

Bijlage: Voorstel wijziging IVIg gebruik dd 31 maart 2017

Geachte leden van de sectie Neonatologie,

Hierbij vragen we van u een standpunt vooruitlopende op een toekomstige wijziging in de **Richtlijn preventie, diagnostiek en behandeling van Hyperbilirubinemie bij de pasgeborene, geboren na een zwangerschapsduur van meer dan 35 weken**, met betrekking tot het ontraden van de toediening van IVIG aan pasgeborenen met hyperbilirubinemie op basis van bloedgroepantagonisme, vanwege een veranderende balans tussen effectiviteit en veiligheid.

In de huidige richtlijn (punt 7.1.4. en het supplement betreffende intraveneus immunoglobuline) staat:

“De kinderarts geeft de pasgeborene met een bloedgroepantagonisme, waarbij het TSB (ondanks intensieve fotherapie) de wisselgrens nadert, intraveneus gammaglobuline (0.5 tot 1.0 g/kg in 3 tot 4 uur i.v.). Zo nodig kan dezelfde dosis 12 uur later herhaald worden (B). Intraveneus gammaglobuline voor de behandeling van hyperbilirubinemie veroorzaakt door bloedgroepantagonisme (zowel rhesus, ABO, als andere bloedgroepantigenen) reduceert de noodzaak tot wisseltransfusie. Indien er sprake is van een bloedgroepantagonisme met een snelle stijging van serumbilirubine kan intraveneus gammaglobuline ook in een eerder stadium toegediend worden. Het mechanisme berust waarschijnlijk op competitie tussen antistoffen op erythrocyten en exogene immunoglobulinen. Bij pasgeborenen zijn bijwerkingen van intraveneus gammaglobuline zeldzaam (zie bijlage intraveneus immunoglobuline).”

De effectiviteit voor de toediening van IVIG staat ter discussie. Vanuit het LUMC (*Smits-Wintjens, 2011*) zijn er data uit een RCT dat IVIG geen effect heeft wanneer IVIG (profylactisch) gegeven wordt aan pasgeborenen met Rhesus antagonisme. Uit systematische reviews blijkt dat IVIG werkzaam kan zijn (*Cortey, 2014*), maar dat er in studies met low-risk of bias geen voordelen bestaan van de toediening van IVIG aan pasgeborenen met een hyperbilirubinemie op basis van bloedgroepantagonisme (*Louis, 2014*).

Intensieve fotherapie blijft een goede eerste keus voor de behandeling van ongeconjugeerde hyperbilirubinemie, ook wanneer dit is op basis van bloedgroepantagonisme. Recent onderzoek naar de lichtintensiteit van fotherapie op de Neonatologie afdelingen in Nederland toont bovendien aan dat de intensiteit is toegenomen. Betere LED fotherapie lampen en een kortere afstand van lamp tot kind zijn hieraan debet (*Hulzebos, 2017*).

In Nederland is er dus enerzijds twijfel over de effectiviteit van IVIG bij adequaat gegeven fotherapie. Daarnaast zijn er in recente literatuur bijwerkingen gemeld, in het bijzonder NEC bij à terme kinderen, die behandeld zijn met IVIG (*Yang, 2016*). Hoewel een causale relatie niet onomstotelijk bewezen is (NEC zou behalve door IVIG ook door een wisseltransfusie of door een anemie veroorzaakt kunnen worden), neemt de zorg over de veiligheid van IVIG bij pasgeborenen met hyperbilirubinemie toe. Deze data hebben ertoe geleid dat IVIG niet meer op alle Neonatologie afdelingen volgens de huidige Richtlijn Hyperbilirubinemie wordt gebruikt.

Wij zijn van mening om de huidige tekst omtrent IVIG toediening te veranderen van een aanbeveling in een “ontraden, tenzij” - advies, volgens onderstaande tekst.

“De kinderarts behandelt de pasgeborene met een hyperbilirubinemie op basis van bloedgroepantagonisme waarbij het serum bilirubine stijgt met intensieve fotherapie (lichtintensiteit > 50 µW/cm²/nm). Het routinematig gebruik van intraveneus gammaglobuline wordt ontraden (B). In uitzonderingsgevallen (onmogelijk om intensieve fotherapie te geven of onmogelijk om een wisseltransfusie te verrichten) kan overwogen worden IVIG te geven (zie bijlage intraveneus immunoglobuline voor dosering en toedieningswijze). Het effect van intraveneus immunoglobuline (IVIG) bij adequaat gedoseerde intensieve fotherapie als behandeling van hyperbilirubinemie veroorzaakt door bloedgroepantagonisme staat ter discussie, terwijl bijwerkingen van IVIG (in het bijzonder NEC bij à terme kinderen) meer gerapporteerd worden.

Na een commentaarfase van 4 weken (deadline 1 mei 2017), zullen we eventuele reacties verwerken en daarna in mei 2017 het Sectiebestuur om akkoord vragen om de passage over IVIG in de tekst en in het supplement te veranderen vooruitlopend op een aanpassing van de hele Richtlijn Hyperbilirubinemie.

Hopende u hiermee voldoende geïnformeerd te hebben,

Met vriendelijke groeten,

P.H Dijk
p.h.dijk@umcg.nl
E. Lopriore
C.V. Hulzebos

Leiden en Groningen, 31 maart 2017

Literatuur

- Smits-Wintjens VE, Walther FJ, Rath ME, Lindenburg IT, te Pas AB, Kramer CM, Oepkes D, Brand A, Lopriore E. Intravenous immunoglobulin in neonates with rhesus hemolytic disease: a randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2011 Apr;127(4):680-6. doi: 10.1542/peds.2010-3242.
- Louis D, More K, Oberoi S, Shah PS. Intravenous immunoglobulin in isoimmune haemolytic disease of newborn: an updated systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014 Jul;99(4):F325-31. Epub 2014 Feb 10.
- Cortey A, Elzaabi M, Waegemans T, Roch B, Aujard Y. Efficacy and safety of intravenous immunoglobulins in the management of neonatal hyperbilirubinemia due to ABO incompatibility: a meta-analysis. *Arch Pediatr*. 2014 Sep;21(9):976-83. doi: 10.1016/j.arcped.2014.02.005. Epub 2014 Aug 11.
- Yang Y, Pan JJ, Zhou XG, Zhou XY, Cheng R, Hu YH. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. The effect of immunoglobulin treatment for hemolysis on the incidence of necrotizing enterocolitis - a meta-analysis. 2016 Sep;20(18):3902-3910.
- Hulzebos CV, Van't Klooster SJ, Lorenz K, Vreman HJ, Dijk PH. Irradiance levels of phototherapy devices: a national study in Dutch neonatal intensive care units. *J Perinatol*. 2017 Mar 2. doi: 10.1038/jp.2017.13

NB. De nummering voor de aanbevelingen refereert aan de oorspronkelijke (niet-chronologische) volgorde van de richtlijn. Bij elke specifieke aanbeveling staat tussen haakjes het niveau van bewijs weergegeven met een hoofdletter A, B, C of D, waarbij:

A. Well-designed, randomized, controlled trials or diagnostic studies on relevant populations

- B. Randomized, controlled trials or diagnostic studies with minor limitations; overwhelming, consistent evidence from observational studies*
- C. Observational studies (case-control and cohort design)*
- D. Expert opinion, case reports, reasoning from first principles*