</p>	
Ngerncham 2012	<p>180 blood specimens from 166 high-risk neonates aged between 1-24 hours</p> <p>High-risk neonates aged between 1-24 hours from the High-risk nursery and the Intermediate care unit. The patients included small for gestational age, large for gestational age, infant of diabetic mother, and low birth weight infants. Critically ill infants in the NICU were excluded due to possible multiple medication administration.</p> <p>Mean (SD) gestational age and birthweight were 37.1 (2.8) weeks and 2,799.6 (837.3) grams, respectively.</p>	A Roche Modular P 800 (Roche Diagnostics (Thailand) Ltd.) with enzymatic colorimetric assay using hexokinase enzyme	<p>OneTouch SureStep Hospital Test Strips (LifeScan, Inc., a Johnson & Johnson Company, Milpitas, CA, USA), with a photometric glucose oxidase system.</p> <p>Nova StatStrip (Nova Biomedical, Waltham, Massachusetts, USA), with a modified glucose oxidasebased amperometric system.</p>	<p>The POC glucose testing was done by trained operators immediately after the blood was drawn.</p> <p>Cuvette tube with sodium fluoride as a stabilizer was used for reference laboratory plasma glucose testing.</p> <p>The blood specimens were tested for plasma glucose within one hour after being drawn.</p> <p>Approximately 31% and 91% of the blood specimens had glucose measurement performed at the laboratory within 30 minutes and 60 minutes of blood drawn, respectively. Mean (SD) time difference between</p>	

	<p>Range (minimum, maximum) and median age (P25, P75) at blood drawn were 23 (1, 24) and 1.0 (1.0, 1.0) hour, respectively.</p> <p>Setting: tertiary care, university hospital in Bangkok, Thailand</p>			<p>blood drawn and laboratory plasma glucose measurement was 44.5 (24.7) minute.</p>	
--	---	--	--	--	--

Bijlage 1.4.3 Evidence-tabel POCT-glucosemeters

Author(s)	Range of glucose	Bland Altman mean \pm LoA	(Passing Bablok) Regression	Sens Spec	Influence of Ht
Raizman 2016	<p>Hypoglycemia: ≤ 2.1 mmol/L: StatStrip: 1.1% SureStep: 1.3%</p> <p>≤ 3.9 mmol/L: StatStrip: 5.3% SureStep: 8.1%</p> <p>≥ 9.0 mmol/L: StatStrip: 6.3% SureStep: 5.7%</p>	<p>StatStrip accuracy: Bland Altman mean bias= +0.13 mmol/L</p> <p>SureStep accuracy: Bland Altman mean bias= +0.53 mmol/L (p <0.01 StatStrip versus SureStep)</p>	<p>Linear regression analysis: StatStrip: $y = 0.9625x + 0.3527$; $r(2) = 0.7994$</p> <p>SureStep: $y = 1.0888x + 0.5169$; $r(2) = 0.6845$ (p <0.01 StatStrip versus SureStep)</p>	<p>Sensitivity for detecting hypoglycaemia: 71.4% versus 63.5% (StatStrip versus SureStep)</p> <p>Sensitivity for detecting critical low glucose values ≤ 3.0 mmol/L: StatStrip: 80.9% vs SureStep: 68.9% (p<0.05)</p> <p>ROC curve analysis at this cut-off: StatStrip: AUC 0.98 vs SureStep: AUC 0.95 (p<0.05)</p>	Not evaluated
Lockyer 2014	<p>3 different ranges of glucose (mean): Low: 47-63 mg/dL Normal: 102-104 High: 304-330 mg/dL</p>	<p><i>Nova StatStrip</i> correlation with the Vitros analyzer: $r = 0.99$ and $p = 0.16$</p> <p><i>Roche Accu-Chek Inform</i>: $r = 0.86$ and $p = 0.007$</p> <p>Bland-Altman plots: <i>Nova StatStrip</i>: $y = -0.0042x + 0.5705$ $R^2 = 0.0124$</p> <p><i>Roche Accu-Chek</i>: $y = 0.093x - 10.536$ $R^2 = 0.4649$</p>			<p><i>Nova Stat Strip</i>: Hematocrit: minimal interference (SD <8 mg/dL, $p = 0.324$). The percent variation ranged from 0.7 to 8.2% respectively</p> <p>Maltose: minimal to no effect (SD <5 mg/dL, $p \geq 0.05$). The percent variation ranged from 1.8 to 5.7% respectively.</p> <p>Data not given for Roche Accu-Chek Inform</p>

		Linearity was acceptable for the Nova analyzer. All readings fell within the acceptable range (total allowable error of b10%), and the readings were linear across the glucose range of 10 – 580 mg/dL.			
Kitsomart 2013	Range 1.11–3.06 mmol/L 95 (55.2%) samples had Plasma glucose levels <2.2 mmol/L	According to the ISO guideline, 164 (95.3%) SS and 162 (94.2%) SF samples met satisfactory criteria. Of SS and SF readings that did not fulfill ISO criteria, 87.5% (7/8) and 70% (7/10) were in the hypoglycemic range, respectively. Using ADA recommendations, 76 (44.2%) SS and 93 (54.1%) SF readings had bias within 10% of the plasma reference. Likewise for those readings that were beyond the ADA permissible bias, 62.5% of the SS and 73.4% of SF samples were in the hypoglycemia range.	correlation coefficient SS: 0.75 (p<0.001) SF: 0.68 (p<0.001)	<i>to detect hypoglycemia (PG, <2.2 mmol/L):</i> SS: At 2.2 mmol/l: Sens: 58.95 Spec: 96.1% SF: At 2.2 mmol/l: Sens: 73.7% Spec: 89.6% <i>SS provided the best accuracy of 82.6% at 2.5 mmol/L</i> <i>SF had optimum accuracy (80.8%) at 2.2 mmol/L.</i> <i>SS had the highest sensitivity (94.7%) and NPV (86.1%) at 2.8 mmol/L</i> SF had 100% sensitivity and NPV at the same cut-off level.	The correlations between mean glucose differences and bilirubin levels was poor with coefficients of 0.17; p =0.03 and -0.08; p =0.32 for SS and SF, respectively. For hematocrit, the mean (SD) was 52.8% (6.4). The correlation coefficients of mean glucose differences and hematocrit were 0.15; p =0.06 and -0.04; p =0.61 for SS and SF, respectively
Ngerncham 2012	Of 180 samples, 92 (51%) were diagnosed with Hypoglycemia (<40 mg/dL)	On average, most of the blood glucose read out from the Nova StatStrip and SureStep were higher than laboratory plasma glucose throughout the glucose range with mean differences (SD) of 11.2 (8.4) mg/dL and 13.7 (6.8) mg/dL, respectively	95% of the differences lie in a wide range (between -5.3 and 27.7 mg/dL for Nova StatStrip and between 0.4 and 27.0 mg/dL for SureStep), and are not acceptable for clinical purposes NCCLS recommended that discrepancies in blood glucose measurements should be less than 15 mg/dL when actual glucose concentrations were less than 99 mg/dL.	Sensitivity Nova StatStrip 62% SureStep 53.3% Specificity and positive predictive value of both glucometers were 100%. Negative predictive values of both glucometers were approximately 85%.	

			Subsequently, 75.3% of Nova StatStrip fulfilled such standard, compared to 61.8% of SureStep [11]. Moreover, using the ADA standard, none of the POC glucometers tested demonstrated satisfactory accuracy. Nova StatStrip and SureStep had only 22.6% and 9.6% of their tests achieved a total error of less than 10% at glucose concentration ranging from 30 to 400 mg/dL [12].	The cut-off levels with 100% negative predictive values were Nova StatStrip: 63 mg/dL SureStep: 62 mg/dL Confirmatory plasma glucose for diagnosis of hypoglycemia is needed when POC readings are between 39 and 63 mg/dL for Nova StatStrip and between 39 and 62 mg/dL for SureStep.	
--	--	--	--	--	--

Bijlage 1.4.4 Overzicht geïncludeerde studies bloedgasanalizers

First author, year	Patients / Samples	Reference test	Index test	Procedure	Confounders
Wada 2015	222 blood samples from 213 neonates <75 mg/dL: StatStrip: 101 Medisafe mini: 94 <50 mg/dL: StatStrip: 27 Medisafe mini: 22 Newborns >35 weeks and birth weight >2000 g who were at risk of hypoglycemia At 1–6 h after birth	blood gas analyzer ABL825 (electrochemical GOD electrode) BM6050 (hexokinase method) NB: vergelijkt ABL met BM6050 en POCT/SMBG met ABL	StatStrip (Nova Biomedical), a POCT device (modified glucose oxidase (GOD) method, corrects for hematocrit, oxygen and various electro- chemical substances) Medisafe Mini (Terumo), an SMBG device (GOD photometric method)	Capillary whole blood capillary samples (300 µL) contained in a heparinized capillary tube for testing on the StatStrip, Medisafe Mini and ABL825. The remaining whole blood samples were transported immediately at room temperature to a centralized laboratory where they were centrifuged. The separated plasma samples were analyzed with the BM6050. The duration of blood drawing, arrival time at the centralized laboratory, centrifugation time and measurement time were all recorded to check for glycolytic influence The samples were transported to the centralized laboratory after StatStrip measurement. It took 11 min from the drawing of blood to arrival at the laboratory, 18 min for centrifugation, and 35 min for measurement One possible explanation for the StatStrip results being higher than the ABL825 is the influence of glycolysis.	Hematocrit Acetaminophen ascorbic acid
Roth-Kleiner 2010	Setting: NICU with neonates of a wide variation of pathologies and gestational ages 1,324	hexokinase/glucose-6-phosphate dehydrogenase method (Gluco-quant Glucose/HK method on a Modular P system; Roche Diagnostics)	Bayer Ascensia Contour (157 samples/ 532 patients) Bayer Elite XL (132 samples/ 472 patients)	Paired samples registered in the DAS within 60 min	Hematocrit

	paired samples, meaning 2,648 capillary blood glucose values		ABL 735, a blood gas analyser with a glucose electrode located in the NICU (133 samples/ 320 patients)		
	capillary blood samples				

Bijlage 1.4.5 Evidencetabel bloedgasanalyzers

Author(s)	Range of glucose	Bland Altman mean \pm LoA	(Passing Bablok) Regression	Sens Spec	Influence of Ht
Wada 2015	111 blood samples with glucose <75 mg/dL were analyzed with the ABL825. The <75 mg/dL data points were consistent with the current guideline for POCT devices, POCT12-A3, or guideline for SMBG devices, ISO 15197 criteria. Mean glucose with the StatStrip was 69 mg/dL; Medisafe Mini, 51 mg/dL; ABL825, 60 mg/dL; and BM6050, 54 mg/dL	All POCT systems showed a positive bias compared to the reference method, ranging from +0.03 mmol/L for Elite XL to +0.73 mmol/L for Contour, whilst ABL 735 was intermediate (+0.46 mmol/L). Correlations with ABL825 at glucose <75 mg/dL. StatStrip ($y = 1.1395x - 0.669$, $R^2 = 0.8335$) Medisafe Mini ($y = 0.7508x + 2.6909$, $R^2 = 0.4506$) StatStrip results were more closely aligned with those of the ABL825 than the Medisafe Mini.	Correlations between ABL825 and BM6050 ($y = 0.9589x + 6.9443$, $R^2 = 0.9182$). ABL825 results were closely aligned with those obtained from the BM6050.		Interference tested at low and mid-glucose levels (samples bewerkt) StatStrip measurements appeared to be unaffected by hematocrit, acetaminophen or ascorbic acid
Roth-Kleiner 2010	0.1 – 23.6 mmol/L	(ISO) criteria: 95% of all glycaemia results on POCT systems do not differ by more than ± 0.8 mmol/L for glycaemia values ≤ 4.2 mmol/L or by more than $\pm 20\%$ for glycaemia values > 4.2 mmol/L compared to the results measured by the reference method ISO criteria fulfilled For glycaemia ≤ 4.2 mmol/L: 157/175 (89.7%) For glycaemia > 4.2 mmol/L: 140/145 (96.6%)	Whole range glycemia: Passing & Bablok: $1.00x + 0.40$ Focus on low range glycaemia values (≤ 5.0 mmol/L, measured by reference method): Passing & Bablok: $1.00x + 0.40$	For the ABL Sens Cutoff: ≤ 2.5 mmol/L: 0.55 ≤ 3.0 mmol/L: 0.89 Spec Cutoff: ≤ 2.5 mmol/L: 1.0 ≤ 3.0 mmol/L: 0.95 Threshold with sens 0.94: ≤ 3.3 mmol/L (spec 0.89)	for ABL 735 (slope 0.007, $p < 0.05$) is too small to be of clinical relevance

Bijlage 1.4.6 Kwaliteit van bewijs

POCT glucose meter (Nova StatStrip)

- Kitsommart, 2013 Level: 1b (validating cohort study)
- Lockyer, 2014 Level: 1b (validating cohort study)
- Ngercham, 2012 Level: 1b (validating cohort study)
- Raizman, 2016 Level: 1b (validating cohort study)

Bloedgas analysers

- Roth-Kleiner, 2010 Level: 1b (validating cohort study)
- Wada, 2015 Level: 1b (validating cohort study)

Individuele studies naar gerefereerd:

- Jain, 1996 Level: 2b (exploratory cohort study)
- Kaplan, 1989 Level: 2b (exploratory cohort study)
- Tang 2000 (Ht) Level: 1b (validating cohort study)
- Coyle, 2015 CLSI rapport (guideline)
- Semmekrot, 2015 Level: 5 (non-systematic review)
- Cowett, 1992 Level: 1b (validating cohort study)
- Janssen, 2010 Level: 5 (non-systematic review)
- Hortensius, 2011 Level: 2b (exploratory cohort study)
- Clinical Guidelines & Health, 2013 Richtlijn (Queensland)
- Meites, 1979 Level: 5 (bench research)
- Sacks, 2013 CLSI rapport (guideline)
- Sidebottom, 1982 Level: 2b (exploratory cohort study)
- Chan, 1989 Level: 5 (bench research)
- Feig, 1971 Level: 5 (bench research)
- Gambino, 2007 Level: 5 (non-systematic review)
- Joosten, 1991 Level: 5 (bench research)
- Mikesh, 2008 Level: 5 (expert opinion)
- Van der Hagen, 2017 Level: 1b (validating cohort study)
- Aynsley-Green, 1991 Level: 5 (non-systematic review)
- Burrin, 1990 Level: 5 (non-systematic review)
- D'Orazio, 2006 Level: 5 (non-systematic review)
- Wiener, 1995 Level: 5 (non-systematic review)
- Beardsall, 2010 Level: 5 (non-systematic review)
- NICE, 2015a Richtlijn
- Williams, 1997 Level: 5 (non-systematic review)
- Tang 2000 (pH) Level: 1b (validating cohort study)
- Tang, 2001 (oxygen) Level: 1b (validating cohort study)
- Atkin, 1991 Level: 1b (validating cohort study)
- Critchell, 2007 Level: 1b (validating cohort study)
- Finfer, 2013 Level: 5 (non-systematic review)
- Inoue, 2013 Level: 1a (SR van level 1 studies)
- Kanji, 2005 Level: 1b (validating cohort study)
- Scott, 2009 Level: 5 (non-systematic review)
- Balion, 2006 Level: 1b (validating cohort study)
- Carraro, 2009 Level: 2c (audit)
- Hagvik, 2008 Level: 5 (expert opinion)

- Woo, 2014

Level: 5 (non-systematic review)

GRADE van het bewijs POCT glucose meter (Nova StatStrip)

1. Er werd vier validatiestudies gevonden bij pasgeborenen.
2. Er is wel consistentie in de richting van de mate van overeenkomst.
3. De populatie was in twee studies overeenkomstig met de richtlijn. De bepalingen op de verschillende meters werden slechts in één studie tegelijkertijd verricht waardoor er sprake kan zijn geweest van voortgaande glycolyse.
4. Er werden voldoende monsters geanalyseerd, met in de meeste studies ook monsters met een glucose concentratie in de lage range.
5. Publicatiebias niet te bepalen.

Kwaliteit: matig

GRADE van het bewijs Bloedgas analysers

1. Er werd twee validatiestudies gevonden bij pasgeborenen.
2. Er is wel consistentie in de richting van de mate van overeenkomst.
3. De populatie was in één studie overeenkomstig met de richtlijn. De bepalingen op de verschillende meters werden in beide studies niet tegelijkertijd verricht waardoor er sprake kan zijn geweest van voortgaande glycolyse.
4. In één studie werden voldoende monsters geanalyseerd, met ook voldoende monsters met een glucose concentratie in de lage range.
5. Publicatiebias niet te bepalen.

Kwaliteit: matig

Bijlage 1.4.7 GRADE-tabel: Van bewijs naar aanbeveling

	Beslissing	Toelichting
1. Kwaliteit van het bewijs Is de algehele kwaliteit van bewijs hoog?	<input type="checkbox"/> Nee	Er zijn in de studies onvoldoende maatregelen genomen om de invloed van voortgaande glycolyse te beperken.
2. Balans tussen gewenste en ongewenste effecten In geval van een positieve aanbeveling: Overtreffen de gunstige effecten de ongunstige effecten aanzienlijk, en is de werkgroep hier zeker van?	<input type="checkbox"/> Ja	Keuze tussen POCT, bloedgasanalyser en laboratorium bepaling: voordelen van de POCT en bloedgasanalyser zijn de snelle beschikbaarheid van de uitslag; echter zijn deze bepalingsmethodes matig gevalideerd bij pasgeborenen. Voordeel van de laboratorium bepaling is de betrouwbaarheid; nadeel is de langere duur voordat de uitslag bekend is en de beperkte mogelijkheden in de klinische praktijk om glycolyse te beperken waardoor de uitslag alsnog onbetrouwbaar kan zijn.
3. Patiëntenperspectief In het geval van een positieve aanbeveling: Hanteren vrijwel alle patiënten hetzelfde perspectief op de wenselijkheid van de conceptaanbeveling?	<input type="checkbox"/> Ja	Voor patiënten is het belangrijk dat de gekozen bepalingsmethode betrouwbaar is.
4. Professioneel perspectief In het geval van een positieve aanbeveling: Hanteren vrijwel alle zorgverleners hetzelfde perspectief op de wenselijkheid van de conceptaanbeveling?	<input type="checkbox"/> Ja	Voor zorgverleners is het belangrijk dat de gekozen bepalingsmethode betrouwbaar is.
5. Middelenbeslag In het geval van een positieve aanbeveling: Zijn de netto-gunstige effecten de (extra) middelen waard?	<input type="checkbox"/> Niet van toepassing?	
6. Organisatie van zorg In geval van een positieve aanbeveling: Zijn voldoende condities van zorg-organisatorische of maatschappelijke aard aanwezig om de interventie toe te passen?	<input type="checkbox"/> Ja	POCT-meters en bloedgasanalyzers (indien aanwezig op de afdeling) hebben het voordeel van een snel beschikbare uitslag waardoor eventuele interventies snel kunnen plaatsvinden.
7. Maatschappelijk perspectief In geval van een positieve aanbeveling: Zijn voldoende condities van zorg-organisatorische of maatschappelijke aard aanwezig om de interventie toe te passen?	<input type="checkbox"/> Ja	Zie punt 6.

Indien meerdere factoren positief worden geëvalueerd ('ja') neemt de waarschijnlijkheid van een sterke aanbeveling toe.

1.5 Welke maatregelen kunnen worden toegepast ter preventie van neonatale hypoglycemie?

Achtergrond

Preventieve maatregelen zijn bedoeld om ervoor te zorgen dat de pasgeborene de overgang van intra-uterien naar extra-uterien, zonder toevoer van substraten via de placenta, goed kan doorstaan zonder (persisterende) hypoglycemie. In de dagelijkse praktijk worden verschillende maatregelen toegepast. Welke preventieve maatregelen effectief zijn bij pasgeborenen met verhoogd risico op neonatale hypoglycemie, wordt in deze uitgangsvraag uitgewerkt. In het eerste deel wordt een evidence-based literatuursearch besproken naar de effectiviteit van bijvoeding naast borstvoeding als preventieve maatregel voor hypoglycemie. In het tweede deel wordt het effect van huid-op-huidcontact, verschillende voedingsmaatregelen en buccale dextrose-gel ter preventie van neonatale hypoglycemie beschreven.

Deel 1. Vermindert preventief bijvoeden de incidentie van neonatale hypoglycemie bij pasgeborenen met een verhoogd risico?

Methode (zie ook algemene inleiding)

Er werd een Medline search vanaf 2000 gedaan (zie bijlagen 1.5.1 tot en met 1.5.3). Er werden 198 records gevonden. Op basis van abstract werden 195 records geëxcludeerd, omdat ze geen antwoord gaven op de vraag. Hierbij was er vijfmaal sprake van een andere patiëntengroep en 35 maal van een ander onderzoeksdesign (case studie, protocol of narrative review) (n=35). Na het lezen van de fulltekst werden beide overgebleven records geëxcludeerd: eenmaal omdat de studie geen antwoord gaf op de vraag ((Zecca, 2014) prematuren 32 tot 36 weken die sondevoeding kregen) en eenmaal vanwege methodologische beperkingen van het onderzoek (Bragg, 2013).

Literatuur

Er konden geen studies worden geïncludeerd die voldeden aan de zoekstrategie.

Bij aanvullend literatuuronderzoek werd één studie gevonden. Dit betrof een prospectieve (niet-gerandomiseerde) studie van De Rooy bij à terme SGA- en LGA-pasgeborenen, waarin geen verschil werd gevonden in de incidentie van neonatale hypoglycemie (gedefinieerd als een glucoseconcentratie <2 mmol/L) bij alleen borstvoeding, borstvoeding met bijvoeding of alleen kunstvoeding (De Rooy, 2002). Echter in de SGA-groep was de concentratie ketonen negatief gecorreleerd met de hoeveelheid kunstvoeding, onafhankelijk van de glucoseconcentratie. De auteurs concluderen dat bijvoeding bij SGA- en LGA-pasgeborenen niet geadviseerd moet worden, omdat dit de ketogenese onderdrukt.

Internationale richtlijnen (beoordeling middels AGREE II, zie bijlage 1.1)

In de internationale richtlijnen van de NICE (National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK), 2015) en Canada (Aziz, 2004) wordt het standaard bijvoeden niet aangeraden bij risicogroepen op neonatale hypoglycemie, omdat het positieve effect hiervan niet is aangetoond (Marchini, 1998). De richtlijn van de AAP (Adamkin, 2011) en Queensland (Queensland Clinical Guidelines Newborn hypoglycemia 2013 (herzien 2015)) noemen bijvoeding niet als preventieve maatregel.

Ingezonden lokale protocollen

Het (preventieve) voedingsbeleid werd in 25 (74%) protocollen beschreven, waarbij in 16 protocollen geadviseerd werd om standaard bijvoeding te geven bij borstvoeding bij risicogroepen (al dan niet nader gespecificeerd). In negen protocollen werd bijvoeding niet standaard geadviseerd, maar bijvoorbeeld afhankelijk van de eerste bloedsuiker (zie tabel 1.15).

Tabel 1.15 Advies ten aanzien van standaard bijvoeden in de ingezonden lokale protocollen

	Aantal (%) lokale protocollen
Standaard bijvoeden	13 (38%) standaard bijvoeden na borstvoeding
	3 (9%) bij bepaalde risicofactoren (wel bij Pre, SGA, IDM (niet bij LGA); alleen als SGA <P5; alleen als SGA <P2,3)
	2 (6%) afh. van eerste glucose
	7 (21%) niet standaard
	8 (24%) niet omschreven
	1 (3%) onduidelijk

Deel 2. Welke andere maatregelen kunnen worden toegepast ter preventie van neonatale hypoglycemie?

Methode

Deze uitgangsvraag kwam tot stand op basis van bovenstaande literatuursearch, consensus met behulp van bestaande literatuur, internationale richtlijnen of protocollen en ingezonden nationale protocollen.

De volgende preventiemaatregelen worden besproken, waarvoor gerandomiseerde studies werden gevonden, van voldoende kwaliteit voor deze richtlijn:

- huid-op-huidcontact;
- toevoegingen in de voeding;
- buccale dextrose-gel.

Voor de volgende interventies werden geen gerandomiseerde studies gevonden:

- vroeg voeden;
- frequent voeden;
- soort voeding: borstvoeding/moedermelk of kunstvoeding.

Literatuur

Huid-op-huidcontact

Een Cochrane review bespreekt de voordelen van huid-op-huidcontact direct na de geboorte bij gezonde pasgeborenen (Moore, 2016). Een van de effecten was een hogere glucosewaarde bij pasgeborenen die huid-op-huidcontact hadden gehad, ten opzichte van pasgeborenen die standaard zorg ontvingen. Dit was gebaseerd op drie studies met 144 deelnemers. De literatuur was van lage kwaliteit (door de kleine sample size en onduidelijke risk of bias voor sequence generation en allocation concealment).

Boundy (2016) bespreekt in een meta-analyse de effecten van huid-op-huidcontact op de pasgeborene (Boundy, 2016). Twee studies in deze meta-analyse bespreken het effect op neonatale hypoglycemie. Eén studie betreft pasgeborenen met een geboortegewicht <1500 gram (n =140, gemiddelde zwangerschapsduur 30,7 weken) welke gemiddeld startte met huid-op-huidcontact 14 dagen na geboorte (Ghavane, 2012). Deze studie valt buiten onze doelgroep. De andere studie in de meta-analyse van Boundy betreft pasgeborenen met een geboortegewicht <2000 gram (n=206, gemiddelde GA 35,3 ± 2,3 en 35,9 ± 2,1 weken) (Suman, 2008). Huid-op-huidcontact was in beide studies beschermend tegen hypoglycemie (RR 0,12, 95% CI: 0,05 tot 0,32, I²=0%).

Luong bespreekt een RCT waarin 100 pasgeborenen (96% prematuur) werden gerandomiseerd voor direct huid-op-huidcontact of opname op de afdeling neonatologie (maternal-infant separation, MIS) (Luong, 2016). De gemiddelde zwangerschapsduur (33,6 versus 33,9 weken) en geboortegewicht (2060 versus 2081 gram) verschilden niet van elkaar. De mediane glucoseconcentratie 180 min na geboorte was 3,4 mmol/L (2,1 tot 5,1 mmol/L) voor de huid-op-huidcontact en 2,7 mmol/L (1,1 tot 5,7 mmol/L) voor de groep die werd opgenomen op de afdeling neonatologie zonder huid-op-huidcontact (p

<0,001). Vanaf zes uur na geboorte was er geen significant verschil meer in de glucoseconcentraties. Het aantal pasgeborenen met een hypoglycemie (gedefinieerd als <2,5 mmol/L (<45 mg/dL)) drie uur na geboorte was 2/50 (4%) in de huid-op-huidgroep en 12/50 (24%) in de groep die werd opgenomen ($p=0,004$). Zes uur na geboorte was dit respectievelijk 0/50 en 2/50 ($p=0,15$).

Een recent review bespreekt de mogelijkheid van huid-op-huidcontact door vader, als de moeder niet aanwezig kan zijn (Shorey, 2016). Een RCT van Christensson, in dit review, bespreekt het significante verschil in glucoseconcentratie (twee uur na geboorte) tussen pasgeborenen die huid-op-huidcontact kregen via vader en pasgeborenen die in een couveuse of in een wieg werden gelegd (Christensson, 1996). De gemiddelde uitgangswaarde was in alle drie de groepen hetzelfde (2,3 mmol/l \pm 0,5)). Na twee uur waren de glucoseconcentraties respectievelijk 2,6 (\pm 0,5), 2,6 (\pm 0,8) en 2,9 mmol/l (\pm 0,6).

Vroeg voeden

Bij gezonde (bijna) à terme pasgeborenen wordt geadviseerd binnen één uur na geboorte te starten met voeding, bij voorkeur borstvoeding (WHO, 2014) en een maximale pauze tussen de voedingen van drie uur aan te houden. Er werden geen gerandomiseerde onderzoeken gevonden die het effect van vroeg voeden op het voorkomen van hypoglycemie beschreven.

Frequent voeden

Er werden geen gerandomiseerde studies gevonden die het effect van frequent voeden op het voorkomen van hypoglycemie beschreven.

Noemenswaardig is de studie van Hawdon, welke het effect van de frequentie van het aanleggen op de glucoseconcentratie beschrijft (Hawdon, 1992). Dit was een cross-sectionele studie van 156 à terme pasgeborenen. Multipel regressie analyse liet zien dat alleen het interval tussen de voedingen (in minuten) bij à terme pasgeborenen significant gecorreleerd was met de glucoseconcentratie ($B=-0,003$, $SE=0,001$, $\beta=-0,32$, $P<0,05$). Dit komt overeen met een verschil van 0,180 mmol/L per één uur verschil in interval tussen de voedingen (95% CI: 0,06 tot 0,298 mmol/L).

In de richtlijn Hyperbilirubinemie wordt geadviseerd om acht tot 12 keer per dag aan te leggen (dus twee tot drie uur tussen de voedingen in). Dit komt overeen met de NICE-richtlijn. De KNOV houdt minimaal acht voedingen per dag aan (Dijk, 2009).

Soort voeding: Borstvoeding/moedermelk of kunstvoeding

Bij de literatuursearch werden drie studies gevonden over het effect van borst- versus flesvoeding op neonatale hypoglycemie, die allen niet gerandomiseerd en van zeer lage kwaliteit waren (Bragg, 2013; Chertok, 2009; Tozier, 2013). Deze studies worden in verband met de lage kwaliteit niet verder besproken.

Toevoegingen in de voeding

Er werd een RCT van Singhal gevonden over de preventieve werking van toevoeging van suiker aan flesvoeding op hypoglycemieën bij SGA-kinderen (Singhal, 1992). 110 à terme SGA-kinderen werden gerandomiseerd in een interventiegroep ($N=55$), (1,5 g suiker per 30 ml standaard zuigelingenvoeding) en een non-interventiegroep (standaard zuigelingenvoeding) ($N=55$). Hypoglycemie werd gedefinieerd als een bloedglucose <1,7 mmol/L. De incidentie van hypoglycemie in de interventiegroep was lager (2/55 (3,6%)) dan in de controlegroep (11/55 (20,0%)) ($p<0,01$). De eerste glucoseconcentraties waren vergelijkbaar in de twee groepen: 2,3 \pm 0,4 mmol/L versus 2,4 \pm 0,3 mmol/L. De glucoseconcentratie steeg sneller in de interventiegroep (gemiddeld van 2,3 \pm 0,4 mmol/L na 30 minuten naar 3,7 mmol/l \pm 0,3 mmol/L na 24 uur postpartum).

Dextrose-gel

Een recente Cochrane review beschrijft de enige gerandomiseerde studie over toediening van buccale dextrose-gel ter preventie van hypoglycemie (Hegarty, 2017). De studiepopulatie omvatte 416 pasgeborenen, met een mediaan geboortegewicht van 3190 gram (IQR 2200 tot 5255) en een mediane amenorroeduur van 38 weken (IQR 35 tot 42). Het merendeel (72%) was een pasgeborene van een moeder met diabetes. In deze studie werden verschillende doseringen en aantal toegediende doses buccale dextrose-gel geëvalueerd. Hierbij bleek een eenmalige dosering van 200 mg/kg even effectief als eenmalig 200 mg/kg gevolgd door drie doses van 200 mg/kg, of eenmalig 400 mg/kg gevolgd door drie doses van 200 mg/kg. Buccale dextrose-gel vermindert in deze studie het risico op neonatale hypoglycemie: 52% in de placebogroep en 41% in de interventiegroep. Risk ratio 0,79 (95% CI 0,64 tot 0,98; p =0,03); number needed to treat 10 (95% CI 5 tot 115) (Hegarty, 2016).

Internationale richtlijnen (beoordeling middels AGREE II, zie bijlage 1.1)

Huid-op-huid contact

De Australische en de NICE-richtlijnen (Postnatal Care en Diabetes in Pregnancy) adviseren om zowel met huid-op-huidcontact als met het aanleggen aan de borst zo snel mogelijk na de geboorte te starten (<1 uur na geboorte) (Clinical Guidelines & Health, 2013; NICE, 2015). De richtlijnen van de AAP, PES en Canada benoemen huid-op-huidcontact niet in hun richtlijn als preventieve maatregel ter voorkoming van hypoglycemieën.

Vroeg voeden

De AAP-richtlijn adviseert om pasgeborenen met verhoogd risico op neonatale hypoglycemie binnen één uur na geboorte te voeden en 30 minuten na de eerste voeding te screenen. Zij noemen zonder verdere onderbouwing dat dit in overeenstemming is met de richtlijn borstvoeding van de WHO.

De Canadese richtlijn zegt dat asymptomatische pasgeborenen met verhoogd risico op hypoglycemie in ieder geval één volledige voeding moeten hebben gekregen (borstvoeding of 5 tot 10 ml/kg kunstvoeding of glucosewater) voor de eerste glucosecontrole twee uur na geboorte (geen referentie genoemd).

De NICE-richtlijn adviseert in de richtlijn Diabetes in pregnancy om kinderen van moeders met diabetes binnen 30 minuten na geboorte te voeden en daarna elke twee à drie uur, totdat de glucoseconcentraties voor de voeding >2 mmol/L zijn (geen referentie). Tevens beveelt de NICE guideline for Routine Postnatal Care aan om vroeg huid-op-huidcontact aan te moedigen. Dat wil zeggen zo snel mogelijk en bij voorkeur binnen één uur na geboorte. Bij huid-op-huidcontact met de moeder binnen één uur na geboorte gaat het kind spontaan op zoek naar de tepel. Deze richtlijn is met name gebaseerd op gezonde à terme pasgeborenen met een normaal geboortegewicht (NICE, 2015). Ook de National Service Framework for Diabetes (NSF for diabetes) adviseert dat kinderen van moeders met diabetes zo snel mogelijk moeten worden aangelegd na geboorte. Onderbouwing met literatuur referenties ontbreekt.

Frequent voeden

De AAP-richtlijn vermeldt in de “*practical guide and algorithm for screening and subsequent management of neonatal hypoglycemia*” late prematuren en SGApasgeborenen elke twee à drie uur te voeden.

De Canadian Pediatric Society adviseert geen bijvoeding maar frequente borstvoeding on demand bij risicogroepen met daarbij glucosecontroles met intervallen van drie tot zes uur voor de voeding.

De richtlijnen van NICE (Postnatal Care: Breastfeeding and Formula Feeding en Diabetes in Pregnancy) adviseren vroeg te starten met voeding (AGA <1 uur na geboorte en kinderen van moeders die insuline

gebruikt hebben <30 minuten). Ze adviseren deze laatste groep om elke twee à drie uur te voeden met glucosecontroles voor elke voeding totdat de glucoseconcentratie $\geq 2,0$ mmol/L is.

De internationale richtlijnen noemen het gebruik van buccale dextrose-gel ter preventie van neonatale hypoglycemie niet. Ook worden geen aanbevelingen gedaan ten aanzien van toevoegingen in de voeding of de hoeveelheid voeding.

Ingezonden lokale protocollen

In tabel 1.16 is een overzicht gegeven van de beschreven maatregelen ter preventie van neonatale hypoglycemie in de lokale protocollen van Nederlandse ziekenhuizen. Een deel van de ingezonden protocollen adviseert om elke drie uur te voeden, maar vaak is dit niet specifiek omschreven. De maximale duur van het voedingsinterval is meestal niet vermeld. Soms wordt verwezen naar het voedingsprotocol van het betreffende ziekenhuis. Deze zijn echter niet opgevraagd, waardoor deze gegevens waarschijnlijk incompleet zijn.

Tabel 1.16 *Maatregelen ter preventie van neonatale hypoglycemie in de ingezonden lokale protocollen*

	Aantal (%) lokale protocollen
Huid-op-huidcontact	2 (6%) huid-op-huidcontact 32 (94%) niet genoemd
Vroeg voeden	17 (50%) vroeg voeden 17 (50%) niet genoemd
Borstvoeding of kunstvoeding	8 (24%) alleen borstvoeding als eerste voeding 7 (21%) direct starten met bijvoeding (na borstvoeding) 19 (56%) onduidelijk of niet genoemd
Standaard bijvoeden	13 (38%) standaard bijvoeden na borstvoeding 3 (9%) bij bepaalde risicofactoren (wel bij Pre, SGA, IDM (niet bij LGA); alleen als SGA <P5; alleen als SGA <P2,3) 2 (6%) afh. van eerste glucose 7 (21%) niet standaard 8 (24%) niet omschreven 1 (3%) onduidelijk
	Niet vermeld in de lokale protocollen: <ul style="list-style-type: none"> • frequent voeden; • toevoegingen in de voeding; • hoeveelheid voeding; • buccale dextrose-gel.

Conclusies

Zeer laag	Bijvoeding middels kunstvoeding bij borstvoeding wordt wel toegepast als preventieve maatregel in risicogroepen, maar er is geen onderzoek beschikbaar naar de effectiviteit hiervan. Ook bij de literatuursearch werden geen goede reviews of RCTs gevonden over bijvoeding met kunstvoeding als preventieve maatregel bij neonatale hypoglycemie (Hegarty, 2016). Het preventief geven van bijvoeding middels kunstvoeding naast borstvoeding, wordt in de internationale richtlijnen niet aanbevolen, maar in de lokale Nederlandse protocollen vaak wel bij pasgeborenen met verhoogd risico op neonatale hypoglycemie. Eén studie vermeldt een negatief effect van bijvoeding bij SGA-kinderen op de vorming van ketonen (De Rooy, 2002).
------------------	--

Matig	Huid-op-huidcontact lijkt een positieve invloed op de glucoseconcentraties te hebben met een vermindering van hypoglycemieën bij pasgeborenen zonder of met een risicofactor.
--------------	---

Matig	Toevoeging van koolhydraten in de voeding is in enkele studies beschreven. In de internationale richtlijnen en nationale protocollen wordt dit niet vermeld als advies.
Matig	Buccale dextrose-gel is in één studie effectief gebleken voor de preventie van neonatale hypoglycemie.
Zeer laag	Vroeg voeden heeft een gunstig effect op het slagen (van het op gang komen) van de borstvoeding. In de literatuur wordt geen sterke onderbouwing gevonden voor het al dan niet voorkomen van hypoglycemie bij vroeg aanleggen. Toch wordt vroeg aanleggen in alle internationale richtlijnen genoemd (zonder verdere referenties).
Zeer laag	Het interval tussen de voedingen lijkt geassocieerd te zijn met de glucoseconcentratie.

Van bewijs naar aanbeveling

Het preventief geven van bijvoeding (middels kunstvoeding) naast borstvoeding wordt in de internationale richtlijnen niet aanbevolen bij pasgeborenen met verhoogd risico op neonatale hypoglycemie. In de lokale protocollen van Nederlandse ziekenhuizen wordt standaard bijvoeding wel frequent als preventieve maatregel geadviseerd. Er zijn echter geen studies die aantonen dat hypoglycemie hiermee wordt voorkomen. In de dagelijkse klinische praktijk blijkt dat standaard bijvoeden met de gangbare relatief kleine hoeveelheden niet afdoende is om hypoglycemie in de risicogroepen te voorkomen, zodat toch altijd routinematige screening zal moeten plaatsvinden.

AGA- en SGA-pasgeborenen en kinderen van moeders met diabetes die borstvoeding krijgen, hebben allen een verhoogde ketonen concentratie die kan worden gebruikt als alternatieve brandstof en de hersenen kunnen beschermen tegen het negatieve effect van hypoglycemiën (Chertok, 2009; Duvanel, 1999; Hawdon, 1992 en 2010).

Bijvoeding onderdrukt de ketogenese, waardoor er minder alternatieve brandstoffen aanwezig zijn voor de hersenen en heeft een remmende invloed op de gluconeogenese en glycogenolyse. De mogelijk nadelige invloed van bijvoeden op het op gang komen van de borstvoeding, met daarnaast ook de remmende werking op het op gang komen van de ketogenese en endogene glucoseproductie, zijn argumenten om het routinematig geven van bijvoeding niet te adviseren, maar liever frequent aan te leggen om het op gang komen van de borstvoeding te stimuleren (Adamkin, 2016; Haninger, 2001; Hawdon, 1992; Swenne, 1994). Op grond van voorgaande argumenten adviseert de werkgroep om bijvoeding met kunstvoeding niet routinematig toe te passen als preventieve maatregel bij borstgevoede pasgeborenen met verhoogd risico op neonatale hypoglycemie. De werkgroep adviseert om maatregelen om de borstvoeding te stimuleren toe te passen.

Huid-op-huidcontact lijkt een positief effect te hebben op de glucosehuishouding en het optreden van hypoglycemie te verminderen. Daarnaast heeft het een additioneel effect op het op gang komen van de borstvoeding. De werkgroep adviseert om huid-op-huidcontact toe te passen als onderdeel van de preventie van neonatale hypoglycemie.

Vroeg aanleggen heeft een gunstig effect op het op gang komen van de borstvoeding. In de literatuur wordt geen sterke onderbouwing gevonden voor een preventief effect van vroeg aanleggen op hypoglycemie. Toch wordt vroeg voeden in de internationale richtlijnen en de helft van de nationale protocollen genoemd zonder verdere referenties. De werkgroep kan door het ontbreken van evidence geen uitspraak doen over het preventieve effect van vroeg aanleggen op een hypoglycemie.

Desondanks adviseert de werkgroep om pasgeborenen vroeg na geboorte aan te leggen vanwege het gunstige effect op het op gang komen van de borstvoeding.

Het interval tussen de voedingen lijkt geassocieerd te zijn met de glucoseconcentratie. In de dagelijkse klinische praktijk wordt vaak iedere twee tot drie uur gevoed. Het is onduidelijk wat het preventieve effect van frequent aanleggen is op het optreden van neonatale hypoglycemie bij pasgeborenen met een verhoogd risico op hypoglycemie.

Toevoegen van koolhydraten aan de voeding verlaagt de kans op hypoglycemie bij à terme LGA- en SGA-pasgeborenen. Echter is dit in de huidige praktijk en internationale richtlijnen geen gebruikelijke maatregel ter preventie van neonatale hypoglycemie. Daarnaast zou een veranderde samenstelling van de voeding de maagontleding kunnen vertragen (Berseth 1997). In de studies van Singhal werd geen verschil in gevonden in voedingstolerantie tussen de groepen.

In één studie is een gunstig effect van buccale dextrose-gel op de incidentie van neonatale hypoglycemie aangetoond (Hegarty, 2016 en 2017). De studiegroep betrof met name kinderen van moeders met diabetes. Indien dextrose-gel in Nederland beschikbaar is (verwachting: 2019 of 2020), kan toepassing hiervan als preventieve maatregel voor neonatale hypoglycemie worden overwogen. Als alternatief kan in de tussentijd Glucogel (40%) gebruikt worden, hoewel dit product voor deze indicatie niet geregistreerd is. Zie bijlage 1.4 voor aandachtspunten en toepassing van buccale dextrose-gel.

Zie ook bijlage 1.5.4.

Aanbevelingen

De werkgroep adviseert om bijvoeding middels kunstvoeding *niet* routinematig toe te passen als preventieve maatregel bij borstgevoede pasgeborenen met verhoogd risico op neonatale hypoglycemie.

De werkgroep adviseert om huid-op-huidcontact toe te passen als onderdeel van de preventie van neonatale hypoglycemie.

De werkgroep kan door het ontbreken van evidence geen uitspraak doen over het preventieve effect van vroeg aanleggen op het optreden van een hypoglycemie, maar vroeg aanleggen is wel aan te bevelen vanwege het gunstige effect op het op gang komen van de borstvoeding.

De werkgroep adviseert om pasgeborenen met verhoogd risico op hypoglycemie elke twee tot drie uur te voeden. Zo nodig vaker op geleide van de honger- en voedingssignalen van de pasgeborene.

Routinematig toevoegen van koolhydraten in de voeding ter preventie van neonatale hypoglycemie wordt niet aanbevolen door de werkgroep in de Nederlandse setting.

Buccale dextrose-gel kan (indien beschikbaar) worden overwogen ter preventie van neonatale hypoglycemie. Bij implementatie moet aandacht besteed worden aan de voorschriften voor toediening.

Bijlagen uitgangsvraag 1.5

Bijlage 1.5.1 Zoekverantwoording uitgangsvraag Preventief bijvoeden

Welke preventieve maatregelen verminderen de incidentie van neonatale hypoglycemie bij pasgeborenen met een verhoogd risico?	
Database(s): Medline	Datum: 27-06-2017
Periode: >2000	Talen: Engels, Nederlands

Zoekverantwoording

Search	Query	Hits
#1	Exp *hypoglycaemia/ or hypoglycem*(tiab)	36699
#2	Infant, newborn/ or newborn*(tiab) or neonat*(tiab) or baby*(tiab) or exp pregnancy	739395
#3	Exp feeding behaviour/ or breastfeed(tiab) or feed*(tiab)	350913
#4	#1 and #2 and #3	266

PubMed search conducted in June 2017.

Bijlage 1.5.2 Overzicht van bewijs

De volgende preventiemaatregelen werden in gerandomiseerde studies of meta-analyse gevonden:

- buccale dextrose-gel (n=1);
- toevoegingen in de voeding (n=1).
- huid-op-huidcontact (n=1)

Buccale dextrose-gel

First author, year	Design	Definition of hypoglycaemia	Population	Intervention	Control	Outcome	Level of evidence
Hegarty, 2016	RCT	<47 mg/dL; 2.6 mmol/L	At risk babies	40% dextrose gel (n=277)	Placebo (n=138)	41% of hypoglycaemia versus 52%; 40% dextrose gel versus placebo; p =0.03.	1b

Toevoegingen in de voeding

First author, year	Design	Definition of hypoglycaemia	Population	Intervention	Control	Outcome	Level of evidence
Singhal, 1992	RCT	<30 mg/dL; 1.7 mmol/L	Uncomplicated SGA infants	Sugar fortified milk (n=55)	Standard milk formula (n=55)	Development of hypoglycaemia is 2 (3,6%) versus 11 (20,0%), study versus control; p <0.01.	2b

Huid-op-huidcontact

First author, year	Design	Definition of hypoglycaemia	Population	Intervention	Control	Outcome	Level of evidence
Bouandy, 2016	Meta-analyse	Not given	2 studies on hypoglycemia, birthweight <1500 gram and <2000 gram. Total 346 infants	Kangaroo-care	Standard care	Hypoglycemia (RR 0.12; 95% CI 0.05, 0.32),	1a

Voor de volgende interventies werden geen gerandomiseerde studies gevonden:

- vroeg voeden;
- frequent voeden;
- soort voeding: borstvoeding/moedermelk of kunstvoeding.

Bijlage 1.5.3 Kwaliteit van bewijs

Individuele studies uit search

- Hegarty 2016 Level: 1b (RCT)
- Hegarty 2017 Level: 1a (Cochrane Review van 1 RCT)
- Singhal 1992 Level: 2b (niet goed omschreven hoe uitgevoerd RCT)

Individuele studies naar gerefereerd:

- Moore 2016 Level: 1a (Cochrane Review)
- Boundy 2016 Level: 1a (Systematic review and meta-analysis)
- Christensson 1996 Level: 1b (RCT)
- Bergman 2004: Level: 1b (RCT)
- Luong 2016 Level: 1b (RCT)
- Ghavane 2012 Level: 1b (RCT)
- Lucas 1988 Level: 1b (observationale cohort studie met >80% follow up)
- Swenne 1994 Level: 1b (Prospectief cohort)
- Bhat 2000 Level: 1b (Prospectief cohort)
- Baker 1997 Level: 1b (RCT in Latin square design)
- Shorey 2016 Level: 2a (Systematic review van observationale studies)
- Voeten 2008 Level: 2b (retrospectief cohort)
- De Rooy 2002, Level: 2b (cohort studie, onduidelijke selectie van kinderen)
- Suman 2008 Level: 2b (niet goed omschreven hoe uitgevoerd, hypoglycemie definitie niet duidelijk)
- Duvanel 1999 Level: 2b (Retrospectief cohort):
- Chertok 2009 Level: 2b (Prospectief cohort, onduidelijke selectie van kinderen (convenience sample))
- Hawdon 1992 Level: 4 (case series)
- Haninger 2001 Level: 5 (Non-systematic review met expert opinion)
- Hawdon 2010 Level: 5 (Non-systematic review met expert opinion)

GRADE van het bewijs bijvoeding

1. Er werd één prospectieve niet gerandomiseerde studie gevonden.
2. Inconsistentie niet te bepalen in verband met slechts één studie.
3. De populatie bestond uit à terme kinderen <p2 >p98, met een controlegroep van AGA. Bijvoeding hoeveelheid is niet duidelijk omschreven. Uitkomsten zijn goed omschreven.
4. Kleine groep.
5. Publicatiebias niet te bepalen.

Kwaliteit: Zeer laag

GRADE van het bewijs dextrose-gel

1. Er werden voor dextrose-gel één studie gevonden, die alleen naar korte termijn uitkomsten keek. studies gevonden.
2. Inconsistentie niet te bepalen in verband met slechts één studie.
3. Populatie in de studie komt precies overeen met de doelgroep van de richtlijn.
4. Voldoende grote groep.
5. Publicatiebias niet te bepalen.

Kwaliteit: Matig

GRADE van het bewijs huid-op-huid contact

1. Er werden in totaal vier gerandomiseerde studies gevonden, deze zijn beschreven in twee systematische reviews.
2. Alle studies wijzen op een preventieve werking van huid-op-huidcontact op hypoglycemie.
3. Populatie in de studie komt niet/slechts gedeeltelijk overeen met de doelgroep van de richtlijn (Bergman 1200 tot 2200 gram (n =35), Suman <2000g (n =206), Ghavane <1500g (n=140), Luong 1500 tot 2500g (n=100).
4. Groepsgrootte varieerde (zie punt 3).
5. Publicatiebias niet te bepalen.

Kwaliteit: Matig

GRADE van het bewijs toevoegingen in de voeding

1. Er werden twee RCTs gevonden.
2. Beide studies beschrijven een reductie in hypoglycemie bij toevoegingen.
3. Populatie is met SGA en ander met LGA, allen à terme. De hoeveelheid voeding die de kinderen op dag één ontvangen ligt al veel hoger dan nu gebruikelijk.
4. Groepsgrootte was redelijk groot (110 en 130).
5. Publicatiebias niet te bepalen.

Kwaliteit: Matig

GRADE van het bewijs van overige preventie maatregelen

1. Er werden geen gerandomiseerde studies gevonden.
2. Niet van toepassing.
3. Niet van toepassing.
4. Niet van toepassing.
5. Niet van toepassing.

Kwaliteit: niet te beoordelen

Bijlage 1.5.4 GRADE-tabel: Van bewijs naar aanbeveling

	Beslissing	Toelichting
1. Kwaliteit van het bewijs Is de algehele kwaliteit van bewijs hoog?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nee	Voor dextrose-gel, toevoegingen in de voeding en huid-op-huid contact ter preventie. Voor bijvoeding en de andere preventieve voedingsmaatregelen.
2. Balans tussen gewenste en ongewenste effecten <i>In geval van een positieve aanbeveling:</i> Overtreffen de gunstige effecten de ongunstige effecten aanzienlijk, en is de werkgroep hier zeker van? <i>In geval van een negatieve aanbeveling:</i> Overtreffen de ongunstige effecten de gunstige effecten aanzienlijk, en is de werkgroep hier zeker van?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Ja	Ja, voor dextrose-gel en huid-op-huid Voor bijvoeding en toevoegingen in de voeding en andere preventieve voedingsmaatregelen
3. Patiëntenperspectief <i>In het geval van een positieve aanbeveling:</i> Hanteren vrijwel alle patiënten hetzelfde perspectief op de wenselijkheid van de conceptaanbeveling? <i>In geval van een negatieve aanbeveling:</i> Hanteren vrijwel alle patiënten hetzelfde perspectief op de onwenselijkheid van de conceptaanbeveling?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Ja	In de dagelijkse praktijk zijn alle ouders akkoord met het toepassen van huid-op-huid contact. Voor dextrose-gel werd in de studie door Hegarty geen zwaarwegende bezwaren van ouders gevonden. In de huidige dagelijkse praktijk zijn er bezwaren tegen bijvoeding met kunstvoeding bij ouders.
4. Professioneel perspectief <i>In het geval van een positieve aanbeveling:</i> Hanteren vrijwel alle zorgverleners hetzelfde perspectief op de wenselijkheid van de conceptaanbeveling? <i>In geval van een negatieve aanbeveling:</i> Hanteren vrijwel alle zorgverleners hetzelfde perspectief op de onwenselijkheid van de conceptaanbeveling?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Ja	Ja, huid-op-huid contact wordt frequent toegepast. Het perspectief van de zorgverleners voor het gebruik van dextrose-gel als preventieve maatregel is nog onbekend aangezien het nog niet beschikbaar is en nog niet gebruikt wordt in de dagelijkse praktijk. In de huidige praktijk hebben zorgverleners ook bezwaren tegen standaard bijvoeding met kunstvoeding en is behoefte aan consensus.
5. Middelenbeslag <i>In het geval van een positieve aanbeveling:</i> Zijn de netto-gunstige effecten de (extra) middelen waard?	<input type="checkbox"/> Ja, waarschijnlijk	Kosten van alle preventieve maatregelen zijn laag.
6. Organisatie van zorg <i>In geval van een positieve aanbeveling:</i> Zijn voldoende condities van zorg-organisatorische of maatschappelijke aard aanwezig om de interventie toe te passen?	<input type="checkbox"/> Ja	Huid-op-huidcontact wordt al routinematig toegepast, dextrose-gel is nog niet beschikbaar.
7. Maatschappelijk perspectief <i>In geval van een positieve aanbeveling:</i>		

	Beslissing	Toelichting
Zijn voldoende condities van zorg-organisatorische of maatschappelijke aard aanwezig om de interventie toe te passen?	<input type="checkbox"/> Ja	Zie punt 6.

Indien meerdere factoren positief worden geëvalueerd ('ja') neemt de waarschijnlijkheid van een sterke aanbeveling toe.

1.6 Op welke wijze dient interventie (of behandeling) van een neonatale hypoglycemie plaats te vinden?

Achtergrond

Persisterende neonatale hypoglycemie is geassocieerd met neurologische ontwikkelingsachterstand (zie uitgangsvraag 1.1) (Aynsley-Green, 1996; Burns, 2008; Cornblath, 1997; Vannucci, 2000; Volpe, 2008). Daarom worden preventieve maatregelen toegepast om een persisterende hypoglycemie te voorkomen (zie uitgangsvraag 1.5) en wordt behandeling door middel van één of meer interventies gestart bij glucoseconcentraties onder de interventiegrens. Het doel van de behandeling van neonatale hypoglycemie is het voorkomen van neurologische schade door normaliseren van de glucoseconcentratie in het bloed. Glucose is hierin het ontbrekende substraat en dit dient daarom gesuppleerd te worden totdat homeostase is bereikt. De behandeling van neonatale hypoglycemie bestaat dan ook in eerste instantie uit het verhogen van de koolhydraatintake. De wijze waarop dit gebeurt – oraal, per sonde of intraveneus – is afhankelijk van de ernst van de hypoglycemie, klinische factoren en de onderliggende oorzaak van de neonatale hypoglycemie.

In deze uitgangsvraag wordt ingegaan op de mogelijke interventies bij neonatale hypoglycemie. Streefwaarden en interventiegrenzen zijn toegelicht in uitgangsvraag 1.1.

Methode (zie ook algemene inleiding)

Deze uitgangsvraag kwam tot stand op basis van consensus met behulp van bestaande literatuur, internationale richtlijnen en ingezonden lokale protocollen. Twee recente reviews werden als basis gebruikt bij de beschrijving van de literatuur (Harding, 2017; Rozance 2016b) aangevuld met een literatuursearch (zie bijlagen 1.6.1 tot en met 1.6.3).

Interventies algemeen

Algemeen uitgangspunt in veel richtlijnen en protocollen (zonder onderbouwing of literatuurreferenties) is dat de glucosewaarde en de wijze waarop interventies plaatsvinden afgestemd moeten worden op individuele karakteristieken (niet nader gedefinieerd) en de klinische situatie van de pasgeborene. Daarnaast mogen de interventies niet onnodig leiden tot het scheiden van de moeder en het kind en/of het onderbreken van de borstvoeding (Adamkin, 2011).

De behandeling bij neonatale hypoglycemie bestaat in eerste instantie uit het verhogen van de koolhydraatintake. Hiervoor kunnen verschillende interventies worden toegepast:

- frequenter aanleggen bij borstvoeding;
- bijvoeding;
- dextrose-gel;
- andere interventies: verhogen van de voedingsfrequentie bij fles- of sondevoeding; orale of enterale glucosetoediening;
- continue intraveneuze glucosetoediening;
- toediening van een glucosebolus gevolgd door een continu-infuus.

Zie bijlage 1.3 voor formules voor het berekenen van de koolhydraatintake.

Literatuur

Frequenter aanleggen bij borstvoeding

Frequenter aanleggen en huid-op-huidcontact zijn geassocieerd met het beter op gang komen van de borstvoeding (zie ook uitgangsvraag 1.5) (Boundy, 2016; De Carvalho, 1982 en 1983; Hawdon, 1992). Echter, ook als de borstvoeding goed op gang is, moeten glucosecontroles in risicogroepen gecontinueerd worden, omdat er niet altijd voldoende stijging van de glucoseconcentratie optreedt na een hypoglycemie (Harding, 2017).

Een retrospectief statusonderzoek van Voeten uit Nederland evalueerde de introductie van frequenter aanleggen (met een interval van anderhalf tot twee uur) als behandeling bij neonatale hypoglycemie (glucoseconcentratie <2,6 mmol/L) ten opzichte van het standaardbeleid met bijvoeden (Voeten, 2008). In de bijvoedingsgroep kreeg 63% (100/158) van de pasgeborenen een hypoglycemie, in de groep met frequenter aanleggen was dit 55% (41/74). De laatste groep had gemiddeld lagere glucoseconcentraties dan de bijvoedingsgroep. Dit verschil was alleen significant voor pasgeborenen zonder risicofactoren: $0,50 \pm 0,69$ mmol/L (95% CI: 0,06 tot 0,93; $p = 0,03$) en niet voor de groep met risicofactoren (onder andere prematuren, SGA, LGA, IDM, maar ook zieke pasgeborenen): $0,20 \pm 0,79$ mmol/L (95% CI: -0,05 tot 0,45; $p = 0,14$). Er was een afname van gebruik van bijvoeding bij 39% van de kinderen (95% CI: 28 tot 50). Symptomatische hypoglycemieën werden in beide groepen niet waargenomen.

Een cross-sectionele observationele studie met 218 gezonde pasgeborenen (met exclusie van SGA, IDM, stuitligging en kunstverlossing) beschreef de glucoseconcentratie en parameters voor metabole adaptatie bij 156 à terme pasgeborenen en 62 prematuren. In de groep à terme pasgeborenen was het interval tussen de voedingen de belangrijkste determinant voor de glucoseconcentratie, met lagere glucoseconcentraties bij een langduriger voedingsinterval. Ernstige hypoglycemie trad echter niet op. Borstgevoede pasgeborenen hadden de laagste glucoseconcentratie, maar tevens een effectieve counterregulatie (Hawdon, 1992).

Bijvoeding

Bijvoeden met afgekolfde moedermelk of kunstvoeding is een gebruikelijke interventie in de behandeling van neonatale hypoglycemie (Harris, 2014). Het is bovendien relatief goedkoop en gemakkelijk te geven (Flaherman, 2013). Harris beschrijft in een recente post-hoc analyse van de Sugar Babies study de invloed van het type voeding op de glucoseconcentratie (naast de studie-interventie: dextrose-gel of placebo) (Harris, 2013 en 2017). De keuze voor het type voeding werd door ouders gemaakt. Er werden 295 hypoglycemie-episodes geanalyseerd bij 227 pasgeborenen. Kunstvoeding (mediaan volume 4,5 ml/kg; range 0,6 tot 15,0) werd gegeven bij 55 (19%) hypoglycemie episodes. Er werden 186 (63%) episodes behandeld met alleen moedermelk in de vorm van borstvoeding, afgekolfde moedermelk (mediaan 0,5 ml/kg; range 0,0 tot 7,3) (voor of na de geboorte afgekolfd) of een combinatie daarvan. In 54 (18%) van de hypoglycemie episodes bij 50 (22%) van de pasgeborenen werd geen voeding gegeven, meestal omdat de moeder exclusief borstvoeding wilde geven. Alleen in de groep die kunstvoeding kreeg trad een significante stijging in de glucoseconcentratie op: $0,23$ mmol/L (95% CI 1,3 tot 7,2; $p = 0,004$) in de univariaatanalyse; en $0,21$ mmol/L (95% CI 0,8 tot 6,7; $p = 0,01$) in de multivariaatanalyse. In de multivariaatanalyse was de stijging in de glucoseconcentratie in de borstvoedinggroep net niet significant: $0,11$ mmol/L (95% CI -0,3 tot 4,2; $p = 0,09$). Wel was borstvoeding geassocieerd met een kleinere kans op een tweede behandeling met orale dextrose-gel (OR 0,52; 95% CI 0,28 tot 0,94; $p = 0,03$). Na voeding met afgekolfde moedermelk trad geen significante stijging op in de glucoseconcentratie, mogelijk omdat het kleine hoeveelheden betrof (mediaan 0,5 ml/kg).

Ondanks het feit dat kunstvoeding een veel gebruikte behandelingsmethode is (Harris, 2014), zijn er naast de post-hoc analyse van Harris (2017) in een additionele search (formula[tiab] OR supplement*[tiab])AND (hypoglyc*[tiab]) AND (newborn[tiab] OR infant[tiab] OR preterm[tiab]) geen andere studies gevonden die het effect van kunstvoeding als interventie bij neonatale hypoglycemie beschrijven. Ook een Cochrane review benoemt dat er geen studies zijn gedaan naar het geven van kunstvoeding voor neonatale hypoglycemie: *“Formula milk is often given to hypoglycaemic infants, although no studies have reported on this treatment”* (Weston, 2016).

Dextrose-gel

Een Cochrane systematische review bespreekt toediening van dextrose-gel 200 mg/kg dat in de wangzak wordt gemasseerd als behandeling van neonatale hypoglycemie (Weston, 2016). In dit review zijn twee gerandomiseerde studies opgenomen (Harris, 2013; Troughton, 2000), waarin 312 kinderen (respectievelijk $n=237$ en $n=75$) waren bestudeerd. Primaire uitkomstmaten waren: correctie van de hypoglycemie en ernstige stoornis in de neurosensorische ontwikkeling op de leeftijd van twee jaar. In beide studies werd niet gerapporteerd of er herstel optrad van de hypoglycemie. Eén studie beschreef dat er geen verschil was in de neurosensorische uitkomst op de leeftijd van twee jaar tussen de groep behandeld met dextrose-gel, in vergelijking met placebo (risk ratio (RR) 6,27, 95% CI 0,77 tot 51,03; $n=184$ (Harris, 2016)). De kwaliteit van evidence werd als zeer laag gescoord in deze Cochrane review. Er was geen verschil tussen de dextrose-gel en placebogroep voor de secundaire uitkomstmaat iv glucosetoediening (RR 0,81, 95% CI 0,29 tot 2,25; twee trials, $n=312$; Level of evidence: zeer laag). Het voordeel van behandeling met dextrose-gel in vergelijking met placebo was dat moeders en kinderen minder vaak van elkaar gescheiden werden (RR 0,54, 95% CI 0,31 tot 0,93; één trial; $n=237$; kwaliteit van evidence: matig) en dat meer kinderen exclusief borstvoeding kregen na ontslag (RR 1,10, 95% CI 1,01 tot 1,18; één trial; $n=237$; kwaliteit van evidence: matig). Negatieve effecten werden niet gezien. De overall kwaliteit van het bewijs werd als matig tot zeer laag beoordeeld vanwege imprecisie (variatie in de data), publicatie bias (conclusies gebaseerd op één trial en één publicatie in abstract vorm) en onvoldoende details om de risk of bias te beoordelen.

Na de Cochrane review zijn nog enkele publicaties verschenen: drie retrospectieve implementatie studies en een review. Eén retrospectieve cohortstudie naar het effect van dextrose-gel op iv glucosetoediening bij late prematuren en à terme pasgeborenen met asymptomatische hypoglycemie (glucoseconcentratie <45 mg/dL) (Rawat, 2016). Pasgeborenen kregen maximaal drie doses dextrose-gel (200 mg/kg 40% dextrose-gel). De glucoseconcentratie steeg bij 184/250 (74%) van de pasgeborenen behandeld met dextrose-gel in vergelijking met 144/248 (58%) van de pasgeborenen behandeld met alleen voeding ($p < 0,01$). Overplaatsing van de kraamafdeling naar de neonatologie afdeling voor iv glucosetoediening was minder vaak nodig in de dextrose-gelgroep: daling van 35/1000 naar 25/1000 levend geboren ($p < 0,01$). Meer kinderen kregen exclusief borstvoeding: 19% naar versus 28% ($p = 0,03$).

Een andere studie evalueerde de implementatie van dextrose-gel bij neonatale hypoglycemie op verloskamers en kraamafdeling in een tertiair perinataal centrum in Australië (Ter, 2017). In de pre-implementatie groep werd alleen bijvoeding gegeven; in de post-implementatie fase werd dextrose-gel naast bijvoeding gegeven. Er werd een daling in NICU-opnames gevonden van 29/100 (29%) naar 14/100 (14%) ($p = 0,01$). Er was geen verschil in het bereiken van normoglycemie (71/100 (71%) versus 75/100 (75%), $p = 0,52$). Een recidief van de hypoglycemie werd vaker gezien in de postimplementatie groep: 22/71 (31%) versus 37/75 (49%), $p = 0,02$).

Een derde publicatie betreft ook een pre- en postimplementatie evaluatie van dextrose-gel bij de behandeling van neonatale hypoglycemie ($n = 870$ at-risk pasgeborenen in de pre- en $n = 1089$ postimplementatie) (Bennett, 2016). Het aantal NICU-opnames daalde met 73%: van 10,6% pre- naar 2,9% in de postimplementatie fase.

In een review wordt door Newnam een overzicht gegeven van de literatuur over 40% dextrose-gel bij de preventie en behandeling van asymptomatische neonatale hypoglycemie (Newnam, 2017). De auteurs concluderen dat het gebruik van 40% dextrose-gel bij asymptomatische neonatale hypoglycemie het aantal NICU-opnames kan verminderen, evenals de opnameduur en –kosten, en de moeder-kind-binding kan versterken door minder scheiding, exclusieve borstvoeding kan bevorderen, evenals de ouder-tevredenheid, zonder nadelige gevolgen voor de psychomotorische ontwikkeling. Zij stellen echter ook dat meer goed opgezette studies nodig zijn naar de psychomotorische

ontwikkelingsuitkomst van verschillende behandelingsstrategieën voor asymptomatische neonatale hypoglycemie.

Andere interventies

In de literatuur werden geen studies gevonden die het verhogen van de voedingsfrequentie bij fles- of sondevoeding onderzochten als interventie bij neonatale hypoglycemie. Ook werden geen studies gevonden met als interventie orale of enterale glucosetoediening, of toevoeging van een koolhydraat- of lipidsupplement aan de orale of enterale voeding als behandeling bij neonatale hypoglycemie.

Intraveneuze glucosetoediening

Er werd geen literatuur gevonden waarbij iv glucosetoediening als interventie bij neonatale hypoglycemie werd vergeleken met orale/enterale voeding of placebo.

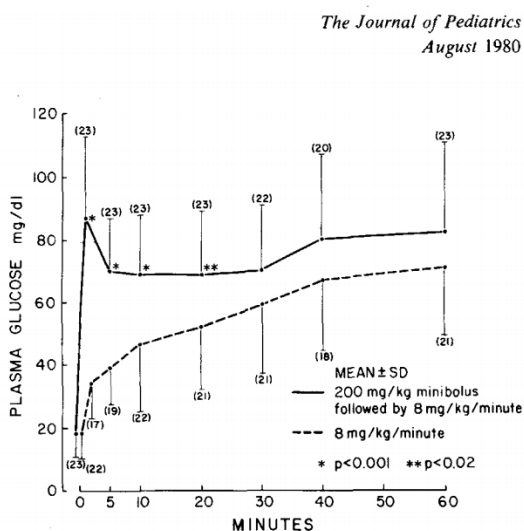


Fig. 2. Composite of glucose response to 200 mg/kg glucose minibolus followed by 8 mg/kg/minute constant glucose infusion in 23 hypoglycemic neonates, and composite of glucose response to 8 mg/kg/minute constant glucose infusion in 22 previously reported hypoglycemic neonates.³

Lilien beschrijft de effectiviteit van een bolus glucose 10% gevolgd door continue intraveneuze glucosetoediening van 8 mg/kg/minuut bij pasgeborenen met een hypoglycemie (Lilien, 1980). Deze studie betrof 23 kinderen met een zwangerschapsduur van 28 tot 36 weken. Zij werden vergeleken met een eerdere studie door dezelfde onderzoeksgroep, waarin een continue iv glucosetoediening van 8 mg/kg/min werd toegediend, zonder bolus vooraf (Lilien, 1977).

Er was een significant verschil in de glucoseconcentratie in de eerste 20 minuten, waarbij een glucosebolus zorgt voor een directe stijging van de plasma glucoseconcentratie en daarom een goede interventie is bij zeer lage glucosewaarden of een symptomatische hypoglycemie. In de

groep zonder bolus vooraf, was de gemiddelde glucoseconcentratie na 20 minuten ook >2,5 mmol/L. Vanaf 30 minuten was er geen verschil meer in glucoseconcentratie tussen de groepen. Hierbij moet benadrukt worden dat de dosering voor het continue infuus relatief hoog was (8 mg/kg/min).

Internationale richtlijnen (beoordeling middels AGREE II, zie bijlage 1.1)

Voedingsinterventies

Alle internationale richtlijnen geven aan dat voeding geven een effectieve interventie is bij neonatale hypoglycemie, zonder dit te onderbouwen met referenties uit de literatuur.

Tabel 1.15 *Indicaties voor een voedingsinterventie volgens de internationale richtlijnen*

	In de eerste uren na geboorte	Vanaf de eerste uren tot 24 uur na geboorte
AAP (2011) Overall quality 5/7)	Eerste glucoseconcentratie 30 min. na de eerste voeding: <1,4 mmol/L. Tussen één en vier uur na geboorte: glucose 1,4 tot 2,2 mmol/L.	Glucoseconcentratie 1,9 tot 2,5 mmol/L.
Canada (2016) Overall quality 5/7)	Eerste glucose twee uur na geboorte (na een voeding) 1,8 tot 2,0 mmol/L.	Glucose 2,0 tot 2,5 mmol/L.
Australië (2015) Overall quality 5/7)	<ul style="list-style-type: none"> glucose 1,5 tot 2,5 mmol/L; glucose 2,0 tot 2,5 mmol/L na voedingsinterventie. 	<ul style="list-style-type: none"> glucose 1,5 tot 2,5 mmol/L; glucose 2,0 tot 2,5 mmol/L na voedingsinterventie.
NICE (2015) Overall quality 4/7)	Glucose <2,6 mmol/L.	Glucose <2,6 mmol/L.
PES (2015) Overall quality 4/7)	Niet vermeld.	Niet vermeld.

Dextrose-gel

Alleen de Australische (2013) richtlijn noemt buccale toediening van 40% dextrose-gel (200 mg/kg (=0,5 ml/kg)) in de wangzak masseren als interventie bij de behandeling van asymptomatische hypoglycemie bij verder gezonde pasgeborenen. De toediening mag eenmaal herhaald worden, als de glucoseconcentratie is gestegen, maar nog tussen 2,0 tot 2,5 mmol/L is. In de overige richtlijnen (AAP, Canada, NICE, PES) wordt dextrose-gel niet benoemd.

Iv glucosetoediening bij asymptomatische hypoglycemie

Onderhoudsinfuus

Alle richtlijnen benoemen symptomatische hypoglycemie als indicatie voor iv glucosetoediening (zie tabel 1.18).

Tabel 1.18 *Indicatie voor iv glucosetoediening bij asymptomatische hypoglycemie in de internationale richtlijnen*

	In de eerste uren na geboorte	Vanaf de eerste uren tot 24 uur na geboorte
AAP (2011) Overall quality 5/7	<ul style="list-style-type: none"> eerste glucose 30 min na eerste voeding: geen grens; één tot vier uur: glucose <1,4 mmol/L; bij symptomen. 	<ul style="list-style-type: none"> glucose <1,9 mmol/L; bij persisterende of recidiverende hypoglycemie; bij symptomen.
Canada (2016) Overall quality 5/7	<ul style="list-style-type: none"> <2 uur na geboorte na eerste voeding: glucose <1,8 mmol/L; bij symptomen en glucose <2,6 mmol/L. 	<ul style="list-style-type: none"> glucose <2,0 mmol/L; als glucose herhaaldelijk <2,6 mmol/L ondanks adequate voeding; bij symptomen en glucose <2,6 mmol/L.
NICE (2015) Overall quality 5/7	<ul style="list-style-type: none"> bij hypoglycemie die niet reageert op enteraal voeden; na tweemaal achtereenvolgens glucose <2,0 mmol/L ondanks maximale voedingssteun; bij symptomatische hypoglycemie. 	Idem.
Australië (2015) Overall quality 4/7	<ul style="list-style-type: none"> glucose <1,5 mmol/L of niet meetbaar; glucose persisterend <2,0 mmol/L; zieke pasgeborenen met of zonder klinische verschijnselen van hypoglycemie; als enterale voeding als behandeling voor neonatale hypoglycemie niet wordt verdragen; als ouders geen toestemming geven voor behandeling met kunstvoeding. 	Idem.
PES (2015) Overall quality 4/7	Niet vermeld.	Niet vermeld.

Opmerking: alle richtlijnen benoemen symptomatische hypoglycemie als indicatie voor intraveneuze glucosetoediening.

Tabel 1.19 *Overzicht adviesdosering voor continue iv glucosetoediening in de internationale richtlijnen*

	Dosering
AAP (2011)	Glucose 10% 80 tot 100 ml/kg/dag (=5,5 tot 7 mg/kg/min).
Canada (2016)	Glucose 10% 80 ml/kg/dag (=5,5 mg/kg/min).
NICE (2015)	Niet vermeld.
Australië (2015)	Glucose 10% 60 ml/kg/dag (4,2 mg/kg/min) (of passend bij de leeftijd).
PES (2015)	Glucose 10% met een onderhoudssnelheid passend bij de leeftijd (na een glucosebolus vanwege ernstige symptomatische hypoglycemie).

Glucosebolus

In tabel 1.20 worden de indicaties in de internationale richtlijnen van een glucosebolus weergegeven.

Tabel 1.20 *Indicatie voor toediening van een glucosebolus in de internationale richtlijnen*

	In de eerste uren na geboorte	Vanaf de eerste uren tot 24 uur na geboorte
AAP (2011)	<ul style="list-style-type: none"> • bij ernstige of persisterende hypoglycemie; • bij symptomen passend bij hypoglycemie én glucose <2,2 mmol/L. 	<ul style="list-style-type: none"> • bij ernstige of persisterende hypoglycemie; • bij symptomen passend bij hypoglycemie én glucose <2,2 mmol/L.
Canada (2016)	Niet expliciet benoemd.	Niet expliciet benoemd.
NICE (2015)	Niet beschreven.	Niet beschreven.
Australië (2015)	Overweeg bij glucoseconcentratie <1,5 mmol/L of niet meetbaar.	Overweeg bij glucoseconcentratie <1,5 mmol/L of niet meetbaar.
PES (2015)	Ernstige symptomatische hypoglycemie.	Ernstige symptomatische hypoglycemie.

In de richtlijnen (AAP, Canada, Australië, PES) wordt voor een glucosebolus een dosering van 2 ml/kg glucose 10% geadviseerd. Dit komt overeen met 200 mg glucose per kg.

De WHO (2013) adviseert 2 tot 3 ml/kg glucose 10% (http://www.who.int/child_adolescent_health/documents/chd_97_1/en/index.html) en de NLS (resuscitation council (UK) 2,5 ml per kg glucose 10% als bolus te geven.

Symptomatische hypoglycemie

Alle internationale richtlijnen benoemen symptomatische hypoglycemie als indicatie voor iv glucosetoediening.

De AAP-richtlijn geeft aan dat bij symptomen passend bij hypoglycemie én een glucoseconcentratie <2,2 mmol/L er een indicatie is voor een glucosebolus van 200 mg/kg (2 ml/kg glucose 10% iv) en/of continue iv glucosetoediening (glucose 10% 80 tot 100 ml/kg/dag; overeenkomend met 5,5 tot 7 mg/kg/min) (geen referentie).

De Canadese richtlijn geeft aan dat er consensus bestaat dat er gestart moet worden met iv glucosetoediening bij symptomatische hypoglycemie (geen referenties), waarbij gestreefd wordt naar een glucoseconcentratie >2,6 mmol/L. Bij onvoldoende stijging wordt het glucose-infuus stapsgewijs opgehoogd, zo nodig met een meer geconcentreerde glucose-oplossing om de totale vochtintake niet boven 100 tot 120 ml/kg/dag te laten komen.

De Australische richtlijn beschrijft bij zieke pasgeborenen, met of zonder klinische verschijnselen van hypoglycemie, te starten met iv glucose 60 ml/kg/dag (4,2 mg/kg/min). Overweeg glucosebolus 2 ml/kg glucose 10%. Bij onvoldoende stijging wordt het glucose-infuus stapsgewijs opgehoogd door de loopsnelheid te verhogen en/of een meer geconcentreerde glucose-oplossing te gebruiken om de totale vochtintake niet boven 100 ml/kg/dag te laten komen op de dag van geboorte.

De NICE-richtlijn beschrijft dat er consensus bestaat over iv glucosetoediening bij symptomatische hypoglycemie (Williams, 1997).

De PES-richtlijn geeft aan dat een ernstige hypoglycemie snel gecorrigeerd dient te worden met een glucosebolus 200 mg/kg, gevolgd door een glucose 10% infuus “*at a maintenance rate for age*” (geen referentie genoemd).

Controle van de glucoseconcentratie na een interventie

De AAP-richtlijn beschrijft een glucosecontrole van één uur na interventie bij asymptomatische hypoglycemie (geen advies bij symptomatische hypoglycemie).

De Canadese richtlijn geeft aan dat er consensus bestaat over het feit dat er gestart moet worden met iv glucosetoediening bij symptomatische hypoglycemie. Hierna dient de glucoseconcentratie elke 30 minuten gecontroleerd worden en wordt er gestreefd naar een glucoseconcentratie $\geq 2,6$ mmol/L.

De Australische richtlijn beschrijft een glucosecontrole van 30 tot 60 minuten na een voedingsinterventie; 30 minuten na toediening van 40% dextrose-gel of na de start van iv glucose. Controleer vervolgens elk uur tijdens iv glucosetoediening, totdat de glucoseconcentratie $\geq 2,6$ mmol/L is. Controleer daarna elke vier tot zes uur. Controleer de glucoseconcentratie 30 minuten na verandering in concentratie of loopsnelheid van de iv glucose, bij vermindering van de iv glucose en bij veranderingen in de orale/enterale voeding, zoals overgang van kunstvoeding op exclusief borstvoeding.

De NICE- en PES-richtlijnen vermelden niet wanneer de glucoseconcentratie gecontroleerd moet worden na een interventie.

Afbouwen iv glucose

De richtlijnen van de AAP, NICE en PES geven geen aanbevelingen ten aanzien van het afbouwen van iv glucose.

De Canadese richtlijn geeft aan dat de iv glucosetoediening kan worden afgebouwd als de glucoseconcentratie gedurende 12 uur stabiel is.

De Australische richtlijn geeft aan de iv glucosetoediening te verminderen als de glucoseconcentratie gedurende 12 uur stabiel is. Verlaag de iv glucosetoediening niet abrupt. Verminder de iv glucosetoediening geleidelijk als het volume van de enterale voeding opgehoogd wordt.

Ingezonden lokale protocollen

Voedingsinterventies

In alle lokale protocollen waarin behandeling bij neonatale hypoglycemie wordt beschreven (n =33) wordt “(bij)voeding” als eerste interventie genoemd. De wijze waarop de (bij)voeding verhoogd wordt is weergegeven in tabel 1.21. Frequenter aanleggen bij borstvoeding wordt in geen van de protocollen expliciet of als enige maatregel benoemd als interventie bij neonatale hypoglycemie (wel als preventieve maatregel). Een ingezonden protocol betrof een handleiding voor het toevoegen van glucose 50% aan de voeding.

In vier protocollen werd het overgaan van acht naar 12 voedingen genoemd als interventie bij neonatale hypoglycemie.

Tabel 1.21 Beschrijving voedingsinterventies in de lokale protocollen

Voedingsinterventie	Aantal protocollen (%)
(Extra) voeding, hoeveelheid niet omschreven	11 (31%)
(Bij)voeding in ml per voeding	6 (17%)
10 ml	1x
10 tot 15 ml	1x
15 tot 20 ml	1x
20 ml	3x
(Bij)voeding ophogen in mg/kg/min of ml/kg/dag	17 (47%)
1 mg/kg/min (20 ml/kg/dag)	1x
1 tot 2 mg/kg/min (20 tot 40 ml/kg/dag)	6x
2 mg/kg/min (40 ml/kg/dag)	6x
1.5 tot 3 mg/kg/min (30 tot 60 ml/kg/dag)	1x
2 tot 3 mg/kg/min (40 tot 60 ml/kg/dag)	2x
3 tot 4 mg/kg/min (60 tot 80 ml/kg/dag)	1x
Glucose 50% toevoegen aan de voeding	1 (3%)
Geen advies over behandeling bij hypoglycemie	1 (3%)

Dextrose-gel

Geen van de lokale protocollen benoemde dextrose-gel als optie voor de behandeling van neonatale hypoglycemie.

Iv glucosetoediening bij asymptomatische hypoglycemie

In 26/36 (72%) van de lokale protocollen van Nederlandse ziekenhuizen werd een advies gegeven over iv glucosetoediening bij asymptomatische hypoglycemie (tabel 1.22). Dit betrof het starten met een continu infuus en/of een glucosebolus bij een eenmalig lage glucoseconcentratie, bij een recidiverende hypoglycemie of combinatie hiervan. Sommige protocollen maken onderscheid tussen de eerste uren na de geboorte en daarna. Er is een grote variatie in de gekozen criteria, zowel voor de eenmalige lage glucoseconcentraties als bij recidiverende hypoglycemie.

In 7/36 (19%) protocollen werd geen enkel advies gegeven ten aanzien van een interventie met iv glucose.

Tabel 1.22 Indicaties voor iv glucosetoediening bij asymptomatische hypoglycemie in de lokale protocollen (N=36)

Eerste uren na geboorte	Aantal protocollen	Vanaf de eerste uren	Aantal protocollen
<u>Eenmalig lage glucose</u> Start continu infuus als: ≤0,8 mmol/L ≤1,0 mmol/L 1,0 tot 1,5 mmol/L ≤1,1 mmol/L 1,1 tot 1,4 mmol/L 1,3 tot 2,0 mmol/L 1,4 tot 2,2 mmol/L <1,5 mmol/L 1,5 tot 2,0 mmol/L <2,0 mmol/L Niet gespecificeerd	15 (42%) 1 1 1 1 1 1 1 4 2 1 1	<u>Eenmalig lage glucose</u> Start continu infuus als: dezelfde criteria als in de eerste uren. Start continu infuus bij andere eenmalig lage glucosewaarde: <1,5 mmol/L <2,0 mmol/L Eerste uren geen advies: <1,5 mmol/L (<6 uur) & <2,0 mmol/L (vanaf zes uur) 1,8 tot 2,2 mmol/L <2,0 mmol/L	10 (28%) 3 (8%) 1 2 5 (14%) 1 1 3
<u>Eenmalig lage glucose</u> Glucosebolus (+continu infuus): <0,9 tot <1,3 mmol/L (afhankelijk van leeftijd tussen één tot drie uur) <1,0 mmol/L ≤1,0 mmol/L / <1,1 mmol/L	19 (53%) 1 5 2	<u>Eenmalig lage glucose</u> Glucosebolus (+continu infuus): Dezelfde criteria als in de eerste uren Glucosebolus (+continu infuus):	16 (44%) 1 (3%)

<1,2 mmol/L	1	<1,5 (vier tot 12 uur) of <1,7 mmol/L (vanaf 12 uur)	1
<1,3 mmol/L	3		
≤1,3 mmol/L / <1,4 mmol/L	2		
<1,5 mmol/L	3	Eerste uren geen advies:	1 (3%)
<1,8 mmol/L	1	≤1,1 mmol/L	1
≤1,9 mmol/L	1		
<u>Recidiverende hypoglycemie</u> Start continu infuus als: "Onvoldoende stijging"	14 (39%)	<u>Recidiverende hypoglycemie</u> Dezelfde criteria als in de eerste uren.	10 (28%)
2x <1,5 mmol/L	3	Start continu infuus bij andere waarden vanaf de eerste uren:	
2x <1,5 of persisterend 1,5 tot 2,0 mmol/L	1	bij herhaling 2,0 tot 2,5 mmol/L	9 (25%)
1,5 tot 2,5 mmol/L na interventie	1	2x <2,0 mmol/L	4
2x <2,0 mmol/L	1	Persisterende hypoglycemie	2
<2,2 mmol/L na interventie	2	2x <2,2 of 3x <2,6 mmol/L	1
2x <2,6 mmol/L	1	2x <1,9 of 3x <2,3 mmol/L	1
<2,6 mmol/L na interventie	3		1
2x ≤2,2 of 3x ≤2,6 mmol/L	1		
	1		
<u>Recidiverende hypoglycemie</u> Glucosebolus (+continu infuus):	3 (8%)	<u>Recidiverende hypoglycemie</u> Dezelfde criteria als in de eerste uren	3 (8%)
<1,5 mmol/L na interventie	1		
3x 1,8 tot 2,2 mmol/L	1		
Persisterend <2,6 mmol/L	1		

Symptomatische hypoglycemie

In 22/36 (61%) van de lokale protocollen van Nederlandse ziekenhuizen worden interventies bij symptomatische hypoglycemie beschreven. In 16 protocollen worden alleen symptomen genoemd als criterium voor symptomatische hypoglycemie. In de andere protocollen wordt daar een glucoseconcentratie aan toegevoegd (4x <2,6 mmol/L; 1x <2,2 mmol/L en 1x <1,0 mmol/L). Alle 22 protocollen geven aan dat iv glucosetoediening geïndiceerd is bij symptomatische hypoglycemie; 19/22 protocollen adviseren een glucosebolus gevolgd door een onderhoudsinfuus; één adviseert alleen een glucosebolus en twee adviseren alleen een onderhoudsinfuus.

Doseringen glucosebolus en onderhoudsinfuus

De aanbevolen dosering voor het onderhoudsinfuus bij asymptomatische hypoglycemie varieert tussen de lokale protocollen (tabel 1.23). In 13 protocollen wordt geen dosering voor een onderhoudsinfuus beschreven.

Tabel 1.23 Aanbevolen dosering onderhoudsinfuus in de lokale protocollen

	Aantal protocollen (%)
4 mg/kg/min	2 (6%)
5 mg/kg/min	4 (11%)
6 mg/kg/min	3 (8%)
7 mg/kg/min	1 (3%)
4 tot 8 mg/kg/min	2 (6%)
5 tot 8 mg/kg/min	4 (11%)
AT 4 / pre 6 mg/kg/min	4 (11%)
40 tot 48 ml/kg/dag (2,8 tot 3,3 mg/kg/min)	2 (6%)
60 tot 85 ml/kg/dag (4,2 tot 5,6 mg/kg/min)	1 (3%)

NB: in sommige protocollen betreft het de totale intake (enteraal plus iv)

20 protocollen vermelden met welke stappen de iv koolhydraatintake opgehoogd moet worden als al iv glucose wordt toegediend (tabel 1.24).

Tabel 1.24 *Ophogen van de iv koolhydraatintake in de lokale protocollen*

	Aantal protocollen (%)
(min.) 1 tot 2 mg/kg/min	2 (6%)
(min.) 2 mg/kg/min of met 20% als KHI >10 mg/kg/min	6 (17%)
(min.) 2 mg/kg/min	6 (17%)
stap van 50%	3 (8%)
20 ml/kg/dag =1,4 mg/kg/min	1 (3%)
stappen van 2 ml/kg/uur =3,3 mg/kg/min	1 (3%)
als KHI <8 mg/kg/min: 2 mg/kg/min; en als KHI >8 mg/kg/min: 4 mg/kg/min	1 (3%)

In 25 protocollen wordt een dosering beschreven voor een glucosebolus. In het merendeel is dit een dosering van 200 mg/kg (18 protocollen); vijf protocollen adviseren 250 mg/kg. In twee protocollen wordt een dosering van 400 mg/kg genoemd bij convulsies en in één protocol tevens een dosering van 500 tot 1000 mg/kg bij zeer ernstige symptomatische hypoglycemie (convulsies en respiratoire bedreiging).

20 protocollen vermelden een dosering voor de iv koolhydraatintake na een glucosebolus en/of met welke stappen de iv koolhydraatintake opgehoogd moet worden als al iv glucose wordt toegediend (tabel 1.24).

Tabel 1.23 *Dosering onderhoudsinfuus na glucosebolus in de lokale protocollen*

	Aantal protocollen (%)
2 mg/kg/min	2 (6%)
3,3 mg/kg/min (2 ml/kg/uur)	1 (3%)
4 mg/kg/min	1 (3%)
5 mg/kg/min	3 (8%)
6 mg/kg/min	5 (14%)
6,7 mg/kg/min (4 ml/kg/uur)	2 (6%)
4 tot 8 mg/kg/min	1 (3%)
5 tot 8 mg/kg/min	3 (8%)
6 tot 8 mg/kg/min	1 (3%)
4,2 tot 6 mg/kg/min (60 tot 85 ml/kg/dag)	1 (3%)
Als al intraveneus glucose wordt toegediend ophogen met	
2 mg/kg/min	4 (11%)
2 mg/kg/min of 20% als KHI >10 mg/kg/min	3 (8%)
2 ml/kg/uur (3,3 mg/kg/min)	1 (3%)
met stappen van 50%	2 (6%)

Controle van de glucoseconcentratie na een interventie

Na een voedingsinterventie of start onderhoudsinfuus beschrijven de meeste lokale protocollen een extra glucosecontrole na één uur (tabel 1.26). Na een glucosebolus wordt vaker gekozen voor een kortere interval van 30 minuten.

Tabel 1.26 *Extra glucosecontroles na een interventie in de lokale protocollen*

	Aantal protocollen (%)		
	Voedingsinterventie	Onderhoudsinfuus	Na glucosebolus
30 min	1 (3%)	1 (3%)	7 (19%)
1 uur	27 (82%)	21 (58%)	8 (22%)
1 tot 1,5 uur	1 (3%)		

Afbouwen iv glucose

In 13/36 (36%) protocollen wordt beschreven wanneer en hoe de iv glucosetoediening afgebouwd kan worden (tabel 1.27).

Tabel 1.27 Advies voor afbouwen van de intraveneuze glucosetoediening in de lokale protocollen

Wanneer afbouwen?	Aantal protocollen (%)
na (minimaal) 24 uur	5 (14%)
per 12 tot 24 uur	1 (3%)
glucose 2x (bij herhaling) $\geq 2,6$ (of "goed")	4 (11%)
glucose 2x $\geq 3,0$	1 (3%)
glucose $\geq 3,5$	2 (6%)
Snelheid van afbouwen	
0,5 mg/kg/min	1 (3%)
1 mg/kg/min a zes uur	1 (3%)
2 mg/kg/min	1 (3%)
2,5 mg/kg/min	2 (6%)
10 tot 20% per drie tot zes uur	1 (3%)
10% per 12 tot 24 uur	1 (3%)
"gezond verstand"	1 (3%)
"langzaam afbouwen"	2 (6%)
niet vermeld	3 (8%)

Conclusies

In de internationale richtlijnen en lokale protocollen van Nederlandse ziekenhuizen is er consensus dat symptomatische hypoglycemie direct behandeld dient te worden door middel van iv glucosetoediening. In de meeste internationale richtlijnen en lokale protocollen van Nederlandse ziekenhuizen wordt hierbij een glucosebolus aanbevolen, gevolgd door een onderhoudsinfuus met hoge dosering glucose.

Voor de verschillende interventies in de behandeling van asymptomatische neonatale hypoglycemie is weinig bewijs te vinden in de literatuur. Dit blijkt ook uit de internationale richtlijnen over neonatale hypoglycemie, waarin vooral expert- of consensus-based aanbevelingen gedaan worden.

De aanbevelingen over de verschillende interventies, in zowel de internationale richtlijnen als de nationale protocollen, verschillen.

Verhogen van de koolhydraatintake wordt beschouwd als de hoeksteen in de behandeling van neonatale hypoglycemie. Dit kan bereikt worden door voedingsinterventies, toediening van dextrose-gel of iv toediening van glucose. Zie bijlage 1.3 voor formules voor het berekenen van de koolhydraatintake.

Zeer laag	Voedingsinterventies, zoals frequenter aanleggen bij borstvoeding en bijvoeden met afgekolfde moedermelk of kunstvoeding, worden in de dagelijkse klinische praktijk vaak toegepast als eerste interventie bij milde tot matige asymptomatische neonatale hypoglycemie. Dit is in overeenstemming met de internationale richtlijnen, maar onderbouwing in de literatuur is schaars.
------------------	---

Zeer laag	Bij ernstige asymptomatische hypoglycemie, onvoldoende effect van voedingsinterventies of recidiverende hypoglycemie wordt continue iv glucosetoediening geadviseerd in de internationale richtlijnen en lokale protocollen. Ook hiervoor is de onderbouwing in de literatuur schaars en is er geen consensus over de definitie van de indicatie.
------------------	---

Laag	Buccale toediening van 40% dextrose-gel staat sinds enkele jaren in de belangstelling bij zowel de preventie als behandeling van asymptomatische neonatale hypoglycemie. Een Cochrane review uit 2016 concludeerde dat toediening van dextrose-gel overwogen kan worden als eerste stap in de behandeling bij neonatale hypoglycemie (Weston, 2016). Er werden echter slechts twee studies in dit review geïncludeerd en niet alle klinisch relevante uitkomsten zijn onderzocht in deze studies. Na de Cochrane review zijn nog geen nieuwe RCTs gepubliceerd.
-------------	---

Van bewijs naar aanbeveling

Er is een hoge mate van consensus in de internationale richtlijnen en lokale protocollen uit Nederlandse ziekenhuizen ten aanzien van de behandeling bij symptomatische neonatale hypoglycemie. De diagnose symptomatische hypoglycemie is gebaseerd op de trias van Whipple:

1. een lage glucoseconcentratie;
2. symptomen die passen bij hypoglycemie;
3. verdwijnen van symptomen nadat de hypoglycemie is behandeld (Hay, 2003).

Bij symptomatische hypoglycemie wordt de kans op lange termijneffecten hoog ingeschat. De glucoseconcentratie dient daarom snel gecorrigeerd te worden. Verhoging van de glucoseconcentratie wordt het snelst bereikt met toediening van een bolus glucose 10% (Lilien, 1977 en 1980). Na een glucosebolus dient direct een onderhoudsinfuus met hoge koolhydraatintake te worden gegeven om rebound hypoglycemie te voorkomen.

In de literatuur is geen omschrijving van een praktische handleiding ten aanzien van de behandeling van asymptomatische neonatale hypoglycemie, behoudens de internationale richtlijnen die gepubliceerd zijn. Veel literatuur omvat het beschrijven van een definitie, streefwaarde of interventiegrens (zie uitgangsvraag 1.1). De heterogeniteit in de beschrijving van de interventies, in zowel de internationale richtlijnen als de ingezonden lokale protocollen, maakte het onmogelijk om de resultaten te poolen. In de dagelijkse praktijk bestaat echter wel behoefte aan eenduidigheid in de adviezen in de behandeling van asymptomatische hypoglycemie. Daarom heeft de werkgroep er voor gekozen om de behandeling van neonatale hypoglycemie pragmatisch te evalueren en op basis van consensus te komen tot aanbevelingen en een stroomschema dat handzaam is in de praktijk.

Het doel van de behandeling van asymptomatische neonatale hypoglycemie is het voorkomen van neurologische schade door tijdig normaliseren van de glucoseconcentratie in het bloed. Glucose is hierbij het ontbrekende substraat. De hoeksteen in de behandeling van neonatale hypoglycemie is dan ook het verhogen van de koolhydraatintake. De keuze voor de interventie wordt bepaald door:

- het tijdstip na geboorte: één tot twee uur na geboorte mag rekening gehouden worden met de fysiologische dip in de glucoseconcentratie, waarbij spontaan herstel mogelijk is (zie uitgangsvraag 1.1);
- de ernst van de hypoglycemie: bij een zeer lage glucoseconcentratie is snel spontaan herstel tot veilige waarden niet te verwachten;
- het beloop van de glucoseconcentratie en het effect van voorgaande interventies;
- klinische karakteristieken en omstandigheden van het kind, zoals zwangerschapsduur, geboortegewicht, aantal en aard van de risicofactoren, en bijkomende morbiditeit;
- voedingstolerantie en drinkgedrag.

Algemeen uitgangspunt is dat de interventies niet onnodig mogen leiden tot het scheiden van de moeder en het kind of onderbreking van de borstvoeding. De behandeling bij asymptomatische neonatale hypoglycemie vraagt dan ook om een geïndividualiseerde aanpak bestaande uit een

stapsgewijze behandelingsstrategie met voedingsinterventies, eventueel (indien beschikbaar) buccale dextrose-gel en iv glucosetoediening. Toediening van glucose via de enterale route heeft de voorkeur boven parenterale toediening.

Veel toegepaste voedingsinterventies zijn frequenter aanleggen bij borstvoeding of bijvoeden (met afgekolfde moedermelk of kunstvoeding), zo nodig per sonde als het kind onvoldoende zelf drinkt. Nadelen van bijvoeding met kunstvoeding zijn: onder andere een mogelijk nadelige invloed op het op gang komen van de borstvoeding, remming van de gluconeogenese, glycogenolyse en ketogenese, verhoogd risico op infecties en allergie, en veranderingen in het neonatale microbiom (Johnson, 2012). Daarnaast zijn er geen evidence-based richtlijnen voor de hoeveelheid voeding die nodig is om de glucoseconcentratie te normaliseren (Harris, 2014). Uit de studie van Harris is gebleken dat bijvoeden met kunstvoeding met een mediaan volume van 4,5 ml/kg wel een statistisch significante stijging gaf van de glucoseconcentratie, in tegenstelling tot bijvoeden met afgekolfde moedermelk (mediaan volume 0,5 ml/kg) (Harris, 2017). De stijging van de glucoseconcentratie was echter niet groot: ongeveer 4 mg/dL, overeenkomend met 0,22 mmol/L.

Buccale dextrose-gel is een veelbelovende interventie in de behandeling van neonatale hypoglycemie (Weston, 2016), maar nog niet in een vorm goedgekeurd voor pasgeborenen beschikbaar in Nederland. Indien dextrose-gel in Nederland beschikbaar is (verwachting: 2019 of 2020), kan toepassing hiervan als stap in de behandeling van neonatale hypoglycemie worden overwogen. Als alternatief kan in de tussentijd Glucogel (40%) gebruikt worden, hoewel dit product voor deze indicatie niet geregistreerd is. Zie bijlage 1.4 voor aandachtspunten en toepassing van buccale dextrose-gel.

Bij voedingsintolerantie, recidiverende hypoglycemie, onvoldoende effect van eerdere (voedings)interventies of een zeer lage plasma glucoseconcentratie waarbij snel herstel tot veilige waarden niet te verwachten is, is iv glucosetoediening aangewezen. Bij asymptomatische hypoglycemie waarbij iv glucosetoediening noodzakelijk is, kan in het algemeen worden gestart met een continu infuus. Bij een (hoge) dosering van 8 mg/kg/min zal de glucoseconcentratie na gemiddeld 10 minuten boven de grens van 2,6 mmol/L zijn (Lilien, 1977 en 1980). De tijdwinst in het bereiken van een vergelijkbare plasma glucoseconcentratie na toediening van een glucosebolus gevolgd door een continu infuus (8 mg/kg/min) versus starten van een continu infuus (8 mg/kg/min) zonder voorafgaande bolus, is gemiddeld ongeveer 20 minuten.

Bij ernstige hypoglycemie zonder klinische symptomen kan een glucosebolus worden toegediend, maar is minder duidelijk hoe belangrijk de relatief korte tijdwinst is in het voorkomen van hersenschade. Aangezien er ook weinig bezwaar is tegen een glucosebolus -mits gevolgd door een hoog-gedoseerd continu infuus- kan overwogen worden om toch een glucosebolus toe te dienen bij ernstige hypoglycemie, ook als deze asymptomatisch is.

Een mogelijk risico bij frequente bolustoediening en/of hoge exogene glucosetoevoer is het ontstaan van iatrogeen hyperinsulinisme (Cowett, 1979). Behandeling van symptomatische of ernstige hypoglycemie heeft echter prioriteit boven het mogelijke risico op iatrogeen stimuleren van de insuline afgifte.

Borstvoeding mag altijd naast iv glucosetoediening worden gecontinueerd, aangezien het volume van colostrum in de eerste dagen klein is en de kans op overvulling gering (Aziz, 2004)

Om overvulling en hyponatriëmie te voorkomen wordt aangeraden om de orale plus iv vochttoediening niet (langdurig) hoger te laten zijn dan 100 tot 120 ml/kg/dag op de eerste levensdag (Aziz, 2004). Zo nodig moet een meer geconcentreerde glucose-oplossing worden toegediend, waarbij toediening via een centraal veneuze lijn de voorkeur heeft. Kortdurende overschrijding van de totale

hoeveelheid toegediend vocht kan toegestaan worden, met name om de tijd te overbruggen tot de beschikbaarheid van een centraal veneuze lijn. Overweeg dan controle van de concentratie aan natrium in het bloed.

Het effect van geen enkele interventie is onomstotelijk bewezen. Het blijft dan ook belangrijk om de glucoseconcentratie kort na elke interventie te controleren en het beleid hierop aan te passen.

Zie ook bijlage 1.6.4.

Aanbevelingen (zie ook stroomschema, bijlage 1.2)

In de aanbevelingen wordt onderscheid gemaakt op grond van het tijdstip na geboorte en al dan niet aanwezig zijn van symptomen passend bij hypoglycemie.

Bij **symptomatische hypoglycemie** adviseert de werkgroep om een glucosebolus iv toe te dienen van 200 mg/kg (=2 ml/kg glucose 10%) en daarop volgend een hoog gedoseerd continu infuus te geven om rebound hypoglycemie te voorkomen (minimaal 8 mg/kg/min (ca. 115 ml/kg/dag van een glucose 10% oplossing)).

Bij **asymptomatische hypoglycemie** is het verhogen van de koolhydraatintake de hoeksteen in de behandeling. De werkgroep adviseert een stapsgewijze aanpak waarbij voedingsinterventies de voorkeur hebben boven iv glucosetoediening.

De werkgroep adviseert om de keuze voor de interventie bij **asymptomatische hypoglycemie** te individualiseren op grond van:

- het tijdstip na geboorte;
- de ernst van de hypoglycemie;
- het beloop van de glucoseconcentratie en het effect van voorgaande interventies;
- klinische karakteristieken en omstandigheden van het kind (onder andere zwangerschapsduur, geboortegewicht, aantal en aard van de risicofactoren, bijkomende morbiditeit);
- voedingstolerantie en drinkgedrag.

Algemeen uitgangspunt is dat de interventies niet onnodig mogen leiden tot het scheiden van de moeder en het kind of onderbreking van de borstvoeding.

De werkgroep adviseert de volgende voedingsinterventies te overwegen als behandeling bij **asymptomatische hypoglycemie**:

4. frequenter aanleggen bij borstvoeding en bijvoeden met afgekolfde moedermelk;
5. indien beschikbaar kan buccale dextrose-gel (200 mg/kg 40% dextrose-gel) worden overwogen;
6. bijvoeden met kunstvoeding (minimaal 5 ml/kg/keer), eventueel per sonde als het kind onvoldoende zelf drinkt, maar de voeding wel tolereert.

De werkgroep adviseert bij **asymptomatische hypoglycemie** een behandeling met iv glucosetoediening te overwegen bij:

4. voedingsintolerantie;
5. onvoldoende stijging van de glucoseconcentratie na voedingsinterventie;
6. recidiverende hypoglycemie ondanks voedingsinterventies.

Bij iv glucosetoediening als **behandeling voor asymptomatische neonatale hypoglycemie** kan worden gestart met:

- 4 mg/kg/min bij à terme pasgeborenen (ca. 60 ml/kg/dag glucose 10%) iv;
- 6 mg/kg/min bij prematuren (ca. 90 ml/kg/dag glucose 10%) iv.

Bij persisterende of recidiverende hypoglycemie wordt de iv koolhydraatintake verder verhoogd met ten minste 1 tot 2 mg/kg/min (ca. 15 tot 30 ml/kg/dag glucose 10%). Bij een koolhydraatbehoefte hoger dan 10 mg/kg/min worden grotere stappen aanbevolen (ten minste 2 mg/kg/min). Houd hierbij rekening met de totale hoeveelheid vocht/kg/dag. Overweeg nadere diagnostiek naar onderliggende endocriene of metabole stoornissen.

Zie bijlage 1.3 voor formules voor het berekenen van de koolhydraatintake.

De werkgroep adviseert bij **asymptomatische hypoglycemie met zeer lage glucoseconcentratie** direct te starten met iv glucosetoediening in hoge dosering (minimaal 8 mg/kg/min (ca. 115 ml/kg/dag glucose 10%)).

Als snel herstel tot veilige waarden onwaarschijnlijk wordt geacht, kan een glucosebolus (200 mg/kg (2 ml/kg glucose 10%)) worden overwogen. Een glucosebolus dient altijd direct gevolgd te worden door een hoog gedoseerd continu infuus om rebound hypoglycemie te voorkomen.

De werkgroep adviseert om het effect van elke interventie in de behandeling van neonatale hypoglycemie te evalueren door een extra controle van de glucoseconcentratie na 30 tot 60 minuten.

De werkgroep adviseert om de iv glucosetoediening stapsgewijs af te bouwen indien glucosewaarden stabiel zijn.

Bijlagen uitgangsvraag 1.6

Bijlage 1.6.1 Zoekverantwoording uitgangsvraag behandeling neonatale hypoglycemie

Op welke wijze dient behandeling van neonatale hypoglycemie plaats te vinden?	
Database(s): Pubmed	Datum: 15-4-2017
Periode: 1-1-2012 tot heden	Talen: Engels, Nederlands, Duits

Database	Zoektermen	Totaal
Pubmed	((breastf*[tiab] OR formula[tiab] OR milk[tiab] OR dextros*[tiab]) AND hypoglyc*[tiab] AND (infant OR newborn OR neonat*[tiab]))	352

Bijlage 1.6.2 Evidence-tabellen naar interventies voor hypoglycemie

Frequenter aanleggen bij borstvoeding

First author, year	Design	Definition of hypoglycaemia	Population	Intervention	Control	Outcome	Level of evidence
Hawdon 1992	Cross-sectional	Not given	156 healthy singleton infants, born at term (39 wks and 3380 grams)	NA	NA	Feed interval in minutes was significantly correlated with blood glucose concentration ($\beta=-0.32$, $SE=0.001$, $p<0.05$)	4
Voeten, 2008	Retrospective cohort	1.8-2.5 mmol/L met symptomen 1.3-1.7 mmol/L without symptoms	232 children, average birthweight: 3481 and 3465 grams	Higher frequency breastfeeding	Supplemental feeding	Hypoglycemia 63% in intervention, 55% in control	2b

Bijvoeding

First author, year	Design	Definition of hypoglycaemia	Population	Intervention	Control	Outcome	Level of evidence
Harris 2017	Post-hoc analysis of RCT	<2.6 mmol/L	227 infants with hypoglycaemia	Supplemental formula feeding (median 4.5ml/kg)	Supplemental human milk (median 0.5ml/kg)	+0.22 mmol/L glucose concentration	2b

Dextrose-gel

First author, year	Design	Definition of hypoglycaemia	Population	Intervention	Control	Outcome	Level of evidence
Weston, 2016	Cochrane review		2 (Harris 2013 and Throughton 2000), total infants: 317	Dextrose gel	Placebo	<p><u>Differences in:</u></p> <p>Higher exclusive breastfeeding rates at discharge in dextrose group (RR 1.10, 95%CI 1.01; 1.18)</p> <p>Less separation between mother and infant in dextrose group (RR 0.53, 95%CI 0.61; 1.11)</p> <p><u>No differences in:</u></p>	1a

						<p>Increase in blood glucose 30-90 minutes after treatment (MD 0.4 mmol/L 95%CI -0.1; 0.94)</p> <p>Intravenous treatment for hypoglycaemia (RR 0.81, 95%CI 0.29; 2.25)</p> <p>Adverse effects</p> <p>Developmental disability at 2 years of age (RR 1.11, 95%CI 0.75; 1.63)</p> <p>Visual impairment at 2 years or older (RR 1.17, 95%CI 0.72; 1.89)</p> <p>Cerebral palsy (RR 5.16, 95%CI 0.25; 106.12)</p> <p>Developmental delay (RR 1.07, 95%CI 0.71; 1.61)</p> <p>Bayley-III scale</p> <p><u>No data on:</u></p> <p>Receiving medication for hypoglycaemia</p> <p>Number of episodes of hypoglycaemia</p> <p>Improved blood glucose greater than 2.6 mmol/L</p> <p>Rebound hypoglycaemia</p> <p>Duration of hypoglycaemia</p> <p>Neonatal seizures</p> <p>Abnormal MRI of brain in neonatal period</p> <p>Duration of hospital stay</p> <p>Any breastfeeding after discharge</p> <p>Exclusive breastfeeding at 6 months</p> <p>Hearing impairment</p> <p>Behavioural problems</p> <p>Abnormal MRI at 2 years of age.</p>	
Harris 2013	RCT	<2.6 mmol/L	514 infants >35 weeks at risk, 242 randomised	118 infants received 40% dextrose gel 0.5ml/kg	119 infants received placebo	Dextrose-gel reduced treatment failure 14% versus 29%, p=0.04	1b
Harris 2016	Follow-up of RCT	<2.6 mmol/L	78% follow-up of initial cohort.	90/118 infants	94/119 infants	No difference in major neurosensory disability (2-year follow) RR 1.11, 95% 0.75;1.63).	1b
Troughton, 2000	RCT	<2.5 mmol/L	75 infants >36 weeks of gestation admitted to NICU	1ml/kg of dextrose 40% + feed(n=39)	Feed alone (n=36)	Additional increase of +0.4 mmol/L in bloodglucose in dextrose-gel group. No differences in:	1b

			because of hypoglycaemia			Requirement for IV dextrose (33% vs 26%, p =0.7)	
Rawat, 2016	Retrospective study (post-implementation study)	<45 mg/dL (<2.5 mmol/L)	Asymptomatic infants >35 weeks and <48 hours old	Maximum of 3 doses of dextrose 200 mg/kg of 40% (n=250)	Feeds only (n=248)	Dextrose-gel increased blood glucose level Dextrose-gel decreased need for IV dextrose (ARR 15.54%, 95%CI 7.32; 23.76) NNT 7 (95%CI 4.2; 13.7) Need for admission to NICU decreased (20.6% to 14.8%, p<0.01). Exclusive breastfeeding improved (19% vs 28%, p =0.03)	2b
Ter, 2017	Retrospective study (post-implementation study)	<2.6 mmol/L	200 infants with neonatal hypoglycaemia	Dextrose with feeding (n=100)	Feeding alone (n=100)	Lower incidence of admission to NICU (29% vs 14%, p =0.01). No difference in establishing normoglycemia (71/100 (71%) versus 75/100 (75%), p =0.52), More often recurrent hypoglycemia in dextrose-gel group: 22/71 (31%) versus 37/75 (49%), p =0.02).	2b
Bennett, 2016	Retrospective study (post-implementation study)	<35 mg/dL (<1.9 mmol/L)	1959 infants with hypoglycemia	Dextrose-gel 40% (n=1089)	Feeding alone (n=870)	73% decrease in NICU admission rate	2b

Iv glucose toediening

First author, year	Design	Definition of hypoglycaemia	Population	Intervention	Control	Outcome	Level of evidence
Lilien, 1977	Retrospective study	Two plasma glucoses <25 mg/dL (<1.4 mmol/L) in children <2000 gram, and <35 mg/dL (<1.9 mmol/L) in children <2500 gram.	22 hypoglycemic infants <24 hours	Infants with 8 mg/kg/min glucose 10%.	None	Plasma glucose levels were raised above hypoglycemic levels within 50 minutes	4
Lilien, 1980	Retrospective study	Two plasma glucoses <25 mg/dL (<1.4 mmol/L) in children <2000 gram, and <35 mg/dL (<1.9 mmol/L) in children <2500 gram.	23 hypoglycemic infants <24 hours, mean 1600±500 grams, and 32±2.7 weeks of gestation	200 mg/kg glucose (2ml of 10% glucose/kg) in 1 minute with subsequent glucose infusion of 8 mg/kg/min (n=23)	Infants only with 8 mg/kg/min glucose (from Lilien 1977 report, n=22)	After bolus, the infants receiving a bolus had significantly higher glucose values over the first 20 minutes when compared to infants without a bolus.	4

Bijlage 1.6.3 Kwaliteit van bewijs

Individuele studies uit search

- Weston, 2016 Level: 1a (Cochrane review)
- Boundy, 2016 Level: 1a (Systematic review and meta-analysis)
- Newnam, 2017 Level: 2a (Systematic review ook van observationele Studies, geen kwaliteit beschreven van studies)
- Troughton, 2000 Level: 1b (RCT, alleen abstract)
- Harris, 2016 Level: 1b (RCT met follow-up)
- Flaherman, 2013. Level: 1b (RCT)
- Harris, 2013 Level: 1b (RCT)
- Rawat, 2016 Level: 2b (retrospectief cohort)
- Harris 2017 Level: 2b (post-hoc analyse van RCT)
- Harris, 2014 Level: 2b (prospectief cohort <80% respons).
- Voeten, 2008 Level: 2b (retrospectief cohort)
- Ter, 2017 Level: 2b (retrospectief cohort met convenience inclusie)
- Bennett, 2016 Level: 2b (clinical decision rule validatie, retrospectief)
- Hawdon, 1992 Level: 4 (case series)
- Harding 2017 Level: 5 (niet-systematische review met expert opinion)
- Rozance 2016 Level: 5 (niet-systematische review met expert opinion)
- Lilien, 1980. Level: 4 (case series)
- Lilien, 1977 Level: 4 (case series)

Individuele studies naar gerefereerd:

- Aynsley-Green, 1996 Level: 5 (niet-systematische review met expert opinion)
- Burns, 2008 Level: 4 (case series)
- Cornblath, 1997 Level: 5 (niet-systematische review met expert opinion)
- Vannucci, 2000 Level: 5 (niet-systematische review met expert opinion)
- Volpe, 2008 Level: 5 (niet-systematische review met expert opinion)
- Williams, 1997 Level: 5 (niet-systematische review met expert opinion)
- Hay, 2003 Level: 5 (niet-systematische review met expert opinion)
- Johnson, 2012 Level: 5 (niet-systematische review met expert opinion)
- Cowett, 1979 Level 2c: (niet gerandomiseerd interventie onderzoek)
- De Carvalho, 1982 Level: 2b (prospectief cohort met onduidelijke inclusie)
- De Carvalho 1983 Level: 2b (prospectief niet-gerandomiseerd cohort met onduidelijke inclusie)

GRADE van het bewijs dextrose-gel als interventie

1. Er werden twee RCT gevonden en een Cochrane review.
2. Een gerandomiseerde studie laat een positief effect zien op de glucoseconcentratie na dextrose-gel. Er werd geen verschil gevonden in de lange termijn uitkomsten tussen de groep behandeld met dextrose-gel en placebo groep. In de andere studie werd geen verschil in glucose na behandeling met dextrose-gel gevonden (alleen abstract).
3. De populatie bestond uit dezelfde kinderen als de richtlijn.
4. Voldoende groot (Harris 2013), voor de andere studie onzeker (Troughton, alleen abstract).
5. Mogelijk, gezien Troughton niet gepubliceerd, alleen abstract.

Kwaliteit: Laag

GRADE van het bewijs frequenter aanleggen bij borstvoeding

1. Er werden geen gerandomiseerde studies gevonden.
2. Een korter voedingsinterval lijkt in beide studies een gunstige invloed te hebben op de glucose concentratie.
3. De populatie bestond uit dezelfde kinderen als de richtlijn.
4. Voldoende groot.
5. Niet te bepalen.

Kwaliteit: Zeer laag

GRADE van het bewijs bijvoeding

1. Er werden geen gerandomiseerde studies gevonden. Er werd één post-hoc analyse gevonden.
2. Niet van toepassing.
3. De populatie bestond uit dezelfde kinderen als de richtlijn. Er was een verschil in de hoeveelheid voeding die de kinderen in de kunstvoedings-groep kregen en de borstvoedingsgroep.
4. Voldoende groot.
5. Niet te bepalen.

Kwaliteit: Zeer laag

GRADE van het bewijs iv glucose

1. Er werden geen gerandomiseerde studies gevonden.
2. Beide studies laten zien dat iv glucose de bloedsuiker laat stijgen.
3. De populatie bestond grotendeels niet uit dezelfde kinderen als de richtlijn.
4. Voldoende groot om het effect op de glucose concentratie (korte termijn uitkomst) te beoordelen. Onvoldoende groot voor lange termijn uitkomsten.
5. Niet te bepalen.

Kwaliteit: Zeer laag

Bijlage 1.6.4 GRADE-tabel: Van bewijs naar aanbeveling

	Beslissing	Toelichting
1. Kwaliteit van het bewijs Is de algehele kwaliteit van bewijs hoog?	<input type="checkbox"/> Nee	Voor alle interventies is er weinig bewijs.
2. Balans tussen gewenste en ongewenste effecten <i>In geval van een positieve aanbeveling:</i> Overtreffen de gunstige effecten de ongunstige effecten aanzienlijk en is de werkgroep hier zeker van?	<input type="checkbox"/> Ja	In de dagelijkse praktijk wordt een ernstige of langdurige hypoglycemie altijd behandeld met iv glucose en de matige hypoglycemie in eerste instantie met een voedingsinterventie, om te voorkomen dat een ernstige hypoglycemie ontstaat waarvoor iv glucose nodig is.
3. Patiëntenperspectief <i>In het geval van een positieve aanbeveling:</i> Hanteren vrijwel alle patiënten hetzelfde perspectief op de wenselijkheid van de conceptaanbeveling?	<input type="checkbox"/> Ja	In de dagelijkse praktijk zijn alle ouders akkoord met stapsgewijs behandelen van hypoglycemie.
4. Professioneel perspectief <i>In het geval van een positieve aanbeveling:</i> Hanteren vrijwel alle zorgverleners hetzelfde perspectief op de wenselijkheid van de conceptaanbeveling?	<input type="checkbox"/> Ja	Ja, er is behoefte aan consensus op welke wijze en bij welke grenzen hypoglycemie behandeld dient te worden.
5. Middelenbeslag <i>In het geval van een positieve aanbeveling:</i> Zijn de netto-gunstige effecten de (extra) middelen waard?	<input type="checkbox"/> Ja, waarschijnlijk	Kosten van alle interventies zijn laag.
6. Organisatie van zorg <i>In geval van een positieve aanbeveling:</i> Zijn voldoende condities van zorg-organisatorische of maatschappelijke aard aanwezig om de interventie toe te passen?	<input type="checkbox"/> Ja	Ja, hypoglycemie wordt al behandeld in de huidige praktijk met de voorgestelde interventies.
7. Maatschappelijk perspectief <i>In geval van een positieve aanbeveling:</i> Zijn voldoende condities van zorg-organisatorische of maatschappelijke aard aanwezig om de interventie toe te passen?	<input type="checkbox"/> Ja	Zie punt 6.

Indien meerdere factoren positief worden geëvalueerd ('ja') neemt de waarschijnlijkheid van een sterke aanbeveling toe.

Bijlage 1.1 AGREE II Beoordelingen internationale richtlijnen

Beoordeling van de internationale richtlijnen met behulp van het AGREE II instrument. Weergegeven zijn de eindoordelen van de verschillende richtlijnen.

Title: AAP Guideline

Overall quality of this guideline: 5/7

Guideline recommended for use? Yes, with modifications.

Title: Canadian Guideline

Overall quality of this guideline: 5/7

Guideline recommended for use? Yes, with modifications.

Title: NICE Guideline

Overall quality of this guideline: 4/7

Guideline recommended for use? Yes, with modifications.

Title: PES Guideline

Overall quality of this guideline: 4/7

Guideline recommended for use? Yes, with modifications.

Title: Queensland Guideline

Overall quality of this guideline: 5/7

Guideline recommended for use? Yes, with modifications.

Bijlage 1.2 Stroomschema Behandeling van neonatale hypoglycemie

Toelichting bij het stroomschema Behandeling van neonatale hypoglycemie

Algemeen

- De doelgroep betreft verder gezonde pasgeborenen met een verhoogd risico op neonatale hypoglycemie: laat prematuren (≥ 35 weken), à terme small- of large-for-gestational-age pasgeborenen of kinderen van moeders met diabetes.
- De werkgroep benadrukt dat risicofactoren en de klinische situatie van het kind altijd meegewogen moeten worden bij het bepalen van het beleid voor het individuele kind, waarbij gemotiveerd afgeweken kan worden van deze aanbevelingen.
- In het stroomschema is gekozen voor een stapsgewijze aanpak in overeenkomst met de internationale richtlijnen en de huidige Nederlandse praktijk.
- Omdat de ernst van de hypoglycemie van invloed is op de keuze van de interventiestap, is hiervoor door de werkgroep een indeling gemaakt als handvat bij het flowdiagram. Deze indeling is op consensus gebaseerd, aangezien er geen eenduidige definities zijn in de literatuur.
- Zie ook bijlage 1.3 Formules voor het berekenen van de koolhydraatintake.

Stap 1: Voedingsinterventie

Bij matige asymptomatische hypoglycemie (glucoseconcentratie niet meer dan 0,5 mmol/L onder de interventiegrens) is een voedingsinterventie de eerste stap in de behandeling van neonatale hypoglycemie, mits de enterale voeding goed verdragen wordt:

1. Frequenter aanleggen bij borstvoeding en bijvoeden met (antenataal) afgekolfd moedermelk.
2. Indien beschikbaar kan buccale dextrose-gel (200 mg/kg dextrose 40% gel (=0,5 ml/kg)) worden overwogen.
3. Bijvoeden met voldoende kunstvoeding (koolhydraatintake met 1 tot 2 mg/kg/min ophogen), eventueel per sonde als het kind onvoldoende zelf drinkt maar de voeding wel tolereert.

→ Controleer de glucoseconcentratie één uur na de interventie in stap 1.

→ Bij recidiverende hypoglycemie of onvoldoende stijging na een interventie: ga naar stap 2.

Stap 2: Continu glucose iv

Iv glucosetoediening is de tweede stap in de behandeling van asymptomatische neonatale hypoglycemie en kan worden overwogen:

- als de enterale koolhydraatintake niet verder opgehoogd kan worden;
- bij recidiverende hypoglycemie of onvoldoende stijging na een voedingsinterventie;
- bij een ernstige hypoglycemie (glucoseconcentratie 0,5 tot 1,0 mmol/L onder de interventiegrens).

Initiële dosering bij iv glucosetoediening bij asymptomatische hypoglycemie:

- 4 mg/kg/min bij à terme pasgeborenen (ca. 60 ml/kg/dag glucose 10%) iv;
- 6 mg/kg/min bij prematuren (ca. 90 ml/kg/dag glucose 10%) iv.

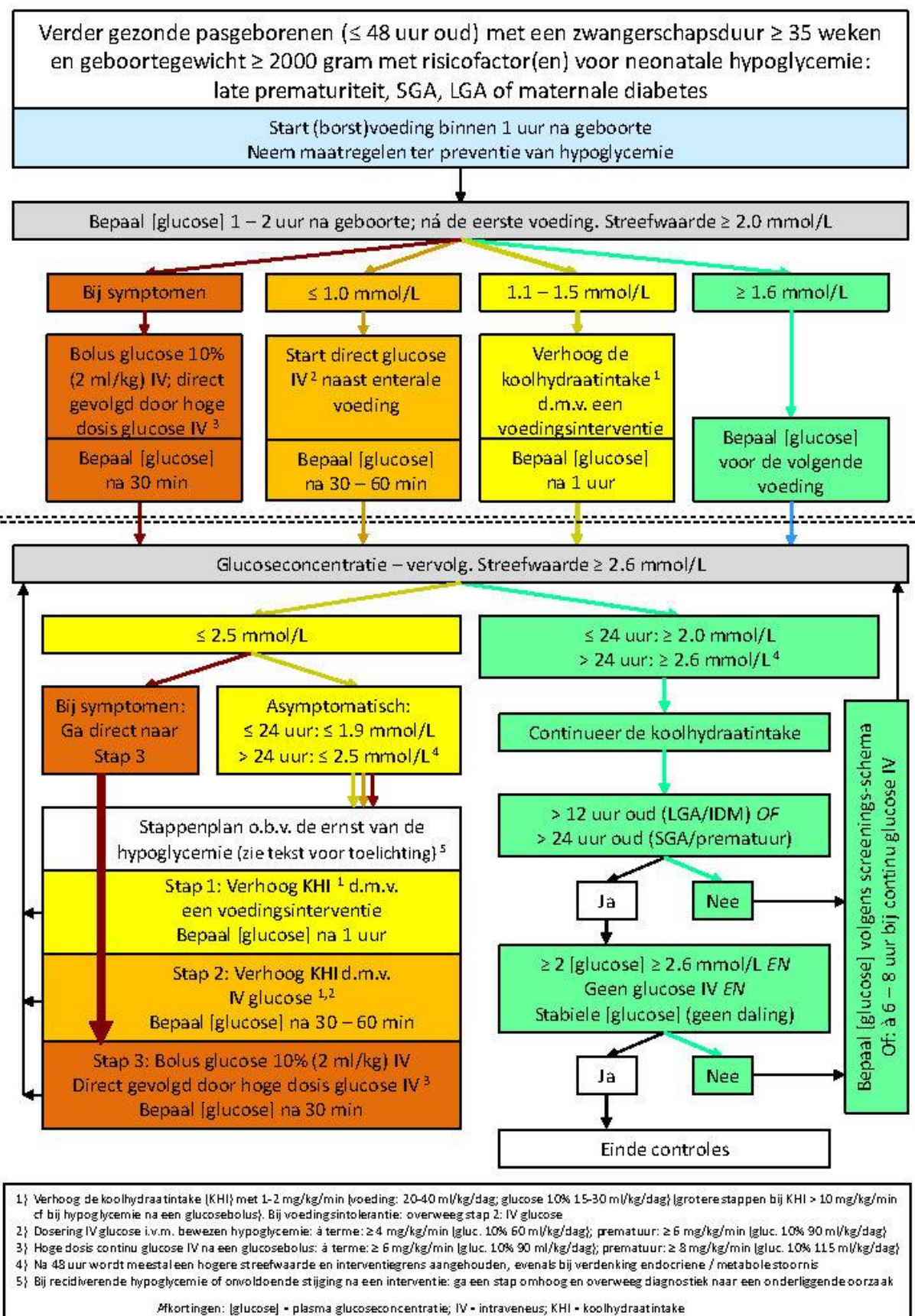
→ Controleer de glucoseconcentratie 30 tot 60 minuten na de interventie in stap 2.

→ Bij persisterende of recidiverende hypoglycemie wordt de iv koolhydraatintake verder verhoogd met ten minste 1 tot 2 mg/kg/min (ca. 15 tot 30 ml/kg/dag glucose 10%). Bij een koolhydraatbehoefte hoger dan 10 mg/kg/min worden grotere vervolgstappen aanbevolen (ten minste 2 mg/kg/min). Overweeg nadere diagnostiek naar onderliggende endocriene of metabole stoornissen.

→ Bij recidiverende hypoglycemie of onvoldoende stijging na een interventie: ga naar stap 3.

Stap 3: Glucosebolus gevolgd door hoge dosis continu glucose iv

- Bij symptomatische hypoglycemie: symptomen passend bij neonatale hypoglycemie en een glucoseconcentratie <2,6 mmol/L.
 - Bij zeer ernstige hypoglycemie (glucoseconcentratie meer dan 1,0 mmol/L onder de interventiegrens).
- Controleer de glucoseconcentratie na 30 minuten en beoordeel of er voldoende stijging is.
- Bij persisterende of recidiverende hypoglycemie na een symptomatische of zeer ernstige hypoglycemie wordt de iv koolhydraatintake met grote stappen verder verhoogd. Hierbij moet een sterkere glucoseconcentratie dan 10% worden gekozen in verband met een maximale hoeveelheid vocht van 120 ml/kg/dag op de eerste dag na geboorte. Een glucoseconcentratie van $\geq 20\%$ mag uitsluitend via een centraal veneuze lijn worden toegediend.



Bijlage 1.3 Formules voor het berekenen van de koolhydraatintake

De koolhydraatintake (KHI) wordt meestal uitgedrukt in mg/kg/min of g/kg/dag. Bij orale of enterale voeding komt een hoeveelheid van 40 ml/kg/dag overeen met ongeveer 2 mg/kg/min glucose. Bij iv toediening van glucose 10% komt een hoeveelheid van 30 ml/kg/dag overeen met ongeveer 2 mg/kg/min glucose.

Formules voor berekening van de koolhydraatintake

$$\text{KHI (in g/kg/dag)} = \frac{[\text{volume per 24 uur (ml)} / 100] * [\text{concentratie koolhydraten (g / 100 ml)}]}{\text{gewicht (in kg)}}$$

$$\text{KHI (in mg/kg/min)} = \frac{[\text{volume per 24 uur (ml)} / 100] * [\text{concentratie koolhydraten (g / 100 ml)}] * 1000}{[\text{gewicht (in kg)} * 24 \text{ uur} * 60 \text{ min}]}$$

$$= \frac{[\text{volume per 24 uur (ml)} / 100] * [\text{concentratie koolhydraten (g / 100 ml)}]}{[\text{gewicht (in kg)} * 1.44]}$$

Formule voor de berekening van het toe te dienen volume bij een gewenste KHI

$$\text{Toe te dienen volume (ml / 24 uur)} = \frac{[\text{gewenste KHI (mg/kg/min)}] * [\text{gewicht (kg)}] * [1440 \text{ (min)}]}{\text{concentratie koolhydraten (mg / ml)}}$$

Tabel 1.28 Concentratie / hoeveelheid koolhydraten in voeding en infuusvloeistoffen

	gram (g) per 100 ml	milligram (mg) per ml
Moedermelk	7,0 tot 8,5	70 tot 85
Moedermelk + BMF	9,5	95
Prematurenvoeding	8,4	84
Standaard zuigelingenvoeding 0 tot 6 maanden (afhankelijk van merk)	7,0 tot 7,4	70 tot 74
Buccale dextrose-gel	40	400
Glucose 5% oplossing	5,0	50
Glucose 10% oplossing	10	100
Glucose 15% oplossing	15	150
Glucose 20% oplossing	20	200
Glucose 30% oplossing	30	300
Glucose 40% oplossing	40	400
Parenterale voeding	Varieert	

Bijlage 1.4 Buccale dextrose-gel

Op het moment van schrijven van deze richtlijn is er in Nederland nog geen dextrose-gel 40% preparaat verkrijgbaar dat geregistreerd is voor preventie of behandeling van neonatale hypoglycemie. Naar verwachting komt eind 2019 of begin 2020 wel een preparaat beschikbaar (Bioproneo®). Een alternatief is Glucogel (bevat 40% dextrose), hoewel dit product voor deze indicatie niet is geregistreerd (waardoor de veiligheid niet met zekerheid vastgesteld kan worden).

Dosering

Dextrose-gel 40% 200 mg/kg = 0,5 ml/kg/dosis in de wangzak masseren.

- Ter preventie van neonatale hypoglycemie: eenmalig toedienen.
- Als behandeling van neonatale hypoglycemie: eenmalig toedienen. De toediening mag eenmaal herhaald worden, als de glucoseconcentratie is gestegen, maar nog tussen 2,0 tot 2,5 mmol/L is (zie Queensland guideline).

Aandachtspunten bij gebruik van dextrose-gel

- Het preparaat dient D-glucose te bevatten (L-glucose wordt buccaal niet goed geresorbeerd).
- De gel buccaal inmasseren. Let goed op aanwijzingen in de bijsluiter in verband met verstikkingsgevaar bij onjuiste toediening. Bij toediening oraal of per sonde wordt glucose in het maag-darmkanaal geresorbeerd en heeft daarbij een groot first-pass effect in de lever.
- Let op toevoeging van (conserverings-)middelen.
- Juiste toedieningstechniek:
 1. Benodigdheden: dextrose-gel, gazen, spuit voor orale toediening, medicatie-cupje, onsteriele handschoenen.
 2. Spuit de dextrose-gel in het medicatie-cupje en trek de benodigde hoeveelheid op in de spuit.
 3. Trek de onsteriele handschoenen aan.
 4. Droog de binnenkant van de wangzak met een gaas.
 5. Spuit een deel van de dextrose-gel op je vinger en masseer de gel in de wangzak.
 6. Herhaal stap 4 en 5.

Bijlage 1.5 Literatuur module 1

- Adamkin DH. Neonatal hypoglycemia. *Current Opinion in Pediatrics*. 2016;28(2):150–155. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000319>.
- Adamkin DH. Postnatal Glucose Homeostasis in Late-Preterm and Term Infants. *PEDIATRICS*. 2011;127(3):575–579. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-3851>.
- Agrawal RK, Lui K, Gupta JM. Neonatal hypoglycaemia in infants of diabetic mothers. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2000;36(4):354–356. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1754.2000.00512.x>.
- Alkalay AL, Sarnat HB, Flores-Sarnat L, et al. Population meta-analysis of low plasma glucose thresholds in full-term normal newborns. *American Journal of Perinatology*. 2006;23(2):115–119. <https://doi.org/10.1055/s-2006-931912>.
- Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, et al. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: A review of screening criteria over the past 40 years. *Bulletin of the World Health Organization*. 2008;86(4):317–319. <https://doi.org/10.2471/BLT.07.050112>.
- Araz N, Araz M. Frequency of neonatal hypoglycemia in large for gestational age infants of non-diabetic mothers in a community maternity hospital. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2006;49(4):237-9.
- Atkin SH, Dasmahapatra A, Jaker MA, et al. Fingertick glucose determination in shock. *Annals of Internal Medicine*. 1991;114(12):1020–1024. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-114-12-1020>.
- Au CPY, Raynes-Greenow CH, Turner RM, et al. Antenatal management of gestational diabetes mellitus can improve neonatal outcomes. *Midwifery*. 2016;34:66–71. <https://doi.org/10.1016/j.midw.2016.01.001>.
- Aynsley-Green A. Glucose: A fuel for thought! *Journal of Paediatrics and Child Health*. 1991;27(1):21–30. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.1991.tb00340.x>.
- Aynsley-Green, A. Glucose, the Brain and the Paediatric Endocrinologist. *Hormone Research*. 1996;46(1):8–25. <https://doi.org/10.1159/000184971>.
- Aziz K, Dancey, Canadian Paediatric Society Fetus and Newborn Committee. Screening guidelines for newborns at risk for low blood glucose. *Paediatric Child Health*. 2004;9(10):723–729. Reaffirmed 2018.
- Balion C, Grey V, Ismaila A, et al. Screening for hypoglycemia at the bedside in the neonatal intensive care unit (NICU) with the Abbott PCx glucose meter. *BMC Pediatrics*. 2006;6. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-6-28>.
- Bazaes RA, Salazar TE, Pittaluga E, et al. Glucose and lipid metabolism in small for gestational age infants at 48 hours of age. *Pediatrics*. 2003;111(4 Pt 1):804–809. <https://doi.org/10.1542/peds.111.4.804>.
- Beardsall K. Measurement of glucose levels in the newborn. *Early Human Development*. 2010. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2010.05.005>.
- Bennett C, Fagan E, Chaharbakhshi E, et al. Implementing a Protocol Using Glucose Gel to Treat Neonatal Hypoglycemia. *Nursing for Women's Health*. 2016;20(1):64–74. <https://doi.org/10.1016/j.nwh.2015.11.001>.
- Bevolkingsonderzoeken en screeningen - RIVM. Retrieved April 22, 2018, from https://www.rivm.nl/Onderwerpen/B/Bevolkingsonderzoeken_en_screeningen.
- Bhat MA, Kumar P, Bhansali A, et al. Hypoglycemia in small for gestational age babies. *Indian Journal of Pediatrics*. 2000;67(6):423–427. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10932962>.
- Boluyt N. Neurodevelopment After Neonatal Hypoglycemia: A Systematic Review and Design of an Optimal Future Study. *PEDIATRICS*. 2006;117(6):2231–2243. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-1919>.
- Boundy EO, Dastjerdi R, Spiegelman D, et al. Kangaroo Mother Care and Neonatal Outcomes: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2016;137(1):e20152238. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-2238>.
- Bragg J, Green G. Does early enteral feeding prevent hypoglycemia in small for gestational age neonates? *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*. 2013;6(2):131–135. Retrieved from <http://iospress.metapress.com/content/121063/?p=e4b28739203a487a98e3ffa8f6e525e6&pi=51%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emex&NEWS=N&AN=369606153>.
- Brand PL, Molenaar NL, Kaaijk C, et al. Neurodevelopmental outcome of hypoglycaemia in healthy, large for gestational age, term newborns. *Archives of Disease in Childhood*. 2005;90(1):78-81.
- Burns CM, Rutherford MA, Boardman JP, et al. Patterns of Cerebral Injury and Neurodevelopmental Outcomes After Symptomatic Neonatal Hypoglycemia. *PEDIATRICS*. 2008;122(1):65–74. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-2822>.
- Burrin JM, Alberti KG. What is blood glucose: can it be measured? *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*. 1990;7(3):199–206. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2139389>.
- Carraro P, Plebani M. Post-analytical errors with portable glucose meters in the hospital setting. *Clinica Chimica Acta*. 2009;404(1):65–67. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2009.03.013>.
- Chan AYW, Swaminathan R, Cockram CS. Effectiveness of sodium fluoride as a preservative of glucose in blood. *Clinical Chemistry*. 1989;35(2):315–317.
- Chertok IRA, Raz I, Shoham I, et al. Effects of early breastfeeding on neonatal glucose levels of term infants born to women with gestational diabetes. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 2009;22(2):166–169. <https://doi.org/10.1111/j.1365-277X.2008.00921.x>.
- Chi Luong K, Long Nguyen T, Huynh Thi DH, et al. Newly born low birthweight infants stabilise better in skin-to-skin contact than when separated from their mothers: A randomised controlled trial. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2016;105(4):381–390. <https://doi.org/10.1111/apa.13164>.

- Christensson K. Fathers can effectively achieve heat conservation in healthy newborn infants. *Acta Paediatrica* (Oslo, Norway : 1992). 1996;85(11):1354–1360. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8955466>.
- Clinical Guidelines, Queensland, Health Q. Maternity and Neonatal Clinical Guideline – Neonatal hypoglycemia. 2013. Retrieved from www.health.qld.gov.au/qcg.
- Cordero L, Treuer SH, Landon MB, et al. Management of Infants of Diabetic Mothers. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1998;152:249–254.
- Cornblath M, Hawdon JM, Williams AF, et al. Controversies Regarding Definition of Neonatal Hypoglycemia: Suggested Operational Thresholds. *PEDIATRICS*. 2000;105(5). <https://doi.org/10.1542/peds.105.5.1141>.
- Cornblath M, Reisner SH. Blood glucose in the neonate and its clinical significance. *The New England Journal of Medicine*. 1965;273(7):378–381. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21417085>.
- Cornblath M. Neonatal hypoglycemia 30 years later: does it injure the brain? Historical summary and present challenges. *Acta Paediatrica Japonica : Overseas Edition*. 1997;39(Suppl 1):S7-11. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9200872>.
- Cowett RM, D’Amico LB. Capillary (heelstick) versus venous blood sampling for the determination of glucose concentration in the neonates. *Biology of the Neonate*. 1992;62:32–36.
- Cowett RM, Oh W, Pollak A, et al. Glucose disposal of low birth weight infants: steady state hyperglycemia produced by constant intravenous glucose infusion. *Pediatrics*. 1979;63(3):389–396. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/440840>.
- Coyle MC, Jacobs E, Chappie A, et al. Effects of Different Sample Types on Glucose Measurements A CLSI report for global application. *Clinical and Laboratory Standards Institute*. 2015;35. Retrieved from https://clsi.org/media/1501/poct06ed1_sample.pdf.
- Critchell CD, Savarese V, Callahan A, et al. Accuracy of bedside capillary blood glucose measurements in critically ill patients. *Intensive Care Medicine*. 2007;33(12):2079–2084. <https://doi.org/10.1007/s00134-007-0835-4>.
- Croke J, Sullivan M, Ryan-Drover A, et al. Two hour blood glucose levels in at-risk babies: An audit of Canadian guidelines. *Paediatrics and Child Health*. 2009;14(4):238–244. <https://doi.org/10.1093/pch/14.4.238>.
- D’Orazio P, Burnett RW, Fogh-Andersen N, et al. Approved IFCC recommendation on reporting results for blood glucose: International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Scientific Division, Working Group on Selective Electrodes and Point-of-Care Testing (IFCC-SD-WG-SEPOCT). *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2006;44(12):1486–1490. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2006.275>.
- De Carvalho M, Robertson S, Friedman A, et al. Effect of frequent breast-feeding on early milk production and infant weight gain. *Pediatrics*. 1983;72(3):307–311. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6889034>.
- De Carvalho M, Robertson S, Merkatz R, et al. Milk intake and frequency of feeding in breast fed infants. *Early Human Development*. 1982;7(2):155–163. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7151727>.
- De León DD, Thornton PBS, Stanley CBA, et al. Hypoglycemia in the Newborn and Infant PRINCIPLES OF GLUCOSE METABOLISM. 2014. Retrieved from https://www.clinicalkey.es.webproxy.uach.cl:2443/service/content/pdf/watermarked/3-s2.0-B9781455748587000159.pdf?locale=es_ES.
- De Rooy L, Hawdon J. Nutritional Factors That Affect the Postnatal Metabolic Adaptation of Full-Term Small- and Large-for-Gestational-Age Infants. *PEDIATRICS*. 2002;109(3):e42–e42. <https://doi.org/10.1542/peds.109.3.e42>.
- Devaskar SU, Garg M. 95 Disorders of Carbohydrate Metabolism in the Neonate Placental Transport of Nutrients: Maternal-Fetal Relationship. 2017. Retrieved from: <https://obgynkey.com/disorders-of-carbohydrate-metabolism-in-the-neonate/>.
- Dijk PH, De Vries TW, De Beer JJA. [Guideline “Prevention, diagnosis and treatment of hyperbilirubinemia in the neonate with a gestational age of 35 or more weeks”]. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde*. 2009;153:A93. Retrieved from <https://www.nvk.nl/Portals/0/richtlijnen/hyperbili/richtlijnhyperbili.pdf>.
- Doctor BA, O’Riordan MA, Kirchner HL, et al. Perinatal correlates and neonatal outcomes of small for gestational age infants born at term gestation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2001;185(3):652–659. <https://doi.org/10.1067/mob.2001.116749>.
- Duvanel CB, Fawer CL, Cotting J, et al. Long-term effects of neonatal hypoglycemia on brain growth and psychomotor development in small-for-gestational-age preterm infants. *The Journal of Pediatrics*. 1999;134(4):492–498. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(99\)70209-X](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(99)70209-X).
- Esakoff TF, Cheng YW, Sparks TN, et al. The association between birthweight 4000 g or greater and perinatal outcomes in patients with and without gestational diabetes mellitus. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2009;200(6):672.e1-4.
- Feig SA, Shohet SB, Nathan DG. Energy metabolism in human erythrocytes. I. Effects of sodium fluoride. *The Journal of Clinical Investigation*. 1971;50(8):1731–1737. <https://doi.org/10.1172/JCI106662>.
- Finfer S, Wernerman J, Preiser JC, et al. Clinical review: Consensus recommendations on measurement of blood glucose and reporting glycemic control in critically ill adults. *Critical Care* (London, England). 2013;17(3):229. <https://doi.org/10.1186/cc12537>.
- Flaherman VJ, Aby J, Burgos AE, et al. Effect of Early Limited Formula on Duration and Exclusivity of Breastfeeding in At-Risk Infants: An RCT. *PEDIATRICS*. 2013;131(6):1059–1065. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-2809>.

- Flores-le Roux JA, Sagarra E, Benaiges D, et al. A prospective evaluation of neonatal hypoglycaemia in infants of women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2012;97(2):217–222. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2012.03.011>.
- Gambino R. Glucose: A simple molecule that is not simple to quantify. *Clinical Chemistry*. 2007. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2007.094466>.
- Ghavane S, Murki S, Subramanian S, et al. Kangaroo Mother Care in Kangaroo ward for improving the growth and breastfeeding outcomes when reaching term gestational age in very low birth weight infants. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2012;101(12):545–550. <https://doi.org/10.1111/apa.12023>.
- Groenendaal F, Elferink-Stinkens P. Hypoglycaemia and seizures in large-for-gestational-age (LGA) full-term neonates. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2006;95(7):874–876. <https://doi.org/10.1080/08035250500544948>.
- Güemes M, Rahman SA, Hussain K. What is a normal blood glucose? *Archives of Disease in Childhood*. 2016;101(6):569–574. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-308336>.
- Guideline N. Diabetes in pregnancy. 2015;29(5):685–99. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.04.009>.
- Gunn V, Nechyba C. The Harriet Lane Handbook. A Manual for Pediatric House Officers. *Postgraduate Medical Journal*. 2002;61(716):556–557. <https://doi.org/10.1136/pgmj.61.716.556-a>.
- Gyorkovits Z, Kálló K, Bakki J, et al. Neonatal outcome of macrosomic infants: an analysis of a two-year period. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology*. 2011;159(2):289–92.
- Hagvik J. Comment on: Bellini C, Serra G, Risso D, Mazzella M, Bonioli E. Reliability assessment of glucose measurement by HemoCue analyser in a neonatal intensive care unit. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45(11):1549–54. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2008;46(5):729–30; author reply 731. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18839476>.
- Haninger NC, Farley CL. Screening for hypoglycemia in healthy term neonates: Effects on breastfeeding. *Journal of Midwifery and Women's Health*. 2001;46(5):292–298. [https://doi.org/10.1016/S1526-9523\(01\)00180-5](https://doi.org/10.1016/S1526-9523(01)00180-5).
- Harding JE, Harris DL, Hegarty JE, et al. An emerging evidence base for the management of neonatal hypoglycaemia. *Early Human Development*. 2017;104:51–56. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2016.12.009>.
- Harris DL, Alswailer JM, Ansell JM, et al. Outcome at 2 Years after Dextrose Gel Treatment for Neonatal Hypoglycemia: Follow-Up of a Randomized Trial. *Journal of Pediatrics*. 2016;170:54–59e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.10.066>.
- Harris DL, Gamble GD, Weston PJ, et al. What Happens to Blood Glucose Concentrations After Oral Treatment for Neonatal Hypoglycemia? *Journal of Pediatrics*. 2017;190:136–141. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.06.034>.
- Harris DL, Weston PJ, Battin MR, et al. A survey of the management of neonatal hypoglycaemia within the Australian and New Zealand Neonatal Network. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2014;50(10):E55–E62. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2009.01599.x>.
- Harris DL, Weston PJ, Harding JE. Incidence of neonatal hypoglycemia in babies identified as at risk. *Journal of Pediatrics*. 2012;161(5):787–791. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.05.022>.
- Harris DL, Weston PJ, Harding JE. Lactate, rather than ketones, may provide alternative cerebral fuel in hypoglycaemic newborns. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*. 2015;100(2):F161–F164. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-306435>.
- Harris DL, Weston PJ, Signal M, et al. Dextrose gel for neonatal hypoglycaemia (the Sugar Babies Study): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2013;382(9910):2077–2083. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61645-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61645-1).
- Harris DL, Weston PJ, Williams CE, et al. Cot-side electroencephalography monitoring is not clinically useful in the detection of mild neonatal hypoglycemia. *Journal of Pediatrics*. 2011;159(5):755–760. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.04.026>.
- Hawdon J, Cheatham T, Schenk DJ, et al. Metabolic and endocrine disorders. In Rennie and Robertson's *Textbook of Neonatology* (pp. 849–926). 2012. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-3479-4.00035-0>.
- Hawdon JM, Platt MPW. Patterns of metabolic adaptation for preterm and term infants in the first neonatal week, (October 1991). 1992;357–365.
- Hawdon JM, Ward Platt MP, Aynsley-Green A. Patterns of metabolic adaptation for preterm and term infants in the first neonatal week. *Archives of Disease in Childhood*, 67(4 SPEC NO). 1992;357–365. https://doi.org/10.1136/adc.67.4_Spec_No.357.
- Hawdon JM. Best Practice Guidelines: Neonatal Hypoglycaemia. *Early Human Development*. 2010;86(5):261. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2010.05.007>.
- Hawdon JM. Investigation, prevention and management of neonatal hypoglycaemia (impaired postnatal metabolic adaptation). *Paediatrics and Child Health*. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.paed.2011.08.006>.
- Hawdon JM. Postnatal metabolic adaptation and neonatal hypoglycaemia. *Paediatrics and Child Health (United Kingdom)*. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.paed.2015.12.001>.
- Hawkes CP, Stanley CA. 53 Pathophysiology of Neonatal Hypoglycemia. 2017.
- Hay WW, Cornblath M. Historical Perspectives: Transient Symptomatic Neonatal Hypoglycemia. *NeoReviews*. 2003;4(1):1e–5. <https://doi.org/10.1542/neo.4-1-e1>.
- Heck LJ, Erenberg A. Serum glucose levels in term neonates during the first 48 hours of life. *The Journal of Pediatrics*. 1987;110(1):119–122. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(87\)80303-7](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(87)80303-7).
- Hegarty J, Harding JE, Crowther C, et al. Oral dextrose gel for the prevention of hypoglycaemia in newborn infants (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4). 2016. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012152>.

- Hegarty JE, Harding JE, Crowther CA, et al. Oral dextrose gel to prevent hypoglycaemia in at-risk neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012152.pub2>.
- Hegarty JE, Harding JE, Gamble GD, et al. Prophylactic Oral Dextrose Gel for Newborn Babies at Risk of Neonatal Hypoglycaemia: A Randomised Controlled Dose-Finding Trial (the Pre-hPOD Study). *PLoS Medicine*. 2016;13(10):1–19. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002155>.
- Hoftiezer L, Hukkelhoven CWPM, Hogeveen M, et al. Geboortegewichtcurven - Perined. Retrieved April 22, 2018, from <https://www.perined.nl/producten/geboortegewichtcurven>.
- Holtrop PC. The Frequency of Hypoglycemia in Full-Term Large and Small for Gestational Age Newborns. *American Journal of Perinatology*. 1993;10(2):150–154. <https://doi.org/10.1055/s-2007-994649>.
- Hortensius J, Slingerland RJ, Kleefstra N, et al. Self-monitoring of blood glucose: The use of the first or the second drop of blood. *Diabetes Care*. 2011;34(3):556–560. <https://doi.org/10.2337/dc10-1694>.
- Inoue S, Egi M, Kotani J, et al. Accuracy of blood-glucose measurements using glucose meters and arterial blood gas analyzers in critically ill adult patients: systematic review. *Critical Care (London, England)*. 2013;17(2):R48. <https://doi.org/10.1186/cc12567>.
- Ishikawa N. Natural progress of blood glucose in full-term low-grade low-birthweight infants. *Pediatrics International*. 2002;44(6):583–589. <https://doi.org/10.1046/j.1442-200X.2002.01637.x>.
- Jain R, Myers TF, Kahn SE, et al. How accurate is glucose analysis in the presence of multiple interfering substances in the neonate? (Glucose analysis and interfering substances). *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 1996;10(1):13–16. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2825\(1996\)10:1<13::AID-JCLA3>3.0.CO;2-M](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2825(1996)10:1<13::AID-JCLA3>3.0.CO;2-M).
- Jain V, Chen M, Menon RK. Chapter 94 – Disorders of Carbohydrate Metabolism. *Avery's Diseases of the Newborn*. 2012;1320–1329. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-0134-0.10094-0>.
- Janssen K, Delanghe J. Importance of the pre-analytical phase in blood glucose analysis. *Acta Clinica Belgica*. 2010;65(5):311–318. <https://doi.org/10.1179/acb.2010.068>.
- Johnson CL, Versalovic J. The human microbiome and its potential importance to pediatrics. *Pediatrics*. 2012;129(5):950–960. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-2736>.
- Jonas D, Dietz W, Simma B. Hypoglycemia in newborn infants at risk. *Klinische Padiatrie*. 2014;226(5):287-91.
- Joosten KF, Schellekens AP, Waelkens JJ, et al. [Erroneous diagnosis “neonatal hypoglycemia” due to incorrect preservation of blood samples]. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 1991;135(37):1691–1694. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1922513>.
- Kaiser JR, Bai S, Gibson N, et al. Association between transient newborn hypoglycemia and fourth-grade achievement test proficiency: A population-based study. *JAMA Pediatrics*. 2015;169(10):913–921. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.1631>.
- Kanji S, Buffie J, Hutton B, et al. Reliability of point-of-care testing for glucose measurement in critically ill adults. *Critical Care Medicine*. 2005;33(12):2778–2785. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000189939.10881.60>.
- Kaplan M, Blondheim O, Alon I, et al. Screening for hypoglycemia with plasma in neonatal blood of high hematocrit value. *Critical Care Medicine*. 1989;17(3):279–282. <https://doi.org/10.1097/00003246-198903000-00016>.
- Kautzky-Willer A, Bancher-Todesca D, Weitgasser R, et al. The impact of risk factors and more stringent diagnostic criteria of gestational diabetes on outcomes in central European women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2008;93(5):1689–1695. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2301>.
- Kerstjens JM, Bocca-Tjeertes IF, de Winter AF, et al. Neonatal Morbidities and Developmental Delay in Moderately Preterm-Born Children. *Pediatrics*. 2012;130(2):e265–e272. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-0079>.
- Kinnala A, Rikalainen H, Lapinleimu H, et al. Cerebral Magnetic Resonance Imaging and Ultrasonography Findings After Neonatal Hypoglycemia. *Pediatrics*. 1999;103(4). <https://doi.org/10.1542/peds.103.4.724>.
- Kishnani PS, Chen YT. Defects in Metabolism of Carbohydrates 87.1 Glycogen Storage Diseases. 2015.
- Kitsommart R, Ngercham S, Wongsiridej P, et al. Accuracy of the StatStrip versus SureStep Flexx glucose meter in neonates at risk of hypoglycemia. *European Journal of Pediatrics*. 2013;172(9):1181–1186. <https://doi.org/10.1007/s00431-013-2019-2>.
- Koh HG, Aynsley-Green A, Tarbit M, et al. Neural dysfunction during hypoglycaemia. *Archives of Disease in Childhood*. 1988;63:1353–1358. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1779138/pdf/archdisch00680-0065.pdf>.
- Lilien LD, Grajwer LA, Pildes RS. Treatment of neonatal hypoglycemia with continuous intravenous glucose infusion. *The Journal of Pediatrics*. 1977;91(5):779–782. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/909019>.
- Lilien LD, Pildes RS, Srinivasan G, et al. Treatment of neonatal hypoglycemia with minibolus and intravenous glucose infusion. *The Journal of Pediatrics*. 1980;97(2):295–298. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(80\)80499-9](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(80)80499-9).
- Linder N, Lahat Y, Kogan A, et al. Macrosomic newborns of non-diabetic mothers: anthropometric measurements and neonatal complications. *Archives of Disease in Childhood Fetal & Neonatal Edition*. 2014;99(5):F353-8.
- Lockyer MG, Fu K, Edwards RM, et al. Evaluation of the Nova StatStrip glucometer in a pediatric hospital setting. *Clinical Biochemistry*. 2014;47(9):840–843. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.01.004>.
- Lucas A, Morley R, Cole TJ, et al. Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycaemia. *BMJ (Clinical Research Ed.)*. 1988;297(6659):1304–1308. <https://doi.org/10.1136/bmj.297.6659.1304>.
- Lucas A, Ynsley-Green A, Bloom SR. Gut hormones and the first meals. *Clin Sci.(Lond)*. 1981;60(4):349–353. <https://doi.org/10.1042/cs0600349>.

- McIntyre S, Taitz D, Keogh J, et al. A systematic review of risk factors for cerebral palsy in children born at term in developed countries. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2013;55(6):499–508. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12017>.
- McKinlay CJD, Alsweiler JM, Ansell JM, et al. Neonatal Glycemia and Neurodevelopmental Outcomes at 2 Years. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(16):1507–1518. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504909>.
- Meites S, Saniel-Banrey K. Preservation, distribution, and assay of glucose in blood, with special reference to the newborn. *Clinical Chemistry*. 1979;25(4):531–534.
- Mejri A, Dorval VG, Nuyt AM, et al. Hypoglycemia in term newborns with a birth weight below the 10th percentile. *Paediatrics and Child Health*. 2010;15(5):271–275.
- Metzger BE, Persson B, Lowe LP, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: neonatal glycemia. *Pediatrics*. 2010;126(6):e1545-52.
- Mikesh LM, Bruns DE. Stabilization of glucose in blood specimens: mechanism of delay in fluoride inhibition of glycolysis. *Clinical Chemistry*. 2008;54(5):930–932. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2007.102160>.
- Moore E, Bergman N, Anderson G, et al. Early skin-to-skin contact for mothers and their healthy newborn infants (Review) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;(11). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003519.pub4.www.cochranelibrary.com>.
- NCC-WCH Diabetes in pregnancy Management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. (2015). Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0076657/pdf/PubMedHealth_PMH0076657.pdf.
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie. Diabetes mellitus en zwangerschap - Versie 2.0. 2010. Retrieved from http://www.nvog-documenten.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php&id=27420&richtlijn_id=863.
- Newnam KM, Bunch M. Glucose Gel as a Treatment Strategy for Transient Neonatal Hypoglycemia. *Advances in Neonatal Care: Official Journal of the National Association of Neonatal Nurses*. 2017;17(6):470–477. <https://doi.org/10.1097/ANC.0000000000000426>.
- Ngerncham S, Piriyanimit S, Kolatat T, et al. Validity of two point-of-care glucometers in the diagnosis of neonatal hypoglycemia. *Indian Pediatrics*. 2012;49(8):621–625. <https://doi.org/10.1007/s13312-012-0133-2>.
- NICE. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. 2015. Retrieved from <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521693415000772>.
- NICE. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period, (February). 2015;1–67. <https://doi.org/978-1-4731-0993-3>.
- NICE. Postnatal care up to 8 weeks after birth | Guidance and guidelines | NICE. 2015. Retrieved April 29, 2018, from <https://www.nice.org.uk/guidance/CG37>.
- Nicholl R. What is the normal range of blood glucose concentrations in healthy term newborns? *Archives of Disease in Childhood*. 2003;88(3):238–239. <https://doi.org/10.1136/adc.88.3.238>.
- NVK. Werkboek kinderendocrinologie- deel 2. (C. Kneepkens, Ed.) (Vol. 2). VU Uitgeverij, Amsterdam. 2010. Retrieved from <https://www.nvk.nl/Kwaliteit/Werkboeken/Kinderendocrinologie>.
- Onal EE, Hirfanoglu IM, Beken S, et al. Are the neonatal outcomes similar in large-for-gestational age infants delivered by women with or without gestational diabetes mellitus? *World Journal of Pediatrics*. 2012;8(2):136-9.
- Perined. Perinatale Zorg in Nederland 2016. Utrecht. 2016. Retrieved from <https://assets.perined.nl/docs/7935f9c6-eaac-4f59-a150-307ae04efa27.pdf>.
- Persson M, Fadl H, Hanson U, et al. Disproportionate Body Composition and Neonatal Outcome in Offspring of Mothers With and Without Gestational Diabetes Mellitus. 2013;36(11):3543-8. <https://doi.org/10.2337/dc13-0899>.
- Raizman JE, Shea J, Daly CH, et al. Clinical impact of improved point-of-care glucose monitoring in neonatal intensive care using Nova StatStrip: Evidence for improved accuracy, better sensitivity, and reduced test utilization. *Clinical Biochemistry*. 2016;49(12):879–884. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2016.05.002>.
- Rawat M, Chandrasekharan P, Turkovich S, et al. Oral Dextrose Gel Reduces the Need for Intravenous Dextrose Therapy in Neonatal Hypoglycemia. *Biomedicine Hub*. 2016;1(3):1–1. <https://doi.org/10.1159/000448511>.
- RIVM. Bevolkingsonderzoeken en screeningen. 2018. Retrieved from https://www.rivm.nl/Onderwerpen/B/Bevolkingsonderzoeken_en_screeningen.
- RIVM. Screening: de theorie. 2012. Retrieved from https://www.rivm.nl/Onderwerpen/B/Bevolkingsonderzoeken_en_screeningen/Screening_de_theorie.
- Roth-Kleiner M, Stadelmann Diaw C, Urfer J, et al. Evaluation of different POCT devices for glucose measurement in a clinical neonatal setting. *European Journal of Pediatrics*. 2010;169(11):1387–1395. <https://doi.org/10.1007/s00431-010-1243-2>.
- Rozance PJ, Hay WW. Describing hypoglycemia--definition or operational threshold? *Early Human Development*. 2010;86(5):275–280. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2010.05.002>.
- Rozance PJ, Hay WW. New approaches to management of neonatal hypoglycemia. *Maternal Health, Neonatology and Perinatology*. 2016a;2(1):3. <https://doi.org/10.1186/s40748-016-0031-z>.
- Rozance PJ. Update on neonatal hypoglycemia. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2014. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000027>.
- Sacks DB, Bruns DE, Horton J, et al. Point-of-Care Blood Glucose Testing in Acute and Chronic Care Facilities; Approved Guideline—Third Edition. *Clinical and Laboratory Standards Institute (Vol. 33)*. Wayne, PA. 2013. Retrieved from https://clsi.org/media/1497/poct12a3_sample.pdf.

- Scott MG, Bruns DE, Boyd JC, et al. Tight glucose control in the intensive care unit: Are glucose meters up to the task? 2009. *Clinical Chemistry*. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2008.117291>.
- Screening: de theorie - RIVM. 2018. Retrieved April 22, 2018, from https://www.rivm.nl/Onderwerpen/B/Bevolkingsonderzoeken_en_screeningen/Screening_de_theorie.
- Semmekrot B. Hypoglykemie bij de pasgeborene: weet u wat u meet? - Artikel - Editie - Tijdschrift & E-learning - Praktische Pediatrie. *Praktische Pediatrie*. 2015;2:93–99. Retrieved from <https://www.praktishepediatrie.nl/tijdschrift-elearning/editie/artikel/t/hypoglykemie-bij-de-pasgeborene-weet-u-wat-u-meet>.
- Shorey S, He HG, Morelius E. Skin-to-skin contact by fathers and the impact on infant and paternal outcomes: an integrative review. *Midwifery*. 2016;40:207–217. <https://doi.org/10.1016/j.midw.2016.07.007>.
- Sidebottom RA, Williams PR, Kanarek KS. Glucose determinations in plasma and serum: Potential error related to increased hematocrit. *Clinical Chemistry*. 1982;28(1):190–192.
- Singhal PK, Singh M, Paul VK, et al. Prevention of hypoglycemia: a controlled evaluation of sugar fortified milk feeding in small-for-gestational age infants. *Indian Pediatrics*. 1992;29(11):1365–1369.
- Sperling MA, Ganguli S, Leslie N, et al. Fetal-perinatal catecholamine secretion: role in perinatal glucose homeostasis. *The American Journal of Physiology*. 1984;247(1 Pt 1):E69–74. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1984.247.1.E69> [doi].
- Sperling MA. Hypoglycemia SIGNIFICANCE AND SEQUELAE. *Nelson Textbook of Pediatrics, 2-Volume Set*. 2016;773–788.e1. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-7566-8.00092-2>.
- Suman RPN, Udani R, Nanavati R. Kangaroo mother care for low birth weight infants: a randomized controlled trial. *Indian Pediatrics*. 2008;45(1):17–23. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18250500>.
- Swenne I, Ewald U, Gustafsson J, et al. Inter-relationship between serum concentrations of glucose, glucagon and insulin during the first two days of life in healthy newborns. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 1994;83(9):915–919. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1994.tb13170.x>.
- Tang Z, Du X, Louie RF, et al. Effects of pH on glucose measurements with handheld glucose meters and a portable glucose analyzer for point-of-care testing. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2000;124(4):577–582. <https://doi.org/10.1309/QAW1-X5XW-BVRQ-5LKQ>.
- Tang Z, Lee JH, Louie RF, et al. Effects of different hematocrit levels on glucose measurements with handheld meters for point-of-care testing. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2000;124(8):1135–1140. [https://doi.org/10.1043/0003-9985\(2000\)124<1135:EODHLO>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1043/0003-9985(2000)124<1135:EODHLO>2.0.CO;2).
- Tang Z, Louie RF, Lee JH, et al. Oxygen effects on glucose meter measurements with glucose dehydrogenase- and oxidase-based test strips for point-of-care testing. *Critical Care Medicine*. 2001;29(5):1062–1070. <https://doi.org/10.1097/00003246-200105000-00038>.
- Ter M, Halibullah I, Leung L, et al. Implementation of dextrose gel in the management of neonatal hypoglycaemia. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2017;53(4):408–411. <https://doi.org/10.1111/jpc.13409>.
- The HAPO Study Cooperative. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(19):1991–2002. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0707943>.
- Thornton P, Stanley C, De Leon D, et al. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for evaluation and management of persistent Hypoglycemia in neonates, infants and children. *Journal of Pediatrics*. 2015;167(2):238–245. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.03.057>.
- Tozier PK. Colostrum Versus Formula Supplementation for Glucose Stabilization in Newborns of Diabetic Mothers. *JOGNN - Journal of Obstetric, Gynecologic, and Neonatal Nursing*. 2013;42(6):619–628. <https://doi.org/10.1111/1552-6909.12260>.
- Troughton K, Corrigan N, Tait R. Hypostop gel in the treatment of neonatal hypoglycaemia: a randomised controlled trial. *Archives of Disease in Childhood*. 2000;82(Suppl 1):A29–A32. https://doi.org/10.1136/adc.82.suppl_1.A29.
- Van Der Hagen EAE, Fokkert MJ, Kleefman AMD, et al. Technical and clinical validation of the Greiner FC-Mix glycaemia tube. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2017;55(10):1530–1536. <https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0944>.
- Vannucci RC, Vannucci SJ. Glucose metabolism in the developing brain. *Semin Perinatol*. 2000;24(2):107–115. <https://doi.org/10.1053/sp.2000.6361>.
- Voeten M, Gerrits G, Voorhoeve P, et al. Behandeling van neonatale hypoglykemie: frequenter aanleggen aan de borst versus bijvoeden met flesvoeding; retrospectief statusonderzoek. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2008;152(31).
- Volpe JJ. Hypoglycemia and brain injury. *Neurology of the Newborn*. Volpe JJ. 2008;591–618.
- Wada Y, Nakamura T, Kaneshige M, et al. Evaluation of two glucose meters and interference corrections for screening neonatal hypoglycemia. *Pediatrics International*. 2015;57(4):603–607. <https://doi.org/10.1111/ped.12543>.
- Weissmann-Brenner A, Simchen MJ, Zilberberg E, et al. Maternal and neonatal outcomes of large for gestational age pregnancies. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2012;91(7):844–849. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0412.2012.01412.x>.
- Weston PJ, Harris DL, Battin M, et al. Oral dextrose gel for the treatment of hypoglycaemia in newborn infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;(5). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011027.pub2>.
- WHO. Hypoglycemia in the newborn. 2014. [https://doi.org/10.1016/S0022-3468\(67\)80157-X](https://doi.org/10.1016/S0022-3468(67)80157-X).
- Wiener K. Whole blood glucose: What are we actually measuring? *Annals of Clinical Biochemistry*. 1995;32(1):1–8. <https://doi.org/10.1177/000456329503200101>.
- Williams AF. Hypoglycaemia of the newborn: A review. *Bulletin of the World Health Organization*. World Health Organization. 1997. <https://doi.org/10.1177/089033449801400227>.

- Wilson JMG, Jungner G. Principles and Practice of Screening for Disease. Public Health Papers. 1966. <https://doi.org/10.1001/archinte.1969.00300130131020>.
- Woo HC, Tolosa L, El-Metwally D, et al. Glucose monitoring in neonates: Need for accurate and non-invasive methods. Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition. 2014. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-304682>.
- World Health Organization. Infant and young child feeding. 2018. Retrieved April 29, 2018, from <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/infant-and-young-child-feeding>.
- Zecca E, Costa S, Barone G, et al. Proactive Enteral Nutrition in Moderately Preterm Small for Gestational Age Infants: A Randomized Clinical Trial. The Journal of Pediatrics. 2014;165(6):1135–1139.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.08.06>.

Bijlage 1.6 Afkortingen

(a)EEG	Amplitude geïntegreerd elektro-encefalogram
AAP	American Academy of Pediatrics
AGA	Appropriate for gestational age → normaal geboortegewicht voor de zwangerschapsduur
ASQ	Ages and Stages Questionnaire
ATP	Adenosine-triphosphate
BERA	Brainstem Evoked Response Audiometrie
CI	Confidence interval → betrouwbaarheidsinterval
CP	Cerebral palsy
FDA	Food and Drug administration
IDM	Infant(s) of a diabetic mothers → Kind(eren) van een moeder met diabetes
iv	Intraveus of intraveneuze
KNOV	Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen
LGA	Large for gestational age → macrosoom
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NICU	Neonatale Intensive Care Unit
NIV	Nederlandse internisten vereniging
NVK	Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
NVOG	Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie
OGTT	Orale glucose tolerantietest
PES	Pediatric Endocrine Society
POCT	Point of care testing
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
SGA	Small for gestational age → dysmatuur
VIL	Verloskundige indicatielijst
VSV	Verloskundig Samenwerkingsverband
WHO	World Health Organization → Wereldgezondheidsorganisatie

Module 2 Beleid en vacuümextractie

2.1 Gedurende welke periode na een vacuümextractie (VE) is een observatie van pasgeborenen geïndiceerd en waar dient op gelet te worden?

Achtergrond

Een VE wordt verricht om de vaginale bevalling te bespoedigen. Een VE kan op maternale en/of bij foetale indicatie worden verricht. In 2016 werd 7,7% van de kinderen in Nederland geboren middels een VE (Perined, 2018).

Een VE verhoogt de kans op neonatale morbiditeit in vergelijking met een ongecompliceerde vaginale partus. Hierbij moet worden gedacht aan bloedingen (cefaal hematoom, subgaleale en intracranieële bloedingen), fracturen (schedel-, clavicula- en overige fracturen), een Erbse parese en hyperbilirubinemie (Simonson, 2007; Doumouchsis, 2008; Baskett, 2008; Ghidini, 2017).

Met deze module wil de werkgroep antwoord geven op de vraag of observeren (en zo ja, hoe lang) na een VE zinvol is om complicaties op tijd te onderkennen. Aangezien de verhoogde kans op een hyperbilirubinemie na een VE, ook zonder zichtbare bloeding, al in de NVK-richtlijn Hyperbilirubinemie wordt benoemd, wordt dit als bekend verondersteld en in deze module niet (nogmaals uitgebreid) behandeld.

Daarnaast wordt in uitgangsvraag 2 van deze module antwoord gegeven op de vraag of er een indicatie is voor paracetamol na een VE.

Methode

Deze module kwam tot stand op basis van consensus in de werkgroep met behulp van een literatuur search, nationale en internationale richtlijnen en lokale protocollen van Nederlandse ziekenhuizen (zie ook Algemene inleiding).

Er werd een volledige evidence-based search gedaan (zie bijlage 2.3), welke bij het verwerken van het commentaar in de commentaarronde werd uitgebreid tot en met september 2018.

Daarnaast werd naar nationale en internationale richtlijnen gezocht (zie ook Algemene inleiding). De gevonden richtlijnen over kunstverlossingen vermeldden (net als de Cochrane reviews) niets over de observatie of zorg voor de pasgeborene (American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) 2015; French College of Obstetricians and Gynecologists of Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) Vayssiere, 2011; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) Cargill, 2004; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), Macleod, 2008; Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie (NVOG), 2005) en waren op één na >5 jaar oud.

Via de literatuurscharch werd een consensus-based Australische-Nieuw-Zeelandse richtlijn over preventie, detectie en behandeling van subgaleale bloeding (SGH) bij pasgeborenen gevonden (The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG), 2015).

Aangezien de SGH een zeldzame, maar potentieel levensbedreigende complicatie is en daarmee de belangrijke reden voor observatie na een VE, werd de SGH meegenomen bij de literatuurscharch van deze uitgangsvraag (Boo, 2005; Amar, 2003; Chadwick, 1996; Chang, 2007).

De lokale Nederlandse protocollen over het beleid postpartum na een VE heeft de werkgroep bij de vakgroepen kindergeneeskunde in 2015 opgevraagd (zie ook Algemene inleiding).

Resultaten

Ten aanzien van het beleid voor de pasgeborene na een VE werden geen artikelen gevonden die antwoord gaven op de uitgangsvraag (zie bijlage 2.3).

Het bewijsniveau van de gevonden artikelen, welke slechts deels antwoord gaven op de uitgangsvraag, was in het algemeen van lage kwaliteit (zie bijlage 2.3 en conclusie hieronder)

Complicaties na een VE variëren van exoriatie van de hoofdhuid tot een intracranieële of subgaleale bloeding (SGH). Ze worden ook wel ingedeeld in minor complicaties (beschadiging van de hoofdhuid, caput succedaneum, cefaal hematoom) en major complicaties (SGH, intracranieële bloedingen, schedelfracturen) (Baskett 2008, Chitine 2017), of in extra- (cefale hematoom en SGH) en intracranieële bloedingen (Doumouchsis 2008).

In de literatuur wordt een aantal factoren, welke een rol spelen bij het optreden van complicaties, na een VE genoemd:

- De indicatie (foetale nood of maternale factoren, zoals niet vorderende uitdrijving), de ervaring van de obstetricus, het aantal tracties en de kracht waarmee getrokken wordt, het soort cup, (afwijkende) ligging van het kind, plaatsing van de cup op het hoofd (over de pijnnaad (sutura sagittalis)) of <3 cm afstand tot voorste fontanel), mate van indaling van het kind, geboortegewicht en pariteit van de moeder (Cargill, 2004; Boo, 2005; Uchil, 2003, Ghidini 2017; RANZOG 2015, Ducarme 2015). De literatuur is niet eenduidig over welke van bovenstaande risicofactoren een onafhankelijke risicofactor is voor intra- en extracranieële bloeding bij de pasgeborenen (Ekeus 2018; Ghidini 2017; Krispin 2017; Ducarme 2015, Simonson 2007).
- Deze complicaties kunnen ook optreden na een spontane partus of na sectio caesarea door de mechanische krachten op het hoofd gedurende de partus en de moulage van de schedel (Fareeduddin, 2008; Plauche, 1980; Ahuja, 1969).
- De kans op een intra- of extracranieële bloeding na een VE is verhoogd ten opzichte van de kans hierop na een spontane vaginale baring. De kans hierop verschilt aanzienlijk tussen verschillende publicaties (zie bijlage 2.3).

Tabel 2.1 *Gevonden incidentie in de literatuur (zie bijlage 2.3)*

	Cefaal hematoom	ICH	SGH
Spontane partus	1 tot 2%	0,01 tot 0,06%	0,04 tot 0,06%
VE	5,2 tot 14,7%	0 tot 0,9%	0 tot 21%

ICH intracranieële bloeding. SGH subgaleale bloeding

De gevonden incidentie van een intracranieële bloeding is mede afhankelijk of er routinematige of op indicatie beeldvorming is gedaan (O'Mahony, 2010; Ekeus, 2014; Simonson, 2007; Whitby 2004).

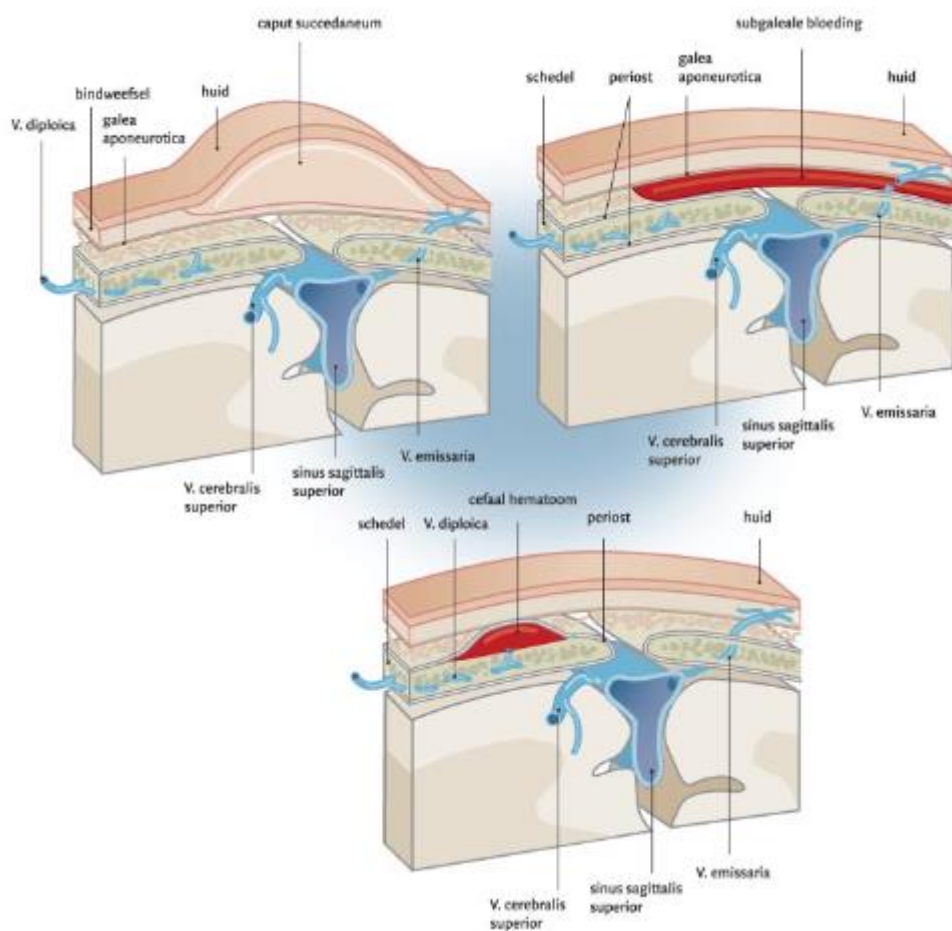
Klinische verschijnselen bij een intracranieële bloeding zijn mede afhankelijk van de locatie en de hoeveelheid bloedverlies, maar zijn niet exclusief voor een bepaald type bloeding of de lokalisatie ervan. Verschijnselen van shock of anemie (bijvoorbeeld bleekheid en tachycardie), convulsies, apnoe's, onregelmatige ademhaling, sufheid, prikkelbaarheid en kreunen, kunnen wijzen op zowel een intra – als een extracranieële bloeding. Anisocorie met volle fontanel kan op een intracranieële bloeding duiden (Ou-Yang, 2010).

Een SGH ontstaat wanneer er een bloeding optreedt tussen het periost en de galea aponeurotica (een dunne peesplaat die de M Occipitalis met de M Frontalis verbindt) ten gevolge van een traumatische verscheuring van de onder de galea aponeurotica gelegen brugvenen (Vv. Emissariae) (zie figuur 2.1).

Deze brugvenen vormen de verbinding tussen direct subcutaan gelokaliseerde schedelvenen en de durale veneuze sinus. De subgaleale ruimte strekt zich uit van de nekbasis tot de orbita en naar lateraal tot het jukbeen. De berekening die vaak geciteerd wordt, werd oorspronkelijk gepubliceerd door Eliachare in 1963 (Boo, 2005; Plauche, 1980; Eliachar, 1963; Uchil 2003). Hij berekende dat wanneer de subgaleale ruimte slechts 1 cm in dikte is toegenomen, deze al circa 260 ml bloed kan bevatten.

Een SGH presenteert zich als een progressieve (in tegenstelling tot een caput succedaneum) diffuse weke of fluctuerende massa welke, in tegenstelling tot een cefaal haematoom, over de schedelnaden heen reikt en daardoor mobiel is. Het bloed verplaatst zich of zakt uit met de positie van het hoofd. Een SGH vereist een snelle behandeling om overlijden en schade door hypovolemie, anemie en stollingsstoornissen te voorkomen (Boo, 2005; Chadwick, 1996; Plauche, 1980; Colditz, 2015).

Figuur 2.1 Anatomische begrenzingen caput succedaneum, cefaal haematoom en subgaleale bloeding. *Fuijkschot et al NTVG (2008;152:96 tot 100)*



Tabel 2.2 Kenmerken en ernst van diverse extracerebrale vochtcollecties

	Caput succedaneum	Cefaal hematoom	Subgaleale bloeding
Locatie	Plek van cup.	Meestal os pariëtale; onder het periost.	Onder de galea aponeurotica, kan zich uitstrekken tot orbitae en nek.
Aspect	Cupranden soms vaag gemarkeerd, pitting oedeem.	Scherp begrensd door schedelnaad; voelt aanvankelijk vast aan, na 48 uur verwekend, kan calcificeren.	Geen duidelijke begrenzing op het hoofd; kan in eerste instantie ook stevig of als oedeem aanvoelen maar later week en/of fluctuerend. Zakt uit afhankelijk van ligging van het kind.
Tijdstip	Maximale grootte bij geboorte, afname in grootte en stevigheid binnen 12 tot 18 uren postpartum en volledig herstel in dagen.	Neemt toe in grootte eerste dag postpartum; herstel binnen twee tot drie weken (soms langer door verkalkingen).	Progressief na geboorte, herstel binnen twee tot drie weken.
Bloedvolume	Minimaal.	Zelden groot.	Varieert van 80 tot 260 ml. Cave anemie, hypovolaemie, stollingsproblemen.
Ernst	Nauwelijks ernstig.	Tot matig ernstig.	Tot zeer ernstig.

De mortaliteit bij een SGH na een VE varieert van 2,8 tot 25% en is onder andere afhankelijk van hoe snel de diagnose gesteld wordt en de behandeling gestart wordt (correctie shock of hypovolaemie, anemie en stollingsproblemen). Een actieve controle op een SGH kan de mortaliteit aanzienlijk verlagen (Boo, 2005; Chadwick, 1996; Plauche, 1980; Colditz, 2015).

Een SGH kan een eerste uiting zijn van een stollingsprobleem (Plauche, 1980; Radovanovic, 2016; Talar, 2015; Wetzel, 2012; Chia, 2008).

De kans op een hyperbilirubinaemie is na een VE verhoogd waarbij een (zichtbare) bloeding niet aanwezig hoeft te zijn (Norman, 2015; NVK, 2008).

Wanneer treden klinische verschijnselen van een SGH op?

Het tijdsinterval tussen partus en kliniek van een SGH werd in twee studies en twee reviews beschreven (Boo, 2005; Colditz, 2015; Chang, 2007 en Uchill, 2013) (zie bijlage 2.3).

In de prospectieve studie van Boo werd de diagnose SGH gesteld na een mediaan van één uur (IQR 0). In de review van Colditz (2015) wordt een tijdsduur van één tot zes uur postpartum voor het stellen van de diagnose SGH genoemd. Dit is gebaseerd op het eerder genoemde artikel van Boo (2005) en een artikel van Amar (2003) waarin twee casussen beschreven worden.

In de retrospectieve studie van Chang uit 2007 naar SGH bij 42 patiënten was de mediane tijd tot de diagnose 7,8 uur postpartum (range 0 tot 33 uur). In de review van Uchil uit 2003 (53 referenties) wordt net als in de review van Plauche (1980) (zonder literatuur referenties) gesteld dat de tekenen van een subgaleale bloeding zich direct postpartum, binnen enkele uren, maar ook in de loop van enkele dagen na de geboorte kunnen ontwikkelen.

sgH

Duur observatie na een vacuümextractie

De richtlijn subgaleale bloeding van de RANZCOG (2015) geeft als aanbeveling dat de manier van observatie van de pasgeborene met een verhoogde kans op SGH, gebaseerd moet zijn op de risicofactoren op een SGH, de klinische omstandigheden en klinische verschijnselen bij de pasgeborene.

Hun advies luidt dat na een VE zonder extra risicofactoren het kind direct postpartum en na een uur moet worden beoordeeld op kleur, activiteit of gedrag, hartfrequentie en ademhalingsfrequentie. Tevens moet het hoofd gedurende het eerste uur zonder muts worden geobserveerd.

Bij extra risicofactoren, zoals moeizame VE (duur van de VE >20 minuten en/of meer >3 tracties en/of >2 cup plaatsingen) of een Apgar-score <7 na 5 minuten, of op het verzoek van de obstetricus (gevoelsmatig een moeilijke bevalling of wanneer de cup niet in de mediaan lijn geplaatst was), of wanneer er bij de observatie van de pasgeborene bijzonderheden worden waargenomen (tachycardie, tachypnoe, bleek zien, kreunen, sufheid of juist geprikkeld zijn, problemen met voeding), adviseert de RANZCOG dat de observatie moet worden uitgebreid met laboratoriumonderzoek (navelstreng pH, lactaat, Hb/Ht en trombocyten) en met het verlengen van de observatieperiode gedurende tenminste de eerste 12 uur met inspectie van de schedel op één, twee, vier, zes en acht uur postpartum. Het observeren middels monitor kan overwogen worden.

Colditz (review 2015) adviseert na een kunstverlossing, indien het kind een goede start en navelstreng pH had, het kind na één en vier uur postpartum nauwkeurig te onderzoeken (inclusief inspectie van het hoofd). Indien er geen aanwijzingen zijn voor een SGH is er geen extra zorg nodig.

In de prospectieve studie van Boo (2005) werden kinderen direct postpartum, één, zes en 24 uur postpartum onderzocht omdat de SGH zich geleidelijk gedurende de eerste uren postpartum kan uitbreiden alvorens opgemerkt te worden. De mediane leeftijd voor het stellen van de diagnose was 1 uur postpartum ([IQR] =0).

Hun advies luidt om pasgeborenen geboren na een VE structureel te beoordelen gedurende de eerste uren postpartum. Daarnaast noemden zij vijf onafhankelijke risicofactoren voor SGH na VE: nullipariteit (adjusted OR 4,0; 95% CI: 1,6 tot 10,0), Apgar ≤7 na vijf minuten (OR 5,0; 95% CI:1,7 tot 15,2), afdruk vacuümcup op de sagittaal naad (OR 4,4; 95% CI: 1,9 tot 10,2), rand van de vacuüm cup <3 cm bij de voorste fontanel (OR 6,0; 95%CI: 1,7 tot 21,0) en een mislukt VE (OR 16,4; 95%CI: 2,0 tot 135,6).

Dat een mislukte VE een extra risicofactor was voor SGH kwam ook uit de studie van Ahlberg (2016), maar kwam niet uit de studie van Ghinidi (2017).

De richtlijn van de RANZCOG (2015) schrijft dat herhaalde meting van de schedelomtrek (SO) nuttig zou kunnen zijn, ondanks dat grote hoeveelheid bloed slechts tot een geringe toename van de SO kan leiden (38ml/cm). Anderen halen dezelfde in het Frans gepubliceerde berekening van Eliachar uit 1963 aan, waarbij één cm toename van de schedelomtrek zowel bij 38 ml als bij 260 ml bloedverlies kan worden gezien (Chang, 2007; Plauche 1980; Uchil 2003).

Amar beschrijft twee casussen waarbij een van de casus in twee dagen tijd een toename van de schedelomtrek heeft van vijf cm. Hij haalt een andere referentie aan waarbij de hoeveelheid bloedverlies is berekend van ongeveer 40 ml bloed per cm toename van de SO (Robinson 1968).

Een voordeel van het meten van de SO is het regelmatig bewust zien van het hoofd (zonder muts). Een nadeel kan zijn dat een slechts geringe toename van de SO, een grote hoeveelheid bloed in de subgaleale ruimte niet uitsluit.

Enkele Nederlandse publicaties vermelden iets over het neonataal beloop en beleid na een VE.

In 2008 schreef Fuijschot naar aanleiding van een casus van een SGH, als aanbeveling dat na een VE de pasgeborenen enkele uren grondig geobserveerd moet worden om mortaliteit en morbiditeit te reduceren.

De richtlijn Vaginale kunstverlossing van de NVOG vermeldt niets over het beleid na VE.

Smit-Wu hield in 2000 een enquête onder Nederlandse kinderartsen waaruit bleek dat 20 ziekenhuizen een schriftelijk protocol over het beleid na kunstverlossing hadden en dat in 66% van de ziekenhuizen het kind eenmalig door de kinderarts onderzocht werd, meestal tijdens een reguliere visite.

Smit-Wu publiceerde in 2006 de resultaten van een prospectief onderzoek. Deze studie is van zeer lage kwaliteit en kwam niet uit de literatuursearch. Ondanks dat deze studie een klein aantal patiënten beschrijft (n=79), er veel uitvallers waren (96 van de 175 in verband met niet beschikbaar zijn van schedelechografie) en geen controlegroep had, vermeldt de werkgroep deze studie hier, omdat het over de Nederlandse situatie gaat, een prospectieve studie betrof die naar intracraniële bloedingen keek en een uitspraak doet over observatie van de pasgeborene. Van de 79 geïncludeerde pasgeborenen geboren per VE had één pasgeborene een intracraniële bloeding. Deze pasgeborene had binnen één uur postpartum de eerste klinische verschijnselen. 14% van de geïncludeerde kinderen in het onderzoek had voedingsproblemen, met de eerste verschijnselen binnen zeven uur postpartum. 19 kinderen scoorde op de Neonatal Infant Pain Scale (NIPS) >3 (zie ook uitgangsvraag 2.2) met de eerste verschijnselen binnen 10 uur postpartum. Eén kind kreeg fotherapie in verband met hyperbilirubinemie. Op basis van deze klinische verschijnselen na een VE, gaven zij het advies om de pasgeborene na een VE de eerste tien uur te observeren (Smit-Wu, 2006).

Plaatselijke protocollen

Wij ontvingen na een oproep aan alle vakgroepen kindergeneeskunde in Nederland 34 reacties. Slechts 11 van deze 34 vakgroepen kindergeneeskunde hadden een protocol over beleid na VE (twee NICU's, drie post IC-HC centra en zes algemene ziekenhuizen).

De observatieduur van pasgeborenen werd in slechts vijf protocollen genoemd en varieerde van vier tot acht uur postpartum, acht uur postpartum, 12 uur postpartum of de vermelding observatieduur in overleg met kinderarts. Pijnstilling werd in alle 11 de protocollen als item benoemd (zie uitgangsvraag 2.2).

Conclusie

Mate van bewijskracht

Laag	De incidentie van een subgaleale bloeding (SGH) en een intracraniële bloeding is verhoogd na een vacuümextractie VE ten opzichte van de incidentie na een spontane vaginale baring of sectio caesarea (SC) (Simonson 2007, Dumouchtsis 2006 en 2008, Boo 2005, Ng 1995).
-------------	--

Laag	<p>Risicofactoren, zoals karakteristieken van de zwangere (nullipara versus multipara, obesitas, leeftijd), van het kind (ligging, geboortegewicht, mate van indaling) en VE (indicatie, aantal tracties, losschieten cup, plaatsing van de cup, mislukken VE, duur VE), worden wisselend als onafhankelijke risicofactor beschreven en kunnen daarom (nog) niet discrimineren welke pasgeborene met een goede start wel of geen observatie nodig heeft na een VE.</p> <p>Onderstaande factoren worden wisselend als onafhankelijke risicofactor voor neonatale complicaties na een VE in de literatuur genoemd.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 Indicatie van de kunstverlossing (foetale nood of maternale factoren zoals niet vorderende uitdrijving). 2 Ervaring van de obstetricus (Dumouchtsis, 2008). 3 Aantal tracties (Ekeus, 2018 en Simonson, 2007 wel; Ghidini 2017 niet). 4 (aantal keren) Losschieten cup (Ekeus, 2018; Krispin, 2017; Simonson,
-------------	---

	<p>2007 wel; Ghidini, 2017 niet).</p> <p>5 Duur tracties/totale duur VE (Ghidini, 2017 wel; Ekeus, 2018 niet).</p> <p>4 De kracht waarmee getrokken wordt.</p> <p>5 Soort cup (metalen of soft) (Ismail, 2008 wel; Boo, 2005 niet).</p> <p>6 Plaatsing van de cup op het hoofd (over de pijlnaad (sutura sagittalis) of <3 cm afstand tot voorste fontanel) (Boo, 2005).</p> <p>7 Mislukte VE (Ahlberg, 2016; Simonson, 2007; Boo, 2005).</p> <p>8 Mate van indaling van het kind (Ducarme, 2015 niet significant).</p> <p>9 Geboortegewicht (Ghidini, 2017; Ekeus, 2014).</p> <p>10 Pariteit van de moeder (Cargill, 2004; Boo, 2005; Uchil, 2003, Ghidini 2017, Simonson 2007).</p>
--	--

Laag	Een SGH presenteert zich als een progressieve (in tegenstelling tot een caput succedaneum) diffuse weke of fluctuerende massa welke (in tegenstelling tot een cefaal haematoom) over de schedelnaaden heen reikt en daardoor mobiel is. Het bloed verplaatst zich of zakt uit met de positie van het hoofd.
-------------	---

Laag	<p>Een SGH vereist een snelle behandeling om overlijden en schade door hypovolemie, anemie en stollingsstoornissen te voorkomen (Boo, 2005; Chadwick, 1996; Plauche, 1980; Colditz, 2015).</p> <p>Actieve controle op SGH bij de pasgeborene verlaagd de mortaliteit (Boo, 2015).</p>
-------------	---

Laag	Tijd tot het stellen van de diagnose SGH is één tot zes uur postpartum (Boo, 2005; Amar, 2003).
-------------	---

Laag	Na een VE wordt een goede observatie van kliniek (kleur, activiteit/gedrag, Hartactie, ademhaling) met aandacht voor de zwelling (zowel aspect, locatie als toename in grootte) op het hoofd, ook na een SC na een mislukte VE, geadviseerd (Boo, 2015; RANZCOG, 2015; Ahlberg, 2016).
-------------	--

Laag	<p>De geadviseerde observatieperiode is in de geraadpleegde richtlijnen en literatuur wisselend (één uur RANZCOG (2015) zonder risicofactoren, vier uur Colditz (2015), tien uur Wu-Smit (2006) en 12 uur RANZCOG (2015) met risicofactoren.</p> <p>In de prospectieve studie van Boo (2005) werden kinderen direct postpartum, één, zes en 24 uur postpartum onderzocht, omdat de SGH zich geleidelijk gedurende de eerste uren postpartum kan uitbreiden alvorens opgemerkt te worden. De mortaliteit was in deze studie met 2,8%, in vergelijking met de mortaliteit van 5 tot 25% in andere studies, sterk gereduceerd.</p>
-------------	---

[Van bewijs naar aanbevelingen \(zie ook bijlage 2.4 GRADE tabel\)](#)

Er werden geen studies gevonden die antwoord gaven op onze uitgangsvraag.

De belangrijkste reden om een kind na een VE, ook na een goede start, te observeren is om de weinig frequent voorkomende complicatie SGH tijdig te onderkennen. Dit is belangrijk gezien de hoge mortaliteit, welke aanzienlijk daalt bij snelle onderkenning en behandeling.

Hoe vaak een SGH in Nederland voorkomt is niet bekend, omdat een SGH niet apart als complicatie in de groep van geboortetrauma in de perinatale registratie Nederland (Perined) werd geregistreerd. In de nieuwe versie (oktober 2018) van Perined kan een SGH wel als apart item worden geregistreerd.

De tijdsduur waarop intracranieële bloeding de eerste verschijnselen geven, werd bij de studies naar incidentie van complicaties na een VE niet vermeld.

De klinische tekenen van een bloeding (zowel intra- als extracranieel), zoals tachycardie, tachypnoe, bleekheid en sufheid zijn belangrijk. Indien deze verschijnselen optreden moet er direct een arts worden gewaarschuwd.

In de literatuur en leerboeken worden verschillende grenzen voor de normaal waarden van de fysiologische parameters van de à terme pasgeborenen (zeker in de eerste uren postpartum) op gegeven (Mortensen, 2017; Roland, 2010).

Er zijn verschillende neonatal early warning scoring-systemen. Mortensen beschrijft in zijn review vier scoringssystemen voor de à terme pasgeborene. Deze scoringssystemen zijn niet gevalideerd voor de korte observatie in de eerste uren postpartum en ook niet gevalideerd voor onze doelgroep (observatie na vacuüm extractie). Zij bekeken de parameters (retro- en prospectief) bij pasgeborenen met andere risicofactoren, zoals verhoogd risico op infectie of na een matige start. (Roland, 2010; British Association of Perinatal Medicine, 2015). Scoringssystemen zijn een goede manier om observaties proberen te objectiveren en te gebruiken om een trend te vervolgen. De sensitiviteit en specificiteit van de absolute score op een opname op de High of Intensive Care verschillen per scoringssysteem. Daarnaast is er discussie welke sensitiviteit en specificiteit acceptabel is: je wilt geen kind met een sepsis of shock missen, maar je wilt ook niet te veel onnodige opnames.

De literatuur beschrijft dat de tijdsduur waarbinnen de eerste verschijnselen van een SGH optreden varieert van één tot zes uur met een uitloop naar 33 uur. Dit is mede afhankelijk van het wel of niet actief monitoren van de kliniek en de zwelling op het hoofd.

Wanneer er tijdens de (korte) observatieperiode verschijnselen optreden, moet er snel gestart kunnen worden met behandeling (correctie hypovolemie, anemie en stollingsproblemen). Daarnaast kan, met name de eerste uren, een caput succedaneum, een cefaal hematoom en een SGH verraderlijk veel op elkaar lijken (zelfs voor de geoefende zorgverlener).

Een VE met of zonder zichtbare bloeding, is een risicofactor voor hyperbilirubinemie. Dit is reden voor extra alertheid en laagdrempelige controle van de bilirubine, maar geen reden om het kind zonder tekenen van een SGH hiervoor opgenomen te houden.

De invloed van mogelijke risicofactoren, zoals langdurige uitdrijvingsfase of het aantal tracties, de kracht waarmee getrokken moet worden en het aantal keren losschieten van de cup, is in de literatuur niet eenduidig. Daarnaast is het begrip “moeizame VE” subjectief.

Het meten van de schedelomtrek wordt niet geadviseerd, omdat een geringe toename van de schedelomtrek soms pas optreedt bij aanzienlijk bloedverlies. Met andere woorden: het meten van de schedelomtrek heeft een slechte negatief voorspellende waarde.

Een observatielijst met notitie van vitale parameters en gegevens over de zwelling op het hoofd (zie bijlage 2.1) kan behulpzaam zijn om achteruitgang of veranderingen op te merken. Hieraan kan nog een pijnscore (bijvoorbeeld NIPS) en/of een van de neonatal early warning-scores worden toegevoegd. Wie van de zorgverleners wat doet en waar geobserveerd wordt, moet binnen het VSV worden

afgesproken zolang een adequate observatie en een snelle aanvang van de behandeling, indien er bijzonderheden zijn, gegarandeerd zijn.

Indien zich tijdens deze observatieperiode bijzonderheden voordoen, moet de observatie geïntensiveerd en uitgebreid worden naar tenminste 12 uur.

Zorgvuldige overdracht van zorg met (eventuele) aandachtspunten is gewenst bij overdracht van zorgverlener, die de verantwoordelijkheid heeft voor de observatie van de pasgeborene. Ouders kunnen hierin mee genomen worden.

Aanbevelingen

De werkgroep adviseert om alle pasgeborenen na een VE ten minste zes uur te observeren op kliniek (geprikeld zijn, pijn bij verzorging, huilen, spugen, kreunen, voedingsproblemen, kleur, activiteit/gedrag, ademhaling en hartfrequentie). Hierbij moet het hoofd regelmatig worden geïnspecteerd op locatie, aspect en een eventuele toename van de zwelling, om een SGH tijdig te onderkennen. Bij bijzonderheden tijdens deze observatieperiode moet de observatieperiode verlengd worden naar tenminste 12 uur. Bij tekenen van shock moet direct een arts gewaarschuwd worden en met behandeling gestart worden.

De werkgroep adviseert om bij de observatie van de pasgeborene na een VE de toename van de schedelomtrek *niet* als indicator voor een SGH te gebruiken, omdat deze het bloedverlies kan onderschatten en de toename van de schedelomtrek bij een SGH pas laat op kan treden.

2.2 Moet standaard (oplaad) paracetamol worden gegeven na een vacuümextractie?

Inleiding

Een vacuümextractie (VE) wordt verricht om de vaginale bevalling te bespoedigen. Een VE kan op maternale en/of foetale indicatie worden verricht.

Het percentage kinderen dat in Nederland met een VE wordt geboren was in 2016 7,7% (Perined, 2018).

Het preventief of standaard toedienen van paracetamol voor pijnstilling na een VE staat ter discussie.

Methode

Op basis van consensus in de werkgroep met behulp van bestaande literatuur (zie bijlage 2.2).

Resultaten

In de herziene versie van de Cochrane review: *"Paracetamol (acetaminophen) for prevention or treatment of pain in newborns"* (Ohlsson, 2016) zijn twee studies opgenomen over paracetamol na een VE (Van Lingen, 2001; Tinner, 2013). Deze Cochrane review zag geen vermindering van pijn door paracetamol na een kunstverlossing.

Studie 1 in dit review is een RCT van Van Lingen (2001) met 122 patiënten. Hij vond geen effect van paracetamol (20mg/kg/dosis à zes uur) op de pijnscore na een VE bij à terme pasgeborenen. Hij zag alleen na de eerste gift een verbetering van de klinische conditie (geprikkeld zijn, pijn bij verzorging, huilen, spugen, kreunen en voedingsproblemen en opgezette buik) in de groep met paracetamol.

In een andere studie vond Van Lingen (1999) al dat meerdere rectale doses paracetamol van 20 mg/kg wisselende en niet altijd therapeutische serumspiegels gaven. Hierop volgde het advies om een oplaaddosering van 30 mg/kg gevolgd door doses van 20 mg/kg à zes tot acht uur te geven om een therapeutische spiegel te bereiken. De vraag is dus of de dosering gegeven in de RCT na een VE voldoende was.

Andere RCTs zagen echter ook bij hogere doseringen paracetamol (tot 40 mg/kg) geen verandering in behoefte aan opioïden postoperatief bij zuigelingen en peuters (nul tot twee maanden, en nul tot 18 maanden) (Van der Marel, 2007; Bremerich, 2001). De vraag is of deze bevinding ook iets zegt over het ontbreken van pijnstillend effect van paracetamol bij pasgeborene na een VE.

In de tweede studie uit het Cochrane review van Tinner (2013) had 25% van de kinderen na een VE een verhoogde pijnscore. Dit kwam overeen met de kleine prospectieve Nederlandse studie van Smit-Wu (2006). In de studie van Tinner (RCT, n=123 kinderen) werd geen verschil in pijnscores gezien na rectaal toegediende paracetamol (20 tot 25 mg/kg/dosis) of een placebo die twee en acht uur postpartum werd gegeven. Echter in deze studie werd wel een hogere pijnscore gezien en langer huilen na de hielprik op dag twee tot drie bij kinderen die paracetamol postpartum hadden gekregen in vergelijking met de placebogroep. Een goede verklaring wordt hier niet voor gegeven.

Wij ontvingen 11 lokale protocollen over pijnstilling na een VE uit Nederlandse ziekenhuizen. In zes hiervan werd na een VE standaard paracetamol in de eerste 24 uur gegeven. In één protocol werd paracetamol, eenmalig gegeven en in vier protocollen werd paracetamol alleen op indicatie gegeven.

Conclusies

Cochrane (Ohlsson, 2016): Tinner, 2001	25% van de pasgeborenen vertoont een verhoogde pijnscore na een vacuümextractie (VE) met een spontane verbetering <4 uur.
Cochrane (Ohlsson, 2016): Tinner, 2001 en Van Lingen, 2013	Paracetamol heeft geen positief effect op de pijnscore bij pasgeborenen na een VE. Een eenmalige gift paracetamol geeft mogelijk wel een verbetering van de klinische conditie (geprikeld zijn, pijn bij verzorging, huilen, spugen, kreunen en voedingsproblemen en opgezette buik).
Cochrane (Ohlsson, 2016): Tinner, 2001	Paracetamol postpartum gegeven heeft een negatief effect op de pijnbeleving op dag twee tot drie postpartum bij en na het afnemen van de zogenaamde hielprik.

Van bewijs naar aanbeveling

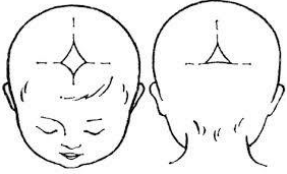
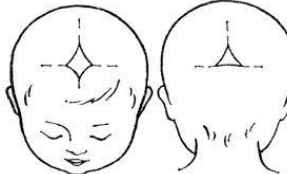
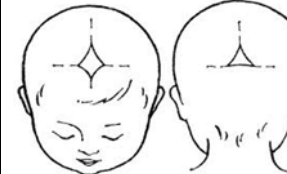
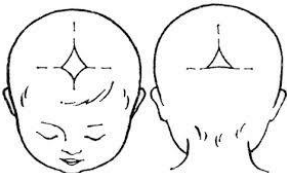
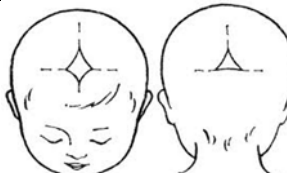
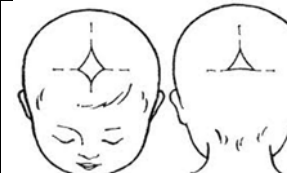
Slechts 25% van de pasgeborenen na een VE heeft een verhoogde pijnscore. De pijnscore daalt spontaan binnen vier uur postpartum. Paracetamol heeft geen effect op pijnscores na een VE bij pasgeborenen. In de groep pasgeborenen die na een VE gedurende 24 uur postpartum paracetamol kreeg toegediend, werd een onverklaarde toename van bij pijnbeleving bij de hielprik op dag twee tot drie gezien.

De werkgroep raadt daarom het standaard toedienen van paracetamol aan kinderen geboren na een VE af. Aangezien in één studie wel een verbetering van de kliniek werd gezien na eenmalige paracetamol toediening na de geboorte middels VE, valt bij klinische verschijnselen, zoals prikkelbaarheid, huilen, pijn bij verzorging, kreunen, voedingsproblemen, spugen en een opgezette buik, een eenmalige dosering paracetamol rectaal te overwegen. Voor de dosering verwijst de werkgroep naar het kinderformularium.

Aanbeveling

De werkgroep adviseert om pasgeborene na een vacuümextractie niet standaard paracetamol toe te dienen.

Bijlage 2.1 Voorbeeld notitie voor observatie

Zwelling	0 tot 1 uur postpartum	3 tot 4 uur postpartum	Bij ontslag
Plaats cupafdruk			
Plaats zwelling			
Overschrijdt zwelling de schedelnaden?			
Zwelling voelt aan als			
Hartslag/min (90 tot 160)			
AH/min (30 tot 60)			
Kleur			
Capillary refill time (sternum <2 sec)			
Temp			
Alert of suf			
Voeding/drinken			
Spugen			
Geprikkeld zijn			
Pijn bij verzorging			
Kreunen			

In de literatuur en leerboeken worden verschillende grenzen voor de normaalwaarden van de fysiologische parameters van de à terme pasgeborenen (in de eerste uren postpartum) opgegeven (Mortensen 2017; Roland 2010). De normaalwaarden die achter de items zijn weergegeven, zijn op basis van consensus uit de tabel uit de review van Mortensen.

Van belang is een eventuele negatieve verandering van de parameters in de tijd snel te onderkennen. Bij pasgeborenen kan een achteruitgang zeer snel verlopen. Kreunen is, net als een slechte kleur, altijd een reden om direct een arts te waarschuwen.

In de Revised Neonatal Early Warning Observation Chart van Roland en de Newborn early warning trigger and track (NEWTT) van de British Association of Perinatal Medicine staan voorbeelden van het grafisch uitzetten van de parameters.

Deze scoringssystemen zijn niet gevalideerd voor de korte observatie in de eerste uren postpartum en ook niet gevalideerd voor deze doelgroep (observatie na vacuüm extractie). Deze scoringssystemen hebben naar de parameters bij pasgeborenen met andere risicofactoren gekeken (zie Roland, 2010; British Association of Perinatal Medicine, 2015).

Bijlage 2.2 Literatuur module 2

- ACOG. Practice Bulletin No. 154: Operative Vaginal Delivery. *Obstet Gynecol.* 2015;126:e56-e65.
- Ahlberg M, Norman M, Hjelmstedt A, et al. Risk factors for failed vacuum extraction and associated complications in term newborn infants: a population-based cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29:1646-51.
- Ahuja GL, Willoughby ML, Kerr MM, et al. Massive subaponeurotic haemorrhage in infants born by vacuum extraction. *Br Med J.* 1969;3:743-5.
- Amar AP, Aryan HE, Meltzer HS, et al. Neonatal subgaleal hematoma causing brain compression: report of two cases and review of the literature. *Neurosurgery.* 2003;52:1470-4.
- Bahl R, Van d V, Macleod M, et al. Maternal and neonatal morbidity in relation to the instrument used for mid-cavity rotational operative vaginal delivery: a prospective cohort study. *BJOG.* 2013;120:1526-32.
- Baskett TF, Fanning CA, Young DC. A prospective observational study of 1000 vacuum assisted deliveries with the OmniCup device. *J Obstet Gynaecol Can.* 2008 Jul;30(7):573-580.
- Boo NY, Foong KW, Mahdy ZA, et al. Risk factors associated with subaponeurotic haemorrhage in full-term infants exposed to vacuum extraction. *BJOG.* 2005;112:1516-21.
- Bremerich DH, Neidhart G, Heimann K, et al. Prophylactically-administered rectal acetaminophen does not reduce postoperative opioid requirements in infants and small children undergoing elective cleft palate repair. *Anesth Analg.* 2001;92:907-12.
- British Association of Perinatal Medicine (2015). Newborn early warning trigger and track(NEWTT). In British Association of Perinatal Medicine (ed). A framework for practice. UK: British Association of Perinatal Medicine, p 17.
- Cargill YM, MacKinnon CJ, Arsenaault MY, et al. Guidelines for operative vaginal birth. *J Obstet Gynaecol Can.* 2004;26:747-61.
- Chadwick LM, Pemberton PJ, Kurinczuk JJ. Neonatal subgaleal haematoma: associated risk factors, complications and outcome. *J Paediatr Child Health.* 1996;32:228-32.
- Chang HY, Peng CC, Kao HA, et al. Neonatal subgaleal hemorrhage: clinical presentation, treatment, and predictors of poor prognosis. *Pediatr Int.* 2007;49:903-7.
- Chia CC, Huang SC. Neonatal coagulopathy presents as unusual and severe subgaleal hematomas after vacuum delivery. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2008;47:435-7.
- Colditz MJ, Lai MM, Cartwright DW, et al. Subgaleal haemorrhage in the newborn: A call for early diagnosis and aggressive management. *J Paediatr Child Health.* 2015;51:140-6.
- Doumouchtsis SK, Arulkumaran S. Head injuries after instrumental vaginal deliveries. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2006;18:129-34.
- Doumouchtsis SK, Arulkumaran S. Head trauma after instrumental births. *Clin Perinatol.* 2008;35:69-83, viii.
- Ducarme G, Hamel JF, Bouet PE, et al. Maternal and Neonatal Morbidity After Attempted Operative Vaginal Delivery According to Fetal Head Station. *Obstet Gynecol.* 2015;126:521-9.
- Ekeus C, Hogberg U, Norman M. Vacuum assisted birth and risk for cerebral complications in term newborn infants: a population-based cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;14:36.
- Eliachar E, Bret AJ, Bardiaux M, et al. [Cranial Subcutaneous Hematoma in the Newborn]. *Arch Fr Pediatr.* 1963;20:1105-11.
- Fareeduddin R, Schifrin BS. Subgaleal hemorrhage after the use of a vacuum extractor during elective cesarean delivery: a case report. *J Reprod Med.* 2008;53:809-10.
- Fuijkschot J, Antonius T, Meijers PW, et al. [Neonatal subgaleal haemorrhage; a potential life-threatening extracranial haemorrhage]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2008;152:96-100.
- Gebremariam A. Subgaleal haemorrhage: risk factors and neurological and developmental outcome in survivors. *Ann Trop Paediatr.* 1999;19:45-50.
- Ghidini A, Stewart D, Pezzullo JC, et al. Neonatal complications in vacuum-assisted vaginal delivery: are they associated with number of pulls, cup detachments, and duration of vacuum application? *Arch Gynecol Obstet.* 2017;295:67-73.
- Ismail NA1, Saharan WS, Zaleha MA, Jaafar R, Muhammad JA, Razi ZR. Kiwi Omnicup versus Malmstrom metal cup in vacuum assisted delivery: a randomized comparative trial. *J Obstet Gynaecol Res.* 2008 Jun;34(3):350-3.
- Macleod M, Murphy DJ. Operative vaginal delivery and the use of episiotomy--a survey of practice in the United Kingdom and Ireland. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;136:178-83.
- Mortensen N, Augustsson JH, Ulriksen J, Hinna UT, Schmölder GM, Solevåg AL. Early warning- and track and trigger systems for newborn infants: A review. *J Child Health Care.* 2017 Mar;21(1):112-120.
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde. Richtlijn Hyperbilirubinemie. <https://www.nvk.nl/Kwaliteit/Richtlijnenoverzicht/Details/tabid/1558/articleType/ArticleView/articleId/730/Hyperbilirubinemie-preventie-diagnostiek-en-behandeling-bij-de-pasgeborene-geboren-na-een-zwangerschapsduur-van-meer-dan-35-weken.aspx>. 2008. (Accessed 14-12-2017).
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie. Richtlijn Vaginale kunstverlossing. http://nvog-documenten.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php&richtlijn_id=504. 2005. (Accessed 14-12-2017).
- Norman M, Aberg K, Holmsten K, et al. Predicting Nonhemolytic Neonatal Hyperbilirubinemia. *Pediatrics.* 2015;136:1087-94.
- Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for prevention or treatment of pain in newborns. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10:CD011219.
- O'Mahony F, Hofmeyr GJ, Menon V. Choice of instruments for assisted vaginal delivery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010:CD005455.

- Ou-Yang MC, Huang CB, Huang HC, et al. Clinical manifestations of symptomatic intracranial hemorrhage in term neonates: 18 years of experience in a medical center. *Pediatr Neonatol.* 2010;51:208-13.
- Perined. *Perinatale Zorg in Nederland 2016*. Utrecht: Perined. 2018. <https://assets.perined.nl/docs/7935f9c6-aaac-4f59-a150-307ae04efa27.pdf>.
- Plauche WC. Subgaleal hematoma. A complication of instrumental delivery. *JAMA.* 1980;244:1597-8.
- Radovanovic T, Spasojevic S, Stojanovic V, et al. Severe neonatal subgaleal hemorrhage as the first presentation of hemophilia A. *Srp Arh Celok Lek.* 2016;144:204-6.
- RANZCOG. The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention, detection and management of subgaleal haemorrhage in the newborn. <https://www.ranzcog.edu.au/Statements-Guidelines/Obstetrics/Subgaleal-Haemorrhage-in-the-Newborn,-Prevention-D>. 2015. (Accessed 3-7-2017).
- Robinson RJ, Rossiter MA. Massive subaponeurotic haemorrhage in babies of African origin. *Arch Dis Child.* 1968 Dec;43(232):684-7.
- Simonson C, Barlow P, Dehennin N, et al. Neonatal complications of vacuum-assisted delivery. *Obstet Gynecol.* 2007;109:626-33.
- Roland D, Madar J, Conolly G. The Newborn early Warning (NEW) system: development of an at-risk infant intervention system. *Infant* 2010; 6(4): 116-20
- Smit-Wu MN, Moonen-Delarue DM, Benders MJ, et al. Onset of vacuum-related complaints in neonates. *Eur J Pediatr.* 2006;165:374-9.
- Suwannachat B, Lumbiganon P, Laopaiboon M. Rapid versus stepwise negative pressure application for vacuum extraction assisted vaginal delivery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012:CD006636.
- Talar T, Paczesniak U, Nowiczewski M, et al. SUBGALEAL HEMATOMA AS A PERINATAL PRESENTATION OF RARE HEMATOLOGIC PROBLEMS IN NEWBORNS. OWN EXPERIENCE. *Dev Period Med.* 2015;19:277-82.
- Tinner EM, Hoesli I, Jost K, et al. Rectal paracetamol in newborn infants after assisted vaginal delivery may increase pain response. *J Pediatr.* 2013;162:62-6.
- Uchil D, Arulkumaran S. Neonatal subgaleal hemorrhage and its relationship to delivery by vacuum extraction. *Obstet Gynecol Surv.* 2003;58:687-93.
- Van der Marel CD, Peters JW, Bouwmeester NJ, et al. Rectal acetaminophen does not reduce morphine consumption after major surgery in young infants. *Br J Anaesth.* 2007;98:372-9.
- Van Lingen RA, Quak CM, Deinum HT, et al. Effects of rectally administered paracetamol on infants delivered by vacuum extraction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;94:73-8.
- van Lingen RA, Deinum HT, Quak CM, et al. Multiple-dose pharmacokinetics of rectally administered acetaminophen in term infants. *Clin Pharmacol Ther.* 1999 Nov;66(5):509-15.
- Vayssiere C, Beucher G, Dupuis O, et al. Instrumental delivery: clinical practice guidelines from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;159:43-8.
- Veltman L. Vacuum-assisted vaginal delivery (VAVD)-basics for the risk manager. *J Healthc Risk Manag.* 2014;33(4):23-8.
- Wetzel EA, Kingma PS. Subgaleal hemorrhage in a neonate with factor X deficiency following a non-traumatic cesarean section. *J Perinatol.* 2012;32:304-5.

Bijlage 2.3 Zoekverantwoording

Database: Medline

Periode 1995 tot en met September 2018

Taken: Engels en Nederlands

Search 1

((("Vacuum Extraction, Obstetrical"[Mesh] OR ("vacuum"[all fields] OR "ventouse"[all fields]) AND ("extraction"[all fields] OR "extractions"[all fields] OR "delivery"[all fields] OR "evacuation"[all fields]))) AND ("Infant, Newborn"[Mesh] OR "newborn"[all fields] OR "newborns"[all fields] OR "neonates"[all fields] OR "neonate"[all fields])) AND (("Birth Injuries"[Mesh] OR ("birth"[all fields] AND ("injuries"[all fields] OR "injury"[all fields] OR "damage"[all fields] OR "trauma"[all fields])))

Totaal 153 artikelen t/m Sept 2018

Geen antwoord op de vraag op basis van abstract: 129

Full tekst beoordeling: 24 waarvan 8 studies geselecteerd die slechts gedeeltelijk antwoord gaven op uitgangsvraag (Gidine 2017, Krispin 2017, Ahlberg 2015, Colditz 2015, Ekeus 2014, Chang HY 2007, Chang X 2007, Ng 1995)

Aanvullende/Search 2

((("Vacuum Extraction, Obstetrical"[Mesh] OR ("vacuum"[all fields] OR "ventouse"[all fields]) AND ("extraction"[all fields] OR "extractions"[all fields] OR "delivery"[all fields] OR "evacuation"[all fields]))) AND ("Infant, Newborn"[Mesh] OR "newborn"[all fields] OR "newborns"[all fields] OR "neonates"[all fields] OR "neonate"[all fields])) AND ("Cerebral Hemorrhage"[Mesh] OR ("cerebral"[all fields] OR "intracerebral"[all fields] OR "subgaleal"[all fields] OR "intracranial"[all fields] OR "subaponeurotic"[all fields] OR "subarachnoid"[all fields]) AND ("hemorrhage"[all fields] OR "hemorrhages"[all fields]) OR "SGH"[all fields]) OR ("Hematoma, Subdural, Intracranial"[Mesh] OR ("cranial"[all fields] OR "intracranial"[all fields] OR "subdural"[all fields] OR "cerebral"[all fields] OR "subarachnoid"[all fields]) AND ("hematoma"[all fields] OR "hematomas"[all fields])))

Totaal 166 artikelen t/m Sept 2018 (waarvan 102 na 1999)

Ook gevonden in eerste search: 23 waarvan 7 reeds geselecteerd die slechts gedeeltelijk antwoord gaven op uitgangsvraag (Gidine 2017, Krispin 2017, Ahlberg 2015, Colditz 2015, Ekeus 2014, Chang HY 2007, Ng 1995)

Geen antwoord op de vraag: 144 op basis van abstract of beoordeling in eerste search

Full tekst beoordeling: 22 waarvan 6 studies geselecteerd die slechts gedeeltelijk antwoord gaven op uitgangsvraag (Ekeus 2018, Baskett 2008, Doumouchsis 2006, Simonson 2007, Kilani 2006, Boo 2005)

Twee studies meegenomen in beoordeling genoemd als referentie (Ismail 2008, Suwannachat (Conchrane review)).

Classificatie geselecteerd medische publicaties

C	<p>Ekeus et al (2018) Observationele studie; database 2013 6 centra in Zweden (5 in Stockholm Country Council) N=596 (100 VE uit 6 verschillende ziekenhuizen, 4 FE per abuis geïncludeerd) 64,4% primigravida; Zwangerschapsduur: 96,5% ≥37 weken; 3,4% 34-36 weken 441/596 Metal cup en 134/596 Omnicup of soft cup 7% mislukte VE (gevolgd door cs) 11,4% gecompliceerde VE (definitie: ≥2 x losschieten cup en/of ≥6 tracties en/of duur ≥ 15 min) Cefaalhematoom en SGH: 5,5% (ongecompliceerde VE) versus 13,2% (gecompliceerde VE) (OR 2.60) (95%CI: 1.17-5.77) Outcome pasgeborene gebaseerd op ICD-10 codes Geen gegevens over tijdsinterval geboorte en diagnose stelling</p>
C	<p>Ghidini et al. (2017) Retrospectieve cohort study. Vraag: Zijn de karakteristieken van de Vacuüm Extractie geassocieerd met de neonatale complicaties? Cohort van 01-01-2009 tot 01-09-2012. (bijna 4 jaar) N=555 (515 succesvolle VE; 40 mislukte VE). Aantal drop outs: 7 ontbrekende informatie en 17 GA <37 weken Neonatale complicaties: cefaal hematoom (5,6%) 2 SGH (0,4%) en geen intracranieële bloedingen. Aantal tracties (1-9), aantal keren los schieten (0-5) en een mislukte VE waren niet geassocieerd met de neonatale complicaties. Totale duur van de tracties was wel significant verschillend 45 (30-75) zonder versus 60 (28-110) seconden in de groep met neonatale complicaties. (P< 0.001)</p>
C	<p>Krispin et al. (2017) Retrospectieve cohort studie Vraag; Relatie tussen het aantal keren losschieten van de cup en outcome? Periode: 2012-2014. Zwangerschapsduur: 37-42 weken Tertiair (academisch) ziekenhuis Israël Zowel Metal cup als Kiwi Omnicup gebruikt N= 1851 VE (8,1% van het totaal aantal bevallingen) waarvan 1779 (96%) aan inclusiecriteria voldeden. ≥1x Losschieten N= 146 (8,2%) (waarvan 16/146 (11%) ≥2x) versus niet losschieten N= 1622 (91,8%) Uitkomst: Alleen subarachnoidale bloeding kwam significant meer voor in cup detachement groep (2,7% versus 0,1%; aOR 45.44; 95%CI: 6.42-321.62; p<0.001) en wanneer alle neonatale complicaties bij elkaar werden opgeteld (aOR 2,62; 95%CI: 1.1-6.22; p=0.03). SGH 18/1779 (1%): 1,4% versus 1% (P= 0.655) Nullipara 70,5% in cup detachement groep versus 67,4% in de niet cup detachement groep (p=0,461). Gecorrigeerd voor potentiële confounders Geen duidelijkheid over criteria rondom vaststellen diagnose (standaard observatie of criteria of onderzoeken pasgeborene) Geen gegevens over tijdsloop VE en symptomen of vaststellen diagnose en geen gegevens over morbiditeit/mortaliteit pasgeborenen</p>

B	<p>Ducarme et al. (2015) Prospectieve studie Vraag: Verschillen de complicaties na kunstverlossing op basis van mate van indaling (midpelvic (H3 of +1) of low-pelvic +2 of +3 cm voorbij H3 of outlet) Dec 2008-oktober 2013 (80% vaginaal waarvan 13,6% kunstverlossing en 20% cs waarvan 1% van de cs na mislukte kunstverlossing) Een tertiair universitair ziekenhuis (Canada) met >4000 bevallingen/jaar Uitvoerder >5 jaar ervaring met kunstverlossingen Kiwi OmniCup of FE/Thierry's Spatulas Exclusie: meerlingen, congenitale afwijkingen, dysmaturiteit (<P10), geen hoofdligging of ontbreken gegevens over mate van indaling. N= 2138 kunstverlossingen (391/2138 (18,3%) midpelvic waarvan 38/391 (9,8%) VE en 1550/2138 (72,5%) low-pelvic waarvan 525/ 1550 (33,9%) en 197/2153 (9,2%) outlet waarvan 165/197 (83,8%) VE) Uitkomst ernstige morbiditeit pasgeborene: Apgar 5 min <7, navelstreng pH <7.00, Reanimatie of intubatie pasgeborene, trauma (Clavicula fractuur, lange pijpbeenderen fractuur, Plexus letsel, cefaal hematoom), intraventriculaire bloeding >graad 2, NICU opname >24 uur, convulsie, sepsis en/of overlijden. Resultaten niet uitgesplitst naar FE of VE. Geen significant verschil tussen midpelvic en low-pelvic en outlet kunstverlossingen ten aanzien van ernstige morbiditeit (15,1-10,2-10,7%) of cefaalhematoom (0,3%-0,5%-0%)</p>
C	<p>Ahlberg et al. (2015) Retrospectief populatie-based nationaal cohort studie Vraag: Zijn karakteristieken van de VE en met name die van een mislukte VE geassocieerd met neonatale complicaties? Cohort 1999-2010 Zweden Zwangerschapsduur >36+6 weken, eenling zwangerschappen 8,2% VE (88418/1077532) waarvan 5,4% mislukte VE (4747/88418) Intracraniale bloedingen: 0,16% (0,158% bij geslaagde VE versus 0,23% bij mislukte VE; OR 1.33; 95%CI 0,68-2,62) SGH: 0,43% (0,33% geslaagde VE versus 2,1% mislukte VE; OR 7,3; 95% CI 5,51-9,66) Database onderzoek gebaseerd op ingevulde ICD-10 code, geen standaard procedure over beeldvorming, lange onderzoeksperiode</p>
D	<p>Colditz et al. (2015) Review over SGH: stellen van de diagnose en behandeling. Tijd tot het stellen van de diagnose: 1-6 uur postpartum (Ref: Boo 2005 en Amar 2003) Incidentie SGH: 0,01-0,06% na spontane bevalling en 0,3-0,76% na VE (7 referenties) Incidentie SGH in prospectieve studies: 4,1-21% (Boo 2005, Boo1990, ACOG 2000) Mortaliteit: 17-25% (4 referenties 1980-1999) gedaald naar 5-14% (3 referenties 2007-2012) en bij prospectieve regelmatige controle en agressieve behandeling: 2,8% (Boo 2005) Morbiditeit: epilepsie, vertraagde ontwikkeling, gehandicapt: 17-33% (4 referenties 1996-2011) (expert opinion op basis van review waarbij onvoldoende selectie criteria beschreven zijn van de genoemde literatuur en bias aanwezig is omdat de auteur aangeeft de review te hebben geschreven om onnodig overlijden bij een SGH te voorkomen)</p>

B	<p>Ekeus (2014) Retrospectief population-based nationaal cohort 1999-2010 Zweden. Vraag: Is het risico op cerebrale complicaties bij pasgeborenen verhoogd na een VE? Zwangerschapsduur >37 +0 weken, eenling zwangerschappen Vergelijking van risico op intracraniale bloeding, convulsies, encefalopathie bij pasgeborenen geboren per VE (N=87150), spoed sectio (CS) (75216) of spontane vaginale partus (N=851347).</p> <p>Cerebrale neonatale complicaties:</p> <table border="1" data-bbox="469 454 1358 577"> <thead> <tr> <th></th> <th>Totaal</th> <th>ICH</th> <th>Convulsie ± encefalopathie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>VE</td> <td>1%</td> <td>0,19%</td> <td>0,97%</td> </tr> <tr> <td>Spoed CS</td> <td>0,9</td> <td>0,07</td> <td>0,83</td> </tr> <tr> <td>Spontaan</td> <td>0,14</td> <td>0,03</td> <td>0,13</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>ICH intracraniale bloeding</i></p> <p>Database onderzoek gebaseerd op ingevulde ICD-10 code, geen standaard procedure over beeldvorming. Tevens lange onderzoeksperiode</p>		Totaal	ICH	Convulsie ± encefalopathie	VE	1%	0,19%	0,97%	Spoed CS	0,9	0,07	0,83	Spontaan	0,14	0,03	0,13
	Totaal	ICH	Convulsie ± encefalopathie														
VE	1%	0,19%	0,97%														
Spoed CS	0,9	0,07	0,83														
Spontaan	0,14	0,03	0,13														
A1	<p>Suwannachat et al. Cochrane Database Syst Rev. 2012. Rapid versus stepwise negative pressure application for vacuum extraction assisted vaginal delivery. Cefaal hematoom 5% SGH 2%</p>																
D	<p>Doumouchsis 2008 Review Cefaal hematoom 1-2% spontane vaginale partus versus 6-10% (range 1-26%) na VE (4 referenties waaronder 2 Cochrane reviews) SGH 0-21% na VE (OR 7,17; 95%CI: 5,43-10,25) (3 referenties waaronder Boo 2005 en Simonson 2007)</p>																
B	<p>Ismail 2008 RCT Kiwi Omnicup (KO) versus Malmstrom metal cup (MM) Juni 2005-Mei 2006 Teaching hospital; 2-4^e jaars assistenten getraind voor het doen van VE Totaal 6% VE (362/6031) Exclusie: meerling zwangerschap, zwangerschapsduur <36 weken en geen informed consent Totaal in studie geïncludeerd N=164 (85 KO en 79 MM) SGH 1,2% KO en 10,1% MM groep (p=0.015; OR 0,11; 95%CI 0.01-0.87)</p>																
C	<p>Baskett et al. (2008) Prospectieve observationele studie Maart 2002- Augustus 2005 1000 VE waarvan 87,1% geslaagd; Na mislukte VE: 1,1% alsnog spontaan bevallen, 9,8% met Forceps; 2% per sc. Gegevens van 651/1000 pasgeborenen na VE beschikbaar met notitie cup positie en lichamelijk onderzoek door onafhankelijk onderzoeker <48 uur postpartum volgens protocol 14,7% Cefaal hematoom (96/651); 0,4% Intracraniale bloeding (4/1000) waarvan 2 met convulsies: onduidelijk hoe vastgesteld maar geen routinematige echo of MRI. 0,01% SGH</p> <p>Onduidelijk wie en waarom een echo cerebrum kreeg</p>																

C	<p>Chang H- Y et al. (2007) Retrospectief database studie van SGH in cohort: 1995-2004 Vraag: Wat is de kliniek van een SGH en welke factoren bepalen de prognose? N=42 SGH (incidentie 0.6/1000 partussen en 4.6/1000 VE) 88% à terme zwangerschappen, 2 post-term en 3 prematuur, Diagnose gesteld gemiddeld 7,8 uur (0-33) uur na geboorte Mortaliteit:12% SGH (5/42) Morbiditeit: 4 epilepsie; 3 doof of slechthorend; 2 cerebral palsy en 1 trombose V Renalis 85% van de 13 kinderen met een slechte prognose (overleden of bovenbeschreven morbiditeit) waren elders geboren en naar getransporteerd.</p>
----------	--

C	<p>Chang X et al. (2007) Prospectieve observationele studie van Aug 2004- Januari 2005 Vraag: Maternale en neonatale uitkomst na VE Exclusie BW >4500 gram of het niet aanwezig zijn van een van de onderzoekers. N=105 VE van de totaal 5460 partussen (1,9%) waarvan 5 drop outs in verband met geen toestemming voor onderzoek. 3% mislukte VE (3x afschieten cup) Geen neonatale complicaties (geen fracturen, plexuslaesie, asfyxie cefaalhematoom of SGH) direct postpartum en 4 weken postpartum Bias: nieuwe aangeleerde methode (VE) promoten om aantal CS te reduceren.</p>
----------	---

C	<p>Simonson et al. (2007) Prospectief Vraag: Neonatale complication na VE Jan 2000-Dec 2004 Systematische screening met echo cerebrum en X-schedel 9,8% VE (1123/11405 partussen) Dropouts (apart geanalyseerd): - 150 (13,4%) geen echo en/of X-schedel volgens protocol (door te vroeg ontslag of geen toestemming); - 24 (2,1%) prematuren; - 36 (3,2%) mislukte VE.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">Cefaal hematoom</th> <th style="text-align: center;">Opname NICU</th> <th style="text-align: center;">ICH</th> <th style="text-align: center;">Schedelfractuur</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Geslaagde VE N= 913</td> <td style="text-align: center;">10,84% 95%CI 8.79-12.90</td> <td></td> <td style="text-align: center;">0,87% 95%CI 0.26-1.49</td> <td style="text-align: center;">5,04% 95%CI 0.59-6.49</td> </tr> <tr> <td>Losschieten cup (≥1)</td> <td style="text-align: center;">9,97%/ 18,56% RR 1.86 95%CI 1,26-2.75 P= 0.002</td> <td style="text-align: center;">RR 1,45 95%CI 1.14-1.85 P= 0.003</td> <td style="text-align: center;">0%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Cup plaatsing over schedelnaden</td> <td style="text-align: center;">Geen effect</td> <td style="text-align: center;">RR 1.60 95%CI1.14-2.26 P= 0.008</td> <td style="text-align: center;">Geen invloed</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mislukte VE gevolgd door sc N=36</td> <td style="text-align: center;">6,7%</td> <td style="text-align: center;">52,78%</td> <td style="text-align: center;">2,78%</td> <td style="text-align: center;">22,6%</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>ICH intracranieële bloeding</i></p> <p>Cefaal hematoom: 10,85% (95%CI 8,79-12,9) Intracranieële (subdurale) bloedingen n=8 waarvan 7 zonder kliniek: 0,87% (95%CI 0,26-1,49) alleen gediagnosticeerd door echo cerebrum te maken SGH 0% Schedelfractuur (allen linear) in groep geslaagde VE N=46: geen behandeling nodig Geen Follow-Up gegevens.</p>		Cefaal hematoom	Opname NICU	ICH	Schedelfractuur	Geslaagde VE N= 913	10,84% 95%CI 8.79-12.90		0,87% 95%CI 0.26-1.49	5,04% 95%CI 0.59-6.49	Losschieten cup (≥1)	9,97%/ 18,56% RR 1.86 95%CI 1,26-2.75 P= 0.002	RR 1,45 95%CI 1.14-1.85 P= 0.003	0%		Cup plaatsing over schedelnaden	Geen effect	RR 1.60 95%CI1.14-2.26 P= 0.008	Geen invloed		Mislukte VE gevolgd door sc N=36	6,7%	52,78%	2,78%	22,6%
	Cefaal hematoom	Opname NICU	ICH	Schedelfractuur																						
Geslaagde VE N= 913	10,84% 95%CI 8.79-12.90		0,87% 95%CI 0.26-1.49	5,04% 95%CI 0.59-6.49																						
Losschieten cup (≥1)	9,97%/ 18,56% RR 1.86 95%CI 1,26-2.75 P= 0.002	RR 1,45 95%CI 1.14-1.85 P= 0.003	0%																							
Cup plaatsing over schedelnaden	Geen effect	RR 1.60 95%CI1.14-2.26 P= 0.008	Geen invloed																							
Mislukte VE gevolgd door sc N=36	6,7%	52,78%	2,78%	22,6%																						

C	<p>Kilani et al. (2006) Retrospectief database onderzoek over obstetrische factoren bij kinderen met diagnose SGH waarvoor opname op NICU noodzakelijk was. 1991-2003 N=34 SGH met NICU opname (inborn 8 → 0,17% van alle bevallingen in dat centrum) Zwangerschapsduur: 34-37 weken N=7 (20,6%) en ≥37 weken N=27 (79,4%) Nullipara 73,5% (echter geen controle groep) 29/34 hadden een VE ondergaan (85,3%) (21 alleen VE, 3 VE+FE en 5 VE+SC) 4/34 overleden (11,8%) Lange periode, selectie bias door SGH met NICU opname, geen tijdsinterval tussen geboorte en diagnose vermeld.</p>
C	<p>Boo et al. (2005) Prospectieve observationele studie 29-02-2000 en 27-03-2002 Alle pasgeborenen geboren middels VE of na mislukte VE werden door kinderarts direct postpartum, 1 uur, 6 uur en 24 uur postpartum. beoordeeld. Indien verdenking SGH volgde een tweede onderzoek door neonatoloog. 3,3% VE (338/10066) 21% SGH (71/338) Mediaan tijd vaststellen diagnose 1 uur postpartum Relatie met nullipara (OR 4,0;95% CI 1,6-10,0; P=0,003), mislukte VE (OR 16,4%; 95% CI 2,0-135,6; P=0,01) plaatsing cup over sagittaalnaad (OR 4,4; 95%CI 1,9-10,2; P<0,0001), plaatsing cup <3 cm voorste fontanel (OR 6,0; 95%CI 1,7-21,0; P=0,005); Apgar <8 na 5 min (OR 5,0; 95%CI 1,7-15,2; P=0,004)</p>
C	<p>Ng et al. (1995) Prospectieve studie VE middels metalen Malmstrom cup Jan 1991-Dec 1993 Vraag: Hoe vaak komt SGH voor? 11% VE (2500/22489 partussen) Incidentie SGH overall: 0,08% (18/22489) Incidentie SGH na VE: 0,64% (16/2500). Mortaliteit: 3/18 (17%) Afgewaardeerd in verband met Metalen cup, en jaartal <2000.</p>

Studie	Design, follow-up, setting	Patiënten	Methode	Outcome	Resultaten	Resultaten Beoordeling	Quality of evidence (GRADE)
Ekeus (2018)	database <u>observationale studie in zes centra</u>	596 waarvan 64,4% primigravida Zwangerschapsduur: 96,5% ≥37 weken; 3,4% 34 tot 36 weken	Retrospectieve indeling in ongecompliceerde of gecompliceerde VE (definitie: ≥2 x losschieten cup en/of ≥6 tracties en/of duur ≥ 15 min)	Complicatiess: Cefaalhematoom en SGH gebaseerd op ICD-10 codes	Cefaal hematoom en SGH: 5,5% (ongecompliceerde VE) versus 13,2% (gecompliceerde VE) (OR 2.60) (95%CI: 1,17 tot 5,77)	Retrospectief Database	Low
Ghidini (2017)	Retrospectieve cohort studie 01-01-2009 tot 01-09-2012. (bijna vier jaar)	N=555 waarvan 40 mislukte VE en zeven drop-outs.	Retrospectieve)	Neonatale complicaties: cefaal hematoom (5,6%) twee SGH (0,4%) en geen intracraniele bloedingen.	Aantal tracties (1 tot 9), aantal keren los schieten (0 tot 5) en een mislukte VE waren niet geassocieerd met de neonatale complicaties. Totale duur van de tracties was wel significant verschillend 45 (30 tot 75) zonder versus 60 (28 tot 110) seconden in de groep met neonatale complicaties. (P<0.001)	Retrospectief cohort	Low
Krispin (2017)	Retrospectieve cohort studie Periode: 2012-2014 Tertiair (academisch) ziekenhuis Israël	1851 VE (8,1% van het totaal aantal bevallingen) waarvan 1779 (96%) aan inclusiecriteria voldeden Zwangerschapsduur: 37 tot 42 weken.	Retrospectief cohort	Relatie tussen het aantal keren losschieten van de cup en outcome?	Alleen significant verschil in Subarachnoidale bloeding: cup detachement groep 2,7% versus 0,1% (aOR 45.44; 95%CI: 6.42 tot 321.62; p<0.001) en wanneer alle neonatale complicaties bij elkaar werden opgeteld (aOR 2.62; 95%CI: 1.1 tot 6.22; p=0.03). Geen verschil: SGH 18/1779 (1%): 1,4% versus 1% (P=0.655)	Gecorrigeerd voor potentiële confounders Geen duidelijkheid over criteria rondom vaststellen diagnose (standaard observatie of criteria of onderzoeken pasgeborene)	Low
Ducarme (2015)	Prospectieve studie Tertiair universitair ziekenhuis (Canada) met >4000 bevallingen/ja	2138 kunstverlossingen (VE Omni Cup/FE) 18,3% midpelvic (9,8% VE) 72,5% low-pelvic ((33,9% VE) 9,2% outlet (83,8% VE)	Prospectief	Ernstige morbiditeit moeder en kind. pasgeborene: - Apgar 5 min <7, - Navelstreng pH <7.00, - Reanimatie of intubatie pasgeborene, - Trauma (Clavicula	Ernstige neonatale morbiditeit; 11,1% (n=217) Geen significant verschil tussen midpelvic, low-pelvic en outlet kunstverlossingen ten aanzien van ernstige morbiditeit (15,1 tot 10,2 tot 10,7%) of ten aanzien van cefaal hematoom (0,3% tot 0,5% tot 0%)	Resultaten niet uitgesplitst naar FE of VE. Statistische bewerking beschreven Gecorrigeerd voor confounders in de	Moderate

Studie	Design, follow-up, setting	Patiënten	Methode	Outcome	Resultaten	Resultaten Beoordeling	Quality of evidence (GRADE)
	ar Uitvoerder >5 jaar ervaring met kunstverlossingen Periode 2008-2013	Exclusie BW <P10, cong afw, stuit of ontbreken gegevens mate van indaling 1,8% mislukte kunstverlossingen		fractuur, lange pijpbeendereen fractuur, Plexus letsel, cefaal hematoom, - Intraventriculaire bloeding >graad 2, - NICU opname >24 uur, - convulsie, - sepsis - overlijden.		multivariate analyse	
Ahlberg (2015)	Retrospectief populatie-based nationaal cohort studie Cohort 1999-2010 Zweden	1077532 Zwangerschapsduur >36+6 weken, eenling zwangerschappen 88418 VE (8,2%) waarvan 5,4% mislukte VE (4747/88418)	Retrospectief database cohort	Zijn karakteristieken van de VE en met name die van een mislukte VE geassocieerd met neonatale complicaties?	Intracranieële bloedingen: 0,16% (0,158% bij geslaagde VE versus 0,23% bij mislukte VE; OR 1.33; 95%CI 0,68-2,62) SGH: 0,43% (0,33% geslaagde VE versus 2,1% mislukte VE; OR 7,3; 95% CI 5,51-9,66)	Database onderzoek gebaseerd op ingevulde ICD-10 code Groot aantal patiënten geen standaard procedure over beeldvorming Lange onderzoeksperiode	Low
Ekeus (2014)	Retrospectief population-based nationaal cohort 1999-2010 Zweden.	N= 1013713 Zwangerschapsduur >37 +0 weken, eenling in hoofdligging VE (N=87150 waarvan 3484 mislukt), Secundaire sectio (CS) (75216), Spontane vaginale partus (N=851347).	Retrospectief population-based cohort	Risico op cerebrale complicaties (intracranieële bloeding, convulsies (klinisch en/of EEG) , encephalopathie)		Database onderzoek gebaseerd op ingevulde ICD-10 code Groot aantal patiënten geen standaard procedure beeldvorming (echo/MRI/CT) op basis van kliniek Lange onderzoeksperiode	Low

Studie	Design, follow-up, setting	Patiënten	Methode	Outcome	Resultaten	Resultaten Beoordeling	Quality of evidence (GRADE)
Baskett (2008)	Prospectieve observationele studie 2002- 2005 Canada, teaching hospital met 5000 bevallingen/jaar	1000 bevallingen middels VE met Omnicup GA >35 weken 651 gedetailleerde gegevens van de VE, positie cup op het hoofd en lichamelijk onderzoek kind <48 uur postpartum beschikbaar 87,1% van de 1000 geslaagde VE	Prospectief observationeel	Incidentie cefaalhematoom, plexus laesie, fracturen, convulsies, intracraniale bloeding, IVH, SGH	Incidentie 0,01% SGH 14,7% Cefaal hematoom (96/651) 0,4% Intracraniale bloeding (4/1000)	Niet beschreven waarom beeldvorming gedaan werd/hoe intracraniale bloeding werden vastgesteld (geen routinematige echo of MRI).	Low
Ismail 2008	RCT Juni 2005-mei 2006 Teaching hospital, Maleisië 2-4e jaars assistenten getraind voor het doen van VE	164 geïncludeerd van de 362 VE van de 6031 partussen (6%): 85 Kiwi Omnicup en 79 Malmstrom metal cup Exclusie: meerling zwangerschap, zwangerschapsduur <36 weken en geen informed consent	Gerandomiseerd Na informed consent Kiwi Omnicup (KO) versus Malmstrom metal cup (MM)	Maternale complicaties Neonatale complicaties; Opname NICU SGH	SGH: 1,2% KO en 10,1% MM groep (p=0.015; OR 0,11: 95%CI 0.01-0.87)	Statistische methode beschreven Mogelijke bias door <50% van de ouders bij een VE informed consent heeft gegeven	Moderate
Chang H-Y et al (2007)	Retrospectief status onderzoek op basis van geregistreerde diagnose SGH 1995-2004 Single centre	N=42 SGH SGH incidentie 0.6/1000 partussen en 4.6/1000 VE)	Retrospectief status onderzoek	Kliniek SGH Welke factoren bepalen de prognose Slechte prognose: mortaliteit of morbiditeit (neurologische complicaties: epilepsie,	Kliniek: Toename SO, resp. distress, tachypnoe, weinig reactief, bleekheid en convulsies Latere symptomen: icterus, ecchymosis/hematomen Slechte outcome bij (31%/ gedefinieerd als):	Klein aantal in lange periode Retrospectieve status studie Criteria morbiditeit niet vooraf gedefinieerd	Low

Studie	Design, follow-up, setting	Patiënten	Methode	Outcome	Resultaten	Resultaten Beoordeling	Quality of evidence (GRADE)
	(Taipei)			doof of slechthorend, cerebral palsy en nierfunctiestoornissen)	Convulsies Hypotensie Anemie Metabole acidose Coagulopathie Nierfunctiestoornissen Opname NICU Bloedtransfusie Medicatie voor hypotensie Outborn Incidentie SGH 0.6/1000 partussen en 4.6/1000 VE Diagnose gesteld gemiddeld 7,8 uur (0-33) uur na geboorte Mortaliteit:12% SGH (5/42)		
Chang X (2007)	Prospectieve observationele studie Aug 2004-januari 2005				Geen neonatale complicaties (geen fracturen, plexuslaesie, asfyxie cefaalhematoom of SGH) direct postpartum en 4 weken postpartum	Bias: nieuwe aangeleerde methode (VE) promoten om aantal CS te reduceren.	Low
Simonson et al. (2007)	Prospectief Jan 2000-Dec 2004	VE 1123/11405 (9,8%) waarvan 913 (81%) geslaagd Drop-outs (apart geanalyseerd): - 150 (13,4%) in verband met geen echo en/of X-schedel volgens protocol (door te vroeg ontslag of geen toestemming); - 24 (2,1%) prematuren <37 weken - 36 (3,2%) mislukte VE.	Cohort Protocol met echo en X-schedel beoordeeld door een radioloog Lichamelijk onderzoek door kinderarts	Neonatale complication: Caput succedaneum Cefaal hematoom SGH Schedel fractuur Intracraniale bloeding Opname NICU Plexus laesie Lage Apgarscore 5 min Navelstreg pH <7,20	Incidentie: - Cefaal hematoom 10,84% - Geen SGH - Intracranieële bloeding: - Geslaagde VE: 0,87% (95%CI 0.26-1.49) - Losschieten cup: 0% - Mislukte VE gevolgd door SC: 2,78%	Systematische screening met echo cerebrum en X-schedel niet aanwezig bij 150 van de 913 Statistiek beschreven	Low
Kilani et al	Retrospectief	N=34 SGH met NICU opname		obstetrische factoren	Nullipara 73,5% (echter geen controle	Criteria voor selectie	Low

Studie	Design, follow-up, setting	Patiënten	Methode	Outcome	Resultaten	Resultaten Beoordeling	Quality of evidence (GRADE)
2006	database studie 1991-2003	(inborn 8 0,17% van alle bevallingen in dat centrum) Zwangerschapsduur: 34-37 weken N=7 (20,6%) en ≥37 weken N=27 (79,4%)		bij kinderen met diagnose SGH waarvoor opname op NICU noodzakelijk was	groep) 29/34 hadden een VE ondergaan (85,3%) Mortaliteit 4/34 (11,8%)	en definities of complicaties duidelijk beschreven Lange periode. Selectie bias door SGH met NICU opname	
Boo et al (2005)	Prospectieve observationele studie Tertiair teaching hospital Maleisië 29-02-2000 en 27-03-2002	VE 338/10066 (3,3%) Drop-outs 55 van de 267 kinderen zonder SGH in verband met ontbreken gegevens	Alle pasgeborenen geboren middels VE of na mislukte VE werden door kinderarts direct postpartum, 1 uur, 6 uur en 24 uur postpartum. Indien verdenking SGH tweede onderzoek door neonatoloog Vergelijking risicofactoren tussen SGH en controles (geen SGH)	Incidentie SGH Risicofactoren voor SGH	21% SGH (71/338) waarvan 81,7% complicaties ten gevolge van bloeding ontwikkelde waarvoor behandeling noodzakelijk (anemie waarvoor transfusie, stollingsproblemen waarvoor FFP, shock waarvoor vulling en/of inotropie) Mortaliteit 2,8% Mediaan tijd vaststellen diagnose 1 uur postpartum Risicofactoren: - Nullipara (OR 4,0; 95% CI 1,6-10,0; P=0,003), - Mislukte VE (OR 16,4: 95% CI 2,0-135,6; P=0,01) - Plaatsing cup over sagittaalnaad (OR 4,4; 95%CI 1,9-10,2; P<0,0001) - Plaatsing cup <3 cm voorste fontanel (OR 6,0; 95%CI 1,7-21,0; P=0,005); - Apgar <8 na 5 min (OR 5,0; 95%CI 1,7-15,2; P=0,004)	Prospectief Groot aantal patiënten met SGH Multivariate analysis	moderate
Ng. (1995)	Prospectieve studie Tertiair centrum Hong Kong	18 SGH waarvan 16 na VE VE 11% van het aantal partussen 922489)	Analyse gegevens van de 18 SGH patienten	Incidentie SGH na VE middels metalen Malmstrom cup .	Incidentie SGH overall: 0,08% (18/22489) Incidentie SGH na VE: 0,64% (16/2500). Mortaliteit SGH: 3/18 (17%)	Afgewaardeerd in verband met Metalen cup, en jaartal <2000 Alle SGH patiënten werden via vast	Low

Studie	Design, follow-up, setting	Patiënten	Methode	Outcome	Resultaten	Resultaten Beoordeling	Quality of evidence (GRADE)
	Jan 1991-Dec 1993					protocol met opname op NICU gemonitord Klein aantal patiënten	

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate

Bijlage 2.4 GRADE-tabel: Van bewijs naar aanbeveling

	Beslissing	Toelichting
1. Kwaliteit van het bewijs Is de algehele kwaliteit van bewijs hoog?	<input type="checkbox"/> Nee	
2. Balans tussen gewenste en ongewenste effecten Overtreffen de gunstige effecten de ongunstige effecten aanzienlijk, en is de werkgroep hier zeker van?	<input type="checkbox"/> Ja	Ja, in de literatuur wordt beschreven dat de mortaliteit bij een SGH door actieve observatie van 25 naar 2,8% verlaagd kan worden. De incidentie van een SGH in Nederland ontbreekt.
3. Patiëntenperspectief <i>In het geval van een positieve aanbeveling:</i> Hanteren vrijwel alle patiënten hetzelfde perspectief op de wenselijkheid van de conceptaanbeveling?	Niet van toepassing	
4. Professioneel perspectief Hanteren vrijwel alle zorgverleners hetzelfde perspectief op de wenselijkheid van de conceptaanbeveling?	<input type="checkbox"/> Nee	De praktijk variatie over het beleid na een VE en de in de literatuur gevonden incidentie van een SGH is zeer groot. Over eventuele extra risicofactoren (naast een VE) op een SGH is bij de zorgverleners en in de literatuur geen overeenstemming.
5. Middelenbeslag Zijn de netto-gunstige effecten de (extra) middelen waard?	<input type="checkbox"/> Ja	Overlijden aan een SGH door hypovolemie en of door stollingsproblemen, is fors te reduceren door vroege signalering van een SGH en het daarop starten van de behandeling. Daarom is een korte observatieperiode van 6 uur te verantwoorden.
6. Organisatie van zorg Zijn voldoende condities van zorg-organisatorische of maatschappelijke aard aanwezig om de interventie toe te passen?	<input type="checkbox"/> Ja	Die zorgverleners die de observatie gaan uitvoeren moeten goed geïnstrueerd worden over waaruit de observatie bestaat en hoe te handelen bij bijzondere bevindingen. De overdracht binnen de keten moet zorgvuldig gebeuren zodat de observatie goed kan worden uitgevoerd.
7. Maatschappelijk perspectief Zijn voldoende condities van zorg-organisatorische of maatschappelijke aard aanwezig om de interventie toe te passen?	<input type="checkbox"/> Twijfel	De druk op de capaciteit van de intramurale verloskundige zorg is enorm hoog. Indien de observatie extramuraal gaat plaatsvinden, is een goed gestroomlijnd zorgpad vereist waarbij een snelle start van de behandeling bij bijzonderheden tijdens de observatie, gegarandeerd moet zijn.

Bijlage 2.5 Afkortingen

ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
CNGOF	French College of Obstetricians and Gynecologists of Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français
NEWS	Neonatal early warning score
NIPS	Neonatal Infant Pain Scale
NVK	Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
NVOG	Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie
Perined	Perinatale Registratie Nederland
RANZCOG	The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists
RCOG	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
RTC	Randomized Controlled Trial
SC	Sectio Caesarea
SGH	Subgaleale hemorrhage of subgaleale bloeding
SO	Schedelomtrek
SOGC	Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada
VE	Vacuüm Extractie

Bijlage A Patiënteninformatie

Controle van de bloedsuiker (glucose) bij uw baby

Wat is glucose?

Glucose is een vorm van suiker. Het behoort tot de groep koolhydraten en wordt in voedingsmiddelen ook wel dextrose genoemd. Voeding waar koolhydraten in zit, wordt in de maag en darmen omgezet tot glucose. De glucose wordt vervolgens opgenomen in het bloed. Vanuit daar gaat het naar alle spieren en organen.

Wat is bloedsuiker?

Glucose is een belangrijke bron van energie. Het hele lichaam, van de hersenen tot de darmen tot de spieren in de tenen, heeft glucose nodig om te kunnen werken. Glucose wordt via het bloed naar alle plekken in het lichaam gebracht waar het nodig is. De hoeveelheid glucose dat in het bloed zit, wordt ook wel bloedsuiker genoemd.

Bloedsuiker wordt gebruikt om energie te geven aan cellen van het lichaam, zodat je kunt bewegen en denken. Om de glucose uit het bloed en in de cellen te krijgen, maakt het lichaam het hormoon insuline aan. Insuline zorgt ervoor dat cellen glucose opnemen, zodat het daar wordt omgezet in energie. Glucose dat niet direct gebruikt wordt door cellen, wordt opgeslagen in een glucosevoorraad in de lever en de spieren.

Het is belangrijk dat de bloedsuiker in balans is. Wanneer er lang te weinig bloedsuiker is, dan kan de glucosevoorraad opraken en cellen te weinig energie krijgen om goed te werken. Gezonde baby's die op tijd geboren zijn, kunnen hun bloedsuiker goed in balans houden en hun glucosevoorraad gebruiken. Bij deze baby's is er een goede balans tussen glucose en insuline.

Waarom is glucose zo belangrijk bij baby's?

Glucose is de belangrijkste energiebron voor het lichaam. Het zorgt ervoor dat cellen goed kunnen werken, zodat een baby normaal kan drinken, groeien en ontwikkelen. Vooral de hersencellen van een baby hebben glucose nodig. Als de bloedsuiker langere tijd laag blijft, kan dit schadelijk zijn voor de ontwikkeling van de baby.

Hoe komt de baby aan glucose?

In de baarmoeder krijgt de baby de glucose via het bloed door de navelstreng. De glucose wordt voor een deel meteen door de baby gebruikt en wat overblijft wordt als voorraad opgeslagen. In de eerste dagen na de geboorte kan de hoeveelheid voeding nog te weinig zijn om genoeg glucose binnen te krijgen. De baby haalt dan glucose uit de opgeslagen voorraden, zodat de bloedsuiker niet te laag wordt. Als de baby meer glucose via de voeding binnenkrijgt dan dat het gebruikt, wordt deze extra glucose weer opgeslagen. Met deze voorraad kan de bloedsuiker tussen de voedingen door in balans worden gehouden.

Waarom hebben sommige baby's een te lage bloedsuiker?

In de eerste uren na de geboorte daalt de bloedsuiker bij de baby. Bij gezonde baby's gaat de bloedsuiker vanzelf weer omhoog, omdat de baby de aanwezige glucosevoorraad gebruikt. Baby's die te vroeg geboren zijn of baby's met een laag geboortewicht hebben vaak niet genoeg glucosevoorraad. Zij hebben soms in de eerste dagen na de geboorte extra voeding of glucose nodig om hun bloedsuiker goed in balans te kunnen houden.

Baby's van moeders met suikerziekte die medicatie gebruiken en baby's met een hoog geboortegewicht kunnen tijdens de zwangerschap ook te veel insuline aanmaken. Hierdoor raakt de bloedsuiker uit balans, wat schadelijk kan zijn voor de ontwikkeling van de baby.

Het advies is om de bloedsuiker bij de baby te controleren bij:

- te vroeg geboren baby's met een zwangerschapsduur minder dan 37 weken;
- baby's met een laag geboortegewicht voor de zwangerschapsduur;
- baby's van de moeder met suikerziekte waarvoor de moeder medicijnen heeft gebruikt;
- baby's met een hoog geboortegewicht;
- baby's die ziek zijn.

Hoe worden de bloedsuikerwaarden gecontroleerd?

De bloedsuiker wordt in een druppel bloed bepaald. Meestal wordt de baby hiervoor in de hiel geprikt. De eerste bloedsuiker wordt 1 tot 2 uur na de geboorte gemeten, nadat uw kind al een keer gedronken heeft. Daarna zal de bloedsuikerwaarde om de 2 tot 6 uur voor een voeding gemeten worden.

Bij baby's van moeders die insuline gebruikt hebben en bij baby's met een hoog geboortegewicht wordt de bloedsuiker minstens 12 uur lang gecontroleerd.

Bij baby's die te vroeg zijn geboren zijn of bij baby's met een laag geboortegewicht wordt de bloedsuiker gedurende ten minste 24 uur gecontroleerd. Is de bloedsuiker te laag, dan kan het nodig zijn om vaker of langer te controleren.

Wat is een normale bloedsuiker bij baby's?

De bloedsuiker in het bloed wordt gemeten in millimol per liter (mmol/L). De normale bloedsuikerwaarde verandert met de leeftijd en is meestal lager bij baby's dan bij oudere kinderen en volwassenen. In de eerste uren na de geboorte is een waarde van meer dan 2 mmol/L normaal. Bij baby's die een verhoogd risico hebben op een lage bloedsuiker wordt geprobeerd om de bloedsuiker in het bloed boven 2.5 mmol/L te houden. Na twee tot drie dagen stijgt de bloedsuiker van de baby tot de volwassenwaarde (boven 3 mmol/L).

Hoe kunt u voorkomen dat uw kind een te laag bloedsuiker krijgt?

Borstvoeding is belangrijk. Huid-op-huidcontact, de baby snel na de geboorte aan de borst laten zuigen (binnen 1 uur na de geboorte) en de baby regelmatig aan de borst leggen, zorgen voor het op gang komen van de borstvoeding en op peil houden van de bloedsuikers van de baby. Als u geen borstvoeding wilt geven, overleg dan met uw zorgverlener hoe vaak u de fles gaat geven en hoeveel voeding u per keer geeft.

Als u suikerziekte of zwangerschapssuikerziekte heeft, is het belangrijk om tijdens de zwangerschap uw eigen bloedsuiker stabiel binnen de normale grenzen te houden, zodat de baby niet te veel insuline als reactie op de hogere bloedsuikers gaat aanmaken.

Roken tijdens de zwangerschap kan er voor zorgen dat uw kind een lager geboortegewicht heeft en daardoor een grotere kans op lage bloedsuikers na de geboorte.

Als uw baby in een van de bovenstaande risicogroepen valt, kunt u voor de geboorte al beginnen met kolven om de borstvoeding vast op gang te helpen. Overleg dit met uw verloskundig hulpverlener.

Wat kan er aan een te lage bloedsuiker bij baby's gedaan worden?

Als de bloedsuiker te laag is, bestaat de behandeling uit het geven van extra glucose. Dit kan door het geven van extra voeding, glucosegel of een infuus. Extra voeding kan bestaan uit vaker aanleggen aan

de borst of bijvoeden met afgekolfde moedermelk of kunstvoeding. Welke behandeling gekozen wordt is afhankelijk van de waarde van de bloedsuiker en de omstandigheden van u en uw baby.

Als u nog vragen heeft stel deze dan gerust aan de zorgverlener. De zorgverlener kan op basis van omstandigheden het controle schema aanpassen.

Bijlage B Opbrengsten knelpuntenanalyse

Module 1 knelpuntenanalyse glucosecontrole bij pasgeborenen

De knelpunten zijn onder andere geselecteerd uit ontvangen protocollen en literatuur.

1. Definitie

- a. Definitie van hypoglycaemie: Welke afkapwaarde/ondergrens te hanteren? Is dit afhankelijk van aantal uren postpartum (bijvoorbeeld eerste uren lagere ondergrens)?
 - voorbeeld protocollen (1, 2, 4, 5 en 8): $<2,6$ mmol/l;
 - voorbeeld protocollen (3 en 9): nul tot drie uur postpartum $<1,9$; drie tot vier uur postpartum $<2,2$ (tenzij risicofactoren dan $<2,6$); >4 uur postpartum $<2,6$ mmol/l;
 - voorbeeld 6: nul tot drie uur postpartum $\leq 1,9$; drie tot 24 uur postpartum $\leq 2,2$ of $<2,6$ met klinische symptomen;
 - voorbeeld 7 (D): vanaf twee uur postpartum $>2,0$ zonder risicofactoren; $>2,5$ met risicofactoren.
- b. Is de definitie van normaalwaarden afhankelijk van bepalingmethode Bedside/ laboratorium en wordt deze beïnvloed door wijze van afname?

2. Indicatie

- geboortegewicht $>P90/P95/P97$ (Perined-data of groeicurve en zo ja welke gebruiken?);
- geboortegewicht $<P10/P5/P2,3$;
- maternaal insulinegebruik;
- diabetes gravidarum met metformine en/of dieet en/of geboortegewicht $>P90$;
- asfyxie;
- verdenking infectie/sepsis;
- hypothermie gedefinieerd als $<34/35/36$ graden Celsius;
- klinische symptomen, zoals: fladderen, trillen, geprikkeld zijn, lethargie en/of voedingsproblemen.

In sommige protocollen kwam de werkgroep nog andere indicaties tegen, zoals:

- maternaal labetalolgebruik (uitwerken middels literatuursearch);
- hyperviscositeit veneus gedefinieerd als $Ht >0,65$;
- (ernstige) bloedgroepantagonisme;
- macrosoom aspect;
- respiratoire ondersteuning;
- $BW <2400$ of 2500 gram.

3. Behandeling

Aanbevelingen doen over welke interventie op welk moment?

Veel verschillende interventies in protocollen genoemd (zoals extra voeding en/of sondevoeding en/of infuus met of zonder bolus) op basis van alleen glucosewaarde of op basis van glucosewaarde en risicofactoren (waaronder ook kliniek).

- a. Preventieve maatregelen
Zoals frequent aanleggen aanbevelen? Standaard bijvoeden $<P2,3$? Primair infuus bij bepaalde hoeveelheid maternaal insuline gebruik en/of geboortegewicht $>P97$?
- b. Wanneer iv starten? Bij glucose $<1,0/1,1/1,4$ (GB)/ $1,5/1,7$ (D)/ $1,8$ (C)/ $1,9$ / bij $2x <1,5$ ondanks extra voeding / bij $2x <2,0$ ondanks extra voeding (GB en C). Bij symptomen en glucose $<2,6$ mmol/l.

- c. Bolus glucose iv: voordeel/nadeel Bolus van 2 ml/kg Glucose 10%.

4. Screeningsschema

- a. Controles starten na één of drie uur postpartum?
b. Hoe vaak en hoe lang screenen? Onderscheid in indicatie of risicofactoren?

Voorbeelden van verschillende schema's uit protocollen:

- Voorbeeld 1 3-6-9-12 uur postpartum; bij maternaal insuline gebruik ook 18 tot 24 uur postpartum.
Voorbeeld 2 1-4-7 uur postpartum en bij risicofactoren ook 13 tot 24 uur postpartum.
Voorbeeld 3 1-3-6-12-24 uur.
Voorbeeld 4 30 minuten na eerste voeding die <1 uur postpartum moet zijn gegeven; -2 tot 3 uur na eerste voeding en daarna voor volgende voeding tot drie goede waarden.
Voorbeeld 5 1-3-6-12-24 uur postpartum doorgaan à 3 uur indien bij 24 uur glucose <2,6 mmol/l.
Voorbeeld 6 1-4-7-12 en 24 uur postpartum, vóór de voeding gemeten.
Voorbeeld 7 (D) 2-6-12 en indien een waarde <2,5 mmol/l dan ook bij 24 en eventueel bij 48 uur postpartum.
Voorbeeld 9 1-3-6-9-24 uur postpartum voor de voeding.
Voorbeeld 8 (C) LGA en maternaal insuline: vanaf twee uur postpartum à drie tot zes uur tot 12 uur postpartum indien alle waarden >2,6; GA <37 weken en SGA: vanaf 2 uur postpartum à 3 tot 6 uur tot 36 uur postpartum indien alle waarden >2,6 mmol/l.

- c. Hoe lang doorgaan: stoppen na 12 of na 24 uur? Stellen we dit afhankelijk van risicofactoren?

Voorbeelden van schema's;

- Voorbeeld 1 3-6-9-12 en bij maternaal insuline gebruik +18 tot 24 uur postpartum.
Voorbeeld 2 1-4-7 bij risicofactoren +13 tot 24 uur postpartum.
Voorbeeld 3 1-3-6-12-24 uur.
Voorbeeld 4 30 minuten na eerste voeding die <1 uur postpartum moet zijn gegeven; -2 tot 3 uur na eerste voeding en voor volgende voeding; -2 tot 3 uur na de tweede controle en voor volgende voeding.
Voorbeeld 5 1-3-6-12-24 uur postpartum doorgaan a 3 uur indien bij 24 uur glucose <2,6 mmol/l.
Voorbeeld 6 1, 4, 7, 12 en 24 uur postpartum, vóór de voeding gemeten.
Voorbeeld 7 (D) 2-6-12-eventueel 24 en 48 uur postpartum (indien een van de eerdere waardes <2,5 mmol/l was).
Voorbeeld 9 1-3-6-9-24 uur postpartum voor de voeding.
Voorbeeld 8 (C) LGA en maternaal insuline: vanaf 2 uur postpartum à 3 tot 6 uur tot 12 uur postpartum

Indien alle waarden >2,6 mmol/l GA <37 weken en SGA: vanaf 2 uur postpartum à 3 tot 6 uur tot 36 uur postpartum indien alle waarden >2,6 mmol/l

5. Indicaties

Welke normaalwaarde/groecurve/tabel voor geboortegewicht moeten we aanhouden om kinderen als SGA of LGA te noemen?

Voorstel PRN-tabel.

6. Diagnostiek

Moeten methode van glucosebepaling meenemen/beschrijven/andere afkapwaardes aanhouden?

- Bedside meting met welk apparaat (geschikt voor pasgeborenen??, geeft deze capillaire of plasma waarde aan?) versus laboratoriumbepaling bijvoorbeeld in lage range aanbevelen?
- Manier van afname van invloed (capillair of veneus? Training van diegene die afname doet (zie bijgevoegd stuk Praktische Pediatrie van Semmekrot).

- Of bijvoorbeeld de valkuilen bij glucose meting vermelden.
Voordeel/nadeel Bolus van 2 ml/kg Glucose 10%

7. Preventieve maatregelen meenemen, zoals frequent aanleggen aanbevelen?
Standaard bijvoeden <P2,3?
Primair infuus bij matернаal insuline gebruik en geboortegewicht >P97?

Module 2 knelpuntenanalyse beleid bij pasgeborene geboren na vacuüm extractie (VE)

1. Is er onderscheid te maken tussen beleid bij de verschillende indicaties voor VE (bijvoorbeeld uitdrijvingsvacuüm / VE bij foetale nood) of observatie na VE met een goede start/Apgar-score van >7 na 5 min?
2. Moet er onderscheid gemaakt worden tussen literatuur tussen verschillende merken/soort vacuümpomp (Kiwi of metalen cup)?
3. Welke complicaties worden er gezien na VE: met welke incidentie, hoe snel symptomen postpartum en welke gevolgen? Literatuursearch.
4. Welke complicaties zijn er na VE en kan bij een complicatie na VE de uitkomst positief worden beïnvloed door snelle interventie (zo nee, dan volstaat een lijst mee naar huis te geven met klinische verschijnselen waarbij contact opgenomen zou moeten worden met het ziekenhuis).
5. Standaard paracetamol wordt niet aanbevolen in de Cochrane review 2015: "Paracetamol (acetaminophen) for prevention or treatment of pain in newborns".

Maar wordt in de praktijk nog wel op veel plaatsen gegeven: criteria aangegeven/op welke gronden?

Beschikbare bronnen

Cochrane 2015: Paracetamol (acetaminophen) for prevention or treatment of pain in newborns (Review) Ohlsson A, Shah PS

Geen bestaande richtlijnen gevonden over observatie pasgeborene na VE.
Ingestuurde protocollen grote praktijkvariatie.

Bijlage C Implementatieplan

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. In verschillende gremia (zoals de sectie neonatologie, in de meeleesgroep, in regionale bijeenkomsten, in VSV-bijeenkomsten en met de NVOG en de KNOV in de autorisatiefase) uitgebreid gediscussieerd over de aanbevelingen en de mogelijke gevolgen voor de praktijk.

Binnen de geboortezorg zijn er enkele veelvoorkomende onderwerpen, waarbij praktijkvariatie alom aanwezig is. Praktijkvariatie is inherent aan weinig evidence of het ontbreken van een consensus-based richtlijn. Het doel van de richtlijn Postnatale Zorg in de Algemene Kindergeneeskunde is om de kwaliteit van zorg te verbeteren door aanbevelingen te geven op basis van de best beschikbare evidence, en daarmee de bestaande praktijkvariatie te verminderen in de Nederlandse ziekenhuizen die geboortezorg verlenen. Vanuit het veld komt naar voren dat er veel behoefte is aan uniforme aanbevelingen, waarmee een breed draagvlak voor een landelijke richtlijn is gewaarborgd. Als wij landelijk hetzelfde beleid gaan voeren en de perinatale registratie Nederland (Perined) consequent invullen zullen wij, onder andere met deze gegevens, evidence verkrijgen waaraan wij het beleid beschreven in deze richtlijn kunnen staven en zo nodig aanpassen.

De huidige praktijkvariatie betekent ook, dat onafhankelijk van welke aanbeveling er geformuleerd wordt, een aantal ziekenhuizen hun beleid in meer of mindere mate zal moeten aanpassen. Door een evaluatie van lokale Nederlandse protocollen in 2015 is enerzijds een beeld verkregen van de mate van consensus binnen de huidige praktijk en is anderzijds inzichtelijk geworden wat de implicatie van de aanbevelingen voor de praktijk zou zijn. Met andere woorden welk percentage van de praktijken zich zal moeten aanpassen bij de geformuleerde aanbevelingen. De richtlijnwerkgroep is zich er van bewust dat de implicatie voor de praktijk een belangrijk aspect is voor een succesvolle implementatie van de richtlijn. De werkgroep is echter ook van mening dat kwaliteit en veiligheid van zorg de hoogste prioriteit moet hebben. De werkgroep heeft ernaar gestreefd om aanbevelingen op te stellen die de best beschikbare evidence verenigen met uitvoerbaarheid in de praktijk, zodat de richtlijn kan voorzien in de behoefte om samen de beste zorg voor deze grote groep kwetsbare kinderen mogelijk te maken.

Door nu een gezamenlijke verantwoordelijkheid te nemen en in eerste instantie de praktijkvariatie te verminderen met een consensus based richtlijn, kan in een later stadium een betrouwbare evaluatie van de aanbevelingen in de praktijk uitgevoerd worden. Daarvoor zijn door de werkgroep kennishiaten geformuleerd en zijn er enkele bestaande kwaliteitsindicatoren die gebruikt kunnen worden om te kunnen evalueren wat het effect is van het invoeren van de aanbevelingen uit de richtlijn. Hiermee kan een continue verbetercyclus gestart worden, waarmee de belangrijke vraagstukken die in de praktijk spelen beter onderbouwd kunnen worden met evidence, en de kwaliteit van de zorg duurzaam verbeterd kan worden.

De definitieve richtlijn is onder de verenigingen verspreid, en via de website van de NVK (www.nvk.nl) en de Richtlijndatabase elektronisch beschikbaar gesteld.

Tevens is voor module 1 patiëntenvoorlichtingsmateriaal ontwikkeld ter ondersteuning van de richtlijn (zie bijlage A).

Onderbouwing mogelijke gevolgen van voorgestelde aanbevelingen

Nieuwe evidence voor en data over de gevolgen van de aanbevelingen over screening op hypoglycemie (module 1)

De aanbevelingen in de richtlijn zullen in meer of mindere mate veranderingen in de verschillende praktijken bewerkstelligen door aanpassing van de indicaties voor glucose screening, de duur van de glucose screening en de behandeling van een hypoglycemie. De implicatie zal per ziekenhuis verschillen ten gevolge van de huidige praktijkvariatie.

De vier indicatiegroepen in de richtlijn zijn prematuren, pasgeborenen met een laag of hoog geboortegewicht (SGA of LGA) en pasgeborenen van moeders met diabetes.

-Prematuren

Aanbeveling richtlijn: Bij verder gezonde pasgeborenen met een zwangerschapsduur ≥ 35 weken en geboortegewicht ≥ 2000 gram adviseert de werkgroep routinematige screening op neonatale hypoglycemie aan bij: prematuriteit, gedefinieerd als een zwangerschapsduur < 37 weken

Prematuriteit wordt wereldwijd en in de richtlijn gedefinieerd als een zwangerschapsduur < 37 weken. Hierover was geen discussie in de literatuur of de internationale richtlijnen. Ook in de ingestuurde lokale protocollen van Nederlandse ziekenhuizen was hier 100% consensus over. De richtlijn heeft dus geen gevolgen voor de bestaande praktijk in Nederland.

-Maternale diabetes

Aanbevelingen richtlijn: Bij verder gezonde pasgeborenen met een zwangerschapsduur ≥ 35 weken en geboortegewicht ≥ 2000 gram adviseert de werkgroep routinematige screening op neonatale hypoglycemie aan bij: kinderen van moeders met diabetes (type 1, 2 of diabetes gravidarum) die in de zwangerschap behandeld zijn met insuline of orale bloedsuikerverlagende medicatie. De werkgroep vindt op basis van consensus dat bij maternale diabetes gravidarum met dieet en met een geboortegewicht van het kind tussen de P10 en P90, er geen voorkeur uit te spreken is (bij gebrek aan onderbouwing in de literatuur) over het wel of niet routinematig screenen op neonatale hypoglycemie. Bij een geboortegewicht $> P90$ of $< P10$ wordt al routinematige screening op basis van het geboortegewicht aanbevolen.

Voor kinderen van moeders met diabetes type 1, 2 of diabetes gravidarum, die in de zwangerschap behandeld zijn met insuline of orale bloedsuikerverlagende medicatie is een hoge mate van consensus over routinematige screening in de literatuur, de internationale richtlijnen en de lokale protocollen. Ook voor deze indicatie zal de richtlijn weinig of geen verandering betekenen voor de huidige praktijk.

De werkgroep spreekt, bij gebrek aan evidence, geen voorkeur uit voor routinematige screening bij maternale diabetes gravidarum met dieet bij een kind met een geboortegewicht tussen de P10 en P90. Hierbij is mee gewogen dat diabetes gravidarum, behandeld met alleen dieet, in Nederland geen indicatie voor een ziekenhuisbevalling is. In de huidige praktijk varieert het beleid in Nederlandse ziekenhuizen ten aanzien van routinematige screening. Door geen voorkeur uit te spreken verwacht de werkgroep dat er weinig verandering in de huidige praktijk zal optreden na implementatie van de richtlijn.

-Small-for-gestational-age

Aanbeveling richtlijn: Bij verder gezonde pasgeborenen met een zwangerschapsduur ≥ 35 weken en geboortegewicht ≥ 2000 gram adviseert de werkgroep routinematige screening op neonatale hypoglycemie aan bij: SGA, gedefinieerd als een geboortegewicht $< P10$.

SGA wordt internationaal gedefinieerd als een geboortegewicht <P10 (internationale definitie van de WHO en de internationale richtlijnen van Canada en Australië (WHO, 2014; Canada Aziz, 2004; Clinical Guidelines & Health, 2013). In de AAP-guideline wordt geen definitie gegeven voor SGA.

De incidentie van neonatale hypoglycemie bij a terme SGA-pasgeborenen (<P10) zonder andere risicofactoren is hoog, maar varieert tussen studies. In één studie werd een incidentie van 56% beschreven (Harris, 2012); in de andere studie werd een incidentie van 21% gerapporteerd (Croke, 2009).

In de literatuur is door de werkgroep gezocht naar evidence voor andere afkapwaarden van het geboortegewicht zoals de P5 of P2.3. Eén Canadese studie beschrijft het verschil in incidentie bij verschillende geboortegewichtpercentielen (Mejri, 2010). De incidentie hypoglycemie was 22% voor pasgeborenen met een geboortegewicht tussen de P5 en P10, en 28% voor kinderen met een geboortegewicht <P5.

Na het opstellen van de richtlijn is er één Nederlandse studie gepubliceerd waarin de incidentie van neonatale hypoglycemie werd beschreven bij SGA gedefinieerd als <P10 en <P2.3 (tabel 1. Blank, van Dillen, Hogeveen. Eur J Pediatr 2018). In deze studie werden geen verschillen gevonden in de incidentie matige en ernstige hypoglycemie tussen de verschillende SGA-groepen:

	Glucose < 2.2 mmol/L (matige hypoglycemie)	Glucose < 1.5 mmol/L (ernstige hypoglycemie)
SGA <P10	233 / 508 (45.9%)	115 / 508 (22.6%)
Extreem SGA <P2,3	69 / 131 (52.7%)	22 / 131 (16.8%)

Tabel 1. Incidentie neonatale hypoglycemie bij SGA gedefinieerd als <P10 en <P2.3 (Blank, 2018).

In de database van het OLVG Amsterdam werd nagezocht wat het aantal hypoglycemieën was in de verschillende gewichtsgroepen in 2018 en 2019. Hierbij werd de bloedsuiker 1 uur na geboorte niet meegenomen.

	Incidentie hypoglycemie (< 2.6 mmol/L)
P5 – P10	71 / 320 (22.2%)
P2.3 – P5	48 / 203 (23.6%)
< P2.3	47 / 173 (27.2%)

Tabel 2. Incidentie neonatale hypoglycemie bij SGA gedefinieerd als P5 – P10, P2.3 – P5 en <P2.3 (van Veenendaal, nog niet gepubliceerd).

Samenvattend ondersteunen de nieuwe gegevens, die afkomstig zijn van een Nederlandse studie en de database van het OLVG, de aanbeveling van de werkgroep om de P10 te hanteren als grens voor routinematige glucosescreening bij SGA-pasgeborenen. Bij een lagere grens (bijv. P5 of P2.3) zullen regelmatig kinderen met een matige of ernstige hypoglycemie, zoals uit de gegevens van de studie van Blank blijkt, gemist worden. Gezien de potentieel ernstige gevolgen van neonatale hypoglycemie zal een lagere afkapgrens de kwaliteit en veiligheid van de zorg mogelijk zelfs negatief beïnvloeden.

Gevolgen aanbeveling glucosescreening <P10 op het aantal opnames en/of de opnameduur

Uit de evaluatie van de lokale protocollen bleek een laag geboortegewicht in 100% een indicatie voor routinematige screening, waarbij in 65% een geboortegewicht <P10 werd gehanteerd als definitie voor SGA. Dit betekent dat in 2/3 van de Nederlandse ziekenhuizen geen verandering hoeft te worden doorgevoerd voor deze indicatie. In de overige 1/3 van de ziekenhuizen zal het beleid naar aanleiding van de aanbeveling moeten worden aangepast. Om hoeveel extra opnames dit gaat, is slechts gedeeltelijk afhankelijk van de gehanteerde definitie voor SGA. In de praktijk zal het aantal extra opnames kleiner zijn dan het verschil tussen het aantal kinderen <P10 en de gehanteerde percentiel in de huidige situatie. Dit komt doordat een belangrijk deel van deze SGA-pasgeborenen al om een andere reden dan alleen de glucosecontroles langer dan 24 uur in het ziekenhuis ligt. Bijvoorbeeld vanwege geboorte per sectio, pre-eclampsie of andere ziekte of medicatiegebruik van de moeder, verdenking infectie, hypothermie, slecht drinken, etc.

Met behulp van de databases van OLVG (locatie Oost en West) in Amsterdam werd getracht te evalueren tot hoeveel extra opnames de introductie van de nieuwe richtlijn zou leiden in dit ziekenhuis.

Locatie Oost heeft 2500 bevallingen per jaar en locatie West 3000 per jaar. Beide locaties hanteerden al de P10 als grens voor screening op hypoglycemie voor de SGA-groep. In Oost wordt de nu voorgestelde screeningsduur gehanteerd (24 uur) maar in West gold een screeningsduur van 6 uur. Gekeken werd naar het aantal en percentage SGA-pasgeborenen (>37 weken, geboortegewicht < P10) dat 24 uur of langer in het OLVG was opgenomen over een periode van 2 jaar (half 2017 tot half 2019). Dit betrof 490 van de 591 (82.9%) a terme SGA-pasgeborenen in Oost en 520 van de 672 (77.4%) a terme SGA-pasgeborenen in West. Blijkbaar hadden deze kinderen een andere reden om na 24 uur nog opgenomen te zijn dan de screenende glucosecontroles. Over een periode van 2 jaar zouden in West 152 SGA kinderen, oftewel: gemiddeld 1.5 kind per week, gedurende 18 uur extra worden opgenomen door de voorgestelde screeningsduur van 24 uur (in plaats van de nu aangehouden 6 uur). In OLVG Oost wordt weinig verandering verwacht aangezien zowel de grens als de screeningsduur onveranderd blijven.

Mogelijk liggen deze cijfers anders voor praktijken die nu de P5 of P2.3 hanteren voor glucosecontroles bij SGA, maar aannemelijk is dat kinderen met een geboortegewicht < P5 of < P2,3 een grotere kans maken ten opzichte van de kinderen met een geboortegewicht < P10 om na 24 uur nog opgenomen te liggen.

Door de verandering in de interventiegrens zal de opnameduur in veel ziekenhuizen verkort worden. In de landelijke HYPO-EXIT studie (van Kempen 2020) bleek de opname duur van SGA kinderen die behandeling nodig hadden voor de hypoglycemie met 6% te worden gereduceerd doordat er bij een lagere interventiegrens minder vaak gestart werd met sondevoeding en intraveneuze toediening van glucose.

-Large-for-gestational age

Aanbeveling richtlijn: De werkgroep heeft een voorkeur om bij LGA-pasgeborenen de P90 als grens voor het geboortegewicht aan te houden waarboven zij routinematig screening op neonatale hypoglycemie (tot nader onderzoek heeft uitgewezen dat een hogere grens veilig is).

LGA wordt internationaal gedefinieerd als een geboortegewicht >P90 (internationale definitie van de WHO en de internationale richtlijnen van Canada en Australië (WHO, 2014; Canada Aziz, 2004; Clinical Guidelines & Health, 2013). In de AAP-guideline wordt geen definitie gegeven voor LGA).

De incidentie van neonatale hypoglycemie bij a terme LGA-pasgeborenen (>P90) zonder andere risicofactoren is 39% (Harris, 2012).

In de richtlijn zijn de resultaten van een systematische literatuursearch beschreven naar andere afkapwaarden voor LGA zoals de P95 of P97.7. Er werden 3 studies gevonden, allen met een laag bewijsniveau (Groenendaal 2006, Croke 2009 en Weissmann-Brenner 2012). Hoewel twee studies wel een hogere hypoglycemie incidentie lieten zien bij toepassing van een hoger geboortegewichtpercentiel, kan daaruit niet worden geconcludeerd dat het veilig is om af te zien van screening bij LGA-pasgeborenen met een geboortegewicht tussen de P90 en P95 of P97.7.

Na het opstellen van de richtlijn is er één Nederlandse studie gepubliceerd waarin de incidentie van neonatale hypoglycemie werd beschreven bij LGA gedefinieerd als >P90 en >P97.7 (tabel 3. Blank, van Dillen, Hogeveen. Eur J Pediatr 2018). In deze studie werden geen verschillen gevonden in de incidentie matige en ernstige hypoglycemie tussen de verschillende LGA-groepen:

	Glucose < 2.2 mmol/L (matige hypoglycemie)	Glucose < 1.5 mmol/L (ernstige hypoglycemie)
LGA >P90	198 / 433 (45.7%)	61 / 433 (14.1%)
Extreem LGA >P97.7	52 / 114 (45.6%)	17 / 114 (14.9%)

Tabel 3. Incidentie neonatale hypoglycemie bij LGA gedefinieerd als >P90 en >P97.7 (Blank, 2018).

Samenvattend ondersteunt de nieuwe evidence, die afkomstig is van een Nederlandse studie, de voorkeur van de werkgroep om de P90 te hanteren als grens voor routinematige glucosescreening bij LGA-pasgeborenen. Bij een hogere grens (P95 of P97.7) zullen regelmatig kinderen met een matige of ernstige hypoglycemie gemist worden. Gezien de potentieel ernstige gevolgen van neonatale hypoglycemie zal een hogere afkapgrens de kwaliteit en veiligheid van de zorg mogelijk zelfs negatief beïnvloeden.

Gevolgen aanbeveling screening >P90 op het aantal opnames en opnameduur

Van de 34 ingezonden lokale protocollen hielden twaalf de P90 (35%), acht de P95 (24%) en elf de P97 of P97.7 (32%) aan als indicatie voor routinematige glucose screening. In twee (6%) van de ingezonden protocollen was LGA geen indicatie voor routinematige screening op hypoglycemie. In één protocol werd een absoluut geboortegewicht (>4 kg) als indicatie voor screening genoemd. Hier is dus duidelijk sprake van een grote praktijkvariatie, waardoor het beleid, welke grens er ook afgesproken wordt, in de meerderheid van de ziekenhuizen aangepast zal moeten worden. Ook hiervoor geldt dat uit de database van het OLVG (zie hieronder) bleek dat een deel van de LGA-pasgeborenen om een andere reden dan alleen glucosecontroles, langer in het ziekenhuis ligt. Bijvoorbeeld vanwege geboorte per sectio, ziekten of medicatiegebruik van de moeder, verdenking infectie, geboortetrauma, etc.

Met behulp van de databases van OLVG Oost en West in Amsterdam werd ook voor de LGA-groep geëvalueerd tot hoeveel extra opnames de introductie van de nieuwe richtlijn zou leiden.

Locatie Oost heeft 2500 bevallingen per jaar en locatie West 3000. Locatie West hanteert nu al de P90 en locatie Oost de P97.7 als grens voor het geboortegewicht waarbij gescreend wordt op hypoglycemie binnen de LGA-groep. In Oost werd 24 uur gescreend, in West gold een screeningsduur van 6 uur.

Gekeken werd naar het aantal en percentage LGA-pasgeborenen (>37 weken met een geboortegewicht >P90) die 24 uur of langer waren opgenomen over een periode van 2 jaar. Dit betrof 227 van de 370 (61.4%) a terme LGA-pasgeborenen in Oost en 373 van de 445 (83.8%) a terme LGA-

pasgeborenen in West. Dus ongeveer 75% van de LGA-pasgeborenen ligt langer dan 24 uur in het ziekenhuis om een andere reden dan de screenende glucosecontroles.

Wat dit betekent voor het aantal kinderen wat extra opgenomen wordt voor glucosecontroles bij het invoeren van de aanbeveling uit de richtlijn (geboortegewicht >P90 ten opzichte van de nu in Oost aangehouden >P97.7) kun je niet zeggen omdat tegelijkertijd de duur van de glucosecontroles teruggebracht wordt van de nu door hun gehanteerde 24 uur naar 12 uur. Maar stel dat je de verkorting van de duur van de screenende glucosecontroles (van 24 naar 12 uur) niet meeneemt en het verschil tussen het totaal aantal geboren LGA kinderen (>P90) en welke niet meer opgenomen lagen na 24 uur, toeschrijft aan het feit dat ze een geboortegewicht tussen de P90 en P97.7 hadden (en daarmee dus geen indicatie voor glucosecontroles hadden volgens het oude protocol) dan betekent dat op locatie Oost (2500 bevallingen per jaar) 1.4 extra opname per week voor de duur van 12 uur wanneer de grens voor screening bij een geboortegewicht >P90 in plaats van >P97.7 gelegd wordt.

Door de verandering in de interventiegrens zal de opnameduur in veel ziekenhuizen echter verkort worden. In de landelijke HYPO-EXIT studie (van Kempen 2020) bleek de opname duur van LGA kinderen die behandeling nodig hadden voor de hypoglycemie met 6% te worden gereduceerd doordat er bij een lagere interventiegrens minder vaak gestart werd met sondevoeding en intraveneuze toediening van glucose.

[Gevolgen door de voorgestelde duur van periode van screening op hypoglycemie](#)

Uit de evaluatie van de ingezonden lokale protocollen blijkt de helft van de praktijken een screeningsduur van 24 uur voor alle indicaties aan te houden. Ongeveer 20% screent 12 uur, en 18% screent 3x (binnen 1 uur na geboorte en voor 2 voedingen). In de overige protocollen werden andere criteria opgegeven of werd de screeningsduur niet vermeld (zie tabel 1.11 in de richtlijn).

De voorgestelde duur van screening op hypoglycemie voor LGA en IDM in de richtlijn is 12 uur, omdat hypoglycemie in deze risicogroepen vroeg optreedt (Blank 2018). Dit betekent in de helft van de praktijken een verkorting van de screeningsduur van 24 naar 12 uur voor LGA-pasgeborenen en kinderen van moeders met diabetes.

Voor prematuren en SGA-pasgeborenen zal de screeningsduur in ongeveer 40% van de praktijken verlengd worden van 12 naar 24 uur. Voor de opnameduur zal dit echter beperkte gevolgen hebben, aangezien prematuren in het algemeen al meer dan 24 uur worden opgenomen, en ook een belangrijk deel van de SGA-pasgeborenen om andere redenen langer dan 24 uur in het ziekenhuis verblijft (zie hierboven).

[Gevolgen door de voorgestelde streefwaarde en interventiegrenzen](#)

Door een streefwaarde en een interventiegrens in te voeren, die over het algemeen lager is dan in de meeste praktijken nu aangehouden wordt, is de grens voor het starten van intraveneuze toediening van glucose verlaagd. Dit betekent voor respectievelijk 35% en 38% van de praktijken, die hun protocol instuurden, een verlaging van de grens om te starten met behandeling met intraveneuze toediening van glucose na respectievelijk 1 – 2 uur en ≥ 3 uur na geboorte.

In de HYPO-EXIT studie kwam dit globaal overeen met 8% minder kinderen die behandeld werden met sondevoeding (NNT = 12) en 15% minder kinderen behandeld met IV glucose (NNT = 7) (van Kempen 2020). Naast een kortere opnameduur heeft dit tevens een positief effect op het aantal opnames op

de afdeling neonatologie, evenals vermindering (afhankelijk van de setting) van de noodzaak tot scheiding van moeder en kind.

Onderbouwing observatie na Vacuümextractie (module 2)

Een volledige evidence-based literatuur search werd tot en met september 2018 gedaan (zie verantwoording in de richtlijn). Een vacuümextractie (VE) verhoogt de kans op neonatale morbiditeit in vergelijking met een ongecompliceerde vaginale partus (referenties zie richtlijn).

Tabel 2.1 *Gevonden incidentie in de literatuur (zie bijlage 2.3 in de richtlijn)*

	Cefaal hematoom	ICH	SGH
Spontane partus	1 tot 2%	0,01 tot 0,06%	0,04 tot 0,06%
VE	5,2 tot 14,7%	0 tot 0,9%	0 tot 21%

ICH intracranieële bloeding. SGH subgaleale bloeding

De belangrijkste reden om een kind na een VE, ook na een goede start, te observeren is om de weinig frequent voorkomende ernstige complicatie subgaleale bloeding (SGH) tijdig te onderkennen. Een SGH vereist een snelle behandeling om overlijden en schade door hypovolemie, anemie en stollingsstoornissen te voorkomen (Boo, 2005; Chadwick, 1996; Plauche, 1980; Colditz, 2015).

Hoe vaak een SGH in Nederland voorkomt is niet precies bekend, omdat een SGH niet als aparte complicatie in de groep van geboortetrauma in de perinatale registratie Nederland (Perined) werd geregistreerd. In de nieuwe versie van Perined (oktober 2018) kan een SGH wel als apart item worden geregistreerd.

De incidentie van een subgaleale bloeding genoemd in de literatuur is mede afhankelijk of er prospectief en actief of retrospectief naar gekeken wordt en varieert van 0,04-0,15% onder alle (dus ook zonder kunstverlossing) pasgeborenen (Plauché 1980; Kilani 2006; Chadwick 1996) tot 21% wanneer er prospectief en actief na een VE naar een SGH gekeken wordt (Boo 2005).

Naast de grote verschillen in incidentie werd ook een grote variatie in mortaliteit bij een SGH na een VE gevonden (2,8 tot 25%). De mortaliteit is met name afhankelijk van de snelheid waarmee de diagnose wordt gesteld en een behandeling volgt (behandeling gericht op correctie shock of hypovolaemie, anemie en stollingsproblemen). Een actieve controle op een SGH kan de mortaliteit aanzienlijk **verlagen** (Boo, 2005; Chadwick, 1996; Plauche, 1980; Colditz, 2015).

De aanbevelingen van de duur van de observatie varieert in de literatuur en de RANZCOG richtlijn (2015) van 1 tot 24 uur (zie richtlijn).

De tijd die verstrijkt tot het stellen van de diagnose SGH bij een actieve observatie bedraagt één tot zes uur postpartum (Boo, 2005; Amar, 2003). Dit komt omdat het vervolgen van het beloop van de zwelling essentieel is om een caput succedaneum, een cefaalhematoom en een SGH te kunnen onderscheiden (zie tabel 2.2 in richtlijn).

De observatieduur van pasgeborenen werd in slechts vijf van de ingestuurde protocollen specifiek benoemd en varieerde van vier tot acht uur postpartum, acht uur postpartum, 12 uur postpartum of de vermelding van observatieduur in overleg met kinderarts.

De aanbeveling die de werkgroep op basis van bovenstaande heeft geformuleerd is: *De werkgroep adviseert om alle pasgeborenen na een VE tenminste zes uur te observeren op kliniek (geprikeld zijn, pijn bij verzorging, huilen, spugen, kreunen, voedingsproblemen, kleur, activiteit/gedrag, ademhaling en hartfrequentie)*

Wie van de zorgverleners wat doet en waar geobserveerd wordt, kan binnen het eigen VSV worden afgesproken. Dit is een bewuste keuze van de werkgroep geweest om deze zin aan de richtlijn toe te voegen, om te benadrukken dat de observatie niet in het ziekenhuis hoeft plaats te vinden. We zijn ten slotte (steeds meer) gewend om in de keten samen te werken en de zorgpaden op elkaar te laten aansluiten. Dat betekent dat de eerste lijn wel moet worden gewezen op specifieke zaken die bij de observatie van de pasgeborene na een VE van belang zijn.

Als hulpmiddel voor de observatie is een observatielijst met notitie van vitale parameters en gegevens over de zwelling op het hoofd (zie bijlage 2.1 in de richtlijn) toegevoegd. Deze kan behulpzaam zijn bij overdracht naar de eerste lijn.

Vergelijkbaar is de verkorting van de observatie duur bij maternaal GBS-dragerschap of lang gebroken vliezen van 24 naar 12 uur. Hierdoor krijgt ongeveer 10% van de pasgeborenen met een early-onset sepsis pas verschijnselen als ze al ontslagen uit het ziekenhuis zijn (Escobar 2014, Lin.). De incidentie van een early-onset sepsis is 0,2%. De mortaliteit van een early-onset neonatale GBS-infectie is ongeveer 5-10 per 100 aangedane kinderen. Ook daarbij hebben wij besloten dat de observatie na 12 uur in de eerste lijn mag plaatsvinden.

De implicatie op de praktijk door invoering van deze aanbeveling van de richtlijn zal zijn, dat actief binnen het VSV de kennis omtrent de complicatie SGH na een VE zal worden uitgedragen en dat binnen de zorgketen voor een goede overdracht (zoals altijd) moet worden gezorgd.

Evaluatie van beschikbare kwaliteitsindicatoren

Indicatoren geven in het algemeen zorgverleners de mogelijkheid te evalueren of zij de gewenste zorg leveren, maar moeten niet tot meer administratieve lasten leiden. De gegevens voor de indicatoren zullen uit de perinatale registratie Nederland (Perined) moeten worden gegenereerd (zie ook kennishiaten).

Om de invoer van de richtlijn te evalueren zal worden gekeken naar het effect in praktijkvariatie door aan te sluiten bij het onderzoek van de afdeling Midwifery Science, Amsterdam UMC, locatie VUmc in samenwerking met een multidisciplinair onderzoeksteam met daarin Dr. Henriette van Laerhoven, kinderarts-neonatoloog OLVG West, Amsterdam, Prof. dr. Thomas van den Akker, gynaecoloog LUMC, Leiden, Prof. dr. Anton van Kaam, neonatoloog en hoofd van de intensive care afdeling Amsterdam Umc, VUmc en Prof. dr. Ank de Jonge, verloskundige en hoofd van de afdeling Midwifery Science AVAG/APH/VUmc/Amsterdam Umc waarbij de protocollen van de verschillende praktijken van 2015, 2020 en die van 2022 (na implementatie van de richtlijn) zullen worden vergeleken. Om te kijken naar het effect van het aantal opnames en opnameduur zal onder leiding van Dr Anne van Kempen, neonatoloog OLVG Oost en Dr Hans Duvekot, gynaecoloog-perinatoloog ErasmusMC, worden gekeken middels de gegevens uit Perined en middels de Value Based Healthcare database in een aantal ziekenhuizen.

Conclusie

De aanbevelingen in deze richtlijn leiden:

- Tot uniformiteit, en voorzien in de behoefte vanuit de praktijk om op basis van de best beschikbare evidence zorg te verlenen aan deze populatie kwetsbare kinderen.
- Niet tot een grote toename van het aantal opnames van SGA-pasgeborenen. Deels komt dit doordat 2/3 van de Nederlandse praktijken deze grens al aanhoudt. Voor de andere praktijken zal de toename beperkt zijn doordat een belangrijk deel van de SGA-pasgeborenen om andere

redenen dan glucosescreening langer dan 24 uur in het ziekenhuis ligt. Het aanpassen van de P10-grens naar een lager percentiel is op grond van de huidige best beschikbare evidence geen veilig alternatief.

- Niet tot een grote toename van het aantal LGA-pasgeborenen omdat een belangrijk deel van de LGA-pasgeborenen om een andere reden dan de glucosecontroles, langer in het ziekenhuis ligt en bovendien voor 50% van de praktijken de duur van de screening van 24 naar 12 uur wordt teruggebracht. Het aanpassen van de P90-grens naar een hoger percentiel is op grond van de huidige best beschikbare evidence geen veilig alternatief.
- Tot een kortere opnameduur kinderen van moeders met diabetes voor de helft van de praktijken door verkorting van de screeningsduur van 24 naar 12 uur.
- Tot geen of een gering effect op de opnameduur in 40% van de praktijken waar de screeningsduur voor SGA en prematuren verlengd zal worden van 12 naar 24 uur, omdat prematuren en een belangrijk deel van de SGA-pasgeborenen, om andere redenen langer dan 24 uur in het ziekenhuis verblijven.
- Tot een kortere opnameduur van kinderen met een matige hypoglycemie, doordat zij minder vaak en minder lang een infuus of sondevoeding nodig zullen hebben door verlaging van de interventiegrens.
- Tot een bewustwording van de zeldzame complicatie SGH na een VE waarbij de mortaliteit kan worden gereduceerd door een actieve observatie waardoor sneller met therapie, om de gevolgen van een SGH te beperken, kan worden gestart. Dit vereist een goede overdracht binnen de verloskundige ketenzorg.
- Uniformiteit in de klinische praktijk, waardoor het mogelijk wordt om wetenschappelijk onderzoek te doen, de richtlijn te evalueren en op basis hiervan aan te passen, waarmee een continue verbetercyclus gestart kan worden.

Literatuur Implementatieplan

Module 1

- Adamkin DH. Neonatal hypoglycemia. *Current Opinion in Pediatrics*. 2016;28(2):150–155. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000319>.
- Adamkin DH. Postnatal Glucose Homeostasis in Late-Preterm and Term Infants. *PEDIATRICS*. 2011;127(3):575–579. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-3851>.
- Aziz K, Dancey, Canadian Paediatric Society Fetus and Newborn Committee. Screening guidelines for newborns at risk for low blood glucose. *Paediatric Child Health*. 2004;9(10):723–729. Reaffirmed 2018.
- Blank C, van Dillen J, Hogeveen M. Primum non nocere: earlier cessation of glucose monitoring is possible. *Eur J Pediatr*. 2018; 177(8): 1239–1245. <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3169-z>
- Clinical Guidelines, Queensland, Health Q. Maternity and Neonatal Clinical Guideline – Neonatal hypoglycemia. 2013. Retrieved from www.health.qld.gov.au/qcg.
- Croke J, Sullivan M, Ryan-Drover A, et al. Two hour blood glucose levels in at-risk babies: An audit of Canadian guidelines. *Paediatrics and Child Health*. 2009;14(4):238–244. <https://doi.org/10.1093/pch/14.4.238>.
- Escobar GJ, Puopolo KM, Wi S, Turk BJ, Kuzniewicz MW, Walsh EM, et al. Stratification of risk of early-onset sepsis in newborns >= 34 weeks' gestation. *Pediatrics*. 2014;133(1):30-6. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1689>
- Groenendaal F, Elferink-Stinkens P. Hypoglycaemia and seizures in large-for-gestational-age (LGA) full-term neonates. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2006;95(7):874–876. <https://doi.org/10.1080/08035250500544948>.
- Harris DL, Weston PJ, Harding JE. Incidence of neonatal hypoglycemia in babies identified as at risk. *Journal of Pediatrics*. 2012;161(5):787–791. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.05.022>.
- Mejri A, Dorval VG, Nuyt AM, et al. Hypoglycemia in term newborns with a birth weight below the 10th percentile. *Paediatrics and Child Health*. 2010;15(5):271–275.
- van Kempen AAMW, Eskes PF, Nuytemans DHGM, van der Lee JH, Dijkstra LM, van Veenendaal NR, van der Hulst FJPCM, Moonen RMJ, Zimmermann LJI, van 't Verlaat EP, van Dongen-van Baal M, Semmekrot BA, Stas HG, van Beek RHT, Vlietman JJ, Dijk PH, Termote JUM, de Jonge RCJ, de Mol AC, Huysman MWA, Kok JH, Offringa M, Boluyt N; HypoEXIT Study Group. Lower versus Traditional Treatment Threshold for Neonatal Hypoglycemia. *N Engl J Med*. 2020 Feb 6;382(6):534-544. doi: 10.1056/NEJMoa1905593
- Weissmann-Brenner A, Simchen MJ, Zilberberg E, et al. Maternal and neonatal outcomes of large for gestational age pregnancies. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2012;91(7):844–849. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0412.2012.01412.x>.
- WHO. Hypoglycemia in the newborn. 2014. [https://doi.org/10.1016/S0022-3468\(67\)80157-X](https://doi.org/10.1016/S0022-3468(67)80157-X).

Module 2:

- Amar AP, Aryan HE, Meltzer HS, et al. Neonatal subgaleal hematoma causing brain compression: report of two cases and review of the literature. *Neurosurgery*. 2003;52:1470-4.
- Boo NY, Foong KW, Mahdy ZA, et al. Risk factors associated with subaponeurotic haemorrhage in full-term infants exposed to vacuum extraction. *BJOG*. 2005;112:1516-21.
- Chadwick LM, Pemberton PJ, Kurinczuk JJ. Neonatal subgaleal haematoma: associated risk factors, complications and outcome. *J Paediatr Child Health*. 1996;32:228-32.
- Colditz MJ, Lai MM, Cartwright DW, et al. Subgaleal haemorrhage in the newborn: A call for early diagnosis and aggressive management. *J Paediatr Child Health*. 2015;51:140-6.
- Kilani RA, Wetmore J. Neonatal subgaleal hematoma: presentation and outcome-- radiological findings and factors associated with mortality. *Am J Perinatol*. 2006;23:41–8
- Plauche WC. Subgaleal hematoma. A complication of instrumental delivery. *JAMA*. 1980;244:1597-8.
- RANZCOG. The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention, detection and management of subgaleal haemorrhage in the newborn. <https://www.ranzcog.edu.au/Statements-Guidelines/Obstetrics/Subgaleal-Haemorrhage-in-the-Newborn,-Prevention-D>. 2015. (Accessed 3-7-2017).

Bijlage D Kennishiaten

Voorstellen voor verder onderzoek (kennishiaten)

De ontwikkeling van deze richtlijn heeft duidelijk gemaakt dat er aanzienlijke praktijkvariatie bestaat in de diagnostiek en behandeling van veel voorkomende problemen bij pasgeborenen. Dit wordt voor een groot deel veroorzaakt door gebrek aan bewijs in de richting van één diagnostische of therapeutische mogelijkheid. Hierbij geeft de werkgroep de belangrijkste.

Module 1

Verschillende definities van hypoglycemie bemoeilijken het bundelen van onderzoeksgegevens. De praktijkvariatie in screeningsschema's en in behandelingschema's van neonatale hypoglycemie werden in kaart gebracht en op basis van consensus werden keuzes gemaakt.

De vragen die de werkgroep in ieder geval graag beantwoord zouden zien:

1. Hoe vaak komt hypoglycemie bij pasgeborenen (in risicogroepen) voor en hoe lang na geboorte treedt dit nog op?

Er is veel variatie bij welk geboortegewicht glucose controles worden ingesteld tussen de verschillende ziekenhuizen in Nederland. Daarom is de vraag:

2. Hoe is de verdeling van het optreden van neonatale hypoglycemie gestratificeerd naar geboortegewicht?
3. Hoe vaak werd bij een hypoglycemie een behandelingsinterventie toegepast?

Deze data zijn te verkrijgen uit de LNR/Perined database.

4. Welke (van de in de richtlijn genoemde) preventieve maatregelen ter voorkoming van neonatale hypoglycaemie zijn zinvol?

Hierbij kunnen de praktijken in verschillende ziekenhuizen met elkaar worden vergeleken en de meest veelbelovende interventies zouden dan prospectief kunnen worden onderzocht.

Ook is er discussie over het risico op het optreden van hypoglycemie bij kinderen geboren uit moeders met een gestoorde glucosehuishouding.

5. Hoe groot is het risico bij pasgeborenen van moeders met een gestoorde glucosehuishouding gestratificeerd naar geboortegewicht? (door middel van data uit LNR/Perined).
6. Hoe is de lange termijn uitkomst op neurologisch gebied en psychomotore ontwikkeling van kinderen met een doorgemaakte hypoglycemie in de verschillende risicogroepen genoemd in de richtlijn? (Prospectief onderzoek).
7. Is het mogelijk om glucose niet-invasief te meten? Hoe staat deze bepalingmethode ten opzichte van de al gevalideerde en in deze richtlijn genoemde methoden?

Module 2

De complicaties na een vacuüm extractie (VE) in Nederland zijn niet precies bekend, omdat deze niet als apart item in de LNR/Perined werden geregistreerd. Met name een subgaleale bloeding wordt genoemd als potentiële ernstige complicatie na een VE.

1. Wat is de incidentie van een subgaleale bloeding na geboorte en hoeveel is dit risico verhoogd na een VE? Deze data worden nu prospectief verzameld binnen de nieuwste versie van Perined sinds oktober 2018.

2. Ook moet hierin duidelijk worden hoe lang na geboorte deze complicatie kan optreden en dus hoe lang een pasgeborene geobserveerd moet worden. Daarbij is ook de vraag wat vroege symptomen zijn en dus waarop de observatie zich dient te richten.
3. Is er een verandering in morbiditeit en mortaliteit na een subgaleale bloeding in Nederland, na invoering van deze richtlijn, met actieve observatie van zes uur (te halen uit LNR gegevens van Perined)?