

WERKBOEK
ENTERALE EN PARENTERALE VOEDING VAN PASGEBORENEN

REEKS “WERKBOEKEN KINDERGENEESKUNDE”

Eindredacteur C.M.F. Kneepkens
VU Uitgeverij, Amsterdam

Werkboek Kindergastro-enterologie (1990; 2e druk 2002)
Supplement Werkboek Kindergastro-enterologie (1992)
Werkboek (Enterale en) parenterale voeding bij pasgeborenen
(1995; 3e druk 2012)
Werkboek Kinderhematologie (1995; 2e druk 2001)
Werkboek Enterale voeding bij kinderen (1997)
Werkboek Thuisbehandeling van kinderen (1998)
Werkboek Infectieziekten bij kinderen (1999; 2e druk 2008)
Werkboek Kindermishandeling (2000)
Werkboek Importziekten bij kinderen (2000)
Werkboek Kinderlongziekten (2001; 2e druk 2012)
Werkboek Kindernefrologie (2002; 2e druk 2010)
Werkboek Kinderradiologie (2003)
Werkboek Kinderimmunologie (2004)
Werkboek Ondersteunende behandeling in de kankeroncologie (2005)
Werkboek Kinderallergologie (2006)
Werkboek Kinderreumatologie (2e druk 2007)
Werkboek Neonatale gehoorscreening (2008)
Werkboek Kinderendocrinologie (2010)
werkboek Kindermishandeling (2011)

In voorbereiding

Werkboek Zorg voor meervoudig beperkte kinderen
Werkboek Kinderradiologie (2e druk)
Werkboek Kinderlongziekten (2e druk)
Werkboek Voeding bij zieke kinderen (2e druk)
Werkboek Kinderhematologie (3e druk)

WERKBOEK ENTERALE EN PARENTERALE VOEDING VAN PASGEBORENEN

Onder redactie van
H.N. Lafeber, D. van Zoeren-Grobbe, R.H.T. van Beek en
V. Christmann

**Sectie Neonatologie
van de Nederlandse
Vereniging voor
Kindergeneeskunde**

De verspreiding van deze uitgave onder alle kinderartsen en kinderartsen in opleiding is mogelijk gemaakt dank zij ruime financiële ondersteuning van Nutricia Nederland bv, aangevuld met een bijdrage van Kabi-Fresenius Nederland bv.

Dit boek is verschenen in de reeks 'Werkboeken Kindergeneeskunde'
Eindredactie dr. C.M.F. Kneepkens (cmf.kneepkens@vumc.nl)

VU University Press is een imprint van
VU Boekhandel/Uitgeverij bv
De Boelelaan 1105
1081 HV Amsterdam

ISBN 978 90 8659 619 5

Zetwerk: JAPES, Amsterdam
Omslag: René van der Vooren/JAPES

© 2012 Sectie Neonatologie van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopie, òn, opnamen, of op enige manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

VOORWOORD

Het *Werkboek enterale en parenterale voeding van pasgeborenen* kwam voor de eerste maal uit in 1995. Ook de tweede druk stamt alweer van 2003. Uit de vele reacties is gebleken dat het werkboek in een duidelijke behoefte voorziet. Zeker bij de overgang van prematuren van NICU naar regionaal ziekenhuis kan het boek een bijdrage leveren aan de continuïteit van het voedingsbeleid. Zelfs aan (vooral premature) pasgeborenen die in eerste instantie afhankelijk zijn van totale parenterale voeding, wordt al in een vroeg stadium ook orale voeding aangeboden ter bevordering van de ontwikkeling van de nog onrijpe darm. Ook omdat steeds kleinere en jongere (vanaf een postconceptionele leeftijd van 24 weken) premature pasgeborenen in leven kunnen worden gehouden, verschuift het accent van de voeding voor prematuren steeds meer van parenterale voeding naar minimale enterale voeding, de preventie van necrotiserende enterocolitis, het gebruik van moedermelkversterkers en *post-discharge*-voedingen en speciale voedingen voor zuigelingen die slecht groeien, bijvoorbeeld als gevolg van bronchopulmonale dysplasie. Al deze aspecten komen in dit werkboek aan bod.

De verwezenlijking van dit werkboek werd mogelijk gemaakt dank zij praktische en financiële ondersteuning van Nutricia Nederland, aangevuld met een bijdrage van Kabi-Fresenius Nederland. Als vanouds was Frank Kneepkens bereid de technische redactie ter hand te nemen. De redactie is hem daarvoor zeer erkentelijk.

Ook nu weer staat de redactie open voor uw op- en aanmerkingen. Hoewel alle getallen en tabellen nauwgezet zijn gecontroleerd, zijn doseringsfouten niet uitgesloten. De eindverantwoordelijkheid van de samenstelling van de parenterale voeding voor een bepaalde patiënt berust bij de voorschrijver en bij de apotheker die het recept uitwerkt.

Amsterdam, juni 2012

Prof. dr. H.N. Lafeber, kinderarts-neonatoloog

INHOUDSOPGAVE

Voorwoord		5
Medewerkers		9
Gebruikte afkortingen		11
Inleiding		13
Deel I: Parenterale voeding		
Hoofdstuk	1	Vocht en elektrolyten 17
	2	Energiebalans 24
	3	Glucose 28
	4	Aminozuren 39
	5	Vetten 43
	6	Calcium, fosfaat en vitamine D 47
	7	Sporenelementen 52
	8	Vitaminen 57
	9	Parenterale voeding in de praktijk 68
	10	Centraalveneuze katheters 73
	11	Cholestase 79
	12	Controles 84
Deel II: Enterale voeding		
Hoofdstuk	13	Samenstelling voedingen 89
	14	Overgang naar enterale voeding 95
	15	Moedermelk 102
	16	Prebiotica en probiotica 108
	17	Meervoudig onverzadigde langeketenvetzuren 112
	18	IJzer 117
Deel III: Bijzondere situaties		
Hoofdstuk	19	Necrotiserende enterocolitis 125
	20	Verhoogde energiebehoefte 132
	21	Spugen en obstipatie 135

	22	<i>Post-discharge</i> -voeding	139
	23	Bijvoeding	141
Deel IV: Appendices			
Appendix	I	Literatuurlijst	147
	II	Preparaten voor parenterale voeding	160
	III	Enterale voedingen	163
Register			166

MEDEWERKERS

- Dr. R.H.T. van Beek**, kinderarts-neonatoloog
Amphia Ziekenhuis, Breda
- Dr. F. Brus**, kinderarts-neonatoloog
Hagaziekenhuis, Den Haag
- V. Christmann**, kinderarts-neonatoloog
UMC St. Radboud, Nijmegen
- W.E. Corpeleijn**, arts-onderzoeker
Nederlandse Moedermelkbank, VUmc, Amsterdam
- Dr. P.L.J. Degraeuwe**, kinderarts-neonatoloog
Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht
- Ir. B.S. Glas**, voedingskundige/kinderdiëtist,
Brenda Glas, Consultancy in Kindervoeding, Bleiswijk
- Dr. R.M. van Elburg**, kinderarts-neonatoloog
VUmc, Amsterdam
- Prof. dr. J.B. van Goudoever**, kinderarts-neonatoloog
VUmc en Emma Kinderziekenhuis AMC, Amsterdam
- Drs. J. van Harten**, voedingskundige
Nutricia Nederland, Zoetermeer
- Dr. A.M.W. van Kempen**, kinderarts-neonatoloog
Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam
- Dr. T.G. Krediet**, kinderarts-neonatoloog
UMCU, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht
- Dr. K.D. Liem**, kinderarts-neonatoloog
UMC St. Radboud, Nijmegen
- Dr. R.A. van Lingen**, kinderarts-neonatoloog
Isala Klinieken, Zwolle
- Prof. dr. H.N. Lafeber**, kinderarts-neonatoloog
VUmc, Amsterdam
- Dr. R.M.J. Moonen**, kinderarts-neonatoloog
Atrium Medisch Centrum, Heerlen

- Dr. L.W. Rövekamp-Abels**, kinderarts-neonatoloog
Hagaziekenhuis, Den Haag
- Dr. S.R.D. van der Schoor**, kinderarts-neonatoloog
Groene Hart Ziekenhuis, Gouda
- P. Tamminga**, kinderarts-neonatoloog
Emma Kinderziekenhuis AMC, Amsterdam
- Dr. L. van Toledo-Eppinga**, kinderarts-neonatoloog
Emma Kinderziekenhuis AMC, Amsterdam
- L. Uijterschout**, arts-onderzoeker
Hagaziekenhuis, Den Haag
- Dr. B.C.M. Witjes**, ziekenhuisapotheker
VUmc, Amsterdam
- Dr. D. van Zoeren-Grobbe**n, kinderarts-neonatoloog
Isala Klinieken, Zwolle

GEBRUIKTE AFKORTINGEN

AA	Arachidonzuur
ADH	Antidiuretisch hormoon
ALA	Alfa-linoleenzuur
AMP	Adenosinemonofosfaat
APTT	Geactiveerde partiële tromboplastinetijd
ATP	Adenosinetrifosfaat
BPD	Bronchopulmonale dysplasie
BMF	Moedermelkversterker (<i>breast milk fortifier</i>)
CDC	<i>Centers of Disease Control</i>
CMV	Cytomegalovirus
CNS	Coagulasenegatieve stafylokokken
CRP	C-reactief proteïne
CVC	Centraalveneuze katheter
DHA	Docosahexaenzuur
EPA	Eicosapentaenzuur
GOR	Gastro-oesofageale reflux
GORZ	Gastro-oesofageale refluxziekte
HDL	<i>High density lipoprotein</i>
IGF-1	Insulineachtige groeifactor 1
IWL	<i>Insensible water loss</i>
LA	Linolzuur
LC-PUFA	Meervoudig onverzadigde langeketenvetzuren (<i>long-chain polyunsaturated fatty acids</i>)
LCT	Langeketentriglyceriden
MCT	Middellangeketentriglyceriden
MCV	Gemiddeld celvolume van erythrocyten
MEV	Minimale enterale voeding
NEC	Necrotiserende enterocolitis
NICU	Neonatale intensiverecare-unit
NPBI	Niet aan eiwit gebonden ijzer (<i>non-protein bound iron</i>)

PICC	Perifeer ingebrachte centrale katheter
PIVKA	Niet-geactiveerde vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren (<i>proteins induced by vitamin K absence</i>)
PPNH	Persisterende pulmonale hypertensie van de pasgeborene
PT	Protrombinetijd
PTH	Parathyroïdaal hormoon, parathormoon
RBP	Retinolbindend eiwit
ROP	Prematurenretinopathie (<i>retinopathy of the premature</i>)
RDS	Respiratoir <i>distress</i> -syndroom
SDS	Standaarddeviatiescore
sTfR	Serumconcentratie van transferrinereceptor
TBW	Totaal lichaamswater (<i>total body water</i>)
TPV	Totale parenterale voeding
WHO	Wereldgezondheidsorganisatie
ZPP	Zinkprotoporfyrine

INLEIDING

H.N. Lafeber

Totale parenterale voeding

De toepassing van totale parenterale voeding (TPV) bij pasgeborenen, rond 1970 in ons land geïntroduceerd, heeft in de eerste plaats de prognose verbeterd van zeer onrijpe kinderen, maar ook van zuigelingen die vanwege een operatie gedurende langere tijd geen enterale voeding verdroegen. In het afgelopen decennium zijn steeds betere toedieningssystemen beschikbaar gekomen, aangepast aan de kleine maten van premature pasgeborenen.

De grootste winst is echter geboekt met het inzicht dat TPV vanaf de geboorte nodig is en dat het eiwit aanbod hoog moet zijn. Dit geldt bij uitstek voor pasgeborenen met een extreem korte zwangerschapsduur (24 tot 27 weken). Een te laag aanbod van essentiële en semi-essentiële aminozuren veroorzaakt in de eerste 6 weken stagnatie van de groei. De tot voor kort onvermijdbaar geachte daling van de standaarddeviatiescore (SDS) met 0,5 à 1,5 SD blijkt te voorkomen door onmiddellijk na de geboorte te starten met aminozuurmengsels die 3 tot 4 g eiwit per dag leveren. Deze aminozuurmengsels hebben een verbeterde samenstelling gekregen. Enkele 'niet-essentiële' aminozuren kunnen voor prematuren aanvankelijk juist wel essentieel zijn. Aminozuren kunnen essentieel zijn voor de darmrijping zonder wezenlijk bij te dragen aan de energiehouding.

Ook op het gebied van vetemulsies veranderen de inzichten. Door de toevoeging van visolie-lipiden lijkt het risico van cholestase te kunnen worden verminderd. Deze nieuwe inzichten hebben niet alleen geleid tot gewijzigde samenstelling van de *all-in-one*-mengsels, maar ook tot toenemend gebruik van '*all-in-two*'-mengsels.

Enterale voeding

Door verschuivende inzichten in de grenzen van levensvatbaarheid worden steeds onrijpere prematuren behandeld. Een van de gevolgen daarvan is een toegenomen – zij het sterk wisselende – incidentie van necrotiserende enterocolitis (NEC). Het ontbreekt nog aan evidencebased beleid dat het risico van NEC doet afnemen. Vrijwel altijd wordt direct na de geboorte gestart met minimale enterale voeding (MEV), ook wel *trophic feeding* genoemd. Hiermee wordt de ontwikkeling van de onrijpe darm gestimuleerd zonder deze te overbelasten. We weten nu dat juist moedermelk een aanzienlijke bijdrage levert aan de afweer van de zuigeling. Het gebruik van moedermelk doet de frequentie van NEC afnemen. Wat aan extra macro- en micronutriënten (eiwitten, calcium, fosfaat) nodig is, kan worden toegevoegd in de vorm van moedermelkversterker (*breast milk fortifier*, BMF). De heilzame werking van moedermelk wordt zo hoog ingeschat dat nu ook in Nederland een moedermelkbank van start is gegaan. De komende jaren wordt onderzocht of de vermeende voordelen inderdaad optreden.

Een ander aspect waar de laatste jaren veel onderzoek naar is gedaan, is de waarde van toevoegingen aan de voeding, zoals glutamine, dat de darmfunctie zou moeten verbeteren, en pre- en probiotica en nucleotiden, die de immunofunctie kunnen versterken. Hoewel de waarde van dergelijke toevoegingen nog niet goed vaststaat, zijn met name prebiotica en probiotica al doorgedrongen in de commerciële voedingsmiddelen.

Voeding thuis

Follow-uponderzoek heeft duidelijk gemaakt dat door energieverrijkte voeding veroorzaakte snelle inhaalgroei van prematuren het ontstaan van het metabool syndroom op latere leeftijd kan bevorderen. Dit heeft geleid tot de ontwikkeling van speciale *post-discharge*-voeding voor de eerste 6 maanden na ontslag uit het ziekenhuis. Deze voeding levert extra eiwit, van belang voor de hersenontwikkeling, maar niet meer energie dan standaardzuigelingenvoeding. De eerste resultaten zijn hoopgevend. Kinderen die *post-discharge*-voeding ontvangen, blijken op de gecorrigeerde leeftijd van 6 maanden een normale groei te vertonen, maar significant minder vet op te slaan dan kinderen die de gebruikelijke energieverrijkte voeding krijgen.

Deel I: PARENTERALE VOEDING

Hoofdstuk 1

VOCHT EN ELEKTROLYTEN

*W.W. Rövekamp-Abels, P.L.J. Degraeuwe
en V. Christmann*

Inleiding

Een complex systeem van subtiele interacties tussen water- en zoutregulerende hormonen en druk- en volumereceptoren zorgt voor de zeer nauwe onderlinge samenhang tussen de water- en zouthuishouding enerzijds en het circulerend volume anderzijds. In dit systeem vinden belangrijke veranderingen plaats tijdens de aanpassingsfase, de periode waarin de pasgeborene zich aanpast aan het bestaan buiten de baarmoeder. In deze fase vinden primair veranderingen plaats op circulatoir gebied: stijging van de systemische bloeddruk, daling van de bloeddruk in de longen en sluiting van het foramen ovale en de ductus arteriosus. Verder ziet men tijdens de aanpassingsfase de aanvankelijk verhoogde concentraties van water- en zoutregulerende hormonen en stresshormonen normaliseren.

Vocht

Het lichaam bestaat voor het grootste deel uit water. Water is een belangrijk transportmiddel voor voedingsstoffen en metabolieten. De benodigde hoeveelheden water en elektrolyten zijn hoog bij geboorte en dalen met het ouder worden. De totale hoeveelheid lichaamswater (*total body water*, TBW) bedraagt bij prematuren van 24 weken 90% van het lichaamsgewicht, bij atermen pasgeborenen 75% en bij volwassenen 50%. Het TBW is verdeeld over twee compartimenten, het intracellulaire en het extracellulaire compartiment. Voor het intracellulaire compartiment is kalium het belangrijkste kation, voor het extracellulaire compartiment is dat natrium.

Tabel 1-1. Factoren die het IWL beïnvloeden

Zwangerschapsduur
Postnatale leeftijd
Couveuseklimaat
Luchtstroomsnelheid in de couveuse
Omgevingstemperatuur
Gebruik van warmtestraler en afdekfolie
Fototherapie
Ademhalingsfrequentie
Beademing, continue positieve luchtwegdruk (CPAP)

Tabel 1-2. Effect van zwangerschapsduur op het IWL tijdens de eerste levensdag

ZWANGERSCHAPSDUUR (weken)	WATERVERLIES (ml/kg.dag) ¹
37-41	20
32-37	30
30-32	40
<30	60-90

¹: Relatieve vochtigheid ± 50%, neutrale omgevingstemperatuur, geen fototherapie.

De hoeveelheid vocht die de pasgeborene nodig heeft, wordt onder normale omstandigheden bepaald door het vochtverlies door verdamping (*insensible water loss*, IWL) en urine- en fecesproductie. Verder is water nodig voor de vorming van nieuwe weefsels tijdens de groei. Bij de bepaling van de hoeveelheid toe te dienen vocht moet men lavenen tussen te veel en te weinig vocht. Te grote aanvoer van vocht zou bij prematuren de kans doen toenemen op persisterende ductus arteriosus, decompensatio cordis en bronchopulmonale dysplasie (BPD). IWL vindt voor twee derde plaats via de huid en voor een derde via de longen. Tabel 1-1 somt de belangrijkste factoren op die het IWL bepalen en in Tabel 1-2 wordt een schatting gegeven van het vochtverlies op de eerste levensdag. Het IWL is lager bij langere zwangerschapsduur en daalt geleidelijk bij toenemende leeftijd.

Het gedeelte van het vochtverlies tijdens de eerste levensdagen dat verantwoordelijk is voor de fysiologische gewichtsdeling hoeft niet te worden gecompenseerd. Gewichtvermindering tot ongeveer 10% van het geboortegewicht is gebruikelijk.

wicht wordt nog als normaal beschouwd. Deze kan wellicht worden geweten aan vermindering van het extracellulaire volume, nodig voor adequate aanpassing van de circulatie aan het extra-uteriene bestaan.

Aanpassing aan het extra-uteriene leven. In de eerste dagen na de geboorte vindt aanpassing plaats van het metabolisme van water en elektrolyten. Er zijn daarin drie fasen herkenbaar. De transitiefase wordt gekarakteriseerd door relatieve oligurie, vochtverlies door IWL en persisteren van de (foetale) natriurese. Aan het eind van deze fase is het gewichtsverlies maximaal. In de tweede fase vermindert het IWL door rijping van de huid, neemt de urineproductie af en is de zoutexcretie lager. De derde fase kenmerkt zich door continue gewichtstoename met een positieve nettobalans van water en zout. De urineproductie varieert met de fase. De urineproductie hangt af van de toegediende hoeveelheid vocht, de osmolaire nierbelasting (*solute load*) en het filtrierend en concentrend vermogen van de nier. Een urineproductie van minder dan 0,5 ml/kg per uur is abnormaal. In vergelijking met volwassenen hebben de nieren van pasgeborenen een beperkt concentrend vermogen. De urineosmolaliteit kan variëren tussen 40 en 700 mmol/kg H₂O. Bij de meeste pasgeborenen ligt deze tussen 100 en 200 mmol/kg H₂O, met een soortelijk gewicht tussen 1006 en 1010. Zowel de glomerulaire filtratiesnelheid als het renale tubulaire reabsorptievermogen zijn afhankelijk van zwangerschapsduur en postnatale leeftijd. Behalve door IWL en renaal verlies gaat per dag ook nog tussen 5 en 10 ml/kg water verloren met de feces en vergt elke 10 g gewichtstoename 8 ml water. Anderszids komt bij de stofwisseling ook water vrij, tussen 12 en 17 ml per 420 kJ.

Elektrolyten

Aan de hand van de intra-uteriene groei en op grond van diverse balansstudies kan men voor pasgeborenen bij benadering de dagelijkse behoeften aan verschillende elektrolyten berekenen.

Natrium. Natrium is in kwantitatief opzicht het belangrijkste extracellulaire kation. Tijdens de aanpassingsperiode dient men zo weinig mogelijk natrium toe (0-1 mmol/kg per dag). Met het natrium wordt immers ook water gereteneerd, wat de circulatie belast en de perinatale aanpassing tegengaat. Na deze periode kan meer zout worden toegediend. Voor zowel premature als voldragen pasgeborenen wordt 2 à 5 mmol/kg per dag aanbevolen.

Hyponatriëmie (onder 130 mmol/l) en hypernatriëmie (boven 150 mmol/l) zijn niet zeldzaam in de neonatale periode, zeker niet bij prematuren. Men

streeft naar een concentratie tussen 135 en 145 mmol/l. Afwijkende waarden geven niet altijd klinische symptomen, maar kunnen leiden tot apneu en bradycardie, lethargie, hypotonie, cyanose en convulsies. Bij pasgeborenen met een laag geboortegewicht leidt chronische hyponatriëmie tot vertraagde groei. Tabel 1-3 en Tabel 1-4 geven de oorzaken van verstoorde natriumhuishouding.

In de eerste levensweek wordt *hyponatriëmie* bij prematuren met een zwangerschapsduur van minder dan 32 weken meestal veroorzaakt door excessieve vochttoevoer en verder door acute nierinsufficiëntie en inadequate afgifte van antidiuretisch hormoon (ADH). Nierinsufficiëntie kan het gevolg zijn van ernstige circulatoire problemen, maar ook optreden als complicatie van geneesmiddelen als indomethacine. Inadequate ADH-secretie ziet men alleen bij ernstig zieke kinderen met intracranieële bloedingen, meningitis, pneumothorax of acute respiratoire verslechtering bij het respiratoir *distress*-syndroom (RDS). De behandeling bestaat steeds uit vochtbeperking. Na de eerste levensweek wordt hyponatriëmie meestal veroorzaakt door versterkte natriurese als gevolg van onvoldoende reabsorptie van natrium in de proximale tubuli. Omdat de distale tubuli verminderd gevoelig zijn voor aldosteron, kunnen zij het verhoogde aanbod onvoldoende verwerken.

Hypernatriëmie kan leiden tot hypertensie en hersenbloedingen. In de eerste levensweek is bij prematuren overmatig IWL de belangrijkste oorzaak. De behandeling bestaat uit extra vocht of verhogen van de luchtvochtigheid in de couveuse.

Tabel 1-3. Oorzaken van hyponatriëmie in de neonatale periode

CATEGORIE	OORZAKEN
Waterhuishouding	
Te groot vocht aanbod	–
Te weinig vochtverlies	Nierinsufficiëntie
Inadequate ADH-secretie	–
Natriumhuishouding	
Te laag natriumaanbod	–
Te groot renaal natriumverlies	Diuretica Hyperaldosteronisme Maternaal diureticagebruik Tubulaire functiestoornis Adrenogenitaal syndroom
Te groot extrarenaal natriumverlies	Gastro-intestinaal verlies

Tabel 1-4. Oorzaken van hypernatriëmie in de neonatale periode

CATEGORIE	OORZAKEN
Waterhuishouding	
Te klein vochtaanbod	–
Te groot renaal vochtverlies	Neonatale diabetes insipidus Osmotische diurese
Te groot extrarenaal vochtverlies	Toegenomen IEL
Gastro-intestinaal verlies	–
Natriumhuishouding	
Te groot natriumaanbod	Overmatig gebruik natriumbicarbonaat Veelvuldig doorspuiten van infusen Bepaalde antibiotica
Te klein natriumverlies	Hyperaldosteronisme

Kalium. Kalium is in kwantitatief opzicht het belangrijkste intracellulaire kation. In de aanpassingsperiode is er geen behoefte aan extra kalium. Na de 7e levensdag wordt de dagelijkse kaliumbehoefte geschat op 2 à 3 mmol/kg. De serumconcentratie ligt normaliter tussen 3,5 en 5,5 mmol/l. *Hypokaliëmie* kan leiden tot hypotonie, ademhalingsproblemen, paralytische ileus en afwijkingen op het eeg. De belangrijkste oorzaken zijn onvoldoende kaliuminname en renaal of gastro-intestinaal kaliumverlies. *Hyperkaliëmie* leidt tot eeg-afwijkingen en ritmestoornissen. Oorzaken zijn nierinsufficiëntie en het overmatig vrijkomen van kalium uit de cellen, zoals bij hemolyse, weefselafbraak en acidose en als gevolg van pseudohyperaldosteronisme. Ook bepaalde medicijnen, waaronder trimethoprim, kunnen hyperkaliëmie veroorzaken. Bij de interpretatie van de laboratoriumuitslag moet men rekening houden met de afnametechniek; stuwung van de vaten bevordert het vrijkomen van kalium uit erythrocyten en trombocyten, met een hoge kaliumconcentratie als gevolg.

Magnesium. Magnesium speelt een belangrijke rol bij de neuromusculaire transmissie en dient als cofactor bij verschillende enzymreacties, vooral de energieoverdracht via adenosinetriphosfaat (ATP) en de ribosomale eiwitsynthese. Een derde van het in het plasma circulerende magnesium is gebonden aan eiwit. Van de totale hoeveelheid magnesium bevindt 50 tot 60% zich in het skelet en de rest voornamelijk in de intracellulaire vloeistof, waar het samen met kalium een belangrijke functie heeft als kation. Slechts 2% van het magnesium bevindt zich extracellulair, zodat serumconcentraties niet altijd een duidelijke

afspiegeling geven van de magnesiumvoorraad. Absorptie vindt plaats in de hele dunne en dikke darm, vooral in het ileum; minder dan 40% van het enterale aanbod wordt geabsorbeerd. De normale serumconcentratie ligt tussen 0,75 en 1,0 mmol/l, maar varieert bij prematuren, afhankelijk van de pH, tussen 0,6 en 1,2 mmol/l. In de acute fase van persisterende pulmonale hypertensie van de pasgeborene (PPHN) wordt naar hogere concentraties gestreefd.

Hypomagnesiëmie is meestal geassocieerd met acidose of hypocalciëmie en kan leiden tot convulsies en hypotonie. De belangrijkste oorzaken ervan zijn, naast hypocalciëmie, onvoldoende inname en maternale hypomagnesiëmie. De meest voorkomende oorzaak van *hypermagnesiëmie* in de neonatale fase is maternale magnesiumtoediening vanwege zwangerschapshypertensie. Na de eerste dagen zijn te hoge toediening en ernstig nierfalen de belangrijkste oorzaken. Symptomen van hypermagnesiëmie zijn ademhalingsproblemen, hypotonie en gastro-intestinale hypomotiliteit.

Aanbevelingen

Op de eerste levensdag ligt de toe te dienen hoeveelheid vocht, afhankelijk van het gewicht, tussen 40 en 100 ml/kg. Deze hoeveelheid wordt geleidelijk opgehoogd tot 150-180 ml/kg per dag (Tabel 1-5). Afhankelijk van de individuele behoefte en de omstandigheden (klinische conditie, hydratietoestand) kan de vochttoediening na de eerste levensweek verder worden uitgebreid. In de loop van de eerste week start men met de suppletie van elektrolyten; de hoeveelheid wordt geleidelijk uitgebreid (Tabel 1-6). Kalium geeft men pas als de mictie goed op gang is gekomen. In uitzonderingsgevallen, bijvoorbeeld bij chronisch diureticagebruik en bij de aanwezigheid van een ileostoma, zijn de aanbevelen

Tabel 1-5. Aanbevelingen voor parenterale vochttoediening (ml/kg.dag)

GEWICHT	DAG					
	1	2	3	4	5	6
À terme	40-80	60-120	80-130	100-150	120-160	140-160
>1500 g	60-80	80-100	100-120	120-150	140-160	140-180
1000-1500 g	80-100	100-120	120-140	130-150	140-160	140-180
<1000 g	80-120	100-140	120-160	130-160	140-180	150-180

Tabel 1-6. Aanbevelingen voor dagelijkse elektrolyttoediening (bij vochtsuppletie boven 140 ml/kg.dag)

GEWICHT	NATRIUM	KALIUM	MAGNESIUM
À terme	2-4 mmol/kg	1-2 mmol/kg	0,2 mmol/kg
<1500 g	3-5 mmol/kg	1-3 mmol/kg	0,3-0,6 mmol/kg

hoeveelheden onvoldoende en moet men extra suppletie geven op geleide van de elektrolytconcentraties en de osmolaliteit van serum en urine.

Bij de bewaking van de vocht- en elektrolytenbalans in de eerste levensdagen maakt men gebruik van de volgende parameters: gewicht, serumconcentraties van natrium, kalium en chloride, urineproductie en klinische parameters als hydratietoestand, levergrootte en de bevindingen bij auscultatie van hart en longen.

Hoofdstuk 2

ENERGIEBALANS

*H.N. Lafeber, W.W. Rövekamp-Abels en
J.B. van Goudoever*

Inleiding

Voor de geboorte kenmerkt de energiehuishouding zich door een hoog aanbod van glucose uit de moederlijke circulatie. Glucose is voor de foetus een belangrijke brandstof en dient in het laatste trimester van de zwangerschap tevens voor de opbouw van glycogeenvoorraden in lever en spier en voor de aanmaak van de perirenale, subscapulaire en subcutane vetdepots. Met name de perirenale en subscapulaire vetdepots zijn rijk aan kernhoudende adipocyten, het zogenaamde bruine vet; deze zijn in staat om na de geboorte in korte tijd zeer veel energie te leveren.

Postnatale energiebalans

Pas na de geboorte moet de pasgeborene zelf een actieve bijdrage leveren aan de glucosehomeostase. Dit gebeurt onder andere door gluconeogenese, waarbij vet via bètaoxidatie wordt omgezet in energie of in de lever via glycerol wordt omgezet in glucose. Het koolhydraatmetabolisme staat na de geboorte vooral in het teken van het handhaven van de glucosehomeostase, aangezien de voedingsperioden worden afgewisseld met steeds langer wordende perioden van vasten.

Glucose vormt het belangrijkste substraat voor de hersenen. De hersencellen zijn niet in staat om langeketenvetzuren als substraat te gebruiken. Pas bij langdurig vasten kan het hersenweefsel tot maximaal 60 a 70% van de totale benodigde energie overschakelen op ketonlichamen als substraat. De hartspier kan tijdens vasten niet alleen glucose en ketonlichamen, maar langeketenvetzuren als exclusieve energiebron benutten.

Glucosehomeostase. Tijdens het voeden wordt de glucoseopname in de weefsels gestimuleerd door de afgifte van insuline en wordt de mobilisatie van vetzuren uit het vetweefsel geremd. Tijdens vasten, inspanning en blootstelling aan koude is de afgifte van vetmobiliserende hormonen, zoals adrenaline, noradrenaline en glucagon, verhoogd. Via activering van (adipocyt)adenylcyclase leidt dit tot de verhoogde intracellulaire productie van cyclisch adenosinemonofosfaat (cAMP), met als gevolg de hydrolyse van triglyceriden tot vetzuren en glycerol onder invloed van lipoproteïnelypase. De oxidatie van vetzuren levert energie en glycerol wordt in de lever omgezet tot glucose. Bij pasgeborenen en jonge zuigelingen is de energiebalans extra belangrijk vanwege de relatief grote bijdrage van glucose aan het hersenmetabolisme en vanwege de rol van alle substraten bij groei en rijping. Verstoring van deze balans door ziekte wordt dan ook snel gevolgd door groeiremming, terwijl onvoldoende aanbod van energie de kans op bijvoorbeeld hersenbeschadiging en infecties vergroot.

Behoeftebepaling

Met indirecte calorimetrie en stabiele isotopen kan men tegenwoordig fysiologie en pathofysiologie van de utilisatie van koolhydraten, vetzuren en eiwit niet alleen in proefdiermodellen bestuderen, maar ook bij pasgeborenen en zuigelingen. Op grond van dergelijke analyses is bekend dat de relatieve bijdrage aan de energiebalans van koolhydraten voor de geboorte bijna 95% is en kort na de geboorte tussen 35 en 42%; in het eerste levensjaar loopt deze weer op tot 54 à 56%. De bijdrage van vetten, die voor de geboorte verwaarloosbaar is, loopt bij orale voeding direct na de geboorte op tot ongeveer 50% en daalt dan geleidelijk tot 33 à 35%. Hoewel de perinatale homeostase vooral bestudeerd is bij oraal gevoede pasgeborenen, dienen deze gegevens ook bij parenterale voeding als uitgangspunt.

De energiebijdrage van eiwit aan de voeding bedraagt na de geboorte tussen 8 en 12%. Eiwit is uiteraard nodig voor de groei. De minimaal benodigde energie voor een dagelijkse gewichtstoename van 15 g/kg, gelijk aan wat in de baarmoeder zou zijn opgetreden, kan alleen worden geleverd door de gelijktijdige toediening van koolhydraten en vet. Onder thermoneutrale omstandigheden heeft een oraal gevoede premature pasgeborene ongeveer 120 à 130 kcal/kg per dag nodig om adequaat te kunnen groeien. Hierbij gelden bij benadering de waarden gegeven in Tabel 2-1. De geschatte energiebehoefte van atermen pasgeborenen is 90 tot 100 kcal/kg en die van premature pasgeborenen bij orale voeding 120 tot 130, bij uitsluitend parenterale voeding 95 tot 100 en bij ernstige BPD 130 tot 140 kcal/kg per dag.

Tabel 2-1. Dagelijkse energiebehoefte van pasgeborenen bij orale voeding (kcal/kg)

BESTEMMING	MECHANISME	NODIG VOOR	BEHOEFTE
Verbruik	Rustmetabolisme	Onderhoud	45-60
	Activiteit	Onderhoud	5-10
	Thermoregulatie	Onderhoud	5-10
	Synthese weefsels	Groei	10-25
Retentie	Opslag	Groei	20-30
Verlies	Uitgescheiden	–	10-30
Totaal			95-165

Parenterale voeding

Bij parenterale voeding is de energiebehoefte lager dan bij orale of enterale voeding, omdat de darm daarbij niet actief is. Tijdens het proces van vertering en absorptie is de darm metabool zeer actief en verbruikt deze veel energie. Bovendien worden met name vetten niet volledig geabsorbeerd, terwijl ook endogeen geproduceerde (glyco)proteïnen met de ontlasting verloren gaan. Daarmee gaat ongeveer een zesde van de ingenomen energie verloren, zodat bij een enterale inname van 120 kcal/kg per dag slechts circa 100 kcal/kg wordt opgenomen.

Bij parenterale voeding streeft men naar een minimale dagelijkse energie-inname van tussen 95 en 100 kcal/kg. Bij dysmaturiteit kan het rustmetabolisme en dus de energiebehoefte verhoogd zijn. Dit wordt verklaard door een lager percentage vetweefsel. Vetweefsel is in metabool opzicht relatief inactief, zodat de hoeveelheid metabool actief weefsel per kg lichaamsgewicht hoger ligt bij dysmature dan bij premature pasgeborenen.

Aanbevelingen

In de praktijk streeft men naar een parenteraal energieaanbod van 90 tot 100 kcal/kg per dag, waarvan minimaal 8% eiwit, oplopend tot 12% bij zeer prematuur geboren kinderen (3,5 à 4,0 g eiwit/kg). Voor adequate groei is de toevoeging van vetemulsie noodzakelijk tot maximaal 25 à 30% van de energiebijdrage (3 à 3,5 g vet/kg). De resterende 50 tot 60% wordt gegeven in de vorm van glu-

cose, gezien de beperkte vochttolerantie meestal in de vorm van een 15%- of 20%-oplossing. Wat orale voeding betreft, wordt voor premature pasgeborenen een dagelijkse energie-inname van 120 tot 130 kcal/kg geadviseerd. Zieke prematuren met BPD hebben een 15% hogere energiebehoefte.

Hoofdstuk 3

GLUCOSE

*A.A.M.W. van Kempen en
L. van Toledo-Eppinga*

Inleiding

Koolhydraten, eiwitten en vetten zijn de energieleveranciers in de voeding. Parenterale voeding bevat glucose als enige koolhydraat. Als te weinig energie wordt aangeboden met de voeding, wordt door het lichaam in de energiebehoefte voorzien door de afbraak van lichaamseiwit (katabolisme). Bij gezonde, atermee pasgeborenen verloopt de adaptatie van het koolhydraatmetabolisme na de geboorte adequaat. De acute daling van de glucosetoevoer door afklemming van de navelstreng wordt opgevangen door stijging van de glucoseproductie. Onder invloed van hormonale veranderingen worden de bij de endogene glucoseproductie betrokken enzymen geactiveerd. Zo nodig kan mobilisatie plaatsvinden van alternatieve brandstoffen, zoals ketonen. Bij zieke pasgeborenen komt de adaptatie vaak niet goed tot stand of is de mobilisatie van alternatieve brandstoffen onvoldoende mogelijk.

Stoornissen in de adaptatie kunnen zich uiten als hypoglykemie en als hyperglykemie. Omdat klinische verschijnselen daarbij meestal ontbreken, vindt routinematige controle plaats van de glucoseconcentratie. Om adequaat te kunnen handelen, moet men inzicht hebben in het verloop van glucoseconcentratie en koolhydraatname.

Koolhydraatmetabolisme. De plasmaglucoconcentratie wordt bepaald door de balans tussen aanbod en verbruik van glucose. Het glucoseaanbod is deels afkomstig van exogene koolhydraten in voeding en infuusvloeistof, deels van endogene productie in de vorm van gluconeogenese en glycogenolyse. Uit de bloedbaan wordt glucose opgenomen in de weefsels. In de meeste organen wordt dit proces gereguleerd door insuline, maar onder meer in de hersenen verloopt de glucoseopname onafhankelijk van insuline. Na opname in de cellen

wordt glucose gebruikt als energiebron (oxidatie) of opgeslagen. Opslag vindt in lever en spieren plaats als glycogeen en verder als vet.

Glucoseproductie

Bij atermere pasgeborenen is de glucosebehoefte ongeveer 8 g/kg per dag (5,5 mg/kg.min) en bij prematuren ongeveer 11 g/kg (7,5 mg/kg.min). Gezonde atermere pasgeborenen kunnen in hun behoefte voorzien door de endogene glucoseproductie, aangevuld met enterale voeding. Bovendien beschikken zij over alternatieve brandstoffen. Bij premature pasgeborenen is de endogene glucoseproductie onvoldoende om de behoefte te dekken, ze hebben minder alternatieve brandstoffen tot hun beschikking en ze verdragen enterale voeding in de eerste dagen na de geboorte vaak slecht. Zij zijn daarom afhankelijk van de parenterale toevoer van glucose.

Bij pasgeborenen verloopt de adaptatie aan plotselinge verlaging van het exogene glucoseaanbod niet adequaat; deze wordt slechts gedeeltelijk gecompenseerd door toename van de endogene productie. Dit wijst op beperkte glucoseproductiecapaciteit. Verschillende factoren spelen hierbij een rol. De glycoeenvoorraden zijn klein (zie Hoofdstuk 2); ze zijn binnen 24 uur uitgeput. Ook tekort aan substraat voor de gluconeogenese kan van belang zijn. De toediening van alanine, belangrijk voor de gluconeogenese, leidt bij premature pasgeborenen echter niet tot stijging ervan. Verder kunnen de bij de glucoseproductie betrokken enzymen een rol spelen. De glucose-6-fosfataseactiviteit is bijvoorbeeld lager bij premature dan bij atermere pasgeborenen.

Tenslotte zou de lage concentratie van vrije vetzuren in het bloed medeverantwoordelijk kunnen zijn voor de verminderde adaptatiemogelijkheid van premature pasgeborenen. Vrije vetzuren stimuleren de gluconeogenese en verlagen de glucoseopname. Bij pasgeborenen die geen vetten krijgen toegediend, zijn de vrijevetzuurconcentraties laag. Pas na 6 uur intraveneuze toediening van een vetemulsie wordt naast de stijging van de glucoseconcentratie ook toename van de gluconeogenese gevonden.

Glucoseverbruik

Glucose wordt uit de bloedbaan opgenomen in de cellen, waar het wordt geoxideerd of opgeslagen. Er is weinig bekend over de neonatale capaciteit om glucose te oxideren. Systematisch onderzoek naar de maximale glucoseoxidatiecapaciteit van pasgeborenen is niet verricht. De oxidatiecapaciteit is bepalend

voor de wijze waarop glucose wordt verwerkt. Oxidatie vindt plaats tot de maximale oxidatiecapaciteit is bereikt, waarna glucose wordt opgeslagen als glycogeen of vet. Bij enkele maanden oude zuigelingen op langdurige TPV bedraagt de maximale oxidatiecapaciteit 18 g/kg per dag bij een exogene glucosetoevoer van 24 g/kg per dag. Met het stijgen van de leeftijd neemt de glucoseoxidatiecapaciteit af; bij gezonde volwassenen wordt maximaal 4 à 5 g/kg per dag geoxideerd.

Voor pasgeborenen wordt over het algemeen uitgegaan van een maximale oxidatiecapaciteit van 18 g/kg per dag (12 mg/kg.min). Bij ziekte neemt de gevoeligheid voor insuline af en daarmee ook glucoseopname en glucoseoxidatie. Bij ernstig zieke volwassenen kan de toediening van insuline de glucoseoxidatiecapaciteit verbeteren, maar dit is niet onderzocht bij pasgeborenen. De opslag van glucose vindt in lever en spieren plaats in de vorm van glycogeen; in andere weefsel alleen in de vorm van vet. Er worden maar beperkte glycogeenvoorraden aangelegd, ongeveer 5 g/kg (Tabel 3-1); verdere opslag vindt plaats in de vorm van vet. De toediening van te grote hoeveelheden glucose kan leiden tot leververvetting met leverbeschadiging als gevolg.

Tabel 3-1. Water- en energievoorraden bij pasgeborenen en zuigelingen

LEEFTIJD Weken	LICHAAMS- GEWICHT g	WATER		EIWIT		VET		GLYCOGEEN	
		g	%	g	%	g	%	g	%
Premature pasgeborenen: postconceptionele leeftijd									
24	690	611	89	61	9	0,7	0,1	4	0,5
26	880	764	87	81	9	13	2	5	0,5
28	1160	981	85	111	10	38	3	5	0,4
30	1480	1222	83	149	10	73	5	7	0,4
32	1830	1477	81	194	11	115	6	8	0,4
34	2230	1762	79	248	11	167	8	9	0,4
36	2690	2079	77	307	11	234	9	12	0,4
40	3450	2553	74	414	12	386	11	15	0,4
Aterme pasgeborenen: postnatale leeftijd									
8	5450	3472	64	621	11	1221	22	25	0,5

Glucosemonitoring

Er is geen consensus over hoe vaak en hoe lang de glucoseconcentratie moet worden gemeten. Het advies varieert van minimaal drie maal per dag voor de voeding tot continu gedurende 24 uur. Bij hypoglykemie zijn frequentere en langduriger controles nodig, tot ten minste 2 normoglykemische waarden zijn gemeten. Consensus ontbreekt ook ten aanzien van de definitie van de risicogroepen. In Nederlands multicentrisch onderzoek werden de volgende groepen onderscheiden: prematuren (zwangerschapsduur minder dan 37 weken), dysmaturen (geboortegewicht onder het 10e percentiel (P10)), kinderen met macrosomie (geboortegewicht boven P90) en kinderen van moeders die insuline gebruikten. Bij dysmaturiteit wordt ook wel P5 of P2,3 aangehouden, bij macrosomie P95 of P97,7, terwijl sommige ziekenhuizen in Nederland niet routinematig glucosecontroles uitvoeren bij macrosomie. Verder is de kans op hypoglykemie ook verhoogd bij pasgeborenen met perinatale asfyxie, RDS, hypothermie, polycytemie en onvoldoende voedselinname en bij ernstig zieke pasgeborenen.

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. Hyperglykemie kan gemakkelijk en op niet-invasieve wijze worden vastgesteld door bepaling van de glucoseconcentratie in de urine. Het is verstandig om dit meerdere malen per dag te doen tijdens de eerste dagen van TPV-toediening en in perioden van ziekte, stress of corticosteroidgebruik.

Hypoglykemie

Te lage glucoseconcentraties komen in de neonatale periode frequent voor. Het resulterende brandstoftekort in de cellen kan leiden tot cerebrale symptomen als tremoren, convulsies en apneuaanvallen, met kans op blijvend hersenletsel. Klinische verschijnselen kunnen echter zeer subtiel of zelfs afwezig zijn. Hypoglykemie ontstaat wanneer het glucoseverbruik hoger is dan het aanbod. Tegenover de beperkte glucoseproductiecapaciteit van premature pasgeborenen

staat verhoogde glucosebehoefte. Deze combinatie verklaart waarom hypoglykemie bij hen veel voorkomt.

De continue toevoer van voedingsstoffen via de navelstreng, waarmee ook de glucoseconcentratie op peil wordt gehouden, wordt na de geboorte bij het doorknippen van de navelstreng acuut onderbroken. Het metabolisme van de pasgeborene moet zich dan aanpassen aan afwisselende perioden van vasten en voeden. De regulering van de koolhydraatstofwisseling staat onder invloed van hormonale factoren (insuline, glucagon, adrenaline, noradrenaline, cortisol en groeihormoon), de activiteit van bij gluconeogenese en glycogenolyse betrokken enzymen en de aanwezigheid van voldoende substraat. In de eerste uren na de geboorte daalt de glucoseconcentratie. Bij gezonde, atermen pasgeborenen verloopt de adaptatie adequaat: er is voldoende substraat aanwezig en hormonale factoren zorgen voor de activering van bij de endogene glucoseproductie betrokken enzymen. Zo nodig kunnen alternatieve brandstoffen, zoals ketonen, worden gemobiliseerd. Bij zieke pasgeborenen verloopt de adaptatie of de mobilisering van alternatieve brandstoffen vaak niet goed. Daarom hebben zij vaak een glucose-infuus nodig.

Hypoglykemie. Er is geen algemeen geaccepteerde glucoseconcentratie waaronder men van hypoglykemie spreekt. Bij plasmaglucoseconcentraties onder 2,7 mmol/l neemt de kans op hersenletsel door glucosetekort sterk toe, zeker als ze enige uren bestaan. Omdat klinische verschijnselen vaak ontbreken, is bij zieke pasgeborenen frequente glucosecontrole nodig. Bij waarden van 2,7 mmol/l (de 'alarmgrens') moet de kans op spontaan herstel worden afgewogen tegen die op schade bij verdere daling. Als enterale voeding mogelijk is, wordt binnen een uur na de geboorte voeding aangeboden. In de eerste levensdagen kan de voeding niet volledig in de koolhydraatbehoefte voorzien. Gezonde, atermen pasgeborenen kunnen toch in hun behoefte voorzien door het op gang komen van de endogene glucoseproductie en de beschikbaarheid van alternatieve brandstoffen.

Enterale voeding. Bij kinderen met een hoog hypoglykemierisico wordt kort na de geboorte gestart met enterale voeding in een normale concentratie. Het is niet nodig om preventief extra glucose aan te bieden; door regelmatige bepaling van de glucoseconcentratie kan tijdig effectief worden gehandeld. Bij hypoglykemie heeft verhoging van de enterale voeding de voorkeur, in tweede instantie gevolgd door verhoging van de voedingsfrequentie. Als dit niet mogelijk of wenselijk is, kan naast de enterale voeding extra glucose intraveneus worden toegediend. Bij persisterende hypoglykemie of zeer hoge koolhydraatbehoefte waar-

bij verhoging van de enterale voeding onvoldoende effectief is, kan worden overwogen worden om de enterale voeding te verrijken met macronutriënten.

Er is geen reden om moedermelk of flesvoeding in eerste instantie te verdunnen. De toevoeging van water of glucose 5% of 10% heeft als nadeel dat minder andere voedingsstoffen worden toegediend, terwijl het effect op de koolhydraatconcentratie minimaal of zelfs negatief is. Bovendien leidt voedingsverdunding tot tragere maaglediging.

Het effect van de toediening van extra koolhydraten is tot nu toe onvoldoende onderzocht. Nadeel is dat de osmolaliteit van de voeding toeneemt, wat de maaglediging vertraagt en de tolerantie mogelijk doet afnemen. Bovendien is de kans op reactieve hypoglykemie toegenomen. Vrije vetzuren spelen een belangrijke rol in de glucosehomeostase; ze stimuleren de gluconeogenese en verminderen de glucoseopname. De intragastrische toediening van een vetoplossing lijkt glucoseconcentratie en glucoseproductie te doen toenemen.

De vuistregels voor het welslagen van de borstvoeding van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) gelden ook voor pasgeborenen met een verhoogd hypoglykemierisico, in het bijzonder dat moeders binnen een uur na de geboorte van hun kind worden geholpen met borstvoeding geven en dat borstvoeding op verzoek wordt nagestreefd.

Parenterale glucosetoediening. Ook bij premature en zieke pasgeborenen wordt zo snel mogelijk gestart met enterale voeding, die wordt uitgebreid zodra dat mogelijk is, maar bij hen is daarnaast intraveneuze glucosetoevoer nodig. Op de eerste levensdag geeft men zo veel glucose als nodig is om grotendeels in de behoefte te voorzien: bij prematuren 8 à 10 g/kg per dag (5,5-7 mg/kg.min), bij atermen pasgeborenen 6 g/kg per dag (4 mg/kg.min). In de praktijk bepaalt de toegestane hoeveelheid vocht vaak de toevoer van glucose. Door de glucosebehoefte te berekenen kan men dan voorkomen dat te veel of te weinig glucose wordt toegediend. Vanwege de beperkte oxidatiecapaciteit wordt als maximale glucose-inname 12 mg/kg.min aangehouden. Alleen pasgeborenen met hyperinsulinisme hebben vaak (veel) meer glucose nodig.

Bij hypoglykemie wordt de intraveneuze glucose-inname verhoogd met stappen van 1,5 tot 3 g/kg per dag (1-2 mg/kg.min). Is de glucoseconcentratie onder 1 mmol/l, dan wordt direct 0,25 g/kg (2,5 ml/kg glucose 10%) toegediend en aansluitend de continue intraveneuze glucose-inname verhoogd. Zo voorkomt men reactieve hypoglykemie. Bij continue intraveneuze glucosetoevoer streeft men naar plasmaglucoseconcentraties tussen 3 en 8 mmol/l.

Hyperglykemie

Hyperglykemie ontstaat als het glucoseaanbod de verwerkingscapaciteit overstijgt. Te hoge glucoseconcentraties worden veel gezien bij pasgeborenen met een zeer laag geboortegewicht (bij een gewicht van minder dan 1000 g 60 à 80%; tussen 100 en 1500 g 29 à 86%) en een zwangerschapsduur van minder dan 27 weken. Verder is het risico verhoogd bij ernstig zieke pasgeborenen met infectie, RDS, hersenbloeding of pijn door operatieve ingrepen, iatrogeen bij hoge koolhydraatname en als bijwerking van inotrope medicatie en corticosteroiden. Neonatale diabetes mellitus is zeldzaam (1 op 500.000 pasgeborenen). Hyperglykemie treedt vooral op in de eerste week, met een piek op dag 2 en 3, en wordt veroorzaakt door verminderde perifere insulinegevoeligheid of verminderde insulinesecretie. Als gevolg hiervan wordt de endogene glucoseproductie onvoldoende onderdrukt en daalt het insulinegedieerde glucosetransport, mogelijk nog gecompliceerd door te sterke contra-regulatie van het glucosemetabolisme met stimulatie van gluconeogenese en glycogenolyse. Doorgaans zijn deze problemen passagère en is de glucoseregulatie na 3 tot 4 dagen adequaat.

Er is geen algemeen geaccepteerde glucoseconcentratie waarboven men van hyperglykemie spreekt; als regel wordt 8 mmol/l aangehouden. Hyperglykemie veroorzaakt stijging van de plasmaosmolaliteit en osmotische diurese en speelt mogelijk een rol bij het ontstaan van hersenbloedingen, verhoogde doorgankelijkheid van de bloed-hersenbarrière (mogelijk van belang bij hyperbilirubinemie) en coma. De hoogte van de nierdrempel voor

glucose varieert bij pasgeborenen sterk, maar concentraties boven 8 mmol/l gaan vrijwel altijd gepaard met glucosurie. Het glucoseverlies met de urine is meestal gering, maar het kan leiden tot forse elektrolytverliezen en dehydratie.

Insulinetherapie. Neonatale hyperglykemie is geassocieerd met verhoging van morbiditeit en mortaliteit. Het is nog onduidelijk of behandeling ervan de prognose verbetert; goed opgezette studies ontbreken. Insulinetoediening ter preventie van hyperglykemie lijkt de kans op hypoglykemie en de mortaliteit te doen toenemen. Omdat insuline zowel de endogene glucoseproductie als de aanmaak van alternatieve brandstoffen onderdrukt, is hypoglykemie door een overmaat insuline mogelijk extra schadelijk. Bij persisterende hyperglykemie is insulinetherapie nodig voor adequate voedselinname ter bevordering van groei en ontwikkeling. Met frequente controles van de glucoseconcentratie en hogere streefwaarden probeert men de glucoseconcentratie binnen veilige grenzen te houden.

Aanbevelingen

Het streven naar normoglykemie vereist frequente glucosecontroles en zorgvuldige bijsturing van de toediening van glucose en insuline. De aanbevelingen voor het glucosebeleid staan samengevat in Tabel 3-2 en Tabel 3-3.

Tabel 3-2. Aanbevelingen bij hypoglykemie

Algemeen

Start bij prematuren met 8-10 g/kg glucose per dag (5,5-7 mg/kg/min)
Start bij atermen pasgeborenen met 6 g/kg glucose per dag (4 mg/kg/min)
De glucoseconcentratie in de infuusvloeistof wordt bepaald door de hoeveelheid vocht
Op geleide van de glucoseconcentratie kan tot 12 mg/kg per dag worden toegediend
Bij veranderingen in het vocht aanbod moet de glucoseconcentratie worden aangepast. Voorkom plotselinge daling van het glucoseaanbod
Controleer bij verhoogd risico het bloedglucose regelmatig
De 'alarmgrens' voor de plasmaglucoconcentratie is 2,7 mmol/l. Bij continue intraveneuze toevoer wordt een concentratie aangehouden tussen 3,0 en 8,0 mmol/l.

Risico van hypoglykemie

Start binnen een uur na de geboorte met voeding in de standaardconcentratie
Verhoog de enterale voeding zo snel mogelijk, geef kunstvoeding extra als er onvoldoende moedermelk beschikbaar is
Geen routinematige toevoeging van extra macronutriënten
Verhoog bij hypoglykemie de hoeveelheid enterale voeding. Is dat onmogelijk, geef dan daarnaast glucose intraveneus

Hypoglykemie

Verhoog de glucosetoevoer met stappen van 1,5-3 g/kg.dag (1-2 mg/kg.min) en met 20% vanaf 15 g/kg.dag (10 mg/kg.min)
Bij hyperinsulinisme is vaak (veel) meer glucose nodig dan 12 g/kg.dag
Bij zeer lage glucoseconcentratie en bij symptomatische hypoglykemie kan ineens 0,25 g/kg worden toegediend. Reactieve hypoglykemie kan worden voorkomen door continue glucosetoediening (minimaal 8 mg/kg.min)
Verhoog eerst de hoeveelheid voeding en niet de voedingsfrequentie. Alleen bij persisterende hypoglykemie kan frequentieverhoging nodig zijn
Vervang subcutaan lopende infusen snel; overweeg zo nodig een centraal veneuze lijn

Tabel 3-2. (vervolg)

Onvoldoende enterale voeding

Dien intraveneus glucose toe naast (minimale) enterale voeding
Verhoog de enterale voeding zo snel mogelijk op geleide van de tolerantie
Geen routinematige toevoeging van extra macronutriënten
Verhoog bij hypoglykemie de hoeveelheid intraveneus glucose

Persisterende hypoglykemie of zeer hoge koolhydraatbehoefte

Corrigeer de hypoglykemie met glucose intraveneus
Zet aanvullende diagnostiek in naar de oorzaak
Continueer de enterale voeding en verhoog deze op geleide van de tolerantie
Overweeg toevoegen van extra koolhydraten of vet aan volledige enterale voeding
Overweeg intraveneuze toediening van vetemulsie

Tabel 3-3. Aanbevelingen bij hyperglykemie

Preventie

Dek de glucosebehoefte met enterale of parenterale toediening van koolhydraten, minimaal 6 mg/kg.min

Behandeling

Verlaag eerst de glucosetoevoer in stappen van 2 mg/kg.min, maar niet onder 6 mg/kg.min
Start bij persisterende glucoseconcentraties boven 10-12 mmol/l eventueel met insuline, afhankelijk van de klinische conditie van het kind
De startdosering van insuline is 0,01 IE/kg.uur, bij extreem hoge glucoseconcentratie 0,025 IE/kg.uur. Pas de dosering aan op geleide van de glucoseconcentratie
Bij extreem laag geboortegewicht maakt de hogere insulineklaring hogere doseringen nodig
Gelijktijdige toediening van (minimale) orale voeding heeft een gunstige invloed op de glucosetolerantie
Let op voldoende inname van aminozuren, vet en andere nutriënten

Tabel 3-3. (vervolg)

Tijdens insulinetherapie

Streef naar een glucoseconcentratie tussen 4 en 8 mmol/l
Houd een minimale glucose-inname aan van 6 mg/kg.min
Streef naar een glucose-inname van 8-10 mg/kg.min, maximaal 12 mg/kg.min
Controleer de glucoseconcentratie aanvankelijk minimaal elk uur, in stabiele fase elke 3-6 uur
Controleer de kaliumconcentratie regelmatig; insuline kan hypokaliëmie veroorzaken

Praktische aspecten

Insuline wordt meestal via een zijinfuus toegediend, toegevoegd aan glucose 5% of 10% of NaCl 0,9%
Insuline mag ook worden toegevoegd aan parenterale voeding
De infuuspomp moet tot continue vloeistofafgifte in staat zijn; wisselingen in de aanvoer geven sterk wisselende glucoseconcentraties
Insuline 'plakt' aan de infuuswand. Bij insulineconcentraties <0,2 IE/ml kan 1% albumine (1 g/100 ml) worden toegevoegd
Bij een lage infuussnelheid wordt weinig extra vocht toegediend, maar is de vloeistofafgifte bij de meeste infuuspompen minder betrouwbaar
Bij een lage loopsnelheid kan het lang duren voordat de insuline effect gaat sorteren, afhankelijk van het vulvolume van de lijn en de loopsnelheden van andere infusen
Sluit het insuline-infuus aan op het laatste kraantje, met een terugslagklep naar de voorliggende kranen

Dosisaanpassingen

Bij een glucoseconcentratie <2,7 mmol/l wordt de insulinetoediening gestaakt, 0,25 g/kg glucose toegediend en de koolhydraatinname verhoogd met 2 mg/kg.min
Bij een glucoseconcentratie tussen 2,7 en 4,0 mmol/l en een koolhydraatinname <10 mg/kg.min wordt de koolhydraatinname in stappen van 2 mg/kg.min verhoogd tot maximaal 12 mg/kg.min
Bij een glucoseconcentratie tussen 2,7 en 4,0 mmol/l en een koolhydraatinname >10 mg/kg.min wordt de insulinetoediening verlaagd in stappen van 0,02 IE/kg.uur
Bij een glucoseconcentratie tussen 4,0 en 8,0 mmol/l en een koolhydraatinname <10 mg/kg.min wordt de koolhydraatinname verhoogd tot 8-10 mg/kg.min

Tabel 3-3. (vervolg)

Dosisaanpassingen (vervolg)

Bij een glucoseconcentratie tussen 4,0 en 8,0 mmol/l en een koolhydraatname >10 mg/kg.min worden koolhydraatname en insulinedosis onveranderd gelaten

Bij een glucoseconcentratie > 8,0 mmol/l wordt de insulinedosering opgehoogd in stappen van 0,01 IE/kg.uur

Als de glucoseconcentratie gedurende 24 uur stabiel is tussen 4,0 en 8,0 mmol/l, kan de insulinedosering worden verminderd met 0,01 IE/kg.uur. De afbouw-snelheid is afhankelijk van insulinedosering en effect op de glucoseconcentratie, in principe elke 12 uur

Controleer de glucoseconcentratie 1 uur na elke wijziging in koolhydraatname of insulinedosering

Controleer de infusen bij onverwachte hypo- of hyperglykemie

Hoofdstuk 4

AMINOZUREN

*R.H.T. van Beek , R.M. van Elburg,
R.M.J Moonen en J.B. van Goudoever*

Inleiding

Voor de eiwitproductie van het lichaam is de toediening van essentiële en niet-essentiële aminozuren noodzakelijk. Essentiële aminozuren zijn aminozuren die niet door het lichaam zelf kunnen worden gemaakt. Zonder aanbod van essentiële aminozuren kan dus ook geen groei plaatsvinden. Van de 20 aminozuren zijn er 9 essentieel voor volwassenen (isoleucine, leucine, lysine methionine, fenylalanine, threonine, tryptofaan, valine en histidine), maar door de onrijpheid van verschillende enzymsystemen kunnen premature pasgeborenen nog eens 4 aminozuren niet voldoende aanmaken om in de behoeften te voorzien, te weten arginine, glycine, proline en tyrosine. Dit worden wel de semi-essentiële aminozuren genoemd. Cysteïne hoort niet meer in dat rijtje: zelfs extreem prematuur geboren kinderen blijken zonder exogeen cysteïne stabiele cysteïnespiegels te houden, wat impliceert dat zij zelf cysteïne uit methionine kunnen maken.

Aminozuren worden in een continu proces gesynthetiseerd en afgebroken ten behoeve van eiwitsynthese en gluconeogenese. Deze eiwitombouw verloopt bij premature pasgeborenen, net als bij de foetus, sneller dan bij atermee pasgeborenen en veel sneller dan bij volwassenen. Er is een omgekeerde relatie tussen de postconceptionele leeftijd en de snelheid van eiwitombouw. Het is dan ook onfysiologisch om bij prematuren na de geboorte de aanvoer van aminozuren te onderbreken.

Eiwitbehoefte

Een groot deel van de vrijkomende aminozuren wordt opnieuw gebruikt voor de eiwitsynthese. Een niet onaanzienlijk deel van de aminozuren gaat echter door uitscheiding via de nieren verloren. Dit verlies bedraagt bij atermen pasgeborenen ongeveer 0,6 g/kg per dag. De renale uitscheiding is groter naarmate het kind onrijper is. De compensatie van dit verlies bepaalt de minimale toevoer nodig om katabolisme te voorkomen. Voor groei moet de eiwitsynthese de eiwitafbraak overtreffen, zodat daarvoor een hogere eiwitinname nodig is. Voor premature pasgeborenen wordt de groei in utero bij gelijke postconceptionele leeftijd als uitgangspunt genomen, voor atermen pasgeborenen de groei van gezonde borstgevoede zuigelingen. Het is niet zeker of zieke pasgeborenen een hogere eiwitbehoefte hebben.

Eiwitsynthese kost veel energie. De synthese van 1 g eiwit kost netto 2 kcal. Dat betekent dat er pas stikstofretentie optreedt als naast eiwit ook niestikstofenergie wordt opgenomen in de vorm van vet en koolhydraten. Voor de optimale verwerking van een bepaalde hoeveelheid aminozuren moet minimaal de dubbele hoeveelheid niet-stikstofcalorieën worden aangeboden. Uit onderzoek met stabiele isotopen is echter gebleken dat al bij een energie-inname van 30 kcal/kg per dag de balans tussen eiwitopbouw en eiwitafbraak vanaf de eerste levensdag positief kan worden wanneer vanaf het begin aminozuren worden toegediend. Op grond van wat thans bekend is over eiwitopbouw en eiwitafbraak bij atermen pasgeborenen, blijkt dat effectieve groei mogelijk is bij een eiwitinname van 2,5 g/kg per dag. Bij premature pasgeborenen is de eiwitbehoefte per dag 3 à 3,5 g/kg en bij zeer sterk premature pasgeborenen 3,5 tot 4 g/kg. Door bij prematuren binnen twee uur na de geboorte te starten met aminozuurtoediening met een snelheid van 2,4 g/kg per dag in plaats van gedurende 2 dagen alleen glucose te geven, wordt de albuminesynthese bevorderd en worden hogere albuminespiegels bereikt.

Parenterale voeding. TPV kon in het verleden bij premature pasgeborenen tot metabole overbelasting leiden door de combinatie van niet-uitgebalanceerde samenstelling van de aminozuuroplossing en onrijpheid van de enzymsystemen in lever, dwarsgestreept spierweefsel en nieren. Door verbeterde samenstelling leidt de toediening van aminozuren op de eerste levensdag niet meer tot complicaties als uremie en verhoogde plasma-aminozuurspiegels. Daarom bevat de TPV tegenwoordig direct na de geboorte niet alleen glucose, maar ook aminozuren. Bij ernstige ziekte, zoals na ernstige asfyxie en bij oligurie of anurie, moet gekozen worden tussen het risico van toegenomen katabolisme en dat van toxische aminozuurspiegels; onder die omstandigheden kunnen hyperaminoacide-

mie, hyperammoniëmie, metabole acidose en uremie optreden. Men geeft echter altijd (behalve bij specifieke enzymdeficiënties) tenminste 1 g aminozyren per kg per dag om eiwitafbraak in het lichaam te voorkomen.

Samenstelling

Aanvankelijk bestond de eiwitfractie van TPV uit eiwithydrolysaten van albumine of fibrine. Dit kon leiden tot huidreacties en koorts, maar ook tot osmotische diurese door de excretie van niet-buikbare peptiden in de urine. Tegenwoordig gebruikt men uitsluitend kristallijne aminozyrmengsels. Naast de totale hoeveelheid aminozyren is ook de samenstelling van het aminozyrmengsel van belang; naarmate TPV langer wordt gegeven, wordt de samenstelling steeds belangrijker. Bij pasgeborenen moet 40 tot 50% van het aminozyrmengsel bestaan uit essentiële aminozyren, overeenkomend met de verhouding tussen essentiële en niet-essentiële aminozyren in moedermelkeiwit en kippeneiwit. Over de relatieve aminozyrconcentraties die moeten worden gegeven, bestaat in de literatuur helaas geen consensus: sommigen gaan uit van de concentraties in moedermelk of in navelvenebloed, anderen nemen het arterioveneuze verschil tussen navelvenebloed en navelarteriebloed tot uitgangspunt.

In elk geval is duidelijk dat voor premature pasgeborenen niet 9, maar 13 aminozyren essentieel zijn. De voor de productie van alanine, histidine, tyrosine en glycine, de 'semi-essentiële' aminozyren, benodigde enzymsystemen kunnen bij hen nog niet voldoen aan de behoeften. Dit geldt ook voor taurine, waarvan bij prematuren verhoogde behoefte blijkt te bestaan, zodat toevoeging ervan aan het aminozyrmengsel van belang is.

Aanbevelingen

Aterme pasgeborenen krijgen in de TPV aminozyren toegediend in een dosering van 2,5 g/kg per dag, extreem premature pasgeborenen maximaal 4 g/kg per dag. Men geeft vanaf de eerste levensdag 2,5 g/kg, opklimmend tot 3,5 g/kg per dag. De aminozyroplossing wordt continu toegediend en moet worden gecombineerd met een voldoende hoog glucoseaanbod. Dit betekent in de praktijk dat wordt gekozen voor een hogere totale vochtinname (80-100 mg/kg per dag) of voor toediening van een meer geconcentreerde glucoseoplossing via een centrale lijn.

Bij uitbreiding van de orale voeding kan de parenterale aminozyrtoediening evenredig worden verminderd, zodat aterme pasgeborenen per dag niet

meer dan 2,5 g/kg en premature pasgeborenen niet meer dan 3,5 g/kg aan eiwit ontvangen. Tijdens de TPV zijn goede klinische observatie en goede biochemische controle nodig (zie Hoofdstuk 12).

Hoofdstuk 5

VETTEN

*V. Christmann, H.N. Lafeber en
J.B. van Goudoever*

Inleiding

Voor de vetfractie in TPV wordt gebruik gemaakt van vetemulsies. Vetten vormen een belangrijke energiebron met een laag volume en lage osmolaliteit. Bovendien leveren de vetemulsies essentiële vetzuren. Vetemulsies geven bij gelijkblijvend energieaanbod een lagere CO₂-productie dan koolhydraten en het gebruik ervan heeft bovendien een gunstig effect op de stikstofbalans. De beschikbare vetemulsies bevatten meervoudig onverzadigde langeketenvetzuren (*long-chain polyunsaturated fatty acids*; LC-PUFA), die verschillende functies hebben. Ze spelen een rol bij de ontwikkeling van het centrale zenuwstelsel, zijn betrokken bij structuur en functie van celmembranen en receptoren en beïnvloeden de genexpressie, ontstekingsreacties en de immuunstatus. De vetemulsies kunnen verder naast langeketentriglyceriden (LCT) ook middellangeketentriglyceriden (MCT) bevatten.

Vetten voor parenterale toediening

Langeketenvetzuren. De drie belangrijkste (onverzadigde) vetzuren in LCT zijn oliezuur (C18:1 n-9), linolzuur (LA; C18:2 n-6) en alfa-linoleenzuur (ALA; C18:3 n-3). Omdat het lichaam de enzymen mist om dubbele bindingen in te bouwen in de posities n-3 (vroeger ω -3 genoemd) en n-6 (ω -6), worden LA en ALA beschouwd als essentiële vetzuren. Bij pasgeborenen kan onderbreking van de toevoer van deze vetzuren binnen enkele dagen tot deficiëntie leiden. LA en ALA worden in het lichaam door desaturasen en elongasen in enkele stappen verder verlengd en verder gedesatureerd. Hierbij ontstaan onder andere de LC-PUFA arachidonzuur (AA; C20:4 n-6) en docosahexaeenzuur (DHA; C22:6 n-3).

Bij premature pasgeborenen is de enzymatische capaciteit voor de vorming van deze vetzuren mogelijk beperkt, zodat voor hen AA en DHA eveneens essentieel zijn.

De oxidatie van langeketenvetzuren vindt plaats in de mitochondria. Voor het transport over de mitochondriale membraan is het enzym palmytoyltransferase nodig, met carnitine als cofactor. Zo worden langeketenvetzuren in de mitochondria opgenomen en korteketenvetzuren eruit verwijderd. Carnitine wordt de novo in de lever gesynthetiseerd of uit de voeding opgenomen. Bij carnitine-vrije voeding ontstaan bij premature pasgeborenen snel lage plasma- en weefselconcentraties. Omdat voor hen vet een belangrijke energiebron

is, lijkt toevoeging van carnitine aan TPV met name zinvol als deze langer dan bijvoorbeeld één maand wordt toegediend.

Middellangeketenvetzuren. MCT bestaan uit vetzuren met een skelet van 8 tot 12 koolstofatomen. MCT hebben in TPV theoretisch voordelen boven LCT. Ze worden uitsluitend gebruikt als energiebron en worden sneller gehydrolyseerd door een grotere beschikbaarheid van lipolytische enzymen. MCT hebben minder affiniteit met albumine en voor de passage door de mitochondriale membraan is carnitine niet nodig. Als MCT tegelijk worden toegediend met LCT, wordt de LCT-oxidatie geremd. Anderzijds leiden hoge doses MCT tot hogere plasmaconcentraties van ketonen, met als gevolg metabole acidose en verhoogde concentraties van (neurotoxische) dicarbonsuren. MCT-preparaten bevatten geen essentiële vetzuren.

Fosfolipiden. Fosfolipiden worden als emulgator gebruikt in alle vetemulsies. Hoge plasmaconcentraties van fosfolipiden gaan gepaard met hoge plasmaconcentraties van triglyceriden en cholesterol. De optimale fosfolipide-triglyceride-ratio ligt net als bij chylomicronen tussen 0,03 en 0,08. Bij Intralipid® 20% is de ratio 0,06. Hoger geconcentreerde vetemulsies hebben de voorkeur, omdat daarmee betere klaring wordt bereikt.

Vetemulsies

De vetemulsies in TPV zijn samengesteld uit triacylglycerolen en fosfolipiden. De meest gebruikte typen zijn gebaseerd op sojaolie, olijfolie en visolie. Bij kinderen is de grootste ervaring opgebouwd met emulsies op basis van sojaolie. Een probleem van sojaolie-emulsie is dat die fytoosterolen bevat, die hepatotoxisch kunnen zijn. Daarom zijn in de laatste jaren andere vetemulsies ontwikkeld, onder andere met combinaties van MCT, LCT, olijfolie en visolie. Vetemul-

sies waarin MCT en LCT zijn gecombineerd, geven weinig verschuiving van het vetzuurpatroon in het bloed en hebben als voordelen snellere plasmaklaring en minder effect op de afweerfuncties. Anderzijds stimuleren ze de eiwitopbouw mogelijk minder effectief.

Sojaolie-emulsie. Sojaolie-emulsie bestaat uit LCT: 60% essentiële vetzuren (52% LA en 8% ALA), 13% palmitinezuur, 4% stearinezuur, 22% oliezuur en 1% andere vetzuren. Daarnaast bevatten ze het fosfolipide lecithine. De vetpartikels zijn wat betreft grootte en klaring uit de circulatie vergelijkbaar met chylomicronen. De triglyceriden worden door lipoproteïnelypase gehydrolyseerd tot vrije vetzuren, monoglyceriden en glycerol. De lokalisatie van lipoproteïnelypase in de capillairen bevordert de snelle opname van de hydrolyseproducten in de weefsels. De niet in de weefsels opgenomen vrije vetzuren blijven gebonden aan albumine. Concurrentie met bilirubine om de bindingsplaatsen op albumine zou het risico op kernicterus kunnen vergroten. Dit risico is te verwaarlozen bij een vetzuur-albumineratio van minder dan 4:1 en een dagelijkse vettoevoer van minder dan 3g/kg. Het lecithine in de vetpartikels wordt in de circulatie door uit de lever afkomstig lecithine-cholesterolacyltransferase omgezet tot lysolecithine, dat verder kan worden gemetaboliseerd. Bij deze omzetting worden cholesterolesters gevormd, die verder in *high density lipoprotein* (HDL)-partikels worden getransporteerd. De LCT worden opgenomen in de mitochondria.

De grote hoeveelheid essentiële vetzuren in sojaolie-emulsie zou ook nadelige gevolgen kunnen hebben. Door een disbalans in de synthese van LC-PUFA kunnen bijvoorbeeld meer pro-inflammatoire eicosanoiden ontstaan. Verder bestaat het risico van vetzuurperoxidatie met toename van de oxidatieve stress bij prematuren.

Olijfolie-emulsie. Olijfolie is rijk aan het mono-onverzadigde oliezuur en bevat grote hoeveelheden vitamine E, dat bescherming zou kunnen bieden tegen oxidatieve stress. Vergeleken met sojaolie-emulsie bleek de combinatie olijfolie-sojaolie-emulsie veilig te zijn en goed te worden verdragen, terwijl de concentraties van LC-PUFA-metabolieten niet toenamen. De endogene conversie van ALA werd verhoogd, maar er werd geen effect gezien op de peroxidatie.

Visolie-emulsie. Visolie (Omegaven[®]) is rijk aan ALA-derivaten, vooral DHA en EPA. De toediening van visolie moet de ratio tussen n-6 en n-3 optimaliseren, met een gunstig effect op de membraanfosfolipidenbalans en verminderde stimulering van ontstekingsmediatoren. Visolie heeft mogelijk een gunstig effect op met TPV geassocieerde cholestase (zie Hoofdstuk 11). Een nieuwe stap is de ontwikkeling van een vetemulsie met LCT uit sojaolie, MCT uit kokosolie,

olijfolie en visolie (SMOF[®]). Men hoopt hiermee te profiteren van de voordelen van alle individuele vetzuurfracties. Deze vetemulsie lijkt veilig voor prematuren en heeft mogelijk een rol bij preventie en behandeling van TPV-cholestase, maar er is nog geen zicht op de langetermijneffecten.

Aanbevelingen

In de TPV van prematuren zijn vetemulsies nodig om essentiëlevetzuurdeficiëntie te voorkomen. Van vroege parenterale toediening van vet zijn geen nadelige gevolgen aangetoond. Over de snelheid waarmee de suppletie kan worden opgevoerd, bestaat nog geen consensus. Volgens de aanbevelingen moet 25 à 40% van de niet van eiwit afkomstige energie worden geleverd door vetzuren. Van de totale energie moet minimaal 4,5% (0,5 g/100 kcal) worden geleverd door LA en 0,5% (55 mg/100 kcal) door ALA. De maximale dagdosis van parenteraal vet ligt tussen 3 en 4 g/kg. Deze dosering kan binnen 3 dagen na starten van de vettoediening worden bereikt.

De tolerantie voor vet wordt vastgesteld door regelmatige bepaling van de plasmaconcentraties van triglyceriden. Daarbij moet men er rekening mee houden dat bij directe hyperbilirubinemie de serumtriglyceridebepaling een te hoge uitslag geeft. Als bovengrens voor de triglycerideconcentratie wordt 2,0 tot 3,0 mmol/l aangehouden. Wordt deze waarde overschreden, dan wordt de vettoevoer verminderd. Hydrolyse en klaring van vet kunnen gestoord zijn bij infecties, hemodynamische instabiliteit en ernstige ademhalingsproblemen. De vettoevoer kan dan gedurende enkele dagen worden beperkt tot de startdosering van 0,5 à 1,0 g/kg per dag, gevolgd door ophoging op geleide van de triglycerideconcentratie. Hyperbilirubinemie vormt normaliter geen indicatie voor beperking van de vettoediening.

Hoofdstuk 6

CALCIUM, FOSFAAT EN VITAMINE D

*V. Christmann, H.N. Lafeber, F. Brus,
R.A. van Lingen en P.L.J. Degraeuwe*

Inleiding

Calcium en fosfaat zijn essentiële elementen van het botweefsel. Voor een goede botstructuur moeten deze mineralen voldoende beschikbaar zijn in de juiste verhouding. De concentraties van serumcalcium en serumfosfaat worden binnen nauwe grenzen gereguleerd door veranderingen in darmabsorptie, botresorptie en nierexcretie. Bij onvoldoende aanbod worden de serumconcentraties van calcium en fosfaat op peil gehouden ten koste van de botmineralisatie. Hierdoor kan osteopenie of rachitis ontstaan. Bij prematuren kent men de *osteopenia of the premature*, vooral veroorzaakt door te lage inname van calcium en fosfaat en niet door verminderde absorptie of verhoogde excretie.

In 2009 zijn de aanbevelingen voor de dagelijkse inname van calcium, fosfaat en vitamine D aangepast. Aanbod en absorptie lopen niet altijd parallel: de absorptie wordt beïnvloed door de samenstelling van de voeding. Een overschot aan calcium kan met voedingsvetten reageren, wat verhoging van de fecesconsistentie vertraging en verlenging van de colonpassagetijd tot gevolg heeft. Dit is een potentiële risicofactor voor NEC.

Fysiologie

Parathormoon. Parathyroïdaal hormoon (PTH) wordt in de bijnier geproduceerd en reguleert de extracellulaire concentratie van geïoniseerd calcium (Ca^{2+}). De doelorganen zijn skelet en nieren. PTH bevordert de calciumabsorptie uit bot, terwijl het in de nieren de tubulaire reabsorptie van calcium verhoogt, de fosfaatexcretie bevordert en de activering van vitamine D stimuleert. Over het algemeen werkt de regulatie van calcium, PTH en vitamine D bij atherme en

premature pasgeborenen overeenkomstig die bij volwassenen, al kunnen prematuren in de eerste levensdagen minder goed overweg met hypocalciëmie. Dit laatste komt mogelijk door ongevoeligheid van de nieren voor PTH; de gevoeligheid van de nieren voor PTH neemt toe met postnatale leeftijd en zwangerschapsduur.

Vitamine D. Vitamine D (calciferol) wordt deels aangevoerd met het voedsel, deels gesynthetiseerd in de huid na blootstelling aan ultraviolet licht (UV-B, tussen 290 en 315 nm). De activering gebeurt in twee stappen. In de lever wordt calciferol gehydroxyleerd tot 25-hydroxyvitamine D (calcidiol). De serumconcentratie van calcidiol is een indicator van de vitamine D-status. In de proximale niertubuli vindt verdere hydroxylering plaats tot de actieve vorm 1,25-dihydroxyvitamine D (calcitriol). Dit is de snelheidsbeperkende stap. De calcitriolsynthese wordt bevorderd door activering van 25-hydroxyvitamine D-1-alfahydroxylase door PTH, door lage serumconcentraties van calcium en fosfaat en door insulineachtige groeifactor 1 (IGF-1), oestrogenen, prolactine en groeihormoon, terwijl de synthese wordt geremd door hoge serumconcentraties van calcium en fosfaat. Calcitriol stimuleert de absorptie van calcium en fosfaat uit de dunne darm, de reabsorptie van fosfaat in de nieren en de mobilisering van calcium en fosfaat uit het botweefsel. Ook zeer premature pasgeborenen kunnen vitamine D al absorberen en metaboliseren.

Metabolisme

Prenataal. De foetus heeft veel calcium en fosfaat nodig voor de groei. Hierin wordt intra-uterien voorzien door actief transport van calcium en fosfaat over de placenta en hoge foetale serumconcentraties van calcium en fosfaat. De relatieve hypercalciëmie verklaart waarschijnlijk de lage foetale serumconcentraties van PTH en calcitriol. Vermoedelijk staat het vitamine D-metabolisme van de foetus onder invloed van de vitamine D-status van de moeder.

Postnataal. Na de geboorte zijn moedermelk en kunstvoeding de voornaamste bronnen van calcium en fosfaat. Het aanbod is aanvankelijk laag, waardoor de serumcalciumconcentratie daalt. Daardoor wordt de secretie van PTH gestimuleerd. Moedermelk bevat weinig vitamine D en de vitamine D-synthese in de huid is door de geringe expositie aan zonlicht nog verwaarloosbaar. Placenta-insufficiëntie en pre-eclampsie vergroten het risico van vitamine D-deficiëntie bij prematuren. Ook vitamine D-deficiëntie bij gesluisde vrouwen en vrouwen

met donkere huidskleur die geen suppletie hebben gebruikt, leidt vaker tot vitamine D-deficiëntie bij hun kinderen.

Calcium. Omdat de actieve absorptie van calcium in het duodenum wordt gereguleerd door vitamine D, heeft de vitamine D-status van de moeder directe invloed op de calciumopname in de neonatale periode. Ruim de helft van het calcium uit de voeding wordt echter passief geabsorbeerd, zodat de botmineralisatie ook bij prematuren adequaat kan verlopen. Ook andere factoren zijn van invloed: galzuren en lactose bevorderen de actieve absorptie van calcium; xanthinederivaten remmen deze juist.

Fosfaat. Fosfaat wordt voornamelijk passief geabsorbeerd in de proximale dunne darm. Alleen bij lage serumconcentraties van fosfaat stimuleert vitamine D de fosfaatabsorptie. Ongeveer 80 à 90% van het aangeboden fosfaat wordt geabsorbeerd. De mate van absorptie is echter niet alleen afhankelijk van het fosfaataanbod, maar ook van de calcium-fosfaatratio in de voeding. Bij overmatige toediening van calcium daalt de absorptie van fosfaat, en omgekeerd.

Excretie en reabsorptie. De nieren spelen een belangrijke rol bij de calcium- en fosfaathomeostase. Normaliter wordt 98% van het uitgescheiden calcium in de tubuli gereabsorbeerd. Bij te hoge calciumopname neemt de calciumexcretie toe. Metabole acidose bevordert calciurie, metabole alkalose bevordert calciumreabsorptie. Ook medicatie speelt een rol: furosemide en coffeïne verhogen de excretie, thiazidediuretica bevorderen de reabsorptie. De excretie van fosfaat wordt in de eerste plaats gestuurd door het aanbod in de voeding. Bij fosfaattekort neemt de calciumuitscheiding in de nier toe ten gunste van de reabsorptie van fosfaat (die kan oplopen tot meer dan 90%), bij fosfaatoverschot gebeurt het omgekeerde. Ook vitamine D en PTH beïnvloeden de fosfaatexcretie. Vitamine D verhoogt de fosfaatreabsorptie, PTH verlaagt deze ten gunste van de calciumreabsorptie. Het effect van PTH is bij pasgeborenen nog beperkt.

Aanbevelingen

Enterale voeding. De botmineralisatie verloopt optimaal als dagelijks 1,5 tot 2,25 mmol/kg calcium uit de darm wordt opgenomen. Omdat slechts 50 à 65% van het calcium in de voeding wordt geabsorbeerd, moet het aanbod 3 à 3,5 mmol/kg per dag bedragen. Omdat voor adequate retentie van de mineralen de calcium-fosfaatratio ongeveer 1,5 à 2 moet zijn, wordt een dagelijkse fosfaat-inname van 2,1 tot 3 mmol/kg geadviseerd (Tabel 6-1).

Vanwege de hoge prevalentie van vitamine D-tekort bij zwangere vrouwen is het advies dat prematuren gedurende de eerste levensmaanden per dag 800 tot 1000 IE (20 tot 25 µg) vitamine D krijgen, ongeacht het type voeding

Tabel 6-1. Richtlijn voor de dagelijkse inname van calcium, fosfaat en vitamine D tot aan de atermee leeftijd

NUTRIËNT	EENHEID	ENTERAAL	PARENTERAAL
Calcium	mmol/kg	3-3,5	1,3-3
Fosfaat	mmol/kg	2,1-3	1-2,3
Vitamine D	IE (µg)	800-1000 (20-25)	-
	IE/kg	-	30-160 (maximaal 400)

Tabel 6-2. Advies vitamine D-suppletie

GROEP	BEHOEFTE	SUPPLETIE NAAST (ENTERALE) VOEDING
Prematuren <1250 g	1000 IE/dag	600 IE (15 µg)/dag
Prematuren >1250 g	800 IE/dag	400 IE (10 µg)/dag
Gezonde zuigelingen, zuigelingen vanaf 3000 g	400 IE/dag	400 IE (10 µg)/dag

(Tabel 7-1). Dat betekent dat altijd suppletie nodig is; bij een gewicht van minder dan 1250 g wordt 600 IE gegeven, daarboven 400 IE. Alle atermee zuigelingen krijgen ongeacht het type voeding 400 IE vitamine D per dag gesuppleerd (Tabel 6-2). Deze suppletie wordt voortgezet tot de leeftijd van 4 jaar.

Parenterale voeding. Als calcium en fosfaat in te hoge concentraties aan TPV worden toegevoegd, kunnen neerslagen ontstaan. Dat gebeurt minder snel bij fosfaat uit organische fosfaatbronnen, zodat dat in hogere concentraties kan worden toegediend. Bij parenterale toediening is minder suppletie nodig. De dagelijkse behoefte wordt bepaald door de snelheid van gewichtstoename. Wat betreft parenteraal toegediend vitamine D, is de aanbeveling 30 tot 160 IE/kg per dag voor prematuren en 400 IE per dag voor atermee pasgeborenen (Tabel 6-1).

Monitoring

Ter voorkoming van onder- en overdosering worden regelmatig serumconcentraties van calcium en fosfaat bepaald, zo nodig die van geïoniseerd calcium (Ca^{2+}), wat in functioneel opzicht de belangrijkste waarde is. De calciumconcentratie wordt beïnvloed door de samenstelling van de extracellulaire vloeistof. Bij alkalose neemt de affiniteit van albumine voor calcium toe en daalt de

Tabel 6-3. Referentiewaarden serumconcentraties

BEPALING	EENHEID	LEEFTIJD	PREMATUUR	À TERME
Totaal calcium	mmol/l	-	2,00-2,70	-
Vrij calcium	mmol/l	<4 dagen	1,05-1,48	1,13-1,36
		>4 dagen	1,48-1,55	1,36-1,50
Fosfaat	mmol/l	<1 week	1,58-2,85	-
		>1 week	1,48-3,06	-
25-hydroxyvitamine D	nmol/l	-	75	75
PTH	pmol/l	-	-	0,22±0,21
	pg/ml	<1 jaar	-	10-12
Alkalische fosfatase	U/l	-	80-280	80-280

serumconcentratie van Ca^{2+} . De Ca^{2+} -concentratie wordt niet beïnvloed door de albuminespiegel. In situaties waarin de enterale voeding onvoldoende snel kan worden uitgebreid en ook als extra suppletie nodig wordt geacht, worden de serumconcentraties van calcium en fosfaat bij voorkeur wekelijks gecontroleerd. Tabel 6-3 geeft een overzicht van de streefwaarden. Bij sterk premature pasgeborenen houdt men de serumconcentratie van fosfaat boven 2 mmol/l vanwege het risico van verminderde tubulaire fosfaatreabsorptie. De waarde van bepaling van de calcium- en fosfaatconcentraties in urine is controversieel.

Hoofdstuk 7

SPORENELEMENTEN

D. van Zoeren-Grobbe

Inleiding

De sporenelementen ontleen hun naam aan het feit dat ze slechts in geringe hoeveelheden in het lichaam voorkomen. De meeste zijn cofactoren van enzymen; ze spelen een rol in metabole processen en soms ook in de hersenontwikkeling. Als cofactor van antioxidatieve enzymen beschermen ze premature kinderen tegen ziekten waarbij zuurstof toxiciteit een rol speelt, zoals BPD. Ondanks hun belangrijke metabole rol is van veel sporenelementen de juiste dosering bij pasgeborenen niet bekend. Juist bij prematuren is het risico op deficiëntie groot door de geringe voorraad die zij voor de geboorte hebben kunnen opbouwen, de snelle postnatale groei het feit dat ze vaak afhankelijk zijn van TPV. De onrijpheid van lever en darmen vergroot bij hun bovendien het risico van toxiciteit. In Nederland wordt voor de suppletie van sporenelementen bij TPV als regel het preparaat Peditrace[®] gebruikt.

Zink

Zink is als cofactor van meerdere enzymen betrokken bij eiwit-, koolhydraat- en vetmetabolisme en bij de synthese van RNA en DNA. Zink is belangrijk voor normale groei en ontwikkeling. Al vanaf het eerste trimester vindt bij de foetus zinkstapeling plaats in lever en spieren. Na de geboorte wordt zink geabsorbeerd in de darm, waarbij competitie bestaat tussen zink, ijzer en koper. Uitscheiding vindt plaats via de feces en bij parenterale voeding plaats via de nieren en mogelijk de huid.

De symptomen van zinkdeficiëntie zijn dermatitis, groeivertraging, verminderde eiwitsynthese, slechte wondgenezing en verminderde afweer. Subklinische zinkdeficiëntie is moeilijk te diagnosticeren, maar kan wel effect hebben

op de groei. De geringe zinkvoorraden en de snelle groei maken dat vooral bij sterk premature en dysmature kinderen zinkdeficiëntie voorkomt. Hoewel de absorptie van zink uit moedermelk beter is dan die uit kunstvoeding, is de zinktoevoer met de moedermelk voor prematuren marginaal, reden waarom zink is toegevoegd aan moedermelkversterker.

Koper

Koper is een cofactor van enzymen als dopaminebètahydroxylase en steroidhormonen en van de antioxidanten ceruloplasmine en superoxidodismutase. In de tweede helft van het foetale leven wordt koper voornamelijk gestapeld in de lever. Na de geboorte vindt uitscheiding plaats via de gal. Premature pasgeborenen hebben bij de geboorte lagere plasmawaarden van koper en ceruloplasmine; door het geven van voeding met voldoende koper normaliseren deze waarden. Onvoldoende koperinname, zoals bij TPV zonder kopersuppletie, leidt echter tot uitputting van de reserves en kan na 3 à 4 maanden leiden tot de klinische verschijnselen van koperdeficiëntie: groeivertraging, osteoporose, anemie en verhoogde gevoeligheid voor infecties. Anderzijds kan verminderde uitscheiding, bijvoorbeeld bij cholestase, kopertoxiciteit veroorzaken, met als gevolg levercirrose. Hierbij moet het koperaanbod dus worden gereduceerd. Koper is in Peditrace® en in kunstvoeding voldoende aanwezig. De koper in moedermelk wordt goed geabsorbeerd, maar omdat de concentratie ervan na de geboorte daalt, kan het aanbod voor prematuren uiteindelijk tekortschieten. Met HMF wordt extra koper toegediend.

Selenium

Als onderdeel van het antioxidatieve enzym glutathionperoxidase heeft selenium een belangrijke rol bij de bescherming tegen oxidatieve stress. Daarnaast is selenium door zijn rol in het schildkliermetabolisme ook belangrijk voor de hersenontwikkeling. Premature pasgeborenen met te lage seleniumpoppletie hebben verlaagde waarden van selenium en glutathionperoxidase in plasma en erythrocyten en lopen groter risico op BPD. Bij een normale seleniumpoppletie biedt seleniumpoppletie in suprafysiologische dosering echter geen bescherming tegen BPD. Seleniumdeficiëntie kan leiden tot cardiomyopathie, schildklierdisfunctie en afweerstoornissen; toxiciteit is bij pasgeborenen niet beschreven. Ter voorkoming van seleniumdeficiëntie worden parenterale voeding en kunstvoeding gesuppleerd met selenium. Als de moeder woont in een gebied

met voldoende selenium in de bodem, bevat moedermelk voldoende selenium. Voor Nederland lijkt dit het geval te zijn, zodat aan BMF geen selenium is toegevoegd.

Mangaan

Mangaan is een cofactor van enkele glucogenese-enzymen en het mitochondriale antioxidatieve enzym superoxidedismutase en is verder betrokken bij de mucopolysaccharidesynthese. Mangaan-deficiëntie is bij mensen niet bekend; bij proefdieren ontstaan collageenschade en glucose-intolerantie. Mangaantoxiciteit is daarentegen wel een probleem: te hoge spiegels veroorzaken zenuw-schade en cholestase. Omdat mangaan ruim beschikbaar is en als contaminant in hoge dosering aanwezig kan zijn in TPV-componenten, wordt aanbevolen om af te zien van mangaansuppletie in TPV. Het onmisbare Peditrace[®] bevat echter nog steeds mangaan.

Het is onduidelijk in hoeverre mangaan uit moedermelk en kunstvoeding wordt geabsorbeerd. Omdat bij prematuren de serumconcentraties van mangaan in de eerste maanden na de geboorte zouden dalen, kan worden aangenomen dat orale voeding niet leidt tot mangaanstapeling.

Jodium

Jodium is een essentieel onderdeel van de schildklierhormonen tri-jodothyronine en thyroxine. Bij jodiumdeficiëntie ontstaan hypothyreoïdie en struma. Jodiumoverdosering remt de schildklierfunctie, met eveneens hypothyreoïdie tot gevolg; hyperthyreoïdie is zeldzaam. Hoewel het jodiumaanbod in de Nederlandse voeding laag is, is de inname voldoende doordat het zout in brood is verrijkt met jodium. Ook moedermelk bevat voldoende jodium; aan kunstvoeding wordt jodium toegevoegd. Bij de samenstelling van TPV is indertijd rekening gehouden met de absorptie van jodium door het gebruik van jodiumhoudende desinfectantia. Nu deze laatste niet meer worden gebruikt, bestaat bij langdurig gebruik van TPV het risico van jodiumdeficiëntie.

Chroom

Driewaardig chroom speelt een rol bij de glucosetolerantie. Zowel bij te lage als te hoge serumconcentraties vermindert de glucosetolerantie; te hoge spiegels

kunnen bovendien nierfunctiestoornissen veroorzaken. Chroom komt alom in de natuur voor, ook in moedermelk, en is vaak als contaminant in kunstvoeding en (in zeer wisselende mate) in de componenten TPV aanwezig. Ook prematuren hebben bij de geboorte voldoende chroom in voorraad; suppletie is waarschijnlijk niet nodig. concentratie in kunstvoeding. Chromosuppletie is dan ook niet nodig; aan Peditrace[®] is chroom niet toegevoegd.

Molybdeen

Over de functie van molybdeen en de behoefte bij pasgeborenen is nog weinig bekend. Molybdeen is een cofactor van xanthineoxidase en sulfietoxidase. Bij volwassenen met molybdeendeficiëntie door langdurige TPV treden neurologische en cardiale symptomen op, maar bij prematuren zijn geen gevolgen beschreven van deficiëntie of overdosering. De aanbevolen hoeveelheid is gebaseerd op volwassenenstudies of op de hoeveelheid in moedermelk. Kunstvoeding bevat vaak meer molybdeen dan moedermelk, maar door betere absorptie uit moedermelk hebben juist borstgevoede kinderen hogere serumconcentraties. zijn de serum spiegels bij hen hoger dan bij kunstvoeding gevoede kinderen. TPV en Peditrace[®] bevatten geen molybdeen.

Aanbevelingen

Tabel 7-1 geeft de aanbevolen en actueel toegediende hoeveelheden sporenelementen voor prematuren, atermen kinderen en prematuren na ontslag uit het ziekenhuis. Als TPV wordt aangevuld met Peditrace[®], is het aanbod aan sporenelementen voldoende, zowel voor prematuren als voor atermen kinderen. De mangaansuppletie is echter hoog en kan onder bepaalde omstandigheden toxisch zijn, terwijl bij cholestase de koperinname te hoog kan zijn. Moedermelk en kunstvoeding bevatten voldoende sporenelementen voor atermen kinderen, maar met moedermelk gevoede prematuren hebben BMF nodig. Als premature zuigelingen het ziekenhuis verlaten, is het aanbod aan sporenelementen in moedermelk ook voor hen voldoende.

Tabel 7-1. Sporenelementen: aanbevolen en toegediende hoeveelheden (g/kg.dag)

	ZINK	KOPER	SELENIUM	MANGAAN	JODIUM	CHROOM	MOLYBDEEN
Parenteraal							
Aanbevolen	150-400	20	1,5-4,5	0	1-3	0,05-0,20	0,25
Peditrace® (1 ml/kg)	250	20	2	1	1	-	-
Oraal en enteraal (prematuren)							
Aanbevolen	500-2000	108-120	1,3-4,5	0,75-7,5 ¹	30	0,05-0,50	0,30
Moedermelk	110-540	50-90	1,3-3,1	1,1	10-27	0,05-0,075	0,3
Moedermelk + BMF	710-1300	95-135	1,3-3,1	7,1-9,1	27-46	0,05-0,50	0,3
Prematuren-kunstvoeding	1170-1350	112-120	2,4-2,9	12-60	38-39	0-3,9	0,3-2,1
Oraal en enteraal (aterme kinderen en ex-prematuren)							
Aanbevolen	300-400	-	1,3-4,5	0,75-7,5	15	0,05-0,20	0,30
Moedermelk	110-540	50-90	1,3-3,1	1,1	10-27	0,05-0,075	0,3
Post-discharge-voeding	960-1350	98-120	2,4-2,6	11-51	26-30	0-2,4	0-1,8
Zuigelingenvoeding	750-900	60-75	2,3-3,8	11-26	15-18	0	0

¹: Bij voorkeur laag gedoseerd.

Hoofdstuk 8

VITAMINEN

D. van Zoeren-Grobbe

Inleiding

Vitaminen, stoffen die niet door het lichaam zelf kunnen worden gesynthetiseerd, hebben een functie als cofactor van vele enzymen en spelen een rol in energie-, eiwit- en DNA-metabolisme. Sommige vitamines, zoals de vitamines B₂, C, A en E en de provitamine bètacaroteen, zijn belangrijke antioxidanten; zij spelen een rol bij de bescherming tegen de vrijeradicalenziekten van prematuren, BPD en prematurenretinopathie (ROP). Men onderscheidt wateroplosbare en vetoplosbare vitamines. Wateroplosbaar zijn vitamine C en de B-vitamines (B₁, B₂, B₆, B₁₂, foliumzuur, biotine, nicotinamide en pantotheenzuur), vetoplosbaar zijn de vitamines A, D, E, en K. Bij wateroplosbare vitamines vindt actief transport plaats over de placenta; de concentratie in navelstrengbloed is hoger dan bij de moeder. De meeste wateroplosbare vitamines worden in de dunne darm geabsorbeerd en uitgescheiden via de urine. Bij de vetoplosbare vitamines zijn de concentraties in navelstrengbloed lager dan bij de moeder; alleen bij vitamine D is er een relatie tussen de concentraties in moederlijk bloed en navelstrengbloed. Voor de opname in de darm zijn zij afhankelijk van de vetabsorptie en dus van de aanwezigheid van galzuren en pancreaslipase. Bij cholestase kan dus deficiëntie ontstaan.

Van veel vitamines is nog weinig bekend over de behoeften bij pasgeborenen; dit geldt nog sterker voor zeer kleine (minder dan 1000 g) prematuren. Het staat dan ook niet vast wat de juiste suppletiehoeveelheden zijn en de aanbevolen doseringen kunnen sterk wisselen. Aangenomen wordt dat het snelle metabolisme en de lage lichaamsreserves van pasgeborenen en vooral premature pasgeborenen leiden tot hogere behoeften dan gelden voor volwassenen. In moedermelk zijn niet alle vitamines in voldoende mate aanwezig; suppletie in BMF en met aparte supplementen is dan ook nodig. Ook kunstvoeding schiet volgens de nieuwste inzichten tekort; ook daarbij wordt suppletie aanbevolen.

Voor toevoeging aan TPV bij pasgeborenen zijn in Nederland twee vitaminepreparaten beschikbaar: Soluvit N[®], dat wateroplosbare vitaminen bevat, en Vitintra Infant[®], met vetoplosbare vitaminen (zie Appendix I).

Voor de bespreking van vitamine D wordt verwezen naar Hoofdstuk 6.

Vitamine C

Vitamine C (L-ascorbinezuur) is een reducerende stof die een belangrijke rol speelt bij de collageensynthese, de hydroxylatie van tyrosine, carnitine en dopamine en het tyrosinemetabolisme. Vitamine C is verder een belangrijk antioxidant, betrokken bij de regeneratie van vitamine E en glutathion. In hoge doseringen kan vitamine C juist leiden tot verhoging van de oxidatieve stress doordat het (vrij) driewaardig ijzer omzet in tweewaardig ijzer, met als gevolg de inductie van hydroxylgroepen, zeer agressieve radicalen.

Vitamine C komt voor in alle weefsels, met hoge concentraties in cerebrum en liquor. Bij de geboorte zijn de vitamine-C-concentraties hoog; direct na de geboorte treedt een snelle daling op. Vitamine-C-deficiëntie kan leiden tot scheurbuik en skeletafwijkingen en in minder uitgesproken gevallen tot tyrosinemie. In-vitrostudies suggereren bovendien dat vitamine C-deficiëntie de hersenontwikkeling van pasgeborenen kan belemmeren. Of deficiëntie van vitamine C ook de radicaalvorming versterkt, staat niet vast. Bij prematuren zijn lage vitamine C-spiegels gecorreleerd met vrijeradicalezikten als BPD en ROP. Toediening van vitamine C in hoge doses heeft echter nauwelijks effect op de BPD-incidentie. Hoge vitamine C-concentraties bij de geboorte zouden in de aanwezigheid van vrij ijzer aanleiding kunnen geven tot versterkte vorming van vrije radicalen. Er is weliswaar een correlatie gevonden met hogere mortaliteit, maar dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt door hersenbeschadiging met lekkage en niet door pro-oxidatieve werking van vitamine C.

Vitamine C wordt uitgescheiden in de urine als oxalaat. Hoge doseringen vitamine C kunnen leiden tot nefrocalcinose. Bij toediening van moedermelk, flesvoeding of TPV ontvangen atermen pasgeborenen de aanbevolen hoeveelheid vitamine C. Prematuren hebben echter een hogere vitamine C-behoefte als gevolg van hogere eiwitname. Fotherapie doet de behoefte nog toenemen. Door pasteurisatie van moedermelk en expositie aan licht van enterale en parenterale voedingen kan de vitamine C-concentratie bovendien halveren. Om dat te voorkomen kan moet de voedingen afschermen van licht of de wateroplosbare vitaminen toevoegen aan de vetemulsie.

Vitamine B₁ en B₂

Vitamine B₁ (thiamine) is een cofactor van citroenzuurcyclusenzymen en transketolase en speelt een rol bij de zenuwgeleiding. Vitamine B₂ (riboflavine) is een cofactor van de antioxidatieve enzymen glutathionreductase en xanthineoxidase en van flavoproteïnen (FMN, FAD) en speelt een rol in het metabolisme van glucose, vetzuren en aminozuren. Riboflavine is ook betrokken bij de activering van foliumzuur en vergemakkelijkt de foto-oxidatie van bilirubine.

Thiamine en riboflavine worden actief over de placenta getransporteerd. Na de geboorte neemt moedermelk de aanvoer over; de concentraties van beide vitaminen stijgen gedurende de lactatie. Flesvoeding bevat hoge concentraties van beide vitaminen. Het hoge metabolisme en de snelle groei van prematuren leiden tot hogere behoeften, waaraan alleen kan worden voldaan door kunstvoeding of door de moedermelk te verrijken met BMF. Thiamine wordt afgebroken bij hoge temperatuur. Na pasteurisatie van moedermelk is daarom extra suppletie van thiamine nodig. Thiaminedeficiëntie treedt bij pasgeborenen alleen op als deze ook bij de moeder bestaat. Riboflavine wordt afgebroken door licht en dus ook fotherapie. De afbraak door licht kan worden voorkomen door voedingssondes en infuuslijnen af te schermen en door bij TPV de wateroplosbare vitaminen toe te voegen aan de vetemulsie. Bij premature pasgeborenen die worden gevoed met moedermelk zonder suppleties, kunnen lage plasmawaarden van riboflavine worden gevonden. Anderzijds kan riboflavine bij te hoge suppletie neerslaan in de nieren.

Vitamine B₆

Vitamine B₆ (pyridoxine) kent verschillende vormen; in het bloed overheersen pyridoxol, pyridoxal en pyridoxine. Pyridoxine speelt een belangrijke rol in de hersenen, waar het onder andere betrokken is bij de neurotransmittersynthese, en is een cofactor bij meerdere enzymreacties in eiwitsynthese en koolhydraatmetabolisme, de ontwikkeling van het immuunsysteem en de biosynthese van heem en prostaglandinen. Pyridoxinedeficiëntie veroorzaakt groeivertraging, anemie en convulsies. Bij normale serumspiegels van pyridoxine kunnen convulsies voorkomen als uiting van receptorongevoeligheid; de behandeling bestaat dan uit de toediening van hoge doses pyridoxine.

De concentratie in moedermelk varieert; in premature moedermelk is deze te laag, zodat suppletie nodig is. Flesvoeding en TPV bevatten voldoende pyridoxine. Ook pyridoxine kan door licht worden afgebroken; afscherming is noodzakelijk.

Foliumzuur en vitamine B₁₂

Beide hebben een functie bij de celdeling: vitamine B₁₂ (cyanocobalamine) bij de DNA-synthese, foliumzuur bij de synthese van purinen en pyrimidinen en bij het aminozuurmetabolisme. Deficiëntie veroorzaakt stoornissen in snelgroeiende weefsels; premature pasgeborenen hebben vanwege de snelle groei dan ook een hoge behoefte aan deze vitaminen. Deficiëntie van foliumzuur en cyanocobalamine veroorzaakt bij zuigelingen anemie, groeivertraging, hypotonie en ontwikkelingsachterstand.

Voor de absorptie van vitamine B₁₂ is uit de maag afkomstige *intrinsic factor* nodig. Stapeling vindt plaats in de lever; deficiëntieverschijnselen treden pas op als de (grote) voorraad is verbruikt. De foliumzuur- en vitamine B₁₂-concentraties in moedermelk dalen in de loop van de lactatieperiode; mogelijk is het aanbod te laag voor premature pasgeborenen. Beide vitaminen zijn dan ook toegevoegd aan BMF en prematurenvoeding. De hoeveelheden foliumzuur en vitamine B₁₂ in TPV zijn conform de aanbevelingen.

Biotine, niacine en pantotheenzuur

Biotine is een cofactor bij (de)carboxyleringsreacties en de biosynthese van aminozuren, nicotinamide speelt een rol in het energiemetabolisme als onderdeel van NADH en NADPH en pantotheenzuur is onderdeel van co-enzym A en speelt een rol bij energiemetabolisme en vetzuurverlenging. In de loop van de lactatieperiode stijgt de biotineconcentratie in moedermelk; de concentraties van niacine en pantotheenzuur blijven stabiel. Deficiënties zijn bij pasgeborenen niet beschreven, evenmin als toxische reacties. Bij volwassenen veroorzaakt biotinedeficiëntie dermatitis en algehele zwakte en leidt niacinedeficiëntie tot pellagra.

Vitamine A

Er zijn veel natuurlijke en synthetische retinoïden bekend; retinol, retinaldehyde, retinoïnezuur en retinylesters zijn de biologisch belangrijkste vormen. De activiteit van vitamine A wordt uitgedrukt in retinolequivalenten (RE): 1 RE is gelijk aan 1 µg *all-trans*-retinol. De nutritionele waarde wordt uitgedrukt in IE: 1 IE vitamine A komt overeen met 0,3 RE. Vitamine A (retinol) speelt een belangrijke rol bij celdifferentiatie en celgroei. Vitamine A is van belang voor de ontwikkeling van de visus, longgroei, integriteit van het longepitheel, reproductie

en immuniteit. Als vetoplosbaar vitamine is het voor de absorptie afhankelijk van galzouten en pancreaslipase; het wordt opgeslagen in lever en longweefsel als retinylesters en in het bloed getransporteerd gekoppeld aan retinolbindend eiwit (RBP) en transthyrexine. Retinolspiegels boven 0,70 $\mu\text{mol/l}$ worden als adequaat beschouwd; onder 0,35 $\mu\text{mol/l}$ is sprake van ernstige deficiëntie.

Moedermelk en kunstvoeding bevatten voldoende vitamine A voor atermen zuigelingen. Prematuren kunnen echter gemakkelijk deficiënt worden door geringe voorraden in lever en longen, lagere navelstrengspiegels en lagere RBP-concentraties. Dit kan leiden tot meer longproblemen. Voldoende hoge vitamine A-suppletie (tot 3 maal per week 5000 IE intramusculair) in de eerste levensweken blijkt bij prematuren de ernst van BPD, de prevalentie van ROP en de prevalentie van sepsis in geringe mate te verminderen; het effect is mede afhankelijk van de vitamine A-status. Te hoge suppletie kan echter verhoogde intracranieële druk, huidafwijkingen en bot- en gewrichtspijn veroorzaken.

Bij TPV wordt in de vitamine-A-suppletie voorzien door Vitrintra infant[®]. De vitamine A-concentratie kan afnemen door adherentie aan de katheterwand en door fotodegradatie. Als het preparaat wordt toegediend gemengd met de vetemulsie, is dat risico kleiner.

Vitamine E

Vitamine E (tocopherol) komt voor in 8 verschillende vormen, waarvan alfatocopherol het meest voorkomt en ook de grootste biologische activiteit heeft. Gammatocopherol komt veel voor in parenteraal vet, maar heeft slechts 10 à 30% van de werking van alfatocopherol. Vitamine E is een antioxidans dat de vetzuren beschermt tegen vetzuurperoxidatie. Het is zeer lipofiel en komt dan ook voornamelijk voor in celmembranen. Vitamine E wordt in de darm opgenomen met behulp van galzuren en pancreasenzymen en in chylomicronen getransporteerd naar de lever, waar het wordt gebonden aan *very low density lipoproteine*. Het wordt opgeslagen in lever, vetweefsel en spieren. De activiteit van vitamine E is gerelateerd aan de concentraties van PUFA, vitamine C en ijzer. Geoxideerd vitamine E wordt gereduceerd door vitamine C. IJzer is een pro-oxidant; in theorie zou bij ijzersuppletie meer vitamine E nodig kunnen zijn, maar dat is nooit vastgesteld. Voor bepaling van de vitamine E-status is de vitamine E-concentratie in vetweefsel de gouden standaard; in de praktijk bepaalt men de serumconcentratie van vitamine E, de vitamine E-totaalvetratio of de vitamine E-cholesterolratio of verricht men een hemolysetest.

De benodigde hoeveelheid vitamine E is afhankelijk van de concentratie onverzadigde vetten; meestal wordt aangehouden dat voor goede antioxidati-

tieve bescherming in de voeding per gram linolzuur 1 IE vitamine E aanwezig moet zijn. In theorie biedt vitamine E bescherming tegen BPD. Bij vitamine E-deficiëntie is de frequentie van BPD inderdaad hoger. Bij adequate vitamine E-inname leidt hogere vitamine E-dosering echter niet tot lagere incidentie van BPD; mogelijk daalt de kans op ernstige ROP wel. Hoge doseringen vitamine E kunnen toxisch zijn: te efficiënte verwijdering van vrije radicalen verhindert goede werking van de leukocyten, met verhoogde incidentie van sepsis en NEC als gevolg.

Bij de geboorte zijn de vitamine E-spiegels bij pasgeborenen lager dan die bij de moeder; de waarden stijgen na de geboorte snel. Bij atermen pasgeborenen worden al na één week dezelfde spiegels gevonden als bij volwassenen; bij prematuren geldt dat alleen bij volledige enterale voeding. Omdat bij prematuren de vetreserves laag zijn, bestaat bij hen het risico van vitamine E-deficiëntie en versterkte hemolyse. Dit risico wordt vergroot bij vetmalabsorptie als gevolg van cholestase. Moedermelk bevat kort na de geboorte veel vitamine E, met in de loop van de lactatieperiode afnemende concentraties; bij atermen zuigelingen is suppletie niet nodig. Premature pasgeborenen die moedermelk krijgen, hebben echter extra vitamine E nodig. BMF en flesvoeding voorzien daarin grotendeels; bij een geboortegewicht onder 1000 g kan worden overwogen om extra vitamine E-suppletie te geven met 5 IE/kg per dag. Parenterale vitamine-supplementen bevatten vitamine E, wat niet alleen van belang is voor de vitamine E-suppletie van het kind, maar ook voor bescherming van het vetmengsel tegen vetzuurperoxidatie. Hoeveel daarvoor nodig is, hangt af van het type vet. Vetmengsels die olijfolie en n-3-vetzuren bevatten, zijn minder gevoelig voor vetzuurperoxidatie en kunnen dus met minder vitamine E toe. Vitamine E is verder gevoelig voor foto-oxidatie.

Vitamine K

Vitamine K is nodig voor de activering (posttranslationale carboxylering) van de in de lever geproduceerde stollingsfactoren II (protrombine), VII, IX en X, de anticoagulantia proteïne C, S en Z, osteocalcine en verschillende microsomale enzymen. Er bestaan twee varianten: het door planten geproduceerde vitamine K₁ (fyllochinon of fytomenadion) en vitamine K₂, (menachinon), geproduceerd door darmbacteriën. In tegenstelling tot de *Bacteroides*-bevattende microbiota van zuigelingen die kunstvoeding krijgen, produceert de bifidogene microbiota van met moedermelk gevoede zuigelingen nauwelijks vitamine K. Vitamine K wordt in de darm geabsorbeerd in aanwezigheid van galzuren en pancreaslipase en via de lymfevaten getransporteerd naar de lever, waar opslag plaats-

vindt. Bij vitamine K-tekort blijven de geproduceerde stollingseiwitten inactief; men spreekt van *proteins induced by vitamin K absence* (PIVKA). De PIVKA-concentratie is een goede maat voor vitamine K-deficiëntie.

Bij pasgeborenen is de vitamine K-spiegel laag als gevolg van beperkt placentatransport, kleine levervoorraden en nog onvoldoende actieve microbio-ta. Ook moedermelk bevat nauwelijks vitamine K. Dit kan leiden tot vitamine K-deficiëntie en hemorragische ziekte van de pasgeborene. Deze laatste uit zich in de eerste levensweek door maag-darmbloedingen, navelstomp- en neusbloe-dingen en soms intracranieële bloedingen. Bij volledige borstvoeding bestaat het risico van late hemorragische ziekte, tussen 2 weken en 3 maanden na de ge-boorte, vooral gekenmerkt door ernstige intracerebrale en gastro-intestinale bloedingen. Dat risico neemt nog toe bij cholestase. Daarom krijgen tegenwoor-dig alle pasgeborenen op de eerste levensdag 1 mg vitamine K oraal en wordt aan met moedermelk gevoede zuigelingen vanaf dag 8 tot 12 weken na de ge-boorte dagelijks 150 µg vitamine K toegediend; bij aangetoonde cholestase of exocriene pancreasinsufficiëntie wordt de dosering verhoogd. Bij de voorheen toegepaste suppletiedosis van 25 µg per dag bleek bij cholestatistische zuigelingen die met moedermelk gevoed werden, onvoldoende om ernstige bloedingen te voorkomen. Bij de geboorte kan vitamine K intramusculair worden toegediend als orale dosering niet mogelijk is en wanneer de moeder tijdens de zwanger-schap bepaalde medicamenten heeft gebruikt (fenobarbital, fenytoïne, rifampi-cine, isoniazide, fenylbutazon en vitamine K-antagonisten). Dan volstaat deze eenmalige gift en is verdere suppletie in principe niet nodig.

Voor prematuur geboren kinderen is het risico dat vitamine K-deficiëntie optreedt, vermoedelijk groter. Onrijpheid van de lever kan ertoe leiden dat de bij de vitamine K-recycling betrokken enzymen minder actief zijn. Door het toenemend gebruik van moedermelk is bij hen ook het risico van een lage vitami-ne K-inname groter. Verder zijn de darmen van prematuren nog niet gekoloni-seerd met menachinon producerende bacteriën en krijgen ze vaker antagone-rende medicijnen, zoals cefalosporinen (verminderde menachinon-synthese), anti-epileptica (versterkte fylochinonafbraak). Toch lijken vitamine K-deficiëntiebloedingen bij prematuren weinig voor te komen. In sommige lan-den bestaan specifieke suppletierichtlijnen voor prematuur geboren kinderen. De doseringsadviezen variëren van 5 tot 100 µg/kg per dag. Ook de toediening-wijze varieert: intramusculair, oraal of intraveneus. In Nederland is nu in overleg met de commissie voeding van de NVK voor premature en dysmature kinderen een aangepast beleid ontwikkeld (Tabel 8-1). Bij gebruik van TPV wordt vitami-ne K toegediend met de vetemulsie: 3 gr vet als Intralipid® bevat 10 µg vitamine K. Ook Vitintra Infant® bevat vitamine K: 20 µg/ml.

Tabel 8-1. Vitamine K-suppletie bij enteraal gevoede prematuren

TIJDSTIP	VANAF 35 WEKEN	<35 WEKEN EN >1500 G	<1500 G
Alle zuigelingen			
Vlak na geboorte	1 mg oraal	1 mg i.v. of oraal	0,5 mg i.v.
Zuigelingen gevoed met moedermelk (met of zonder BMF)			
Vanaf dag 8 ¹	150 µg/dag oraal	150 µg/dag oraal	150 µg/dag oraal
Doorgaan tot ²	12 weken	35 + 12 weken	35 + 12 weken

¹: Dosering verhogen bij aangetoonde vetmalabsorptie. Als de vitamine K binnen een uur na toediening wordt uitgespuugd, wordt de gift herhaald.

²: Suppletie kan worden gestaakt zodra minimaal 500 ml kunstvoeding per dag wordt gebruikt.

Parenterale voeding

Aan TPV moeten alle vitaminen worden toegevoegd. De beschikbaarheid van vitaminen kan verminderen door adhesie aan de toedieningsystemen, zoals kan gebeuren bij vitamine A en de carotenoiden en door foto-oxidatie. Voor dat laatste zijn vitamine A, riboflavine, vitamine C en vitamine E gevoelig. Door foto-oxidatie daalt niet alleen de concentratie van de vitaminen, maar ontstaan ook oxidatieproducten die schade kunnen veroorzaken aan vetten, aminozuren en (althans bij proefdieren) zelfs DNA. Bescherming van de spuiten en de toedieningsystemen tegen licht en toevoegen van de vitaminen aan de vetemulsie kunnen oxidatie voorkomen. Ook de samenstelling van de vetemulsie kan invloed hebben op de mate van vetzuurperoxidatie en het vitamine E-verbruik. Olijfolie bevattende emulsies hebben minder last van peroxidatie dan sojaolie-emulsies. Voor toevoeging aan TPV zijn twee preparaten beschikbaar: Soluvit N[®], dat de wateroplosbare vitaminen bevat, en Vitintra Infant[®], met de vetoplosbare vitaminen.

Antenatale suppletie

Antenatale suppletie van foliumzuur voor en in het eerste trimester van de zwangerschap vermindert de incidentie van neuralebuisdefecten en van andere congenitale afwijkingen, zoals lip- en gehemeltespleten, hartafwijkingen, en af-

wijkingen aan ledematen en urinewegen. Mogelijk heeft deze suppletie zelfs een gunstig effect op het geboortegewicht. Niet alle suppletie is veilig: het gebruik van retinoïnezuur in het eerste trimester kan juist congenitale afwijkingen veroorzaken.

Lage spiegels van de B-vitaminen en van vitamine C en E bij de moeder, door ondervoeding of bij hiv-infectie, verhogen de kans op pre-eclampsie en op laag geboortegewicht. Vitaminesuppletie kan de uitkomst van de zwangerschap dan verbeteren. De toediening van hoge doses vitamine C en E leidt echter niet lagere incidenties van pre-eclampsie, laag geboortegewicht en longproblemen.

Aanbevelingen

Tabel 8-2 en Tabel 8-3 geven een overzicht van de aanbevelingen en de actuele suppleties van vitaminen. Borstgevoede atermen zuigelingen hebben vanaf dag 8 tot de leeftijd van 12 weken suppletie nodig met 150 µg/dag vitamine K. Zuigelingen die kunstvoeding krijgen, hebben geen extra vitamine K nodig. Voor vitamine D gelden de volgende afspraken (zie ook Hoofdstuk 6): alle zuigelingen, ongeacht het type voeding, krijgen vanaf de atermen leeftijd (tot 4 jaar) 400 IE/dag vitamine D gesuppleerd; premature zuigelingen krijgen tot de atermen leeftijd onder een gewicht van 1250 g 600 IE/dag, boven 1250 g 400 IE/dag. Bij prematuren moet de moedermelk worden gesuppleerd met BMF; flesvoeding bevat voldoende vitaminen en zelfs ruim voldoende B-vitaminen. Hoewel ook het aanbod van vitamine A en E voldoende lijkt, kan worden overwogen om ter preventie van BPD prematuren tot een gewicht van 1500 à 2000 g extra te suppleren, bijvoorbeeld met 500 IE/dag vitamine A en 5 mg/kg per dag vitamine E.

Suppletie van TPV met 1 ml/kg Soluvit N[®] en 2 ml/kg Vitintra Infant[®] per dag zorgt bij atermen en premature pasgeborenen voor voldoende aanbod van water- en vetoplosbare vitaminen, met uitzondering van de vitaminen C, E en K, waarvan de suppletie marginaal is. Bij kleine prematuren kan de dosering daarom eventueel worden verdubbeld. Door de toedieningssystemen af te schermen van licht of de vitaminepreparaten toe te voegen aan de vetemulsie, wordt het risico van foto-oxidatie van de vitaminen A, B₂ en C verkleind.

Tabel 8-2. Vitaminen: aanbevolen en gegeven hoeveelheden (per kg lichaamsgewicht per dag) voor aterne kinderen en ex-prematuuren gedurende de eerste levensmaanden

VITAMINE	EEN- HEID	ENTERAAL			PARENTERAAL		
		AANBE- VOLEN	MOEDER- MELK	POST-DIS- CHARGE	STANDAARD	AANBE- VOLEN	SOLUVIT® + VITINTRA® ¹
Vitamine C	mg	6-20	8-12	24-30	12-13	15-25	10
Vitamine B1	µg	30	3-32	77-135	75-90	400	310
Vitamine B2	µg	40	40	180-225	137-174	470	360
Vitamine B6	µg	14	25-65	116-120	59-60	333	400
Foliumzuur	µg	10	15-30	30-45	15-20	47-56	40
Vitamine B12	µg	0,05	0,05-0,20	0,33-0,43	0,24-0,27	0,25	0,5
Biotine	µg	0,7	0,6-1,1	4,5-5,8	1,7-2,6	6,6	6,0
Niacine	µg NE	200	270-330	2550-3325	1125-1150	5670	4000
Pantotheenzuur	µg	200	300-1000	875-930	340-450	1666	1500
Vitamine A	IE	333	110-660	420-500	320-325	350-700	460
Vitamine D	IE	400 ²	0,1-0,3	84-126	72	30-160	80
Vitamine E	IE	2	1-4	2,9-3,1	1,3-1,7	2,8	1,4
Vitamine K	µg	150 ²	<0,2	10-11	6,6-7,7	10	40

¹: 1 ml/kg Soluvit N® en 2 ml/kg Vitintra Infant®.

²: Totale hoeveelheid per dag, onafhankelijk van het gewicht.

Tabel 8-3. Vitaminen: aanbevelen en gegeven hoeveelheden (per kg lichaamsgewicht per dag) voor prematuren

VITAMINE	EEN- HEID			ENTERAAL		PARENTERAAL	
	AANBE- VOLEN	MOEDER- MELK	MOEDER- MELK + BMF	PREMATUUREN- VOEDING	AANBE- VOLEN	SOLUVIT® + VITINTRA® ¹	
Vitamine C	30-40	8-12	19-30	26-29	25	10	
Vitamine B1	300	20-36	100-246	77-210	500	310	
Vitamine B2	150-300	41-54	266-313	270-300	830	360	
Vitamine B6	180-300	25-65	100-176	180	180	400	
Foliumzuur	45-50	15-30	60-100	72	56	40	
Vitamine B12	0,3	0,05-0,20	0,35-0,5	0,30-0,42	0,3	0,5	
Biotine	1,2	0,2-0,8	2,0-4,6	4,5-5,0	6	6,0	
Niacine	4500-6000	750-6450	1400-10.000	4500	5000	4000	
Pantotheenzuur	800-1200	225-600	600-1725	1200-1500	2000	1500	
Vitamine A	1000-1500	70-650	340-920	1130-1175	1000-1500	460	
Vitamine D	800-1000 ²	0,1-0,3	180-300	144-180	30-160	80	
Vitamine E	6-12	3,5	6,5-7,4	4,2-5,2	2,8-3,5	1,4	
Vitamine K	8-10	0,2	10-11	10-12	10	40	

¹: 1 ml/kg Soluvit N® en 2 ml/kg Vitintra Infant® .

²: Totale hoeveelheid per dag, onafhankelijk van het gewicht.

Hoofdstuk 9

PARENTERALE VOEDING IN DE PRAKTIJK

*B.C.M. Witjes, A.A.M.W. van Kempen,
R.A. van Lingen, J. Post en R. Lange*

Inleiding

Bij de bereiding van parenteralevoedingsmengsels voor pasgeborenen moet men met een aantal factoren rekening houden. De samenstelling hangt af van de toedieningswijze, via een centrale of een perifere lijn. De samenstellende delen kunnen alle samen worden gevoegd (*all-in-one*) of in 2 of 3 aparte componenten. Men kan met standaardmengsels werken of de samenstelling aanpassen aan de behoeften van een specifieke patiënt. Tenslotte kan het nodig zijn om het mengsel minder of meer te concentreren. Alle hieruit voortvloeiende oplossingen hebben voordelen en nadelen. Uiteindelijk wordt de keuze onder meer bepaald door patiëntenpopulatie, lokale wensen en technische mogelijkheden. Daarbij moet de farmaceutische kwaliteit wat betreft verenigbaarheid, stabiliteit van het mengsel en steriliteit gewaarborgd blijven.

Toedieningswijze

Perifeer of centraal. De perifere toediening van TPV wordt door volwassenen als pijnlijk ervaren, ook bij lagere concentratie. Het is aannemelijk dat dat voor pasgeborenen ook geldt. Het is niet bekend wat de maximaal acceptabele osmolaliteit is van perifeer toegediende infusievloeistoffen. Bij pasgeborenen komt flebitis niet vaker voor bij toediening van glucose 20% (1110 mmol/l) dan bij glucose 15% (833 mmol/l). De kans op flebitis wordt waarschijnlijk niet alleen bepaald door osmolaliteit, maar ook door kathettermateriaal, infuusnelheid en calciumconcentratie. De vetcomponent zorgt ervoor dat *all-in-one*-mengsels

een lagere osmolaliteit hebben dan kan worden verwacht op grond van de glucoseconcentratie.

Bij zieke pasgeborenen moet het TPV-volume vaak worden beperkt, vanwege vochtbeperking of doordat de medicatietoediening veel vocht vergt. Het kan dan nuttig zijn om de TPV te concentreren door het gebruik van meer geconcentreerde glucose- en aminozuuroplossingen. Vanwege de hoge osmolaliteit en de hoge calciumconcentratie moet de toediening dan wel plaatsvinden via een centraalveneuze lijn.

All in one of losse componenten. TPV is opgebouwd uit een aminozuuroplossing, een glucoseoplossing en een vetemulsie, aangevuld met elektrolyten, vitaminen en sporenelementen. Bij *all-in-one*-mengsels worden alle bestanddelen van de TPV in één zak samengevoegd. Men kan ook de vetemulsie apart aanbieden van het aminozuur-glucose-elektrolytmengsel: '*all in two*'. Tenslotte kan ook de aminozuuroplossing nog los van het glucose-elektrolytmengsel worden gegeven. Alle varianten hebben zowel vanuit klinisch als vanuit farmaceutisch oogpunt voor- en nadelen. Een belangrijk voordeel van *all-in-one*-mengsels is dat ze na bereiding in de apotheek zonder extra handelingen kunnen worden toegepast.

Standaard of individueel. TPV kan worden aangepast aan de individuele behoeften van elke patiënt of worden gebaseerd op een standaardsamenstelling die voldoet aan de behoeften van het merendeel van de patiënten. Een groot voordeel van gebruik van standaardsamenstellingen is de directe beschikbaarheid ervan; daardoor wordt het optimale energie- en eiwit aanbod sneller bereikt. Bovendien komen bij standaardbereiding minder doseringsfouten voor. Tenslotte bevordert het gebruik ervan efficiënter gebruik van bereide voedingen en vergt het minder controlemomenten in de apotheek en bloedcontroles bij de patiënt.

Farmaceutische aspecten

Stabiliteit van het mengsel. De fysisch-chemische eigenschappen en de houdbaarheid van de TPV moeten worden onderzocht voordat het mengsel kan worden afgeleverd. Dit stabiliteitsonderzoek valt onder de verantwoordelijkheid van de (ziekenhuis)apotheker. De volgorde waarin de componenten worden toegevoegd, bepaalt in belangrijke mate verenigbaarheid en stabiliteit van het mengsel. Daarom (en ook uit hygiëneoverwegingen) moet de bereiding gebeuren

door goed getrainde apothekersassistenten, in de (satelliet)apotheek en onder aseptische omstandigheden.

Stabiliteit van de TPV houdt in dat de componenten verenigbaar moeten zijn en dat het mengsel niet mag ontleden binnen de vastgestelde bewaar- en toedieningstijd. Verenigbaarheid en stabiliteit zijn in hoge mate onvoorspelbaar. Dat geldt vooral voor *all-in-one*-mengsels, maar in feite moet elke wijziging in TPV-samenstelling opnieuw worden getest: niet alleen als de verhoudingen van de nutriënten worden gewijzigd, maar ook bij gebruik van een andere aminozuuroplossing of vetemulsie. Voor stabiliteitsonderzoek is zeer gespecialiseerde apparatuur nodig en de interpretatie van de meetgegevens is niet eenvoudig. Het onderzoek wordt alleen uitgevoerd in gespecialiseerde laboratoria, doorgaans de laboratoria van de voedingsfirma's. Niet elke mogelijke samenstelling kan apart worden getest, maar vaak is het voldoende om de marges aan te geven waarbinnen bijvoorbeeld de toevoeging van elektrolyten kan plaatsvinden.

Vetdeeltjes mogen niet te groot en niet te klein zijn. Bij afwijkende grootte ontstaat het risico van ontmenging van het *all-in-one*-mengsel. pH en toniciteit van het mengsel zijn van belang voor de stabiliteit van de vetemulsie. Ook de verhouding tussen vetten en glucose en de aanwezigheid van polyvalente positief geladen elektrolyten als calcium en magnesium luisteren nauw vanwege het risico van 'ontmenging' van de vetemulsie.

Calcium en fosfaat. TPV bevat calcium en fosfaat in hoge concentraties. Vooral bij gebruik van anorganisch fosfaat ontstaan gemakkelijk calcium-fosfaatneerslagen. De kans daarop wordt beplaat door de concentraties van calcium en fosfaat, de pH van het mengsel en de (omgevings)temperatuur. De oplosbaarheid is beter bij lagere temperatuur en lagere pH. Vanwege het belang van de couveusetemperatuur worden de stabiliteitstests uitgevoerd bij een temperatuur van 37 °C.

De op het oplosbaarheidsproduct gebaseerde berekeningen geven onvoldoende zekerheid vanwege de complexiteit van het mengsel. De aminozuuroplossing werkt als een buffer, ook doordat het de pH van het mengsel doet dalen. Bij gebruik van een organische fosfaatbron is de oplossing stabiel. De enige tot nu toe beschikbare bron is echter dinatriumglycerofosfaat, waarmee pasgeborenen ongeveer 100% van de gewenste hoeveelheid natrium krijgen toegediend. Dit betekent dat bij noodzakelijke natriumbeporing ook het fosfaataanbod moet dalen. Een betere bron is calciumglycerofosfaat, dat vermoedelijk geleidelijk dinatriumfosfaat gaat vervangen.

Bereiding. Tijdens de bereiding worden de benodigde volumina afgemeten, bijgespoten, gemengd en overgebracht in de afleververpakking. De volgorde

van de handelingen is gestandaardiseerd. Meestal worden de micronutriënten (elektrolyten, vitaminen en sporenelementen) toegevoegd aan de macronutriënten (glucose, vetten, aminozuren) of aan water voor injectie en worden de mengsels vervolgens samengevoegd. Calcium en fosfaat moeten in verschillende vloeistoffen worden toegevoegd en mogen pas als laatste stap in het bereidingsproces in combinatie met het aminozuurmengsel bij elkaar komen. Deze restrictie is minder relevant bij gebruik van organisch fosfaat.

De wateroplosbare vitaminen kunnen worden opgelost in de vetoplosbare vitaminen, maar oplossen in water voor injectie resulteert in kleinere deeltjesgrootte van de uiteindelijke emulsie. Daarom worden de wateroplosbare vitaminen uiteindelijk toegevoegd de vetemulsie. Doordat dit het licht reflecteert worden ze in zekere mate beschermt tegen ontleding door licht.

Microbiologische aspecten

TPV vormt een goed voedingsmilieu voor allerlei micro-organismen. De voeding kan worden afgeleverd in kunststof zakken of in perfusorspuiten; compatibiliteit en stabiliteit moeten gegarandeerd zijn. Men moet erop bedacht zijn dat elke nieuwe aansluiting aan het toedieningssysteem een contaminatiegevaar oplevert. Zo mogelijk gebruikt men daarom verpakkingen die de hoeveelheid TPV voor een hele dag bevatten. Als men met een gesloten koppelsysteem werkt, kan de perfusorspuit herhaaldelijk worden gevuld vanuit de zak die de 24 uursvoorraad bevat. Bij losse componentenvoeding moet het waterige mengsel met de vitaminen tegen het licht worden beschermd.

Omdat de apotheek doorgaans de enige afdeling is die gevalideerde bewaaromstandigheden kent, bewaart men TPV-mengsels in de apotheek en worden ze zo kort mogelijk voor toediening aan de afdeling afgeleverd. Eenmaal aangesloten mengsels mogen maximaal 24 uur worden gebruikt.

Praktische aspecten

Aanvragen. Het aanvragen van TPV moet bij voorkeur geautomatiseerd verlopen. Met op gestandaardiseerde aanvragen gebaseerde bereidingsvoorschriften neemt het risico van fouten af. Door het TPV-voorschrift van de patiënt te koppelen aan de gegevens van medicatie en enterale voeding, krijgt men bovendien een totaal overzicht van alle toegediende nutriënten.

Toedienen. TPV wordt bij pasgeborenen toegediend als continu infuus. De voeding mag niet worden gemengd met andere infuusvloeistoffen en er mogen geen geneesmiddelen aan worden toegevoegd. De nadelige effecten zijn vaak niet direct waarneembaar. *All-in-one*-mengsels zijn niet helder, zodat neerslagen vaak niet opvallen. Hetzelfde geldt voor chemische interacties. Ook bij de toediening van parenterale voeding in losse componenten kunnen zich problemen voordoen. Als ze via één veneuze toegang worden toegediend, komen de vloeistoffen uiteindelijk vlak voor ze de patiënt bereiken, met elkaar in contact, waarbij destabilisatie of interactie kan optreden.

Hoofdstuk 10

CENTRAALVENEUZE KATHETERS

*T.G. Krediet, R.A. van Lingen en
K.D. Liem*

Inleiding

Op de neonatale intensivereenheid (NICU) wordt frequent gebruik gemaakt van centraalveneuze katheters (CVC). Via een CVC kunnen gedurende lange tijd en ononderbroken vloeistoffen met grotere energiedichtheid worden gegeven dan via een perifere infuus. In ongeveer de helft van de gevallen wordt hiervoor de navelvene gebruikt, iets minder vaak een perifere vene (perifeer ingebrachte centrale katheter, PICC), en in uitzonderingsgevallen wordt de lijn door de kinderchirurg geplaatst. Navelkatheters als PICC zijn er in verschillende maten, met een variabel aantal lumina en van verschillende materialen. De meest voorkomende complicatie is infectie.

Indicaties

De belangrijkste CVC-indicaties zijn de noodzaak van ononderbroken toediening van TPV of medicatie gedurende meer dan 3 dagen en de intraveneuze toediening van vloeistoffen met hoge osmolaliteit of viscositeit. Een andere indicatie is het meten van de centraalveneuze druk. Voor dit laatste zijn siliconenkatheters niet geschikt. Absolute contra-indicaties voor CVC zijn er niet; relatieve contra-indicaties zijn stollingsstoornissen, lokale huidinfecties – vooral candida-infecties – en sepsis.

Materiaal

Voor neonatologisch gebruik zijn katheters beschikbaar van verschillende materialen, lengten en diameters en met een variabel aantal lumina. De meest gebruikte materialen zijn polyurethaan en silicone. Het voordeel van silicone is dat het inert, elastisch en weinig trombogeen is. Polyurethaankatheters zijn sterker en stugger en daardoor gemakkelijker in te brengen. Ook polyurethaan is relatief inert en weinig trombogeen. Sinds enkele jaren worden vaak navelvenekatheters en PICC met meerdere lumina gebruikt. Het voordeel van dubbellumenkatheters is dat de lumina gescheiden kunnen worden gebruikt, bijvoorbeeld voor de toediening van meerdere, eventueel niet-compatibele medicamenten of voor de gelijktijdige continue meting van de centraalveneuze druk en toediening van TPV. De nieuwste ontwikkeling is het beschikbaar komen van katheters die met antimicrobiële middelen of met zilverionen zijn geïmpregneerd. Bij volwassenen is vermindering van katheterkolonisatie en kathetergerelateerde sepsis aangetoond; studies bij pasgeborenen zijn nog niet beschikbaar.

Kathetertippositie

De positie van de kathetertip moet bekend zijn. De voorkeurslocatie is de overgang van vena cava superior of inferior naar rechteratrium. Ligging van de tip in het rechteratrium of elders in het hart geeft een grotere kans op complicaties als ritmestoornissen, endotheelbeschadiging en perforatie. Navelvenekatheters kunnen in een levervene terechtkomen, met als complicaties leverabscessen en venaportaetrombose. Voor controle van de tippositie wordt meestal een thoraxfoto gemaakt. Op een voor-achterwaartse foto is het echter niet altijd mogelijk om vast te stellen of de tip in of net buiten het rechteratrium is gelegen. Met echografie door een ervaren echografist kan de tippositie beter worden bepaald dan op een röntgenfoto. Een derde methode is afleiding van het intravasculaire ecg, waarbij een zoutoplossing in de katheter zorgt voor geleiding van het signaal. De vorm van het ecg verradert hierbij de positie van de kathetertip. Deze methode is praktisch en goedkoop, op voorwaarde dat een goede ecg-registratie wordt verkregen.

Bij PICC-katheters heeft de positie van de arm invloed op de ligging van de kathetertip. Als de katheter is ingebracht in de vena basilica, verplaatst de tip zich richting hart bij schouder*adductie* en bij elleboog*flexie* en juist van het hart af bij schouder*abductie* en bij elleboog*extensie*. Bij insertie via de vena cephalica verplaatst de tip zich richting hart bij schouder*abductie* en bij elleboog*flexie*

en van het hart af bij schouder*adductie* en bij elleboog*extensie*. Controlefoto's worden bij insertie in de vena basilica dan ook bij voorkeur gemaakt met de arm tegen het lijf en gebogen elleboog, bij insertie in de vena cephalica met de arm van het lichaam af en gestrekt. Als de tip in deze houding correct ligt, kan hij niet dieper komen te liggen, waardoor er minder kans is op perforatie.

Obstructie

De meest voorkomende CVC-complicaties zijn verstopping van de katheter, trombusvorming, extravasatie en infectieuze complicaties, vooral tromboflebitis en sepsis. Verstopping kan worden veroorzaakt door incompatibiliteit van tegelijk toegediende infuusvloeistoffen en medicamenten. Dit kan worden voorkomen door een interactielijst te raadplegen. Voor en na toediening van een medicament moet de CVC worden doorgespoten met fysiologisch zout. Ook bloed en bloedproducten kunnen obstructie veroorzaken, vooral bij gebruik van dunne siliconenkatheters.

Met een infuusfilter voor heldere vloeistoffen met een 0,2 μm -membraan kunnen kathetercomplicaties mogelijk worden voorkomen; bij toediening van vetten worden 1,2 μm -membranen gebruikt. De effectiviteit hiervan staat overigens nog niet vast. Dit geldt ook voor de toevoeging van heparine aan de infuusvloeistof ter voorkoming van trombusvorming, al zou heparine met een loop-snelheid van 0,5 E/kg per uur wel de kans op obstructie verminderen. De beste methode om obstructie te voorkomen lijkt het waarborgen van een ononderbroken vloeistofstroom door de hoofdlijn van de CVC.

Infecties

Sepsis is de meest voorkomende CVC-complicatie. De incidentie is afhankelijk van zwangerschapsduur en geboortegewicht, maar ook van het type CVC. Volgens de Amerikaanse *Centers of Disease Control* (CDC) is de incidentie bij een geboortegewicht van minder dan 1000 g 11,3 en bij een gewicht boven 2500 g 4 per 1000 katheterdagen. Bij navelvenekatheters is het risico 6 keer groter dan bij PICC en door de chirurg geplaatste katheters. De meest voorkomende verwekkers van kathetergerelateerde sepsis zijn coagulasenegatieve stafylokokken (CNS). Een zekere diagnose is moeilijk te stellen, maar wanneer kweken uit perifeer en via de katheter afgenomen bloed dezelfde micro-organismen opleveren, is de diagnose kathetergerelateerde sepsis aannemelijk. Als de katheterkweek sneller positief wordt dan de perifere kweek, wordt kathetergerela-

teerde sepsis bewezen geacht. Dit laatste fenomeen kan ook worden gebruikt om een terecht positieve bloedkweek te onderscheiden van verontreiniging. Voor een relevante relatie met de klinische symptomen moet de bloedkweek binnen 48 uur na afname positief worden. Tromboflebitis is ook een bekende CVC-complicatie; de incidentie varieert tussen 10 en 70%. Bij verschijnselen van tromboflebitis moet CVC worden verwijderd. Bij PICC-katheters is dat ook van belang omdat deze zich kunnen ingraven in het ontstekingsweefsel. Tromboflebitis wordt behandeld met antibiotica tot de verschijnselen zijn verdwenen.

De belangrijkste methode om kathetergerelateerde sepsis te verminderen, is beperking van de katheterduur. Ook gespecialiseerde 'i.v.-teams' kunnen het risico van complicaties verminderen. Men zou dagelijks moeten nagaan of de CVC nog geïndiceerd is. In veel ziekenhuizen wordt gewerkt met zogenaamde 'bundels' om het aantal gevallen van CVC-sepsis terug te dringen. Daarin wordt bijvoorbeeld geregeld dat de CVC alleen door getrainde artsen, *physician assistants*, *nurse practitioners* en verpleegkundigen mag worden geplaatst, dat daarbij aan de hand van een *checklist* wordt nagegaan of de procedure strikt wordt gevolgd, dat de insteekplaats dagelijks wordt gecontroleerd, dat waar mogelijk gesloten toedieningssytemen worden gebruikt en systemen waarbij geen naalden nodig zijn, dat dagelijks wordt beoordeeld of de CVC nog nodig is en dat complicaties worden geregistreerd en geëvalueerd. Antibiotica hebben daarbij geen rol; profylactisch gebruik van vancomycine in lage dosering bijvoorbeeld zou wel effectief zijn, maar heeft mogelijk het risico van vancomycineresistentie.

Sepsis kan ook juist worden uitgelokt door het verwijderen van een CVC. Dat kan worden veroorzaakt door beschadiging van de vaatwand, waardoor CNS zich daar kunnen vestigen, of doordat micro-organismen die zich in de biofilm op de katheter ophielden, in de bloedbaan terechtkomen. Dit kan worden voorkomen door de katheter te verwijderen onder dekking van antibiotica, bij voorkeur gericht tegen CNS.

Behandeling. CNS-sepsis kan goed worden behandeld met antibiotica zonder dat de CVC hoeft te worden verwijderd. Niettemin verdient verwijderen van de CVC de voorkeur als de klinische toestand dit toelaat. De antibioticatoediening kan worden gestaakt als de CVC is verwijderd, de klinische verschijnselen van sepsis zijn verdwenen en de infectieparameters normaliseren. De CVC moet in elk geval worden verwijderd als 24 tot 48 uur na het begin van de antibioticatoediening geen verbetering van het klinisch beeld is opgetreden en bij infecties met *Staphylococcus aureus*, gramnegatieve micro-organismen en *Candida* spp. *S. aureus*-infecties bijvoorbeeld kunnen anders voor ernstige complicaties zorgen, zoals endocarditis, artritis en osteomyelitis. Wanneer de CVC is verwijderd,

is in principe geen antibiotische behandeling nodig, behalve bij infecties door de genoemde micro-organismen.

De antibioticakeuze hangt af van de lokale afspraken. In de CDC-richtlijnen wordt vancomycine geadviseerd CNS-sepsis. Amoxicilline-clavulaanzuur en cefazoline zijn echter ook effectief, zodat vancomycine in reserve kan worden gehouden. *S. aureus*-infecties worden gedurende (10 tot) 14 dagen antibiotisch behandeld, infecties met gramnegatieve bacteriën eveneens 14 dagen en *Candida*-sepsis tot 14 dagen na het negatief worden van de bloedkweek.

Trombose

Kathetergerelateerde trombose is een zeldzame maar belangrijke complicatie. De incidentie ligt tussen 4 en 6%. De trombose kan asymptomatisch verlopen, maar ook gepaard gaan met venacavasuperiorsyndroom, chylothorax en recidiverende sepsis. De diagnose wordt gesteld met echografie of flebografie. Bij een laagrisicotrombose, gekenmerkt door een asymptomatische en hemodynamisch stabiele patiënt met een immobiele, wandstandige trombus die kleiner is dan 2 cm, lijkt behandeling niet nodig te zijn. Eventueel wordt de CVC verwijderd. Een mobiele of gesteelde trombus bij een symptomatische patiënt vereist naast verwijdering van de CVC ook gerichte behandeling. Daarvoor komt zowel fibrinolytische therapie met urokinase of weefselplasminogeenactivator als anti-stollings therapie met ongefractioneerde of laagmoleculaire heparine in aanmerking. De therapiekeuze hangt af van de individuele omstandigheden en de ervaring in het gebruik van deze middelen. Behandeling kan worden gecompliceerd door bloedingen; stollingsstoornissen en een operatie die minder dan 10 dagen tevoren heeft plaatsgevonden, zijn absolute contra-indicaties voor fibrinolytische therapie.

Perforatie

Een enkele keer kan perforatie van een bloedvat of van het rechteratrium optreden. Dat kan leiden tot een levensbedreigende situatie met ascites, hydrothorax of harttamponade. Aan perforatie moet worden gedacht als bij een stabiele pasgeborene met een CVC acute cardiorespiratoire problemen ontstaan. Bij hydrothorax ontstaat primair acute respiratoire insufficiëntie, terwijl harttamponade acuut circulatoir falen veroorzaakt, met verminderde polsdruk en slechte respons op inotropica. Voor de diagnose verricht men echografie en laat men een thoraxfoto maken. De echografie toont vocht in pericardiale ruimte, pleuraholte

of peritoneale holte, de thoraxfoto laat bij harttamponade een vergroot hart zien en bij hydrothorax egale sluiering van de longen. Bij levensbedreigende harttamponade of hydrothorax wordt acuut gedraineerd; de CVC wordt verwijderd. Definitief bewijs van perforatie is een hoge glucoseconcentratie (boven 50 mmol/l) in het extravasaat.

De perforatie kan zijn voorafgegaan door dislocatie van de CVC, bijvoorbeeld door onvoldoende fixatie, beweging van de ledematen en veranderde lichaamsverhoudingen, zoals bij toename van de intra-abdominale hoeveelheid lucht en ernstige oedeemvorming.

Hoofdstuk 11

CHOLESTASE

*V. Christmann, A.A.M.W. van Kempen en
R.A. van Lingen*

Inleiding

De incidentie van cholestase bij prematuren is omgekeerd evenredig is met de zwangerschapsduur. Doordat steeds meer zeer kleine prematuren langdurig afhankelijk zijn van TPV, neemt de incidentie toe. Cholestase wordt vooral gezien na NEC en darmresecties en bij het kortedarmsyndroom. TPV-gerelateerde cholestase is een diagnose per exclusionem; infectieuze, toxische, metabole, genetische en anatomische oorzaken moeten zijn uitgesloten.

Epidemiologie

Bij ongeveer 20% van de langer dan twee weken parenteraal gevoede pasgeborenen ontstaat TPV-cholestase. De incidentie neemt toe met de duur van de parenterale voeding: na twee maanden komt cholestase voor bij ongeveer 80% van deze kinderen. Risicofactoren voor cholestase zijn ernstige prematuriteit, dysmaturiteit, hypoxie, sepsis, translocatie van bacteriën en endotoxinen door de darmwand en het niet toedienen van enterale voeding. Het risico van ernstige cholestase neemt verder toe bij het kortedarmsyndroom na darmresectie. Meestal ontstaan de eerste tekenen van cholestase ongeveer twee weken na aanvang van de TPV. De aandoening is in principe reversibel en herstel treedt op nadat de TPV volledig is vervangen door enterale voeding. Volledige normalisatie van de serumconcentraties van bilirubine en aminotransferasen kan echter weken tot maanden duren.

Symptomen en diagnostiek

Neonatale cholestase wordt gekenmerkt door icterus met gele sclerae, gele of bronsgroene verkleuring van de huid en geconjugeerde hyperbilirubinemie. Vaak bestaat hepatomegalie; de ontlasting kan ontkleurd zijn, de urine is donker. De serumspiegel van de directe bilirubinefractie bedraagt meer dan 30 $\mu\text{mol/l}$ of meer dan 20% van de totale bilirubineconcentratie. De serumconcentraties van de leverenzymen zijn verhoogd. Bij echografie van de bovenbuik kunnen aanwijzingen worden gevonden voor leversteatose of leverfibrose en voor sediment in de galblaas. Scintigrafie en leverbiopsie kunnen nodig zijn om met name extrahepatische galgangatresie uit te sluiten.

Bij histologisch onderzoek is in de lever van premature pasgeborenen tijdens TPV na enkele dagen al steatose zichtbaar. Na 10 dagen is bij ongeveer 85% van de kinderen canaliculaire cholestase aanwezig en na drie weken galgangproliferatie en periportale fibrose. In het algemeen is het histologisch beeld weinig specifiek, niet duidelijk te onderscheiden van bijvoorbeeld idiopathische neonatale hepatitis en extrahepatische galgangatresie. Als de TPV meerdere weken tot maanden wordt voortgezet, ontstaat bij een groot deel van de kinderen cirrose.

Etiologie

TPV-cholestase bij prematuren is een multifactorieel ziektebeeld. Van een aantal factoren is de rol min of meer bekend.

Prematuriteit. Het ontstaan van cholestase wordt bij prematuren bevorderd door de fysiologische onrijpheid van de lever. Zowel de conjugatie als de excretie van bilirubine verloopt bij hen nog inefficiënt. Ze hebben een verhoudingsgewijs kleine galzuurpool en de galzuursynthese verloopt langzamer dan bij atermen pasgeborenen en volwassenen. Het volwassen niveau wordt bereikt op de leeftijd van één jaar.

Onderbreking van de enterohepatische kringloop. Het niet toedienen van enterale voeding gedurende een langere periode leidt tot verstoring van de enterohepatische kringloop van galzuurmetabolieten, met als gevolg verkleining van de galzuurpool en een relatieve overmaat aan geconjugeerd bilirubine, dat oververzadigd met is cholesterol. Dit leidt tot verminderde oplosbaarheid van de componenten in gal en de vorming van sediment in de galblaas. Het gebrek aan enterale voeding leidt ook tot verminderde secretie van cholecystokinine en se-

cretine, die normaal de afgifte van pancreasenzymen, de vorming en secretie van galzuren en de galblaascontracties stimuleren.

Bacteriële infecties. Het ontbreken van intraluminale stimulatie door voeding leidt tot atrofie van enterocyten en verstoring van de barrièrefunctie van de darmwand. Er kan bacteriële overgroei ontstaan, die door de vorming van secundaire (hepatotoxische) galzuren, verlaging van de galstroom en de productie van endotoxinen kan leiden tot cholestase. Bacteriële translocatie verhoogt het risico op sepsis, waardoor een vicieuze cirkel kan ontstaan waarbij voedingsproblemen het voortzetten van de TPV noodzakelijk maken. TPV leidt ook tot de disfunctie van neutrofiële granulocyten, met als gevolg verminderde afweer tegen coagulase negatieve stafylokokken en groter risico van lijnsepsis.

Endotoxinen. Endotoxinen worden geproduceerd door gramnegatieve bacteriën. Door intraluminale stase en bacteriële overgroei kan tijdens TPV de absorptie van endotoxinen uit de darm toenemen. Mogelijk leidt dat tot de activering van ontstekingsmediatoren met hepatotoxische eigenschappen, die onder andere cholestase zouden kunnen bevorderen door de genexpressie van de galzuurtransporter te onderdrukken.

Samenstelling van de parenterale voeding. In diersmodellen is van alle componenten van TPV nagegaan of ze cholestase zouden kunnen veroorzaken. Zowel een tekort als een teveel aan aminozuren kan tot cholestase leiden. Aminozuren als methionine, cysteïne en tryptofaan zijn hepatotoxisch en lithogeen, terwijl taurine en serine de galzuurvorming positief beïnvloeden. Deze laatste worden daarom tegenwoordig aan alle aminozuuroplossingen toegevoegd. Bij volwassenen die glutamineverrijkte TPV krijgen, worden minder endotoxinen in de circulatie gevonden, maar het is nog onduidelijk of de toevoeging van glutamine aan de TPV voor premature pasgeborenen de incidentie van cholestase kan doen dalen.

Ook de langdurige toediening van vetemulsies kan cholestase veroorzaken. De gebruikelijke vetemulsies worden geproduceerd uit plantaardige oliën die fytosterolen bevatten, op cholesterol lijkende moleculen. TPV leidt tot duidelijk hogere serumconcentraties van fytosterolen. Cholesterol heeft onder meer een belangrijke functie bij de regulering van de eiwitpassage door de celmembraan en bij de galzuursynthese. Fytosterolen kunnen de plaats van cholesterol innemen en zo de membraandoorgankelijkheid negatief beïnvloeden. Omdat ze in tegenstelling tot cholesterol niet als precursor voor de galzuurvorming kunnen worden gebruikt, kunnen ze de galzuurvorming indirect remmen. Het is een reversibel en dosisafhankelijk effect. Het is meer uitgesproken bij

hypertriglyceridemie, maar kan al optreden bij toediening van de aanbevolen hoeveelheden vetemulsie. Het is typisch een probleem van TPV: enteraal toegediende fytoosterolen worden slechts in zeer geringe mate geabsorbeerd. Recent zijn vetemulsies ontwikkeld die onder meer visolie bevatten. Op de korte termijn hebben deze vetemulsies bij jonge zuigelingen een gunstig effect op de lever; het risico van cholestase wordt verkleind en de ernst van bestaande cholestase neemt af.

Onevenwichtige substraatvoeder. Overmatig energieaanbod kan de leverfunctie verstoren. Bij een overmaat aan koolhydraten in de TPV neemt de lipogenese toe en vermindert de vetafbraak, met leversteatose en cholestase als gevolg. De glucosetoevoer is hierbij echter niet de enige factor. Bij acute ziekteprocessen veroorzaakt insulineresistentie afname van de glucoseoxidatiecapaciteit; bovendien treedt endogene lipolyse op. Koolhydraten die niet in energie worden omgezet, worden opgeslagen, eerst in de vorm van glycogeen, vervolgens als vet. Slechts een deel van de energie die bij lipolyse vrijkomt, wordt direct gebruikt; de niet benutte vetzuren worden onder andere in de lever weer omgezet in vet.

Als men een deel van de door koolhydraten geleverde energie vervangt door energie uit vet, vermindert de ernst van de cholestase. Ook tijdens acute ziekte heeft de lever dan ook baat bij een evenwichtige verdeling van de bijdrage van vet en koolhydraten aan de energievoorziening.

Praktische aanbevelingen

De adviezen voor preventie en behandeling van TPV-cholestase bij prematuren zijn empirisch en niet gebaseerd op gericht prospectief onderzoek.

Preventie. De periode van toediening van TPV wordt zo kort mogelijk gehouden. Enterale voeding wordt zo snel mogelijk gestart, eventueel in minimale hoeveelheden, en zo snel mogelijk uitgebreid. Infecties worden zoveel mogelijk voorkomen en de samenstelling van de TPV wordt aangepast aan het metabolisme van pasgeborenen. Waar mogelijk, wordt gebruik gemaakt van visolie bevattende vetemulsies.

Therapie. Bij ernstige TPV-cholestase moet worden overwogen om de parenterale voeding versneld te staken. De enterale voeding moet worden gesuppleerd met extra vetoplosbare vitaminen (Tabel 11-1). Gezien het reversibele karakter van de aandoening zijn andere therapeutische interventies alleen noodzakelijk

Tabel 11-1. Vitaminesuppletie bij cholestase

VITAMINE	DAGDOSIS	PREPARAAT
Vitamine A	5.000-10.000 IE ¹	Vitamine A-drink FNA 50.000 IE/ml (1 ml = 20 druppels)
Vitamine E	50-200 IE (50-200 mg)	Vitamine E-drink (alfatocoferolacetaat) 50 IE/ml
Vitamine D	5.000-10.000 IE ¹	Colecalciferol (Vitamine D3) 50.000 IE/ml (1 ml = 20 druppels)
Vitamine K	1-2 mg	Fytomedion FNA 10 mg/ml

¹: Bij nierinsufficiëntie moet suppletie van vitamine A en D worden aangepast.

wanneer wordt verwacht dat de TPV lang moet worden voortgezet. Medicamenteuze therapie met bewezen effectiviteit is niet voorhanden, maar vermindering van de cholestase kan mogelijk worden bereikt door toediening van ursodeoxycholzuur in een dagdosering van 20 à 25 mg/kg in 2 doses of cholecystokinine in een dagdosering van 0,04 à 0,12 µg/kg i.v. in 2 à 3 doses. Cholecystokinine lijkt met name preventief van nut te zijn, maar de ervaring bij pasgeborenen is nog zeer gering.

Hoofdstuk 12

CONTROLES

D. van Zoeren-Grobbe en V. Christmann

Inleiding

Bij TPV wordt gebruik gemaakt van een kunstmatige voeding met een niet-optimale samenstelling. Bovendien ontbreekt het 'filter' van de dunne darmmucosa, waardoor biochemische ontsporingen, zowel deficiënties als intoxicaties, gemakkelijk optreden. Goede biochemische monitoring is daarom essentieel.

Controleschema's

Tabel 12-1 geeft de streefwaarden bij de bloedchemische controles, in Tabel 12-2 wordt een overzicht gegeven van de aanbevolen controles bij pasgeborenen die TPV krijgen. Afhankelijk van het onderliggend lijden en de de bijkomende problemen kan individuele aanpassing noodzakelijk zijn. Iedere onnodige bloedafname betekent echter een belasting voor de patiënt, die de kans op iatrogene anemie vergroot. Van elke bepaling moet vaststaan dat deze essentiële informatie oplevert die therapeutische consequenties kan hebben. Daarbij moet ook worden nagegaan of bepalingen kunnen worden geclusterd. Vanzelfsprekend is het zinvol om bloedafnames te clusteren. Bij langdurig voortgezette TPV zonder aanvulling met enterale voeding bestaat het risico dat ook ontregeling kan optreden van de vitaminen- en sporenelementenhuishouding. Hiervoor kunnen aanvullende controles nodig zijn.

Tabel 12-1. Gewenste serumconcentraties bij TPV

BEPALING	EENHEID	CONCENTRATIE
Natrium	mmol/l	135-145
Kalium	mmol/l	3,5-5,5
Totaal calcium ¹	mmol/l	2,1-2,7
Vrij calcium ¹	mmol/l	0,7-1,5
Fosfaat ¹	mmol/l	1,6-2,6
Magnesium	mmol/l	0,6-1,2
Ureum	mmol/l	1,3-8,0
Triglyceriden	mmol/l	<3,0
Albumine	g/l	20-45
Glucose	mmol/l	3-6

¹: Voor gedetailleerde referentiewaarden, zie Hoofdstuk 6.

Tabel 12-2. Controles bij parenterale voeding

ONDERZOEK	INTRODUCTIEFASE, INSTABIELE PATIËNT	STABIELE PATIËNT
Algemeen		
Vochtbalans	1 x/dag	Op indicatie
Gewicht	1 x/dag	2-3 x/week
Lengte, schedelomvang	1 x/week	1 x/week
Bloed		
Glucose	1 x/dag	1 x/week
Natrium, kalium, bloedgasanalyse	2-7 x/week	1 x/week
Hemoglobine	2 x/week	1 x/week
Chloor, calcium, fosfaat, magnesium	2 x/week	1 x/week
Ureum	2 x/week	1 x/week
Triglyceriden	2 x/week	1 x/week
Albumine	1 x/week	1 x/week
Totaal en direct bilirubine	1 x/week	1 x/week
ASAT, ALAT, alkalische fosfatase	Op indicatie	Op indicatie
Urine		
Calcium, fosfaat (portie)	1 x/week	1 x/week
Glucose (stick)	Op indicatie	Op indicatie

Deel II: ENTERALE VOEDING

Hoofdstuk 13

SAMENSTELLING VOEDINGEN

*B.S. Glas, W.W. Rövekamp-Abels en
D. van Zoeren-Grobbe*

Inleiding

Borstvoeding is de optimale voeding voor pasgeborenen en zuigelingen. Borstvoeding heeft gezondheidsbevorderende effecten, die doorwerken tot lang na de zuigelingenperiode. Het duidelijkst is de verminderde incidentie van infectieuze diarree en acute middenoorontsteking. Door de Wereldgezondheidsorganisatie wordt tot de leeftijd van 6 maanden exclusief borstvoeding aanbevolen. Het *Committee on Nutrition* van de ESPGHAN pleit voor (met BMF verrijkte) moedermelk als standaardvoeding voor prematuren. Als borstvoeding niet (meer) mogelijk is, kan een voor de leeftijd geschikte kunstvoeding worden gebruikt.

Borstvoeding

Aterme moedermelk. De samenstelling van moedermelk varieert van moeder tot moeder en verandert in de loop van de dag en zelfs gedurende de voeding. Het lactatiestadium en de voeding van de moeder zelf zijn waarschijnlijk de meest bepalende factoren voor volume en samenstelling van de moedermelk. In het algemeen sluit de samenstelling goed aan bij de individuele behoeften van aterme pasgeborenen.

De gemiddelde hoeveelheid eiwit is 0,8 tot 0,9 g/100 ml; colostrum bevat meer eiwit dan gewone moedermelk. De wei-eiwit-caseïneratio is gemiddeld 60 : 40, variërend van 80 : 20 in het begin van de lactatie tot 50 : 50 op het eind. Het belangrijkste koolhydraat in moedermelk is lactose. Moedermelk is relatief rijk aan vet. Er bestaan tussen moedermelk van moeders van aterme en van premature zuigelingen geen grote verschillen in gemiddelde samenstelling wat

Tabel 13-1. Samenstelling (per 100 ml) van premature en atermoedermelk

COMPONENT	EENHEID	PREMATUUR	À TERME
Energie	kcal	65	68
Macronutriënten			
Eiwit	g	1,5	1,0
Koolhydraten	g	7,2	7,0
Vetten	g	3,5	4,0
Waarvan DHA	%	0,29 ± 0,08	0,35 ± 0,27
Waarvan AA	%	0,54 ± 0,07	0,49 ± 0,08
Oligosachariden	g	1,7	0,7-1,2
Elektrolyten en sporenelementen			
Natrium	mg	29	20
Kalium	mg	50	50
Chloride	mg	55	39,7
Calcium	mg	25	30
Fosfor	mg	14	15
Magnesium	mg	3	3
IJzer	mg	0	0,1
Zink	µg	300	300
Koper	µg	40	40
Selenium	µg	2	1
Jodium	µg	17	7
Vitaminen			
Vitamine A	µg RE	83	70
Vitamine D	µg	0	0
Vitamine E	µg α-TC	0,2	0,3
Vitamine K	µg	0,8	0
Vitamine B1	µg	10	10
Vitamine B2	µg	30	30
Niacine	mg	0,2	0,2
Vitamine B6	µg	10	10
Foliumzuur	µg	5	4
Vitamine C	mg	5	4

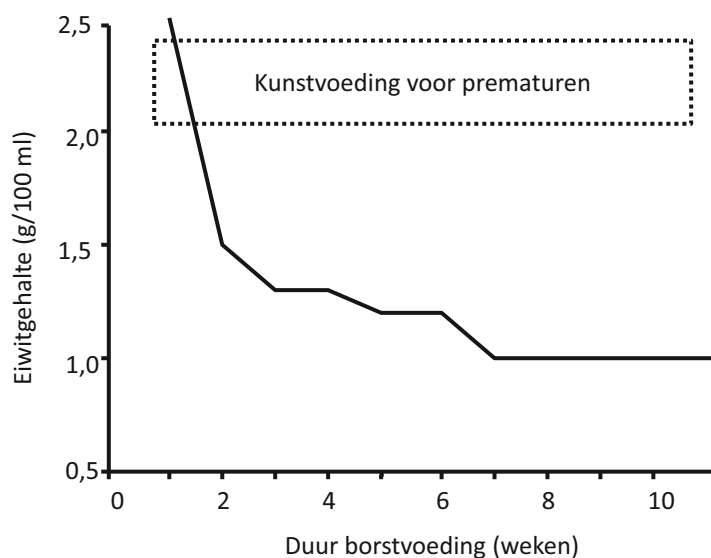
betreft verzadigde en onverzadigde vetzuren. Wat betreft de essentiële vetzuren varieert de ratio tussen n-6- en n-3-vetzuren, afhankelijk van de voeding van de moeder, tussen 4 : 1 en 10 : 1. De hoge linolzuurinnname in de hedendaagse westerse voeding doet de ratio oplopen. Moedermelk bevat ook LC-PUFA, voornamelijk AA en DHA. Het DHA-gehalte van premature moedermelk is hoger dan dat van atermoedermelk.

Moedermelk bevat relatief weinig mineralen en sporenelementen, maar ze worden erg goed opgenomen. Door de lage concentraties van natrium, kalium, chloride, fosfaat en eiwit is de door moedermelk veroorzaakte nierbelasting laag. IJzerdeficiëntie wordt voorkomen doordat (aterme) pasgeborenen voldoende ijzervoorraad hebben voor de eerste 4 à 6 levensmaanden, terwijl de opname van ijzer uit moedermelk met 50% relatief hoog is. De vitamineconcentraties in moedermelk zijn afhankelijk van voedingstoestand en voeding van de moeder. Normaliter zijn de gehalten aan wateroplosbare vitamines voldoende, maar die van de vetoplosbare vitamines D en K zijn te laag (zie Hoofdstuk 6 en Hoofdstuk 8).

Tabel 13-1 geeft een overzicht van de samenstelling van de melk van moeders van premature en atermoedermelk; de gegevens zijn gemiddelden, bijeengebracht uit verschillende bronnen. Daarnaast bevat moedermelk ook immunologisch actieve componenten, waaronder meer dan 130 verschillende oligosachariden en verder secretair IgA, lactoferrine, lysosomen, groeifactoren, macrofagen en T-lymfocyten.

Premature moedermelk. De moedermelk die door de moeders van prematuur geboren kinderen wordt geproduceerd, verschilt van die voor atermoedermelk doordat deze onder andere meer eiwit en LC-PUFA en minder lactose bevat (Tabel 13-1). De eiwitsamenstelling van premature moedermelk verandert in de loop van de lactatieperiode (Figuur 13-1). Niettemin is de samenstelling niet voldoende toegespitst op de behoeften van prematuren. Vooral de intra-uteriene opslag van calcium, fosfaat, magnesium, zink en andere sporenelementen kan niet worden geëvenaard. Daarom vult men de moedermelk bij prematuren aan met BMF.

Moedermelkversterker. BMF wordt in elk geval toegevoegd aan de moedermelk bij prematuren jonger dan 32 weken of lichter dan 1750 g. In veel NICU's worden de grenzen hoger gelegd: jonger dan 35 weken, lichter dan 2000 g. Er zijn geen richtlijnen die aangeven wanneer met BMF moet worden begonnen. Meestal wordt de toediening gestart als het enterale aanbod meer dan 100 ml/kg per dag bedraagt of als het kind een week lang enterale voeding verdraagt. BMF bevat gehydrolyseerd koemelkeiwit, calcium, fosfaat, magnesium, zink en



Figuur 13-1. Eiwitgehalte van de moedermelk van prematuur geboren kinderen. Bron: Schanler RJ, 1980.

andere sporenelementen en vitaminen en voorziet zo in de grotere behoeften van prematuren. Omdat ook bij gebruik van BMF de vitamine K-behoefte onvoldoende wordt gedekt, wordt daarnaast tot de kalenderleeftijd van 3 maanden de normale suppletie van 150 µg vitamine K per dag gegeven (zie Hoofdstuk 8).

Met BMF verrijkte moedermelk heeft een gunstig effect op gewicht, lengte en hoofdometring, op stikstofretentie en botmineralisatie en wordt goed verdragen. Het is nog niet duidelijk of BMF het risico van NEC doet toenemen.

Eiwitversterker. De extra eiwit-suppletie in BMF en het eiwitgehalte van prematurenvoeding zijn niet altijd toereikend. Vooral prematuren met een geboortegewicht van minder dan 1000 g, en prematuren met BPD of een hartaandoening hebben een hoger energiebehoefte. Bij deze kinderen kan de voeding worden verrijkt met een eiwitversterker (*protein fortifier*, zie Hoofdstuk 20). Dit speciaal voor prematuren ontwikkeld eiwitpreparaat bevat gehydrolyseerd wei-eiwit en caseïne in de verhouding 50 : 50.

Kunstvoeding

In het algemeen wordt de samenstelling van moedermelk genomen als uitgangspunt voor die van kunstmatige zuigelingenvoeding. Omdat kunstvoeding voornamelijk op koemelk is gebaseerd, zijn aanpassingen nodig om dat te bereiken. De samenstelling moet voldoen aan de Warenwetregeling Zuigelingenvoeding; daarnaast wordt met extra toevoegingen geprobeerd om de fysiologische werking van moedermelk zo goed mogelijk te benaderen. Vooral wat betreft deze toevoegingen zijn er verschillen tussen de kunstvoedingen van de verschillende fabrikanten. Een overzicht van de samenstellingen van kunstvoedingen wordt gegeven in Appendix II.

Zuigelingenvoeding. Het eiwitgehalte van zuigelingenvoeding (1,3 g/100 ml) is hoger dan dat van moedermelk (0,8 à 0,9 g/100 ml). Dit hogere eiwitgehalte is nodig om de behoefte aan essentiële aminozuren te dekken. De wei-eiwit-caseïneratio is gebaseerd op de gemiddelde waarde van moedermelk (60 : 40). Standaardkunstvoeding bevat intact koemelkeiwit, zogenaamde hypoallergene kunstvoeding, bedoeld voor kinderen met een positieve gezinsanamnese voor allergie, bevat partieel gehydrolyseerd eiwit. Het vet is van dierlijke of plantaardige oorsprong. De toevoeging van AA en DHA berust op het belang dat aan LC-PUFA wordt toegekend voor de neurologische ontwikkeling. Als koolhydraat wordt bij voorkeur lactose toegevoegd, het voornaamste koolhydraat in moedermelk. De oligosachariden in moedermelk kennen een grote, genetisch bepaalde variatie. Met een benadering daarvan, een mengsel van korteketengalacto-oligosachariden en langeketenfructo-oligosachariden, is inmiddels redelijk wat onderzoekservaring opgedaan (Zie Hoofdstuk 16).

Kunstvoeding bevat calcium en fosfaat in een verhouding van 2 : 1. Om een goede botmineralisatie te waarborgen, is de concentratie van beide hoger dan in moedermelk. Ook vitamine D en vitamine K zijn in hogere concentratie aanwezig. Een zuigeling die meer dan 500 ml kunstvoeding per dag gebruikt, heeft geen vitamine K-suppletie nodig. Vitamine D wordt altijd gesuppleerd, ongeacht de voeding (Hoofdstuk 6). Ook voor ijzer geldt dat vanwege de minder goede absorptie uit kunstvoeding het ijzergehalte hoger is dan in moedermelk.

Prematurevoeding. Kunstvoedingen voor prematuren zijn aangepast aan de specifieke behoeften van prematuren. Het energiegehalte en de concentraties van eiwit, vitaminen, mineralen en sporenelementen zijn hoger dan in standaardkunstvoeding. Bij een geboortegewicht onder 1000 g is bovendien extra eiwitsuppletie nodig om de aanbevolen daginname van 4,0 à 4,5 g/kg te halen. In Nederland bevatten de prematurevoedingen intact koemelkeiwit; er is geen

bewijs dat eiwithydrolysaat voordelen heeft. Het gehalte aan LC-PUFA is hoger. Ook prematurenvoeding bevat onvoldoende vitamine D.

Voeding na ontslag. Zodra de pasgeborene een gewicht tussen 1800 en 2200 g heeft bereikt, heeft, vaak rond de gecorrigeerde leeftijd van 36 à 38 weken, en naar huis kan worden ontslagen, kan speciale *post-discharge*-kunstvoeding worden geïntroduceerd. Deze wordt besproken in Hoofdstuk 22.

Opvolgmelk. Tussen 4 en 6 maanden worden naast moedermelk of kunstvoeding andere voedingsmiddelen geïntroduceerd. Vanwege de lagere gehalten aan calcium en ijzer voldoet de kunstvoeding dan niet meer aan de behoeften. Opvolgmelk is tot de leeftijd van 1 jaar een goede aanvulling op de vaste voeding. Opvolgmelk bevat extra calcium en ijzer en de gehalten aan eiwit en natrium zijn lager dan die van koemelk.

Hoofdstuk 14

OVERGANG NAAR ENTERALE VOEDING

*S.R.D. van der Schoor,
W.W. Rövekamp-Abels, R.M. van Elburg
en J.B. van Goudoever*

Inleiding

Vasten leidt tot atrofie van de mucosa en verkorting van de darmvilli met verlies van DNA, eiwit en enzymactiviteit. Enterale voeding, zelfs in minimale hoeveelheden, stimuleert de groei van de intestinale mucosa. Moedermelk bevat groeifactoren met direct trofische effect op de darm, zoals insuline, epidermale groeifactoren en andere peptiden, maar heeft ook een indirect effect via gastrine en cholecystokinine. In tegenstelling tot glucose induceert voeding de postprandiale respons, gekenmerkt door verlaging van de vaatweerstand in het splanchnicusgebied en verhoging van de zuurstofconsumptie. Voeding bevordert maaglediging en darmmotiliteit. De effecten zijn het sterkst bij onverdunde voeding; in hoeverre de toedieningsfrequentie een rol speelt, is onbekend.

Vanaf halverwege het tweede trimester reageert de darm op de toediening van voeding met de afgifte van onder meer gastrine, enteroglucagon, motiline, neurotensine, pancreaspolypeptide en peptide YY. Vanaf de postconceptionele leeftijd van ongeveer 26 weken zijn linguaal en gastrisch lipase aanwezig. Galzuren zijn al vanaf 22 weken in lage concentraties beschikbaar. De pancreas levert vanaf 31 weken trypsine, lipase en amylase af in het darmlumen.

Minimale enterale voeding

MEV kan worden gedefinieerd als de toediening van kleine hoeveelheden enterale voeding, minder dan 25 ml per dag, aan prematuren of beademde pasgeborenen in de periode dat zij afhankelijk zijn van TPV. Zo kunnen kinderen die niet enteraal kunnen worden gevoed, toch profiteren van de gunstige effecten

Tabel 14-1. Minimale enterale voeding: voorbeeld

GEWICHT	VOLUME	TYPE VOEDING
<750 g	6 × 0,5 ml	Moedermelk of kunstvoeding voor prematuren
750-1250 g	6 × 1,0 ml	Moedermelk of kunstvoeding voor prematuren
1250-1750 g	6 × 2,0 ml	Moedermelk of kunstvoeding voor prematuren
>1750 g	6 × 3,0 ml	Moedermelk of kunstvoeding voor prematuren
À terme	6 × 5,0 ml	Moedermelk of standaardkunstvoeding

van voeding op het maag-darmstelsel. MEV heeft geen voedingswaarde; proef-dieronderzoek laat zien dat darmgroei en functionele enzymactiviteit pas worden bereikt bij enterale aanvoer van minimaal 30% van de totale behoeften. Wel stijgt de hormoonproductie, wat mogelijk weer de darmmotiliteit stimuleert. Bovendien gaat MEV gepaard met minder osteopenie en cholestase en met minder behoefte aan fotherapie.

Bij vasten neemt het risico van late infecties toe, mogelijk als gevolg van bacteriële translocatie. Vasten heeft ook een negatieve invloed op de cytokineproductie, de intestinale immuun- en inflammatoire respons en de IgA-productie. In tegenstelling tot volledige enterale voeding leidt MEV echter niet tot aantoonbare daling van het infectierisico of van de incidentie van NEC.

Toepassing. Bij alle pasgeborenen bij wie op de eerste levensdag niet kan worden gestart met orale voeding (met als grens ongeveer 30 ml/kg per dag), wordt MEV gestart. Ook zieke prematuren en atermen pasgeborenen krijgen gedurende 2 à 3 dagen MEV. Het verdere voedingsbeleid wordt bepaald door de ernst en het beloop van de ziekteverschijnselen. Bij voorkeur wordt moedermelk gegeven, 12 tot 25 ml per dag verdeeld over 6 tot 12 porties (Tabel 14-1). Als alternatief kan (onverdunde) kunstvoeding voor prematuren dienen. De eerste portie wordt binnen 24 uur gegeven, eventueel via een maagsonde.

Uitbreiding van de enterale voeding

Met enterale voeding kan een aanvang worden gemaakt als MEV goed wordt verdragen en de eerste meconiumlozing heeft plaatsgevonden, eventueel na stimulatie. Zolang de voeding goed wordt verdragen, breidt men het enterale aanbod uit met 15 tot 30 ml/kg per dag. De aangeboden enterale voeding blijkt in eerste instantie voor een belangrijk deel te worden benut voor de groei van de darm zelf en het instandhouden van de integriteit van de mucosa. Ongeveer

Tabel 14-2. Afbouwschema TPV bij gebruik van losse componenten: voorbeeld

ENTERAAL		PARENTERAAL	
VOLUME (ml/kg)	EIWIT (g/kg)	VETEMULSIE	AMINOZURENMENGSEL
50-100	1,2-2,5	100%	Aanvullen tot vochtbehoefte
100-130	2,5-3,5	50%	Aanvullen tot vochtbehoefte
>130	>3,5	-	Stop; rest vochtbehoefte als glucoseoplossing

de helft van het voedingseiwit wordt door de darm zelf verbruikt. Tabel 14-2 geeft aan hoe de overgang van TPV naar enterale voeding kan verlopen bij kinderen die de TPV in losse componenten krijgen. Eerst wordt de intraveneuze toediening van glucose en vet vermindert; pas als meer dan 130 ml/kg enteraal wordt gegeven, wordt de intraveneuze toediening van aminozuren en vet gestaakt. Bij *all- in-one*-mengsels wordt de toediening vermindert op geleide van de vochtbehoefte.

De intraveneuze toediening van aminozuren en vetten kan bij prematuren worden gestaakt als de enterale eiwitname boven 3,5 g/kg per dag is gekomen en bij atermen pasgeborenen boven 1,5 g/kg; de enterale vochtname moet meer dan 130 ml/kg zijn. Eventueel vochttekort wordt dan aangevuld met een intraveneuze glucoseoplossing.

Voedingskeuze. Moedermelk is de eerste keus voor zowel prematuur als à terme geboren kinderen. Moedermelk bevat antistoffen, enzymen, prebiotica, hormonen en groeifactoren. De vetfractie van moedermelk bestaat voornamelijk uit LCT, en bevat, anders dan kunstvoeding, vrijwel geen korteketenvezuren en MCT. De melk van moeders van prematuren bevat meer eiwitten en vetten die van moeders van atermen pasgeborenen. Moedermelk voldoet echter qua energie, eiwit en sporenelementen niet volledig aan de behoeften van prematuren. Tabel 14-3 geeft een overzicht van de voor- en nadelen van moedermelk ten opzichte van kunstvoeding.

Prematuren. Premature moedermelk verandert geleidelijk van samenstelling en is na 4 weken gelijk aan atermen moedermelk. Met de toevoeging van BMF wordt dan toch aan de behoefte van prematuren voldaan. Moedermelk, aangevuld met BMF, is dan ook eerste keus voor prematuren, met als tweede keus kunstvoeding voor prematuren. Men streeft naar een gemiddelde dagelijkse gewichtstoename van 15 tot 20 g/kg. De combinatie moedermelk-BMF of

Tabel 14-3. Voor- en nadelen van moedermelk ten opzicht van prematurenvoeding

Voordelen

Beter getolereerd
Sneller op volledig enterale voeding
Lager risico van NEC
Minder infecties en minder risico van allergie
Mogelijk betere emotionele binding tussen moeder en kind
Gezondheidseffecten op lange termijn: lagere bloeddruk,
lager cholesterolgehalte, hoger IQ

Nadelen

Samenstelling wisselt sterk
Minder snelle groei
Potentiële overdracht van medicatie, bacteriën en virussen

de prematurenvoeding wordt gegeven tot de atermen leeftijd, waarbij men erop toeziet dat het kind adequaat groeit.

Aterme pasgeborenen. Ook hier is moedermelk uiteraard eerste keus, gevolgd door standaardkunstvoeding. Bij een voor allergie belaste gezinsanamnese wordt in het tweede geval meestal hypoallergene (partieel gehydrolyseerde) kunstvoeding geadviseerd.

Voedingsfrequentie. MEV wordt 6 tot 12 keer per dag gegeven; Tabel 14-4 geeft de adviezen per gewichtscategorie. Borstgevoede zuigelingen bepalen de voedingsfrequentie zelf. In de eerste levensweek betekent dit over het algemeen dat het kind minimaal 8 keer per dag wordt aangelegd. Wanneer de voeding met de fles wordt gegeven, houdt men in de eerste week ook een frequentie van 7 tot 8 maal per dag aan, later te dalen tot 6 maal per dag. De toedieningswijze van enterale voeding komt in Hoofdstuk 15 aan bod.

Voedingsintolerantie

Extreem premature kinderen hebben frequent problemen met het verdragen van enterale voeding. Dit is een functioneel probleem, dat geen verband houdt met structurele afwijkingen van het maag-darmkanaal. Bij atermen pasgeborenen treedt voedingsintolerantie veel minder vaak op; dan is het vaak de uiting

Tabel 14-4. Voedingsschema voor prematuren en atermepasgeborenen

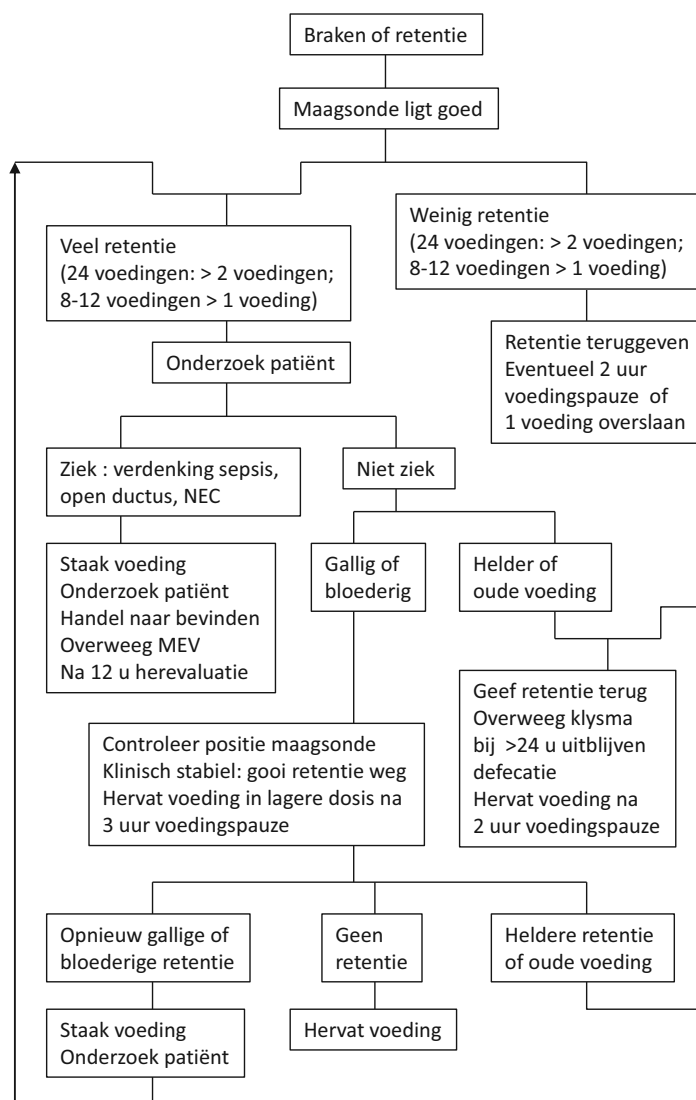
GEBOORTEGEWICHT	FREQUENTIE
<1250 g	12 of 24 × per dag
1250-1750 g	12 × per dag
1750-2500 g	8 × per dag
2500-4000 g	6 of 7 × per dag
>4000 g	7 of 8 × per dag; dalen tot 6 × per dag

van een onderliggend probleem, zoals sepsis, meningitis, intracranieële bloeding, metabole stoornis, of gastro-intestinale obstructie. Zo nodig wordt verder onderzoek ingezet, zoals infectiediagnostiek, echografie van de buik, thorax- en buikoverzichtsfoto en darmassageonderzoek. NEC hoort altijd in de differentiaaldiagnose te staan. Voedselintolerantie uit zich door braken, voedingsretentie, opgezette buik, obstipatie of diarree.

Behandeling. De eerste maatregel kan zijn, de voedingsfrequentie te verhogen zonder het totale volume te veranderen; helpt dat onvoldoende, dan kan de hoeveelheid worden verminderd of de voeding tijdelijk gestaakt. Als de buik opgezet is, kan men een open maagsonde (maaghevel) geven en eventueel een rectale sonde ('schoorsteentje'). Bij haperende meconiumlozing kan een fysiologischzoutklysma worden overwogen; bij kinderen onder 1000 g dient men 3 ml, tussen 1000 en 1500 g 5 ml en daarboven 10 ml NaCl 0,9% toe. Bij onvoldoende effect kunnen ook klysma's worden gegeven met olie, acetylcysteïne of pancreatine (1 g pancreatinepoeder op 10 ml water). Van moedermelk-klysma's is het effect niet bewezen.

Voedingsretentie

Men spreekt van voedingsretentie wanneer de in de maag geretineerde hoeveelheid meer is dan per twee uur aan voeding wordt gegeven en minimaal 2 ml. Hoe men handelt, hangt af van de mate van retentie en andere bevindingen; in Figuur 14-1 is de beslisboom weergegeven. Kleinere hoeveelheden worden direct teruggegeven via de maagsonde, tenzij het materiaal gallig of bloederig is. Eventueel wacht men twee uur voor de voeding wordt hervat of slaat men de geplande voeding over. Bij grotere omvang van de retentie wordt de volgende



Figuur 14-1. Stroomschema van het beleid bij voedingsretentie.

voeding overgeslagen. Als het kind ook intraveneus vocht krijgt, wordt het infuus daarop aangepast.

Bloederige maagretentie kan wijzen op bloedverlies in het KNO-gebied, op oesofagitis, gastritis of een ulcus. Bloed veroorzaakt in de maag gemakkelijk

misselijkheid. De voeding die dan wordt gegeven, beschermt juist het maagslijmvlies. Bij retentie van helder vocht of verteerde voeding is hooguit sprake van milde voedingsintolerantie die in principe geen verdere actie vereist. Wanneer gallig vocht wordt gereteneerd, kan er sprake zijn van dislocatie van de maagsonde naar het duodenum of van (matig) ernstige voedingsintolerantie, bij voorbeeld bij intercurrente infectie. Ook als zelfs kleine hoeveelheden voeding veel retentie veroorzaken, moet mogelijk een langere voedingspauze worden ingelast.

Hoofdstuk 15

MOEDERMELK

*D. van Zoeren-Grobbe en
W.E. Corpeleijn*

Inleiding

De meeste prematuren en zieke pasgeborenen kunnen nog niet drinken. Het is dan noodzakelijk om de moedermelk af te kolven, te bewaren en na opwarmen via een sonde toe te dienen. Afkolven en verhitten van moedermelk kan ook worden gebruikt ter voorkoming van de overbrenging van pathogenen als hiv en cytomegalovirus (CMV). Donormelk bestemd voor de moedermelkbank wordt als regel gepasteuriseerd en ingevroren. Bij alle bewerkingen van moedermelk kan contaminatie van de voeding optreden en kunnen belangrijke ingrediënten verloren gaan.

Contaminatie

Kolven. Vers afgekolfde moedermelk is niet steriel, maar door de vele infectieremmende factoren in moedermelk (leukocyten, immunoglobulinen, lysozym, lactoferrine) wordt de groei van micro-organismen geremd, mits de afname hygiënisch verloopt en de melk op de juiste wijze wordt behandeld. Alleen zware contaminatie van de melk leidt tot bacteriegroei; de daarbij door de bacteriën geproduceerde proteasen kunnen de eiwitten afbreken en de vorming van toxische producten induceren. De moeder moet dus leren om hygiënisch te kolven. De afkolfmethode, manueel of elektrisch, lijkt weinig invloed te hebben op de mate van contaminatie. Omdat de beschermende factoren in de melk na pasteurisatie verminderd werkzaam zijn, gelden bij kolven ten behoeve van de moedermelkbank strengere regels.

Bewaren. Bij kamertemperatuur kan verse moedermelk 8 uur worden bewaard; bij hogere temperaturen (dat geldt ook voor de NICU en in de couveuze) treedt al na 4 uur bacteriegroei op. Bij koelkasttemperatuur treedt bacteriegroei pas op na 48 à 72 uur. Ingevroren moedermelk blijft in bacteriologisch opzicht 3 tot 12 maanden veilig, maar omdat na een maand de infectieremmende factoren al beginnen te dalen, kan na ontdooien al snel bacteriegroei optreden. Melk voor de moedermelkbank moet direct na afkolven worden ingevroren. Donormelk is na ontdooien 24 uur houdbaar in de koelkast. Na toevoegen van BMF is de melk eveneens nog 24 uur houdbaar in de koelkast.

Door pasteuriseren gaan de meeste infectieremmende factoren verloren, zodat de melk dan slechts kort houdbaar is in koelkast of vriezer. Melk uitgegeven door een moedermelkbank moet voorzien zijn van een 'tenminste houdbaar tot'-datum. Na het verstrijken ervan moet de melk worden weggegooid.

Overbrengen van infecties. Via de moedermelk kan de moeder infecties overbrengen op het kind. De belangrijkste verwekkers in dit verband zijn hiv en CMV.

Hiv. Hiv kan met de borstvoeding worden overgedragen van moeder op kind. De percentages waarin dit gebeurt, variëren van 4 tot 22%. De kans op transmissie neemt toe met de duur van de borstvoeding en verder bij hoge viruslast, als de moeder mastitis heeft en als naast de borstvoeding ook kunstvoeding of bijvoeding wordt gegeven. De WHO raadt geïnfecteerde moeders in ontwikkelde landen af om borstvoeding te geven. In ontwikkelingslanden moet een afweging worden gemaakt tussen het risico van kunstvoeding onder slechte hygiënische omstandigheden en het risico van hiv-transmissie. Verhitten van de melk voorkomt transmissie.

Cytomegalovirus. CMV-transmissie is bij prematuren een frequent probleem. Ongeveer de helft van de Nederlandse vrouwen is CMV-positief en bij 78 tot zelfs 97% van hen wordt het virus in de eerste levensweken uitgescheiden in de moedermelk. Aterme pasgeborenen hebben van de moeder voldoende beschermende antistoffen gekregen, maar vooral bij kinderen met een postconceptionele leeftijd van minder dan 30 weken en een geboortegewicht van minder dan 1000 g kunnen ernstige ziekteverschijnselen ontstaan. CMV-infectie kan een sepsisachtig ziektebeeld veroorzaken met pneumonitis en hepatitis. De symptomen lijken overigens voorbijgaand te zijn en geen langetermijnconsequenties te hebben. Door de moedermelk gedurende 24 uur bij -20 °C in te vriezen, vermindert met het risico van CMV-transmissie; maar bij hoge viruslast is infectie nog steeds mogelijk. Hoewel verhitte melk wel afdoende is, gaan daarbij ook veel voedingsstoffen en infectieremmende factoren verloren. Het is nog niet duidelijk wat zwaarder weegt: de gevolgen van CMV-infectie of de nadelige effecten van verhitte melk van de moedermelk.

Verhitting

Verhitting is de enige effectieve manier om alle micro-organismen in moedermelk te inactiveren. Er worden verschillende methoden toegepast (Tabel 15-1): bij de holderpasteurisatie wordt de melk gedurende 30 min verhit tot 62 °C, maar ook verhitting tot 56 °C en zeer korte (5 tot 15 sec) verhitting tot 72 °C is mogelijk. Deze methoden vereisen geavanceerde apparatuur. In ontwikkelingslanden kan *flash heat* of pretoriapasteurisatie worden toegepast, waarbij de melk zeer kort in een waterbad van 100 °C wordt gedompeld, wat resulteert in verhitting tot 70 °C. In alle gevallen gaan voedingsstoffen verloren, het meest bij de holderpasteurisatie. Omdat de gevolgen ervan het beste zijn gedocumenteerd, wordt niettemin door vrijwel alle melkbanken de holdermethode gebruikt.

Tabel 15-1 geeft een overzicht van de gevolgen. Leukocyten verdwijnen bij alle manieren van verhitten. Immunoglobulinen, lysozym en lactoferrine verdwijnen deels. Ook vitamines, antioxidanten en groeifactoren worden aangetaast door verhitting. Belangrijke problemen zijn de denaturatie van eiwitten en het verlies van lipase. Hierdoor verminderen stikstofretentie en vetabsorptie, met negatief effect op de groei.

Omdat met de huidige technieken gepasteuriseerde melk inferieur is aan verse moedermelk, wordt verhitting niet routinematig toegepast. De afgekolfdde melk moet echter wel worden bewaard, opgewarmd en via een sonde toegediend. Ook daarbij kunnen bestanddelen verloren gaan. In hoeverre donormelk een geschikt alternatief is voor prematuren, is nog onvoldoende duidelijk; daarom wordt routinematige toepassing van donormelk als alternatief voor kunstvoeding voor prematuren afgeraden.

Bewaren

Moedermelk kan gedurende 48 uur in de koelkast worden bewaard en gedurende maximaal 12 maanden bij -20 °C in de vriezer. Na 24 uur bewaren bij +4 °C daalt het leukocytengetal; bij gebruik van plastic flessen is het verlies kleiner dan bij glas of staal. Ingevroren melk bevat geen leukocyten meer. Zowel bij +4 °C als bij -20 °C treedt gering verlies op van immunoglobulinen; de andere infectieremmende factoren blijven intact (Tabel 15-1). Eiwitten, enzymen, lipase, triglyceriden en de meeste vitamines blijven stabiel, maar de lipase zet een deel van de vetten om in vetzuren, met daling van de zuurgraad als gevolg. Antioxidanten hebben minder te lijden van bewaren in de vriezer dan in de koelkast; na 24 uur daalt de concentratie en neemt de vetzuurperoxidatie toe. De resulterende

Tabel 15-1. Effecten van verwarmen en bewaren van moedermelk op de concentratie van verschillende componenten¹

COMPONENT	VERWARMEN		VERWARMEN MAGNETRON			BEWAREN		
	30 MIN 62 °C	30 MIN 56 °C	FLASH HEAT 15 SEC 72 °C	HOOG VERMOGEN	LAAG VERMOGEN	PLASTIC STAAL	GLAS OF 48 UUR	VOELKAST -20 °C
Cellen	↓↓↓	↓↓↓		↓↓↓		S	↓	↓↓↓
IgA	↓	S	S	↓		S	S	S
IgM, IgG	↓	S	S	↓		S	S	S
Lysosym	↓	S	S	↓		S	S	S
Lactoferrine	↓↓	↓	S					S
Eiwit	↓↓	↓	S					S
Vetten	S	S			S		↓	S
Lipase	↓↓	↓					S	S
Lactose	S						S	S
Vitamine A, E	S	S	S		S	S	S	S
Vitamine B2	↓	↓	↓			S	S	
Vitamine B6	↓	S	S					
Vitamine C	↓	S	S	↓		↓	S	
Foliumzuur	↓	S	S	↓		S	S	
Vitamine B12	S	S	S	↓		S	S	
Glutathione	↓	S	S				↓	↓
Glutathion- peroxidase	↓	↓	↓				↓	↓
Groefactoren	↓	↓					↓	↓

¹: S: stabiel; ↓: 10-25% verlies; ↓↓: 25-50% verlies; ↓↓↓: 50-75% verlies; ↓↓↓↓: 75-100% verlies.

peroxidatiemetabolieten kunnen in theorie schadelijk zijn voor de darmen en vormen mogelijk een risico voor NEC.

Opwarmen

Na bewaren in koelkast of vriezer kan de voeding op verschillende manieren worden ontdooid of opgewarmd. De voeding kan worden ontdooid in de koelkast, op kamertemperatuur, in een waterbad of in de magnetron. Na 4 uur ontdooien op kamertemperatuur treedt snelle bacteriegroei op. Magnetronverhitting is alleen veilig als dat in voldoende groete hoeveelheid ineens (minimaal 20 ml), kort en op het laagste vermogen gebeurt, vanwege het risico dat door onregelmatig opwarmen van de melk sommige delen te heet worden. Magnetronverhitting op laag vermogen tot 37 °C veroorzaakt alleen verlies van leukocyten en IgA; de andere nutriënten blijven voor zover bekend intact.

Toediening via sonde

Continue toediening wordt afgeraden; beter is het om de voeding in porties te geven. Bij continue sondevoeding wordt de voeding gedurende enkele uren blootgesteld aan de warmte en het licht van de couveuseafdeling. Hierbij treedt een aanzienlijk verlies op van wateroplosbare vitaminen. Wat het betekent voor de bacteriegroei, is niet duidelijk, maar het ligt voor de hand dat deze toeneemt. Bovendien kan adherentie van voedingsstoffen aan spuit en sonde optreden, met als gevolg verlies van vet en vetoplosbare vitaminen en dus afname van het feitelijke energieaanbod.

Praktische adviezen

Virusoverdracht van moeder op kind wordt voorkomen door kinderen van met hiv besmette moeders geen moedermelk te geven en door kleine prematuren gedurende de gehele opname alleen te voeden met moedermelk die 24 uur ingevroren is geweest. Moedermelk wordt niet langer dan 8 uur bewaard bij kamertemperatuur (en niet langer dan 2 uur bij hogere omgevingstemperatuur), niet langer dan 24 uur bij 4 °C en niet langer dan 3 maanden bij -20 °C. Pasteuriseren wordt afgeraden. De melk wordt in porties van ten minste 20 ml opgewarmd in de magnetron bij laag vermogen en tot maximaal 37 °C. Toedienen gebeurt in porties. Als continue toediening niettemin nodig is, worden spuit en

sonde beschermt tegen het licht en wordt ter beperking van het vetverlies het uiteinde van de voedingsspuit (met excentrische spuitopening) onder een hoek van 25 à 40 ° omhoog geplaatst.

Hoofdstuk 16

PREBIOTICA EN PROBIOTICA

*R.M. van Elburg, R.H.T. van Beek en
J.B. van Goudoever*

Inleiding

Probiotica zijn levende micro-organismen die een gunstig effect hebben op de gastheer wanneer ze in voldoende hoge concentratie worden toegediend. Van tientallen verschillende bacteriestammen en een enkele gist zijn gunstige effecten gemeld, waaronder het voorkomen van antibioticageassocieerde diarree en vermindering van het risico van constitutioneel eczeem bij positieve gezinsanamnese voor allergie. *Prebiotica* zijn niet-verteerbare levensmiddeleningredienten die selectief groei of activiteit van een of meer bacteriestammen in de dikke darm stimuleren en zo indirect een probiotisch effect hebben. De term *synbiotica* wordt gebruikt voor combinaties van prebiotica en probiotica.

Fysiologie

Het maag-darmkanaal van de foetus is in principe steriel. Vanaf de geboorte wordt het gekoloniseerd met bacteriën tot zich uiteindelijk een stabiel ecosysteem van honderden verschillende stammen heeft gevestigd: de *microbiota* of het *microbioom*. Deze kolonisatie wordt beïnvloed door allerlei factoren, waaronder het genetisch profiel van het kind, de wijze van geboorte, het type voeding en omgevingsfactoren als het microbioom van de moeder en de bacteriestammen in de omgeving waarin het kind verblijft. De bacterieconcentratie, uitgedrukt in kolonievormende eenheden per ml neemt daarbij tot 10^2 à 10^4 in de maag, 10^6 à 10^8 in de dunne darm en 10^{10} à 10^{12} in het colon.

Bij borstgevoede zuigelingen worden veel meer bifidobacteriën en lactobaccillen in de feces aangetroffen dan bij zuigelingen die kunstvoeding krijgen. Dit zou kunnen verklaren waarom borstgevoede zuigelingen minder gastro-in-

testinale en andere infecties doormaken dan zuigelingen die kunstvoeding krijgen. Terwijl het microbioom in het eerste jaar, mede onder invloed van de veranderingen in de voeding, nog niet stabiel is, verandert het vanaf de leeftijd van 12 tot 18 maanden vrijwel niet meer. De consumptie van bacteriën (inclusief probiotica) kan dan nog maar kortdurend veranderingen in de samenstelling van het ecosysteem teweegbrengen. Dit wordt vermoedelijk veroorzaakt doordat deze afwijken van de eigen flora en een immuunrespons op gang brengen, of doordat ze niet goed meer hechten aan de darmwand. Blootstelling aan micro-organismen en voeding op jonge leeftijd spelen dus ook gedurende het verdere leven een belangrijke rol in de gezondheid. In de neonatale fase kan zich dat uiten in bescherming tegen NEC en bij zuigelingen, peuters en kleuters in bescherming tegen infecties en atopische ziekten.

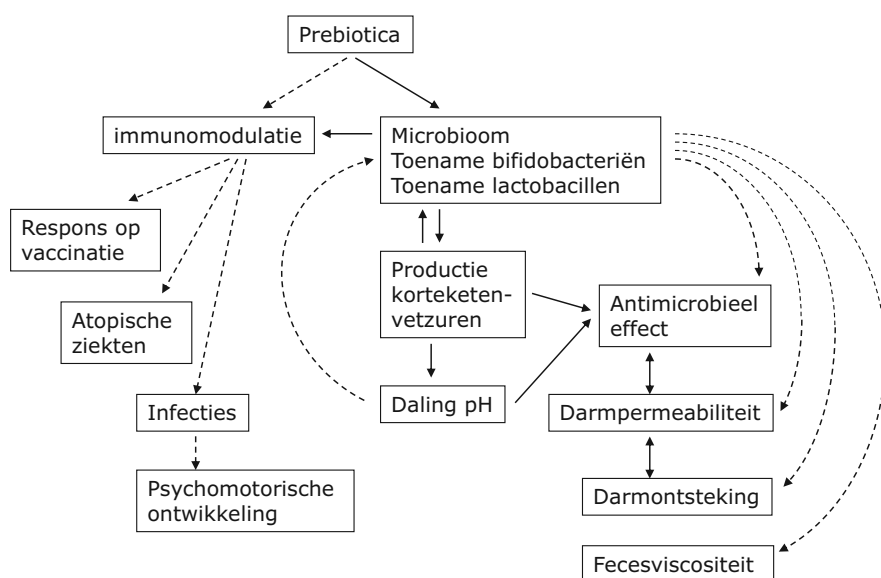
In het algemeen worden bifidobacteriën en lactobacillen als gezondheidsbevorderende bacteriën beschouwd, enterokokken, streptokokken, *Escherichia coli* en *Bacteroides* spp. als in principe niet-schadelijk en *Pseudomonas aeruginosa*, stafylokokken en *Clostridium* spp. als potentieel schadelijk. De balans tussen deze bacteriesoorten kan door diverse factoren worden beïnvloed, waaronder antibiotica, prebiotica en probiotica, wijze van geboorte (vaginaal of per sectio caesarea), genetisch profiel, geboorteomgeving (thuis of in het ziekenhuis) en type voeding (borstvoeding of kunstvoeding). Het microbioom speelt een belangrijke rol in diverse fysiologische en pathofysiologische processen. Daartoe worden gerekend de instandhouding van de barrière tegen intestinale en systemische infecties, de levering van brandstof voor colonepithelcellen, de normale ontwikkeling en functie van het immuunsysteem, acute verstoringen als bij antibioticageassocieerde diarree en chronische aandoeningen als allergie, chronische inflammatoire darmziekten en mogelijk ook colonkanker. Door beïnvloeding van de darmkolonisatie kan dus mogelijk invloed worden uitgeoefend op deze processen, in positieve of negatieve zin. Daarbij is de aandacht tot nu toe vooral gericht op de promotie van de groei van gezondheidsbevorderende bifidobacteriën en lactobacillen.

Prebiotica

Borstvoeding leidt tot een ander microbioom dan kunstvoeding. In moedermelk zitten complexe koolhydraatverbindingen, die prebiotische eigenschappen hebben. Zij bevorderen in de eerste plaats de groei van bifidobacteriën en verder meestal ook lactobacillen, *Bacteroides* spp. en eubacteria in de darm. Daardoor wordt de productie van de korteketenvezuren acetaat, propionaat, butyraat en lactaat bevorderd, wat leidt tot daling van de pH van de darminhoud, zachtere

ontlasting en grotere defecatiefrequentie. Alle prebiotica zijn (niet-absorbeerbare) koolhydraten, maar moleculegrootte, suikersamenstelling en structuur kunnen sterk variëren. Daarnaast wordt de ontlasting zachter en neemt de frequentie van de ontlasting toe. Ook stijgt de productie van secretair IgA. In diermodellen blijken prebiotica niet alleen het microbioom te beïnvloeden, maar ook directe effecten te hebben op het immuunsysteem. Figuur 16-1 geeft een overzicht van de bewezen en veronderstelde effecten van prebiotica.

De aan kunstvoeding toegevoegde prebiotica bestaan bij voorkeur uit een mengsel van korteketenlacto-oligosachariden en langeketenfructo-oligosachariden. Daarmee wordt de koolhydraatsamenstelling van moedermelk zo goed mogelijk benaderd. Moedermelk bevat naast neutrale oligosachariden echter ook zure oligosachariden, die een additioneel effect zouden kunnen hebben op het immuunsysteem. Aanvulling van prematurenvoeding met neutrale en zure oligosachariden lijkt tot lagere pH en viscositeit van de ontlasting, grotere defecatiefrequentie en daling van de incidentie van ernstige neonatale infecties te leiden; de concentratie van bifidobacteriën blijkt echter lager dan bij borstvoeding.



Figuur 16-1. Effecten van probiotica in de darm. De doorgetrokken pijlen geven bewezen effecten aan, de gestippelde pijlen de veronderstelde gevolgen.

Langetermijneffecten. Het is nog niet duidelijk of de toediening van prebiotica aan (premature) zuigelingen ook op lange termijn meetbare gunstige effecten heeft. Niettemin zijn de meeste kunstvoedingen tegenwoordig al verrijkt met prebiotica.

Probiotica

Er is uitgebreid onderzoek gedaan naar de effecten van probiotica in prematu-renvoeding en als voedingssupplement. Omdat in die studies echter gebruik wordt gemaakt van steeds verschillende (combinaties van) bacteriestammen en concentraties, is het moeilijk om algemeen geldende conclusies te trekken. Voor een meetbaar effect wordt dagelijkse toediening van ten minste 10^9 bacteriën nodig geacht. Omdat het levende bacteriën betreft, en niet kan worden uitgesloten dat toediening ervan aan kwetsbare zuigelingen leidt tot infecties, is bestudering van de effecten ervan bij zuigelingen problematisch.

In een meta-analyse van studies met *Bifidobacterium lactis* werd geconstateerd dat deze bacterie de kolonisatie van enterobacteriaceae en *Clostridium difficile* verminderde, de concentratie van korteketenvezuren verhoogde en de feces-pH verlaagde. Wat precies het beschermende mechanisme is, is nog onbekend. Uit andere meta-analyses bleek dat probioticatoediening tot significante verlaging van de incidentie van NEC en van de mortaliteit kon leiden.

Aanbeveling

Hoewel de meeste zuigelingenvoedingen al prebiotica en sommige probiotica bevatten, kan op grond van de beschikbare informatie nog geen algemene aanbeveling worden gegeven met betrekking tot de routinematig toepassing van pre- en probiotica in kunstvoedingen.

Hoofdstuk 17

MEERVOUDIG ONVERZADIGDE LANGEKETENVETZUREN

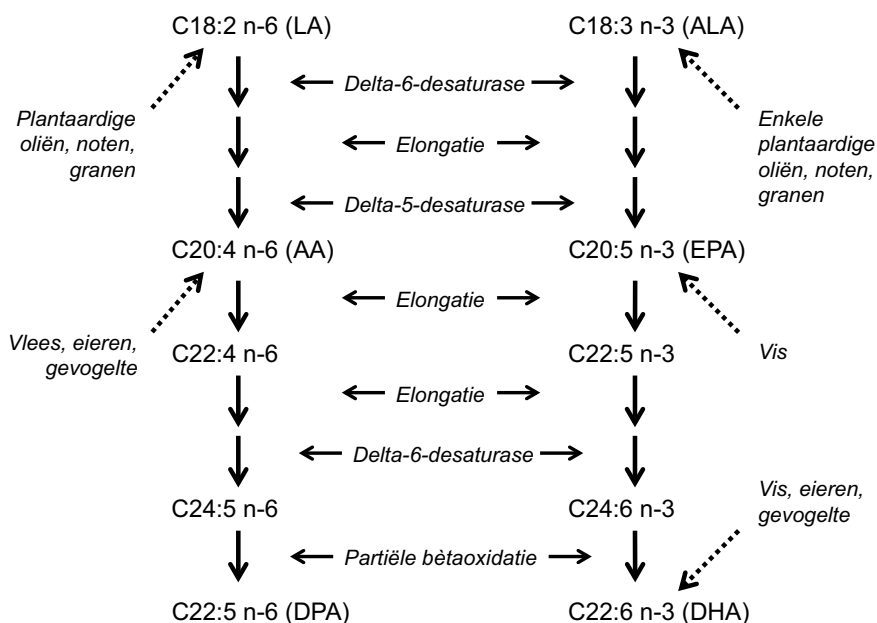
V. Christmann, H.N. Lafeber en B.S. Glas

Inleiding

Meervoudig onverzadigde langeketenvetzuren spelen niet alleen een rol als leveranciers van energie, maar zijn in de eerste plaats essentiële bestanddelen van celmembranen en spelen een rol bij ontstekingsreacties en de immuunstatus. Voor pasgeborenen is moedermelk de natuurlijke bron van LC-PUFA. Vetgehalte en vetsamenstelling van moedermelk zijn zeer variabel. Moedermelk bevat circa 150 verschillende vetzuren, waarvan 15 à -20% bestaat uit LC-PUFA. Naast ALA (C18:3 n-3), LA (C18:2 n-6) en AA (C20:4 n-6) bevat moedermelk ook DHA (C22:6 n-3) en een aantal andere LC-PUFA. De hoeveelheid AA in moedermelk is relatief constant, maar de concentratie van DHA is afhankelijk van het maternale dieet. Kunstvoeding wordt tegenwoordig verrijkt met LC-PUFA, maar optimale samenstelling en concentratie zijn nog onderwerp van discussie.

Fysiologie

Het menselijk lichaam is in staat om verzadigde en enkelvoudig onverzadigde vetzuren te synthetiseren, maar niet tot het inbouwen van de dubbele binding in de posities n-3 en n-6. Dat betekent dat ALA en LA essentiële vetzuren zijn, die met de voeding moeten worden toegediend. ALA en LA kunnen in een aantal stappen worden verlengd en verder gedesatureerd (Figuur 17-1). ALA wordt daarbij omgezet in DHA en eicosapentaeenzuur (EPA; C20:5 n-3), LA wordt omgezet in AA. De mate waarin omzetting in AA en DHA plaatsvindt, wordt onder meer bepaald door geslacht, genexpressie en aanbod in de voeding. Fosfolipiden kunnen in combinatie met n-6- en n-3-vetzuren de celmembraan beïnvloeden door activering van receptoren, transportsystemen en ionenkanalen. Ze



Figuur 17-1. Omzetting van linolzuur en alfa-linoleenzuur in het lichaam.

kunnen functioneren als signaalmoleculen en hebben bovendien een direct effect op de genexpressie door de activering van peroxisomen.

DHA en AA zijn belangrijk voor de celmembraanstructuur. DHA is in hoge concentratie aanwezig in de grijze stof van de hersenen en de retina. Verminderde opname van DHA in retina en hersenen veroorzaakt bij proefdieren verminderde gezichtsscherpte, tragere visuele fixatie en toename van stereotypie in gedrag en motoriek. AA is essentieel voor de groei; een tekort aan n-6-vetzuren leidt tot tragere groei en huidafwijkingen. LA speelt een belangrijke rol in het cholesterolmetabolisme, in het huidvet en als voorloper van de eicosanoiden. AA en EPA staan beide aan de basis van het complexe metabolisme van zowel de pro- als de anti-inflammatoire eicosanoiden.

Bij de omzettingen in de n-3- en de n-6-reeks zijn dezelfde enzymen betrokken. Dit kan competitie en onderlinge inhibitie veroorzaken, zowel binnen de reeksen als tussen beide reeksen. Toediening van n-3-vetzuren verlaagt bij prematuren de concentratie AA door remming van de omzetting van LA naar AA en verminderde productie van fosfolipiden. Anderzijds remt een hoge inname van LA de omzetting van ALA naar DHA. Gebalanceerde inname van AA,

EPA en DHA is dus belangrijk is voor normale groei, goede functie van het afweersysteem en normale ontwikkeling van het centrale zenuwstelsel.

AA, EPA en DHA kunnen ook door (dierlijk) voedsel worden geleverd. Aangezien de-novolipogenese waarschijnlijk laag is, kan de LC-PUFA-samenstelling van het dieet de celfuncties beïnvloeden.

Zwangerschap

Tijdens het laatste trimester van de zwangerschap begint de groeisput van de foetale hersenen: myelinisatie, toename van de gyrering, organisatie van neurotransmittersystemen en synapsvorming, vooral in het visuele systeem en de hippocampus. DHA speelt hierbij een belangrijke rol. Aangezien de n-3-vetzuren essentiële vetzuren zijn, hangt de beschikbaarheid van DHA af van transport via de placenta en daarmee ook van maternaal dieet en leefstijl en van de inname van zowel ALA als DHA. Een tekort aan n-3-vetzuren bij de moeder kan dus een negatief effect hebben op de neurologische ontwikkeling van de foetus. In het foetale bloed zijn de concentraties van AA en DHA relatief hoger en die van LA lager dan in moederlijk bloed. Dit kan enerzijds wijzen op preferentieel transport over de placenta, maar kan ook de foetale behoefte weerspiegelen.

De inname van DHA door gezonde zwangeren varieert sterk. De foetale hersenen nemen ongeveer 60 mg DHA per dag op; de minimale opname is waarschijnlijk groter. Het is nog niet duidelijk of standaardsuppletie van DHA bij zwangeren zinvol is. Het nut daarvan is mede afhankelijk van inname van LC-PUFA met de voeding.

Borstvoeding en kunstvoeding

Na de geboorte krijgt de zuigeling LC-PUFA via de moedermelk toegediend. Het aanbod is voor een groot deel afhankelijk van de samenstelling van de voeding van de moeder. voeding. Mogelijk is de opname van DHA door lacterende moeders te laag. DHA-suppletie aan de moeder verhoogt de concentratie in de moedermelk. Een Cochranereview uit 2010 concludeerde echter dat suppletie van LC-PUFA tijdens de lactatieperiode geen meetbaar effect had op de psychomotorische ontwikkeling en de visus van de zuigeling.

Aterme zuigelingen. Borstgevoede zuigelingen lijken bij ontwikkelingspsychologisch onderzoek beter te scoren dan kinderen gevoed met kunstvoeding. Dit zou kunnen worden verklaard door verschil in aanbod van LC-PUFA, vooral

DHA. Ondanks het feit dat een causale relatie vooralsnog ontbreekt, wordt kunstvoeding tegenwoordig verrijkt met LC-PUFA. Onderzoek naar het effect hiervan op de neurologische ontwikkeling heeft nog geen eenduidige resultaten opgeleverd.

Premature zuigelingen. Bij prematuren is het risico verhoogd dat deficiëntie van LC-PUFA en vooral DHA ontstaat. De opname van LC-PUFA neemt juist in het laatste trimester sterk toe. Met suppletie van LC-PUFA in de voeding zou de DHA-status moeten kunnen worden opgekrikt tot het niveau van atermen zuigelingen. Daarom wordt wel geadviseerd om minimaal 0,4% van het vet in prematurenvoeding uit DHA te laten bestaan. Prematuren zijn in staat om uit ALA DHA te synthetiseren. Desondanks moet men ervan uitgaan dat prematuren op de gecorrigeerde leeftijd van 40 weken een DHA-tekort van ca 50% hebben opgebouwd.

Het effect van DHA-suppletie bij prematuren is onduidelijk. Bij hogere doses DHA kan de AA-concentratie in het bloed dalen. Daarom wordt geadviseerd om zowel DHA als AA te suppleren. Ook bij prematuren verdient wat dat aangaat moedermelk de voorkeur, hoewel voedingsgewoonten zouden kunnen leiden tot een te laag DHA-gehalte in moedermelk.

Aanbevelingen

Zwangerschap en lactatie. Tijdens de zwangerschap wordt een dagelijkse inname van minimaal 200 mg DHA geadviseerd. Deze hoeveelheid kan worden bereikt als gevarieerde volwaardige voeding 1 à 2 keer per week wordt aangevuld met vis. Vette vis is een goede bron van n-3-vetzuren. Moedermelk heeft de voorkeur als natuurlijke bron van LC-PUFA.

Premature pasgeborenen. Prematurenvoeding moet DHA en AA bevatten; van het totale vetzuurgehalte moet minimaal 0,2% DHA en 0,3 à 0,7% AA zijn, met een DHA-AA-ratio van 1 : 2. De concentratie EPA mag niet hoger zijn dan 30% van die van DHA (Tabel 17-1).

Aterme pasgeborenen. Bij toevoeging van LC-PUFA aan kunstvoeding moet de LA-ALA-ratio tussen 5 : 1 en 15 : 1 liggen. Gezien het belang van een adequate voorziening van LC-PUFA wordt ook bij gezonde zuigelingen toevoeging van DHA en AA geadviseerd. De hoeveelheid DHA moet tussen 0,2 en 0,5% van het totale vetzuurgehalte bedragen, die van AA moet ten minste even hoog zijn en die van EPA mag juist niet hoger zijn dan die van DHA (Tabel 18-1). Het is waarschijnlijk

Tabel 17-1. Aanbevolen inname van meervoudig onverzadigde langeketenvetzuren

	PREMATUREN ¹		ATERME ZUIGELINGEN ²	
	(mg/kg)	(mg/100 kcal)	0-½ JAAR (mg/kg)	½-1 JAAR (energieprocent)
Linolzuur	385-1540	350-1400	600	2
Alfalinoleenzuur	55	50	80	1
Docosahexaenzuur	12-30	11-27	20	-
Arachidonzuur	18-42	16-39	40	-

¹: ESPGHAN, 2010.

²: Gezondheidsraad, 2001/2002.

zinnig om daarmee na de leeftijd van 6 maanden door te gaan. De optimale hoeveelheden staan nog niet vast. De huidige samenstelling van kunstvoeding leidt niet tot deficiëntie of ongewenste bijwerkingen.

Hoofdstuk 18

IJZER

*D. van Zoeren-Grobbe,
L. Rövekamp-Abels, F. Brus,
L. Uijterschout en H.N. Lafeber*

Inleiding

Van het totale lichaamsijzer is 80% te vinden in hemoglobine en 9% in enzymen en myoglobine. IJzer is verder onderdeel van veel neuronale structuren, zoals myeline en neurotransmitters. IJzer is essentieel voor veel weefselfuncties en voor de hersenontwikkeling; er zijn sterke aanwijzingen dat ijzerdeficiëntie blijvende schade oplevert voor de cognitieve en motorische ontwikkeling. Anderzijds is ijzer ook een belangrijke pro-oxidans. IJzerstapeling veroorzaakt schade aan lever en andere organen (hemochromatose). Bij prematuren kan ijzer oxidatieve schade veroorzaken en zo mede verantwoordelijk zijn voor ROP en BPD. Het is dan ook moeilijk om aan te geven wat de optimale ijzersuppletie is voor bij prematuren en zuigelingen.

IJzerstofwisseling

IJzer wordt voornamelijk geabsorbeerd in het duodenum. Een deel van het geabsorbeerde ijzer wordt in het bloed gebonden aan transferrine en getransporteerd naar weefsels met transferrinereceptoren, voornamelijk beenmerg, spieren en lever. Het wordt daar gebruikt voor de aanmaak van hemoglobine en myoglobine of opgeslagen als ferritine (reversibel) en hemosiderine (irreversibel). Het ijzer van de erythrocyten die door het reticulo-endotheliale systeem zijn gefagociteerd wordt door de macrofagen gereïstribueerd via transferrine. Er is geen actieve uitscheiding van ijzer, maar het geabsorbeerde ijzer dat achterblijft in de enterocyten, verlaat met het afsterven daarvan het lichaam. Hecidine, een door de lever geproduceerd peptidehormoon, remt de ijzeropname vanuit

de darm naar de bloedbaan en stimuleert de ijzeropslag door macrofagen. Hepcidine zorgt er zo voor dat minder ijzer beschikbaar is voor hergebruik in de erythropoëse. De hepcidineproductie wordt gestimuleerd door grotere ijzervoorraad en ontstekingsactiviteit en onderdrukt door hypoxie en anemie.

IJzer komt in twee verschillende vormen voor in de voeding: als heemijzer en als non-heemijzer. Heemijzer is afkomstig van dierlijke producten als vlees, vis en gevogelte; non-heemijzer komt voornamelijk voor in brood, graanproducten, aardappelen en groenten. De biologische beschikbaarheid van dierlijk ijzer is beter dan die van plantaardig ijzer: van het heemijzer in de voeding wordt 15 à 35% geabsorbeerd; van het plantaardige ijzer 2 tot 20%, afhankelijk van de ijzerstatus. De absorptie wordt vergemakkelijkt door vitamine C, cysteïne en andere organische zuren. Fytaten (voedingsvezels uit onder meer granen en peulvruchten), polyfenolen (antioxidanten uit voornamelijk thee en druiven) en verschillende medicamenten, waaronder antacida, tetracyclinen en penicillamine, remmen de opname van non-heemijzer.

Antenataal neemt de ijzervoorraad voornamelijk toe in het 3e trimester, met opslag in lever en erythrocyten. Na de geboorte vermindert de erythropoëse en daalt het hemoglobinegehalte; het vrijgekomen ijzer wordt gestapeld in de lever. Samen met de reeds aanwezige ijzervoorraden heeft een atermgevoede zuigeling voldoende ijzervoorraad voor de groei tot de leeftijd van 4 à 6 maanden. Prematuren missen een groot deel van de ijzerstapeling in het derde trimester, waardoor bij hen de ijzervoorraad gering is.

IJzerdeficiëntie

IJzer is belangrijk voor de hersenontwikkeling en is nodig voor myelinevorming en neurotransmitterfunctie. IJzerdeficiëntie en ferripieve anemie hebben een negatief effect op de psychomotorische ontwikkeling, vooral wat betreft motorische en taalontwikkeling, en kunnen gedrags- en activiteitsstoornissen veroorzaken. IJzersuppletie lijkt een positief effect te hebben op de psychomotorische ontwikkeling, maar een direct causaal verband is moeilijk aan te tonen door de vele factoren die de ontwikkeling van prematuren beïnvloeden. In vergelijking met ijzersuppletie vanaf de leeftijd van 6 weken zou suppletie vanaf 2 weken na de geboorte een gering gunstig effect hebben op cognitieve, motorische en neurologische ontwikkeling op de leeftijd van 5 jaar.

Ijzertoxiciteit

IJzer is een belangrijk oxidans; tweewaardig ijzer kan waterstofperoxide omzetten in zeer reactieve hydroxylradicalen. IJzer is in het lichaam dan ook altijd gebonden aan transferrine (in plasma) of ferritine (in de weefsels). Prematuren hebben bij de geboorte lage transferrinespiegels, terwijl er ijzer vrijkomt door de fysiologische postnatale hemoglobinedaling. Bovendien is de ijzerabsorptie nog niet goed gereguleerd. Dit kan leiden tot de aanwezigheid van niet aan eiwit gebonden ijzer (NPBI) in het plasma, met verhoogd risico van vrijradicalenziekten als BPD en ROP. Het ijzeroverschot kan ook schade veroorzaken aan het immuunsysteem en aan de hersenen. Te hoge ijzersuppletie leidt tot meer infecties, vertraagde psychomotorische ontwikkeling en vertraagde (lengte) groei.

Bepaling van de ijzerstatus

De meest gebruikte parameter voor de ijzerstatus is de plasmaconcentratie van ferritine, die een indicatie geeft van de ijzervoorraad in de lever. Ferritine daalt als eerste bij ijzerdeficiëntie. Ferritine is ook een acutefase-eiwit; de concentratie stijgt bij infectie en ontstekingsactiviteit. Daarom wordt tegelijk een tweede acutefase-eiwit bepaald, zoals C-reactief proteïne (CRP). Andere mogelijkheden zijn transferrinesaturatie, transferrinereceptoren en de zinkprotoporfyrine-hemoglobineratio in erythrocyten. Bij ferriprive anemie leidt ijzersuppletie tot stijging van het reticulocytengetal.

Andere geschikte parameters voor de ijzerstatus zijn de serumconcentraties van zinkprotoporfyrine (ZPP) en transferrinereceptor. In geval van ijzerebrek wordt bij de erytropoëse in plaats van ijzer zink ingebouwd in protoporfyrine. Toename van ZPP is een gevoelige, maar weinig specifieke maat voor ijzerdeficiëntie; ZPP is ook verhoogd bij toegenomen erytropoëse, chronische ontsteking, loodintoxicatie, hemolyse en hemoglobinopathieën. De transferrinereceptor bevindt zich op de celmembranen van perifere weefsels. Bij verminderde ijzertoevoer neemt de expressie van transferrinereceptor toe, waardoor ijzer effectiever kan worden opgenomen, maar ook de serumconcentratie ervan (sTfR) stijgt. sTfR wordt niet beïnvloedt door infectie of ontsteking. De sTfR-bepaling is van diagnostische waarde bij verdenking van functionele of relatieve ijzerdeficiëntie; sTfR is verhoogd bij absoluut ijzertekort en bij toegenomen erytropoëse, maar normaal bij een functioneel ijzertekort.

Microcytaire anemie is een laat symptoom van ijzerdeficiëntie. Hemoglobine en gemiddeld celvolume (MCV) zijn als screeningsinstrument voor ijzerde-

ficiëntie weinig sensitief en aspecifiek. Ook serumijzer en transferrineverzadiging (totale ijzerbindingscapaciteit) hebben beperkte waarde omdat zij sterk worden beïnvloed door fysiologische variatie gedurende de dag, ontstekingsactiviteit en ijzeropname uit de voeding. Wanneer naast het hemoglobinegehalte slechts één parameter wordt bepaald, is ferritine de beste keus; bij infecties kan beter sTfR worden bepaald. Tabel 18-1 geeft de referentiewaarden voor de ijzerstatus van borstgevoede zuigelingen.

Tabel 18-1. IJzerstatus van borstgevoede zuigelingen in de eerste 4 levensmaanden

BEPALING	REFERENTIEWAARDE
Ferritine	<20 gr/l
Zinkprotoporfyrine	>75 mol/mol hemoglobine
Transferrineverzadiging	<10-17%
Transferrinereceptoren	>11 mg/l
Reticulocyten	Stijging na start ijzersuppletie

Ijzersuppletie

Moedermelk bevat slechts 0,2 à 0,4 mg/l ijzer, voornamelijk gebonden aan lactoferrine. Lactoferrine bevordert de ijzerabsorptie en bindt het ijzer in de voeding. Hierdoor is er in de voeding geen vrij ijzer aanwezig, wat het risico van peroxidatie van de vetten in moedermelk verkleint. De Nederlandse BMF-preparaten bevatten geen ijzer.

Aan kunstvoeding is extra ijzer toegevoegd; aan prematurenvoeding ongeveer evenveel als aan kunstvoeding voor atermen kinderen. Prematuren jonger dan 32 weken hebben daar niet genoeg aan; wat oudere prematuren betreft, ontbreken de gegevens. *Post-discharge*-voeding bevat voldoende ijzer om aan de ijzerbehoefte te voldoen. De absorptie van ijzer uit de voeding is beter bij moedermelk dan kunstvoeding, maar het verschil is kleiner dan voorheen werd aangenomen.

Ijzersuppletie wordt altijd oraal gegeven; bij parenterale toediening is het risico van overbelasting te groot. Er zijn verschillende preparaten beschikbaar; de meest gebruikte zijn ferrosulfaat en ferrofumaraat. Beide middelen worden goed getolereerd.

Aterme zuigelingen. Bij gezonde pasgeborenen is de ijzervoorraad voldoende voor de eerste 4 tot 6 maanden. Daarna is ijzerbevattende bijvoeding nodig. Deze kan vanaf 4 maanden geleidelijk worden geïntroduceerd. Kunstvoeding bevat voldoende ijzer; de aanbevelingen voor bijvoeding zijn dezelfde als bij moedermelk.

Prematuren. Premature pasgeborenen hebben een relatief kleine ijzervoorraad en minder erythrocyten. Ook de transferrinespiegel is laag. In de eerste 2 weken na de geboorte daalt het hemoglobinegehalte vindt geen erythropoëse plaats. Het vrijkomende ijzer kan vaak niet worden gebonden aan transferrine. Bij circa 30% van de prematuren circuleert niet aan eiwit gebonden ijzer in het bloed, met het risico van oxidatieve schade. Na de eerste levensweken komt de erythropoëse op gang en door de snelle postnatale groei, de kleine ijzervoorraden en de frequente bloedafnamen neemt het ijzertekort snel toe. Meestal is de ijzervoorraad uitgeput na 6 à 8 weken of als het geboortegewicht is verdubbeld. Hoe lager het geboortegewicht, hoe eerder die situatie wordt bereikt.

Moedermelk met BMF en kunstvoeding bevatten onvoldoende ijzer voor de behoeften van prematuren. Het advies is dan ook om tijdig met ijzersuppletie te beginnen. Om ijzertoxiciteit te vermijden, wordt maximaal 5 mg/kg ijzer per dag gesuppleerd; bij de behandeling van ferriprievae anemie eventueel meer. Bij zuigelingen die veel bloedtransfusies krijgen, wordt ijzer gestapeld in het reticulo-endotheliale systeem. De suppletie van ijzer wordt dan afhankelijk gemaakt

Tabel 18-2. IJzeraanbod (mg/kg.dag) met de voeding en aanbevelingen voor ijzersuppletie

SUPPLETIE (mg/kg.dag)	GEWICHT			
	<1000 g	1000-2000 g	2000-2500 g	>2500 g
Aanbevolen	2,0-3,0	2,0-3,0	1,0	0-1,0
Moedermelk (± BMF)	0,03-0,06	0,03-0,06	0,03-0,06	0,03-0,06
Kunstvoeding	-	-	0,8-1,2	0,8-1,2
Prematurevoeding	2,4-2,7	2,4-2,7	-	-
Post-discharge-voeding	1,6-1,8	1,6-1,8	1,6-1,8	-
Extra suppletie ¹	2-3	2-3	Nee	Nee

¹: Alle prematuren <2000 g krijgen ijzersuppletie tijdens de opname vanaf de leeftijd 2-6 weken tot ontslag; na ontslag wordt de suppletie voortgezet tot de leeftijd 6-12 maanden, echter alleen bij borstvoeding of gewone zuigelingen-voeding, niet bij *post-discharge*-voeding.

van het ferritinegehalte. Bij behandeling met erythropoëtine is juist hogere suppletie nodig.

Aanbevelingen

Bij atermen zuigelingen is de combinatie van eigen ijzervoorraad en ijzertoevoer via moedermelk of kunstvoeding voldoende voor de eerste 4-6 maanden. Bij prematuren wordt ijzersuppletie aangeraden vanaf de leeftijd van 2 à 6 weken, voort te zetten tot de leeftijd van 6 à 12 maanden. Suppletie voor de leeftijd van 2 weken is mogelijk schadelijk. Tabel 18-2 geeft een overzicht van ijzerbehoefte en ijzersuppletie bij prematuren en atermen zuigelingen.

Deel III: BIJZONDERE SITUATIES

Hoofdstuk 19

NECROTISERENDE ENTEROCOLITIS

*S.R.D. van der Schoor,
L. Rövekamp-Abels, R.M. van Elburg en
J.B. van Goudoever*

Inleiding

Necrotiserende enterocolitis is een verkregen (neonatale) aandoening met ernstige beschadiging van de nog onrijpe darm door een combinatie van vasculaire, toxische, mucosale en andere, nog onbekende factoren. NEC komt voornamelijk voor bij prematuren. De incidentie kan oplopen tot 7%, de mortaliteit ligt tussen 15 en 30% en is hoger naarmate de zwangerschapsduur korter is en het geboortegewicht lager. Bij atermen pasgeborenen is NEC zeldzaam en geassocieerd met congenitale hartafwijkingen, sepsis en hypotensie.

Pathofysiologie

De etiologie is onbekend, maar NEC is een multifactoriële aandoening met voeding in een belangrijke rol. Er lijkt een verstoorde reactie te zijn van het immuunsysteem op prikkels als enterale voeding, ischemie en bacteriële translocatie. NEC wordt in verband gebracht met vroeg starten met enterale voeding, maar er zijn geen aanwijzingen dat MEV een risicofactor is. MEV wordt juist geadviseerd ter vermindering van de incidentie van sepsis. De proliferatie van bacteriën speelt ongetwijfeld een belangrijke rol, maar het is niet duidelijk of dat een primaire factor is. Het feit dat NEC in epidemieën voorkomt, suggereert dat micro-organismen van pathogenetisch belang zijn.

Symptomatologie

Het klinisch beeld loopt uiteen van geringe voedingsintolerantie en voedingsrenties tot een acute, foudroyant verlopende ziekte met de klinische verschijnselen van sepsis en acute buik. Meestal begint NEC met toegenomen maagrentie en gallige retentie, opgezette buik, zichtbare darmlichsen, bloederige ontlasting en toenemend pijnlijke buik bij palpatie. Ook verkleuring van de buikhuid kan een eerste symptoom zijn. Het klinische beloop moet nauwgezet worden vervolgd. Veranderingen bij onderzoek van de buik, zoals verkleuring, uitzetting, toenemende pijnlijkeheid, en in het klinische beloop moeten doen denken aan perforatie en maken röntgenonderzoek noodzakelijk.

De differentiaaldiagnose van NEC wordt gegeven in Tabel 19-1.

Tabel 19-1. Differentiaaldiagnose van necrotiserende enterocolitis

OORZAAK	VOORBEELDEN
Extern	Ingeslikt maternaal bloed
Trauma	Anusfissuur Klysmata, thermometer
Functionele obstructie	Paralytische ileus bij sepsis
Anatomische obstructie	Duodenumatresie, jejunumatresie Duodenumweb Duplicatuur Malrotatie, volvulus, invaginatie Ziekte van Hirschsprung Meconiumileus
Bacteriële enterocolitis	<i>Campylobacter</i> spp. <i>Clostridium difficile</i> <i>Salmonella</i> spp., <i>Shigella</i> spp.
Virale enteritis	Rotavirus, adenovirus
Diversen	Koemelkallergie Stollingsstoornis Solitaire darmperforatie Pneumatis coli Meckeldivertikel Neonatale appendicitis

Classificatie. In 1973 publiceerde Bell criteria voor de indeling van NEC naar ernst, gebaseerd op klinische, laboratorium en radiologische bevindingen. In 1987 volgden de gemodificeerde bellcriteria. Er worden drie stadia onderscheiden, elk met twee subgroepen (Tabel 20-2).

Tabel 19-2. Stagering van necrotiserende enterocolitis volgens Bell

STADIUM	SYSTEMISCH	GASTRO-INTESTINAAL	RADIOLOGISCH
Vermoedelijk (stadium I)			
IA	Temperatuur instabiel, apneu, bradycardie, lethargie	Maagretentie, braken, licht opgezette buik, occult bloed positief	Geen afwijkingen of geringe dilatatie darmlissen
IB	Als stadium IA	Opgezette buik, ileus, helderrood bloed rectaal	Uitgezette darmlissen
Zeker (stadium II)			
IIA (weinig ziek)	Als stadium IA	Als stadium IA, met afwezige peristaltiek, palpatie soms gevoelig	Uitgezette darmlissen, ileus, pneumatosis intestinalis
IIB (matig ziek)	Als stadium IA, met milde metabole acidose of trombocytopenie	Als stadium IIA, met gevoelige palpatie, cellulitis van buikwand of weerstand in rechteronderbuik	Als stadium IIA, met gas in vena portae en soms ook ascites
Ernstig (stadium III)			
IIIA (ernstig ziek)	Als stadium IIB, met hypotensie, apneu, respiratoire en metabole acidose, diffuse intravasale stolling en neutropenie	Als stadium IIB, met gegeneraliseerde peritonitis, buikwand-oedeem en erytheem van de buikhuid	Als stadium IIB, met ascites
IIIB	Verdere verslechtering van klinische en laboratoriumbevindingen	Perforatie	Als stadium IIIA, met pneumoperitoneum

Diagnostiek

Röntgenonderzoek. De voor-achterwaartse buikoverzichtsfoto is essentieel voor het vaststellen van de ernst van de NEC (Tabel 19-2). Op de foto worden de wijdte van de darmlussen en de dikte van de darmwand beoordeeld en wordt gezocht naar aanwijzingen voor bacteriële translocatie (pneumotosis intestinalis, gas in het portale systeem). Op indicatie (verdenking van perforatie met vrije lucht in de buikholte) wordt ook een laterale foto met horizontale stralengang gemaakt.

Echografie van de buik kan worden gebruikt voor uitsluiting van de aanwezigheid van gas in het portale systeem en voor het aantonen van vrij vocht in de buikholte en pneumotosis intestinalis en voor evaluatie van de perfusie van de darmwand. De beoordeling is sterk afhankelijk van de ervaring van de (kinder)radioloog; echografie is daarom geen standaardonderzoek. Met ascitespunctie verkregen vocht kan worden geanalyseerd om aanwijzingen te verkrijgen voor (gedekte) perforatie.

Laboratoriumonderzoek. Het standaardonderzoek omvat een volledig bloedbeeld met CRP en leukocytdifferentiatie, bepaling van de serumconcentraties van natrium, kalium, calcium, glucose en albumine en bloedgasanalyse. Op indicatie kan ook de lactaatconcentratie worden bepaald. Bij klinische aanwijzingen voor een stollingsstoornis worden protrombinetijd (PT) en geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT) bepaald en eventueel stollingsfactoren en fibrineafbraakproducten.

Microbiologie. Bij elke verdenking van NEC wordt een bloedkweek ingezet. Wat betreft de feces, is onderzoek op rotavirus en adenovirus meestal voldoende; feceskweken voor *Campylobacter jejuni*, *Clostridium perfringens*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp. en *Yersinia enterocolitica* worden uitsluitend verricht op indicatie.

Biomarkers. Er zijn verschillende serologische, fecale en urinebiomarkers beschreven, waaronder *intestinal fatty acid binding protein*, plaatjesactiverende factor, claudine-3 en calprotectine, die in de toekomst een rol zouden kunnen krijgen bij de diagnostiek van NEC.

Therapie

Algemeen. Alle orale en enterale voeding wordt gestaakt en vervangen door TPV. Er wordt maagzuigdrainage ingesteld met een negatieve druk van 10 cm H₂O en zuurremming met ranitidine. Acidose en eventuele elektrolytstoornissen worden gecorrigeerd. Na afname van de bloedkweek wordt gestart met breed-spectrumantibiotica gedurende ten minste 7 dagen, langer als het klinische beeld niet verbetert. Zo nodig worden de vitale functies ondersteund met beademing, vaatvulling en cardiotonica. Op indicatie worden erythrocyten of trombocyten toegediend.

Stadium I. Op dag 1 en 2 wordt geen enterale voeding gegeven, op dag 3 tot 5 krijgt het kind MEV en vanaf dag 6 kan de enterale voeding geleidelijk worden herstart.

Stadium II. Op dag 1 tot 5 wordt geen enterale voeding gegeven, op dag 6 tot 8 MEV en vanaf dag 9 kan de enterale voeding geleidelijk worden herstart. De antibiotische therapie wordt 10 dagen voortgezet. Verder wordt de kinderchirurg in consult gevraagd.

Stadium III. Als stadium II. De antibiotische behandeling wordt eventueel 14 dagen voortgezet. Meestal is respiratoire en circulatoire ondersteuning nodig. In overleg met de kinderchirurg wordt beoordeeld of operatief ingrijpen geïndiceerd is. Indicaties voor laparotomie zijn perforatie, die meestal optreedt 24 à 48 uur na het optreden van pneumatis intestinalis, echografische aanwijzingen voor de aanwezigheid van troebel vocht in de buikholte, een 'gefixeerde' darmlis, die op opeenvolgende buikoverzichtsfoto's steeds zichtbaar is, en klinische achteruitgang of onvoldoende verbetering ondanks optimale conservatieve therapie.

Chirurgische interventie bestaat in principe uit resectie van het aangedane gedeelte van de darm met reanastomosering of een (tijdelijk) ileo- of colostoma. Bij instabiele kinderen met verdenking van perforatie, van wie wordt geverd dat zij een chirurgische interventie niet overleven, kan als alternatief een drain in de buikholte worden gelegd. Het plaatsen van een drain voorafgaand aan laparotomie heeft geen voordeel boven primaire laparotomie.

Voedingsbeleid

Het voedingsbeleid bij NEC is afhankelijk van het bell stadium en de klinische conditie. Enterale voeding wordt altijd gestaakt en vervangen door TPV. Omdat het onthouden van enterale voeding leidt tot darmatrofie, moet MEV worden gestart zodra de klinische conditie dit toelaat. Het is echter onduidelijk op welke termijn de enterale voeding kan worden herstart; de adviezen variëren van 5 dagen tot 2 weken. Er is geen bewijs dat lang onthouden van voeding voordelen heeft; integendeel, het lijkt erop dat tijdige herintroductie van enterale voeding niet tot complicaties leidt en mogelijk zelfs de kans op sepsis en op darmstenosering verkleint.

Na operatie en darmresectie wordt het voedingsbeleid gedicteerd door de peroperatieve bevindingen. Als de patiënt klinisch instabiel blijft en bijvoorbeeld cardiotonica nodig heeft of buikproblemen blijft houden, moet worden overwogen om het herstarten van enterale voeding uit te stellen. Als MEV goed wordt verdragen, kan de voeding volgens het normale schema per dag met 15 tot 20 ml/kg worden uitgebreid met gelijktijdige vermindering van de TPV. Men moet bedacht blijven op het mogelijke ontstaan van ileus door stenosering, meestal 4 tot 6 weken na de operatie, maar soms ook eerder. Bij aanhoudende problemen met het opvoeren van de enterale voeding kan door middel van coloninloop en eventueel maag-darmpassagefoto's onderzoek worden gedaan naar stenosering.

Complicaties

Laparotomie is nodig bij 20 à 40% van de patiënten met NEC. De totale mortaliteit is 20%, oplopend tot 40% als er perforatie is opgetreden. Het recidiepercentage is 5. Naast stenosering van colon en soms dunne darm kunnen er ook stomacomplicaties optreden, zoals prolaps, stenosering of retractie van het stoma. Bij een kwart van de patiënten leidt uitgebreide resectie van niet-levensvatbare darmsegmenten tot kortedarmsyndroom, met de noodzaak van langdurige TPV en het risico van ondervoeding en groeivertraging. Ten slotte blijkt NEC de kans op abnormale neurologische ontwikkeling te vergroten.

Preventie

Moedermelk versus kunstvoeding. Moedermelk zou beschermen tegen NEC door de antimicrobiële en anti-inflammatoire eigenschappen ervan, maar het

bewijs is lastig te leveren. Met de oprichting van een moedermelkbank wordt het in de toekomst ook mogelijk om donormelk te gebruiken. Als melk van de eigen moeder beschikbaar is, heeft die de voorkeur boven kunstvoeding. Het verrijken van moedermelk met BMF verhoogt het risico van NEC waarschijnlijk niet. Ook de osmolariteit van de gebruikelijke voedingen en combinaties (niet hoger dan 350 mmol/l) is geen probleem; pas bij gebruik van enterale voedingen met een osmolariteit boven 650 mmol/l loopt de incidentie van NEC op.

Voedingsbeleid. Mogelijk is NEC gerelateerd met (te) snelle introductie van enterale voeding, maar de verrichte studies laten geen uitspraak toe. MEV (tot 24 ml per dag) lijkt geen risicofactor te zijn voor NEC en heeft mogelijk zelfs een rol bij het voorkomen van sepsis. Als moedermelk in de eerste levensdagen nog onvoldoende beschikbaar is, kan onafhankelijk van het risico van NEC kunstvoeding worden gestart. Omdat observationele studies suggereren snellere op-hoging van de enterale voeding het risico van NEC verhoogt, wordt geadviseerd om, afhankelijk van amenorroeduur en klinische status, de voeding op te hogen met niet meer dan 15 à 20 ml/kg per dag.

Voedingssupplementen. De toevoeging van immunoglobulinen of ei-fosfolipiden aan de voeding en verlaging van de zuurgraad in de darmtractus zouden de incidentie van NEC kunnen doen dalen, maar profylactische interventies zijn tot niet toe niet succesvol gebleken.

Probiotica. Hoewel de toediening van probiotica tot significante vermindering van de incidentie van NEC lijkt te leiden, is onduidelijk voor welke type moet worden gekozen en welke dosering nodig is. Vooreerst wordt hierover dus geen advies gegeven.

Andere factoren. Overmatige parenterale toediening van vocht moet worden voorkomen vanwege de relatie met NEC. Daarentegen is er geen relatie aangetoond tussen het gebruik van navellijnen en NEC en is er geen verschil in prevalentie tussen toediening van voeding via een neus-maagsonde en via een neus-duodenumsonde. Mogelijk heeft intraveneuze toediening van antibiotica in de eerste levensdagen weer wel een negatief effect. Net als voor de mogelijk negatieve rol van erythrocytentransfusies geldt, dat onduidelijk is of de incidentieverhoging van NEC wordt veroorzaakt door de interventie of door de problematiek die interventie nodig maakt. Profylactische toediening van antibiotica wordt überhaupt afgeraden vanwege de ermee gepaard gaande stijging van het aantal multiresistente bacteriën.

Hoofdstuk 20

VERHOOGDE ENERGIEBEHOEFTE

*H.N. Lafeber, A.A.M.W. van Kempen en
B.S. Glas*

Inleiding

Hoewel voeding en groei dagelijks terugkerende aandachtspunten zijn in de zorg voor pasgeborenen, maken vrijwel alle prematuur en dysmatuur geboren zuigelingen een postnatale groeivertraging door. Vanwege (noodzakelijke) opbouwschema's, voedingsintolerantie, ziekte en katabolisme is bij hen de voeding suboptimaal. Bij de meeste pasgeborenen verloopt de groeisnelheid enkele weken na de geboorte weer parallel aan de groeicurve. Als dat niet het geval is, moet naar de oorzaak worden gezocht: onvoldoende inname, verhoogd verbruik of verlies. De behandeling is afhankelijk van de onderliggende oorzaak.

Bij het voedingsvoorschrift onderscheidde men vroeger kinderen met uitsluitend vochtbeperking en kinderen met (ook) verhoogde energiebehoefte. Omdat (vermoedelijk ten onrechte) werd gedacht dat verhoogde energie-inname bij een disbalans tussen de macronutriënten niet tot adequate groei kon leiden, werd bij kinderen die alleen vochtbeperking nodig hadden de voeding geconcentreerd, zodat de nutriënten in een kleiner volume konden worden aangeboden. Dat leidt bij de huidige prematurenvoedingen echter tot het risico van calciumfosfaatneerslagen, met bezoarvorming in de maag en harde ontlasting als gevolg. Vanaf hoeveelheden van 100 ml/kg per dag wordt zuigelingenvoeding dan ook liever niet meer ingedikt, maar aangevuld met extra macronutriënten, het liefst in de vorm van eiwitten.

Bronchopulmonale dysplasie

Een veelvoorkomend ziektebeeld met een verhoogd risico van groeivertraging is chronische BPD. Prematuren met chronische longproblemen door BPD groeien

in de eerste levensjaren slechter dan andere prematuren. Dit heeft verschillende oorzaken. Vaak is bij hen vochtbeperking nodig, door de verhoogde ademerarbeid is de energiebehoefte hoger en door de hypoxie verloopt de verbranding deels anaeroob. Bovendien hebben ze vaak last van recidiverende (luchtweg)infecties. Naast ademondersteuning, toediening van extra zuurstof en de behandeling van infecties is optimale voeding nodig voor adequate groei.

Onderdeel van de behandeling van BPD is meestal vochtbeperking tot 120 à 150 ml/kg per dag. Voor goede groei is dan ook verrijkte voeding nodig, waarbij men streeft naar een energie-inname van 130 tot 140 kcal/kg per dag, dus 20 kcal meer dan gezonde voldragen pasgeborenen krijgen. Ook aan andere oorzaken van onvoldoende groei moet worden gedacht.

Richtlijnen voor suppletie

De voeding bij BPD moet zo worden gekozen, dat goede inhaalgroei wordt bereikt met een goede lichaamssamenstelling. Goede inhaalgroei wil zeggen dat de standaarddeviatiescore van het gewicht snel weer op peil is, bij voorkeur voor het einde van het eerste levensjaar. Daarvoor streeft men naar een hoge eiwitinname (meer dan 3 g/kg per dag) en een inname van ongeveer 40 energieprocenten vet en 45 energieprocenten koolhydraten.

Verrijking van moedermelk. Moedermelk met BMF kan worden verrijkt door de toevoeging van 0,5 tot 2,5 g eiwit-supplement per 100 ml, bijvoorbeeld Nutrilon Neonatal Protein Fortifier®. Dit preparaat bevat per 100 g poeder 338 kcal (82 g eiwit in een caseïne-wei-eiwitverhouding van 1 : 1 en 2,2 g koolhydraten), 2,0 mg linolzuur, 1,0 mg alfa-linoleenzuur, 524 mg calcium en 516 g fosfaat. Als dat onvoldoende effect heeft, kan eventueel nog 1 tot 3% dextrine-maltose worden toegediend (met als nadeel dat de CO₂-productie oploopt, wat ongunstig is bij slechte longfunctie) of 2 tot 3% vetemulsie (met als nadeel dat steatorroe kan ontstaan). Als vochtbeperking niet meer nodig is, bepaalt het kind zelf hoeveel moedermelk het drinkt.

Verrijking van kunstvoeding. Prematurenvoeding kan op dezelfde manier worden verrijkt als moedermelk.

Voeding bij groeivertraging

Zuigelingen met ernstige BPD, die nog beademing of forse zuurstofsuppletie nodig hebben, en zuigelingen bij wie de groei niet op gang komt, bijvoorbeeld als gevolg van een aangeboren hartafwijking, kunnen baat hebben bij een speciale energieverrijkte voeding, zoals Infatrini[®]. Deze voeding is ontwikkeld met de nadruk op extra energie in een relatief kleine hoeveelheid vocht en wordt goed verdragen (Tabel 20-1).

Tabel 20-1. Samenstelling (per 100 ml) van voedingen bij verhoogde energiebehoefte

VOEDING	ENERGIE (kcal)	EIWIT (g)	EIWIT (g/100 kcal)	CALCIUM (mg)	IJZER (mg)
Moedermelk	68	1,0	1,5	30	0,1
Moedermelk met BMF	83	2,1	2,5	96	0,1
Prematurevoeding	80	2,6	3,3	100	1,6
<i>Post-discharge</i> -voeding	75	2,0	2,7	87	1,2
Aterme kunstvoeding	66	1,3	2,0	47	0,53
Dieetvoeding (Infatrini [®])	100	2,6	2,6	80	1

Hoofdstuk 21

REFLUX EN OBSTIPATIE

R.M.J. Moonen en F. Brus

Inleiding

Motiliteitsproblemen komen bij prematuren frequent voor. Naast de problemen die inherent zijn aan de vroege geboorte, zoals onvoldoende mondmotoriek, trage maaglediging en de motiliteitsproblemen bij NEC, zijn ook door gastro-oesofageale reflux (GOR) veroorzaakte problemen en obstipatie niet zeldzaam.

Bij GOR treedt terugvloed van maaginhoud op naar de slokdarm. Dit is een fysiologisch fenomeen, dat bij (jonge) zuigelingen echter vaak leidt tot het opgeven van mondjes voeding (spugen, regurgitatie) zonder verdere klachten. Bij prematuren komt GOR gemiddeld 3 tot 5 keer per uur voor. Hoewel GOR bij hen vaak wordt geassocieerd met apneus, groeivertraging en respiratoire problemen, is er geen bewijs voor een causaal verband. Pas als GOR gepaard gaat met complicaties, zoals refluxoesofagitis, gewichtsverlies, chronische stridor, hoesten of luchtweginfecties, spreekt men van gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ).

Obstipatie komt vaker voor bij zuigelingen die kunstvoeding krijgen dan bij borstvoeding. Ook bij prematuren ziet men relatief vaak defecatieproblemen. 'Obstipatie' is een klinische diagnose. Men spreekt van functionele obstipatie als er geen organische oorzaak aantoonbaar is. Voor de definitie van functionele obstipatie gebruikt men de Rome III-criteria, maar deze zijn niet speciaal geschikt voor prematuren.

Reflux

Voorzover regurgitatie te beïnvloeden is, ligt de sleutel vaak in aanpassing van de voeding. Overvoeding is een frequente oorzaak van overmatig spugen. Verandering van type voeding heeft zelden zin en kan beter achterwege blijven,

maar aanpassing van de hoeveelheid en de manier van voeden kan wel effectief zijn. De volgende stap is verdikken van de voeding. Dit kan onder meer met johannesbroodpitmeel en met rijstamylopectine. De meeste studies geven aan dat voedingsverdikking wel leidt tot minder regurgitatie, maar niet tot vermindering van (zure) GOR. Er is weinig bekend over het nut van de toepassing van verdikkingsmiddelen bij prematuren. Het is verstandig om ze niet toe te passen voordat volledige voedingstolerantie is bereikt.

Koemelkallergie kan zich presenteren met symptomen van GORZ. Bij verdenking van koemelkallergie kan een proefbehandeling met koemelkeiwitvrije zuigelingenvoeding op basis van sterk gehydrolyseerd eiwit zinvol zijn. Eliminatie moet altijd gevolgd worden door provocatie. De gouden standaard is de dubbelblinde koemelkprovocatietest.

Obstipatie

Bij pasgeborenen kan vertraagde meconiumlozing wijzen op een gastro-intestinale obstructie, zoals een meconiumplug of anusatresie, en op een motiliteitsprobleem, zoals de ziekte van Hirschsprung. Bij meconiumileus moet cystische fibrose worden uitgesloten. Bij het meconiumplugsyndroom verdwijnen de symptomen meestal na de eerste meconiumlozing. Neonatale ziektebeelden als hypothyreoïdie, hypercalciëmie, diabetes insipidus en renale tubulaire acidose kunnen zich presenteren met obstipatie.

Bij prematuren leidt de onrijpheid van het maag-darmstelsel vaak tot gastro-intestinale dysmotiliteit, met onregelmatige of vertraagde passage van meconium en ontlasting als gevolg. Perinatale hypoperfusie van de darm draagt bij aan de dysmotiliteit. Verminderde voedingstolerantie is vaak het gevolg. De klinische ervaring leert dat een klysma met fysiologisch zout of glycerine kan worden gegeven om de voedingstolerantie te bespoedigen. In het algemeen wordt bij prematuren kleiner dan 1000 g een fysiologischzoutklysma van 3 ml gegeven, tussen 1000 en 1500 g 5 ml en boven 1500 g 10 ml.

Voor de medicamenteuze behandeling van obstipatie wordt bij voorkeur lactulosesiroop gebruikt; bij oudere zuigelingen komt ook macrogol in aanmerking.

Voedingsaspecten van obstipatie

Vochtiname. Er is geen reden om aan te nemen dat extra vochttoediening effectief is bij de behandeling van obstipatie bij zuigelingen. Anderzijds kan het bij

kinderen die om welke reden dan ook inadequate orale vochtinname hebben, wel zinvol zijn om het vocht aanbod op peil te brengen.

Soort voeding. Borstvoeding is de ideale zuigelingenvoeding. Zuigelingen die kunstvoeding krijgen, hebben gemiddeld hardere ontlasting dan borstgevoede zuigelingen. Dit wordt vooral toegeschreven aan de hoge concentratie bètapalmitaat, leidend tot betere vetabsorptie, en de oligosachariden in moedermelk. Ook de eiwitsamenstelling kan een rol spelen; een hoger caseïnegehalte geeft vaker obstipatie.

Pre- en probiotica. De toevoeging van galacto- en fructo-oligosachariden aan kunstvoeding geeft verbetering van de fecesconsistentie. Van de toevoeging van *Lactobacillus* GG is toename van de defecatiefrequentie beschreven. In hoeverre dit moet worden beschouwd als een relevante bijdrage aan preventie of behandeling van obstipatie, is onduidelijk.

Vezels en oliepreparaten. Er is geen bewijs dat de toevoeging van extra vezels of oliepreparaten aan kunstvoeding effectief is bij de behandeling van obstipatie. Oliepreparaten kunnen pas effect hebben in een dosering die leidt tot vetmalabsorptie, waarmee ook vetoplosbare vitaminen verloren gaan. Bovendien verstoort de toediening van extra olie de verhouding tussen de macronutriënten in de voeding.

Voeding op basis van eiwithydrolysaat. In zeldzame gevallen is koemelkallergie de oorzaak van obstipatie. De klachten kunnen dan verbeteren als gestart wordt met een koemelkvrije voeding. Kunstvoeding op sojabasis is daarvoor niet geschikt; deze veroorzaakt juist vaak defecatieproblemen.

Magnesiumverrijkte voeding. Bij at terme zuigelingen met obstipatie is significante verbetering beschreven van fecesconsistentie, defecatiefrequentie en pijn van behandeling met een met magnesium verrijkte kunstvoeding. Deze voeding is in Nederland overigens niet op de markt.

Aanbevelingen

Bij regurgiterende zuigelingen is, naast voedingsadviezen en eventueel toepassing van een verdikkingsmiddel, geen behandeling nodig. Bij prematuren kan spugen gerelateerd zijn aan de onrijpheid van het maag-darmkanaal. Bij verden-

king van koemelkallergie kan een proefbehandeling worden gegeven met koemelkeiwitvrije voeding.

Bij borstgevoede zuigelingen komt obstipatie minder vaak voor; borstvoeding heeft dan ook om die reden de voorkeur. Motiliteitsproblemen kunnen inherent zijn aan de onrijpheid van het maag-darmkanaal en verbeteren dan mettertijd. Obstipatie moet niet worden 'behandeld' met extra vocht of olie; als behandeling nodig is, wordt gekozen voor lactulose. De begindosering is 3-5 ml per dag.

Hoofdstuk 22

POST-DISCHARGE-VOEDING

H.N. Lafeber en B.S. Glas

Inleiding

Als prematuren worden ontslagen van de neonatale intensive care en naar huis gaan, moet worden nagedacht over welke voeding vervolgens het beste voor hun is. Standaardkunstvoeding is mogelijk te energiearm en bevat onvoldoende eiwit voor optimale hersenontwikkeling. Daar staat tegenover dat de te lang doorgaan met prematurenvoeding zou kunnen leiden tot te snelle inhaalgroei, wat op lange termijn zou kunnen leiden tot insulineon gevoeligheid, obesitas, diabetes type 2 en hart- en vaatziekten. Deze groep is volgens de ESPGHAN het beste af te met een *post-discharge*-voeding. Deze bevat meer eiwit, calcium, fosfaat, ijzer en vitamine D dan standaardkunstvoeding, maar het energiegehalte is gelijk.

Onderzoek

In meerdere studies is aangetoond dat *post-discharge*-voedingen een positief effect hebben op groei en lichaamssamenstelling, vooral gedurende de eerste zes maanden. Nederlands onderzoek (STEP-studie) heeft uitgewezen dat prematuren onafhankelijk van het type voeding bij 6 maanden een vrijwel normaal gewicht bereiken, maar dat de kinderen die *post-discharge*-voeding hadden gekregen, relatief minder vetmassa en meer spierweefsel hadden verworven dan kinderen die met standaardzuigelingenvoeding waren gevoed. Ook borstgevoede kinderen hadden een betere lichaamssamenstelling dan deze laatste groep.

Advies

Op grond van de uitkomsten van de STEP-studie en het ESPGHAN-advies lijkt *post-discharge*-voeding de aangewezen voeding voor de nabehandeling van prematuren die geen borstvoeding ontvangen. Daarmee kan het beste worden gestart na ontslag uit het ziekenhuis. In Nederland zijn twee typen *post-discharge*-voeding verkrijgbaar (zie Appendix II). Het effect op de groei wordt pas duidelijk als de voeding minimaal drie maanden is gegeven. Het advies is om met *post-discharge*-voeding door te gaan tot het kind, gecorrigeerd voor de zwangerschapsduur, een SDS voor gewicht heeft bereikt van minimaal -1, maar niet langer dan tot de gecorrigeerde leeftijd van 6 maanden. Met moedermelk gevoede zuigelingen krijgen BMF toegediend, maar mogelijk heeft dat na ontslag uit het ziekenhuis geen meerwaarde meer.

Tabel 22-1. Samenstelling (per 100 ml) van *post-discharge*-voedingen en de vergelijkbare standaardvoedingen

FACTOR	EENHEID	FRISO			NUTRILON		
		PREMA-TUUR START	PREMA-TUUR 1	STAN-DAARD 1	NENATAL START	NENATAL 1	STAN-DAARD 1
Energie	kcal	79	66	66	80	75	66
Eiwit	g	2,6	2,0	1,4	2,6	2,0	1,3
Eiwit/energie	g/100 kcal	3,3	3,0	2,1	3,3	2,7	2,0
Koolhydraten	g	8,3	6,6	7,0	8,4	7,5	7,4
Vet	g	4,0	3,5	3,5	3,9	4,0	3,4
Calcium	mg	96	66	50	100	87	47
Fosfaat	mg	54	39	30	56	47	26
Vitamine D	µg (IE)	1,9 (76)	1,3 (52)	1,2 (50)	3,0 (120)	1,7 (68)	1,2 (48)

Hoofdstuk 23

BIJVOEDING

*J.B. van Goudoever,
W.W. Rövekamp-Abels, B.S. Glas en
R.H.T. van Beek*

Inleiding

Bijvoeding wordt door de WHO gedefinieerd als alle andere soorten voeding en vocht dan moedermelk. Onder die definitie vallen in feite ook kunstvoeding, opvolgmelk en zelfs water. In Nederland en andere Europese landen wordt onder bijvoeding verstaan alle voeding anders dan moedermelk of kunstvoeding, de definitie die ook door de ESPGHAN en in dit boek wordt gebruikt.

De introductie van bijvoeding vindt over het algemeen plaats in de tweede helft van het eerste levensjaar. Het advies van de WHO is om tot 6 maanden alleen borstvoeding te geven, maar volgens de ESPGHAN kan vanaf 4 à 6 maanden bijvoeding worden gestart. Bijvoeding is zowel nodig vanwege de voedingswaarde als vanwege de ontwikkeling van de mondmotoriek. Niet alleen voorziet moedermelk rond die tijd niet meer in de behoeften van de zuigeling, maar ook moet het kind leren kauwen en interesse krijgen in andere voedingsmiddelen dan melk.

Kinderen die kunstvoeding krijgen, hebben in het tweede levenshalfjaar een andere voedingsbehoefte dan borstgevoede kinderen. De laatsten hebben vooral een hogere behoefte aan ijzer en zink. Ook prematuriteit kan invloed hebben op de voedingsbehoeften. Prematuur geboren kinderen hebben in de neonatale periode vaak veel negatieve prikkels in het mondgebied ondervonden, waardoor aversie voor orale producten kan ontstaan. De logopedist kan dan de ontwikkeling van de mondmotoriek ondersteunen.

Tijdstip van introductie

Er is geen gerandomiseerd onderzoek gedaan naar de optimale tijd van introductie van bijvoeding. Hoewel er grote verschillen bestaan tussen de verschillende landen, is 6 maanden overal de uiterste beginleeftijd. Prematuur geboren kinderen krijgen, uitgaande van de gecorrigeerde leeftijd, eerder bijvoeding dan atermen kinderen. Andere factoren die het tijdstip van introductie vervroegen, zijn jonge leeftijd van de moeder, roken, kunstvoeding en hoog gewicht van het kind.

Vanaf de leeftijd van 3 à 4 maanden is het maag-darmstelsel voldoende ontwikkeld om bijvoeding te kunnen verteren en absorberen. Ook de (mond-) motorisch ontwikkeling is dan al ver genoeg gevorderd. De ervaring leert dat prematuren al vanaf de gecorrigeerde leeftijd van 3 maanden zo ver zijn. In elk geval moet het kind van een lepel kunnen eten en moet de kokhalsreflex verdwenen zijn.

Smaakontwikkeling

Naar smaakontwikkeling en acceptatie van voedingsmiddelen is pas recent systematisch onderzoek gedaan. Ook hier spelen culturele verschillen een grote rol. Variatie in het aanbod leidt tot snellere acceptatie. Ook het herhaald (tot 8 maal toe) aanbieden van dezelfde voeding geeft betere acceptatie van smaak en consistentie. Pas als een bepaalde smaak tenminste 8 keer is aangeboden, kan worden besloten om die uit het voedingsaanbod weg te laten. Het maakt niet uit of er met groente wordt gestart of met fruit.

Voedingsaanbod

Energie. Gedurende het hele eerste levensjaar blijft de energiebehoefte hoog. Bij prematuur geboren kinderen met hersenbeschadiging is verhoging van het eiwit- en energieaanbod tot 120% van de aanbevolen hoeveelheden gunstig voor de hersengroei. De energetische waarde van de voeding wordt voor een belangrijk deel bepaald door de hoeveelheid vet. Het energiepercentage vet in de voeding moet in het tweede levenshalfjaar 40% zijn en tussen 1 en 3 jaar 25 tot 40%. Te energierijke voedingen kunnen, net als een hoog eiwit-aanbod, echter bijdragen aan het ontstaan van overgewicht. Vaak wordt voor de nacht nog een extra voeding gegeven opdat het kind doorslaapt. Dit is niet aan te raden,

want vlak voor een periode van inactiviteit wordt energierijke voeding vooral ingezet voor de vetopslag.

Suiker en zout. Er lijkt een relatie te zijn tussen de suikerconsumptie op jonge leeftijd en het ontstaan van cariës. Bovendien lijken kinderen die op jonge leeftijd wennen aan zoetheid, later meer snoepen. De toevoeging van suiker aan voedingsmiddelen heeft geen nutritioneel doel en moet zoveel mogelijk worden vermeden. Bovendien moet men het kind op jonge leeftijd wennen aan tanden poetsen in het kader van goede mondhygiëne.

Ook de toevoeging van zout wordt ontraden. Zoutinname op jonge leeftijd is geassocieerd met een hogere bloeddruk op latere leeftijd. De commercieel verkrijgbare bijvoedingen bevatten tegenwoordig meestal geen zout meer.

Ijzer en zink. De voeding van borstgevoede kinderen bevat in de tweede helft van het eerste jaar erg weinig ijzer en zink. Meer dan 90% ervan moet worden verkregen via bijvoeding. Koemelk bevat te weinig ijzer; het advies is dan ook om in elk geval in het eerste jaar geen koemelk te geven. Opvolgmelk is verrijkt met ijzer. Bij voortgezette borstvoeding moet het ijzer komen uit ijzerrijke voedingsmiddelen als vlees en brood, waarbij de combinatie met vitamine C bevattende voedingsmiddelen de ijzeropname bevordert.

Belangrijke bronnen van zink zijn vlees, kaas, granen en brood. In Nederland is de zinkvoorziening in het algemeen geen probleem; het risico van zinkdeficiëntie bestaat alleen onder specifieke omstandigheden, zoals bij malabsorptiesyndromen en bij langdurige TPV.

Gluten. De incidentie van coeliakie ligt in de buurt van 1% en meer dan een kwart van de Nederlandse bevolking heeft de genetische aanleg die tot coeliakie kan leiden. Er bestaan sterke aanwijzingen dat de kans op coeliakie mede wordt bepaald door de manier waarop gluten in de voeding wordt geïntroduceerd. Het risico is te verkleinen door glutenbevattende voeding geleidelijk te introduceren tussen 4 en 6 maanden en terwijl het kind nog borstvoeding krijgt.

Vegetarische en veganistische diëten. Kinderen kunnen in principe een vegetarisch dieet volgen, als dat ten minste 500 ml melk en andere zuivelproducten bevat. De ijzerinname kan een probleem zijn. Veganistische voeding moet worden ontraden, vooral vanwege de grote kans op vitamine B₁₂-deficiëntie en het daarmee gepaard gaande risico voor de neurologische ontwikkeling.

Allergie. De belangrijkste allergene voedingsmiddelen zijn vis, schaal- en schelpdieren, ei, koemelk en noten. Er is geen bewijs dat uitstel van de intro-

ductie van allergenen tot na de leeftijd van 6 maanden leidt tot minder allergie, zelfs niet bij kinderen met een positieve familieanamnese. Mogelijk vergroot uitstel zelfs de kans op allergie. De rol van andere voeding dan borstvoeding bij de preventie van allergie is gering. Voor sojavoeding is geen plaats; ook het effect van partieel gehydrolyseerde voedingen is beperkt.

Aanbevelingen

Bijvoeding moet worden gestart op de (gecorrigeerde) leeftijd van 4 tot 6 maanden. Het heeft geen zin om daarbij de introductie van sterk allergene voedingsmiddelen langer uit te stellen. Ook gluten wordt in die periode geïntroduceerd, bij voorkeur in combinatie met borstvoeding. De zuigeling moet vaak wennen aan nieuwe smaken; het frequent aanbieden van nieuwe voedingsmiddelen verhoogt de acceptatiekans aanzienlijk. De toevoeging van suiker en zout wordt vermeden. Vooral bij borstgevoede kinderen verdient het aanbod van ijzer- en zinkbevattende bijvoeding extra aandacht.

Deel IV: APPENDICES

Appendix I

LITERATUUR

Algemeen

Koletzko B, Goulet O, Hunt J, et al. Guidelines on paediatric parenteral nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41(Suppl 2):S1-87.

Hoofdstuk 1

Arant BS. Sodium, chloride and potassium. In: Tsang RC, Lucas A, Uauy R, Zolitzin S (red). *Nutritional needs of the preterm infant*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1993;157-75.

Bueva A, Guignard JP. Renal function in preterm neonates. *Pediatr Res* 1994;36:572-7.

Hartnoll G, Bétrémieux P, Modi N. Randomised controlled trial of postnatal sodium supplementation on oxygen dependency and body weight in 25-30 week gestational age infants. *Arch Dis Child Neonatal Ed* 2000;82:F19-23.

Hartnoll G, Bétrémieux P, Modi N. Randomised controlled trial of postnatal sodium supplementation on body composition in 25-30 week gestational age infants. *Arch Dis Child Neonatal Ed* 2000;82:F24-8.

Hoofdstuk 2

Mestyan J. Energy. In: Yu V, MacMahon IT (red). *Intravenous feeding of the neonate*. London: Edward Arnold, 1992:13-8.

Hoofdstuk 3

- Beardsall K, Ogilvy-Stuart AL, Frystyk J, et al. Early elective insulin therapy can reduce hyperglycemia and increase insulin-like growth factor-I levels in very low birth weight infants. *J Pediatr* 2007;151:611-7.
- Bottino M, Cowett RM, Sinclair JC. Interventions for treatment of neonatal hyperglycemia in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(10):CD007453.
- Hawdon J. Disorders in blood glucose homeostasis in the neonate. In: Rennie JM (red). *Roberton's Textbook of Neonatology*. 4e druk. Londen: Elsevier Churchill Livingstone, 2005:862-5.
- Kairamkonda V. Does continuous insulin infusion improve glycemic control and nutrition in hyperglycemic very low birth weight infants? *Arch Dis Child* 2006;91:76-9.
- Kempen AAMW van, Crabben SN van der, Ackermans MT, et al. Stimulation of gluconeogenesis by intravenous lipids in preterm infants: response depends on fatty acid profile. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;290:E723-30.
- Lafeber HN, Sulkers EJ, Chapman TE, Sauer PJJ. Glucose production and oxidation in preterm infants during total parenteral nutrition. *Pediatr Res* 1990;28:153-7.
- Mitanchez D. Glucose regulation in preterm newborn infants. *Horm Res* 2007;68:265-71.
- Ng SM, May JE, Emmerson AJB. Continuous insulin infusion in hyperglycaemic extremely low birth weight neonates. *Biol Neonate* 2005;87:269-72.
- Sinclair JC, Bottino M, Cowett RM. Interventions for prevention of neonatal hyperglycemia in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(10):CD007615.
- Sunehag A, Haymond MW, Schanler RJ, et al. Gluconeogenesis in very low birth weight infants receiving total parenteral nutrition. *Diabetes* 1999;48:791-800.

Hoofdstuk 4

- Akker CHP, Braake FWJ te, Schierbeek H, et al. Albumin synthesis in premature neonates is stimulated by parenterally administered amino acids during the first days of life. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1003-8.
- Goudoever JB van, Sulkers EJ, Timmerman M, et al. Amino acid solutions for premature neonates during the first week of life: the role of N-acetyl-L-cysteine and N-acetyl-L-tyrosine. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1994;18:404-8.
- Goudoever JB van, Colen T, Wattimena JL, et al. Immediate commencement of amino acid supplementation in preterm infants: effect on serum amino acid concentrations and protein kinetics on the first day of life. *J Pediatr* 1995;127:458-65.
- Lingen RA van, Goudoever JB van, Luijendijk IHT, et al. Effects of early amino acid administration during total parenteral nutrition on protein metabolism in preterm infants. *Clin Sci* 1992;82:199-203.

- Michaeli JL, Schutz Y. Protein. In: Tsang RC, Lucas A, Uauy R, Zlotkin S (red). *Nutritional needs of the preterm infant*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1993;29-46.
- Riedijk MA, Beek RHT van, Voortman G, et al. Cysteine: a conditionally essential amino acid in low birth-weight preterm infants? *Am J Clin Nutr* 2007;86:1120-5.

Hoofdstuk 5

- Driscoll DF, Bistran BR, Demmelmair H, Koletzko B. Pharmaceutical and clinical aspects of parenteral lipid emulsions in neonatology. *Clin Nutr* 2008;27:497-503.
- Göbel Y, Koletzko B, Böhles HJ, et al. Parenteral fat emulsions based on olive and soybean oils: a randomized clinical trial in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:161-7.
- Innis SM. Fatty acids and early human development. *Early Hum Dev* 2007;83:761-6.
- Krohn K, Koletzko B. Parenteral lipid emulsions in paediatrics. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006;9:319-23.
- Pitkänen OM, Luukainen P, Andersson S. Attenuated lipid peroxidation in preterm infants during subsequent doses of intravenous lipids. *Biol Neonate* 2004;85:184-7.
- Puder M, Valim C, Meisel JA, et al. Parenteral fish oil improves outcomes in patients with parenteral nutrition-associated liver injury. *Ann Surg* 2009;250:395-402.
- Rafeeq M, Bremner R, Davies P, et al. A sudden and marked reduction in PN cholestasis on changing from a conventional intravenous lipid source to SMOF lipid. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48(Suppl 3):E140.
- Simmer K, Rao SC. Early introduction of lipids to parenterally-fed preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD005256.
- Singer P, Shapiro H, Theilla M, et al. Anti-inflammatory properties of omega-3 fatty acids in critical illness: novel mechanisms and an integrative perspective. *Intensive Care Med* 2008;34:1580-92.
- Youdim KA, Martin A, Joseph JA. Essential fatty acids and the brain: possible health implications. *Int J Dev Neuroscience* 2000;18:383-99.

Hoofdstuk 6

- Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:85-91.
- Aladangady N, Coen PG, White MP, et al. Urinary excretion of calcium and phosphate in preterm infants. *Pediatr Nephrol* 2004;19:1225-31.

- Christmann V, Grauw AM de. Vitamin D intake is inadequate in preterm infants during the first five weeks postnatally. *Acta Paediatr* 2009;98(Suppl 460):102-3.
- Dijkstra SH, Beek A van, Janssen JW, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in newborn infants of high-risk mothers. *Arch Dis Child* 2007;92:750-3, 2007;92:1049.
- Helstern G, Pöschl J, Linderkamp O. Renal phosphate handling of premature infants of 23-25 weeks gestational age. *Pediatr Nephrol* 2003;18:756-8.
- Rigo J, Pieltain C, Salle B, Senterre J. Enteral calcium, phosphate and vitamin D requirements and bone mineralization in preterm infants. *Acta Paediatr* 2007;96:969-74.
- Rigo J, Senterre J. Nutritional needs of premature infants: current issues. *J Pediatr* 2006;149:S80-8.
- Ritschl E, Wehmeijer K, De Terlizzi F, et al. Assessment of skeletal development in preterm and term infants by quantitative ultrasound. *Pediatr Res* 2005;58:341-6.
- Specker BL, Schoenau E. Quantitative bone analysis in children: current methods and recommendations. *J Pediatr* 2005;146:726-31.
- Trotter A, Pohlandt F. Calcium and phosphorus retention in extremely preterm infants supplemented individually. *Acta Paediatr* 2002;91:680-3.

Hoofdstuk 7

- Ares S, Quero J, Morreale de Escobar G. Iodine balance, iatrogenic excess and thyroid dysfunction in premature newborns. *Sem Perinatol* 2008;32:407-12.
- Hardy G. Manganese in parenteral nutrition: who, when, and why should we supplement. *Gastroenterology* 2009;137:S29-35.
- Jeejeebhoy K. Zinc: an essential trace element for parenterale nutrition. *Gastroenterology* 2009;137:S7-12.
- Loui A, Raab A, Wagner M, et al. Nutrition of very low birth weight infants fed human milk with or without supplemental trace elements: a randomized controlled trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:346-53.
- Marriot LD, Foote KD, Kimber AC, et al. Zinc, copper, selenium and manganese blood levels in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92:F494-7.
- Moukarzel A. Chromium in parenteral nutrition: too little or too much? *Gastroenterology* 2009;137:S18-28.
- Rao R, Georgieff M. Microminerals. In: Tsang RC, Uauy R, Koletzko B, Zlotkin SH (red). *Nutrition of the preterm infant*. 2e druk. Cincinnati: Digital Educational Publishing, 2005:277-311.
- Shike M. Copper in parenterale nutrition. *Gastroenterology* 2009;137:S13-7.
- Zimmerman MB. Iodine: It's important in patients that require parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2009;137:S36-46.

Hoofdstuk 8

- Darlow BA, Graham PJ. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short- and long-term morbidity in very low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(10):CD000501.
- Dror DK, Allen LH. Effect of vitamin B12 deficiency on neurodevelopment in infants: current knowledge and possible mechanisms. *Nutr Rev* 2008;66:250-5.
- Goh YI, Bollano E, Einarson TR, Koren G. Prenatal multivitamin supplementation and rates of congenital anomalies: a meta-analysis. *J Obstet Gynecol Can* 2006;28:680-9.
- Greenough A, Shaheen SO, Shennan A, et al. Respiratory outcomes in early childhood following antenatal vitamin C and E supplementation. *Thorax* 2010;65:998-1003.
- Rumbold A, Duley L, Crowther C, Haslam R. Antioxidants for preventing pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD004227.
- Skouroliakou M, Konstantinou D, Koutri K, et al. A double-blind, randomized clinical trial of the effect of omega-3 fatty acids on the oxidative stress of preterm neonates fed through parenteral nutrition. *Eur J Clin Nutr* 2010;64:940-7.
- Timmermans S, Jaddoe VWV, Hofman A, et al. Periconception folic acid supplementation, fetal growth and the risks of low birth weight and preterm birth: the Generation R Study. *Br J Nutr* 2009;102:777-85.
- Tveden-Nyborg P, Lykkesfeldt J. Does vitamin C deficiency result in impaired brain development in infants? *Redox Report* 2009;14:1-6.
- Vogelsang A, Lingen RA van, Slootstra J, et al. Antioxidant role of plasma carotenoids in bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Int J Vitam Nutr Res* 2009;79:288-96.
- Zaniolo K, St-Laurent JF, Gagnon SN, et al. Photoactivated multivitamin preparation induces poly(ADP-ribosyl)ation, a DNA damage response in mammalian cells. *Free Rad Biol Med* 2010;48:1002-12.

Hoofdstuk 9

- Vanhatalo T, Tammela O. Glucose infusions into peripheral veins in the management of neonatal hypoglycemia – 20% instead of 15%? *Acta Paediatr* 2010;99:350-3.
- Lenclen R, Crauste-Manciet S, Narcy P, et al. Assessment of implementation of a standardized parenteral formulation for early nutritional support of very preterm infants. *Eur J Pediatr* 2006;165:512-8.

Hoofdstuk 10

- Foster JP, Richards R, Showell MG. Intravenous in-line filters for preventing morbidity and mortality in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD005248.
- Gilbert RE, Harden M. Effectiveness of impregnated central venous catheters for catheter related blood stream infection: a systematic review. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:235-45.
- Jardine LA, Inglis GDT, Davies MW. Prophylactic systemic antibiotics to reduce morbidity and mortality in neonates with central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD006179.
- Lee JH, Bahk JH, Ryu HG, et al. Comparison of the bedside central venous catheter placement techniques: landmark vs electrocardiogram guidance. *Br J Anaesth* 2009;102:662-6.
- Mermel LA, Alon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;49:1-45, 2010;50:457, 2010;50:1079.
- Morag I, Epelman M, Daneman A, et al. Portal vein thrombosis in the neonate: risk factors, course, and outcome. *J Pediatr* 2006;148:735-9.
- Powers RJ, Wirtschafter DW. Decreasing central line associated bloodstream infection in neonatal intensive care. *Clin Perinatol* 2010;37:247-72.
- Raffini L. Thrombolysis for intravascular thrombosis in neonates and children. *Curr Opin Pediatr* 2009;21:9-14.
- Shah PS, Shah VS. Continuous heparin infusion to prevent thrombosis and catheter occlusion in neonates with peripherally placed percutaneous central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD002772.
- Simeunovic E, Arnold M, Sidler D, Moore SW. Liver abscess in neonates. *Pediatr Surg Int* 2009;25:153-6.

Hoofdstuk 11

- Clayton PT, Whitfield P, Iyer K. The role of phytosterols in the pathogenesis of liver complications of pediatric parenteral nutrition. *Nutrition* 1998;14:158-64.
- Klein CJ, Revenis M, Kusenda C, Scavo L. Parenteral nutrition-associated conjugated hyperbilirubinemia in hospitalized infants. *J Am Diet Assoc* 2010;110:1684-95.
- Suchy FJ. Neonatal cholestasis. *Pediatr Rev* 2004;25:388-96.
- Teitelbaum D.H., Thomas T. Parenteral nutrition-associated cholestasis. *Semin Pediatr Surg* 2001;10:72-80.

Veere CN van der, Bijleveld CMA, Sauer PJJ, et al. Cholestase bij pasgeborenen als gevolg van parenterale voeding. *Tijdschr Kindergeneeskd* 2001;69:1-6.

Hoofdstuk 12

Georgieff MK. Nutrition. In: MacDonald MG, Mullett MD, Seshia MM (red). *Avery's neonatology. Pathophysiology and management of the newborn*. 6e druk Philadelphia: Lippincott, 2005:380-412.

Hoofdstuk 13

Agostoni C, Braegger C, Decsi T, et al. Breast-feeding: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:112-25.

Bauer J, Gerss J. Longitudinal analysis of macronutrients and minerals in human milk produced by mothers of preterm infants. *Clin Nutr* 2011;30:215-20.

Bokor S, Koletzko B, Decsi T. Systematic review of fatty acid composition of human milk from mothers of preterm compared to full-term infants. *Ann Nutr Metab* 2007;51:550-6.

Coppa GV, Bruni S, Morelli L, et al. The first prebiotics in humans. Human milk oligosaccharides. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:S80-3.

Klein JK. Nutrient requirements for preterm infant formulas. *J Nutr* 2002;132:1395S-577S.

Koletzko B, Lien E, Agostoni C, et al. The roles of long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: review of current knowledge and consensus recommendations. *J Perinat Med* 2008;36:5-14.

Kuschel CA, Harding JE. Multicomponent fortified human milk for promoting growth in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD000343.

Moltó-Puigmarí C, Castellote AI, Carbonell-Estrany X. Differences in fat content and fatty acid proportions among colostrum, transitional and mature milk from women delivering very preterm, preterm and term infants. *Clin Nutr* 2011;30:116-23.

Rossum CTM van, Buchner FL, Hoekstra J. *Quantification of health effects of breastfeeding. Review of the literature and model simulation. RIVM-rapport 250040001/2005*. Bilthoven, RIVM, 2005.

Sullivan S, Schanler RJ, Kim JH, et al. An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products. *J Pediatr* 2010;156:562-7.e1.

Hoofdstuk 14

- Bombell S, McGuire W. Early trophic feeding for very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(3):CD000504.
- Goudoever JB van, Schoor SRD van der, Stoll B, et al. Intestinal amino acid metabolism in neonates. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2006;58:95-102.
- Mehta R, Petrova A. Biologically active breast milk proteins in association with very pre-term delivery and stage of lactation. *J Perinatol* 2011;31:58-62.
- Moltó-Puigmartí C, Castellote AI, Carbonell-Estrany X, López-Sabater MC. Differences in fat content and fatty acid proportions among colostrum, transitional, and mature milk from women delivering very preterm, preterm, and term infants. *Clin Nutr* 2011;30:116-23.
- Schoor SRD van der, Schierbeek H, Bet PM, et al. Majority of dietary glutamine is utilized in first pass in preterm infants. *Pediatr Res* 2010;67:194-9.
- Schoor SRD van der, Wättimena DL, Huijmans J, et al. The gut takes nearly all: threonine kinetics in infants. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1132-8.
- Zoppi G, Andreotti G, Pajno-Ferrara F, et al. Exocrine pancreas function in premature and full term neonates. *Pediatr Res* 1972;6:880-6.

Hoofdstuk 15

- Becker GE, Cooney F, Smith HA. Methods of milk expression for lactating women. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(12):CD006170.
- Capretti MG, Lanari M, Lazzarotto T, et al. Very low birth weight infants born to cytomegalovirus-seropositive mothers fed with their mother's milk; a prospective study. *J Pediatr* 2009;154:842-8.
- Goelz R, Hihn E, Hamprecht K, et al. Effects of different CVV-heat-inactivation-methods on growth factors in human breast milk. *Pediatr Res* 2009;65:458-61.
- Miranda M, Muriach M, Almansa I, et al. Oxidative status of human milk and its variations during cold storage. *Biofactors* 2004;20:129-37.
- Santiago MS, Codipilly CN, Potak DC, Schanler RJ. Effect of human milk fortifiers on bacterial growth in human milk. *J Perinatol* 2005;25:647-9.
- Silvestre D, Miranda M, Almansa I, et al. Antioxidant capacity of human milk: effect of thermal conditions for the pasteurization. *Acta Paediatr* 2008;97:1070-4.
- Tacke KJ, Vogelsang A, Lingen RA van, et al. Loss of triglycerides and carotenoids in human milk after processing. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94:F447-50.

Hoofdstuk 16

- AlFaleh K, Anabrees J, Bassler D, Al-Kharfi T. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(3):CD005496.
- Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, et al. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:238-50.
- Crittenden R, Playne MJ. Prebiotics. In: Lee YK, Salminen S (red). *Handbook of probiotics and prebiotics*. 2e druk. Hoboken, NY: Wiley, 2009:553-82.
- Deshpande G, Rao S, Patole S, Bulsara M. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics* 2010;125:921-30.
- Kaplan JL, Shi HN, Walker WA. The role of microbes in developmental immunologic programming. *Pediatr Res* 2011;69:465-72.
- Szajewska H, Guandalini S, Morelli L, et al. Effect of *Bifidobacterium animalis* subsp *lactis* supplementation in preterm infants: a systematic review of randomized controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51:203-9.
- Westerbeek EAM, Berg A van den, Lafeber HN, et al. The intestinal bacterial colonisation in preterm infants: a review of the literature. *Clin Nutr* 2006;25:361-8.

Hoofdstuk 17

- Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:85-91.
- Delgado-Noguera MF, Calvache JA, Bonfill Cosp X. Supplementation with long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) to breastfeeding mothers for improving child growth and development. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(12):CD007901.
- Innis SM. Omega-3 fatty acids and neural development to 2 years of age: do we know enough for dietary recommendations? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48(Suppl 1):S16-24.
- Koletzko B, Lien E, Agostoni C, et al. The roles of long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: review of current knowledge and consensus recommendations. *J Perinat Med* 2008;36:5-14.
- Lapillonne A, Jensen CL. Reevaluation of the DHA requirement for the premature infant. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2009;81:143-50.
- Rosenfeld E, Beyerlein A, Hadders-Algra M, et al. IPD meta-analysis shows no effect of LCPUFA supplementation on infant growth at 18 months. *Acta Paediatr* 2009;98:91-7.

Simmer K, Schulzke SM, Patole S. Longchain polyunsaturated fatty acid supplementation in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(2):CD000375.

Hoofdstuk 18

Lonnerdal B, Hernell O. Homeostatic regulation of iron and its role in normal and abnormal iron status in infancy and childhood. *Ann Nestlé* 2010;68:96-104.

Grantham-McGregor S, Baker-Henningham H. Iron deficiency in childhood: causes and consequences for child development. *Ann Nestlé* 2010;68:105-20.

Grantham-McGregor S, Ani C. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. *J Nutr* 2001;131(2S-2):649S-66S.

Mei Z, Parvanta I, Cogswell ME, et al. Erythrocyte protoporphyrin or hemoglobin: which is a better screening test for iron deficiency in children and women? *Am J Clin Nutr* 2003;77:1229-33.

Rao R, Georgieff MK. Iron therapy for preterm infants. *Clin Perinatol* 2009;36:27-42.

Steinmacher J, Pohlandt F, Bode H, et al. Randomized trial of early versus late enterale iron supplementation in infants with a birth weight of less than 1301 grams: neurocognitive development at 5.3 years corrected age. *Pediatrics* 2007;120:538-46.

Thurnham DI, McCabe LD, Haldar S, et al. Adjusting plasma ferritin concentrations to remove the effect of subclinical inflammation in the assessment of iron deficiency: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010;92:546-55.

Hoofdstuk 19

Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD000503.

Bombell S, McGuire W. Early trophic feeding for very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3):CD000504.

Cotten CM, Taylor S, Stoll B, et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2009;123:58-66.

Evennett N, Alexander N, Petrov M, et al. A systematic review of serologic tests in the diagnosis of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2009;44:2192-201.

McGuire W, McEwan P. Transpyloric versus gastric tube feeding for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD003487.

- Morgan J, Young L, McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(3):CD001241.
- Pammi M, Abrams SA. Oral lactoferrin for the treatment of sepsis and necrotizing enterocolitis in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(10):CD007138.
- Paul DA, Mackley A, Novitsky A, et al. Increased odds of necrotizing enterocolitis after transfusion of red blood cells in premature infants. *Pediatrics* 2011;127:635-41.
- Quigley MA, Henderson G, Anthony MY, McGuire W. Formula milk versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD002971.
- Thuijls G, Derikx JP, Wijck K van, et al. Non-invasive markers for early diagnosis and determination of the severity of necrotizing enterocolitis. *Ann Surg* 2010;251:1174-80.

Hoofdstuk 20

- Anderson PJ, Doyle LW. Neurodevelopmental outcome of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006;30:227-32.
- Biniwale MA, Ehrenkranz RA. The role of nutrition in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006;30:200-8.
- Cooke RJ et al. Feeding preterm infants after hospital discharge: effect of diet on body composition. *Pediatr Res* 1999;46:461-4.
- DeRegnier RO, Guilbert TW, Mills MM, Georgieff MK. Growth failure and altered body composition are established by one month of age in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Nutr* 1996;126:168-75.
- Lai NM, Rajadurai SV, Tan KH. Increased energy intake for preterm infants with (or developing) bronchopulmonary dysplasia/ chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3):CD005093.
- Wang LY, Luo HJ, Hsieh WS, et al. Severity of bronchopulmonary dysplasia and increased risk of feeding desaturation and growth delay in very low birth weight preterm infants. *Pediatr Pulmonol* 2010;45:165-73.

Hoofdstuk 21

- Birch JL. Gastroesophageal reflux disease in preterm infants: current management and diagnostic dilemmas. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94:F379-83.
- Infante DD, Segarra OO, Redecillas SS, Alvarez MM, Miserachs MM. Modification of stool's water content in constipated infants: management with an adapted infant formula. *Nutr J* 2011;10:55.

- Kneepkens CMF. De goed gedijende zuigeling die spuugt. *Praktische Pediatrie* 2009;2:100-5.
- Poets CF, Brockmann PE. Myth: gastroesophageal reflux is a pathological entity in the preterm infant. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011; 16:259-63.
- Salvatore S. Nutritional options for infant constipation. *Nutrition* 2007;23:615-6.
- Shim SY, Kim HS, Kim DH, Kim EK, Son DW, Kim BI, Choi JH. Induction of early meconium evacuation promotes feeding tolerance in very low birth weight infants. *Neonatology* 2007;92:67-72.
- Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:498-547.

Hoofdstuk 22

- Aimone A, Rovet J, Ward W, et al. Growth and body composition of human milk-fed premature infants provided with extra energy and nutrients early after hospital discharge: 1-year follow-up. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:1-11.
- Amesz EM, Schaafsma A, Cranendonk A, Lafeber HN. Optimal growth and lower fat mass in preterm infants fed a protein-enriched postdischarge formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:200-7.
- ESPGHAN Committee on Nutrition, Aggett PJ, Agostoni C, et al. Feeding preterm infants after hospital discharge: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:596-603.
- Euser AM, Finken MJ, Keijzer-Veen MG, et al. Associations between prenatal and infancy weight gain and BMI, fat mass and fat distribution in young adulthood; a prospective cohort study in males and females born very preterm. *Am J Clin Nutr* 2005;81:473-80.
- Griffin IJ, Cooke RJ. Nutrition of preterm infants after hospital discharge. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:S195-203.
- Isaacs EB, Morley R, Lucas A. Early diet and general cognitive outcome at adolescence in children born at or below 30 weeks gestation. *J Pediatr* 2009;155:229-34.

Hoofdstuk 23

- Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, et al. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:99-110.

- Dabydeen L, Thomas JE, Aston TJ, et al. High-energy and -protein diet increases brain and corticospinal tract growth in term and preterm infants after perinatal brain injury. *Pediatrics* 2008;121:148-56.
- Edelstein BL. Solving the problem of early childhood caries: a challenge for us all. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009;163:667-8.
- Fewtrell MS, Lucas A, Morgan JB. Factors associated with weaning in full term and preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F296-301.
- Greer FR, Sicherer SH, Burks AW. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics* 2008;121:183-91.
- Koletzko B, von Kries R, Closa R, et al. Lower protein in infant formula is associated with lower weight up to age 2 y: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1836-45.
- Mennella JA, Nicklaus S, Jagolino AL, Yourshaw LM. Variety is the spice of life: strategies for promoting fruit and vegetable acceptance during infancy. *Physiol Behav* 2008;94:29-38.
- Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, et al. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *JAMA* 2005;293: 2343-51.
- Osborn DA, Sinn J. Soy formula for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD003741.
- Osborn DA, Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD003664.
- Appendix III
- Bauer J, Gerss J. Longitudinal analysis of macronutrients and minerals in human milk produced by mothers of preterm infants. *Clin Nutr* 2011;30:215-20.
- Coppa GV, Pierani P, Zampini L, et al. Lactose, oligosaccharide and monosaccharide content of milk from mothers delivering preterm newborns over the first month of lactation. *Minerva Pediatr* 1997;49:471-5.
- Geigy Scientific Tables*. 7e druk. Basel: Ciba-Geigy, 1975.
- Klein JK. Nutrient requirements for preterm infant formulas. *J Nutr* 2002;132:1395S-577S.
- Moltó-Puigmartí C, Castellote AI, Carbonell-Estrany X. Differences in fat content and fatty acid proportions among colostrum, transitional and mature milk from women delivering very preterm, preterm en term infants. *Clin Nutr* 2011;30:116-23.
- RIVM. *Nederlands voedingsstoffenbestand (NEVO-online)*. nevo-online.rivm.nl.

Appendix II

PREPARATEN VOOR PARENTERALE VOEDING

Inleiding

In deze Appendix wordt een overzicht gegeven van de commercieel verkrijgbare voedingspreparaten die geschikt zijn voor voor parenterale toediening aan prematuren en atermen pasgeborenen. De macronutriënten worden gepresenteerd in Tabel II-1 (vetemulsies) en Tabel II-2 (aminozuren); de micronutriënten in Tabel II-3 (vitaminen en sporenelementen). Glucoseoplossingen en oplossingen die natrium, kalium, chloride, calcium, magnesium en fosfaat bevatten worden hier niet besproken. Tabel II-4 geeft ter vergelijking bovendien de samenstelling van de voedingen die in AMC en VUmc worden toegepast.

Tabel II-1. Vetemulsies

SAMEN- STELLING	INTRA- PLASMAL	CLIN- OLEIC ¹	SMOF- LIPID	LIPOFUNDIN		OMEGAVEN ^{1,2}
				A	B	
Verpakking (ml)	100/250/500	250/500	250/500	100/500	500	100
Totaal vet (g/l)	200	200	200	100	200	100
Energie (kcal/l)	2000	2000	2000	1022	1908	1120
Sojaolie (g/l)	200	40	60	50	100	0
MCT (g/l)	0	0	60	50	100	0
Olijfolie (g/l)	0	160	50	0	0	0
N-3-olie (g/l)	0	0	30	0	0	100

¹: Niet geregistreerd voor pasgeborenen.

²: Alleen geregistreerd als aanvullende vetemulsie.

Tabel II-2. Aminozeuroplossingen

SAMENSTELLING	AMINOPLASMAL	PRIMENE	VAMINOLACT
Verpakkingsgrootte (ml)	500	250	100/500
Aminozuren (g/l)	100	100	65

Tabel II-3. Vitamine- en sporenelementenpreparaten

PRODUCT	MICRONUTRIËNT	HOEVEELHEID
Vetoplosbare vitamines		
Soluvit N (flacon 10 ml)	Vitamine A	2300 IE
	Vitamine D	400 IE
	Vitamine E	7 IE
	Vitamine K	200 µg
Wateroplosbare vitamines		
Vitrintra Infant (flacon 10 ml)	Thiamine	2,5 mg
	Riboflavine	3,6 mg
	Pyridoxine	4 mg
	Cyanocobalamine	5 µg
	Vitamine C	100 mg
	Nicotinamide	40 mg
	Panthoteenzuur	15 mg
	Biotine	60 µg
Foliumzuur	0,4 mg	
Sporenelementen		
Peditrace (flacon 10ml)	Zink	2,5 mg
	Koper	0,2 mg
	Mangaan	10 µg
	Selenium	20 µg
	Jodium	10 µg
	Fluor	0,57 mg

Tabel II-4. Preparaten voor totale parenterale voeding bij zuigelingen¹

SAMENSTELLING (per 100 ml)	NEOMIX ^{1,2}	ALLIANTIE- MIX ^{2,3}	NEOFORTE- MIX ^{1,2}	NUMETA [®] G13%E ⁴	NUMETA [®] G16%E ⁴
Bestemd voor	<3 kg	<3 kg	<3 kg	Prematuur	À terme
Energie (kcal)	59	64	93	91	103
Eiwit (g)	1,8	2,6	3,74	3,1	2,6
Vetten (g)	1,8	2,0	3,0	2,5	3,1
Koolhydraten (g)	8,9	8,9	11,97	13,3	15,5
Natrium (mmol)	2,1	2,1	3,59	2,2	2,4
Kalium (mmol)	0,66	0,66	2,02	2,1	2,3
Magnesium (mmol)	0,10	0,10	0,30	0,42	0,31
Calcium (mmol)	0,7	0,7	2,53	1,25	0,62
Fosfaat (mmol)	0,93	0,93	2,02	1,26	0,87
Chloride (mmol)	1,83	1,83	5,61	3,1	2,8

¹: Voedingen uit Emma Kinderziekenhuis AMC. Neofortemix is bedoeld voor toediening via een centrale lijn; bij perifere toediening wordt Neomix gebruikt.

²: Alle voedingen van AMC en VUmc bevatten calciumgluconaat en GlycoPhos[®] (Fresenius).

³: Voeding momenteel in ontwikkeling in VUmc en Emma Kinderziekenhuis AMC, aangepast aan de nieuwste ESPGHAN-aanbevelingen. De voeding heeft net als Neomix een osmolaliteit <900 mmol/l en kan dus perifeer worden toegediend.

⁴: Commerciële *all-in-one*-drie compartimentenvoeding van Baxter voor toediening via een centrale lijn. De voeding kan met en zonder de vetemulsie worden toegediend. Bij perifere toediening is verdunning nodig, waardoor niet meer in de totale energiebehoefte wordt voorzien.

Appendix III

ENTERALE VOEDINGEN

B.S. Glas

Inleiding

Tabel III-1 geeft een overzicht van de samenstelling van een aantal momenteel beschikbare voedingsmiddelen bedoeld voor oraal en enteraal gebruik bij pasgeborenen en zuigelingen. De analyse van moedermelk is afkomstig uit de Nevo-tabel 2011. Voor de samenstelling van premature moedermelk wordt het gemiddelde aangehouden van analyses uit 1975, 2002 en 2005; de verdere bronnen staan in de literatuurlijst vermeld. De gegevens van de kunstvoedingen zijn afkomstig van de respectievelijke fabrikanten en representeren de stand van zaken in het voorjaar van 2012.

Tabel III-1. Voedingsmiddelen voor oraal en enteraal gebruik

VOEDINGSMIDDEL	EENHEID	ENERGIE (kcal)	EIWIT (g)	EIWIT- BRON ¹	VET (g)	KH (g)	Na (mmol)	K (mmol)
Moedermelk en moedermelkversterker								
Premature moedermelk	100 ml	65,0	1,5	-	3,5	7,2	1,2	1,3
Moedermelk	100 ml	68,0	1,0	-	4,0	7,0	0,9	1,3
Friso Prematuur BMF	3,5 g/100 ml	11,9	0,7	hC/W ³	-	2,2	0,4	0,3
Nutrilon Nenatal BMF	4,3 g/100 ml	15,0	1,1	hC/W ⁴	-	2,7	1,5	0,6
Prematurevoeding								
Friso Prematuur Start	100 ml	79,0	2,6	iC/W	4,0	8,3	2,2	2,3
Nutrilon Nenatal Start (vloeibaar)	100 ml	80,0	2,6	iC/W ³	3,9	8,4	3,0	2,1
Idem (poeder)	100 ml	80,0	2,6	iC/W ³	3,9	8,4	3,0	2,1
Post-discharge-voeding								
Friso Prematuur 1	100 ml	66,0	2,0	iC/W	3,5	6,6	1,0	1,8
Nutrilon Nenatal 1	100 ml	75,0	2,0	iC/W ³	4,0	7,5	1,2	2,0
Voeding voor gezonde zuigelingen tot 6 maanden								
Friso Standaard 1	100 ml	66	1,4	iC/W ³	3,5	7,0	0,9	1,7
Nutrilon Standaard 1	100 ml	66	1,3	iC/W ³	3,4	7,4	0,7	1,7
Voeding voor slecht groeiende zuigelingen met BPD								
Infatrini	100 ml	100	2,6	iC/W ³	5,4	10,3	1,1	2,4
Toevoegingen								
Nutrilon Nenatal Protein Fortifier	100 g	338,0	82,1	hC/W ⁴	0,1	2,2	33,7	31,4
Fantomalt	100 g	384	-	-	-	96	0,1	-
Calogen (neutraal)	100 g	450	-	-	50	0,1	0,3	-

¹: hC/hW: gehydrolyseerd koemelkeiwit, 50% caseïne, 50% wei-eiwit;

iC/iW: intact koemelkeiwit, 40% caseïne, 60% wei-eiwit.

²: Percentage van totaal vetzuren.

³: 40% caseïne, 60% wei-eiwit.

⁴: 50% caseïne, 50% wei-eiwit.

VOEDINGSMIDDEL	Ca (mmol)	P (mmol)	Fe (mg)	Mg (mmol)	Cl (mmol)	VIT. D (µg)	PREBIO- TICA (g)	DHA (g)	AA (g)
Moedermelk en moedermelkversterker									
Premature moedermelk	0,6	0,5	0,0	0,1	1,6	0,0	1,7	0,29 ²	0,54 ²
Moedermelk	0,8	0,5	0,1	0,1	1,1	0,0	0,7-1,2	0,35 ²	0,49 ²
Friso Prematuur BMF	1,5	1,1	-	0,2	0,2	3,0	-	-	-
Nutrilon Nenatal BMF	1,7	1,2	-	0,2	0,7	5,0	-	-	-
Prematurenvoeding									
Friso Prematuur Start	2,4	1,7	1,8	0,4	2,2	1,9		14	14
Nutrilon Nenatal Start (vloeibaar)	2,3	2,0	1,6	0,3	2,1	3,0	0,6	14	18
Idem (poeder)	2,5	1,8	1,6	0,3	2,4	3,0	0,6	15	19
Post-discharge-voeding									
Friso Prematuur 1	1,7	1,3	0,9	0,3	1,3	1,3	0,16	12	12
Nutrilon Nenatal 1	2,2	1,5	1,2	0,3	1,5	1,7	0,6	13	17
Voeding voor gezonde zuigelingen tot 6 maanden									
Friso Standaard 1	1,3	1,0	0,8	0,3	1,2	1,2	0,44	6,9	6,9
Nutrilon Standaard 1	1,2	0,8	0,5	0,2	1,2	1,2	0,6	6,4	11
Voeding voor slecht groeiende zuigelingen met BPD									
Infatrini	2,0	1,3	1,0	0,3	1,5	1,7	0,6	10	18
Toevoegingen									
Nutrilon Nenatal Protein Fortifier	13,1	16,6	-	1,9	1,9	-	-	-	-
Fantomalt	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Calogen (neutraal)	-	-	-	-	0,0	-	-	-	-

REGISTER

- All-in-one* 68
- Allergie 143
- Aminozuurmengsels 41
- Antioxidanten 57
- Arachidonzuur 43
- Bacteriële translocatie 96, 128
- Bellcriteria 127
- Bewaren van moedermelk 104
- Bijvoeding 141
- Biotine 60
- Borstvoeding 89
- Bronchopulmonale dysplasie 132
- Buikoverzichtsfoto 128
- Calciferol 48
- Calcium 47, 70
- Centraalveneuze katheters 73
- Cholestase 63, 79
- Chroom 54
- Coagulase-negatieve stafylokokken 75
- Contaminatie van de melk 102
- Controleschema's 84
- CVC-complicaties 75
- Cytomegalovirus 103
- Dislocatie 78
- Docosahexaeenzuur 43
- Dubbellumenkatheters 74
- Eiwitbehoefte 40
- Elektrolyten 19
- Endotoxinen 81
- Energiebalans 25
- Energiehuishouding 24
- Enterale voeding 32, 49, 95
- Enterohepatische kringloop 80
- Essentiële aminozuren 39
- Essentiële vetzuren 43, 91, 112
- Extracellulaire compartiment 17
- Ferriepieve anemie 118
- Ferritine 117, 119
- Foliumzuur 60, 64
- Fosfaat 47, 70
- Fosfolipiden 44
- Fysiologische gewichtsddaling 18
- Fytomenadion 62
- Gastro-oesofageale reflux 135
- Glucose 24, 28
- Glucosehomeostase 25
- Glucoseproductie 29
- Glucoseverbruik 29
- Glutathionperoxidase 53
- Gluten 143
- Glycogeen 29
- Groeivertraging 134
- Hemorragische ziekte van de pasgeborene 63
- Hiv 103
- Holderpasteurisatie 104
- Hyperglykemie 34, 36
- Hyperkaliëmie 21
- Hypermagnesiëmie 22
- Hypernatriëmie 20
- Hypoglykemie 31, 35
- Hypokaliëmie 21
- Hypomagnesiëmie 22
- Hyponatriëmie 20

-
- IJzer 117, 143
IJzerdeficiëntie 118
IJzerstofwisseling 117
IJzersuppletie 120
Insensible water loss 18
Insuline 28, 34
Intracellulaire compartiment 17
Intrinsic factor 60
Jodium 54
Kalium 21
Kathetergerelateerde sepsis 75
Koemelkallergie 136
Koolhydraatmetabolisme 28
Koper 53
Kunstvoeding 93
L-ascorbinezuur 58
Lactoferrine 120
Lactose 89, 93
Langeketenvetzuren 43
Laparotomie 129
Leversteatose 82
Maagzuigdrainage 129
Magnesium 21
Mangaan 54
Meervoudig onverzadigde
 langeketenvetzuren 112
Menachinon 62
Micro-organismen 71
Microbioom 108
Microcytaire anemie 119
Middellangeketenvetzuren 44
Minimale enterale voeding 95
Moedermelk 102, 130
Moedermelkbank 102
Moedermelkversterker 91
Molybdeen 55
Motiliteitsproblemen 135
Natrium 19
Necrotiserende enterocolitis 125
Nefrocalcinose 58
Nierbelasting 19
Obstipatie 136
Oligosacchariden 110
Olijfolie-emulsie 45
Oplosbaarheidsproduct 70
Opvolgmelk 94
Opwarmen van moedermelk 106
Oxidatiecapaciteit 29
Parathormoon 47
Parenterale voeding 26, 40, 50, 64, 68
Pasteuriseren 103
Peditrace 55
Perforatie 77, 129
Pneumotosis intestinalis 128
Post-discharge-voeding 94, 139
Prebiotica 109
Prematurenretinopathie 57
Prematurenvoeding 93
Pretoriapasteurisatie 104
Probiotica 108, 111, 131
Proteins induced by vitamin K absence
 63
Pyridoxine 59
Regurgitatie 135
Retinoiden 60
Retinol 60
Riboflavine 59
Selenium 53
Sepsis 75
Smaakontwikkeling 142
Sojaolie-emulsie 45
Soluvit N 58
Sporenelementen 52
Stabiliteitsonderzoek 69
Suikerconsumptie 143
Thiamine 59
Tocoferol 61
Total body water 17
TPV-cholestase 79
Transitiefase 19
Translocatie van bacteriën 79
Trombose 77
Urineosmolaliteit 19
Vegetarische en veganistische diëten 143
Verhitting van moedermelk 104
Verhoogde energiebehoefte 132
-

Vetemulsies	44, 81	Vitinfra Infant	58
Visolie-emulsie	45	Vocht	17
Vitamine A	60	Voedingsfrequentie	98
Vitamine B ₁	59	Voedingsintolerantie	98
Vitamine B ₂	59	Voedingsretentie	99
Vitamine B ₆	59	Vrijeradicalenziekten	57
Vitamine B ₁₂	60	Water- en zouthuishouding	17
Vitamine C	58	Wei-eiwit-caseïneratio	89
Vitamine D	47	Zink	52
Vitamine E	61	Zinkprotoporfyrine	119
Vitamine K	62	Zoutinname	143
Vitamine K-deficiëntie	63	Zuigelingenvoeding	93