



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Neonatal screening with pulse oximetry

Narayan, I.C.

Citation

Narayan, I. C. (2017, November 22). *Neonatal screening with pulse oximetry*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/59463>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/59463>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The following handle holds various files of this Leiden University dissertation:
<http://hdl.handle.net/1887/59463>

Author: Narayen, I.C.

Title: Neonatal screening with pulse oximetry

Issue Date: 2017-11-22

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Studies hebben aangetoond dat neonatale screening door middel van saturatiemeting op kritische aangeboren hartafwijkingen (PO screening) effectief, acceptabel en kosteneffectief is als het uitgevoerd wordt in een ziekenhuissetting. Om die reden is de screening in veel landen op de wereld ingevoerd als standaardzorg voor pasgeborenen. Het is echter onbekend of de bovengenoemde factoren ook van toepassing zijn op het Nederlandse perinatale zorgsysteem, dat gekenmerkt wordt door een hoog percentage thuisbevallingen en vroeg ontslag van moeder en kind na een ongecompliceerde geboorte in het ziekenhuis.

De doelstelling van dit proefschrift was om de haalbaarheid, betrouwbaarheid, tevredenheid van moeders en kosten te evalueren voor PO screening met een protocol dat is aangepast aan het Nederlandse perinatale zorgsysteem. Daarnaast wilden we ook de detectie van andere pathologie, zoals infecties en respiratoire morbiditeit, door deze screening onderzoeken.

Hoofdstuk 2 geeft een overzicht van alle aspecten van PO screening die in overweging genomen moeten worden voordat de screening in een specifieke zorgsetting geïmplementeerd wordt. In dit literatuuroverzicht concludeerden we dat de screening effectief, eenvoudig, snel, betrouwbaar en kosteneffectief is, zonder dat het leidt tot extra belasting voor ouders en zorgverleners. De betrouwbaarheid van de test wordt beïnvloed door meerdere factoren; screening op een vroeger tijdstip gaat bijvoorbeeld gepaard met een stijging van het aantal fout-positieve screenings, maar heeft het voordeel om pathologie in een eerder stadium te detecteren en kan zo een slechtere uitkomst voorkomen. Daarnaast werd in 35-74% van de fout-positieve screenings andere pathologie dan kritische aangeboren hartafwijkingen gevonden. Wanneer naast een post-ductale saturatiemeting ook een pre-ductale meting wordt toegevoegd, worden meer kritische aangeboren hartafwijkingen opgespoord. Op grotere hoogte worden, bij gebruik van dezelfde afkapwaarden, meer fout-positieve screenings verkregen in vergelijking met screening op zeeniveau. Het is mogelijk om pasgeborenen op Neonatale Intensive Care Units of pasgeborenen die buiten het ziekenhuis zijn geboren te screenen, maar de betrouwbaarheid van de screening in deze specifieke settings moet uitgebreider onderzocht worden. De kwaliteit van PO screening kan worden geoptimaliseerd door de zorgverleners te trainen, het algoritme te simplificeren en door het gebruik van automatische interpretatiemiddelen. Het is belangrijk om alle bovengenoemde aspecten te overwegen bij het bepalen van een optimaal screeningsprotocol voor de implementatie in een specifiek zorgsysteem.

In **Hoofdstuk 3** beschrijven we ons protocol voor PO screening dat is aangepast aan het Nederlandse perinatale zorgsysteem met thuisbevallingen en vroeg ontslag na een bevalling in

het ziekenhuis. Internationale protocollen zijn hiervoor aangepast om aan te sluiten bij het werkschema van eerstelijns verloskundigen.

Op twee tijdstippen worden pre- en post-ductale saturatiemetingen verricht: minimaal een uur na de geboorte en op levensdag twee of drie. De screening op het eerste screeningsmoment is positief als 1) de pre- of post-ductale saturatie lager dan 90% is, of 2) er twee herhaalde metingen zijn met een uur interval waarbij de pre- en post-ductale saturatie lager dan 95% zijn of het verschil tussen beide groter dan 3% is. Als de pre- of post-ductale saturatie minimaal 95% is en het verschil tussen de metingen maximaal 3%, vindt herhaling van de metingen plaats op levensdag twee of drie. Bij dit tweede meetmoment is de screening afwijkend als de pre- en post-ductale saturaties lager dan 95% zijn of het verschil tussen de metingen groter dan 3% is. Alle pasgeborenen met een positieve screening worden verwezen naar de kinderarts voor beoordeling en een echocardiogram wordt gemaakt als de saturaties bij beoordeling door de kinderarts afwijkend blijven.

Het beschreven protocol kan ook van toepassing zijn voor andere landen met thuisbevallingen of vroeg ontslag na een ziekenhuisbevalling.

In **Hoofdstuk 4** worden de resultaten gerapporteerd van een haalbaarheidsstudie in de Leidse regio met het aangepaste protocol dat beschreven wordt in Hoofdstuk 3. De primaire uitkomst van dit onderzoek was het percentage van pasgeborenen, waarbij ouders toestemming hebben gegeven, waarbij de screening is uitgevoerd. Ook onderzochten we het tijdstip van de screening, de distributie van saturaties, de fout-positieve screenings en de detectie van kritische aangeboren hartafwijkingen en andere pathologie. Met het aangepaste protocol zijn 3059/3090 (99%) van de pasgeborenen gescreend waarbij toestemming van de ouders is verleend. Het mediane (IQR) tijdstip van de eerste en tweede screening was 1.8 (1.3-2.8) en 37 (27-47) uur na de geboorte. De mediane (IQR) pre- en post-ductale saturatie van de 394 pasgeborenen met screening binnen het eerste levensuur waren 99% (98-100%) en 99% (97-100%). Er werd geen kritische aangeboren hartafwijking gedetecteerd of gemist met de screening. Het percentage fout-positieve screenings was 1.0% (0.6% in de eerste uren na geboorte), maar significante pathologie (anders dan kritische aangeboren hartafwijkingen) werd gevonden in 62% van de fout-positieve screenings, waaronder niet-kritische aangeboren hartafwijkingen, infecties en respiratoire pathologie. We concludeerden dat PO screening met het aangepaste protocol haalbaar is na thuisbevallingen en vroeg ontslag na een ziekenhuisbevalling. De screening detecteerde belangrijke pathologie bij pasgeborenen in een vroeg stadium, wat potentieel de veiligheid kan verhogen van thuisbevalling en een vroeg ontslagbeleid na ziekenhuisbevallingen.

Na het aantonen van de haalbaarheid, was het doel van het onderzoek beschreven in **Hoofdstuk 5** om de diagnostische waarde van PO screening in het Nederlandse zorgsysteem te evalueren in een grotere implementatiestudie. Om het aantal fout-positieve uitslagen op levensdag twee of drie te verlagen, werd een herhaling van de meting toegevoegd bij dit screeningsmoment als de pre- en post-ductale saturatie lager dan 95% waren en/of het verschil tussen de pre- en post-ductale saturatie groter dan 3% was. Ook was een echocardiogram alleen geïndiceerd in het geval van persisterend abnormale saturaties zonder een duidelijke non-cardiale verklaring.

Twee cohorten werden geanalyseerd: in het eerste cohort werden ook de pasgeborenen geïncordeerd met een prenatale diagnose van een kritische aangeboren hartafwijking of met symptomen die hierbij pasten direct na de geboorte. In dit cohort van 23,996 pasgeborenen detecteerde PO screening kritische aangeboren hartafwijkingen met een sensitiviteit van 70.2% (95%BI 56.0-81.4) en specificiteit van 99.1% (95%BI 99.0-99.2). De prenatale detectiegraad van kritische aangeboren hartafwijkingen was 73%. In cohort twee, waarbij de prenataal gedetecteerde cases en symptomatische kritische aangeboren hartafwijkingen geëxcludeerd, werden 23,959 pasgeborenen gescreend met een sensitiviteit van 50.0% (95%BI 23.7-76.3) en een specificiteit van 99.1% (95%BI 99.0-99.2). De screening was fout-positief voor kritische aangeboren hartafwijkingen bij 221 pasgeborenen, waarvan 61% andere significante pathologie hadden, het merendeel daarvan waren infecties en respiratoire pathologie.

We concludeerden dat PO screening met een aangepast protocol voor thuisbevallingen en vroeg ontslag na een ziekenhuisbevalling kritische aangeboren hartafwijkingen detecteert, maar door een hoge prenatale detectie was de sensitiviteit gemiddeld. Door vroege detectie van andere significante pathologie bij pasgeborenen kan behandeling gestart worden in een vroeg stadium, wat potentieel de morbiditeit en mortaliteit bij pasgeborenen kan verlagen.

In **Hoofdstuk 6** beschrijven we de resultaten van een kosteneffectiviteitsanalyse van PO screening met het aangepaste protocol voor het Nederlandse perinatale zorgsysteem. We gebruikten hiervoor de gegevens van de implementatiestudie (Hoofdstuk 5) en input van andere studies. Per pasgeborene kost de screening €14,71 en de screening kost €139,000 per vroegtijdige detectie van één kritische aangeboren hartafwijking, ten opzichte van de huidige zorg, met de 20-weeken echo en lichamelijk onderzoek na de geboorte. De screening zou kosteneffectief zijn in het Nederlandse zorgsysteem, indien er een substantiële winst in overleving, kosten voor behandeling en/of winst in Quality Adjusted Life Years verkregen wordt door tijdige diagnoses door de screening. Meer studies over deze uitkomsten zijn nodig om te concluderen of PO screening kosteneffectief is in Nederland.

De tevredenheid van moeders over PO screening thuis wordt beschreven in **Hoofdstuk 7**. De tevredenheid van de screening was al aangetoond in de ziekenhuissetting, maar we onderzochten dit nu voor de screenings die in de Leidse pilotstudie thuis werden uitgevoerd door eerstelijns verloskundigen. Hiervoor gebruikten we een online vragenlijst, die vragen bevatte over tevredenheid, algemene gevoelens en percepties over de PO screening. De vragenlijst is ingevuld door 77% van de moeders die benaderd zijn. Over het algemeen waren de moeders tevreden over de uitvoer van de test (95%), vonden ze dat hun baby comfortabel was tijdens de screening (90%) en voelden zij geen stress tijdens de uitvoering ervan (92%). Het merendeel van de moeders zou de test aanraden aan anderen (93%) en was van mening dat de test belangrijk is voor alle (ook andere) baby's (93%). We concludeerden daarom dat het thuis screenen van pasgeborenen op kritische aangeboren hartafwijkingen acceptabel is voor moeders.

De doelstelling van **Hoofdstuk 8** was om de verschillen tussen zuurstofsaturatie en hartfrequentie tussen metingen met en zonder systeemfoutmeldingen tijdens saturatiemetingen te evalueren, en om te onderzoeken om de referentiewaarden zouden veranderen als data met systeemfoutmeldingen geïnccludeerd werden. Systeemfoutmeldingen kwamen vaak voor bij metingen van a termen in de eerste 10 minuten van het leven (bij 46% van de 28,477 datapunten) en deze werden bijna allemaal (99.9%) veroorzaakt door een lage signaalkwaliteit. De gemiddelde saturatie was lager bij data met systeemfoutmeldingen ($p < 0.001$), terwijl de standaarddeviatie van de saturatie gelijk was aan data zonder systeemfoutmeldingen. Met inclusie van data met systeemfoutmeldingen waren de percentielgrafieken van zuurstofsaturatie ongeveer 2% lager, zonder een verschil in variabiliteit. De gemiddelde hartfrequentie was ook lager ($p < 0.0001$) en meer verspreid ($p < 0.001$) wanneer systeemfoutmeldingen zich voordeden. De percentielgrafieken van de hartfrequentie waren lager en toonden meer variabiliteit wanneer data met systeemfoutmeldingen werden geïnccludeerd.

We concludeerden dat systeemfoutmeldingen frequent voorkwamen tijdens saturatiemeting van a terme pasgeborenen. De bevindingen impliceerden dat saturatiemetingen met lage signaalkwaliteit betrouwbaar zijn voor het monitoren van de klinische conditie van pasgeborenen. De metingen van de hartfrequentie met een lage signaalkwaliteit kunnen echter de hartfrequentie van een pasgeborene onderschatten.

Tenslotte bespreken we in **Hoofdstuk 9** de resultaten van onze studies, trekken daarbij algemene conclusies gebaseerd op deze resultaten en bespreken ook de perspectieven voor toekomstig onderzoek. Gebaseerd op de onderzoeken in dit proefschrift hebben we aangetoond dat PO screening om kritische aangeboren hartafwijkingen te detecteren haalbaar is en acceptabel voor moeders wanneer deze met een aangepast protocol wordt uitgevoerd na

thuisbevallingen en vroeg ontslag na een ziekenhuisbevalling. De sensitiviteit van de screening was gemiddeld, waarschijnlijk door een hoge prenatale detectiegraad, met een hoge specificiteit. PO screening detecteert ook andere significante neonatale pathologie in een vroeg stadium, zoals infecties en respiratoire morbiditeit. Dit kan extra belangrijk zijn voor pasgeborenen die al op de eerste levensdag thuis zijn en mogelijk kan deze screening de mortaliteit en morbiditeit onder pasgeborenen verlagen. Ook is de screening naar waarschijnlijkheid kosteneffectief in het Nederlandse zorgsysteem.

We concluderen dat PO screening in het Nederlandse zorgsysteem voldoet aan de Wilson and Jungner criteria voor universele screening en bevelen universele implementatie in Nederland aan.