

Behandeling van galgangatresie in Nederland nog ver weg van betere gezondheidsuitkomsten en lagere kosten

Maaïke de Vos – PH289

Ongepubliceerd: 20-12-2024

Samenvatting

Doel

Nagaan of vroege start van de behandeling van galgangatresie geassocieerd is met lagere gezondheidszorgkosten dan wanneer de behandeling op latere leeftijd start. Daarnaast kijken of de leeftijd waarop de behandeling voor galgangatresie start (Kasai operatie) de afgelopen decennia in Nederland veranderd is.

Methode

Voor kinderen gediagnosticeerd in de periode van 2012 t/m 2019 zijn de gezondheidszorgkosten berekend. De kosten zijn vergeleken voor Kasai operatie < 45 dagen; 45-60 dagen; > 60 dagen. De mediane leeftijd ten tijde van Kasai is berekend voor de periode 2012-2022 en vergeleken met de periode 1998-2008. Voor de vergelijkingen zijn niet parametrische toetsen gebruikt.

Resultaten

De gezondheidszorgkosten verschilden niet voor de verschillende Kasai leeftijdsgroepen ($p = 0,638$). Ook het aantal kinderen dat een levertransplantatie onderging verschilden niet voor de verschillende Kasai groepen ($p = 0,532$). 68% van de geïncludeerde kinderen onderging een levertransplantatie in de eerste vier jaar. De mediane leeftijd waarop de Kasai operatie werd verricht in de periode 1998-2008 (58,5 dag) verschilden niet van de periode 2012-2022 (55,5 dag) ($p = 0,321$).

Conclusie

Kinderen in ons onderzoek hebben een slechtere uitkomst, zich uitend in meer levertransplantaties, dan in andere Westerse landen. Middels verder onderzoek dienen we inzicht te vergaren in welke factoren daarin meespelen, alvorens ons alleen te focussen op hoe tot vroegere diagnose te komen.

Trefwoorden

galgangatresie; vroege diagnose; gezondheidsuitkomsten; gezondheidszorgkosten

Introductie

Galgangatresie is een zeldzame progressieve aandoening, waarbij de galwegen verlittekenen. In Nederland worden ongeveer tien kinderen per jaar gediagnosticeerd met galgangatresie. Het eerste verschijnsel van galgangatresie is geelzien dat ontstaat na of aanhoudt tot en met de derde levensweek. Dit wordt icterus prolongatus genoemd. In Nederland is er jaarlijks bij 17.500 zuigelingen sprake van icterus prolongatus. Icterus prolongatus kan verschillende oorzaken hebben. In het grootste gedeelte van de gevallen is er sprake van een onschuldige aandoening, icterus prolongatus samenhangend met de borstvoeding. Een klein gedeelte heeft neonatale cholestase (ongeveer 70 zuigelingen per jaar), wat verschillende oorzaken kan hebben onder andere een infectie of een structurele aandoening zoals galgangatresie. (1-4)

Zonder Kasai operatie, een operatie waarbij de galafvoer wordt hersteld, leidt galgangatresie tot onomkeerbare leverschade en overlijden. Voor galgangatresie geldt dat iedere dag dat het later ontdekt wordt en daarmee de Kasai operatie later plaatsvindt er onomkeerbare leverschade kan ontstaan, waarvoor uiteindelijk een levertransplantatie nodig is. Zo'n 70% van de kinderen met galgangatresie ondergaat een levertransplantatie voor hun twintigste, waarvan 50% in de eerste drie jaar. Daarmee vormt galgangatresie in 50-75% van de levertransplantaties op de kinderleeftijd de aanleiding om te transplanteren. (5-8) Een levertransplantatie is naast een risicovolle operatie met beperkte overleving een hoge kostenpost voor de maatschappij. De zorgkosten in het eerste jaar na levertransplantatie worden in Nederland geschat op €110.000 per kind. Uit onderzoek blijkt hoe jonger kinderen zijn op het moment van de Kasai operatie (< 46 dagen), hoe groter de kans dat zij geen levertransplantatie nodig hebben. (9)

De enige manier om bij icterus prolongatus onderscheid te kunnen maken tussen onschuldige icterus prolongatus samenhangend met de borstvoeding en neonatale cholestase is het verrichten van bloedonderzoek (totaal bilirubine en geconjugeerde/directe fractie). (10) Veel professionals in de eerste lijn zijn echter geneigd om af te wachten, aangezien bij het overgrote deel van de zuigelingen met icterus prolongatus sprake is van een onschuldige aandoening samenhangend met de borstvoeding welke spontaan overgaat in de eerste maanden. (1) De lage prevalentie van galgangatresie in vergelijking met de hoge prevalentie van icterus samenhangend met de borstvoeding maakt dat het lastig is om de kennis over galgangatresie en de

noodzaak tot snel handelen bij icterus prolongatus in de eerste lijn op peil te houden. Dit speelt een grote rol in de vertraagde opsporing van galgangatresie. (1) (11) Deze uitdaging wordt wereldwijd herkend, vanwaar mogelijkheden van screening op galgangatresie worden onderzocht. Een vorm van screening die in verschillende landen wordt gebruikt, is de ontlastingskleurenkaart. Ontkleurde ontlasting en donkere urine zijn onderscheidende, alarmerende verschijnselen voor galgangatresie die duiden op neonatale cholestase en daarmee borstvoedingsicterus uitsluiten. Deze verschijnselen ontstaan later dan het geelzien en duiden op progressie van de aandoening. (11) Op de ontlastingskleurenkaart wordt ouders gevraagd om aan de hand van foto's van verschillende kleuren ontlasting de foto te selecteren die overeenkomt met de ontlasting van hun kind. Zo kan op een betrouwbare manier de kleur van de ontlasting worden nagegaan, middels uitvragen lukt dat namelijk niet. (12,13) In de landen waar gescreend wordt middels de ontlastingskleurenkaart wordt gezien dat het lukt om de diagnose galgangatresie eerder te stellen en de Kasai operatie op jongere leeftijd te verrichten dan voor invoering van de screening. (14,15)

In Nederland is de zorg zo georganiseerd dat de jeugdarts het verlengd geelzien signaleert. Vrijwel overal verwijst de jeugdarts kind en ouders naar de huisarts, zodat de huisarts bloedonderzoek kan aanvragen om vervolgens naar het laboratorium door te verwijzen. Deze organisatie van zorg lijkt om verschillende redenen onlogisch. De tussenstap via de huisarts geeft altijd tijdverlies, terwijl snel acteren bij icterus prolongatus van groot belang is. Voor de huisarts die kennis dient te hebben van aandoeningen die op alle leeftijden kunnen voorkomen, is het lastig om de kennis over een zeldzame aandoening als galgangatresie op peil te houden. Het geeft onnodige belasting van de huisarts, terwijl huisartsen aangeven reeds overbelast te zijn. (16) Bovendien brengt deze organisatie onnodige kosten met zich mee. Voor iedere zuigeling met icterus prolongatus is namelijk een consult bij de huisarts nodig, waarin de huisarts hetzelfde doet als de jeugdarts namelijk verlengd geelzien signaleren en een indicatie afgeven voor bloedonderzoek.

Op twee plekken in Nederland hebben JGZ-organisaties geprobeerd het aanvragen van bloedonderzoek bij de jeugdarts te beleggen. Echter, is het tot op heden nog niet gelukt om de kosten voor het aanvragen en opvolgen van het bloedonderzoek door de jeugdarts te laten vergoeden door de zorgverzekeraar. Dit zal een belangrijke reden zijn waarom het niet lukt om een

dergelijke verandering van zorg Nederland breed uit te rollen, aangezien vergoeding van de kosten door de zorgverzekeraar daarvoor essentieel is.

Om Nederland breed tot verandering van de organisatie van zorg te komen met als doel galgangatresie zo vroeg mogelijk te diagnosticeren kunnen inzicht in reductie van de kosten die vroegtijdige diagnostisering van galgangatresie geeft mogelijk helpend zijn. Middels deze studie willen we inzicht verkrijgen of vroegere diagnose en daarmee jongere leeftijd ten tijde van de Kasai operatie gerelateerd zijn aan lagere gezondheidszorgkosten voor de behandeling van galgangatresie in de eerste vier levensjaren. Ten tweede willen we nagaan of de mediane leeftijd waarop de Kasai operatie wordt uitgevoerd in de afgelopen decennia veranderd is. Om daarmee inzicht te vergaren of op dit moment, met de huidige organisatie van zorg, vroege diagnose van galgangatresie mogelijk is.

Methode

Het onderzoek betreft een retrospectief cohortonderzoek.

Populatie

Kinderen gediagnosticeerd met galgangatresie tussen 1 januari 2012 en 1 januari 2023 zijn geïncloseerd in de studie. De diagnose galgangatresie dient vastgesteld te zijn middels chirurgische exploratie, eventueel in combinatie met intra-operatieve cholangiografie, bevestigd middels pathologisch onderzoek op geresceerd weefsel. Sinds 2012 is de behandeling voor galgangatresie gecentreerd in één centrum, het UMC Groningen (UMCG). Vandaar dat voor die vanaf datum is gekozen. Kinderen bij wie de behandeling in de eerste vier levensjaren niet volledig (conform protocol) in het UMCG is uitgevoerd, zijn geëxcludeerd. Evenals kinderen die woonachtig zijn op de Nederlandse Antillen.

Voor de hoofdvraag of er een relatie bestaat tussen de leeftijd waarop de Kasai operatie is uitgevoerd en de gezondheidszorgkosten voor behandeling van galgangatresie in de eerste vier levensjaren is het cohort kinderen aangehouden gediagnosticeerd tussen 1 januari 2012 en 1 juli 2019. Het grootste gedeelte van de kinderen met galgangatresie die een levertransplantatie nodig hebben (ongeveer 50%), ondergaan dit in de eerste drie levensjaren. (7,8) Aangezien de hoogste kosten voor een levertransplantatie te verwachten zijn in het eerste jaar na transplantatie, hebben we gekozen om de behandelingskosten te berekenen in de eerste vier levensjaren.

Naast een analyse met het volledige cohort hebben we ook een subanalyse verricht waarin alleen kinderen met geïsoleerde galgangatresie (niet syndromale biliaire atresie) zijn meegenomen. Dit hebben we gedefinieerd als type 3 biliaire atresie zonder bijkomende aangeboren afwijkingen. Uit eerder onderzoek is namelijk bekend dat kinderen met een syndromale vorm een beduidend slechtere prognose hebben en dat er bij hen meer diagnostiek wordt verricht t.o.v. kinderen met geïsoleerde galgangatresie. (7) (8) Deze beide factoren zouden de kosten kunnen beïnvloeden, vanwaar we gekozen hebben om ook een subanalyse uit te voeren zonder de syndromale vorm.

Voor de vraag of de mediane leeftijd waarop de Kasai operatie wordt uitgevoerd de afgelopen tijd is veranderd is het cohort aangehouden van kinderen gediagnosticeerd tussen 1 januari 2012 en 1 januari 2023. De mediane leeftijd van dit cohort is vergeleken met de mediane leeftijd van het cohort kinderen gediagnosticeerd tussen januari 1998 en januari 2009 uit de studie van de Vries et al. (17)

Dataverzameling

Gegevens van de onderzoekspopulatie (weergegeven in de baseline tabel), zoals leeftijd op moment van verwijzen, leeftijd ten tijde van Kasai, postoperatief antibiotica gebruik, postoperatieve complicaties et cetera, zijn geëxtraheerd uit de NeSBAR (Netherlands Study group on Biliary Atresia Registry) database. De NeSBAR database is een database waarin gegevens van alle kinderen die sinds 1987 in Nederland gediagnosticeerd zijn met galgangatresie worden bijgehouden.

Kostenberekening

De behandelingskosten voor galgangatresie zijn gedefinieerd als: voor de behandeling van galgangatresie gemaakte kosten in het UMCG vanaf het moment van insturen naar het UMCG met de verdenking galgangatresie tot de vierde verjaardag.

Het berekenen van de kosten hebben we gebaseerd op de Nederlandse richtlijn voor kosteneffectiviteitsonderzoek. Volgens deze richtlijn kunnen kosten berekend worden door eenheden te identificeren, deze te vermenigvuldigen met volumina en vervolgens te vermenigvuldigen met waardering per eenheid. (18)

De eenheden en volumina zijn gedestilleerd vanuit het DBC registratiesysteem van het UMCG door per patiënt een lijst met verrichtingen (zoals laboratoriumbepalingen,

operatieve handelingen, toegediende bloedproducten) te generaliseren.

De verrichtingen zijn gewaardeerd op basis van eigen kostprijsonderzoek in het UMCG aan de hand van het model beschreven in de kostenhandleiding van het Zorginstituut. (19) Dit model gaat uit van de volgende kostenposten: personeelskosten, materiaalkosten, apparatuurskosten, kosten voor huisvesting en overhead. Personeelskosten zijn in het model meegenomen als kosten per minuut door deze te vermenigvuldigen met het aantal gewerkte minuten. De kosten per minuut zijn bepaald aan de hand van het loon voor de betrokken professional en het gemiddelde aantal werkuren. Materiaal en medicijnkosten zijn bepaald door na te gaan wat de kosten voor één stuk bedroegen (o.b.v. inkooprijzen) en dit vervolgens te vermenigvuldigen met hoeveel stuks gebruikt zijn. Apparatuurskosten per verrichting zijn berekend door de jaarlijkse kosten voor apparatuur te berekenen en dit te delen door het aantal verrichtingen per jaar. In de jaarlijkse kosten voor apparatuur zijn afschrijving, rente over het geïnvesteerde vermogen en onderhoudskosten meegenomen. Kosten voor huisvesting en overhead zijn berekend als respectievelijk 10% en 35% van de gezamenlijke kosten voor personeel, materiaal en apparatuur samen. Voor de kosten voor verpleegdagen zijn standaardprijzen gebruikt

per dag (uitgesplitst naar opname op een reguliere verpleegafdeling en op de intensive care). (19)

Voor de kosten is 2019 als referentiejaar gebruikt.

Wat betreft de kosten voor levertransplantatie hebben we in het geval van levende orgaantransplantatie alleen de kosten meegenomen die de ontvanger (het ontvangende kind met galgangatresie) betreffen. Dit houdt in dat kosten voor screening van degene die hun lever doneren en de operatieve ingreep bij de donor niet zijn meegenomen, aangezien deze kosten niet voor rekening zijn voor het ziekenhuis maar voor een onafhankelijke organisatie (Eurotransplant). Kosten voor niet gerelateerde ziekten zijn buiten beschouwing gelaten. De kostenberekening hebben we uitgevoerd middels R-project software, versie 4.1.1 (R Foundation, Wenen, Oostenrijk).

Ethische toetsing

In 2017 is voor het opzetten van NeSBAR database toestemming gevraagd bij de medische ethische toetsingscommissie van het UMCG (2017/056). Deze toestemming is verleend. Aangezien de onderzoeksvragen passen binnen het bereik van de eerdere goedkeuring, heeft er voor dit onderzoek niet opnieuw een beoordeling door de medisch ethische toetsingscommissie plaatsgevonden.

Tabel 1. Baseline karakteristieken

Parameter	Totale populatie (n= 63)	Leeftijd Kasai < 45 dagen (n= 15)	Leeftijd Kasai 45-60 dagen (n= 25)	Leeftijd Kasai > 60 dagen (n= 23)	P-waarde
Mannelijke geslacht, n (%)	20 (32%)	2 (13%)	10 (40%)	8 (35%)	0.199
A term geboren, n (%)	56 (89%)	14 (93%)	22 (88%)	20 (87%)	0.816
Syndromale vorm, n (%)	24 (38%)	3 (20%)	11 (44%)	10 (44%)	0.255
Leeftijd in dagen eerste bilirubine uitslag, mediaan (range)	42 (2-121)	21 (2-32)	36 (3-54)	59 (30-121)	<0.001
Leeftijd in dagen op moment van verwijzing naar UMCG, mediaan (range)	52 (19-128)	28 (19-41)	50 (26-56)	65 (56-128)	<0.001
Leeftijd in dagen Kasai operatie, mediaan (range)	55 (27-171)	35 (27-43)	54 (45-59)	71 (62-171)	<0.001
Postoperatief antibiotica gebruik, n (%)	63 (100%)	15 (100%)	25 (100%)	23 (100%)	NA
Postoperatief ursodeoxycholzuur gebruik, n (%)	44 (71%)	12 (80%)	13 (52%)	19 (86%)	0.092
Postoperatief corticosteroïd gebruik, n (%)	8 (13%)	2 (13%)	5 (20%)	1 (5%)	0.288
Postoperatieve complicaties in eerste 30 dagen na Kasai, n (%)	27 (44%)	5 (33%)	12 (48%)	10 (46%)	0.647
Verdwijnen geelzucht binnen 6 maanden post Kasai, n (%)	22 (35%)	7 (47%)	6 (24%)	9 (39%)	0.362
Levertransplantatie in eerste vier levensjaren, n (%)	43 (68%)	9 (60%)	19 (76%)	15 (65%)	0.532
Overlijden in eerste vier levensjaren, n (%)	3 (5%)	0 (0%)	2 (8%)	1 (4%)	0.561

Data analyse

Statistische toetsen zijn uitgevoerd met behulp van IBM SPSS Statistics voor Windows versie 28 (IBM Corp, New York, Armonk).

Baseline karakteristieken zijn uiteengezet naar de verschillende leeftijdscategorieën ten tijde van de Kasai operatie, namelijk geopereerd < leeftijd van 45 dagen; tussen leeftijd van 45 en 60 dagen; > leeftijd van 60 dagen. Of de categorische variabelen verschilden tussen de verschillende leeftijdsgroepen is onderzocht middels de chi-kwadraat test. Voor continue variabelen is dat onderzocht middels de Kruskal-Wallis test, omdat de data niet normaal verdeeld waren.

Of de gezondheidszorgkosten verschilden tussen de verschillende Kasai leeftijdsgroepen is onderzocht middels Kruskal-Wallis test, omdat ook deze data niet normaal verdeeld waren.

De mediane leeftijd waarop Kasai werd uitgevoerd in verschillende periodes (2012 – 2022 versus 1998 – 2008) is onderzocht middels Mann-Whitney U test. Doordat ook deze data niet normaal verdeeld waren.

Resultaten

Baseline

In tabel 1, de baseline tabel, zijn gegevens van de geïncludeerde kinderen weergegeven. De gegevens zijn uitgesplitst voor de drie verschillende Kasai leeftijdsgroepen.

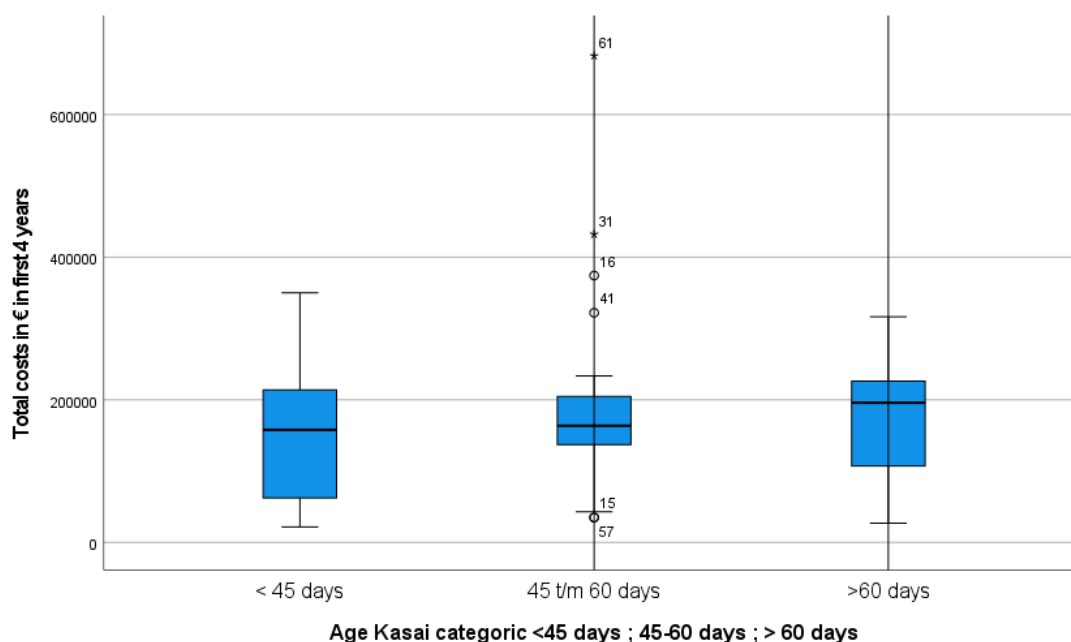
Elementen als geslacht, a terme geboorte, peri-operatief medicatiegebruik, aantal levertransplantaties verschilden niet significant tussen de verschillende leeftijdsgroepen. In de tabel zijn ook leeftijden opgenomen, namelijk leeftijd op moment van eerst bilirubine bepaling, leeftijd op moment van verwijzing naar UMCG en leeftijd ten tijde van Kasai. Aangezien de groepen zijn gerangschikt naar leeftijd ten tijde van Kasai operatie verschillen deze leeftijden logischerwijs significant tussen de groepen. Deze leeftijden zijn opgenomen om een indruk te krijgen van de doorlooptijd vanaf moment van de eerst bilirubine bepaling tot en met de eerste operatie (middels Kasai). Die doorlooptijden verschillen niet voor de verschillende leeftijdsgroepen.

Kosten

Totale cohort

Voor kinderen met galgangatresie (n= 63) bedroegen de mediane gezondheidszorgkosten in de eerste vier levensjaren €169.481 (range 21.710 – 682.512).

Voor de verschillende Kasai leeftijdsgroepen betrof dit voor de groep geopereerd onder de leeftijd van 45 dagen (n= 15) € 157.893 (range 21.710 – 350.115); tussen leeftijd 45 dagen en 60 dagen (n= 25) € 163.700 (range 34.755 – 682.512) en boven de leeftijd van 60 dagen (n= 23) € 195.994 (range 26.942 – 316.425). Middels Kruskal-Wallis toets zijn de kosten tussen de drie leeftijdsgroepen vergeleken, hiermee werd geen statistisch significant verschil gevonden (Chi-Square = 0,900 ; p = 0,638). Zie



Figuur 1. Gezondheidszorgkosten galgangatresie uitgesplitst naar leeftijd Kasai

figuur 1.

In tabel 2 zijn de kosten uitgesplitst voor verschillende onderdelen van de behandeling, welke eveneens zijn weergegeven voor de drie verschillende Kasai leeftijdsgroepen.

Geïsoleerde galgangatresie

Mediane gezondheidszorgkosten voor deze groep kinderen (n = 39) betroffen € 172.282 (range 21.710 – 374.296).

Voor kinderen geopereerd onder de leeftijd van 45 dagen (n = 12) bedroegen de mediane gezondheidszorgkosten €167.575 (range 21.710 – 295.027); tussen leeftijd van 45 en 60 dagen (n = 14) €151.971 (range 43.054 – 374.296) en boven leeftijd van 60 dagen (n = 13) €204.558 (range 32.373 – 316.425). De Kruskal-Wallis toets toonde geen significant verschil aan in de gezondheidszorgkosten tussen de verschillende groepen (Chi-Square = 1,568; p = 0,457). Zie figuur 2.

Mediane leeftijd Kasai operatie 1998-2008 versus 2012-2022

De mediane leeftijd waarop Kasai operatie werd uitgevoerd betrof voor geboortecohort 1998 t/m 2008 (n = 96) 58,5 dag (range 22 – 132) en voor cohort 2012 t/m 2022 (n = 101) 55,5 dag (range 27 – 132). Het verschil in leeftijd tussen de twee geboortecohorten was niet statistisch significant (U = 3776; p = 0,321).

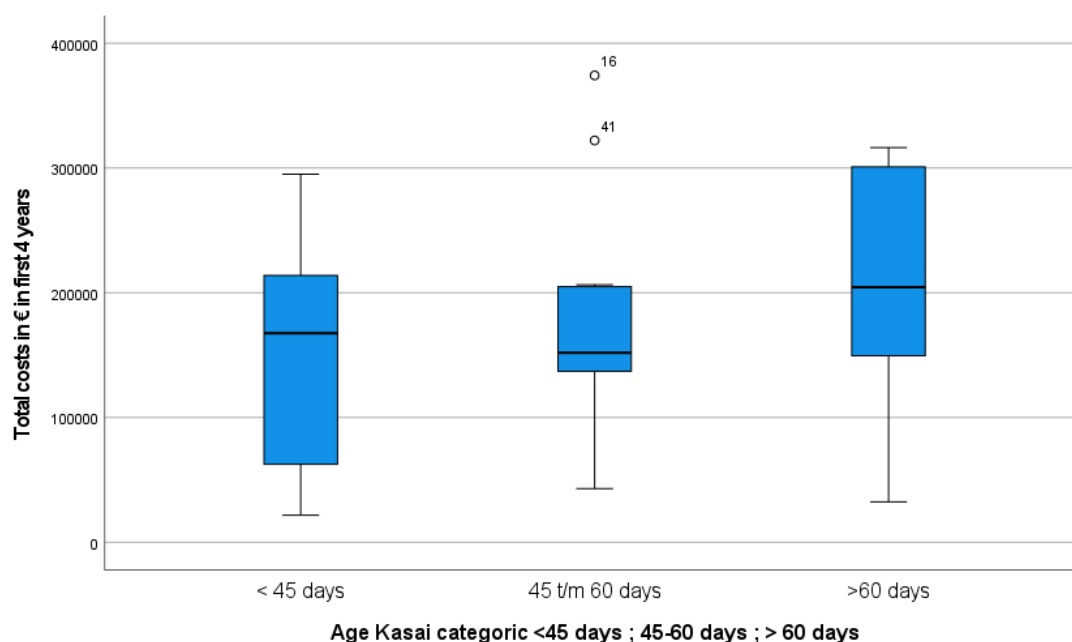
Discussie en conclusie

Middels dit onderzoek hebben we gekeken of de leeftijd waarop de eerste operatieve correctie voor galgangatresie (Kasai operatie) plaatsvindt, samenhangt met de gezondheidszorgkosten voor behandeling van galgangatresie in de eerste vier levensjaren. In onze studie van beperkte grootte (n = 63) hebben we dit niet kunnen aantonen.

Waar we ten tweede naar gekeken hebben is of de mediane leeftijd waarop de Kasai operatie verricht wordt over de afgelopen decennia veranderd is. De mediane leeftijd waarop de Kasai operatie de laatste tien jaar in Nederland verricht werd, bedraagt 55,5 dag. Daarmee is de mediane leeftijd in 25 jaar tijd onveranderd.

Dat wij niet hebben kunnen aantonen dat jongere leeftijd ten tijde van Kasai geassocieerd is met lagere gezondheidszorgkosten voor de behandeling van galgangatresie is niet in overeenstemming met wat andere Westerse onderzoeken aantonen.

Onderzoeksgroepen in de Verenigde Staten vinden wel een associatie tussen de leeftijd ten tijde van de Kasai en de gezondheidszorgkosten.⁽²⁰⁾ ⁽²¹⁾ Townsend et al. tonen in een cohort van 1243 kinderen aan dat de behandelingskosten voor galgangatresie in het eerste levensjaar significant lager zijn voor kinderen die Kasai ondergingen onder de leeftijd van 60 dagen (gemiddeld



Figuur 2. Gezondheidszorgkosten geïsoleerde vorm galgangatresie uitgesplitst naar leeftijd Kasai

\$34.074) versus boven 60 dagen (gemiddeld \$57.914). (20)

Wat opvalt in ons cohort in vergelijking met cohorten uit andere Westerse landen is dat het percentage kinderen dat een levertransplantatie ondergaat in de eerste vier jaar hoger is. 68% in onze studie versus 50% in Franse cohortstudie (n=271) en 57% in een cohortstudie in Engeland (n=148). (8) (22) Die cohortstudies zijn verricht nadat in die landen respectievelijk geïnvesteerd was in samenwerking tussen de verschillende behandelcentra en centralisatie van zorg had plaatsgevonden, en daarmee vergelijkbaar met onze geïnccludeerde populatie vanaf het moment dat de zorg in Nederland gecentraliseerd is. Verder onderzoek naar factoren die maken dat kinderen in ons cohort een slechtere uitkomst hebben dan kinderen uit andere Westerse landen is relevant.

Vanuit eerdere onderzoeken is bekend dat verschillende factoren samenhangen met de prognose van galgangatresie. Enerzijds betreffen dat factoren die niet te beïnvloeden zijn; namelijk de anatomie (type galgangatresie), de eventuele aanwezigheid van bijkomende structurele afwijkingen (zoals galgangatresie met milt malformatie syndroom) en de mate van leverfibrose op het moment van de Kasai operatie. Anderzijds factoren die te beïnvloeden zijn namelijk de leeftijd ten tijde van Kasai, de mogelijkheid tot een levertransplantatie en de deskundigheid van de professionals die de Kasai operatie en levertransplantatie uitvoeren. (22)

Uit eerder onderzoek in Westerse landen komt naar voren dat de prognose van kinderen beduidend beter is als zij een Kasai operatie ondergaan onder leeftijd van 46 dagen. (9) (23) Dit komt niet naar voren in ons onderzoek: ook bij de kinderen die een Kasai operatie ondergingen onder leeftijd van 45 dagen had een aanzienlijk deel een levertransplantatie nodig, namelijk 60% versus 49% in

onderzoekscohort (n=271) van Serinet et al. Zij tonen aan dat bij 49% van de kinderen die een Kasai ondergingen onder de leeftijd van 46 dagen een levertransplantatie verricht werd versus 60% wanneer Kasai boven de leeftijd van 45 dagen werd verricht. (22) Een Canadese studiegroep vindt vergelijkbare resultaten (n=349): 48% van de kinderen geopereerd onder een leeftijd van 31 dagen onderging een levertransplantatie versus 79% van de kinderen bij wie een Kasai plaatsvond boven de leeftijd van 90 dagen. (23)

Wat verder opvalt in ons cohort is dat het aantal kinderen met een syndromale vorm van galgangatresie relatief hoog is (38%). Er worden door verschillende onderzoeksgroepen verschillende definities aangehouden, waardoor het lastig is de door ons gevonden percentages exact te vergelijken met bevindingen van anderen. In andere onderzoeken wordt de meest voorkomende syndromale vorm van galgangatresie, namelijk galgangatresie geassocieerd met malformaties van de milt (BASM), vaak als aparte groep benoemd. In de hierboven aangehaalde cohortstudies in Engeland, Frankrijk en Canada bedraagt het percentage kinderen dat BASM heeft respectievelijk 15%, 8% en 8%. (23) Doordat wij vertekening van de kosten door bijkomende aangeboren afwijkingen wilden uitsluiten in de subanalyse naar de geïsoleerde vorm hebben wij de syndromale vorm breder gedefinieerd dan alleen BASM. Aanvullend inzicht enerzijds in het aantal levertransplantaties in de geïsoleerde groep versus de syndromale groep en anderzijds in het percentage kinderen dat BASM heeft is van meerwaarde om na te gaan of de vorm van de galgangatresie in ons cohort van invloed is op de slechtere uitkomst.

Onze bevindingen dat de mediane leeftijd waarop de Kasai operatie plaatsvindt onveranderd is over de afgelopen decennia en rond de 60 dagen bedraagt is in

Tabel 2. Mediane gezondheidszorgkosten voor verschillende onderdelen van de behandeling van galgangatresie uitgesplitst naar leeftijd Kasai

Kosten (mediaan)	Totale populatie (n=63)	Leeftijd Kasai < 45 dagen (n= 15)	Leeftijd Kasai 45-60 dagen (n= 25)	Leeftijd Kasai > 60 dagen (n= 23)	P-waarde
Diagnostiek	€29.524	€26.115	€29.832	€31.964	
Operaties	€34.809	€28.379	€37.848	€33.353	
Andere medische en paramedisch verrichtingen	€11.911	€5991	€11.911	€13.342	
Verpleegdagen op IC	€22.767	€19.921	€22.767	€25.613	
Verpleegdagen op reguliere afdeling	€53.096	€52.699	€49.661	€60.565	
Poliklinische follow-up	€4.455	€4.680	€4.043	€4.683	
Totale kosten in eerste vier levensjaren	€157.893	€163.700	€195.994	€169.481	0.638

lijn met bevindingen in andere Westerse landen waar geen screening op galgangatresie middels ontlastingskleurenkaart of bilirubine bepaling plaatsvindt. (9) (20) Ditzelfde werd gezien in Japan en Taiwan, voordat aldaar screening middels de ontlastingskleurenkaart werd ingevoerd. (14) (15) (24)

Sterke kanten en beperkingen

Doordat we gebruik hebben gemaakt van patiënten uit de nationale database, welke alle kinderen die in Nederland gediagnosticeerd zijn met galgangatresie omvat, hebben we het risico op selectie bias zo klein mogelijk gemaakt. We hebben kinderen in ons cohort geïncludeerd vanaf het moment dat de behandeling voor galgangatresie gecentraliseerd was in één centrum. Op deze manier kan er geen vertekening van de kosten opgetreden zijn doordat kostprijsberekeningen voor eenzelfde behandeling per ziekenhuis kunnen verschillen. Daarnaast weten we dat er geen grote veranderingen zijn geweest in de geboden zorg gedurende de cohortperiode. Naar ons weten is dit onderzoek het eerste onderzoek in West-Europa dat gekeken heeft naar een mogelijke associatie tussen de leeftijd waarop de eerste operatie voor galgangatresie plaatsvindt en de gezondheidszorgkosten. Daarnaast betreft het een retrospectief onderzoek, wat altijd missende data geeft.

Conclusie

We kunnen concluderen dat kinderen met galgangatresie in ons cohort een slechtere uitkomst hebben dan kinderen in landen om ons heen. Dit is een belangrijk bevinding, zodat we niet alleen focussen op hoe we kinderen met galgangatresie eerder kunnen diagnosticeren maar eerst verder inzicht verkrijgen in waarom kinderen een slechtere prognose hebben dan in andere Westerse landen. Middels verder onderzoek dient inzicht verkregen te worden in welke factoren maken dat kinderen in Nederland een slechtere prognose hebben dan in andere Westerse landen en mogelijk komen daar aanbevelingen uit voort om de prognose van kinderen met galgangatresie in Nederland te verbeteren.

Referenties

- 1) Bekhof J, de Langen ZJ, Verkade HJ. Icterus prolongatus reden voor laboratoriumdiagnostiek, ook bij borstgevoede zuigelingen. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2005;149(12):613-617.
- 2) Maisels MJ, Clune S, Coleman K et al. The natural history of jaundice in predominantly breastfed infants. *Pediatrics*. 2014;134(2):340-345.
- 3) CBS. Bevolkingsontwikkeling; maand en jaar. [Online] Beschikbaar via: https://www.cbs.nl/nl-nl/cijfers/detail/37230ned#BevolkingAanHetBeginVanDePeriode_1. Geraadpleegd op 17 februari 2023.
- 4) Moyer V, Freese DK, Whittington PF et al. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *JPGN*. 2004;39(2): 115-128.
- 5) Scheenstra R, Peeters P, Verkade H et al. Graft fibrosis after pediatric liver transplantation: ten years of follow-up. *Hepatology*. 2009;49: 880-886.
- 6) Ng VL, Fecteau A, Shepherd R et al. Outcomes of 5-year survivors of pediatric liver transplantation: report on 461 children from a North American multicenter registry. *Pediatrics*. 2008;122:1128-1135.
- 7) Serinet MO, Broue P, Jacquemin E et al. Management of patients with biliary atresia in France: results of decentralized policy, 1986-2002. *Hepatology*. 2006;44(1):75-84.
- 8) Davenport M, De Ville de Goyet J, Stringer MD et al. Seamless management of biliary atresia in England and Wales (1999-2002). *Lancet*. 2004;363(9418):1354-1357.
- 9) Serinet MO, Wildhaber BE, Broué P et al. Impact of age at Kasai operation on its results in late childhood and adolescence: a rational basis for biliary atresia screening. *Pediatrics*. 2009;123(5):1280-1286.
- 10) AJN, V&VN fractie jeugd en NVDA. NVK-richtlijn Hyperbilirubinaemie – deels voor de JGZ. [Online] 2008. Beschikbaar via: <https://www.ncj.nl/wp-content/uploads/media-import/docs/c4f38803-4dc8-4cda-a6be-ead06f6b2cf1.pdf>. Geraadpleegd op 11 januari 2023..
- 11) Sokol RJ, Shepherd RW, Superina R et al. Screening and outcomes in biliary atresia: summary of a National Institutes of Health workshop. *Hepatology*. 2007;46(2):566-581.
- 12) Chen SM, Chang MH, Du JC et al. Taiwan Infant Stool Color Card Study Group. Screening for biliary atresia by infant stool color card in Taiwan. *Pediatrics*. 2006;117(4):1147-1154.
- 13) Matsui A, Dodoriki M. Screening for biliary atresia. *Lancet*. 1995;345(8958):1181.
- 14) Gu YH, Yokoyama K, Mizuta K, Tsuchioka T, Kudo T, Sasaki H, Nio M, Tang J, Ohkubo T, Matsui A. Stool color card screening for early detection of biliary atresia and long-term native liver survival: a 19-year cohort study in Japan. *J Pediatr*. 2015;166(4):897-902.
- 15) Lien TH, Chang MH, Wu JF, Chen HL, Lee HC, Chen AC, Tiao MM, Wu TC, Yang YJ, Lin CC, Lai MW, Hsu HY, Ni YH en Group. Taiwan Infant Stool Color Card Study. Effects of the infant stool color card screening program on 5-year outcome of biliary atresia in Taiwan. *Hepatology*. 2011;53(1):202-208.
- 16) Tenret L. Hartekreet van huisartsen: einde aan overbelasting. 'Mensen komen zelfs voor een muggenbult'. *Trouw*. 1 juli 2022.
- 17) de Vries W, de Langen ZJ, Groen H et al. Biliary atresia in the Netherlands: outcome of patients diagnosed between 1987 and 2008. *J Pediatr*. 2012;160(4):638-644.
- 18) Zorginstituut Nederland. Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg. Diemen: nl/cijfers/detail/37230ned#BevolkingAanHetBeginVanDePeriode_1 . Geraadpleegd op 17 februari 2023.

- ZIN; 2016.
<https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/publicatie/2016/02/29/richtlijn-voor-het-uitvoeren-van-economische-evaluaties-in-de-gezondheidszorg> : sn.
- 19) Hakkaart-van Roijen L, Van der Linden N, Bouwmans C et al. Kostenhandleiding. Methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. Diemen: ZIN; 2015.
<https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/publicatie/2016/02/29/richtlijn-voor-het-uitvoeren-van-economische-evaluaties-in-de-gezondheidszorg> : sn.
 - 20) Townsend MR, Jaber A, Abi Nader H, Eid SM, Schwarz K. Factors Associated with Timing and Adverse Outcomes in Patients with Biliary Atresia Undergoing Kasai Hepatoporeostomy. *J Pediatr*. 2018;199:237-242.
 - 21) Mogul D, Zhou M, Intihar P, Schwarz K, Frick K. Cost-effective analysis of screening for biliary atresia with the stool color card. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(1):91-98.
 - 22) Serinet MO, Broue P, Jacquemin E et al. Management of patients with biliary atresia in France: results of a decentralized policy 1986-2002. *Hepatology*. 2006;44(1):75-84.
 - 23) Schreiber RA, Barker CC, Roberts EA, Martin SR, Alvarez F, Smith L, Butzner JD, Wrobel I, Mack D, Moroz S, Rashid M, Persad R, Levesque D, Brill H, Bruce G, Critch J. Biliary Atresia: The Canadian Experience. *The Journal of Pediatrics*. 2007;151(6):659-665.
 - 24) Hsiao CH, Chang MH, Chen HL, Lee HC, Wu TC, Lin CC, Yang YJ, Chen AC, Tiao MM, Lau BH, Chu CH, Lai MW en Group., Taiwan Infant Stool Color Card Study. Universal screening for biliary atresia using an infant stool color card in Taiwan. *Hepatology*. 2008;47(4):1233-1240.