

Hoofdstuk 3B Nieuw

Neonatale hypoglycemie

Anne van Kempen

Inleiding

Hypoglycemie is het meest voorkomende metabole probleem in de neonatologie. Door een tekort aan brandstof kan hypoglycemie orgaanschade veroorzaken, met name in de hersenen.

De glucoseconcentratie wordt bepaald door de balans tussen glucose aanbod en verbruik. Voor de geboorte is er een continu aanbod van glucose via de navelstreng. Na de geboorte wordt deze continue toevoer abrupt onderbroken en is het kind afhankelijk van voeding en endogene glucose productie uit glycogenolyse en gluconeogenese.

Bij prematuren en pasgeborenen met een te laag geboortegewicht (small for gestational age, SGA) wordt hypoglycemie veroorzaakt door een combinatie van een gering aanbod met voeding in de eerste dagen en beperkte endogene glucose productie capaciteit door beperkte glycogeenvoorraden, gluconeogenese precursors en enzymactiviteit. Bij pasgeborenen met een te hoog geboortegewicht (large for gestational age, LGA) en kinderen van moeders met diabetes wordt hypoglycemie waarschijnlijk veroorzaakt door hoge insulineaarden als gevolg van blootstelling aan hoge glucoseconcentraties in utero.

Alternatieve brandstoffen zoals sommige aminozuren, lactaat, ketonen, FFA en glycerol kunnen het risico op hersenschade bij hypoglycemie verminderen. Hierdoor zijn gezonde a terme pasgeborenen met een normaal geboortegewicht (appropriate for gestational age, AGA) beschermd bij kortdurende hypoglycemie. Prematuren en SGA pasgeborenen beschikken echter over geringere voorraden alternatieve brandstoffen. Bij hyperinsulinisme zijn minder alternatieve brandstoffen beschikbaar doordat de proteolyse en lipolyse zijn onderdrukt.

Hoewel Neonatale hypoglycemie een frequent probleem is, is er echter vrij weinig evidence beschikbaar voor een praktische richtlijn. Het gevolg hiervan is dat de werkwijze in de dagelijkse praktijk veel verschillen laat zien. Op dit moment wordt gewerkt aan een landelijke richtlijn die gebaseerd is op de beschikbare literatuur, internationale richtlijnen en lokale protocollen uit Nederlandse ziekenhuizen. De aanbevelingen in dit hoofdstuk zijn hierop gebaseerd.

Adaptatiefase

In navelstrengbloed van gezonde a terme AGA pasgeborenen is de plasma glucoseconcentratie gemiddeld 5 mmol/l. In het eerste uur na geboorte daalt deze naar gemiddeld 3 mmol/l (-1.3 SD: 1.8 mmol/l en -2 SD: 1.1 mmol/l). In de eerste 24-48 uur blijft de glucoseconcentratie bij de meeste gezonde pasgeborenen boven 2.6 mmol/l. Vanaf de tweede tot derde dag na geboorte is de glucoseconcentratie op niveau van oudere kinderen: boven de 3.5-4 mmol/l. De eerste dagen na geboorte is er dus sprake van een adaptatiefase.

Ook bij gezonde, a terme pasgeborenen komen lagere glucoseconcentraties voor. Vanwege de aanwezigheid van alternatieve brandstoffen is de kans op hersenschade bij gezonde pasgeborenen gering en hoeven zij niet routinematig gescreend te worden op hypoglycemie.

Definitie en grenzen

Er is geen algemeen geaccepteerde glucoseconcentratie waaronder men van hypoglycemie spreekt. Bij plasma glucoseconcentraties van 2.6 mmol/l en lager neemt de kans op hersenletsel door glucosetekort sterk toe, zeker als deze enige uren bestaan.

Als *alarmgrens of stop-en-denk-na grens* wordt in het algemeen een plasma glucoseconcentratie van 2.6 mmol/l gehanteerd. In Nederland is hierover consensus, hoewel de waarde gebaseerd is op onderzoek van methodologisch matige kwaliteit en onvoldoende lange termijn follow up.

Een *interventiegrens* geeft aan wanneer behandeling dient plaats te vinden, zodat hersenschade kan worden voorkomen. De literatuur biedt onvoldoende aanknopingspunten om een exacte afkapgrens te bepalen. Het is ook onwaarschijnlijk dat er een precieze grens kan worden aangegeven omdat niet alleen de ernst en duur van de hypoglycemie een rol spelen, maar bijvoorbeeld ook de aanwezigheid van alternatieve brandstoffen, samen met andere problematiek zoals doorgemaakte asfyxie. Bovendien kan het beloop van de glucoseconcentratie niet volledig beïnvloed worden met de gangbare preventieve en therapeutische behandelingen. Voor de klinische praktijk is een *behandelingsstrategie met streefwaarden* beter toepasbaar.

Screening

Nationaal en internationaal is er consensus dat screening niet geïndiceerd is bij gezonde, a terme pasgeborenen zonder risicofactoren voor neonatale hypoglycemie.

Bij pasgeborenen met een verhoogd risico op neonatale hypoglycemie is routinematige controle van de glucoseconcentratie noodzakelijk omdat klinische verschijnselen vaak ontbreken. De eerste controle wordt 1 á 2 uur na geboorte bepaald en vervolgens elke 3-6 uur. De glucoseconcentratie wordt altijd voor een voeding bepaald. Uitzondering hierop is de eerste controle; deze wordt na de eerste voeding bepaald, gezien het belang van vroeg starten met enterale voeding.

De screening is in de eerste plaats gericht op het opsporen van pasgeborenen met een gestoorde adaptatie waarbij behandeling noodzakelijk wordt geacht. Binnen de groep pasgeborenen die in aanmerking komen voor routinematig screening bevinden zich echter ook kinderen met een onderliggende metabole of endocriene stoornis. Tijdig identificeren van deze kinderen is van belang vanwege het risico op persisterende of zeer ernstige hypoglycemie. Deze uitgangspunten dienen meegewogen te worden bij het bepalen de duur van de screening en wanneer gestopt kan worden, evenals de belasting voor de patiënt en kosten. Er is veel variatie in de internationale richtlijnen en klinische praktijk in Nederland. Geadviseerd wordt om minimaal 12 uur te screenen bij a terme LGA pasgeborenen en kinderen van moeders met diabetes en minimaal 24 uur voor de andere risicogroepen. De screening kan gestaakt worden als de laatste drie waarden 2.6 mmol/l of hoger zijn geweest (zonder behandeling, met name geen intraveneuze glucosetoediening) en er geen dalende trend is.

Bepalingsmethoden

De bepalingwijze is van invloed op de glucoseconcentratie. Bepalingen in plasma geven 15% hogere waarden dan bepalingen in vol bloed. De in dit hoofdstuk genoemde concentraties betreffen plasmawaarden. De bepaling moet zo snel mogelijk na de bloedafname gebeuren, zowel vanwege de consequenties van afwijkende uitslagen als omdat glucoseoxidatie door de bloedcellen in het bloedmonster de concentratie snel doet dalen: in 15 minuten ongeveer 0.5 mmol/l. De toevoeging van fluoride remt dit proces in het eerste uur nauwelijks; transport op ijs is effectiever.

Glucosemeters voor gebruik aan het bed geven snel een uitslag, maar niet alle bedsidemeters zijn geschikt voor gebruik bij pasgeborenen. Glucosebepalingen in de thuissituatie worden afgeraden omdat de meters die in de thuissituatie gebruikt worden niet voldoen aan de specifieke eisen voor glucosebepalingen bij pasgeborenen.

Risicogroepen

Het risico wordt zowel bepaald door de kans op neonatale hypoglycemie als de kans op ontstaan van hersenschade. Pasgeborenen met een matig verhoogd risico op (hersenschade door) neonatale hypoglycemie zijn late prematuren (≥ 35 weken) en a terme SGA, LGA en kinderen van moeders met diabetes. De internationale richtlijnen hanteren de P10 en P90 als grens voor routinematige screening op hypoglycemie. In Nederlandse ziekenhuizen is er redelijke consensus over de P10 voor SGA. Er is minder consensus over de definitie van LGA. In afwachting van de resultaten van een incidentiestudie zal de P90 worden geadviseerd. Routinematige screening wordt geadviseerd bij alle pasgeborenen van moeders die insuline gebruiken in de zwangerschap, en daarnaast als het geboortegewicht $>P90$ is bij moeders met diabetes behandeld met een dieet.

Pasgeborenen met een ernstig verhoogd risico zijn vroege prematuren (<35 weken), zieke pasgeborenen, o.a. bij RDS, hypothermie, polycythemie, onvoldoende voedselinname en bij ernstig zieke pasgeborenen met ondersteuning van de vitale functies. Pasgeborenen met doorgemaakte asfyxie zijn een bijzondere risicogroep, omdat de combinatie van hypoglycemie met hypoxie ernstiger hersenschade veroorzaakt dan de optelsom van beide afzonderlijk.

Preventie

Bij gezonde (bijna) a terme pasgeborenen wordt geadviseerd binnen één uur na geboorte te starten met bij voorkeur borstvoeding. In de eerste dagen na geboorte is huid-op-huid contact en frequent aanleggen bij borstvoeding belangrijk voor het op gang komen van de borstvoeding en preventie van hypoglycemie. Maximale pauze tussen de voedingen is drie uur. Bijvoeding bij borstvoeding wordt wel toegepast als preventieve maatregel, maar er is geen onderzoek beschikbaar naar de effectiviteit hiervan. In elk geval is bijvoeden met relatief kleine hoeveelheden in de huidige praktijk niet afdoende om hypoglycemie uit te sluiten en moet alsnog routinematige screening plaatsvinden. De mogelijk nadelige invloed op de borstvoeding is een belangrijk argument om niet routinematig bijvoeding te geven, maar liever frequent aan te leggen bij borstvoeding.

Buccale dextrose gel is in Nederland nog niet verkrijgbaar, maar wel aangetoond effectief bij preventie van neonatale hypoglycemie.

Bij pasgeborenen met een ernstig verhoogd risico wordt geadviseerd direct postpartum te starten met intraveneus glucose of parenterale voeding. Ook bij deze pasgeborenen is het raadzaam snel met enterale voeding te starten en op te hogen op geleide van de tolerantie.

Bij zeer ernstig prematuren en/of ernstig zieke pasgeborenen bestaat ook het risico van optreden van hyperglycemie. Toediening van excessieve hoeveelheden glucose moeten daarom ook worden vermeden. In de herziene Europese richtlijn voor parenterale voeding bij pasgeborenen en kinderen worden de volgende aanbevelingen gegeven:

	Dag 1	Dag 2 en verder		
		Target range	Minimum	Maximum
Prematuren	4 – 8 (58 – 115)	8 – 10 (115 – 145)	4 - 6 (58 - 87)	12 (173)
A terme	2.5 – 5 (36 – 72)	5 – 10 (72 – 145)	2.5 (36)	12 (173)

Tabel. Aanbevolen parenterale glucoseintake bij prematuren en a terme pasgeborenen in mg glucose per kg per minuut (hoeveelheid glucose 10% in ml/kg/dag)

Behandeling

De behandeling van neonatale hypoglycemie bestaat in eerste instantie uit het ophogen van de koolhydraatintake. Bij a terme pasgeborenen met hypoglycemie wordt gestreefd naar een minimale intake van 4 mg/kg/min; bij premature pasgeborenen naar minimaal 5.5-7 mg/kg/min. Bij blijvende of recidiverende hypoglycemie wordt de intake verder verhoogd met minimaal 1-2 mg/kg/min en met stappen van 20% bij een intake van 10 mg/kg/min of hoger. Geadviseerd wordt om het effect van elke interventie te evalueren met een extra glucose bepaling na 30-60 minuten.

De wijze waarop de koolhydraatintake verhoogd wordt is in eerste instantie afhankelijk van de kliniek: vaker aanleggen bij borstvoeding; bijvoeden met afgekolfde moedermelk of kunstvoeding; voeding per sonde als het kind zelf onvoldoende drinkt, maar de voeding wel tolereert; of intraveneuze glucose toediening. In Nederland minder gebruikelijke interventies zijn buccale toediening van dextrose gel en toevoegen van een koolhydraatsupplement in de voeding. Verhogen van de voedingsfrequentie wordt alleen aangeraden als tegelijkertijd de koolhydraatintake verhoogd wordt door verhoging van de totale hoeveelheid voeding per dag.

Bij keuze voor intraveneuze glucose toediening kan in het algemeen worden gestart met een continu infuus. Hierbij zal het maximale effect op de glucoseconcentratie na 30-60 minuten bereikt zijn. Bij continue intraveneuze glucosetoevoer streeft men naar plasma glucoseconcentraties tussen 3 en 8 mmol/l.

Behandeling bij asymptomatische hypoglycemie in de eerste uren na geboorte

Bij de beoordeling van de plasma glucoseconcentratie 1-2 uur na geboorte mag rekening gehouden worden met de fysiologische dip waarbij spontaan herstel mogelijk is. Er is geen evidence hoe lang kan worden afgewacht. Bij zeer lage plasma glucoseconcentraties (< 1.0 mmol/l) is snel spontaan herstel tot veilige waarden onwaarschijnlijk en wordt in het algemeen geadviseerd om te starten met intraveneuze glucose toediening. Bij een plasma glucoseconcentratie < 2.0 mmol/l kan frequenter aanleggen bij borstvoeding of bijvoeding met afgekolfde moedermelk of kunstvoeding worden overwogen.

Behandeling bij asymptomatische hypoglycemie in tussen 2 en 24 uur na geboorte

Bij pasgeborenen met een matig verhoogd risico is aangetoond dat een afwachtende behandelingsstrategie waarbij plasma glucoseconcentraties tussen 2.0 en 2.5 mmol/l worden

geaccepteerd in de eerste 24 uur niet inferieur is wat betreft het effect op de psychomotorische ontwikkeling op de leeftijd van 18 maanden aan een intensieve strategie (plasma glucoseconcentraties ≥ 2.6 mmol/l). Bij kinderen met matig verhoogd risico kan in eerste instantie een afwachtende behandelingsstrategie worden gekozen. Hierbij wordt behandeling dan gestart bij plasma glucoseconcentraties < 2.0 mmol/l. In de studie werd geen verband gevonden tussen het aantal episodes met hypoglycemie en de psychomotorische ontwikkeling. De aantallen kinderen met recidiverende episodes waren echter klein, waardoor een negatief effect niet met zekerheid kan worden uitgesloten. Bij recidiverende glucosewaarden tussen 2.0 en 2.6 mmol/l wordt daarom voornamelijk geadviseerd om wel behandeling te starten. Tussen 24 en 72 uur na geboorte wordt gestreefd naar een glucoseconcentratie ≥ 2.6 mmol/l geadviseerd, daarna ≥ 3.5 mmol/l.

Bij pasgeborenen met een ernstig verhoogd risico wordt in de eerste 72 uur na geboorte gestreefd naar plasma glucoseconcentraties ≥ 2.6 mmol/l. Vanaf 72 uur wordt gestreefd naar waarden ≥ 3.5 mmol/l.

Behandeling bij symptomatische of zeer ernstige hypoglycemie

Bij symptomatische hypoglycemie wordt altijd een glucose bolus (250 mg/kg = 2.5 ml/kg van een glucose 10% oplossing) in enkele minuten toegediend. Ook bij zeer ernstige hypoglycemie (plasma glucose 2 – 24 uur na geboorte < 1.0 mmol/l) kan een glucose bolus worden overwogen. Toediening van een glucose bolus moet altijd direct gevolgd worden door een continu infuus met ruim aanbod van glucose (minimaal 6-8 mg/kg/min = 85-115 ml/kg/dag glucose 10%) om rebound hypoglycemie te voorkomen. Controleer de glucose concentratie na 30 minuten. Een mogelijk risico bij frequente bolustoediening en/of hoge exogene glucose toevoer is het ontstaan van iatrogeen hyperinsulinisme. Behandeling van symptomatische of ernstige hypoglycemie heeft echter prioriteit boven het mogelijke risico op iatrogeen hyperinsulinisme later.

Adviezen voor de praktijk

Screening

Eerste controle 1 á 2 uur na geboorte en vervolgens elke 3-6 uur voor een voeding

Voorbeeld schema voor pasgeborenen die elke drie uur gevoed worden:

- eerste controle 1 á 2 uur na geboorte en vervolgens rond de leeftijd van 3, 6, 9, 12, 18 en 24 uur
- of: eerste controle 1 á 2 uur na geboorte, voor de tweede, derde, vierde, vijfde, zevende en negende voeding

Wie screenen?

1. Pasgeborenen met een matig verhoogd risico
 - Late prematuren ≥ 35 weken
 - A terme SGA pasgeborenen $< P10$
 - A terme LGA pasgeborenen $> P90$
 - Kinderen van moeders met diabetes met insulinegebruik
 - Kinderen van moeders met diabetes met dieet EN geboortegewicht $> P90$
2. Pasgeborenen met een ernstig verhoogd risico
 - Vroege prematuren < 35 weken
 - Zieke pasgeborenen, o.a. perinatale asfyxie, RDS, hypothermie, polycytemie, bij onvoldoende voedselinname en ernstig zieke pasgeborenen met ondersteuning van de vitale functies

Hoe lang screenen?

- A terme LGA pasgeborenen en kinderen van moeders met diabetes: minimaal 12 uur
- Alle andere risicogroepen: minimaal 24 uur

De screening kan gestaakt worden als de laatste drie waarden 2.6 mmol/l of hoger zijn geweest (zonder behandeling, met name geen intraveneuze glucosetoediening) en er geen dalende trend is

Preventie maatregelen

- Start binnen 1 uur na geboorte met (borst)voeding
- Frequent voeden (maximale voedingspauze 3 uur)
- Huid-op-huid contact
- Routinematig bijvoeden: voor- en nadelen afwegen
- In ernstig hoog-risicogroepen: start direct postpartum met intraveneus glucose toediening of parenterale voeding naast enterale voeding:
 - Bij prematuren: start met 5.5-7 mg/kg/min
 - Bij a terme: start met 4 mg/kg/min

Behandeling

Algemeen bij asymptomatische hypoglycemie

- Minimale koolhydraatintake bij pasgeborene met bewezen hypoglycemie:
 - A terme pasgeborenen: minimaal 4 mg/kg/min
 - Premature pasgeborenen: minimaal 5.5-7 mg/kg/min
- Ophogen van de koolhydraatintake met minimaal 1-2 mg/kg/min en met stappen van 20% bij een intake van 10 mg/kg/min of hoger
- De wijze waarop is afhankelijk van de kliniek: vaker aanleggen bij borstvoeding, a 2 uur kunstvoeding, bijvoeding met afgekolfde moedermelk of kunstvoeding, (buccaal dextrose), voeding per sonde als het kind zelf onvoldoende drinkt, maar de voeding wel tolereert, of intraveneuze glucose toediening
- Vervang subcutaan lopende infusen snel; overweeg een centraal veneuze lijn bij ernstige of recidiverende hypoglycemie, hoge intraveneuze koolhydraatintake en/of prikprobleem
- Evalueer het effect van elke interventie met een extra glucose bepaling na 30-60 minuten

Interventiegrens 1-2 uur na geboorte

- Plasma glucoseconcentratie < 1.0 mmol/l: intraveneus glucose
- Plasma glucoseconcentratie < 2.0 mmol/l: bijvoeding met afgekolfde moedermelk of kunstvoeding

Interventiegrens tussen 2 en 24 uur

- Pasgeborenen met een matig verhoogd risico: afwachtende behandelingsstrategie waarbij plasma glucoseconcentraties tussen 2.0 en 2.6 mmol/l worden geaccepteerd. Wel behandeling starten bij plasma glucoseconcentratie < 2.0 mmol/l of recidiverende waarden tussen 2.0 en 2.6 mmol/l.
- Pasgeborenen met een ernstig verhoogd risico: start behandeling bij plasma glucoseconcentraties < 2.6 mmol/l.

Streefwaarden na de eerste dag

- 24 – 72 uur na geboorte: 2.6 mmol/l
- Vanaf 72 uur na geboorte: 3,0- 3,5 mmol/l

Bij symptomatische of zeer ernstige hypoglycemie (plasma glucose 2 – 24 uur na geboorte < 1.0 mmol/l):

- Glucose bolus (250 mg/kg = 2.5 ml/kg glucose 10%) in enkele minuten intraveneus toedienen
- Altijd direct gevolgd door een continu infuus met ruim aanbod van glucose (minimaal 6-8 mg/kg/min = 85-115 ml/kg/dag glucose 10%) om rebound hypoglycemie te voorkomen
- Controleer de glucose concentratie 30 minuten na de glucose bolus