

## N3 aanbeveling 2021 Cholestase bij neonaten opgenomen op de IC neonatologie

De aanbeveling werd ontwikkeld door Chris van den Akker (Amsterdam UMC) in samenwerking met alle 9 Nederlandse NICU's met het doel meer eenheid van behandelingen tussen NICU's te krijgen. Directe medebetrokkenen waren Bart Koot (kinderarts-MDL), Henkjan Verkade (kinderarts-MDL), Douwe Visser (kinderarts-neonatoloog), Merit Tabbers (kinderarts-MDL), Suzanne van Zundert (diëtist kindergeneeskunde), en Willemijn Corpeleijn (kinderarts-fellow metabole ziekten). De aanbevelingen zijn deels gebaseerd op kennis uit wetenschappelijke studies (zie referenties), deels op de overeenkomsten tussen de bestaande protocollen en deels op kennis of ervaring waarover neonatologen/experts van die NICU's consensus hebben bereikt. Deze aanbeveling werd geaccordeerd door de N3 aanbevelingen werkgroep in januari 2023.

NICU-verpleegkundige(n): Kim Tiemessen

### Doelgroep

Dit protocol is bedoeld voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor neonaten opgenomen op de NICU met neonatale cholestase, met onderscheid tussen premature en à terme neonaat.

De focus van deze aanbeveling ligt met name bij de 'niet-aangeboren' vormen van cholestase bij de premature neonaat. Voor overige vormen van cholestase, zeker bij de à terme neonaat, wordt expliciet ook verwezen naar de protocollen en expertise van de vakgroep kinder-MDL.

### Disclaimer

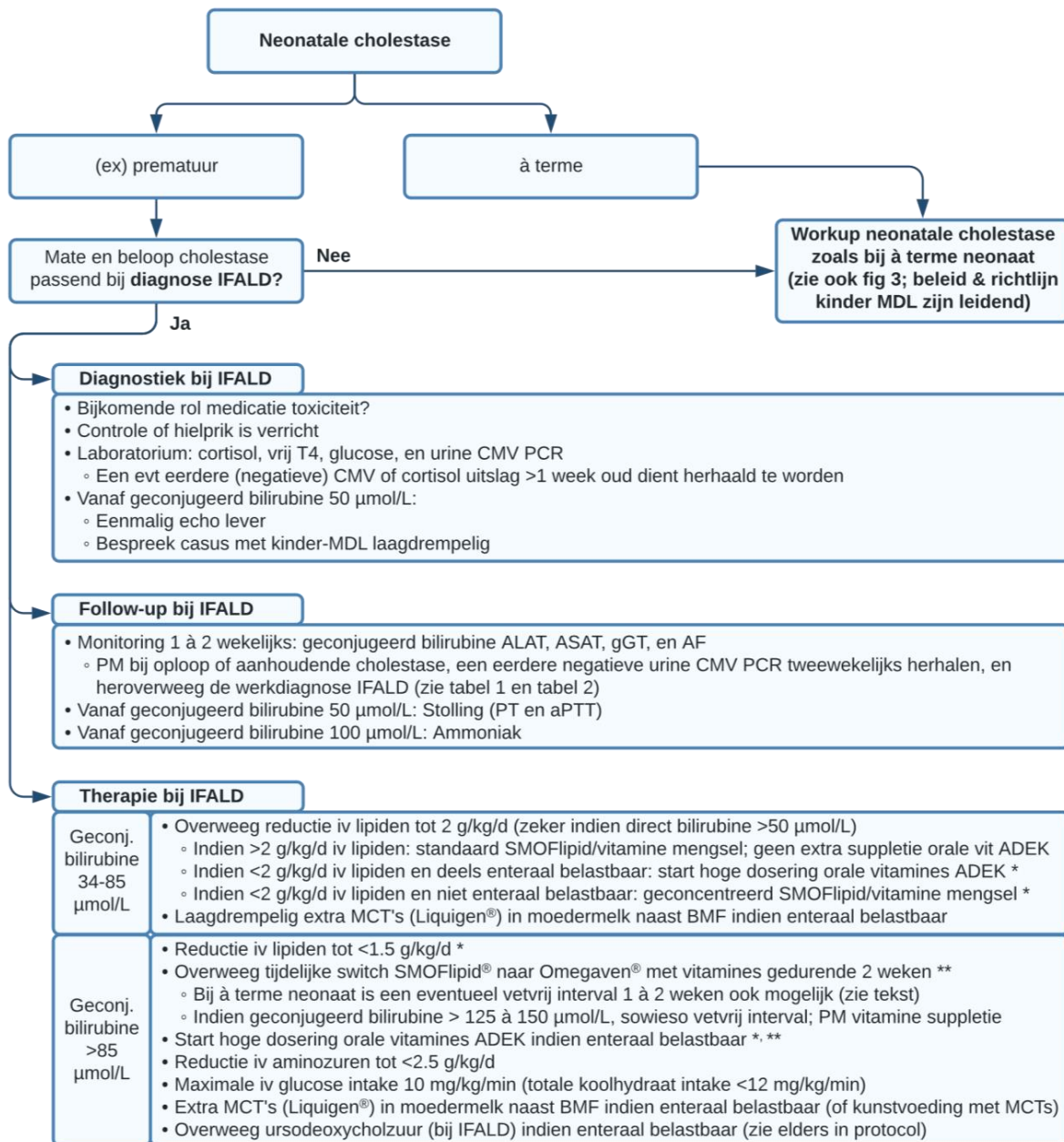
Landelijke Neonatologie Aanbevelingen mogen worden gebruikt door regionale ziekenhuizen onder de expliciete voorwaarde dat deze aanbevelingen zijn ontwikkeld VOOR en DOOR de NICU's. De werkgroep aanbevelingen sluit elke aansprakelijkheid uit wanneer informatie uit de aanbeveling niet correct, onvolledig of niet tijdig overkomt, evenals indien er schade ontstaat ten gevolge van de aanbevelingen en voor schade die ontstaat op moment dat de ontvanger de inhoud van de aanbevelingen zelfstandig hanteert binnen de eigen instelling of deze aan derden verstrekt.

## **Samenvatting**

*Differentiaal diagnose cholestase, specifiek voor premature neonaten.*

IFALD (intestinal failure associated liver disease)	Trias van minder enterale belastbaarheid (vaak na NEC of bij <i>short bowel syndrome</i> ), toxiciteit parenterale voeding, en herhaaldelijke inflammatie/infectie. Tijdsbeloop en de mate van cholestase moet hierbij aansluiten.
CMV hepatitis	~20% van de prematuren wordt CMV positief in de eerste 8 weken postnataal (transmissie via moedermelk); een deel hiervan ontwikkelt systemische verschijnselen waaronder cholestase.
Hepatotoxische medicatie	Bv parenterale voeding (zie ook bij IFALD), gentamycine, augmentin, meropenem, cefalosporines (m.n. ceftriaxon), azithromycine, erythromycine, fluconazol, aciclovir, paracetamol, ibuprofen, mogelijk ook corticosteroïden
Dysmaturitas / intra-uteriene groei-restrictie	Intra-uterien verminderde aanleg galwegen (relatieve galgang-hypoplasie)
Fulminante sepsis	In kader multi-orgaan falen met daarnaast remming van galtransporters door diverse cytokines
Hypocortisolisme	Primair of secundair
Hepatische ischemie	na ernstige hypoxemie/asphyxie (trombo-embolische complicaties, bv na malpositie navelvenenlij, leiden i.h.a. niet tot cholestase)
Oorzaken zoals bij à terme neonaten	Zie tabel 1

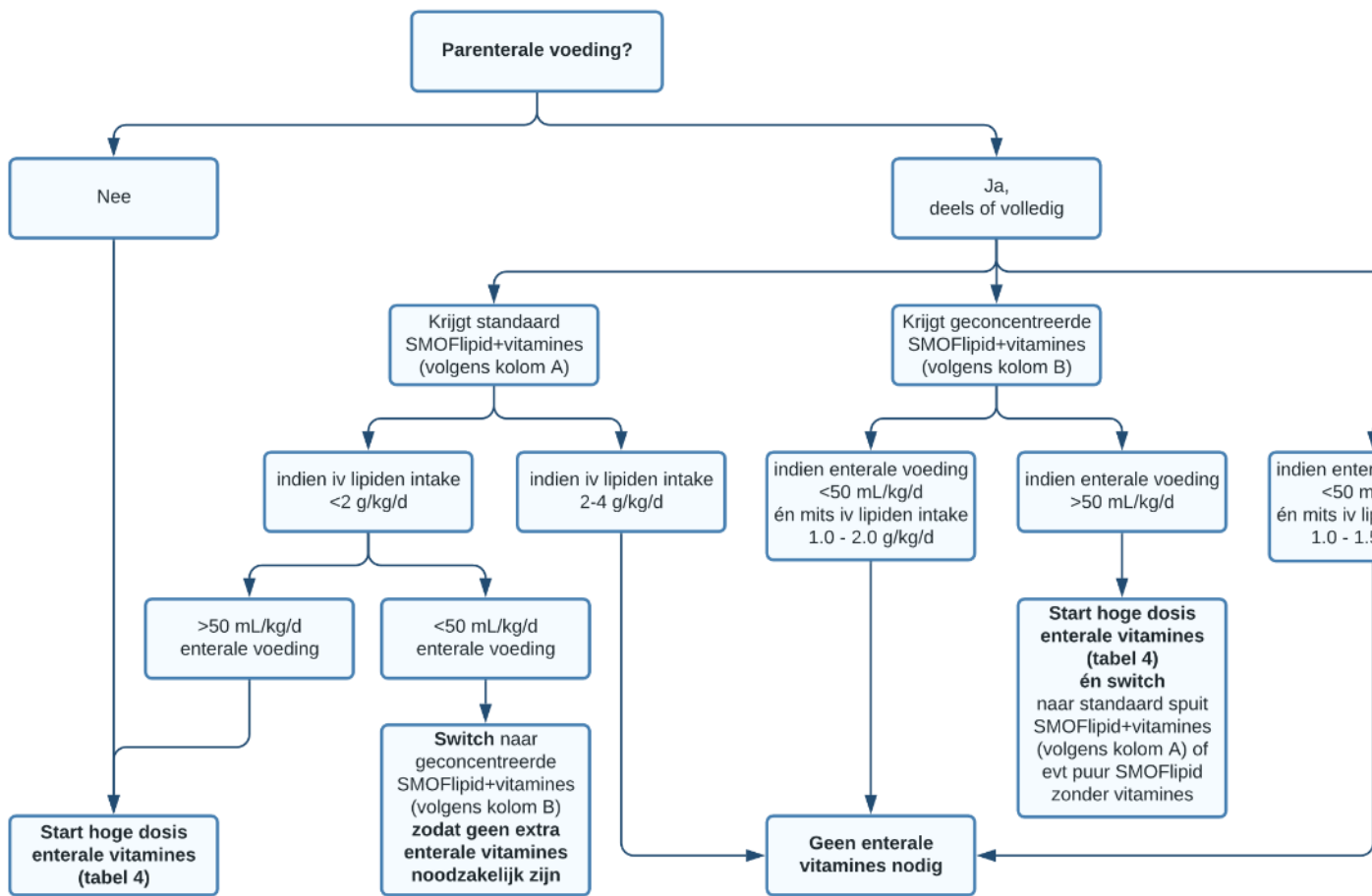
*Flowschema voor diagnostiek, follow-up, en initiële therapie bij cholestase bij een premature neonat met typisch beloop passend bij IFALD (intestinal failure associated liver disease)*



\* Indien enteraal belastbaar, zie tabel 4 voor dosering vetoplosbare vitamines. Indien enteraal niet voldoende belastbaar, dan zorgen dat intraveneus voldoende vitamines gesuppleerd worden bij de lagere iv vetintake (zie figuur 4 en voorbeelddosering in tabel 3, kolom B); zie tekst 'behandeling' voor meer uitleg.

\*\* Indien >0.75 g/kg/d aan Omegaven gegeven wordt (max = 1.5 g/kg/d inclusief vetten uit iv vitamines), dan hoeven er geen orale vitamines gegeven te worden (mits er bij de Omegaven® voldoende vitamines bijgemengd worden; zie voorbeelddosering in tabel 3).

Flowchart / keuzehulp voor het wel/niet starten van hoge dosis enterale vitamine suppletie, afhankelijk van de hoeveelheid en soort intraveneuze lipiden/vitamine mengsel





## Definities en afkortingen

AF	alkalisch fosfatase
ALAT	alanine aminotransferase
aPTT	geactiveerde partiele tromboplastinetijd
ASAT	aspartaat aminotransferase
CF	cystic fibrosis
CMV	cytomegalovirus
EBV	Epstein Barr virus
GALD	gestational alloimmune liver disease
gGT	gamma glutamyl transpeptidase
HBV/HCV	hepatitis B/C virus
HSV	herpes simplex virus
IFALD	intestinal failure associated liver disease
LCT	lange keten ( <i>long chain</i> ) triglyceriden
MCT	middellange keten ( <i>medium chain</i> ) triglyceriden
PFIC	progressieve familiale intrahepatische cholestase
PT	protrombinetijd
PV	parenterale voeding
UWI	urine­weginfectie

## Neonatale cholestase

### A. Algemeen

Cholestase wordt gedefinieerd als een verminderde galvorming of galafvoer resulterend in retentie van de bestanddelen van gal in de lever. Gal bestaat uit galzouten, bilirubine en lipiden en wordt gevormd in de lever en uitgescheiden in de canaliculus. Vanuit de canaliculus gaat gal normaliter naar de grotere galwegen en wordt uiteindelijk uitgescheiden in de darm na tijdelijke opslag in de galblaas. Verstoring van dit proces op enig niveau resulteert in cholestase. Neonatale cholestase wijst altijd op leverpathologie en vereist verdere diagnostiek.

Cholestase kenmerkt zich in essentie door accumulatie in lever en bloed van niet-uitgescheiden galzouten. Dit gaat meestal (maar niet altijd, zoals bij zeldzame transporteiwitdeficiënties) samen met stapeling van geconjugeerd (direct) bilirubine. Omdat stapeling van galzouten en geconjugeerd bilirubine vaak samengaat en omdat geconjugeerd bilirubine makkelijk en snel te bepalen is in het bloed is dit laatste wel de klinisch meest gebruikte surrogaatmarker voor cholestase. Daarbij kan de ernst van een geconjugeerde hyperbilirubinemie (of cholestase) – hoewel arbitrair – worden geclassificeerd als:

- Mild: geconjugeerd (direct) bilirubine tussen 17 en 34  $\mu\text{mol/L}$  (= 1 - 2 mg/dL) bij een totaal bilirubine <85  $\mu\text{mol/L}$
- Matig: geconjugeerd (direct) bilirubine tussen 34 en 85  $\mu\text{mol/L}$  (= 2 - 5 mg/dL)
- Ernstig: geconjugeerd (direct) bilirubine > 85  $\mu\text{mol/L}$  (> 5 mg/dL)

### B. Epidemiologie en achtergrond

Dit protocol gaat in op de etiologie, diagnostiek en behandeling van neonatale cholestase (geconjugeerde hyperbilirubinemie). Hierbij kennen de premature neonaten een andere differentiaal diagnose dan à terme geboren neonaten. Voor beide geldt dat alleen door tijdige herkenning en behandeling van de gevolgen en zo mogelijk de oorzaak van cholestase, complicaties als vitamine K-afhankelijke bloedingen, groeivertraging en progressieve



leverziekte kunnen worden voorkomen. Voor de etiologie, diagnostiek en behandeling van ongeconjugeerde hyperbilirubinemie wordt verwezen naar de landelijke richtlijn hyperbilirubinemie.

Neonatale cholestase komt in de 'niet-NICU' populatie naar schatting bij 1 op de 2500 pasgeborenen voor. Galgangatresie (1:20.000 à terme pasgeborenen) dient vanwege de ernstige consequenties vlot onderkend of uitgesloten te worden. Bij een premature neonaat kan een galgangatresie vanzelfsprekend ook voorkomen (met 1:10.000 hoger dan in de algehele populatie; Van Wessel et al. 2017), maar is gezien de overige risicofactoren a priori wel minder waarschijnlijk. Een vertraagde herkenning kan echter wel tot een slechtere uitkomst leiden. Overige oorzaken en differentiaal diagnose worden verderop besproken.

Op de NICU wordt cholestase echter veelvuldig gezien (15-20% bij neonaten <1500 g) en kent dan ook een andere differentiaal- of waarschijnlijkheidsdiagnose dan cholestase in de algemene populatie. Meest voorkomende risicofactoren op de NICU zijn prematuritas, dysmaturitas, langdurig parenterale voeding, niets of weinig per os, sepsis/inflammatie, (postnatale) CMV infectie, medicatie toxiciteit, en hypocortisolisme.

### C. Symptomen

Ongeconjugeerde hyperbilirubinemie kenmerkt zich door de gele huid en sclerae die doorgaans een cefalocaudale progressie kent en kan leiden tot sloomheid of juist geïrriteerdheid met kernicterus in het extreme geval.

Een geconjugeerde bilirubinemie (cholestatische icterus) geeft soms een meer bronzig-gele kleur, al kan of mag het onderscheid met ongeconjugeerde hyperbilirubinemie niet strikt visueel gemaakt worden. Bij sterk verhoogde concentraties kunnen saturatiemeters soms zelfs vals lage saturaties afgeven. Overige kenmerken zijn ontkleurde faeces (alarmsymptoom!) en soms donker gekleurde urine. Ontkleurde, acholische, ontlasting ('stopverffeces') kan worden herkend middels een ontlasting kleurenkaart, zoals in figuur 1 is weergegeven. Bij een à terme

neonaat is ontkleurde ontlasting altijd een alarmsymptoom, waarbij er qua snelheid van diagnostiek vanuit moet worden gegaan dat het berust op galgangatresie, tot het tegendeel is bewezen. Ontkleurde ontlasting kan ook voorkomen bij andere oorzaken van cholestase dan galgangatresie.

Uiteindelijk kunnen, bij progressieve cholestase, ook tekenen van ernstige leverfunctieverstoring en decompensatie ontstaan, zoals groeivertraging (door malabsorptie van vet en vetoplosbare vitamines), heptosplenomegalie, ascites (door portale hypertensie of hypoalbuminemie), gestoord bewustzijn (door encefalopathie), en jeuk (krabdefecten; activatie van opioïd receptoren door galzouten).



*Figuur 1. Ontlasting kleurenkaart; kleur 1-3 afwijkend; kleur 4-7 normaal; bron [www.babyzietgeel.nl](http://www.babyzietgeel.nl).*

#### D. Differentiaal diagnose (indien van toepassing)

## Algemeen

De differentiaal diagnose van geconjugeerde hyperbilirubinemie in de niet-NICU populatie is zeer uitgebreid en omvat vele hepatocellulaire en posthepatische (biliare) oorzaken (zie tabel 1). Voor gerichte diagnostiek en therapie, dienen laagdrempelig de kinderarts-MDL, klinisch geneticus, kinderarts-metabole aandoeningen, en/of kinderinfectioloog in consult te worden gevraagd.

*Tabel 1: Differentiaal diagnose neonatale cholestase*

---

### **Anatomic Obstruction**

Biliary atresia, choledochal cyst, cholelithiasis, biliary sludge, inspissated bile, spontaneous perforation of common bile duct, tumor

### **Infections**

Viral, bacterial, spirochete, parasites

### **Toxins**

Drugs, endotoxin, total parenteral nutrition associated cholestasis, herbal products, ? biliarresone

### **Endocrine**

Hypothyroidism, panhypopituitarism

### **Immune**

Gestational alloimmune liver disease

### **Genetic and Inborn Errors of Metabolism\***

Alpha-1-antitrypsin deficiency (*SERPINA1*)

Alagille syndrome (*JAGGED1*, *NOTCH2*)

Arthrogyposis/Renal/Cholestasis (*VPS33B*, *VIPAR*)

Congenital hepatic fibrosis (*PKHD1*)

Citrin Deficiency (Adult citrullinemia type 2) (*SLC25A13*)

Cystic fibrosis (*CFTR*)

Bile acid synthesis defects (*AKR1D1*, *AMACR*, *CYP7B1*, *HSD3B7*, *CYP7A1*, *CYP27A1*)

Bile acid conjugation defects (*BAAT*, *SLC27A5*)

Fatty acid oxidation defects (*SCAD*, *LCAD*)

Galactosemia (*GALT*)

Glycogen storage disease type IV (*GBE1*) Hereditary fructose intolerance (*ALDOB*)

Mitochondrial respiratory chain disorders (*DGUOK*, *MPV17*, *POLG*)

Neonatal ichthyosis sclerosing cholangitis syndrome (*CLDN1*)

Neonatal sclerosing cholangitis (*DCDC2*)

Niemann Pick type C disease (*NPC1*, *NPC2*)

Peroxisomal disorders (*PEX1*, *PEX6*, *PEX10*, *PEX11B*, *PEX12*, *PEX13*, *PEX14*, *PEX16*, *PEX19*, *PEX2*, *PEX26*, *PEX3*, *PEX5*, *PEX7*)

Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis

Bile transport defects (*ATP8B1*, *ABCB11*, *ABCB4*, *NR1H4*, *OST $\alpha$ / $\beta$* , *WDR830S*, *ABCC12*)

Cytoskeleton defects (*TJP2*, *MYO5B*, *UNC45*, *USP53*, *KIF12*, *PLEC*)

Other defects (*LSR*, *PPM1F*)

Smith Lemni Opitz syndrome (*DHCR7*)

Lipid Storage Diseases (*SCP2*)

Tyrosinemia type 1 (*FAH*)

Urea cycle defects

### **Other**

Idiopathic neonatal hepatitis (transient neonatal cholestasis)

Ischemia, Hypoxia, Hepatic Congestion

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)

Malignancy

---

\* Causative genes in parentheses.

Adapted from Feldman AG, Sokol RJ, Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019: Box 1.

## NICU - Prematuriteit

Neonatale cholestase bij de premature populatie kan daarnaast berusten op een aanvullende uni- of multifactoriële etiologie die een heel andere epidemiologie kent en daardoor een heel andere waarschijnlijkheidsdiagnose. Een NICU differentiaaldiagnose voor cholestase / geconjugeerde hyperbilirubinemie ziet er daarom ook qua waarschijnlijkheid heel anders uit. De incidentie van cholestase bij neonaten <1500 g bedraagt ongeveer 15-20%. Deze verhoogde incidentie wordt mogelijk deels verklaard door functionele immaturiteit van het hepatobiliaire systeem zelf. Daarnaast kunnen er meermaals episodes zijn van weinig of geen enterale voeding waardoor motiliteit van galblaas en darmen afnemen en er minder galafvloed is. Tevens is de preterme lever meer vatbaar voor toxiciteit van medicatie en diverse componenten in parenterale voeding (PV); met name de lipiden (phytosterolen, hoge concentratie omega-6 vetzuren) en aminozuren (methionine). Tenslotte zijn inflammatie bij infectie en verhoogde zuurstofradicaal vorming factoren die verdere leverschade en cholestase bewerkstellingen. Tezamen wordt dit een intestinal failure associated liver disease (IFALD) genoemd. IFALD is de meest voorkomende oorzaak van neonatale cholestase bij een premature neonaat.

Een andere frequent voorkomende oorzaak van cholestase bij de premature neonaat is een postnatale CMV infectie. Meer dan 95% van alle CMV-seropositieve vrouwen (~60% van de populatie) ondergaan een lokale CMV reactivatie in borstklierweefsel zodra zij moedermelk produceren. Dit leidt tot een (sub)klinische CMV-transmissie (en dus infectie) bij ongeveer 15-20% van alle premature neonaten <32 weken in de eerste 2 maanden na geboorte, met hogere incidenties bij extreem premature neonaten. Symptomatische postnatale CMV infectie vindt plaats in ongeveer de helft van de geïnfecteerde neonaten, en kan zich uiten als bijvoorbeeld cholestase, maar ook als bv trombocytopenie, sepsis-achtig beeld, of mogelijk zelfs met neurologische gevolgen. À terme neonaten zijn hier grotendeels passief beschermd tegen door beter voorgaand placentair IgG transport. Een eenmalig eerdere negatieve CMV uitslag dient dan ook 1 à 2 wekelijks herhaald te worden bij onbegrepen cholestase of een niet-opknappende IFALD bij neonaten die moedermelk krijgen. Verdere oorzaken worden benoemd in tabel 2.

Tabel 2: Differentiaal diagnose cholestase, specifiek voor premature neonaten.

IFALD (intestinal failure associated liver disease)	Trias van minder enterale belastbaarheid (vaak na NEC of bij <i>short bowel syndrome</i> ), toxiciteit parenterale voeding, en herhaaldelijke inflammatie/infectie. Tijdsbeloop en de mate van cholestase moet hierbij aansluiten.
CMV hepatitis	~20% van de prematuren wordt CMV positief in de eerste 8 weken postnataal (transmissie via moedermelk); een deel hiervan ontwikkelt systemische verschijnselen waaronder cholestase.
Hepatotoxische medicatie	Bv parenterale voeding (zie ook bij IFALD), gentamycine, augmentin, meropenem, cefalosporines (m.n. ceftriaxon), azithromycine, erythromycine, fluconazol, aciclovir, paracetamol, ibuprofen, mogelijk ook corticosteroiden
Dysmaturitas / intra-uteriene groei-restrictie	Intra-uterien verminderde aanleg galwegen (relatieve galgang-hypoplasie)
Fulminante sepsis	In kader multi-orgaan falen met daarnaast remming van galtransporters door diverse cytokines
Hypocortisolisme	Primair of secundair
Hepatische ischemie	na ernstige hypoxemie/asphyxie (trombo-embolische complicaties, bv na malpositie navelvenelijn, leiden i.h.a. niet tot cholestase)
Oorzaken zoals bij à terme neonaten	Zie tabel 1

## E. Diagnostiek

### Anamnese

Men vraagt naar het beloop van de zwangerschap, eventuele eerdere miskramen, type voeding, aspect defecatie, groei en ontwikkeling, (maternale) infecties, vaccinaties, medicatie, en consanguiniteit. Wat betreft de familieanamnese vraagt men naar erfelijke aandoeningen, zoals cysteuze fibrose (CF),  $\alpha$ -1-antitrypsine-deficiëntie (o.a. longemfyseem middelbare leeftijd), hemolytische aandoeningen, alsmede aanwijzingen passend bij gestational alloimmune liver disease (GALD; voorheen neonatale hemochromatose genaamd): miskramen, IUVD, dysmaturiteit, hydrops foetalis, al staat bij een GALD acuut leverfalen doorgaans meer op de voorgrond.

### **Lichamelijk onderzoek**

Het lichamelijk onderzoek dient zich te richten op zowel eventuele complicaties bij de cholestase en mogelijk leverfalen alsmede de oorzaak er van, die kan helpen om de differentiaal diagnose te versmallen. Met speciale aandacht wordt gekeken naar: het bewustzijn, lethargie, convulsies (cave vitamine K afhankelijke bloeding), tekenen van sepsis, groei achterstand, microcefalie, dysmorfieën, contracturen, huidafwijkingen (o.a. petechiën, hematomen, of krabdefecten), hartgeruisen, hepatosplenomegalie, ascites, palpabele massa's in de buik, en oogafwijkingen (cataract).

### **Aanvullende diagnostiek**

In het algemeen is het vroegtijdig identificeren van behandelbare aandoeningen essentieel aangezien ingezette therapie (verdere) leverschade kan voorkomen. Bij iedere neonat dient allereerst gecontroleerd te worden of de hielprik reeds is afgenomen en ingezet. Gezien de aparte differentiaal diagnose voor à terme en premature neonaten, hoeft voor de premature neonat op de NICU in eerste instantie niet altijd het volledige pakket aan aanvullend onderzoek ingezet te worden, temeer daar dit voor deze patiëntengroep ook het meest belastend is.

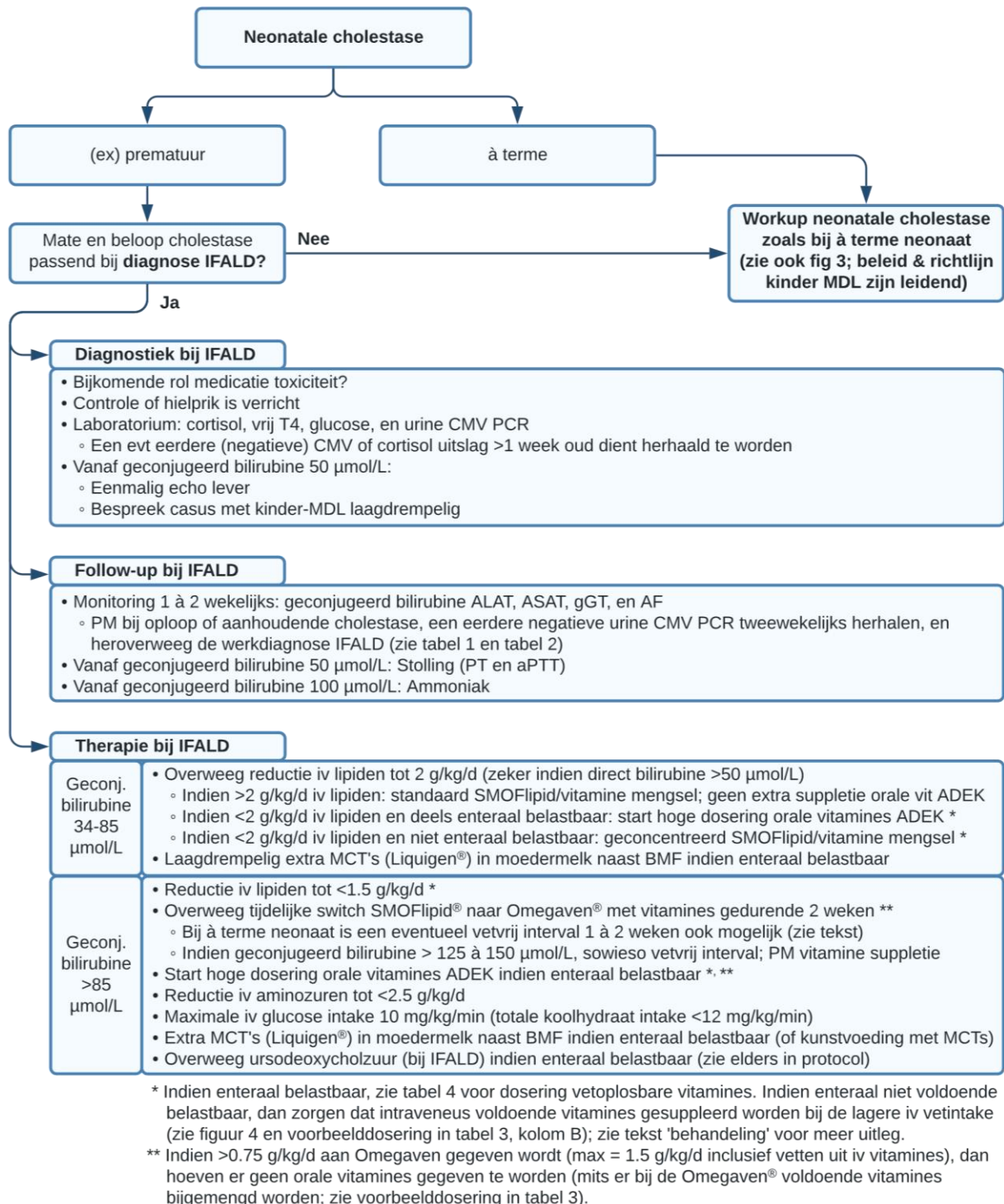
Bij de premature neonat met cholestase waarbij IFALD qua aanwezigheid van risicofactoren, tijdsbeloop en biochemisch patroon de meest waarschijnlijke oorzaak is (zie ook tabel 2), wordt geadviseerd om in ieder geval wél te onderzoeken: CMV PCR (urine of wangslimvlies), vrij T4, cortisol, glucose voor de voeding, en laagdrempelig (i.i.g. bij geconjugeerd bilirubine >50 µmol/L en/of bij ontkleurde defecatie) een controle stolling (aPTT/PT) en een echo van lever en galwegen (vraagstelling: aspect galwegen, galblaas, lever/milt en tekenen portale hypertensie; zo lang mogelijk nuchter voor de echo). Tevens dient de waarschijnlijkheid van medicatie toxiciteit na te worden gegaan. Hierna wordt geadviseerd het geconjugeerd bilirubine evenals ALAT, ASAT, gGT, en AF elke 1 à 2 weken te monitoren.

Primair hoeft dus bij duidelijk vermoeden van IFALD en/of een evidente CMV-hepatitis niet het volledig stappenplan, zoals bij de à terme neonat, doorlopen te worden (zie figuur 2). Doorgaans daalt het geconjugeerd bilirubine na verlagen parenterale voeding en ophogen enterale voeding. Echter, indien er bij de premature neonat twijfel bestaat over de diagnose IFALD of een van de andere diagnoses uit tabel 2, of dat de ontlasting reeds ontkleurd is, wordt geadviseerd om wel laagdrempelig extra onderzoek in te zetten, zoals bij de à terme neonat.

Figuur 3 geeft de verschillende fasen van de diagnostiek weer die kunnen worden doorlopen bij de à terme NICU neonat.

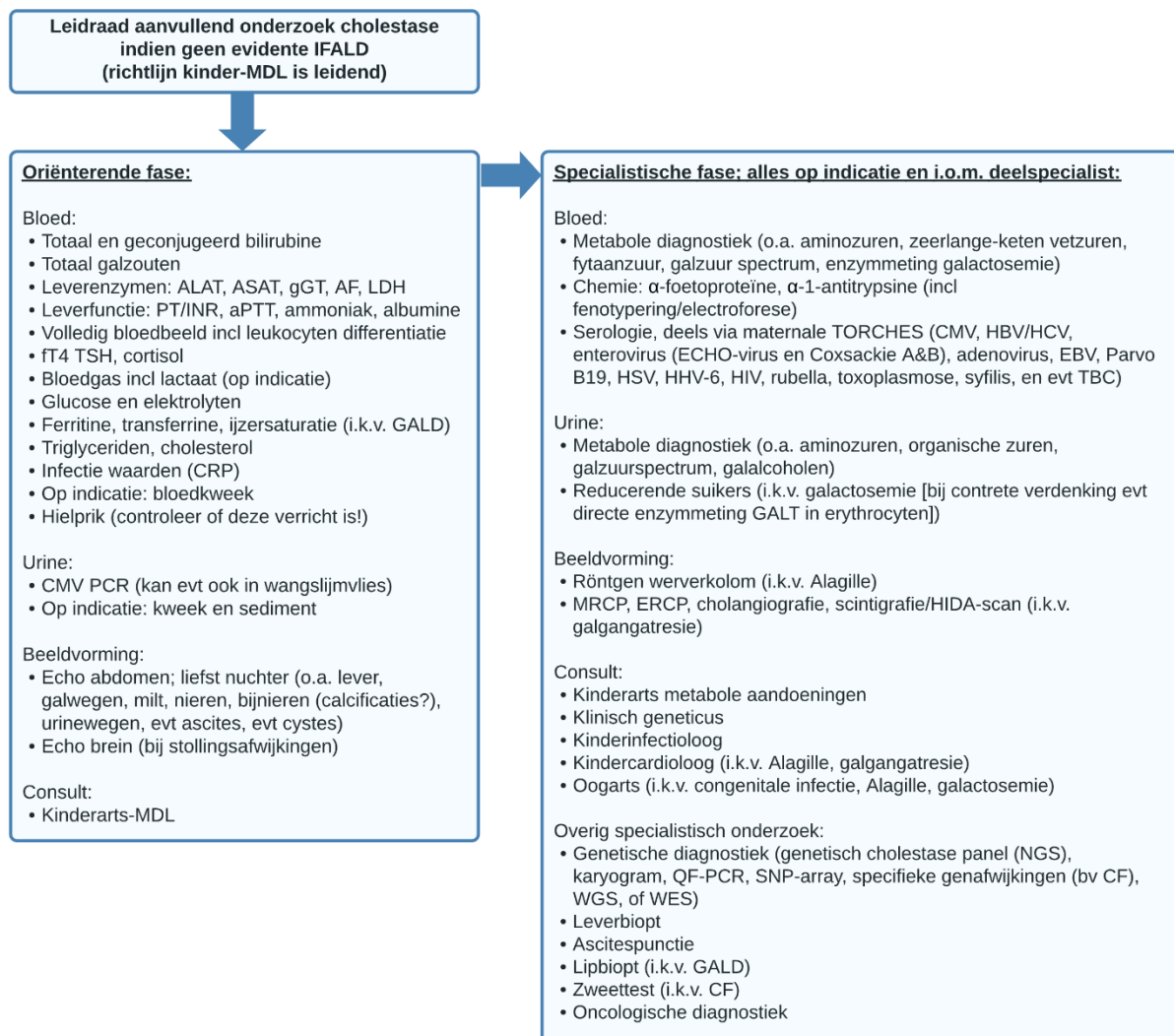
Bij galwegobstructie (posthepatocellulaire cholestase) zijn vooral alkalische fosfatase (AF) en gGT verhoogd, bij hepatocellulaire schade met name ASAT en ALAT. Vanwege de ernstige consequenties van vitamine K-deficiëntie moet al in de eerste ronde stollingsonderzoek in de vorm van protrombinetijd (PT) en geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) worden verricht. Bij de verdere diagnostiek wordt in eerste instantie aandacht besteed aan de behandelbare aandoeningen, omdat snel ingezette therapie dan verdere leverschade kan voorkomen. Naast CMV infecties zijn dat CF, galactosemie, tyrosinemie type 1, panhypopituitarisme, hypocortisolisme, galgangatresie of andere afvloed belemmeringen, GALD, medicatie toxiciteit (zie tabel 2), en galzout-synthesestoornissen. De vier eerstgenoemde

aandoeningen zijn opgenomen in de hielprik (al is CF uit de hielprik bij prematuren mogelijk minder sensitief), maar bij klinische verdenking erop moet (opnieuw) diagnostiek ernaar worden ingezet.





Figuur 2: Flowschema voor diagnostiek, follow-up, en initiële therapie bij cholestase bij een premature neonaat met typisch beloop passend bij IFALD (intestinal failure associated liver disease)



Figuur 3: Overzicht diagnostische work-up in 2 fases voor cholestase bij à terme neonaten. De onderzoeken uit de specialistische fase dienen alleen gericht en op indicatie te worden ingezet. N.B. dit overzicht mag slechts als leidraad gebruikt worden. Het protocol en beleid van de kinder-MDL is leidend (zie FMS richtlijndatabase).

## F. Behandeling

Of tijdige causale behandeling van cholestase mogelijk is, hangt af van de onderliggende diagnose, maar is (indien mogelijk), tezamen met *supportive care*, essentieel om leverschade te voorkomen. Een aantal aandoeningen (met name de ernstige en behandelbare oorzaken zoals hierboven genoemd) kunnen leiden tot primair leverfalen of op langere termijn tot cirrose, met risico op decompensatie en leverfalen. Acut leverfalen zal alhier niet worden besproken.

Afhankelijk van de diagnose wordt, laagdrempelig met de betreffende subspecialist een behandelplan gemaakt. Hieronder staan enkele algemene adviezen.

### **Parenterale voeding:**

Voor (premature) neonaten waarbij IFALD de meest waarschijnlijke oorzaak van cholestase wordt geacht, geldt dat het streven naar meer enterale belasting en het voorkómen van sepsis de basis doelstellingen zijn. In figuur 2 staan daarnaast enkele adviezen, welke betrekking hebben op de parenterale voeding. Intraveneuze lipiden reductie naar  $<2$  g/kg/d is hierbij de eerste stap, waarmee de intake van de hepatotoxische bestanddelen wordt beperkt (met name phytosterolen). Indien gedurende langere tijd  $<2$  g/kg/d aan intraveneus vet gegeven wordt, en enteraal nog geen hoge dosering van vet-oplosbare vitamines mogelijk is (zie onder), dient de hoeveelheid intraveneuze vitamines wél geoptimaliseerd te worden (indien deze normaliter in een vaste verhouding in een lipidenspuit zitten). In tabel 3 wordt een voorbeeldreceptuur gegeven hoe intraveneuze vitamines bij een normale hoeveelheid lipiden (kolom A) of in

geconcentreerdere variant (kolom B) kunnen worden bijgemengd om ook bij verlaagde iv vetintake aan de vitamine behoefte te kunnen voldoen.

Het tot aan ~2015 veelgebruikte Intralipid®, wat een 100% sojabonen-olie oplossing is, dient tegenwoordig niet meer binnen de neonatologie gebruikt te worden, o.a. vanwege het hoge gehalte aan phytosterolen. Internationale richtlijnen adviseren voor alle neonaten een multi-component lipidenmengsel, zoals SMOFlipid® of ClinOleic®. Bij onvoldoende resultaat van een reductie van de intake van het lipidenmengsel, kan bij een ernstige cholestase (geconjugeerd bilirubine >85 µmol/L) ofwel worden geadviseerd om gedurende korte tijd pure visolie (Omegaven®) te geven, ofwel een vetvrij interval in te lassen. Bij premature neonaten wordt in eerste instantie geadviseerd om tijdelijk te switchen naar pure visolie (liefst niet langer dan 14 dagen achtereen; maximale dosering Omegaven® is 1 g/kg/d, waarbij nog iv vitamines gemengd worden die nog eens 0,5 g/kg/d aan vet geven; zie tabel 3 kolom C voor voorbeeld receptuur). Hoewel het bilirubine gehalte doorgaans daalt na toediening van pure visolie, is het effect op leverfibrose minder evident. Daarnaast leidt Omegaven® tot zeer hoge eicosapentaeenzuur en verlaagde arachidonzuur concentraties wat kan leiden tot o.a. fragiele celmembranen. De potentiële nadelen van langdurig pure visolie suppletie gedurende langere tijd zijn bij prematuren op lange termijn onbekend (met name op het brein, maar potentieel ook qua longontwikkeling). Derhalve wordt bij premature neonaten, zeker indien er enteraal nog weinig intake is, geadviseerd terughoudend te zijn om langer dan 2 weken Omegaven® achtereen te infunderen, en indien nodig tweewekelijks te alterneren met SMOFlipid® (laag gedoseerd).

Bij à terme neonaten kan pure visolie eveneens een geschikte keus zijn, maar kan evengoed ook worden gekozen voor een vetvrij interval. Bij zowel premature als à terme neonaten met een zeer ernstige cholestase (geconjugeerd bilirubine > 125 à 150 µmol/L) of indien er ondanks het geven van Omegaven® geen daling is van het geconjugeerd bilirubine, wordt geadviseerd een vetvrij interval in te gelasten gedurende 1 à 2 weken. Men dient zich wel te realiseren dat er dan doorgaans ook geen intraveneuze vitamines worden gegeven (zowel

geen water- als vet-oplosbare). Minimaal vitamine K dient op dat moment los gesuppleerd te worden (evt intramusculair).

Daarnaast draagt ook een hoge intake van aminozuren bij aan cholestase (m.n. methionine) waardoor ook hiervan de parenterale intake dient te worden verminderd (zie figuur 2 voor doseringen).

Ten slotte kan de neiging ontstaan om het verlies aan calorieën te willen compenseren middels extra glucose. Echter, een te hoge koolhydraat-intake leidt via lipogenese slechts tot vetstapeling in de lever (steatose). Een iv glucose intake van >10 mg/kg/min dient dus vermeden te worden (totale koolhydraat intake max 12 mg/kg/min). Al met al, kan het bij ernstige cholestase dus zijn, dat ondanks een eventuele suboptimale groei, de totale nutriënten intake intraveneus lager zal zijn, dan wellicht gewenst.

#### **Enterale suppletie vetoplosbare vitamines (zie ook figuur 4 en tabel 4):**

Aangezien de vetoplosbare vitamines (A, D, E, en K) enteraal verminderd worden opgenomen bij cholestase (door tekort aan galzuren in de darm), dient hier extra aandacht voor te zijn indien het grootste deel van de voeding (en dus vitamine) intake enteraal verloopt (figuur 4). De dosering voor de enterale vitamines dient derhalve verhoogd te worden (om het verlies in de enterale opname te compenseren). Geadviseerd wordt dit reeds te doen indien het geconjugeerd (direct) bilirubine >34  $\mu\text{mol/L}$  bedraagt en intraveneus niet aan de volledige behoefte wordt voldaan. In tabel 4 staan geadviseerde (consensus) doseringen enterale vitamines vermeld (zie eventueel bijlage 1 voor totstandkoming consensus dosering). Er zijn ook diverse commerciële combinatie supplementen te verkrijgen (bv DEKAs Essential Liquid®; 1 mL bevat 2500 IU Vit A, 2000 IU Vit D<sub>3</sub>, 75 IU Vit E TPGS, en 2 mg Vit K<sub>1</sub>; overeenkomstige dosering is dan globaal ~0.3 mL/kg). Echter de verkrijgbaarheid en samenstelling hiervan zijn aan potentiële verandering onderhevig. Poliklinische

voorschriften dienen i.o.m. de kinderarts-MDL te gebeuren, mede gezien de wisselende verkrijgbaarheid, soms hoge kosten, en beperkte vergoedingen.

Indien de neonat hoge dosis enterale vitamines krijgt, hoeft intraveneus niet gesuppleerd te worden volgens kolom B en C in tabel 3, maar mag ook pure SMOFlipid® of pure Omegaven® (max 1 g/kg/d) gegeven worden (kolom D). Cave echter, bij terugvallen van enterale voeding waarbij ook de enterale vitamine suppletie gestaakt wordt, dat de vitamines op dat moment weer intraveneus worden gesuppleerd.

Maandelijks dient bloed te worden afgenomen voor serum concentraties van vitamine A, D, en E en stollingsonderzoek voor vitamine K (in overleg met kinderarts-MDL evt frequenter bij ernstige cholestase of afhankelijk van de onderliggende diagnose). Op geleide van resultaten kunnen doseringen worden aangepast. Bij stabiele waarden kan dit afgebouwd worden naar eens per 2 maanden. Indien reeds extra vitamine A wordt gegeven ter preventie van BPD hoeft er gedurende deze periode geen extra vitamine A te worden bij gestart.

### **Enterale voeding:**

Bij ernstige cholestase kan de groei verstoord raken door een sterk verminderde beschikbaarheid van galzuren in het darmlumen welke noodzakelijk zijn voor de enterale vetabsorptie. Daarnaast kan bij leverfunctiestoornissen het metabolisme van de macronutriënten in de lever verstoord zijn. Ter compensatie van de malabsorptie dient derhalve het aanbod aan voeding/energie juist verhoogd te worden. De eerste stap kan zijn om moedermelk (of kunstvoeding) verder te verrijken middels MCT's (bv Liquigen® 2 tot 4 mL/dL melk) om de intestinale absorptie van vet te verbeteren.

MCT's kunnen zonder hulp van galzouten door de enterocyt opgenomen worden. Tevens gebeurt dit proximaler in de darm dan bij LCT's (bv Calogen®) zodat ook bij een *short bowel syndrome* de vetopname verbetert. De totale eiwitintake mag 2 tot max 4 (bij premature neonaten) g/kg/dag bedragen (tenzij er sprake is van een verhoogd ammoniak of hepatische

encefalopathie). Geadviseerd wordt om de totale koolhydraat intake niet boven de 12 mg/kg/min (17.5 g/kg/d) te laten zijn (waarvan max 10 mg/kg/min intraveneus), omdat meer koolhydraten met name leiden tot steatose.

Bij een à terme neonat met kunstvoeding (of bij onvoldoende groei ondanks verrijkte moedermelk, in uitzonderlijke gevallen) kan ook gekozen worden voor een kunstvoeding primair o.b.v. relatief meer MCT's (bv Nutrilon Pepti MCT®). Indien leverfunctiestoornissen op de voorgrond staan, kan ook voor Heparon Jr® kunstvoeding gekozen worden (maar juist niet bij galactosemie ivm lactose gehalte). Geadviseerd wordt bij deze kinderen voedingsaanpassingen in overleg met de kinderarts-MDL en/of diëtist te doen. Indien groeistoornissen op de voorgrond staan, en extra-hoogcalorische voeding gewenst is, kan ook worden gekozen voor Infatrini Peptisorb®. In al deze kunstvoedingen bestaan de vetten voor 50% uit MCT's.

#### **Overig:**

In geval van een ernstige progressieve cholestase (geconjugeerd bilirubine >85 µmol/L) als gevolg van de diagnose IFALD en die niet reageert op eerder genoemde therapieën, maar waarbij (gedeeltelijke) enterale voeding wel goed verdragen wordt, kan overwogen worden om te starten met ursodeoxycholzuur. Dit zou de gal afvloed uit de lever kunnen bevorderen. De bewijslast dat dit een effectieve therapie is bij neonaten, is echter niet heel groot (met name o.b.v. case series, zie CAT in bijlage 2). Desondanks kan, gezien de potentiële ernstige gevolgen van neonatale cholestase, na overleg met de kinderarts-MDL, besloten worden om voor een proefperiode met ursodeoxycholzuur te starten. Voor andere diagnoses dan IFALD kan ursodeoxycholzuur juist contra-effectief zijn.

Bij ernstige cholestase dient men tevens alert te zijn op het ontstaan van jeuk, welke eventueel medicamenteus tegen gegaan kan worden.

## G. Prognose

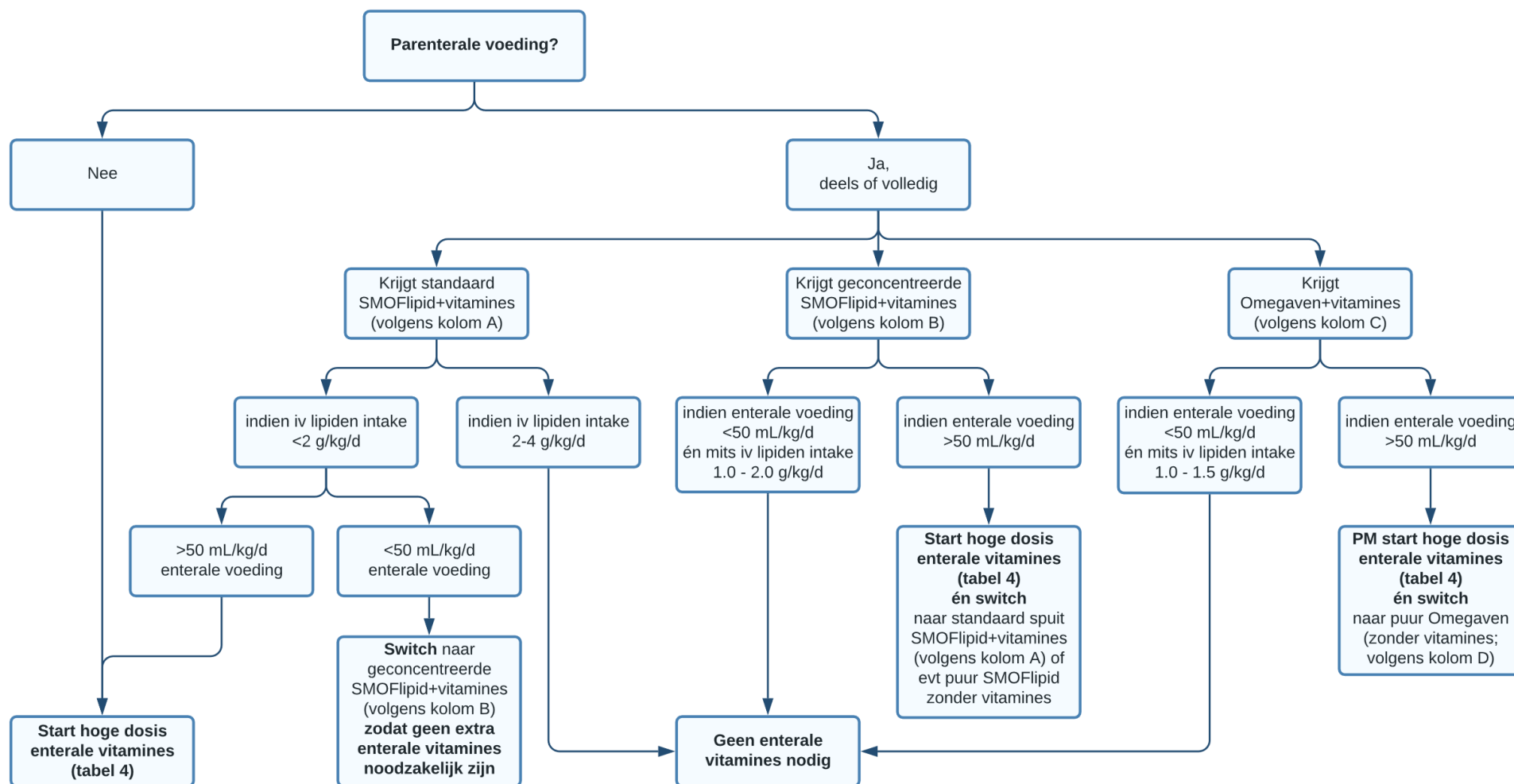
Zoals reeds genoemd is de behandeling en prognose grotendeels afhankelijk van de etiologie. Bij de eerder genoemde behandelbare aandoeningen is urgente onderkenning van de diagnose essentieel om gerichte behandeling te starten en verdere leverschade (fibrose of zelfs cirrose) of leverfalen te voorkomen.

Idiopathische neonatale hepatitis evenals de meest infectieuze hepatitisen hebben een gunstige prognose met volledig herstel van leverfunctie en geen blijvende leverschade. Op de NICU komt cholestase in het kader van IFALD het meest frequent voor. De prognose hiervan is mede afhankelijk van de mogelijkheid om parenterale voeding af te bouwen en het voorkómen van sepsis. Indien het lukt om naar (bijna) volledig enterale voeding te komen, is doorgaans de prognose gunstig, en zal het geconjugeerd bilirubine in de loop der maanden langzaam dalen.

Indien het geconjugeerd bilirubine bij een werkdiagnose IFALD niet daalt of verloopt zoals normaliter verondersteld mag worden na opbouw van enterale voeding of na adequate veranderingen in de parenterale voeding, dient de werkdiagnose IFALD heroverwogen te worden, door eventueel extra aanvullend onderzoek. Ook bij overplaatsing of ontslag dient een plan gemaakt te worden met controles voor follow-up en monitoring.







Figuur 4: Flowchart / keuzehulp voor het wel/niet starten van hoge dosis enterale vitamine suppletie, afhankelijk van de hoeveelheid en soort intraveneuze lipiden/vitamine mengsel (zoals bij figuur 2 geadviseerd en in tabel 3 weergegeven).

Tabel 3: Voorbeeldreceptuur parenterale lipiden/vitamine mengsels voor (premature) neonaten.

	(A) Standaard oplossing SMOFlipid® met vitamines	(B) Geconcen- treerde SMOFlipid® met vitamines	(C) Omegaven® met vitamines	(D) Omegaven® puur (zonder vitamines)
<b>Ingrediënten:</b>				
• SMOFlipid® 20% (mL)	35	30	-	-
• Omegaven® 10% (mL)	-	-	40	50
• Vitintra Infant® 10% (mL)*	7	10	10	-
• Soluvit N® in Vitintra Infant® (mL)**	3	5	5	-
<b>Totaal volume spuit (mL):</b>	<b>45</b>	<b>45</b>	<b>55</b>	<b>50</b>
<b>Eindoplossing:</b>				
• <b>Maximale dagdosering (mL/kg/d)</b>	<b>22,5</b>	<b>12,0</b>	<b>15,0</b>	<b>10,0</b>
• <b>Maximale dagdosering (g vet/kg/d)</b>	<b>4,0</b>	<b>2,0</b>	<b>1,5</b>	<b>1,0</b>
<b>Details eindoplossing:</b>				
• Concentratie vetten (g/100 mL; %)	17,8	16,7	10,0	10,0
• Concentratie fosfaat (mmol/100 mL)	1,5	1,5	~1,5	~1,5
• Energie gehalte (kcal/100 mL)	178	167	108	112

• Osmolariteit (mOsmol/L)	~280	~280	~270	273
• Totale dosering Vitintra Infant® bij maximale dagdosering lipidenmengsel (mL/kg/d)	5,0	4,0	4,1	-
• Dosering Soluvit N® bij maximale dagdosering lipidenmengsel (flacon/kg/d)	0,15	0,13	0,14	-

\* Vitintra Infant® is een Intralipid® 10% oplossing.

\*\* Een flacon Soluvit N® poeder oplossen met 10 mL Vitintra Infant®; vervolgens 3 mL (kolom A) of 5 mL (kolom B & C) van dit mengsel toevoegen.

*Tabel 4: Suppletie orale vetoplosbare vitamines bij een geconjugeerd bilirubine van >34  $\mu\text{mol/L}$  (= 2 mg/dL)*

Vitamine	Naam (EPD)	Dosering*
A	Retinol (50.000 IE/mL) (aquosum)**	1500 IE/dag
D <sub>3</sub>	Colecalciferol (2400 IE/mL) (bij voorkeur aquosum)	800 IE/dag
E	Tocofersolan (TPGS) (50 mg/mL)***	17 mg/kg/dag (=17 α-TE/kg/d; =25 IE/kg/d)
K	Fytomenadion (10 mg/mL)	5 mg/week

NB: bij voldoende hoeveelheid parenterale vetten waarin ook vitamines zitten opgelost, is suppletie met extra enterale vitamines niet nodig (figuur 4 en tabel 3).

\* In de literatuur en verschillende protocollen/werkboeken is het doseringsadvies van de bovenstaande vitamines uiteenlopend. Derhalve is in samenspraak met de afdeling kinder-MDL en neonatologie gekozen voor een consensus dosering (zie bijlage 1 voor onderbouwing). Eventuele combinatiepreparaten zijn soms ook verkrijgbaar (bv DEKAs Essential Liquid®; zie tekst voor uitleg). Pro memori, bij ernstige of langdurige cholestase is meting van vitamine spiegels en dosisaanpassing geïndiceerd (zie tekst elders).

\*\* Men kan ook kiezen voor een preparaat met (deels) beta-caroteen. Voordeel hiervan is dat kans op hypervitaminose A kleiner is.

\*\*\* Tocofersolan is een duur preparaat (€13/d). Indien beschikbaar in de lokale setting, kan ook gekozen worden voor α-DL-tocopherolacetaat (25 mg/kg/d = 17 α-TE/kg = 25 IE/kg/d).

## Bronnen

- Catzola A, Vajro P. Management options for cholestatic liver disease in children. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2017;11:1019-30. doi: 10.1080/17474124.2017.1359538.

- Faa G, Ekstrom J, Castagnola M, Gibo Y, Ottonello G, Fanos V. A developmental approach to drug-induced liver injury in newborns and children. *Curr Med Chem*, 2012;19(27):4581-94. doi: 10.2174/092986712803306385.
- Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL, McLin VA, Molleston JP, Neimark E, Ng VL, Karpen SJ. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017;64(1):154-68. doi: 10.1097/MPG.0000000000001334.
- Feldman AG, Sokol RJ. Recent developments in diagnostics and treatment of neonatal cholestasis. *Semin Pediatr Surg*, 2020;29(4):150945. doi: 10.1016/j.sempedsurg.2020.150945.
- Feldman AG, Sokol RJ. Neonatal Cholestasis: Emerging Molecular Diagnostics and Potential Novel Therapeutics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019;16(6):346-60. doi: 10.1038/s41575-019-0132-z.
- Feldman AG, Sokol RJ. Neonatal Cholestasis: Updates on Diagnostics, Therapeutics, and Prevention. *NeoReviews*, 2021;22(12):e819-e836. doi: 10.1542/neo.22-12-e819.
- Frazer LC, Gura KM, Bines JE, Puder M, Martin CR. Prevention and Management of Parenteral Nutrition-Associated Cholestasis and Intestinal Failure-Associated Liver Disease in the Critically Ill Infant. *World Rev Nutr Diet*, 2021;122:379-99. doi: 10.1159/000514763.
- Gottesman LE, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Etiologies of conjugated hyperbilirubinemia in infancy: a systematic review of 1692 subjects. *BMC Pediatr*, 2015;15:192. doi: 10.1186/s12887-015-0506-5.
- Lane E, Murray KF. Neonatal Cholestasis. *Pediatr Clin N Am*, 2017;64:621-39. doi: 10.1016/j.pcl.2017.01.006.
- Lapillonne A, Fidler Mis N, Goulet O, van den Akker CHP, Wu J, Koletzko B, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Lipids. *Clin Nutr*, 2018;37(6 Pt B):2324-36. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.946.

- Ranucci G, Della Corte C, Alberti D, Bondioni MP, Boroni G, Calvo PL, et al. Diagnostic approach to neonatal and infantile cholestasis: A position paper by the SIGENP liver disease working group. *Dig Liver Dis*, 2022;54(1):40-53. doi: 10.1016/j.dld.2021.09.011.
- Potter CJ. Cholestasis in the Premature Infant. *Clin Perinatol*, 2020;47(2):341-54. doi: 10.1016/j.clp.2020.02.009.
- Satrom K, Gourley G. Cholestasis in Preterm Infants. *Clin Perinatol*, 2016;43(2):355–73. doi: 10.1016/j.clp.2016.01.012.
- Teng J, Elwin A, Omarsdottir S, Aquilano G, Vanpee M, Nemeth A, et al. High Rate of Cytomegalovirus Detection in Cholestatic Preterm Infants. *Front Pediatr*, 2021;9:754941. doi: 10.3389/fped.2021.754941.
- Van Wessel DBE, Boere T, Hulzebos CV, De Kleine RHJ, Verkade HJJ, Hulscher JBF, Also on behalf of the Netherlands Study group of Biliary Atresia, Registry (NeSBAR). Preterm Infants With Biliary Atresia: A Nationwide Cohort Analysis From The Netherlands. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017;65(4):370-4. doi: 10.1097/MPG.0000000000001692.
- Werkboek Kindermaag-darm-leverziekten, derde druk, 2014. NVK. ISBN 978 90 8659 691 1, hoofdstuk 12 neonatale icterus.
- Witt M, Lindeboom J, Wijnja C, Kesler A, Keyzer-Dekker CMG, Verkade HJ, Hulscher JBF. Early Detection of Neonatal Cholestasis: Inadequate Assessment of Stool Color by Parents and Primary Healthcare Doctors. *Eur J Pediatr Surg*, 2016;26(1):67-73. doi: 10.1055/s-0035-1566101.

**Bijlage 1: overzicht vitamine doseringen in beschikbare literatuur, met consensus doseringsadvies.**

	<b>A</b> <b>(retinol)</b>	<b>D<sub>3</sub></b> <b>(cholecalciferol)</b>	<b>E</b> <b>(d-α-tocoferol is meest actief)</b>	<b>K</b> <b>(fytomenadion)</b>

<b>COMPROMIS</b>	<b>1500 IE</b> <b>Of</b> <b>500 IE <u>per</u></b> <b>kg</b> <b>(liefst</b> <b>aquosum)</b>	<b>800 IE</b> <b>(aquosum?)</b> Of 0.05-0.20 µg/kg calcitriol (1,25-(OH) <sub>2</sub> - VitD <sub>3</sub> )	<b>17 mg/kg d-α-tocoferol =</b> <b>25 IE/kg = 17 α-TE/kg;</b> <b>opties:</b> 17 mg/kg Tocofersolan (TPGS) Of 25 mg/kg α-DL- tocopherolacetaat = 25 IE/kg = 17 α-TE/kg	<b>Eens per week 5</b> <b>mg</b> <b>Of</b> <b>1 mg i.m. (elke 6</b> <b>wkn herhalen, evt</b> <b>o.g.v. PT/INR)</b> <b>Of</b> <b>1 dd 0.5 à 1.0 mg</b> <b>(liefst aquosum)</b>
CF protocol AMC (0-1 j)	1500 IE aquasol	400 + 400 IE aquasol	40 – 50 IE α-tocopherolacetaat	0.3 – 0.5 mg
Werkboek neonatale voeding H11 cholestase	5000 – 10000 IE	5000 – 10000 IE/d	50 – 200 IE (=mg) α-(DL?)-tocopherolacetaat	1-2 mg
Werkboek voeding zieke kinderen H18 Leverziekten	5000 IE aquasol	800 IE	20-30 mg/kg Tocofersolan (TPGS)	1 mg
Werkboek kinder- MDL H33 CF	1500 IE	400 IE	25-50 IE “vit E”	5-10 mg
Kinderformularium (neonataal, of 0- 1j)	CF: 1500 IE	CF: 400-1000 IE	Cholestase: 17 mg/kg Tocofersolan (TPGS) CF: 20-30 mg/kg Tocofersolan (TPGS) of 5 - 10 mg/kg DL-α- tocopherolacetaat	Galgangatresie: 1 mg/d CF: 5-10 mg/wk

Book: Neonatology, a practical approach. Neonatal cholestasis. Editor: Buonocore	5000-25000 IE/d	2500-5000 IE/d Of 3-5 µg/kg 25- OH-VitD <sub>3</sub>	50-400 IE D-α-tocopherol (aquasol) Of 15-25 IE/kg TPGS	2.5-5.0 mg per 2 dgn
Pediatric Gastroenterology (Pediatr Clin North-America, 2017;64(3):p635)	5000 IE	1000-5000 IE 25-OH-VitD <sub>3</sub> Of 0.05-0.20 µg/kg calcitriol (1,25-(OH) <sub>2</sub> - VitD <sub>3</sub> )	1 U/kg α-tocopherol	2.5-5.0 mg
Feldman et al. NeoReviews 2013;14(2):e63	3000-10000 IE	800-5000 IE Of 0.05-0.20 µg/kg calcitriol (1,25-(OH) <sub>2</sub> - VitD <sub>3</sub> )	Tot 100 IE/kg D-α- tocopherol. Of 15-25 IE/kg TPGS	2.5-5.0 mg per 1 à 3 dgn
Italian guideline neonatal cholestasis (Dani et al. Ital J Pediatr 2015;41:69)	5000-25000 IE/d aquasol	800-5000 IE/d	15-25 IE/kg TPGS	2.5-5.0 mg per 1 à 3 dgn
Shneider et al. Pediatrics 2012. Biliaire atresie	5000 IE	1200-8000 IE Of 0.05-0.20 µg/kg calcitriol (1,25-(OH) <sub>2</sub> - VitD <sub>3</sub> )	25(-100) IE/kg TPGS	2.5-5.0 mg



De Bruyne et al. Eur J Pediatr 2011	5000 IE	800 IE	15-25 IE/kg TPGS	2.5-5.0 2x/wk 2-5 mg/mnd i.m.
Götze et al. Frontiers Pediatr. 2015	1500 IE/kg	500 IE/kg	50 IE/kg/d	1 mg

TPGS = D- $\alpha$ -Tocopherol-Polyethylene Glycol 1000 Succinate

### Vitamine A:

Activiteit wordt uitgedrukt in retinol equivalent (RE):

1 RE = 1  $\mu$ g all-trans-retinol = 3.3 IE

### Vitamine D:

Cholecalciferol = Vitamine D<sub>3</sub>

Calcidiol = 25-OH-VitD<sub>3</sub>

Calcitriol = 1,25-(OH)<sub>2</sub>-VitD<sub>3</sub>

400 IE = 10  $\mu$ g vitamine D<sub>3</sub>

### Vitamine E:

Biologisch meest actieve vorm = d- $\alpha$ -tocoferol (RRR- $\alpha$ -tocoferol).

1 mg d- $\alpha$ -tocoferol = 1.5 IE = 1 d- $\alpha$ -tocoferol equivalent ( $\alpha$ -TE).

1 mg dl- $\alpha$ -tocoferol = 1.1 IE = 0.74  $\alpha$ -TE

1 mg d- $\alpha$ -tocoferol acetaat = 1.36 IE = 0.90  $\alpha$ -TE

1 mg dl- $\alpha$ -tocoferol acetaat = 1 IE = 0.67  $\alpha$ -TE

Opties:

- Tocofersolan (TPGS, Vedrop®): 1 mL = 50 mg d- $\alpha$ -tocoferol = 75 IE = 50  $\alpha$ -TE

- Dosering Tocofersolan = 17 mg/kg/d = 0.34 mL/kg/d = 50 mg d- $\alpha$ -tocoferol = 25 IE = 17  $\alpha$ -TE
- Solgar liquid vitamin E:
  - Op Solgar website geen liquid vitamine E met tarwe-olie, wel deze (volgens mij de enige liquid, zonder tarwe):
    - <https://www.solgar.nl/producten/100-procent-natuurlijke-vitamine-e/liquid-vitamin-e-complex/>
    - Website: 0.5 mL = 150 IE = 100 mg d- $\alpha$ -tocoferol
    - Dus per mL: 300 IE = 100 mg d- $\alpha$ -tocoferol (= 100  $\alpha$ -TE)
    - Dus 25 IE/kg = 17  $\alpha$ -TE/kg = 0.083 mL/kg
  - Elders, met tarweolie:
    - <https://parfumerielabourse.nl/Solgar-liquid-vitamin-e-complex/product-3002066.html>
    - Website: 5 druppels = 0.29 mL = 100 IE = 67 mg
    - Dus per mL: 345 IE = 231 mg d- $\alpha$ -tocoferol (= 231  $\alpha$ -TE)
    - Dus 25 IE/kg = 17  $\alpha$ -TE/kg = 0.073 mL/kg = 1.25 druppel/kg

## Bijlage 2: PICO ursodeoxycholzuur: effectief en veilig?

Om te onderzoeken of ursodeoxycholzuur van toegevoegde waarde kan zijn werd gezocht naar studies over ursodeoxycholzuur en neonatale cholestase. In Pubmed werden 193 resultaten gevonden, na screening op abstract bleken er 4 bruikbare artikelen te zijn. Dit zijn allemaal retrospectieve studies.

De eerste studie is van Chen et al (Chen et al (2004). Ursodeoxycholic acid (UDCA) therapy in very-low-birth-weight infants with parenteral nutrition-associated cholestasis. *Journal of Pediatrics*, 145(3), 317-321

In deze studie werden 30 pasgeborenen met een geboortegewicht < 1500 gram met cholestase op basis van PV geïnccludeerd. Twaalf kinderen kregen behandeling met ursodeoxycholzuur (10-20 mg/kg/d), 18 kinderen kregen geen ursodeoxycholzuur en fungeerden als controlegroep. De behandeling werd gestart gemiddeld 6 dagen na het ontstaan van de cholestase, de totale duur van de behandeling was gemiddeld 51,5 dagen. In groep die ursodeoxycholzuur kreeg werd een kortere duur van cholestase gezien ( $62,8 \pm 10,7$  versus  $92,4 \pm 8,8$  dagen) evenals lagere piekwaarden bilirubine. Er werden geen bijwerkingen waargenomen. Beperkingen: slechts kleine groepen met kleine aantallen, retrospectief onderzoek, inclusie vond plaats over een periode van 12 jaar.

De tweede studie is van Levine et al (Levine et al (1999). Parenteral nutrition-associated cholestasis in preterm neonates: evaluation of ursodeoxycholic acid treatment. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 12 (4), 949-553)

Ook dit betreft een retrospectieve studie, er werden pasgeborenen (gemiddeld AD 29,8 weken, geboortegewicht 1061 gram) geïnccludeerd, die minimaal 1 maand ursodeoxycholzuur hadden gekregen vanwege cholestase ontstaan tijdens PV. Tien pasgeborenen werden behandeld met ursodeoxycholzuur (15-30 mg/kg/d), slechts bij 6 patiënten waren voldoende labuitslagen beschikbaar voor evaluatie. Er werd een daling van totaal en direct bilirubine gezien in pasgeborenen behandeld met ursodeoxycholzuur. Beperkingen: retrospectief onderzoek, erg kleine groep, geen vergelijking met niet behandelde groep, alleen pasgeborenen die minimaal 1 maand behandeld zijn.

De derde studie is van Al-Hathlol et al (Al-Hathlol et al (2006). Ursodeoxycholic acid therapy for intractable total parenteral nutrition-associated cholestasis in surgical very low birth weight infants. *Singapore medical journal*, 47(2), 147-151)

In deze retrospectieve studie werden 13 pasgeborenen met geboortegewicht < 1500 gram en cholestase als gevolg van PV geïncludeerd. AD was gemiddeld 29,3 weken, er werd gemiddeld 85 dagen behandeld met ursodeoxycholzuur. Na behandeling was er een significante daling van het bilirubine totaal en direct, start daling trad op na gemiddeld 1,5 week. Er werden geen bijwerkingen gezien. Beperking: retrospectieve studie, geen controle groep, klein aantal patiënten.

De laatste studie is van Thibault et al (Thibault et al (2014). Parenteral nutrition-associated liver disease: a retrospective study of ursodeoxycholic acid use in neonates. *Journal of pediatric pharmacology and therapeutics*: 19(1), 42-48)

Retrospectieve studie over 118 pasgeborenen met cholestase op basis van PV. Behandeling met ursodeoxycholzuur werd gegeven aan 64 patiënten, 64 kregen geen ursodeoxycholzuur. De groep die behandeld werd metursochol had een significant kortere AD en lager geboortegewicht dan de groep die geen ursodeoxycholzuur kreeg (gemiddeld AD 27,1 en GG 923 g versus AD 30,8 en GG 1290 gram). De ursodeoxycholzuur groep kreeg ook langer PV (40 versus 30 dagen). Mediaan werd er 24,9 mg/kg/d ursodeoxycholzuur gegeven, er werd gemiddeld 24 dagen na de diagnose van cholestase gestart met ursodeoxycholzuur, de behandeling werd gemiddeld 35 dagen gecontinueerd. In de ursodeoxycholzuur groep was de duur tot verdwijnen van de cholestase 79 dagen, in de controle groep 50 dagen. Na correctie voor AD en GG werd geen verschil meer gezien. Er werden geen verschillen in incidentie van NEC gezien.

Concluderend: er zijn geen RCT's verricht naar het gebruik van ursodeoxycholzuur bij pasgeborenen met PV gerelateerde cholestase, er zijn slechts 4 retrospectieve studies met kleine patiënten aantallen. Er is onvoldoende bewijs van effectiviteit, maar ook onvoldoende bewijs van ineffectiviteit. Er zijn geen aanwijzingen dat behandeling met ursodeoxycholzuur bij prematuren onveilig is, maar ook hier zijn te weinig gegevens beschikbaar om tot een duidelijke conclusie te komen. Er is daarom geen grond om standaard ursodeoxycholzuur te geven bij neonatale, PV geassocieerde cholestase. Desalniettemin kan bij aanhoudende cholestase en

waar enterale voeding reeds (deels) goed verdragen wordt, overwogen worden om, in overleg met de kinderarts-MDL een 'proefbehandeling' ursodeoxycholzuur te starten en het effect te monitoren.