

University of Groningen

Improving the Management of Hyperbilirubinemia in a Limited-Resource Area

Sampurna, Mahendra

DOI:
[10.33612/diss.172716035](https://doi.org/10.33612/diss.172716035)

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2021

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):
Sampurna, M. (2021). *Improving the Management of Hyperbilirubinemia in a Limited-Resource Area*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen. <https://doi.org/10.33612/diss.172716035>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Samenvatting

Het doel van dit proefschrift is om inzicht te verkrijgen in de oorzaak van de hogere incidentie van hyperbilirubinemie, een meer dan fysiologisch verhoogd niveau van bilirubine in het bloed van pasgeboren baby's, in landen met een laag en middeninkomen (LMIC's), zoals Indonesië, ten opzichte van landen met een hoog inkomen (HIC's). Daarnaast is het doel om manieren te onderzoeken om deze hoge incidentie in een LMIC land, inclusief Indonesië, te verminderen. Hyperbilirubinemie kan leiden tot hersenschade bij pasgeborenen. Symptomen als gevolg van hersenschade kunnen optreden in de periode kort na de geboorte, maar ook op latere leeftijd. Het is om die reden belangrijk om hyperbilirubinemie te proberen te voorkomen en, indien aanwezig, zo snel en effectief mogelijk te behandelen.

In hoofdstuk 1 wordt een algemeen overzicht gegeven van het metabolisme van bilirubine. Bilirubine is een afbraakproduct van heem, een belangrijk bestanddeel van rode bloedcellen. Bilirubine wordt in de lever gemetaboliseerd van een in water onoplosbare naar een beter in water oplosbare verbinding die met gal in het maagdarmkanaal wordt uitgescheiden. Verhoogde bilirubinespiegels, geelzucht genaamd (1, 2, 3), worden in de eerste dagen na de geboorte aangetroffen bij 60-80% van alle pasgeboren baby's (4). Dit komt door een hoge afbraak van foetale rode bloedcellen na de geboorte en een onrijpheid van de uitscheiding van

bilirubine door de lever (5). Ernstige hyperbilirubinemie, een hoger dan een fysiologisch en veilig niveau van bilirubine, waardoor acute encefalopathie of chronische hersenschade kan ontstaan, wordt in vergelijking met HIC's vaker geconstateerd in LMIC's, zoals Indonesië (6).

In hoofdstuk 2 onderzochten we hoe zorgverleners in Indonesië (verloskundigen, huisartsen en kinderartsen) pasgeborenen met geelzucht en hyperbilirubinemie diagnosticeren, monitoren en behandelen. We hebben enquêtes naar deze drie groepen professionals gestuurd met de vraag hoe ze geelzucht en hyperbilirubinemie diagnosticeren, controleren en behandelen. We vroegen of en hoe ze de bilirubinespiegels meten en hoe ze concluderen dat een kind hyperbilirubinemie heeft en mogelijk behandeling nodig heeft. We hebben specifiek gevraagd of ze de richtlijnen hanteerden bij het stellen van een diagnose en behandelen van hyperbilirubinemie.

Uit dit onderzoek bleek dat 46% van de verloskundigen klinische observatie gebruikte als methode om het bilirubinegehalte vast te stellen, hoewel studies overtuigend hebben aangetoond dat visuele inspectie onbetrouwbaar is. Ten tweede hanteerden de drie groepen professionals verschillende richtlijnen met betrekking tot hoe en wanneer het bilirubinegehalte moet worden gemeten en wanneer een zuigeling met hyperbilirubinemie moet worden behandeld. Negenentwintig procent van de verloskundigen en 23% van de huisartsen was niet op de hoogte van het bestaan van richtlijnen. Achtenveertig procent van de kinderartsen gaf aan problemen te hebben om toegang te krijgen tot de richtlijnen. Slechts 54% van de verloskundigen, 46% van de huisartsen en 84% van de kinderartsen gaven aan de richtlijnen te hanteren. De gegeven antwoorden geven aan dat richtlijnen vaak niet worden nageleefd (7).

Uit deze studie zijn we tot de conclusie gekomen dat er een grote behoefte is aan verbetering van methoden om het bilirubinegehalte bij pasgeborenen te bepalen. Daarnaast is er een grote behoefte aan het ontwikkelen van één richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van geelzucht en hyperbilirubinemie die door alle groepen zorgverleners kan worden gebruikt. Ten slotte zijn ter verbetering van het gebruik van richtlijnen systemen nodig, die gebruiksvriendelijk en gemakkelijk toegankelijk zijn.

In hoofdstuk 3 onderzochten we de kennis en de klinische praktijk van kinderartsen in opleiding met betrekking tot geelzucht en hyperbilirubinemie bij pasgeborenen. We hebben enquêtes naar arts-assistenten van de vijf

grootste opleidingsziekenhuizen in Indonesië gestuurd. We richtten ons op Artsen in Opleiding tot Specialist Kindergeneeskunde, aangezien zij de toekomstige kinderartsen zijn. Uit de resultaten blijkt dat de kennis van de arts-assistenten met betrekking tot het diagnosticeren en behandelen van geelzucht en hyperbilirubinemie beperkt is. Ondanks dat alle arts-assistenten aangaven de richtlijnen van de American Academy of Pediatrics en die van de Indonesian Society of Pediatrics te volgen, toonden de antwoorden aan dat er in de praktijk een aanzienlijk aantal arts-assistenten zijn die deze richtlijnen niet naleefden (8, 9, 10). Zesenzeventig procent van de arts-assistenten maakte gebruik van visuele inspectie om hyperbilirubinemie te diagnosticeren, terwijl deze methode volgens de richtlijn onbetrouwbaar is. Ten tweede hebben de arts-assistenten aangegeven deze richtlijn ook bij te vroeg geboren baby's te hanteren, terwijl in de richtlijn duidelijk wordt vermeld dat de richtlijn slechts van toepassing is op baby's geboren na 35 weken. Ten derde is uit de antwoorden duidelijk gebleken dat de meerderheid de richtlijnen niet hanteerde om vast te stellen of patiënten wel of niet behandeling nodig hadden voor hyperbilirubinemie. Tot slot gaven de arts-assistenten aan dat naast het zonlicht ook medicatie zoals ursodeoxycholzuur en fenobarbital werd gebruikt om de bilirubinespiegel te verlagen, terwijl deze praktijken in de richtlijnen niet worden aanbevolen.

We maken uit deze peiling op dat de toekomstige kinderartsen helaas niet goed zijn opgeleid om hyperbilirubinemie bij pasgeboren baby's te diagnosticeren en te behandelen. Dit gebrek aan kennis is gevaarlijk en deze situatie is aan verbetering toe.

Het gebruik van fotherapie (FT) is een hoeksteen van de preventie en behandeling van hyperbilirubinemie. Blauw licht met een golflengte van 400-500 nm zet ongeconjugeerd, in water onoplosbaar bilirubine om in een vorm van bilirubine die beter in water oplosbaar is en door de pasgeboren baby kan worden uitgescheiden zonder in de lever te worden geconjugeerd (11, 12). Het is aangetoond dat FT bij bijna alle pasgeborenen ernstige hyperbilirubinemie kan voorkómen wanneer ermee op het juiste moment wordt begonnen, en dat die de gevaarlijk hoge bilirubinespiegels kan verlagen tot niveaus die niet gevaarlijk zijn (13,14).

In samenwerking met de Indonesian Pediatric Society en het ministerie van Volksgezondheid hebben we een Indonesische richtlijn ontwikkeld voor de diagnostiek en behandeling van hyperbilirubinemie. Het ligt in de bedoeling

dat deze richtlijn ook door verloskundigen en huisartsen wordt nageleefd. Het introduceren van een richtlijn is niet hetzelfde als het implementeren daarvan in de dagelijkse praktijk. Zoals beschreven in hoofdstuk 2 lijken kinderartsen en ander zorgpersoneel in Indonesië niet geneigd de nationale richtlijnen te volgen. Om zorgverleners te helpen de nieuwe nationale richtlijn te gebruiken en na te leven hebben we een 'web-based' applicatie ontwikkeld voor gebruik met een smartphone. In hoofdstuk 4 beschrijven we de toepassing en delen we de resultaten van een pilotstudie naar het gebruik ervan. Na het openen van de app op de smartphone moet de behandelaar enkele gegevens invullen: geboortedatum en -tijd, zwangerschapsduur en geboortegewicht en datum en tijd van de bilirubinemeting. De aan- of afwezigheid van risicofactoren voor zowel het ontwikkelen van een snelle toename van bilirubine als voor een verhoogd risico op hersenschade dient ook te worden ingevuld. Het programma geeft vervolgens informatie als het bilirubinegehalte een behandelingsniveau overschrijdt en geeft advies over de behandeling van de baby. Tevens worden er adviezen gegeven over de follow-up na behandeling van het kind.

In een pilotstudie beschreven in hoofdstuk 4 hebben we de app bij kinderartsen in twee universitaire opleidingsziekenhuizen in Oost-Java geïntroduceerd en hen uitgelegd hoe de app te gebruiken. Na het werken met het programma in de dagelijkse praktijk vroegen we hen naar hun mening daarover, of ze het hebben gebruikt en wat hun ervaring ermee was. We hebben ook een retrospectief overzicht gemaakt van alle pasgeborenen die in deze twee ziekenhuizen zijn behandeld in de periode voor en na de introductie van de app. We ontdekten dat de juiste behandeling van hyperbilirubinemie toenam van 38% vóór de introductie van de app tot 51% daarna. Onderbehandeling daalde van 14 naar 10%, overbehandeling van 34 naar 32%. Toch kreeg 7% van de kinderen FT zonder de bilirubinespiegel te hebben gemeten.

We concluderen uit deze pilotstudie dat de app een waardevol hulpmiddel is om de zorg voor pasgeborenen met geelzucht/hyperbilirubinemie te verbeteren. Toch werd slechts bij de helft van de kinderen correcte behandeling gegeven. Onderzoek is daarom nodig om vast te stellen waarom niet alle kinderartsen zich aan de richtlijn hielden.

Een cruciaal onderdeel van de diagnostiek en behandeling van neonaten met geelzucht/hyperbilirubinemie is het meten van het bilirubinegehalte.

De gouden standaard is het meten van bilirubine in een bloedmonster (15). Hierbij is het noodzakelijk om het bloed te vervoeren naar een goed uitgerust laboratorium dat bilirubine nauwkeurig kan meten. Op het platteland van Indonesië doen zich twee belangrijke problemen voor. Ten eerste het transport van de bloedmonsters naar het laboratorium, waar het belangrijk is om het bloed koel en afgeschermd te houden van licht en ten tweede de beschikbaarheid van een goed geoutilleerd laboratorium. Het transport is moeilijk en kleine lokale ziekenhuizen hebben niet altijd de juiste apparatuur om bilirubine in het bloed te meten. Betrouwbare bedside-methoden om het bilirubinegehalte te meten zijn daarom noodzakelijk. In hoofdstuk 5 bespreken we de resultaten van een studie waarin twee bedside-methoden voor het meten van bilirubinespiegels, de transcutane bilirubinemeting (TcB) en een point-of-care methode, Bilistick® (BS), werden vergeleken met de bilirubinemeting in het laboratorium (TSB) (16). Honderdzesentwintig zuigelingen met gemiddelde zwangerschapsduur van $35,5 \pm 2$ weken en het geboortegewicht van 2243 ± 610 g werden geïncludeerd. We hebben een goede correlatie geconstateerd tussen de TSB en de TcB, $r = 0,785$. Er was een overschatting van 26 ± 30 $\mu\text{mol/L}$ van het bilirubinegehalte zoals gemeten door de TcB. De correlatie van de Bilistick® met de TSB was $r = 0,738$. Het gemiddelde Bilistick®-gehalte was 11 ± 46 $\mu\text{mol/L}$ lager dan de TSB. Een negatief aspect van de Bilistick® zijn de vals-negatieve waarden. In de steekproef van 126 pasgeborenen vertoonden tien zuigelingen onvoorspelbare lage waarden, waarvan er vier extreem lage waarden vertoonden. Als voor de behandeling alleen de Bilistick® waarde gebruikt zou zijn, zouden 10 van de 39 kinderen die FT nodig hadden (o.b.v. de serum bilirubine waarde) gemist zijn. Met alleen de TCB zouden 3 van de 39 kinderen onterecht geen FT hebben gekregen.

Cruciaal voor de preventie en behandeling van hyperbilirubinemie is het gebruik van fotherapie om de bilirubinespiegels te verlagen (14). FT kan worden gegeven door middel van speciale TL-lampen die blauw licht uitstralen en sinds kort ook met LED-systemen (1,2,3). Hoe goed de systemen werken is afhankelijk van drie factoren: de intensiteit van de geproduceerde straling, de afstand van het systeem tot het kind en de hoeveelheid huid die aan licht wordt blootgesteld. De intensiteit van de blauwe TL-lampen neemt af met de tijd en het aantal uren dat ze worden gebruikt (14, 17, 18, 19). Een studie in Nederland wees uit dat de intensiteit van het licht niet zelden minder was dan vereist (20). Geen enkele studie

in Indonesië evalueerde eerder of onvoldoende straling een factor zou kunnen zijn bij de hoge incidentie van hyperbilirubinemie in het land. In hoofdstuk 6 beschrijven we de resultaten van onze studie naar de intensiteit van FT lampen in Indonesië. We maten de bestralingssterkte van FT onder de normale klinische situatie in 17 ziekenhuizen in Indonesië, zowel opleidingscentra als lokale ziekenhuizen. De lichtintensiteit was lager dan wat wordt gezien als het minimumniveau voor standaard FT: $<10 \mu\text{W} / \text{cm}^2 / \text{nm}$ in negen ziekenhuizen. In 8 ziekenhuizen was de lichtintensiteit onder dan het aanbevolen niveau voor intensieve FT: $<30 \mu\text{W} / \text{cm}^2 / \text{nm}$. Drie ziekenhuizen leverden lichtintensiteiten $> 50 \mu\text{W} / \text{cm}^2 / \text{nm}$. In de helft van de ziekenhuizen was de afstand tussen het apparaat en baby groter dan aanbevolen, de lichtintensiteit was op omgekeerde wijze gerelateerd aan de afstand. Het effect van een gordijn rond het bed op de lichtintensiteit was variabel, variërend van $- 6,2$ tot $+ 15,4 \mu\text{W} / \text{cm}^2 / \text{nm}$ met een gemiddeld verschil (SD) van $1,82 (3,81) \mu\text{W} / \text{cm}^2 / \text{nm}$ ($P = 0,486$).

Een goede methode om (ernstige) hyperbilirubinemie bij pasgeboren baby's te voorkomen is de dagelijkse meting van het bilirubinegehalte met behulp van een transcutane bilirubinometer (21). Doordat deze vrij kostbaar zijn, zou dit in een situatie met beperkte middelen moeilijk uit te voeren zijn (22). De zorg voor prematuur geboren kinderen wordt in Indonesië dikwijls in ziekenhuizen met beperkte middelen of thuis gegeven. Daar kan het moeilijk zijn om dagelijkse bilirubine metingen te verkrijgen. We vroegen ons af of het mogelijk was om op basis van het bilirubinegehalte 24 uur na de geboorte te voorspellen welke baby's het risico zouden lopen om hyperbilirubinemie te ontwikkelen waarvoor interventie nodig zou zijn. We constateerden dat cumulatief 63% van de te vroeg geboren baby's met een geboortegewicht van 1000-1500 gram 48 uur na de geboorte hyperbilirubinemie vertoonden, terwijl dit 27% was bij baby's met een geboortegewicht van 1501-2000 gram na 48 uur. We berekenden dat een TcB-niveau van $80 \mu\text{mol} / \text{L}$ ($4,5 \text{ mg} / \text{dL}$) gemeten 24 uur na de geboorte kon voorspellen welke zuigelingen met een gewicht van 1000 - 1499 g de komende dagen FT nodig zouden hebben. Een bilirubinespiegel van $90 \mu\text{mol} / \text{L}$ ($5,8 \text{ mg} / \text{dL}$) gemeten 24 uur na de geboorte was voorspellend voor de noodzaak van FT bij zuigelingen van 1501-2000 g. Deze gegevens kunnen hulp bieden bij het identificeren van de zuigelingen waarbij regelmatige controle van de bilirubinespiegel nodig is ter preventie van ernstige hyperbilirubinemie (23).