

Richtlijn Bronchopulmonale dysplasie (BPD)

december 2020

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

IN SAMENWERKING MET

Longfonds

Care4Neo (voorheen Vereniging Ouders van Couveusekinderen)

Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

FINANCIERING

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

Colofon

RICHTLIJN BRONCHOPULMONALE DYSPLASIE (BPD)

© 2020

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Mercatorlaan 1200

3528 BL Utrecht

088 282 3306

nvk@nvk.nl

www.nvk.nl

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Inhoudsopgave

Samenstelling van de werkgroep	8
Samenvatting.....	9
Module 1 Diagnose BPD	9
Module 2 Antenatale steroïden	9
Module 3 Profylactisch antibiotica bij gebroken vliezen	9
Module 4 Verlengde inflatie, NCPAP/PEEP, restrictief O ₂	10
Module 5 ENCPAP versus primair intuberen	10
Module 6 Effect beademingsstrategie en -modaliteit op BPD	10
Module 7 Non-invasief beademen versus invasief en CPAP	11
Module 8 Surfactant	11
Module 9 Optimale zuurstofsaturatie	12
Module 10 Medicamenteuze behandeling apneus	12
Module 11 Vitamine A	12
Module 12 Behandeling PDA	12
Module 13 Antibiotische behandeling van ureaplasma	13
Module 14 Inhalatie NO	13
Module 15 Toedienen vocht	13
Module 16 Toedienen diuretica	13
Module 17 Brochusverwijdende medicatie	13
Module 18 Corticosteroïden	13
Module 19 Optimale respiratoire ondersteuning	14
Module 20 Antibioticaprofylaxe	14
Module 21 Vaccinaties	15
Module 22 Vroege interventieprogramma's	15
Module 23 Begeleiding ouders	15
Module 24 Pulmonale follow-up	16
Afkortingen.....	17
Algemene inleiding.....	19
Aanleiding	19
Doelstelling	19
Doelgroep	19
Definities en symptomen	19
Werkwijze van de werkgroep	20
Uitgangsvragen	23
Uitkomstmaten	25
Patiëntenperspectief	25
Kostenimplicaties	25
Implementatie	25
Juridische betekenis van richtlijnen	26
Herziening van richtlijn	26
Onafhankelijkheid werkgroepleden	26
Module 1 Diagnose BPD	27
Achtergrond	27
Methode	27
Resultaten	27
Van bewijs naar aanbeveling	30
Aanbeveling	30
Module 2 Antenatale steroïden	32

Achtergrond	32
Methode	32
Resultaten	32
Conclusie met algehele kwaliteit van het bewijs	35
Van bewijs naar aanbeveling	36
Aanbeveling	37
Module 3 Profylactisch antibiotica bij gebroken vliezen.....	38
Achtergrond	38
Methode	38
Resultaten	38
Conclusie met algehele kwaliteit van het bewijs	39
Van bewijs naar aanbeveling	40
Aanbeveling	40
Module 4 Verlengde inflatie, NCPAP/PEEP, restrictief O₂.....	41
Achtergrond	41
Methode	42
Resultaten	42
Conclusie met algehele kwaliteit van het bewijs	45
Van bewijs naar aanbeveling	46
Aanbeveling	47
Module 5 ENCPAP versus primair intuberen.....	48
Achtergrond	48
Methode	48
Resultaten	48
Conclusie met algehele kwaliteit van het bewijs	51
Van bewijs naar aanbeveling	51
Aanbeveling	52
Module 6 Effect beademingsstrategie en –modaliteit op BPD.....	53
Achtergrond	53
Methode	53
Resultaten	54
Conclusie met algehele kwaliteit van het bewijs	58
Van bewijs naar aanbeveling	59
Aanbeveling	60
Module 7 Non-invasief beademen versus invasief en CPAP.....	62
Achtergrond	62
Methode	62
Resultaten	63
Conclusie met algehele kwaliteit van het bewijs	66
Van bewijs naar aanbeveling	66
Aanbeveling	67
Module 8 Surfactant.....	68
Achtergrond	68
Methode	68
Resultaten	69
Conclusie met algehele kwaliteit van het bewijs	74
Van bewijs naar aanbeveling	76
Aanbeveling	77
Module 9 Optimale zuurstofsaturatie.....	78
Achtergrond	78
Methode	78
Resultaten	78

Conclusie met algehele kwaliteit van het bewijs	80
Van bewijs naar aanbeveling	80
Aanbeveling	81
Module 10 Medicamenteuze behandeling apneus.....	82
Achtergrond	82
Methode	82
Resultaten	83
Conclusie met algehele kwaliteit van het bewijs	84
Van bewijs naar aanbeveling	85
Aanbeveling	85
Module 11 Vitamine A.....	87
Achtergrond	87
Methode	87
Resultaten	87
Conclusie met algehele kwaliteit van het bewijs	89
Van bewijs naar aanbeveling	89
Aanbeveling	90
Module 12 Behandeling PDA	91
Achtergrond	91
Methode	92
Beschrijving literatuurselectie	92
Conclusie met algehele kwaliteit van het bewijs	96
Van bewijs naar aanbeveling	97
Aanbevelingen	97
Module 13 Antibiotische behandeling van ureaplasma.....	98
Achtergrond	98
Methode	98
Resultaten	98
Conclusie met algehele kwaliteit van het bewijs	100
Van bewijs naar aanbeveling	101
Aanbeveling	101
Module 14 Inhalatie NO	102
Achtergrond	102
Methode	102
Resultaten	102
Conclusie met algehele kwaliteit van het bewijs	105
Van bewijs naar aanbeveling	105
Aanbeveling	106
Module 15 Toedienen vocht	107
Achtergrond	107
Methode	107
Resultaten	107
Conclusie met algehele kwaliteit van het bewijs	108
Van bewijs naar aanbeveling	109
Aanbeveling	109
Module 16 Toedienen diuretica	110
Achtergrond	110
Methode	110
Resultaten	111
Beschrijving studies	111
Conclusie met algehele kwaliteit van het bewijs	112
Van bewijs naar aanbeveling	112

Aanbeveling	113
Module 17 Bronchusverwijdende medicatie	114
Achtergrond	114
Methode	114
Resultaten	115
Conclusie met algehele kwaliteit van bewijs	116
Van bewijs naar aanbeveling	116
Aanbeveling	117
Module 18 Corticosteroïden	118
Achtergrond	118
Methode	118
Resultaten	119
Conclusie met algehele kwaliteit van het bewijs	125
Van bewijs naar aanbeveling	126
Aanbevelingen	127
Module 19 Optimale respiratoire ondersteuning.....	129
Achtergrond	129
Methode	129
Resultaten	130
Conclusies met algehele kwaliteit van het bewijs	136
Van bewijs naar aanbeveling	137
Aanbevelingen	138
Module 20 Antibioticaprofylaxe.....	139
Achtergrond	139
Methode	139
Resultaten	139
Conclusie met algehele kwaliteit van het bewijs	139
Van bewijs naar aanbeveling	139
Aanbeveling	139
Module 21 Vaccinaties	140
Achtergrond	140
Methode	140
Resultaten	141
Conclusie met algehele kwaliteit van het bewijs	143
Van bewijs naar aanbeveling	143
Aanbevelingen	144
Module 22 Vroege interventieprogramma's.....	145
Achtergrond	145
Methode	145
Resultaten	145
Conclusie met algehele kwaliteit van het bewijs	147
Van bewijs naar aanbeveling	148
Aanbeveling	148
Module 23 Begeleiding ouders.....	149
Achtergrond	149
Methode	149
Resultaten	149
Conclusie	155
Van bewijs naar aanbeveling	155
Aanbevelingen	157
Module 24 Pulmonale follow-up.....	158
Achtergrond	158

Methode	158
Resultaten	159
Conclusie	166
Van bewijs naar aanbevelingen	167
Aanbevelingen	168
Aanbevelingen voor toekomstig onderzoek	169
Inleiding	169
Aanbeveling naar aanleiding van module 1. Diagnose BPD	169
Aanbeveling naar aanleiding van module 3. Profylactisch antibiotica bij gebroken vliezen	169
Aanbeveling naar aanleiding van module 4. Verlengde inflatie, NCPAP/PEEP, restrictief O ₂	170
Aanbeveling naar aanleiding van module 6. Beademingsstrategie	170
Aanbeveling naar aanleiding van module 7. Non-invasief beademen	171
Aanbeveling naar aanleiding van module 8. Surfactant	171
Aanbeveling naar aanleiding van module 9. Optimale zuurstofsaturatie	171
Aanbeveling naar aanleiding van module 10. Medicamenteuze behandeling apneus	172
Aanbeveling naar aanleiding van module 11. Vitamine A	172
Aanbeveling naar aanleiding van module 12. Behandeling PDA	173
Aanbeveling naar aanleiding van module 13. Antibiotische behandeling van Ureaplasma	173
Aanbeveling naar aanleiding van module 14. Inhalatie NO	173
Aanbeveling naar aanleiding van module 15. Toedienen vocht	174
Aanbeveling naar aanleiding van module 16. Toedienen diuretica	174
Aanbeveling naar aanleiding van module 17. Bronchusverwijdende medicatie	174
Aanbeveling naar aanleiding van module 18. Corticosteroiden	174
Aanbeveling naar aanleiding van module 19. Optimale respiratoire ondersteuning	175
Aanbeveling naar aanleiding van module 20. Vaccinaties	175
Aanbeveling naar aanleiding van module 22. Vroege interventieprogramma's	176
Aanbeveling naar aanleiding van module 23. Begeleiding ouders	176
Aanbeveling naar aanleiding van module 24. Pulmonale follow-up	176
Literatuur.....	177

Samenstelling van de werkgroep

Kernwerkgroep

- Mw. drs. M. van de Loo, kinderarts-neonatoloog, Emma Kinderziekenhuis Amsterdam UMC, NVK, projectleider
- Dhr. prof. dr. A.H.L.C. van Kaam, kinderarts-neonatoloog, Emma Kinderziekenhuis Amsterdam UMC, NVK, voorzitter
- Dhr. dr. W. Onland, kinderarts-neonatoloog, Emma Kinderziekenhuis Amsterdam UMC, sectie neonatologie, NVK

Werkgroep

- Mw. M. Barnhoorn, projectleider, Longfonds
- Mw. dr. A.C.M. Dassel, kinderarts-neonatoloog, Deventer Ziekenhuizen, sectie neonatologie, NVK
- Mw. G. Hoekman, ouder, Longfonds
- Dhr. dr. M.J.K. de Kleine, kinderarts-neonatoloog n.p., Care4Neo (voorheen VOC)
- Dhr. dr. B.W.W. Kramer, kinderarts-neonatoloog, Maastricht Universitair Medisch Centrum sectie neonatologie, NVK
- Dhr. dr. A. Kroon, kinderarts-neonatoloog, Erasmus MC – Sophia Kinderziekenhuis, sectie neonatologie, NVK
- Mw. P.W. Mansvelt, verpleegkundig specialist, Radboudumc afdeling neonatologie, V&VN
- Dhr. drs. P.R. Matthijsse, kinderarts-neonatoloog, Radboudumc, sectie neonatologie, NVK
- Mw. dr. M. Pijnenburg, kinderarts-pulmonoloog, Erasmus MC en Sophia Kinderziekenhuis, sectie kinderlongziekten, NVK
- Mw. drs. A.J. Sprij, kinderarts-neonatoloog, Hagaziekenhuis en locatie Juliana Kinderziekenhuis, sectie neonatologie, NVK
- Mw. dr. R.N.G.B. Tan, kinderarts-neonatoloog, Willem-Alexander KJC en LUMC, sectie neonatologie, NVK
- Mw. dr. J.L.E. Vrijlandt, kinderarts-pulmonoloog, Beatrix Kinderziekenhuis UMCG, sectie kinderlongziekten, NVK

Meelezer namens NVOG

- Mw. dr. C.J. Bax, gynaecoloog-perinatoloog, Amsterdam UMC, NVOG

Met dank voor hulp en/of advies

- Mw. Drs. E.J.S. Jansen, kinderarts-fellow neonatologie, Isala ziekenhuis Zwolle
- Mw. H. Ahmed, student geneeskunde, Universiteit van Amsterdam
- Dhr. prof. dr. R.M.F. Berger, kindercardioloog, Beatrix Kinderziekenhuis en UMCG

Samenvatting

Module 1 Diagnose BPD

Uitgangsvraag Hoe dient de diagnose BPD gesteld en geregistreerd te worden in Nederland?

Sterk	De diagnose en ernst van BPD dienen conform de internationale criteria vastgesteld te worden bij 36 weken PML.
Sterk	Bij het stellen van deze diagnose dient zo nodig gebruik gemaakt te worden van een zuurstofreductietest.
Sterk	Er dienen regionale afspraken tussen de NICU en de regionale ziekenhuizen gemaakt te worden over het combineren van essentiële informatie voor het stellen van de diagnose BPD en het registreren van deze diagnose in de LNR.

Module 2 Antenatale steroïden

Uitgangsvraag Geeft een eenmalige of herhaalde kuur antenatale steroïden een verlaging van het risico op BPD bij prematuren?

Sterk	De werkgroep beveelt aan om bij een dreigende vroeggeboorte >23 5/7 en <34 weken, de zwangere vrouw met een kuur antenatale corticosteroïden te behandelen ter voorkoming van perinatale complicaties, waaronder mortaliteit en korte termijn pulmonale complicaties.
Zwak	<p>De werkgroep beveelt niet aan een eenmalige herhalingskuur corticosteroïden te geven vanuit het oogpunt van preventie van BPD, gezien er geen effect op BPD en/of mortaliteit is aangetoond, maar alleen effect op korte termijnmorbiditeit.</p> <p>In het kader van uniformiteit met de NVOG-richtlijn Dreigende vroeggeboorte, heeft de werkgroep de volgende aanbeveling overgenomen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Een kuur antenatale corticosteroïden kan eenmalig herhaald worden als er zich voor de 33e zwangerschapsweek een tweede periode van dreigende vroeggeboorte voordoet, mits de eerste kuur gegeven werd voor de 30e zwangerschapsweek en het tijdsinterval tussen de twee kuren in ieder geval 14 dagen is.
Sterk	De werkgroep raadt af te behandelen met routinematig herhaalde kuren antenatale corticosteroïden, ter bevordering van de foetale longrijping.

Module 3 Profylactisch antibiotica bij gebroken vliezen

Uitgangsvraag Reduceert behandeling met profylactisch antibiotica bij vrouwen met voortijdig gebroken vliezen (PPROM) het risico op BPD?

Sterk	De werkgroep beveelt niet aan om routinematig antibioticumprofylaxe voor te schrijven bij zwangere vrouwen met prematuur gebroken vliezen zonder tekenen van infectie of GBS-dragerschap, in het kader van preventie van BPD.
--------------	---

Module 4 Verlengde inflatie, NCPAP/PEEP, restrictief O₂

Uitgangsvraag Reduceert het gebruik van een verlengde inflatie en/of NCPAP/PEEP en/of restrictief O₂-gebruik bij de opvang (transitie) van een premature pasgeborene het risico op BPD?

Zwak	De werkgroep raadt het standaard gebruik van een verlengde inflatie > 5 seconden bij de opvang van premature pasgeborenen in het kader van preventie van BPD af.
Zwak	De werkgroep beveelt aan op fysiologische basis en conform de richtlijn neonatale reanimatie PEEP/CPAP te gebruiken bij de opvang van premature pasgeborenen.
Zwak	De werkgroep beveelt aan op fysiologische basis en conform de richtlijn neonatale reanimatie restrictief zuurstof te gebruiken bij de opvang van premature pasgeborenen.

Module 5 ENCPAP versus primair intuberen

Uitgangsvraag Reduceert ENCPAP, met zo nodig op indicatie (rescue-)surfactant in vergelijking met primair intuberen, al dan niet met profylactisch surfactant, het risico op BPD?

Sterk	De werkgroep beveelt primaire behandeling met CPAP aan voor prematuren met een AD <30 weken.
--------------	--

Module 6 Effect beademingsstrategie en -modaliteit op BPD

Uitgangsvraag Indien beademing noodzakelijk is bij prematuur geboren kinderen, kan het risico op BPD dan gereduceerd worden door het toepassen van een specifieke beademingsstrategie en/of modaliteit?

Sterk	De werkgroep beveelt aan, op basis van neonatale longfysiologie en dierexperimenteelonderzoek, om tijdens CMV PEEP te gebruiken. De werkgroep beveelt aan, op basis van consensus, om te starten met een PEEP tussen 4 tot 8 cm H ₂ O en deze afhankelijk van de onderliggende longpathologie aan te passen.
Zwak	Er is op dit moment onvoldoende bewijs om tijdens positieve drukbeademing een rekruteringsmanoeuvre aan te bevelen.
Sterk	De werkgroep beveelt aan, op basis van neonatale longfysiologie en dierexperimenteelonderzoek, om tijdens positieve drukbeademing het gebruik van grote teugvolumina (>7 ml/kg) te voorkomen. De werkgroep beveelt aan, op basis van consensus, om te streven naar teugvolumina van 4 tot 7 ml/kg.
Sterk	De werkgroep beveelt aan om, indien deze toevoeging aanwezig is op de ventilator, tijdens positieve drukbeademing het teugvolume te stabiliseren met volumegarantie.
Sterk	De werkgroep geeft aan dat er gebruik gemaakt kan worden van positieve drukbeademing of HFV indien invasieve beademing noodzakelijk is bij prematuur geboren kinderen.

Zwak	De werkgroep beveelt aan om vroegtijdig te starten met HFV, in combinatie met longrekrutering, indien er sprake is van een ernstige RDS onvoldoende reagerend op positieve drukbeademing en surfactant.
-------------	---

Sterk	De werkgroep beveelt niet aan om permissieve hypercapnie tijdens beademing in de eerste tien dagen na de geboorte structureel na te streven, gezien het ontbreken van duidelijke voordelen.
--------------	---

Module 7 Non-invasief beademen versus invasief en CPAP

Uitgangsvraag Reduceert non-invasieve beademing, in vergelijking met invasieve beademing en in vergelijking met CPAP, het risico op BPD?

Zwak	De werkgroep beveelt zowel non-invasieve, nasale, positieve drukbeademing als nasale CPAP aan voor de primaire behandeling van RDS in het kader van preventie van BPD en/of mortaliteit.
-------------	--

Sterk	De werkgroep beveelt zowel non-invasieve, nasale, positieve druk beademing als nasale CPAP aan na een periode van invasieve beademing in het kader van preventie van BPD en/of mortaliteit. Langer doorbeademen wordt afgeraden.
--------------	--

Module 8 Surfactant

Uitgangsvragen

- Geeft een behandeling met exogeen surfactant een reductie van BPD, mortaliteit of een combinatie van deze uitkomsten bij prematuur geboren kinderen met een risico op (profylaxe) of vastgestelde (rescue-)RDS?
- Is het effect op deze uitkomsten afhankelijk van het surfactantpreparaat (synthetisch of dierlijk), de dosering (een of meer), het tijdstip van toediening (profylactisch, vroeg of laat) en/of het al dan niet continueren van kunstmatige beademing na toediening en/of het al dan niet gebruiken van een katheter om de surfactant toe te dienen tijdens spontane ademhaling?

Sterk	De werkgroep beveelt aan surfactant behandeling selectief (rescue) toe te passen. Indien surfactant behandeling overwogen wordt, adviseert de werkgroep surfactant zo vroeg mogelijk na de geboorte toe te dienen.
--------------	--

Sterk	De werkgroep beveelt aan om gebruik te maken van natuurlijk surfactant, indien surfactant geïndiceerd is bij prematuur geboren kinderen met RDS.
--------------	--

Sterk	De werkgroep beveelt aan om surfactant behandeling te herhalen bij aanhoudende tekenen van respiratoir falen na de eerste surfactant toediening.
--------------	--

Sterk	De werkgroep beveelt aan bij premature pasgeborenen met een goede ademdrive surfactant toe te dienen via een dunne katheter (LISA/MIST).
--------------	--

Module 9 Optimale zuurstofsaturatie

Uitgangsvraag Is er een optimale zuurstofsaturatietarget in het kader van preventie van BPD?

Sterk	De werkgroep raadt af om bij kinderen met een AD tussen 24 en 28 weken een saturatietarget 85 tot 89% te gebruiken.
--------------	---

Sterk	De werkgroep beveelt aan om hyperoxie (zuurstofsaturatie >95%) te voorkomen, gezien de beschreven toxiciteit van zuurstof op onder andere de long.
--------------	--

Module 10 Medicamenteuze behandeling apneus

Uitgangsvraag Geeft medicamenteuze behandeling van apneus bij prematuren (theophylline, coffeïne, doxapram) een reductie van het risico op BPD?

Zwak	De werkgroep beveelt niet aan om apneus van de prematuur te behandelen met theofylline in het kader van preventie van BPD.
-------------	--

Zwak	De werkgroep beveelt niet aan om apneus van de prematuur te behandelen met doxapram in het kader van preventie van BPD.
-------------	---

Sterk	<p>De werkgroep beveelt aan om apneus van de prematuur te behandelen met coffeïne.</p> <p>Coffeïne dient bij voorkeur gestart te worden in de eerste drie dagen postpartum in een onderhoudsdosering van 5 mg/kg/d, zo nodig op te hogen tot 10 mg/kg/d (coffeinecitraat), na een oplaaddosering van 20 mg/kg. Indien gebruik wordt gemaakt van coffeine-base, is de oplaaddosering 10 mg/kg met een onderhoud van 2,5 mg/kg/d, op te hogen tot 5 mg/kg/d.</p>
--------------	--

Module 11 Vitamine A

Uitgangsvraag Geeft het toedienen van vitamine A aan premature neonaten een reductie van het risico op BPD? En zo ja, wat is dan de optimale dosering?

Sterk	De werkgroep beveelt aan om prematuren met een zwangerschapsduur <28 weken en/of <1.000 gram, waarbij invasieve beademing en/of extra zuurstoftoediening noodzakelijk is op het tijdstip 24 uur na geboorte, vitamine A toe te dienen ter preventie van BPD. Vitamine A dient IM te worden toegediend in een dosering van 5.000 IE per gift, driemaal per week en gedurende 28 dagen.
--------------	---

Module 12 Behandeling PDA

Uitgangsvraag Geeft behandeling van een PDA een reductie van de incidentie van BPD? En zo ja, wanneer en hoe (medicamenteus/chirurgisch) moet worden behandeld?

Sterk	De werkgroep raadt af om een PDA profylactisch chirurgisch te behandelen ter preventie van BPD.
--------------	---

Zwak	De werkgroep kan niet afraden of aanbevelen om een PDA profylactisch medicamenteus te behandelen ter preventie van BPD.
-------------	---

Zwak	De werkgroep beveelt niet aan om een symptomatische PDA te behandelen in het kader van preventie van BPD.
-------------	---

Module 13 Antibiotische behandeling van ureaplasma

Uitgangsvraag Leidt de antibiotische behandeling van infectie/kolonisatie met ureaplasma bij premature neonaten met een zwangerschapsduur <32 weken tot een reductie van het risico op BPD?

Zwak	De werkgroep beveelt niet aan om macrolide antibiotica bij premature pasgeborenen <32 weken AD, beademd of niet beademd, als profylaxe of als behandeling te gebruiken (in geval van kolonisatie of infectie met ureaplasma spp) met als oogmerk de incidentie of ernst van BPD te verminderen of overlijden te voorkomen.
-------------	--

Module 14 Inhalatie NO

Uitgangsvraag Geeft het toedienen van iNO aan premature neonaten een reductie van het risico op BPD?

Sterk	De werkgroep raadt het gebruik af van iNO als behandeling om BPD te reduceren.
--------------	--

Module 15 Toedienen vocht

Uitgangsvraag Is het toedienen van een hogere versus lagere hoeveelheid vocht van invloed op het risico op BPD en/of de klachten/morbiditeit bij prematuren met een zich ontwikkelende dan wel vastgestelde BPD?

	De werkgroep is van mening dat er geen aanbeveling kan worden gedaan omtrent de ideale vochtintake bij prematuren in het kader van preventie en/of behandeling van een zich ontwikkelende dan wel vastgestelde BPD.
--	---

Module 16 Toedienen diuretica

Uitgangsvraag Geeft het toedienen van diuretica een reductie van het risico op BPD en/of de klachten/morbiditeit bij prematuren met een zich ontwikkelende of vastgestelde BPD? En zo ja, wat is de invloed van timing, dosis, duur en middel?

Zwak	De werkgroep beveelt niet aan om bij prematuren diuretica te gebruiken in het kader van preventie of behandeling van (zich ontwikkelende) BPD.
-------------	--

Module 17 Brochusverwijdende medicatie

Uitgangsvraag Geeft bronchusverwijdende medicatie (beta-agonisten, anticholinergica) een reductie van BPD en/of de klachten/morbiditeit bij prematuren met een zich ontwikkelende of vastgestelde BPD?

Sterk	De werkgroep beveelt niet aan om salbutamol of aminophylline routinematig toe te dienen bij prematuur geboren kinderen, ter preventie van BPD of mortaliteit, of ter behandeling van BPD.
--------------	---

Module 18 Corticosteroïden

Uitgangsvraag Geven corticosteroïden een reductie van het risico op BPD en/of klachten/morbiditeit bij prematuren met een zich ontwikkelende of vastgestelde BPD?

Subvraag: Welke toedieningsvorm (systemisch of inhalatie), dosis, timing en middel?

Sterk	De werkgroep raadt af bij prematuren <7 dagen PNL systemische corticosteroïden te gebruiken in het kader van preventie van BPD.
--------------	---

Zwak	Indien in een centrum de meerderheid van de extreem vroeggeboren kinderen geïntubeerd wordt bij geboorte en langdurig invasief beademd wordt in de eerste levensweek, kan systemische toediening van hydrocortison, gestart <7 dagen PNL, ter preventie van de gecombineerde uitkomst dood of BPD overwogen worden.
-------------	---

Sterk	De werkgroep beveelt niet aan om bij prematuren >7 dagen PNL IV hydrocortison te gebruiken ter preventie van BPD.
--------------	---

Sterk	De werkgroep beveelt niet aan om bij prematuren inhalatie steroïden te gebruiken ter van preventie van BPD.
--------------	---

Zwak	<p>Op individuele basis kan systemische toediening van dexamethason ter preventie van BPD, bij voorkeur gestart voor de 21e levensdag, overwogen worden bij beademde patiënten >7 dagen PNL met een hoog risico op BPD.</p> <p>De werkgroep kan op dit moment geen betrouwbare aanbeveling doen over het optimale moment van het starten van de behandeling en het optimale doseringsschema.</p>
-------------	---

Module 19 Optimale respiratoire ondersteuning

Uitgangsvraag Wat is de optimale respiratoire ondersteuning voor kinderen met BPD (na de eerste fase) en wat is de optimale manier om dit te monitoren en te weanen?

Sterk	<p>In het kader van preventie van BPD of mortaliteit kunnen zowel CPAP en HFNC gebruikt worden voor de respiratoire ondersteuning van prematuren met (zich ontwikkelende) BPD die PEEP afhankelijk zijn in de post-RDS fase.</p> <p>De werkgroep adviseert terughoudendheid bij gebruik van HFNC post-detubatie bij prematuren met een AD <28 weken vanwege beperkt bewijs van effectiviteit en veiligheid.</p>
--------------	--

De werkgroep is van mening dat geen aanbeveling kan worden gedaan welke strategie van het weanen van CPAP meer effectief is: afbouwen van PEEP en dan staken van CPAP of uitbreiden van tijd van CPAP af.

Vanwege ontbreken van relevante literatuur is er geen conclusie mogelijk over de beste manier van zuurstof toedienen, via flowsnor 1 l/min of low-flow.

Module 20 Antibioticaprofylaxe

Is het geven van antibioticaprofylaxe bij kinderen met BPD zinvol ter preventie van infecties/ziekenhuisopnames?

Subvraag: middel, dosis, duur?

Zwak	De werkgroep beveelt niet aan om bij kinderen met BPD profylactisch antibiotica te gebruiken om infecties te voorkomen.
-------------	---

Module 21 Vaccinaties

Uitgangsvraag Zijn actieve en passieve immunisatie (respiratoir syncytieel virus (RSV), influenza) van invloed op de lange termijnuitkomsten (longfunctie, morbiditeit, ziekenhuisopname) van patiënten met vastgestelde BPD?

Zwak	De werkgroep beveelt niet aan om routinematig influenzavaccinatie te geven aan kinderen met BPD.
-------------	--

Zwak	De werkgroep beveelt aan om passieve immunisatie tegen RSV te geven aan kinderen met BPD (gedefinieerd als kinderen ≤ 24 maanden met een klinische diagnose van BPD waarvoor behandeling noodzakelijk is in de voorgaande zes maanden met O_2 , steroïden, bronchodilatatoren of diuretica). Ouders moeten zorgvuldig geïnformeerd worden over de balans tussen effectiviteit (grootte van behandelingseffect) en belasting.
-------------	---

Module 22 Vroege interventieprogramma's

Uitgangsvraag Zijn vroege interventieprogramma's voor premature neonaten van invloed op de ontwikkeling van kinderen met BPD?

Sterk	De werkgroep beveelt aan om premature pasgeborenen deel te laten nemen aan een vroeg interventieprogramma.
--------------	--

Module 23 Begeleiding ouders

Uitgangsvraag Wat is de optimale begeleiding van ouders van kinderen met BPD?

Sterk	De werkgroep adviseert om ouders van prematuur geboren kinderen met een hoog risico op BPD tijdens opname een vaste zorgverlener (aanspreekpunt) en na ontslag uit het ziekenhuis een korte lijn aan te bieden die drempelloos gebruikt kan worden.
--------------	---

Zwak	De werkgroep adviseert dat binnen de behandeling van de individuele patiënt met BPD alle zorgverleners uniforme leefstijladviezen hanteren voor patiënt en gezin ten aanzien van roken, vaccinatie, crèche/kinderopvang, isolatie, (bij)voeding en luchtverontreiniging binnen en buiten.
-------------	---

Sterk	<p>De werkgroep adviseert met de ouders te inventariseren welke emotionele, psychologische en maatschappelijke problemen de ouders hebben en aan wat voor interventie zij behoefte hebben.</p> <p>De werkgroep raadt aan om deze behoefte, zowel tijdens opname als -opnieuw- in de thuissituatie, te inventariseren en om zorg te dragen voor continuïteit van deze interventie.</p>
--------------	---

Module 24 Pulmonale follow-up

Uitgangsvraag Welke pulmonale follow-up is aangewezen bij kinderen en adolescenten met BPD? Overzicht over klachten, longfunctie, beeldvorming en complicaties bij kinderen en adolescenten met BPD.

Sterk	<p>De werkgroep is van mening dat een landelijk, gestructureerd, pulmonaal follow-up programma moet worden opgezet. Een dergelijk programma is nuttig voor drie doelen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Het vroegtijdig opsporen en zo mogelijk behandelen van pulmonale klachten van kinderen met BPD.• Het vroegtijdig opsporen en zo mogelijk behandelen van risicofactoren, zoals pulmonale hypertensie, die de prognose van deze kinderen belangrijk beperken.• Het opzetten en uitvoeren van prospectief cohortonderzoek naar lange termijn longfunctie en longgroei bij kinderen met BPD. Dit is met name van belang om een continue terugkoppeling te kunnen geven over de neonatologische behandeling die continu in ontwikkeling is en waarbij kinderen met een steeds kortere zwangerschapsduur behandeld worden en overleven.
Sterk	<p>De werkgroep is van mening dat -indien de mogelijkheid bestaat- bij het landelijk follow-up-onderzoek van de prematuur geboren kinderen (in ieder geval bij patiënten met matig-ernstige BPD), ook een longfunctietest (spirometrie met reversibiliteit) uitgevoerd dient te worden op 5,5 jaar en op de leeftijd van acht jaar. Longfunctie is goedkoop, reproduceerbaar en weinig belastend. Op deze manier wordt de mate van longfunctiebeperking vastgelegd en kan overwogen worden bronchusverwijders voor te schrijven bij reversibele luchtwegobstructie.</p>
Zwak	<p>De werkgroep raadt standaard beeldvorming niet aan voor alle kinderen met BPD. Alleen voor individuele patiënten uit specifieke subgroepen, zoals kinderen met ernstige BPD, ernstige respiratoire problemen en/of frequente opnames, kan een CT aanvullende waarde hebben bij de differentiaal diagnose.</p>
Zwak	<p>Echocardiografische screening op pulmonale hypertensie wordt geadviseerd op de leeftijd van 36 weken PML bij kinderen met matige of ernstige BPD.</p> <p>Bij kinderen met milde BPD dient echocardiografische screening te worden overwogen op klinische indicatie (dat wil zeggen bij verergering of uitblijven van verbetering van respiratoire symptomen, waaronder persistente noodzaak tot zuurstofsuppletie).</p>

Afkortingen

Afkorting	Betekenis
95% BI	95% betrouwbaarheidsinterval
AAP	American Academy of Pediatrics
AD	amenorroedeuur
ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices
AMSTAR	A Measurement Tool to Assess systematic Reviews
BHR	bronchiale hyperreactiviteit
BI	betrouwbaarheidsinterval
BMJ	British Medical Journal
BPD	bronchopulmonale dysplasie
CAP-studie	Caffeine for Apnea of Prematurity-studie
CCTR	Cochrane Controlled Trial Register
c-GMP	cyclisch guanosine-mono-fosfaat
CHEC	Consensus Health Economic Criteria
CICADA	Ceasing Cpap At standarD criteria
CLD	chronic lung disease
CLIO ₂	closed loop zuurstoftherapie
CONSORT	Consolidated Standards Of Reporting Trials
CP	cerebrale parese
CPAP	continuous positive airway pressure
CMV	conventionele mechanische ventilatie
CR	Cochrane review
CUA's	kostenutiliteitanalyses
DA	ductus arteriosus
DL	Diffusie van de long
DLCO	Diffusiecapaciteit
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness
ELBW	extremely-low-birth-weight
ENCPAP	early nasal continuous positive airway pressure
FOT	Geforceerde oscillatietechniek
FRC	functionele residuele capaciteit
GBS	Groep B Streptococ
GTP	guanosine-5-tri-fosfaat
HFJV	hoog-frequente jet ventilatie
HFNC	high flow nasal cannula
HFOV	hoog-frequente oscillatie ventilatie
HFV	hoog-frequente ventilatie
IBAIP	Infant Behavioral Assessment Intervention Program
ICER's	kosteneffectiviteitsratio's
IM	intramusculair
iNO	inhalatie stikstofmonoxide
INSURE	intubation-surfactant-rapid extubation
IPD	individual patient data
IE	internationale eenheden
IM	intramusculair
IV	intraveneus
IVH	intraventriculaire hemorrhagie
LCI	Lung Clearance Index
LISA	Less Invasive Surfactant Administration
LNR	Landelijke Neonatologie Registratie
MAP	mean airway pressure
MBW	Multiple Breath Washout
MDI	mental developmental index
MIST	Minimaal Invasieve Surfactant Toediening
N3	Neonatologie Netwerk Nederland
NCPAP	nasal continuous airway pressure

NEC	necrotiserende enterocolitis
NICU	neonatale intensive care unit
NIH	National Institute of Health
NIMV	nasal intermittent mandatory ventilation
NIPPV	nasal intermittent positive pressure ventilation
NNH	number needed to harm
NNT	number needed to treat
NO	stikstofmonoxide
nRDS	nenonatale respiratoir distress syndroom
NVOG	Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
ODB	open ductus botalli
OFO	open foramen ovale
paO ₂	partiële druk van O ₂ in bloed of andere lichaamsvloeistoffen
PDA	persisterende ductus arteriosus
PEEP	positive end-expiratory pressure
PGE ₂	prostaglandine E ₂
PICO	populatie-interventie-controle-outcome
PML	postmenstruele leeftijd
PNL	postnatale leeftijd
pp	postpartum
ppm	parts per million
PPROM	preterm prelabour rupture of membranes
PTSS	posttraumatische-stressstoornis
PVL	periventriculaire leukomalacie
QHES	Health Economic Studies
RBP	retinol-binding protein
RCT	randomised controlled trial
RDS	respiratoir distress syndroom
ROP	retinopathy of prematurity
RR	relatief risico
RSV	respiratoir syncytieel virus
RV	residuaal volume
RVP	Rijksvaccinatieprogramma
RVSD	rechter ventrikel systolische druk
SD	standaarddeviatie
sGC	soluble guanylate cyclase
SIPAP	sigh intermittent positive airway pressure, bifasische CPAP
sGC	soluble guanylate cyclase
SKMS	Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten
spp	Species
SR	systematische review
STAI-S	State-Trait Inventory
TLC	Totale longcapaciteit
TLCO	Transferfactor
VA	ademvolume
VC	vitale capaciteit
VCV	volume gecontroleerde ventilatie
VLBW	very-low-birth-weight
VOC	Vereniging van Ouders van Couveusekinderen, nu Care4Neo
VTV	volume targeted ventilation

Algemene inleiding

Aanleiding

BPD is de meest voorkomende complicatie van vroeggeboorte. De incidentie is 23% bij zuigelingen die geboren zijn bij een zwangerschapsduur van 28 weken, oplopend tot 73% bij 23 weken (Stoll, 2010). In Nederland worden er jaarlijks 1.000 kinderen geboren na een zwangerschapsduur van <30 weken en ongeveer 25% van deze groep ontwikkelt BPD (EURO-PERISTAT, 2013). Het ziektebeeld kenmerkt zich door een onderontwikkeling van de long in combinatie met chronische inflammatie (Jobe, 2001). Kinderen met BPD hebben een gecompromitteerde longfunctie en behoefte aan langdurige respiratoire ondersteuning met onder andere extra zuurstof. BPD heeft ook (middel-)lange termijn gevolgen. In de eerste levensjaren hebben kinderen met BPD meer klachten van benauwdheid, piepen en vol zitten en worden zij vaker opgenomen in het ziekenhuis vanwege luchtweginfecties (Ehrenkranz, 2005). Op de langere termijn blijken kinderen met BPD een slechtere longfunctie en een afgenomen inspanningstolerantie te hebben (Doyle, 2006b; Vrijlandt, 2006 en 2007). Daarnaast is BPD een onafhankelijke risicofactor voor een vertraagde psychomotore ontwikkeling (Walsh, 2005; Short, 2003). De laatste decennia zijn er veel nieuwe ontwikkelingen op het gebied van BPD met name op het gebied van predictie, definitie, diagnostische criteria, behandeling en follow-up. Er is nog onvoldoende evidence bekend om deze ontwikkelingen te ondersteunen, ook de praktische toepasbaarheid ervan in de Nederlandse situatie is niet altijd duidelijk. Er is dan ook behoefte aan een evidence-based richtlijn met als uiteindelijk doel een uniform beleid en behandeling rondom kinderen met BPD.

Doelstelling

De doelen van deze richtlijn zijn:

- het uniform en beter identificeren van patiënten met BPD;
- formuleren van aanbevelingen ten aanzien van preventieve en therapeutische evidence-based behandeling;
- het beter registreren van patiënten met BPD.

Doelgroep

De doelgroep omvat pasgeborenen met een verhoogd risico op BPD, namelijk prematuren met een AD <32 weken die nog niet de gecorrigeerde leeftijd van 36 weken hebben bereikt, maar wel pulmonale morbiditeit hebben. Dit uit zich in: beademingsbehoefte en/of CPAP-behoefte en/of extra O₂-behoefte en/of hypercapnie en/of tachydyspneu. De doelgroep omvat eveneens zuigelingen met een vastgestelde BPD.

Definities en symptomen

BPD wordt gedefinieerd als het hebben gehad van ≥ 28 dagen extra O₂-behoefte bij 36 weken PML. De mate van respiratoire ondersteuning op de gecorrigeerde leeftijd van 36 weken bepaalt de ernst van BPD. Klachten van BPD zijn: toegenomen O₂-behoefte, hypercapnie, dyspneu, tachypneu en/of vochtretentie. Kinderen met (een zich ontwikkelende) BPD zijn beademings-, CPAP- of O₂-behoefstig, hebben vaak meer last van luchtweginfecties, worden vaak heropgenomen en gebruiken vaker antibiotica en inhalatiemedicatie (Ehrenkranz, 2005).

Deze klachten beperken zich niet alleen tot de prematuren waarbij de diagnose BPD is gesteld. Ook prematuren die niet voldoen aan de criteria om de diagnose te stellen kunnen een afwijkende longfunctie hebben.

Lange termijn neurologische uitkomst wordt bij voorkeur beoordeeld op de leeftijd van 24 maanden of ouder met behulp van een gestandaardiseerde test, zoals Bayley Scales of Infant Development.

Mortaliteit wordt vastgesteld bij voorkeur bij 36 weken PML of bij ontslag uit het ziekenhuis.

Werkwijze van de werkgroep

De ontwikkeling van de richtlijn BPD is gefinancierd door de SKMS. Gedurende de periode oktober 2011 tot september 2013 is aan de ontwikkeling van de eerste versie van de richtlijn gewerkt door leden van de (kern)werkgroep. Allereerst werd door de leden van de werkgroep een knelpuntenanalyse uitgevoerd om de huidige werkwijze ten aanzien van de diagnostiek en behandeling bij BPD in Nederland in kaart te brengen. Op basis van de resultaten van de knelpuntenanalyse werden met de werkgroep de uitgangsvragen opgesteld. Vervolgens werd per vraag een uitgebreid literatuuronderzoek uitgevoerd.

De update van de richtlijn werd gedurende de periode van mei 2018 tot mei 2020 geschreven. Omdat er een budget beschikbaar was voor de update van in totaal 13 uitgangsvragen, werd eerst door de werkgroep vastgesteld welke uitgangsvragen de hoogste prioriteit hadden voor de update. De werkgroep is er in geslaagd alle uitgangsvragen te updaten en twee nieuwe uitgangsvragen te ontwikkelen. Voor de update van de bestaande uitgangsvragen werd het literatuuronderzoek met de eerder gebruikte zoektermen herhaald om te zoeken naar studies die zijn verschenen na de ontwikkeling van de eerste versie van de richtlijn. Voor de nieuwe vragen werd een uitgebreid literatuuronderzoek gedaan.

Zoeken (inter)nationale richtlijnen

In eerste instantie werd gezocht naar evidence-based richtlijnen. Hierbij werd gebruik gemaakt van de volgende databases: National Guideline Clearinghouse, de GIN-database en Medline. Ook werd gezocht naar nationale medisch specialistische richtlijnen. De gevonden richtlijnen werden op kwaliteit beoordeeld door de kernwerkgroepleden met behulp van AGREE II (2013). De met AGREE vastgestelde domeinscores werden gebruikt als houvast voor de beoordeling van de richtlijn.

Zoeken artikelen

In de Cochrane database of systematic reviews, de DARE en het CCTR, beide eveneens van Cochrane, werd een algemene search uitgevoerd voor alle uitgangsvragen tegelijk. In Medline werd vervolgens een literatuursearch per uitgangsvraag of per set van uitgangsvragen uitgevoerd. Per uitgangsvraag werd beschreven welke zoektermen zijn gebruikt, welke zoekperiode en welke in- en exclusiecriteria werden aangehouden. Gedetailleerde informatie over de gebruikte zoektermen en de selectie van de artikelen is terug te vinden in de bijlage van de richtlijn BPD.

Eerst werd gezocht naar de hoogste mate van bewijs: systematische reviews en gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek. Als dat niets opleverde werd verder gezocht naar observationele artikelen (prospectief en retrospectief cohortonderzoek en patiënt-controleonderzoek). Er werd niet gezocht naar onderzoek van een lager niveau van bewijs, zoals case studies en dierexperimenteel onderzoek. Alleen literatuur die voldoende valide en toepasbaar was, werd meegenomen in de richtlijn. Bij de resultaten is per uitgangsvraag de precieze PICO uitgeschreven en zijn specifieke aandachtspunten bij de methodiek toegelicht.

Beoordeling artikelen met GRADE

De methodologische kwaliteit van de geïncludeerde artikelen werd met de GRADE-methode beoordeeld om de kwaliteit van evidence transparant weer te geven. Aan het begin van het richtlijntraject werden uitkomstmaten gedefinieerd. Resultaten werden per uitkomstmaat

samengevat, waarbij tevens de overall kwaliteit van de onderliggende bewijslast (evidence) werd aangegeven. Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de software GRADE-pro. Met behulp van dit programma werd bij elke uitgangsvraag een tabel met bevindingen (summary of findings) en een tabel met de beoordeling van het bewijs (GRADE evidence profile) gemaakt. Deze tabellen zijn per uitgangsvraag te vinden in de Bijlagen bij de richtlijn BPD.

GRADE kent vier niveaus: high, moderate, low en very low. Per uitkomstmaat werd voor de kwaliteit van het bewijs met behulp van GRADE-pro een GRADE-niveau toegekend.

High ofwel hoog

Wanneer de kwaliteit van bewijs voor een uitkomst als high ofwel hoog geclassificeerd werd, wil dit zeggen dat het onwaarschijnlijk is dat toekomstig onderzoek de schatting van de uitkomst zal veranderen. Met andere woorden: er is veel vertrouwen in de juistheid van de schatting van de uitkomst.

Moderate ofwel matig

Wanneer de kwaliteit van bewijs voor een uitkomst als moderate ofwel matig geclassificeerd werd, wil dit zeggen dat het waarschijnlijk is dat toekomstig onderzoek effect heeft op het vertrouwen in de schatting van de uitkomst en zou de schatting van de uitkomst kunnen veranderen. Met andere woorden; er is matig vertrouwen in de juistheid van de schatting van de uitkomst.

Low ofwel laag

Wanneer de kwaliteit van bewijs voor een uitkomst als low ofwel laag geclassificeerd werd, wil dit zeggen dat het heel waarschijnlijk is dat toekomstig onderzoek effect heeft op het vertrouwen in de schatting van de uitkomst en zal deze schatting waarschijnlijk veranderen. Met andere woorden; er is beperkt vertrouwen in de juistheid van de schatting van de uitkomst.

Very low ofwel zeer laag

Een very low ofwel zeer lage classificatie wil zeggen dat er veel onzekerheid is over de juistheid van de uitkomst.

De onderzoeksopzet is een belangrijke factor binnen GRADE. Gerandomiseerde en gecontroleerde studies krijgen daarom in beginsel de kwalificatie hoog. Er zijn vijf factoren die kunnen zorgen voor een lagere kwalificatie:

1. beperkingen in de onderzoeksopzet;
2. inconsistentie: onverklaarde heterogeniteit van de resultaten;
3. indirectheid: de populatie, interventie, controle en uitkomst (PICO) waarop de evidence gebaseerd is, wijken op een of meer punten af van de PICO die men wil onderzoeken. Ook het gebruik van surrogaatmarkers valt onder indirectheid;
4. imprecisie: wijde betrouwbaarheidsintervallen rond een geschat effect duiden op onzekerheid in de grootte van het effect. Er is sprake van imprecisie bij een te kleine steekproef (lage statistische power), weinig gebeurtenissen (events) en een betrouwbaarheidsinterval dat wel statistisch significant is, maar zowel in het gebied van klinische relevantie als in het gebied van een verwaarloosbaar effect ligt;
5. publicatiebias.

Observationele studies daarentegen krijgen in beginsel de kwalificatie laag. Er zijn drie factoren die kunnen zorgen voor een hogere kwalificatie:

1. groot effect;
2. aanwezigheid van dosisresponsrelatie;
3. confounding die het werkelijke effect onderschat of een in werkelijkheid niet bestaand effect overschat.

Iedere beperkende of bevorderende factor kan leiden tot het verlagen of verhogen van de classificatie met een of twee niveaus. Indien de resultaten niet gepoold konden worden, werd volstaan met een globale inschatting van de kwaliteit van de onderliggende bewijslast. Voor een uitgebreidere beschrijving van GRADE verwijst de werkgroep naar www.gradeworkinggroup.nl en het artikel van Guyatt (2008).

Bij de start van de ontwikkeling van de eerste versie van de richtlijn is er door de werkgroep voor gekozen om uitgangsvragen te beantwoorden die het gehele spectrum van BPD omvatten. Omdat dit meer uitgangsvragen opleverde dan door de epidemiologen die de richtlijn ondersteunden uitgewerkt konden worden, werden de vragen verdeeld over alle werkgroepleden. Voor een uniforme beoordeling door alle werkgroepleden van de kwaliteit van bewijs met behulp van GRADE-pro, werden de hieronder genoemde afspraken gemaakt.

Beoordelen van beperkingen in de onderzoeksopzet

Blindering interventie

Afgesproken werd altijd af te waarden bij niet geblindeerd zijn van de interventie, ook als dit niet mogelijk was omwille van het soort interventie. Niet blinderen van de interventie kan in alle gevallen effect hebben op de resultaten van de studie. In iedere module werd in de paragraaf Van bewijs naar aanbeveling, indien nodig, meegenomen dat de kwaliteit van de evidence niet hoger kon vanwege de beperkingen opgelegd door het soort interventie en werd toegelicht waarom de werkgroep deze mening was toegedaan.

Blindering uitkomst

Indien de uitkomstmaat mortaliteit niet geblindeerd werd vastgesteld, werd hiervoor niet afgewaardeerd, omdat dit een harde uitkomstmaat is. Indien de uitkomstmaat BPD niet geblindeerd werd vastgesteld, werd wel afgewaardeerd.

Cumuleren beperkingen in de onderzoeksopzet (bias)

Indien er een tot twee beperkingen waren in de onderzoeksopzet, werd de kwaliteit van bewijs met één niveau afgewaardeerd. Indien er drie tot vier beperkingen waren in de onderzoeksopzet, werd de kwaliteit van bewijs met twee niveaus afgewaardeerd. Indien er onvoldoende informatie beschikbaar was in de studies om vast te stellen of er beperkingen waren in de onderzoeksopzet, werd de kwaliteit van bewijs afgewaardeerd, maar minder streng, dus niet alleen op basis van een onbekende factor van -1 naar -2 niveaus.

Beoordelen van imprecisie

Indien het aantal gebeurtenissen (events) <300 bedroeg, werd afgewaardeerd. Indien het 95% BI rondom het RR zowel geen effect als een klinisch relevant effect omvatte, werd eveneens afgewaardeerd. Het aantal gebeurtenissen boven de 300 is een kwaliteitscriterium dat in de neonatologie, met relatief kleine aantallen patiënten, in het merendeel van de studies niet gehaald wordt. Ook de door GRADE voorgestelde drempel van 25% voor een klinisch relevant effect werd als te hoog gezien. Omdat de beoordeling van imprecisie volgens deze criteria in de ogen van de werkgroep onevenredig bij kon dragen aan verlies van kwaliteit van de beschikbare studies, werd afgesproken slechts met één niveau af te waarden voor imprecisie, ook als beide criteria niet voldaan waren.

Voor de update was geen epidemioloog beschikbaar in de werkgroep. Er werd gekozen om het herhalen van het literatuuronderzoek, het beoordelen van de kwaliteit van bewijs en het updaten van de richtlijntekst te laten uitvoeren door de leden van de kernwerkgroep. De overige werkgroepleden hebben aan de hand van de gevonden nieuwe literatuur bijgedragen aan het formuleren van de conclusies en de aanbevelingen. Voor het uitwerken van twee nieuwe uitgangsvragen werden de taken

als volgt verdeeld: één vraag werd uitgewerkt door de patiëntenvertegenwoordigers in de werkgroep en één vraag werd uitgewerkt door de projectleider.

Van bewijs naar aanbevelingen

Tijdens voornamelijk telefonische vergaderingen van de werkgroep werd de evidence in de context van de dagelijkse praktijk besproken en werden de voor- en nadelen van de verschillende beleidsopties afgewogen. Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijk bewijs vaak andere factoren van belang, bijvoorbeeld: patiëntenvoorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties en veiligheid of kosten. Deze aspecten vallen onder de paragraaf Van bewijs naar aanbevelingen. De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van het beschikbare bewijs uit de literatuur in combinatie met deze aspecten.

De aanbevelingen zijn onder te verdelen in:

- De werkgroep beveelt een interventie aan. Dit betekent dat de werkgroep van mening is dat het beschikbare bewijs voldoende is om alleen of in combinatie met andere aspecten, zoals eerder benoemd, te concluderen dat deze interventie zeker genoeg een positief effect oplevert voor de patiënt om aanbeveling te rechtvaardigen.
- De werkgroep kan een interventie niet aanbevelen. Dit betekent dat de werkgroep van mening is dat er onvoldoende bewijs of overige aspecten zijn om zeker genoeg te zijn dat de interventie een positief effect oplevert voor de patiënt. Er is echter ook onvoldoende bewijs om de interventie af te raden.
- De werkgroep raadt de interventie af. Dit betekent dat er ofwel in de ogen van de werkgroep voldoende bewijs is dat de interventie niet het beoogde effect zal opleveren, ofwel dat het effect onvoldoende bewezen is en de (potentiële) nadelen/bijwerkingen van de interventie niet opwegen tegen de kans op effect.

Bij iedere aanbeveling wordt verder aangegeven of het een sterke of een zwakke aanbeveling is. De sterkte van de aanbeveling wordt bepaald door de kwaliteit van het bewijs, de balans tussen gewenste en ongewenste effecten, het patiëntenperspectief, professioneel perspectief, middenbeslag, organisatie van zorg en maatschappelijk perspectief. Toelichting bij de bepaling van de sterkte van de aanbevelingen is terug te vinden in de bijlage van deze module (zie Bijlagen bij de richtlijn BPD).

De werkgroep wil, wellicht ten overvloede, benadrukken dat alle aanbevelingen betrekking hebben op het effect van de interventie op de reductie van het risico op of op de behandeling van BPD. Over toepassen van interventies beschreven in de richtlijn voor andere indicaties dan BPD laat de werkgroep zich niet uit. Het is aan de behandelend arts om daarover te beslissen.

Uitgangsvragen

Uitgangsvraag 1 Hoe dient de diagnose BPD gesteld en geregistreerd te worden in Nederland?

Uitgangsvraag 2 Geeft een eenmalige of herhaalde kuur antenatale steroïden een verlaging van het risico op BPD bij prematuren?

Uitgangsvraag 3 Reduceert behandeling met profylactisch antibiotica bij vrouwen met PPRM het risico op BPD?

Uitgangsvraag 4 Reduceert het gebruik van een verlengde inflatie en/of NCPAP/PEEP en/of restrictief O₂-gebruik bij de opvang (transitie) van een premature pasgeborene het risico op BPD?

Uitgangsvraag 5 Reduceert ENCPAP, met zo nodig op indicatie (rescue-)surfactant in vergelijking met primair intuberen, al dan niet met profylactisch surfactant, het risico op BPD?

- Uitgangsvraag 6** Indien beademing noodzakelijk is bij prematuur geboren kinderen, kan het risico op BPD dan gereduceerd worden door het toepassen van een specifieke beademingsstrategie en/of modaliteit?
- Uitgangsvraag 7** Reduceert non-invasieve beademing, in vergelijking met invasieve beademing en in vergelijking met CPAP, het risico op BPD?
- Uitgangsvraag 8** Geeft een behandeling met exogeen surfactant een reductie van BPD, mortaliteit of een combinatie van deze uitkomsten bij prematuur geboren kinderen met een risico op (profylaxe) of vastgestelde (rescue-)RDS?
Is het effect op deze uitkomsten afhankelijk van het surfactantpreparaat (synthetisch of dierlijk), de dosering (een of meer), het tijdstip van toediening (profylactisch, vroeg of laat) en/of het al dan niet continueren van kunstmatige beademing na toediening en/of het al dan niet gebruiken van een katheter om de surfactant toe te dienen tijdens spontane ademhaling?
- Uitgangsvraag 9** Is er een optimale zuurstofsaturatietarget in het kader van preventie van BPD?
- Uitgangsvraag 10** Geeft medicamenteuze behandeling van apneus bij prematuren (theophylline, coffeïne, doxapram) een reductie van het risico op BPD?
- Uitgangsvraag 11** Geeft het toedienen van vitamine A aan premature neonaten een reductie van het risico op BPD? En zo ja, wat is dan de optimale dosering?
- Uitgangsvraag 12** Geeft behandeling van een PDA een reductie van de incidentie van BPD? En zo ja, wanneer en hoe (medicamenteus/chirurgisch) moet worden behandeld?
- Uitgangsvraag 13** Leidt de antibiotische behandeling van infectie/kolonisatie met ureaplasma bij premature neonaten met een zwangerschapsduur <32 weken tot een reductie van het risico op BPD?
- Uitgangsvraag 14** Geeft het toedienen van iNO aan premature neonaten een reductie van het risico op BPD?
- Uitgangsvraag 15** Is het toedienen van een hogere versus lagere hoeveelheid vocht van invloed op het risico op BPD en/of de klachten/morbiditeit bij prematuren met een zich ontwikkelende dan wel vastgestelde BPD?
- Uitgangsvraag 16** Geeft het toedienen van diuretica een reductie van het risico op BPD en/of de klachten/morbiditeit bij prematuren met een zich ontwikkelende of vastgestelde BPD? En zo ja, wat is de invloed van timing, dosis, duur en middel?
- Uitgangsvraag 17** Geeft bronchusverwijdende medicatie (beta-agonisten, anticholinergica) een reductie van BPD en/of de klachten/morbiditeit bij prematuren met een zich ontwikkelende of vastgestelde BPD?
- Uitgangsvraag 18** Geven corticosteroiden een reductie van het risico op BPD en/of klachten/morbiditeit bij prematuren met een zich ontwikkelende of vastgestelde BPD?
Subvraag: Welke toedieningsvorm (systemisch of inhalatie), dosis, timing en middel?
- Uitgangsvraag 19** Wat is de optimale respiratoire ondersteuning voor kinderen met BPD (na de eerste fase) en wat is de optimale manier om dit te monitoren en te weanen?
- Uitgangsvraag 20** Is het geven van antibioticaprofylaxe bij kinderen met BPD zinvol ter preventie van infecties/ziekenhuisopnames? Subvraag: middel, dosis, duur?
- Uitgangsvraag 21** Zijn actieve en passieve immunisatie (respiratoir syncytieel virus (RSV), influenza) van invloed op de lange termijntuitkomsten (longfunctie, morbiditeit, ziekenhuisopname) van patiënten met vastgestelde BPD?
- Uitgangsvraag 22** Zijn vroege interventieprogramma's voor premature neonaten van invloed op de ontwikkeling van kinderen met BPD?
- Uitgangsvraag 23** Wat is de optimale begeleiding van ouders van kinderen met BPD?
- Uitgangsvraag 24** Welke pulmonale follow-up is aangewezen bij kinderen en adolescenten met BPD? Overzicht over klachten, longfunctie, beeldvorming en complicaties bij kinderen en adolescenten met BPD.

Uitkomstmaten

In tabel 1 zijn de uitkomstmaten weergegeven die zijn vastgesteld door werkgroepleden, met daarbij de score en waardering. Per uitgangsvraag kunnen de uitkomsten afwijken. De uitkomsten staan daarom ook per uitgangsvraag vermeld bij de resultaten.

Tabel 1 *Uitkomstmaten*

Uitkomstmaten	Score*	Waardering**
BPD, zuurstofbehoefte op gecorrigeerde leeftijd van 36 weken	9	Cruciaal
Mortaliteit bij 36 weken	9	Cruciaal
1 + 2 gecombineerd	9	Cruciaal
Mortaliteit gedurende ziekenhuisopname	9	Cruciaal
<i>Indien 1 t/m 4 niet beschreven zijn:</i>		
Beademingsduur	6	Belangrijk
Al dan niet beademen	6	Belangrijk
<i>Alleen indien er een positief effect is op BPD:</i>		
Neurologische uitkomst (bij voorkeur bij 2 jaar): mental developmental index (MDI) < -2 standaarddeviatie (SD), CP, blind, doof of combinatie	9	Cruciaal
Intraventriculaire bloedingen (IVH graad 3 en 4)	6	Belangrijk
Periventriculaire leukomalacie (PVL > graad1)	6	Belangrijk
Necrotiserende enterocolitis (NEC > graad 2)	6	Belangrijk
Retinopathy of prematurity (ROP)	6	Belangrijk
Kosten***	6	Belangrijk

* gescoord door vier werkgroepleden

** 7-9=cruciaal, 4-6=belangrijk, 1-3=niet belangrijk

*** indien bekend

Patiëntenperspectief

Het perspectief van patiënten/ouders wat betreft de zorg rondom BPD was in de eerste versie van de richtlijn gewaarborgd door een focusgroepbijeenkomst te hebben met ouders van patiënten met BPD. Daarnaast was in de werkgroep Care4Neo (voorheen de VOC) vertegenwoordigd. Voor de update van de richtlijn is de deelname van patiëntenvertegenwoordigers in de werkgroep verder uitgebreid. Naast een afgevaardigde van Care4Neo namen ook een ouder en een medewerker van het Longfonds deel aan de werkgroep. Er werd opnieuw een focusgroepbijeenkomst gehouden. Hier wordt meer in detail op ingegaan in Module 23 Begeleiding ouders.

Kostenimplicaties

Door de toenemende aandacht voor de kosten in de gezondheidszorg neemt het belang toe van richtlijnen die doelmatig handelen bevorderen. In deze richtlijn is nog geen analyse gemaakt van de verwachte effecten op de kosten.

Implementatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. De definitieve richtlijn is onder de verenigingen verspreid en via de website van de NVK (www.nvk.nl) en de Richtlijndatabase elektronisch beschikbaar gesteld. Op wetenschappelijke bijeenkomsten van de betrokken wetenschappelijke verenigingen zijn de aanbevelingen van de richtlijn gepresenteerd. Verder zal er patiëntenvoorlichtingsmateriaal worden ontwikkeld ter ondersteuning van de richtlijn op de website thuisarts.nl.

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar op evidence gebaseerde inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Omdat deze aanbevelingen hoofdzakelijk gebaseerd zijn op de gemiddelde patiënt, kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zo nodig afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd en gedocumenteerd te worden.

Herziening van richtlijn

De richtlijn wordt eenmaal per vijf jaar gereviseerd.

Onafhankelijkheid werkgroepleden

De werkgroepleden hebben een belangenverklaring ingevuld waarin zij hun banden met de farmaceutische industrie hebben aangegeven. De verklaringen liggen ter inzage bij de NVK.

Module 1 Diagnose BPD

Uitgangsvraag Hoe dient de diagnose BPD gesteld en geregistreerd te worden in Nederland?

Achtergrond

In Nederland worden de uitkomsten na vroeggeboorte geregistreerd in de LNR. Ook de diagnose BPD wordt in deze landelijke database opgeslagen. Het blijkt dat de registratie niet voldoet aan de internationaal vastgestelde criteria om de diagnose BPD te stellen. Derhalve is het vergelijken van de incidentie van BPD met andere landen niet mogelijk.

Methode

Voor het beantwoorden van deze uitgangsvraag werd een aantal studies gebruikt die onderzoek of consensus beschreef over het stellen van de diagnose BPD. Er werd geen systematische search gedaan en ook niet beoordeeld met GRADE. De sterkte van de aanbeveling werd dan ook niet gebaseerd op de kwaliteit van het bewijs, maar kwam tot stand door middel van consensus binnen de werkgroep.

Resultaten

Definitie BPD, CLD en new BPD

BPD is een chronische aandoening van de longen waarvan de histologie voor het eerst in 1967 werd beschreven. Deze klassieke vorm van BPD werd destijds gezien bij prematuren >1500 gram die werden beademd met hoge drukken en hoge zuurstofconcentraties vanwege RDS. Het histologische beeld werd gekenmerkt door inflammatie en fibrose van luchtwegen en longparenchym (Northway, 1967).

Door het gebruik van antenatale corticosteroiden, exogeen surfactant en verbeterde beademingsstrategieën bij steeds jongere kinderen (<30 weken), is het ziektebeeld BPD de afgelopen decennia sterk veranderd. BPD wordt nu hoofdzakelijk gezien bij de jongere, ook niet beademde, premature pasgeborenen (Bancalari, 2001). In 1988 werd de term CLD geïntroduceerd om deze vorm van BPD te beschrijven (Shennan, 1988).

In 2002 is internationaal afgesproken de term CLD niet meer te gebruiken en voortaan te spreken van 'New BPD' (Jobe, 2001). Tijdens deze consensusbespreking werd afgesproken de diagnose BPD te bepalen bij een postmenstruele leeftijd (PML) van 36 weken, wanneer er cumulatief gedurende ≥ 28 dagen >21% zuurstof was toegevend. Deze voorwaarde is toegevoegd, omdat gebleken is dat er een aantal kinderen is die aanvankelijk in de eerste levensweek geen zuurstof nodig hebben, maar daarna wel BPD ontwikkelen (Bancalari, 2006; Laughon, 2009). Bovendien werd overeengekomen een gradering van de ernst van BPD te bepalen (zie Diagnose). Cohortonderzoek heeft aangetoond dat deze definitie met gradering een betere predictie geeft van pulmonale en neurologische complicaties op latere leeftijd dan de 'oude' definitie van zuurstofbehoefte bij 28 dagen PNL (Ehrenkranz, 2005).

Vanaf 2017 is er een aantal publicaties verschenen die de zwakke punten van deze diagnostische criteria, vastgesteld in 2002, belichten. Het vaststellen van het cumulatief aantal dagen zuurstof >21% gedurende >12 uur per dag, blijkt in de praktijk arbeidsintensief te zijn en internationaal maar matig te worden bijgehouden. De Vermont Oxford-database kijkt daarom slechts naar het criterium zuurstof >21% op de 28ste levensdag als criterium voor de diagnose BPD, terwijl er ook centra zijn die alleen kijken naar de ondersteuning op de leeftijd van 36 weken PML. Alhoewel het Canadese

netwerkdatabank een validatie studie heeft gedaan en laat zien dat wanneer alleen gekeken wordt naar de ondersteuning bij 36 weken PML het voorspellend vermogen voor lange termijn neurologische en pulmonale morbiditeit niet significant verslechtert, is dit nog niet internationaal geaccepteerd als 'de gouden standaard' (Isayama, 2017).

Ook de recent ingevoerde mogelijkheid van high-flow nasal cannulae-ondersteuning is niet meegenomen in de internationaal geaccepteerde diagnose van Bancalari en Jobe (Jobe, 2001). Twee recent verschenen Amerikaanse publicaties stellen alternatieve criteria voor de BPD-diagnose voor, waarbij deze respiratoire ondersteuning is meegenomen als modaliteit op 36 weken PML (Higgins, 2018; Jensen, 2019). Er zijn echter nog geen externe validatie studies verricht die de betrouwbaarheid in discriminerend en kalibrerend vermogen van deze nieuwe diagnostische criteria laten zien en daarom geldt voornamelijk als 'gouden standaard' voor de diagnose BPD de criteria zoals opgesteld door Bancalari en Jobe in 2001.

Diagnose

Klinische, pathologische en radiologische verschijnselen

Klassieke BPD

De klassieke vorm van BPD wordt nog incidenteel gezien bij neonaten met een ernstige respiratoire insufficiëntie waarvoor een relatief agressieve en langere beademing nodig was (bijvoorbeeld na meconium aspiratie). Het klinisch beeld kenmerkt zich door forse tachy- en dyspnoe met chronische zuurstofbehoefte. De röntgenfoto laat ernstige morfologische afwijkingen als emfyseem, atelectase en fibrose (streepvormige verdichtingen afgewisseld met gebieden van versterkte luchthoudendheid) zien. De histologie laat een beeld zien van necrotiserende bronchiolitis, ernstige alveolaire septale fibrose en glad spierweefsel hypertrofie (Fanaroff, 2007).

New BPD

New BPD wordt uitsluitend gezien bij prematuur geboren kinderen en dan met name die kinderen met een zwangerschapsduur <30 weken. In vergelijking met klassieke BPD is het klinisch beeld mild en kenmerkt zich door milde tachy- en dyspneu, en milde tot matige zuurstofbehoefte (Bancalari, 2006; Laughon, 2009). Bij sommige kinderen is er ook sprake van recidiverende saturatiedalingen op basis van een reactief longvaatbed. De röntgenfoto toont een meer uniform patroon van interstitiële opaciteiten (matglasbeeld) zonder evidente cysteuze afwijkingen, resulterend in een verminderd longvolume (Lemons, 2001). Bij histologisch onderzoek is er sprake van minimale en meer diffuse fibrosering, en met name oversimplificatie van de acinaire morfologie, hypo-alveolarisatie en hypovascularisatie (Hentschel, 2005).

Diagnostische criteria

De definitieve diagnose BPD wordt pas gesteld bij 36 weken PML. Voor deze leeftijd wordt er bij kinderen met milde respiratoire ondersteuning (CPAP en/of extra zuurstoftoediening), radiologische tekenen passend bij new BPD en na uitsluiten van andere oorzaken, gesproken van een zich ontwikkelende BPD.

In 2001 is een internationale consensus van diagnostische criteria opgesteld voor BPD (de zogenaamde Bancalari definitie) waarbij drie gradaties BPD te onderscheiden zijn. In tabel 1.1 zijn de criteria weergegeven (Doyle, 2006a). De termijn van de patiënt, samen met de zuurstofbehoefte gedurende tenminste 28 dagen en bij de gecorrigeerde leeftijd van 36 weken of 56 dagen of bij ontslag naar huis (wat het eerste komt), zijn de bepalende factoren voor deze gradatie.

Tabel 1.1 Diagnostische criteria

AD	<32 weken	≥32 weken
Tijdstip waarop gemeten	36 weken PML of ontslag naar huis, wat het eerste plaatsvindt.	>28 dagen, maar <56 dagen na geboorte of ontslag naar huis, wat het eerste plaatsvindt.
Behandeling met O ₂ >21% gedurende tenminste 28 dagen én:		
Milde BPD	ademt kamerlucht (al dan niet met snor 1 l/min).	ademt kamerlucht (al dan niet met snor 1 l/min).
Matig ernstige BPD	O ₂ behoefte <30%.	O ₂ behoefte <30%.
Ernstige BPD	O ₂ behoefte ≥30% en/of positieve druk (beademing, nasale CPAP of HFNC).	O ₂ behoefte ≥30% en/of positieve druk (beademing, nasale CPAP of HFNC).

NB1. onder zuurstofbehoefte verstaat men een O₂ behoefte >21% gedurende >12 uur per etmaal.

NB2. patiënten met een O₂ behoefte >21% of positieve druk ten gevolge van niet-pulmonale problemen (bijvoorbeeld ROP, apneu's of diafragma paralyse) hebben geen BPD, tenzij zich bijpassende parenchymateuze afwijkingen ontwikkelen.

NB3. HHHFNC met flow > 1 l/min wordt beschouwd als equivalent met nasale CPAP, indien bij AD 36 weken HHHFNC > 1 l/min classificeren als ernstige BPD

Zuurstofbehoefte en zuurstof

Zuurstofbehoefte is het hoofdkenmerk voor de definitie van BPD en bepaalt ook de ernst van BPD. Echter, de hoeveelheid toegediende zuurstof wordt bepaald door de gehanteerde SpO₂-grenzen die soms om andere redenen (ROP of verstoorde ademhalingsregulatie) aangepast worden. Om een onderscheid te maken tussen een pulmonale en niet-pulmonale zuurstofbehoefte, wordt bij een deel van de patiënten met persisterende zuurstofbehoefte op de 36e week gecorrigeerde leeftijd de O₂-behoefte kortdurend geëvalueerd middels een zuurstofreductietest (Northway, 1967). Het betreft de patiënten waarbij twijfel bestaat over de reden voor zuurstofbehoefte: FiO₂ 0,21 en <0,30 met SpO₂ 90 tot 96% of >30% met SpO₂ >96%. Patiënten met een ernstige BPD of een milde BPD komen niet in aanmerking voor een zuurstofreductietest.

Low-flow zuurstoftoediening

De hoeveelheid toegediende zuurstof is direct afhankelijk van de flow die wordt toegediend en de ademfrequentie van de patiënt (Finer, 1996). Hierin voorziet de door Walsh beschreven zuurstofreductietest niet. Om uniformiteit te bereiken in de diagnose wordt voorgesteld om alle low-flowkinderen bij 36 weken PML aan 1 l/min flow te leggen en de zuurstof te titreren gedurende de dag voordat de ernst van de diagnose wordt gesteld. Wanneer de patiënt dan volgens de criteria een ernstige BPD heeft (>30% zuurstof om een saturatie van >90% te houden), hoeft er geen zuurstofreductietest gedaan te worden. Bij de overige kinderen kan met de onderstaande zuurstofreductietest de ernst van de BPD bepaald worden.

De zuurstofreductietest

Indicatie

- FiO₂ >0,21 en <0,30 met transcutane zuurstofsaturaties (SpO₂) tussen de 90% en 96%.
- FiO₂ >0,30 met transcutane zuurstofsaturaties (SpO₂) >96%.

Methode

De patiënt wordt in rugligging gelegd en 30 minuten na de voeding wordt de test gestart. De zuurstof wordt afgebouwd tot kamerluchtconcentratie waarbij het beloop van de SpO₂ bepalend is voor het al dan niet slagen van de test en dus het formeel bepalen van de aan- of afwezigheid van BPD. Er is sprake van milde BPD indien de SpO₂ ≥88% blijft in kamerlucht, gedurende één uur zonder apneu of bradycardie. Er is sprake van matig ernstige BPD wanneer de SpO₂ <80% daalt gedurende >1min of tussen de 80 tot 87% blijft gedurende >5 min.

De test bestaat uit vier stappen:

Stap 1 Baseline fase evaluatie: gedurende 15 minuten wordt elke 60 seconden hartfrequentie, ademfrequentie, SpO₂, frequentie van apneu (adempauze >20 sec) en bradycardie (HF <80/min >10 sec) genoteerd.

Stap 2 Zuurstofreductie: de extra zuurstof wordt per 10 minuten verlaagd met 2% tot kamerlucht bij een neusbril met 1 L/min-flow. De neusbril hoeft in dit geval niet verwijderd te worden!

Stap 3 Observatieperiode: in principe wordt gedurende één uur hartfrequentie, ademfrequentie en SpO₂ in kamerlucht geobserveerd. Indien zich gedurende één uur geen desaturatie voordoet, is de patiënt geslaagd voor de test en is deze gediagnostiseerd met milde BPD.

Stopcriteria: Bij een desaturatie onder de 80% gedurende >1 min of een saturatie tussen de 80 tot 87% gedurende >5 min, wordt de zuurstof onmiddellijk herstort en kan de test gestopt worden. De patiënt is dan gediagnostiseerd met matig ernstige BPD.

Stap 4 Terug naar uitgangssituatie: retour naar de zuurstofconcentratie en flowsituatie van voor aanvang van de test.

Betekenis van de test en gevolgen voor de behandeling

De zuurstofreductietest heeft tot enig doel om zuurstofbehoefte als belangrijkste criterium voor de diagnose BPD los te koppelen van zuurstoftherapie om andere redenen dan BPD, omdat gebleken is dat meer dan de helft van de met milde tot matig ernstige BPD gediagnosticeerde patiënten slaagden voor de zuurstofreductietest en dus de BPD als mild kon worden geclassificeerd (Baraldi, 2007). Het is niet de bedoeling bij patiënten met een ‘geslaagde’ zuurstofreductietest de zuurstofbehandeling acuut te staken. Het kan hooguit bijdragen aan het kritisch evalueren van de zuurstofbehoefte van de individuele patiënt.

Van bewijs naar aanbeveling

De voornaamste redenen voor de suboptimale registratie van BPD in Nederland zijn:

1. Tot op heden zijn de diagnostische criteria niet optimaal geïmplementeerd in de Nederlandse ziekenhuizen. De diagnose BPD dient, zoals eerder in deze module beschreven, gesteld te worden op basis van internationale criteria, waarbij tevens de gradering wordt bepaald.
2. De zuurstofreductietest wordt niet standaard gebruikt voor het stellen van de diagnose BPD.
3. Er bestaat grote variatie in het gebruik van zuurstof bij prematuur geboren kinderen rondom de leeftijd van 36 weken PML. Deze variatie wordt veroorzaakt door verschillen in zuurstofsaturatiestreefwaarden of door het feit dat extra zuurstof er niet actief/structureel wordt afgebouwd en/of gestaakt wordt.
4. De meeste prematuur geboren kinderen verblijven rond 36 weken PML in de regionale ziekenhuizen, waardoor het correct stellen van de diagnose en het registreren van BPD afhankelijk is van de informatie en medewerking van een groot aantal professionals werkend in zowel de NICU's als de regionale ziekenhuizen.
5. Niet alle regionale kinderartsen registreren uitkomsten in de LNR, waardoor de rapportage van de diagnose BPD niet volledig is.

Voor een complete, correcte en uniforme diagnose van BPD in Nederland is het volgende nodig:

1. Kennis van de juiste criteria om de diagnose BPD te stellen volgens de internationale standaard, inclusief gradering, bij alle kinderartsen (NICU en regionaal).
2. Kennis van de zuurstofreductietest bij alle kinderartsen (NICU en regionaal).
3. Duidelijke routing over het registreren van de diagnose. Hierbij dient informatie van de NICU-periode (hoeveel dagen zuurstof voor 36 weken PML) en de situatie op 36 weken PML in de regionale ziekenhuizen gecombineerd te worden. Daarnaast dienen afspraken gemaakt te worden wie uiteindelijk deze informatie combineert en registreert in de LNR.

Aanbeveling

Sterk	De diagnose en ernst van BPD dienen conform de internationale criteria vastgesteld te worden bij 36 weken PML.
--------------	--

Sterk	Bij het stellen van deze diagnose dient zo nodig gebruik gemaakt te worden van een zuurstofreductietest.
--------------	--

Sterk	Er dienen regionale afspraken tussen de NICU en de regionale ziekenhuizen gemaakt te worden over het combineren van essentiële informatie voor het stellen van de diagnose BPD en het registreren van deze diagnose in de LNR.
--------------	--

Module 2 Antenatale steroïden

Uitgangsvraag Geeft een eenmalige of herhaalde kuur antenatale steroïden een verlaging van het risico op BPD bij prematuren?

Achtergrond

De toediening van corticosteroïden aan vrouwen met een dreigende partus prematurus werd in de jaren '70 geïntroduceerd in gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studies. Aangenomen wordt dat corticosteroïden de synthese van RNA, dat codeert voor eiwitten die betrokken zijn bij de biosynthese van fosfolipiden of de afbraak van glycogeen, triggeren. Hierdoor gaat de surfactant-concentratie in de alveoli omhoog. Sinds de toediening van antenatale steroïden is de incidentie van RDS en de noodzaak om surfactant toe te dienen omlaag gegaan. Ook de incidentie van IVH is omlaag gegaan (Roberts, 2006). De studies, gedaan bij de introductie van antenatale corticosteroïden, onderzochten de eenmalige toediening van corticosteroïden. In de jaren '80 heeft het geven van meerdere toedieningen van antenatale corticosteroïden, zonder studies die het effect en de veiligheid hiervan onderzocht hadden, zijn intrede gedaan. In de jaren '90 zijn er klinische en experimentele studies gepubliceerd die twifelen aan de veiligheid van deze strategie (Barker, 1998; Jobe, 1998b; Seckl, 2000). Met dit hoofdstuk wil de werkgroep inzicht geven in het effect van antenatale steroïden op de preventie van BPD.

Methode

De volgende PICO werd opgesteld voor deze uitgangsvraag:

- P Prematuren met een AD <32 weken.
- I Antenatale corticosteroïde toediening:
 - a) eenmalige kuur;
 - b) herhaalde kuren;
 - c) eenmalige rescue-herhalingskuur.
- C
 - a) geen antenatale corticosteroïde toediening;
 - b) eenmalige kuur;
 - c) eenmalige kuur.
- O Incidentie van BPD, gecombineerde uitkomst dood of BPD, lange termijn neurologische uitkomsten en bijwerkingen.

Er werd een systematische literatuursearch gedaan in Medline (van 1966 tot mei 2012). De search werd herhaald voor de update in 2019.

Resultaten

Beschrijving literatuurselectie

Van de 4.865 potentieel relevante titels in de search in 2012, werden er 4.834 direct geëxcludeerd, aangezien deze titels duidelijk geen relatie hadden met bovenstaande PICO. Van de overgebleven 31 titels werd het abstract gelezen. Hierna bleven 22 studies over, waarvan drie CR's. Van deze manuscripten werd de volledige tekst bestudeerd. Uiteindelijk werden vijf titels geïnccludeerd, waarvan twee CR's (Roberts, 2006; Crowther, 2011) en drie RCT's (Garite, 2009; McEvoy, 2010; Peltoniemi, 2007). De RCT's zijn ook opgenomen in één van de CR's (Crowther, 2011), maar werden eveneens apart geanalyseerd omdat de RCT's antwoord geven op een specifieke deelvraag (het geven van een eenmalige rescue-herhalingskuur corticosteroïden minimaal 14 dagen na de eerste kuur).

Update van de search in PubMed in 2019 leverde 3.335 potentieel relevante titels, waarvan er 3.325 direct geëxcludeerd werden omwille van duidelijk gebrek aan relevantie voor de vraagstelling. Van de overige tien titels bleek er één relevante informatie te bevatten voor deze uitgangsvraag. Het ging om een prospectief cohortonderzoek naar het effect van antenatale corticosteroïden op BPD en mortaliteit bij verschillende zwangerschapsduren (Travers, 2018a). De twee CR's die uit de search van 2012 kwamen, hadden beide een update gehad sinds de publicatie van de eerste versie van de richtlijn BPD (Roberts, 2017; Crowther, 2015).

Beschrijving studies

De studies werden onderverdeeld in drie groepen:

- studies die gekeken hebben naar het effect van een eenmalige kuur corticosteroïden in vergelijking met placebo;
- studies die hebben gekeken naar de herhaalde, wekelijkse toediening van corticosteroïden in vergelijking met een eenmalige kuur;
- studies die hebben gekeken naar een eenmalige rescue-herhalingskuur corticosteroïden minimaal 14 dagen na de eerste kuur in vergelijking met een eenmalige kuur.

Eenmalige kuur versus placebo

In de CR van Roberts werd het effect van dexamethason of betamethason, vergeleken met placebo of afwachtend beleid, onderzocht (Roberts, 2006). Er werden 30 RCT's geïnccludeerd in deze CR, die gezamenlijk 7.774 zwangere vrouwen met in totaal 8.158 pasgeborenen includeerden. In 18 van de RCT's werd placebo gebruikt als vergelijking. De andere studies voerden afwachtend beleid in de controlegroep. In zeven studies werd dexamethason gebruikt, in 21 studies werd betamethason gebruikt, één studie gebruikte of dexamethason of betamethason en één studie vermeldde niet welk corticosteroïd werd gebruikt. De eerste onderzoeken naar het effect van antenatale steroïden dateren uit de jaren '70. Sinds de gunstige effecten van antenatale steroïden zijn beschreven, is de kwaliteit van de neonatale IC-zorg erg veranderd.

De update van de CR includeerde negen studies sinds 2000. Deze negen studies zorgen gezamenlijk voor ongeveer 51% van de data in de analyses. De CR heeft een subgroepanalyse gedaan van studies die vrouwen includeerden met een AD tot maximaal 34 weken en studies die vrouwen includeerden vanaf 34 weken. De studie die de meeste nieuwe patiënten (2.831 vrouwen en 2.831 kinderen) heeft toegevoegd aan de review, includeerde vanaf 34 weken. Waar mogelijk zijn de resultaten meegenomen van de subgroep met AD tot maximaal 34 weken. De voor de werkgroep relevante uitkomstmaten die werden bestudeerd, waren naast BPD bij 36 weken PML: mortaliteit bij 36 weken PML, IVH, NEC, sepsis en neurologische beperkingen. Deze uitkomstmaten werden niet in alle studies gerapporteerd.

Het prospectieve cohortonderzoek van Travers (2018) analyseerde gegevens uit de Neonatal research Network Generic Database. Hierin werd gekeken naar de uitkomsten van 11.022 pasgeborenen met een AD tussen 22 en 28 weken, waarvan er 9.715 (88,1%) antenataal corticosteroïden kregen toegediend. Er werden analyses gemaakt voor geen, partiële of volledige behandeling met antenatale corticosteroïden. De gerapporteerde uitkomstmaten relevant voor de richtlijn waren: overlijden voor ontslag, BPD en de gecombineerde uitkomstmaat overlijden of BPD. Deze uitkomstmaten werden apart beschreven voor verschillende AD.

Herhaalde kuren (minimaal zeven dagen na de eerste kuur met dreigende premature partus)

In de CR van Crowther werd het effect van herhaalde kuren corticosteroïden, vergeleken met een eenmalige kuur, onderzocht (Crowther, 2011). In deze CR werden tien trials opgenomen die gezamenlijk 4.733 zwangere vrouwen met in totaal 5.700 pasgeborenen includeerden. De AD bij inclusie varieerde in de studies van 23 tot 26 weken als ondergrens tot 30 tot 34 weken als bovengrens.

De voor de werkgroep relevante uitkomstmaten die werden bestudeerd, waren: BPD bij 36 weken PML, mortaliteit bij 36 weken PML en deze twee uitkomsten gecombineerd.

Tweede kuur (eenmalige rescue-herhalingskuur na minstens 14 dagen)

Behalve studies over routinematig herhaalde kuren van antenatale corticosteroiden, zijn er ook studies die specifiek kijken naar het geven van één gerichte rescue-herhalingskuur. Deze wordt gegeven als na de eerste kuur corticosteroiden de vroeggeboorte niet heeft doorgezet, maar patiënte vervolgens opnieuw symptomatisch wordt en vroeggeboorte dreigt. Er werden drie studies gevonden die deze interventie bestudeerden (Garite, 2009; McEvoy, 2010; Peltoniemi, 2007). Er werden 775 zwangere vrouwen en in totaal 411 pasgeborenen met AD <34 weken en 326 pasgeborenen met AD <36 weken geïnccludeerd. De voor de werkgroep relevante uitkomstmaten die werden bestudeerd, waren: dood (in drie studies) en BPD (in twee studies). Garite (2009) definieerde BPD als: O₂-behoefte bij 30 dagen. Peltoniemi (2007) bepaalde BPD bij 36 weken PML.

Kwaliteit van het bewijs

Eenmalige kuur versus placebo

De kwaliteit van het bewijs voor de cruciale uitkomstmaat BPD was zeer laag. Er werd afgewaardeerd vanwege risico op bias, inconsistency en imprecisie. Voor de cruciale uitkomstmaat mortaliteit bij 36 weken PML was de kwaliteit matig. Er werd alleen afgewaardeerd voor risico op bias.

De kwaliteit van bewijs voor de uitkomstmaat IVH is laag. Er is afgewaardeerd vanwege risico op bias en laag aantal gebeurtenissen leidend tot imprecisie. Voor de ongewenste effecten is de kwaliteit van het bewijs eveneens laag, wederom vanwege risico op bias en lage aantallen gebeurtenissen.

Herhaalde kuren (minimaal zeven dagen na de eerste kuur met dreigende premature partus)

De kwaliteit van het bewijs voor de cruciale uitkomstmaten mortaliteit en BPD was matig. Er werd afgewaardeerd vanwege imprecisie. Voor de gecombineerde uitkomstmaat dood of BPD was de kwaliteit van bewijs hoog. Voor de belangrijke uitkomstmaat RDS was de kwaliteit van het bewijs hoog.

Tweede kuur (eenmalige rescue-herhalingskuur na minstens 14 dagen)

De kwaliteit van het bewijs voor de cruciale uitkomstmaten BPD, mortaliteit en de gecombineerde uitkomstmaat dood of BPD was matig. Er werd afgewaardeerd vanwege imprecisie.

Gewenste effecten

Eenmalige kuur versus placebo

Er werd in de meta-analyse geen significant effect aangetoond op het risico op BPD. Er werd wel een significant positief effect gezien van een eenmalige kuur antenatale corticosteroiden op de uitkomstmaat mortaliteit (RR 0,67; 95% BI 0,57 tot 0,79; NNT 21; 95% BI 15 tot 37). Daarnaast werd ook een beschermend effect van antenatale corticosteroiden op het optreden van IVH gevonden (RR 0,54; 95% BI 0,42 tot 0,68). Ook het risico op NEC is verlaagd na een eenmalige kuur antenatale corticosteroiden (RR 0,50; 95% BI 0,32 tot 0,78). De studie van Travers (2018) laat zien dat een complete kuur antenatale corticosteroiden een significant positief effect heeft op mortaliteit bij de zwangerschapsduren 23 tot 27 weken. Bij 22 en 28 weken is de richting van het effect ook positief, maar bereikt geen statistische significantie. Mogelijk heeft dit te maken met het kleinere aantal patiënten in deze subgroepen. Bij een partiële kuur wordt eveneens een positief effect gezien, maar minder groot en niet bij alle AD significant. Conform de CR wordt er geen significant effect op het voorkomen van BPD gevonden. De gecombineerde uitkomstmaat overlijden of BPD is niet significant verschillend tussen kinderen die niet, partieel of volledig werden voorbereid met corticosteroiden.

Herhaalde kuren (minimaal zeven dagen na de eerste kuur met dreigende premature partus)

Er werd geen significant effect aangetoond op het risico op BPD en mortaliteit van herhaalde kuren in vergelijking met een eenmalige kuur antenatale corticosteroiden. Ook op de gecombineerde uitkomstmaat dood of BPD werd geen significant effect aangetoond.

Tweede kuur (eenmalige rescue-herhalingskuur na minstens 14 dagen)

Er werd geen significant effect aangetoond van een eenmalige rescue-herhalingskuur op de cruciale uitkomstmaten BPD, mortaliteit) of de gecombineerde uitkomstmaat dood of BPD. Er is wel een significant gunstig effect op het voorkomen van RDS gevonden (RR 0,82; 95% BI 0,71 tot 0,95).

Ongewenste effecten (bijwerkingen/complicaties)

Eenmalige kuur versus placebo

In de meta-analyse werd geen toename van complicaties gezien na het geven van een eenmalige kuur antenatale corticosteroiden. Met name het infectierisico lijkt niet verhoogd. Er werd eveneens geen verschil gezien in geboortegewicht tussen de interventie- en placebogroep.

Herhaalde kuren (minimaal zeven dagen na de eerste kuur met dreigende premature partus)

Gezien het ontbreken van positieve effecten op de cruciale uitkomstmaten werd niet gekeken naar de ongunstige effecten.

Tweede kuur (eenmalige rescue-herhalingskuur na minstens 14 dagen)

Gezien het ontbreken van positieve effecten op de cruciale uitkomstmaten werd niet gekeken naar de ongunstige effecten.

Conclusie met algehele kwaliteit van het bewijs

Matig	Het routinematig toedienen van een eenmalige kuur antenatale corticosteroiden aan zwangere vrouwen met een dreigende premature partus heeft een significante vermindering van de mortaliteit van de pasgeborenen tot gevolg.
Zeer laag	Het routinematig toedienen van een eenmalige kuur antenatale corticosteroiden aan zwangere vrouwen met een dreigende premature partus heeft geen effect op het risico op BPD bij de pasgeborenen.
Laag	Het routinematig toedienen van een eenmalige kuur antenatale corticosteroiden aan zwangere vrouwen met een dreigende premature partus heeft een significante vermindering van het risico op IVH en NEC bij de pasgeborenen tot gevolg.
Laag	Het routinematig toedienen van een eenmalige kuur antenatale corticosteroiden aan zwangere vrouwen met een dreigende premature partus geeft geen toename van ongewenste effecten bij de pasgeborenen.
Matig	Het routinematig toedienen van herhaalde, wekelijkse, kuren antenatale corticosteroiden aan zwangere vrouwen met een dreigende premature partus heeft geen effect op het risico op BPD en mortaliteit.
Hoog	Het routinematig toedienen van herhaalde, wekelijkse, kuren antenatale corticosteroiden aan zwangere vrouwen met een dreigende premature partus heeft geen effect op het risico op de gecombineerde uitkomstmaat dood of BPD.

Matig	Het routinematig toedienen van een eenmalige rescue-herhalingskuur antenatale corticosteroiden, minstens 14 dagen na de eerste kuur, aan zwangere vrouwen met een dreigende premature partus, heeft geen effect op het risico op BPD, mortaliteit en de gecombineerde uitkomstmaat dood of BPD.
--------------	---

Algehele kwaliteit van bewijs* = zeer laag

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

Van bewijs naar aanbeveling

Er is een duidelijk effect van een eenmalige kuur antenatale corticosteroiden op de kans op overleving aangetoond. Voor BPD is dit effect veel minder duidelijk. Het is mogelijk dat het significante gunstige effect op mortaliteit een gunstig effect van antenatale corticosteroiden op BPD maskeert. Pasgeborenen die dankzij de antenatale corticosteroiden overleven, zorgen ervoor dat de groep kinderen die BPD kan ontwikkelen groter wordt. Als deze kinderen, die extra overleven, wel BPD ontwikkelen, kan hierdoor een aanwezig gunstig effect op het risico op BPD weer te niet worden gedaan. Van routinematig herhaalde kuren of een eenmalige rescue herhalingskuur is het effect op mortaliteit en BPD niet aangetoond. Wel is er een effect op pulmonale morbiditeit op de korte termijn.

In de richtlijn ‘Dreigende vroeggeboorte’ uit 2012 van de NVOG wordt geadviseerd de eerste kuur corticosteroiden zorgvuldig te plannen, om zo het dilemma van herhaalde kuren te voorkomen. Er wordt gesteld dat een eenmalige rescue-herhalingskuur overwogen kan worden als er zich voor de 33e zwangerschapsweek een tweede periode van dreigende vroeggeboorte voordoet, mits de eerste kuur gegeven werd voor de 30e zwangerschapsweek en het tijdsinterval tussen de twee kuren minimaal 14 dagen is. Behandeling met routinematig herhaalde kuren antenatale corticosteroiden wordt afgeraden (Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, 2013b). Redenen hiervoor zijn zorgen over het potentieel nadelige effect van herhaalde kuren corticosteroiden op de foetale groei en de lange termijn neurologische ontwikkeling. Pasgeborenen blootgesteld aan herhaalde kuren corticosteroiden hadden een lager gemiddeld geboortegewicht (MD -76 gram; BI -118 tot -34), lengte (MD -0,56 cm; 95% BI -0,89 tot -0,23) en schedelomtrek (MD - 0,32 cm; 95% BI -0,49 tot -0,15) dan pasgeborenen blootgesteld aan een eenmalige kuur corticosteroiden. Het risico om small-for-gestational-age te zijn was niet significant verhoogd (RR 1,18; 95% BI 0,97 tot 1,43). De groeiachterstand is verdwenen op het moment van ontslag en ook op kinderleeftijd niet meer terug te vinden. Het is onduidelijk of dit effect op foetale groei klinisch relevant is. Er zijn geen significante effecten gevonden van herhaalde kuren corticosteroiden op andere complicaties, zoals infectie (Crowther, 2011).

In de studie van Wapner (2007) werden lange termijneffecten van herhaalde kuren antenatale steroiden onderzocht. In deze studie werden in de groep ‘kinderen blootgesteld aan herhaalde kuren antenatale corticosteroiden’ meer gevallen van CP gezien dan in de controlegroep. Dit verschil was statistisch niet significant, maar voor de makers van de NVOG-richtlijn toch reden om terughoudend te zijn met herhaalde kuren antenatale corticosteroiden.

In de NVOG-richtlijn ‘Perinataal beleid bij extreme vroeggeboorte’ uit 2010 is gekozen voor toedienen van corticosteroiden aan patiënten met een dreigende extreem premature partus. Omdat een actief beleid geadviseerd wordt vanaf 24 0/7 weken, adviseert de werkgroep van de richtlijn ‘Perinataal beleid bij extreme vroeggeboorte’ corticosteroiden behandeling te starten vanaf een zwangerschapsduur van 23 5/7 weken, op strikte indicatie (Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, 2013a). Ook al is er geen bewezen effect van antenatale corticosteroiden wat betreft reductie van BPD, gezien bovenstaande overweging ten aanzien van effect van reductie van mortaliteit op het voorkomen van BPD en de aanbevelingen in de NVOG-richtlijnen, is de werkgroep van mening dat bij een dreigende vroeggeboorte een kuur antenatale corticosteroiden moet worden aanbevolen.

Deze kuur kan eenmalig als rescue-kuur herhaald worden. Ook deze tweede aanbeveling is niet gebaseerd op bewijs over het effect van de eenmalige rescue-kuur op BPD en mortaliteit, maar is door de werkgroep geformuleerd vanwege uniformiteit met de genoemde andere richtlijnen en vanwege reductie van korte termijn morbiditeit. Routinematig herhaalde kuren worden afgeraden.

Bij de inschatting van de ernst van de dreigende vroeggeboorte en de afweging omtrent de timing van het starten van antenatale corticosteroiden varen kinderartsen op de expertise van gynaecologen.

Aanbeveling

Sterk	De werkgroep beveelt aan om bij een dreigende vroeggeboorte >23 5/7 en <34 weken, de zwangere vrouw met een kuur antenatale corticosteroiden te behandelen ter voorkoming van perinatale complicaties, waaronder mortaliteit, korte termijn pulmonale complicaties en IVH en NEC.
Zwak	<p>De werkgroep beveelt niet aan een eenmalige herhalingskuur corticosteroiden te geven vanuit het oogpunt van preventie van BPD, gezien er geen effect op BPD en/of mortaliteit is aangetoond, maar alleen effect op korte termijn morbiditeit.</p> <p>In het kader van uniformiteit met de NVOG-richtlijn Dreigende vroeggeboorte, heeft de werkgroep de volgende aanbeveling overgenomen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Een kuur antenatale corticosteroiden kan eenmalig herhaald worden als er zich voor de 33e zwangerschapsweek een tweede periode van dreigende vroeggeboorte voordoet, mits de eerste kuur gegeven werd voor de 30e zwangerschapsweek en het tijdsinterval tussen de twee kuren in ieder geval 14 dagen is.
Sterk	De werkgroep raadt af te behandelen met routinematig herhaalde kuren antenatale corticosteroiden, ter bevordering van de foetale longrijping.

Module 3 Profylactisch antibiotica bij gebroken vliezen

Uitgangsvraag Reduceert behandeling met profylactisch antibiotica bij vrouwen met PPROM het risico op BPD?

Achtergrond

Oorspronkelijk werd het ontstaan van BPD toegeschreven aan schade van immatuur longweefsel door barotrauma en zuurstoftoxiciteit. Dit verklaart echter niet het ontstaan van BPD bij prematuren waarbij na de geboorte sprake is van geen of mild RDS. Infectie wordt gezien als mogelijke etiologische factor van BPD.

Er zijn meerdere studies verricht naar het effect van antibiotische profylaxe bij dreigende vroeggeboorte, met en zonder prematuur gebroken vliezen, op uitstel van de vroeggeboorte en mortaliteit, en morbiditeit bij de pasgeborene. De vraag is of perinatale behandeling met antibiotica BPD en/of mortaliteit kan voorkomen, enerzijds door verlenging van de zwangerschapsduur, anderzijds door afname van infectie.

Methode

De volgende PICO werd opgesteld voor deze uitgangsvraag:

- P Zwangeren met PROM bij een AD <32 weken.
- I Standaard profylactisch antibiotica.
- C Geen standaard antibiotica.
- O Incidentie BPD bij prematuur, mortaliteit, invasieve beademing, beademingsduur, nadelige effecten: infecties (bacterieel, gist), lange termijn neurologische uitkomst.

Er werd een systematische literatuursearch gedaan van 1995 tot mei 2012. Voor de update werd de literatuursearch in 2019 herhaald.

Resultaten

Beschrijving literatuurselectie

Met de oorspronkelijke search werden 305 potentieel relevante titels gevonden. Van deze titels werd het abstract gelezen waarna 251 studies werden verwijderd, aangezien deze niet de zoekvraag beantwoordden. Na het lezen van 54 volledige manuscripten werden 47 artikelen geëxcludeerd, omdat deze artikelen vanwege studiepopulatie, type van interventie en/of uitkomstmaat BPD bij 36 weken PML, ofwel de studieopzet (geen RCT, review of cohortstudie), niet aan de PICO of de vooraf opgestelde eisen voldeden. Uiteindelijk bleven zeven publicaties over waarvan twee RCT's (Mercer, 1997; Kenyon, 2001), een dubbelpublicatie (Kenyon, 2002) en vier reviews (Ehrenberg, 2001; Hutzal, 2008; Kenyon, 2010; Maymon, 1998) waaronder één CR (Kenyon, 2010). In alle reviews zijn dezelfde RCT's opgenomen. Gekozen is voor de meest recente review waarin specifiek naar BPD vastgesteld bij 36 weken PML is gezocht en gekeken. De RCT's zijn geïnccludeerd in deze CR, zodat deze review het hoofddocument is waarop de resultaten en conclusies zijn gebaseerd.

Bij de search voor de update van de richtlijn werd de update van de al eerder geïnccludeerde CR gevonden (Kenyon, 2013). Deze includeerde geen nieuwe RCT's. Ook in de search voor de update van de richtlijn werden geen nieuwe RCT's geïdentificeerd.

Beschrijving studies

De primaire uitkomstmaten in de CR waren maternale sterfte, ernstige maternale morbiditeit, perinatale sterfte of sterfte voor ontslag uit het ziekenhuis, en perinatale morbiditeit (neonatale infectie, inclusief: pneumonie, NEC, BPD gedefinieerd als zuurstofbehandeling bij >36 weken PML en ernstige neurologische afwijkingen vastgesteld met hersenechografie).

In de review zijn 22 trials geïnccludeerd betreffende >6.800 vrouwen en hun kinderen. Twee studies met grote cohorten werden geïnccludeerd: de studie van Kenyon (2001) met 4.826 vrouwen en Mercer (1997) met 614 vrouwen. De studie van Mercer betreft vrouwen, geïnccludeerd tussen 1992 en 1995, met prematuur gebroken vliezen <32 weken AD en geeft zuurstofbehoefte >28 dagen als uitkomstmaat (in het cohort GBS negatieve vrouwen). Alleen de studie van Kenyon heeft BPD gedefinieerd als zuurstofbehoefte bij 36 weken als uitkomstmaat beschreven, hetgeen een beperking van de conclusies geeft. Het cohort van deze studie bestaat uit vrouwen met prematuur gebroken vliezen voor een AD van 37 weken waarbij er op voorhand geen reden was om antibiotische profylaxe te geven. De exclusiecriteria waren:

- al behandeld met antibiotica;
- aanwijzing infectie waarvoor behandeling noodzakelijk werd geacht;
- korte duur tot geboorte verwacht;
- foetus niet prematuur genoeg om problemen te verwachten;
- contra-indicatie antibioticum.

Vrouwen werden gerandomiseerd voor: augmentin, erytromycine, erytromycine plus augmentin of placebo. In totaal werden 1.190 (610 <32 weken) vrouwen behandeld met erytromycine, 1.205 (617 <32 weken) met augmentin, 1.189 (591 <32 weken) met erytromycine plus augmentin en 1.225 (633 <32 weken) met placebo.

Kwaliteit van het bewijs

De kwaliteit van het bewijs voor de uitkomst perinatale en postnatale sterfte was hoog. De kwaliteit van het bewijs voor de uitkomst BPD bij 36 weken PML was laag, omdat in de enige studie die BPD bij 36 weken PML rapporteerde veel vrouwen met een zwangerschapsduur >32 weken waren geïnccludeerd met drie keer zoveel vrouwen in de antibioticumgroep ten opzichte van de placebogroep en vanwege imprecisie bij een wijd betrouwbaarheidsinterval.

Gewenste effecten

De meta-analyse van de studie(s) die het effect van antibioticatoediening versus placebo bij PROM onderzochten, lieten geen significante verbetering zien op de uitkomstmaten BPD en/of mortaliteit.

Ongewenste effecten (bijwerkingen/complicaties)

Vanwege ontbreken van gunstig effect op de uitkomstmaten BPD en mortaliteit werden deze niet verder beschreven.

Conclusie met algehele kwaliteit van het bewijs

Laag	Op basis van bovenstaande literatuur wordt geconcludeerd dat het routinematig toedienen van antibioticumprofylaxe bij zwangere vrouwen met prematuur gebroken vliezen bij een AD <37 weken zonder tekenen van infectie of GBS-dragerschap, geen significante afname van het risico op BPD bij 36 weken PML geeft.
-------------	---

Hoog	Op basis van bovenstaande literatuur wordt geconcludeerd dat het routinematig toedienen van antibioticumprofylaxe bij zwangere vrouwen met prematuur gebroken vliezen bij een AD <37 weken zonder tekenen van infectie of GBS-dragerschap, geen significante afname van het risico op perinatale mortaliteit geeft.
-------------	---

Algehele kwaliteit van bewijs* = laag

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

Van bewijs naar aanbeveling

Voor zowel de uitkomstmaat BPD als mortaliteit laat het beschikbare bewijs geen effect zien van profylactisch antibioticagebruik bij zwangere vrouwen met prematuur gebroken vliezen. De kwaliteit van dit bewijs is matig en afkomstig uit slechts één studie. Alhoewel er aanwijzingen zijn dat er een aantal korte termijnuitskomsten (zoals zwangerschapsduur en neonatale infectie) gunstig worden beïnvloed door antibioticaprofylaxe bij prematuur gebroken vliezen, ontbreekt het voorsnog aan voldoende bewijs dat dit een nuttige en veilige interventie is. Desondanks is op basis van de korte termijnresultaten in een aantal landen antibioticaprofylaxe wel als standaardbehandeling ingevoerd bij zwangere vrouwen met prematuur gebroken vliezen. De NVOG-richtlijn Dreigende Vroeggeboorte uit 2012 stelt dat behandeling met antibiotica zowel bij vrouwen met PPROM als vrouwen met dreigende vroeggeboorte met staande vliezen niet is geïndiceerd, tenzij er GBS-dragerschap bekend is of tekenen van infectie aanwezig zijn. Uniformiteit tussen verschillende Nederlandse richtlijnen is van belang. Aangezien er geen effect op BPD is aangetoond heeft de werkgroep geen reden om in deze richtlijn iets anders te adviseren dan de NVOG. Indien de NVOG-richtlijn Dreigende Vroeggeboorte wordt herzien, is het denkbaar dat (op basis van effect op andere uitkomstmaten dan BPD) een andere aanbeveling over het voorschrijven van antibiotica bij zwangere vrouwen met prematuur gebroken vliezen wordt vastgesteld. Dat valt echter buiten het bestek van deze richtlijn en daarvoor verwijzen wij naar de richtlijn van de NVOG.

Bij een aanstaande bevalling en onbekende GBS-status is het conform de richtlijn Preventie en behandeling van early onset neonatale infectie van de NVK en de NVOG wel aangewezen GBS-profylaxe met benzylpenicilline te overwegen.

Aanbeveling

Sterk	De werkgroep beveelt niet aan om in het kader van preventie van BPD routinematig antibioticumprofylaxe voor te schrijven bij zwangere vrouwen met prematuur gebroken vliezen zonder tekenen van infectie of GBS-dragerschap.
--------------	--

Module 4 Verlengde inflatie, NCPAP/PEEP, restrictief O₂

Uitgangsvraag Reduceert het gebruik van een verlengde inflatie en/of NCPAP/PEEP en/of restrictief O₂-gebruik bij de opvang (transitie) van een premature pasgeborene het risico op BPD?

Achtergrond

Voor een adequate gaswisseling bij de geboorte moet het vocht in de longen geklaard worden en moeten de longen luchthoudend worden. Lucht moet achterblijven bij het einde van de uitademing (FRC). Premature pasgeborenen falen vaak in het vormen van FRC en als gevolg heeft 60% respiratoire ondersteuning nodig bij geboorte (The Netherlands Perinatal Registry, 2009). Beademing is dan een van de veel voorkomende interventies bij de geboorte en kan invloed hebben op de ontwikkeling van BPD en mortaliteit (Vanpee, 2007; Te Pas, 2007; Bjorklund, 1997 en 2001; Ingimarsson, 2004; Ikegami, 2000; Jobe, 1998a, 2002 en 2005; Wada, 1997; Aly, 2005). Premature longen zijn bij geboorte zeer vatbaar voor longschade (Jobe, 1998a, Attar, 2002; Clark, 2001; Schmoltzer, 2008). De longen kunnen beschadigd raken door overdistentie (volutrauma) (Bjorklund, 1997; Wada, 1997; Dreyfuss, 1985), gebruik van hoge drukken (barotrauma) (Donn, 2003; Hernandez, 1989; Peevy, 1990; Tremblay, 1998), herhaaldelijk collaberen en re-expansie van alveoli (atelectrauma) (Jobe, 1998a; Clark, 2001; Tremblay, 1998; Muscedere, 1994) en gebruik van teveel zuurstof (Clark, 2001; Davis, 2004; Frank, 1992; Gladstone, 1994; Vento, 2010 en 2011). Experimentele studies laten zien dat het geven van enkele inflaties met grote teugvolumina bij geboorte kan leiden tot significante pathologische veranderingen in de long, inclusief epitheel schade, eiwitlekage in de alveoli en inhibitie van surfactant (Bjorklund, 1997; Ingimarsson, 2003 en 2004).

In de laatste jaren is er een belangrijke stap voorwaarts gezet in de behandeling van premature pasgeborenen bij de geboorte. Er is toenemend bewijs dat intubatie en mechanische beademing bij geboorte de immature long kan beschadigen (Lindner, 1999; Te Pas, 2008). Het toepassen van een adequate non-invasieve benadering zou deze schade mogelijk kunnen voorkomen. Hoewel klinici bekend zijn met deze oorzaken van longschade, zijn pas recent pogingen gedaan om de effectiviteit en veiligheid van respiratoire ondersteuning in de verloskamers te bepalen.

Experimentele studies laten zien dat het gebruik van een initieel verlengde inflatie (verlengde inflatie) leidt tot een meer uniforme longaeratie, een betere opbouw van FRC en bijdraagt aan een betere hemodynamische transitie (Te Pas 2009a en 2009b; Sobotka, 2011). De definitie van verlengde inflatie is niet eenduidig beschreven. In het algemeen kan men stellen dat elke inflatie langer dan één seconde als verlengde inflatie kan worden beschouwd. In de studies die verlengde inflatie onderzochten wordt doorgaans > 10 seconden aangehouden. Hiermee verschilt een verlengde inflatie van de inflatiebeademingen zoals beschreven in de neonatale resuscitatie richtlijnen. Daarbij kan het gebruik van positieve druk aan het einde van de expiratie in de vorm van PEEP of CPAP belangrijk zijn in het ondersteunen van longaeratie, FRC en het voorkomen van luchtwegcollaps (Probyn, 2005; Siew, 2009). Hyperoxie kan leiden tot vrije zuurstofradicaalvorming en orgaanschade (Vento, 2011; Higgins, 2007). Overmatig gebruik van zuurstof zou daarom vermeden moeten worden bij de opvang bij geboorte. Meta-analyses hebben aangetoond dat het gebruik van kamerlucht even effectief is als 100% zuurstof bij reanimatie van a terme pasgeborenen en dat de kans op overlijden wordt verlaagd (Vento, 2011). Nationale en internationale richtlijnen adviseren nu om bij resuscitatie van a terme pasgeborenen met kamerlucht te starten (Van den Dungen, 2010; Kattwinkel, 2010; Escobedo, 2019). Er zijn nog weinig data beschikbaar over het gebruik van zuurstof bij premature pasgeborenen bij de geboorte, maar er zijn aanwijzingen dat hyperoxie bij geboorte het risico verhoogt op BPD, ROP and PVL (Vento, 2011;

Finer, 2010b). Aan de andere kant hebben de meeste premature pasgeborenen juist extra zuurstof nodig om hypoxie te voorkomen (Vento, 2009; Escrig, 2008; Wang, 2008; Rabi, 2011).

Methodie

De volgende PICO werd opgesteld voor deze uitgangsvraag:

- P Prematuren met AD <32 weken.
- I Begeleiden transitie met verlengde inflatie, NCPAP/PEEP, restrictief O₂ gebruik.
- C Begeleiden transitie zonder verlengde inflatie, zonder NCPAP/PEEP, met liberaal O₂ gebruik.
- O Incidentie van BPD, mortaliteit, invasieve beademing, beademingsduur.
Adverse effects: pneumothorax.

Er werd een systematische literatuursearch gedaan van 1995 tot mei 2012. Voor de update werd de literatuursearch in 2019 herhaald.

Resultaten

Beschrijving literatuurselectie

a. *Verlengde inflatie*

In de zoekstrategie van de BPD-richtlijn uit 2013 werd gezocht tot mei 2012 en werden er 43 potentiële titels gevonden. Daarvan werden er 33 geëxcludeerd, aangezien deze titels duidelijk geen relatie hadden met de PICO. Van de overgebleven titels werd het abstract gelezen, waarna zeven studies werden verwijderd om verschillende redenen (zie de bijlagen van deze module in Bijlagen bij de richtlijn BPD). Na het lezen van het volledige manuscript van de overgebleven drie abstracts, werd geen van de studies geëxcludeerd. Aangezien in de studie van Te Pas (2007) twee verschillende resuscitatie benaderingen werden vergeleken en er meerdere verschillen tussen de twee groepen waren, werd besloten deze apart te evalueren (zie de bijlagen van deze module in Bijlagen bij de richtlijn BPD).

In de update, gezocht van mei 2012 tot december 2019, werden 68 titels geïdentificeerd waarvan er 48 geen relatie bleken te hebben met de PICO. Van de overgebleven titels werden 11 abstracts of het volledige manuscript gelezen, maar geëxcludeerd aangezien deze titels niet voldeden aan de inclusiecriteria. Uiteindelijk werden er in de update acht nieuwe RCT's gevonden die verlengde inflatie versus standaard opvang onderzochten bij prematuren. Vijf van deze gerandomiseerde studies werden al samengevat in de bestaande CR (Jiravisitkul, 2017; El-Chimi, 2017; Lista, 2015; Schwabberger, 2015; Ngan, 2017) en deze CR werd aangevuld met data uit drie gerandomiseerde studies die verschenen zijn na het publiceren van deze CR (Kirpalani, 2019; Hunt, 2019; Abd-El Fattah, 2017). Van de in de eerste versie van de richtlijn geïnccludeerde studies werd bij de update besloten die van Harling (O'Donnell, 2004) te excluderen, omdat deze studie alleen korte termijnresultaten beschreef en geen van de voor de richtlijn relevante uitkomstmaten rapporteerde.

b. *CPAP/PEEP*

In de 2013 versie van de BPD-richtlijn werden van de 245 potentiële titels 237 geëxcludeerd, aangezien deze titels duidelijk geen relatie hadden met de PICO. Van de overgebleven titels werd het abstract gelezen, waarna vier studies werden verwijderd, omdat dit studies waren waarbij vergeleken werd met intubatie en het geven van surfactant. Deze studies worden meegenomen in een gedeelte van de richtlijn waarbij gekeken wordt of surfactant BPD voorkomt. Een andere studie werd verwijderd, omdat het een gecombineerde aanpak betrof met het gebruik van verlengde inflatie. Deze studie wordt meegenomen in PICO 4a. Na het lezen van het volledige manuscript van de overgebleven drie studies werd één studie geëxcludeerd. Dit betrof een CR uit 2004 waarbij geen studies geïnccludeerd werden (O'Donnell, 2004).

In de zoekstrategie verricht van mei 2012 tot en met december 2019 werden geen nieuwe studies gevonden die de PICO onderzochten.

c. Restrictief zuurstofgebruik

Van de 371 potentiële titels werden 354 geëxcludeerd, aangezien deze titels geen relatie hadden met de PICO en één studie was dubbel geïdentificeerd. Van de overgebleven titels werd het abstract gelezen waarna 11 studies werden verwijderd om verschillende redenen. De voornaamste reden was dat in de studies geen premature pasgeborenen <32 weken waren geïnccludeerd. Na het lezen van het volledige manuscript van de overgebleven vijf abstracts werd geen van de studies geëxcludeerd.

Bij het herhalen van de search in 2019 werden vijf nieuwe publicaties geïdentificeerd, waarvan twee follow-up studies van eerdere gerapporteerde studies. Alle tien studies werden geïdentificeerd, beoordeeld en samengevat in een recent gepubliceerde CR (Lui, 2018).

d. Combinatie van a, b en c

Hiervoor komt slechts de studie van Te Pas (2007) in aanmerking.

Beschrijving studies

a. Verlengde inflatie

In de CR werden negen RCT's geïnccludeerd. In alle RCT's (Lindner, 2005; Jiravitsukul, 2017; El-Chimi, 2017; Lista, 2015; Schwabergger, 2015; Ngan, 2017; Rabi, 2011; Te Pas, 2007; O'Donnell, 2004) werd de verlengde inflatie onderzocht. De data van drie gerandomiseerde studies die verschenen (Kirpalani, 2019; Hunt, 2019; Abd-El Fattah, 2017) zijn na het publiceren van deze CR toegevoegd. Omdat bij de studie van Te Pas (2007) meerdere verschillen tussen de twee interventies zaten (onder andere: wel/geen PEEP/CPAP), werd besloten deze niet te poolen bij de verlengde inflatieanalyse, maar apart bij combinatie van interventies te bespreken (d. Verlengde inflatie gecombineerd met CPAP/PEEP). In totaal werden er 1.269 patiënten geïnccludeerd in deze studies, waarbij het toepassen van een verlengde inflatie vergeleken werd met standaard ventilatie zonder initiële verlengde inflatie. In alle studies, behalve die van Lindner (2005), waren BPD bij 36 weken PML en overlijden meegenomen als secundaire uitkomst.

b. CPAP/PEEP

In twee RCT's (Finer, 2010b; Dawson, 2011), met 104 en 80 patiënten, werd het toepassen van CPAP/PEEP gedurende respiratoire ondersteuning van prematuren tijdens de transitie vergeleken met ondersteuning zonder CPAP/PEEP. Deze studies hadden een verschillende primaire uitkomstmaat. Finer had als primaire uitkomstmaat de uitvoerbaarheid (feasibility) om patiënten te behandelen volgens een bepaald protocol. Dawson had als primaire uitkomstmaat zuurstofsaturatie bij vijf minuten. Beide studies hadden BPD en overlijden als secundaire uitkomst. Dawson vergeleek bij premature pasgeborenen <29 weken AD het gebruik van de neopuff (PEEP/CPAP) met masker en ballon zonder PEEP-klep (geen CPAP/PEEP) voor het leveren van respiratoire ondersteuning bij geboorte. Finer (2004) gebruikte voor beide groepen een neopuff voor de opvang van de premature pasgeborenen <28 weken AD en CPAP/PEEP werd wel of niet gegeven.

c. Restrictief zuurstofgebruik

In totaal werden tien RCT's geïdentificeerd waarin het geven van restrictief (kamerlucht tot matig) extra zuurstof vergeleken werd met liberaal (90 tot 100%) extra zuurstof. In deze RCT's participeerden 914 kinderen en de uitkomsten van deze studies werden samengevat in de recent gepubliceerde CR (Lui, 2018). Bij alle studies werden overlijden bij ontslag en BPD bij 36 weken PML vermeld als secundaire uitkomsten (Lui, 2018). Er waren verschillen in de interventie in de studies: de mate van restrictief extra zuurstof varieerde van kamerlucht tot 50% zuurstof en de mate van liberaal extra zuurstof varieerde van 90 tot 100%. In alle studies, behalve in Harling (2005), werd in beide groepen

de mate van extra zuurstof getitreerd op geleide van saturatie. Rabi had nog een extra groep waarbij 100% zuurstof werd gegeven zonder titratie (Rabi, 2011). Premature pasgeborenen met AD ≤ 28 weken werden geïnccludeerd in twee studies (Vento, 2009; Escrig, 2008). Bij de drie andere studies (Wang, 2008; Harling, 2005; Rabi, 2011) werd een grens van ≤ 32 weken gehanteerd.

d. Verlengde inflatie gecombineerd met CPAP/PEEP

Te Pas (2007), met 207 patiënten, vergeleek twee verschillende benaderingen bij de opvang van premature pasgeborenen < 33 weken AD. Een initieel verlengde inflatie van tien seconden gevolgd door ventilatie met CPAP/PEEP werd vergeleken met geen initieel verlengde inflatie gevolgd door ventilatie zonder CPAP/PEEP. Het apparaat en de interface verschilden echter ook tussen de twee groepen.

Kwaliteit van bewijs

a. Verlengde inflatie

De kwaliteit van het bewijs voor de uitkomstmaten mortaliteit en BPD was laag. Zes studies waren niet geblindeerd voor interventie en uitkomsten. Bij Lindner (2005) was er tevens sprake van een groot risico op bias, aangezien de studie was gestopt nog voordat de geplande steekproefgrootte was gehaald. De studie van Kirpalani (2019) werd ook vroegtijdig gestopt na een interim-analyse, aangezien er geen verschil werd gevonden in de primaire uitkomstmaat dood of BPD (futiliteit) en een verhoogd risico op vroeg overlijden (< 48 uur na geboorte).

b. CPAP/PEEP

De kwaliteit van het bewijs voor de uitkomstmaat mortaliteit was zeer laag. Voor de uitkomstmaat BPD was de kwaliteit van het bewijs laag. Bij beide studies was er een matig risico op bias doordat de studies niet geblindeerd waren voor interventie en uitkomst, en bij Dawson (2011) werden de inflaties geleverd door verschillende apparaten. Tevens was er sprake van inconsistentie bij de uitkomst mortaliteit. Door het zeer lage aantal gebeurtenissen en een betrouwbaarheidsinterval dat zowel in het gebied van klinische relevantie als in het gebied van een verwaarloosbaar effect lag, was er sprake van imprecisie voor beide uitkomstmaten.

c. Restrictief zuurstofgebruik

De kwaliteit van het bewijs voor de uitkomstmaat mortaliteit en BPD was zeer laag. Bij alle studies was er een matig risico op bias doordat de studies niet geblindeerd waren voor interventie en uitkomst. Tevens was er sprake van inconsistentie bij de uitkomst mortaliteit bij 18 maanden. Door het zeer lage aantal gebeurtenissen en een betrouwbaarheidsinterval dat zowel in het gebied van klinische relevantie als in het gebied van een verwaarloosbaar effect lag, was er sprake van imprecisie voor beide uitkomstmaten.

d. Verlengde inflatie gecombineerd met CPAP/PEEP

De kwaliteit van het bewijs voor de cruciale uitkomstmaten mortaliteit en BPD was laag. Voor de belangrijke uitkomstmaten IVH, PVL, ROP en pneumothorax was de kwaliteit eveneens laag. Dit kwam door afwaarderen vanwege bias door ontbreken van blindering en meerdere verschillen in interventie tussen de beide groepen, en vanwege imprecisie door laag aantal events en een betrouwbaarheidsinterval dat zowel in het gebied van klinische relevantie als in het gebied van een verwaarloosbaar effect lag.

Gewenste effecten

a. Verlengde inflatie

Ten behoeve van de richtlijn werd de CR (Bruschettini, 2017) aangevuld met gegevens van de daarna verschenen studies (Kirpalani, 2019; Hunt, 2019; Abd-El Fattah, 2017). De meta-analyse liet geen significante afname van BPD bij 36 weken zien wanneer er een verlengde inflatie werd gegeven (RR 0,93; 95% BI 0,80 tot 1,09). De meta-analyse liet eveneens geen verlaging zien van de kans op

overlijden gedurende opname (RR 1,20; 95% BI 0,92 tot 1,57). De uitkomstmaat BPD of dood bij 36 weken was niet significant verschillend tussen beide groepen (RR 1,09; 95% BI 0,84 tot 1,42).

b. CPAP/PEEP

Ook voor deze interventie werd een meta-analyse uitgevoerd van de beschikbare studies. De meta-analyse liet geen verlaging zien van de kans op overlijden gedurende opname (RR 1,29; 95% BI 0,65 tot 2,56) en BPD bij 36 weken (RR 1,14; 95% BI 0,73 tot 1,77). De uitkomstmaten BPD of dood bij 36 weken en mortaliteit bij 36 weken, werden in de studies niet vermeld.

c. Restrictief zuurstofgebruik

De CR laat de meta-analyse zien van de tien beschikbare studies over zuurstofgebruik bij transitie. De meta-analyse liet geen verschil zien wat betreft overlijden gedurende opname (RR 1,05; 95% BI 0,68 tot 1,63) en BPD bij 36 weken (RR 0,91; 95% BI 0,72 tot 1,14) De uitkomstmaten BPD of dood bij 36 weken en mortaliteit bij 36 weken, werden in de studies niet vermeld. De drie beschikbare lange termijn follow-up-studies lieten in de meta-analyses ook geen verschil zien in restrictief zuurstof gebruik versus liberaal, wat betreft de uitkomstmaten overlijden bij 18 maanden (RR 1,00; 95% BI 0,59 tot 1,70), neurologische handicap (RR 1,01; 95% BI 0,73 tot 1,39) of de combinatie uitkomst dood of neurologische handicap (RR 1,10; 95% BI 0,82 tot 1,46).

d. Verlengde inflatie gecombineerd met CPAP/PEEP

In de studie van Te Pas (2007) was er een significante afname in BPD bij 36 weken vastgesteld wanneer er een verlengde inflatie gecombineerd met CPAP/PEEP werd gegeven (RR 0,47; 95% BI 0,22 tot 0,99; NNT 10; 95% BI 5 tot 259), maar geen verschil in mortaliteit (RR 0,5; 95% BI 0,09 tot 2,64).

Ongewenste effecten

Deze worden alleen beschreven voor de gecombineerde interventie, omdat voor de individuele interventies geen positief effect kon worden aangetoond. In de studie van Te Pas (2007) werden geen verschillen gevonden in ongewenste uitkomsten: IVH (RR 2,31; 95% BI 0,61 tot 8,69), cysteuze PVL (RR 0,4; 95% BI 0,08 tot 2), ROP (RR 0,33; 95% BI 0,01 tot 8,01) en pneumothorax (RR 0,14; 95% BI 0,02 tot 1,13).

Conclusie met algehele kwaliteit van het bewijs

Kwaliteit van bewijs

a. Verlengde inflatie

Laag	Er is geen effect aangetoond van een verlengde inflatie bij de opvang van premature pasgeborenen bij de geboorte, op het risico op overlijden, BPD of de combinatie-uitkomst dood of BPD.
-------------	---

Algehele kwaliteit van bewijs* = laag

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

b. CPAP/PEEP

Zeer laag	Er is geen effect aangetoond van het toedienen van CPAP/PEEP bij de opvang van premature pasgeborenen bij de geboorte, op het risico op BPD of overlijden.
------------------	--

Algehele kwaliteit van bewijs* = zeer laag

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

c. *Restrictief zuurstofgebruik*

Zeer laag	Er is geen effect aangetoond van het gebruik van restrictief zuurstof bij de opvang van premature pasgeborenen bij de geboorte, op het risico op BPD.
------------------	---

Zeer laag	Er is geen effect aangetoond van het gebruik van restrictief zuurstof bij de opvang van premature pasgeborenen bij de geboorte, op het risico op overlijden.
------------------	--

Algehele kwaliteit van bewijs* = zeer laag

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

d. *Verlengde inflatie gecombineerd met CPAP/PEEP*

Laag	Het toedienen van een combinatie van een initieel verlengde inflatie met CPAP/PEEP bij de opvang van pasgeborenen bij de geboorte, vermindert het risico op BPD, maar had geen effect op overlijden.
-------------	--

Laag	Het toedienen van een combinatie van een initieel verlengde inflatie met CPAP/PEEP bij de opvang van pasgeborenen bij de geboorte, geeft geen toename van co-morbiditeit, zoals IVH, PVL, ROP en pneumothorax.
-------------	--

Algehele kwaliteit van bewijs* = laag

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

Van bewijs naar aanbeveling

Het genoemde bewijs ondersteunt het toedienen van een initieel verlengde inflatie aan premature pasgeborenen om de uitkomst op BPD of overlijden te verbeteren niet. De kwaliteit van het bewijs is echter laag, ondanks een aantal recent verschenen grote multicentertrials. Deze trials laten ondanks redelijke aantallen participanten (voor neonatologie) geen effect zien op het voorkomen van BPD. In een grote studie werd bij extreme prematuren een nadelig effect van een verlengde inflatie van 15 seconden gezien op mortaliteit in de eerste 48 uur. Dit verschil in mortaliteit kon niet verklaard worden door meer pneumothorax of IVH. Bij een PML van 36 weken was er geen verschil meer in mortaliteit tussen de groep met verlengde inflatie en de controlegroep (Kirpalani, 2019). In de nationale reanimatierichtlijn voor pasgeborenen wordt geformuleerd dat het gebruik van verlengde inflatie nodig kan zijn bij persisterende bradycardie en/of uitblijven van spontane ademhaling. De doelgroep van de reanimatierichtlijn is echter een andere dan de doelgroep van deze richtlijn. De meeste prematuren met een AD <32 weken zullen weliswaar meer hulp bij de transitie nodig hebben dan a term geborenen, maar zullen vaak wel enige mate van spontane ademhaling hebben. De werkgroep is dan ook van mening dat vanwege onvoldoende bewijs van positieve effecten, potentiële negatieve effecten en onvoldoende kennis over de uitvoering van de verlengde inflatie (welke druk en welke duur), het standaard geven van verlengde inflatie aan prematuren bij de eerste opvang na de geboorte moet worden afgeraden.

Ook het toepassen van CPAP of PEEP gedurende de transitie voor respiratoire ondersteuning van premature pasgeborenen om de uitkomst op BPD of overlijden te verbeteren, wordt niet ondersteund door het genoemde bewijs. Ook hier is sprake van lage tot zeer lage kwaliteit van het bewijs. CPAP/PEEP wordt al aanbevolen in nationale en internationale reanimatierichtlijnen en wordt (bijna) overal in Nederland toegepast bij de opvang van premature pasgeborenen. Ook op fysiologische basis is het gebruik van PEEP aan te bevelen. Ondanks het ontbreken van een bewezen effect is de werkgroep van mening dat CPAP/PEEP gebruikt moet worden bij de opvang van premature pasgeborenen.

Het genoemde bewijs ondersteunt het toepassen van restrictief zuurstof gedurende de respiratoire ondersteuning van premature pasgeborenen om de uitkomst BPD of overlijden te verbeteren niet. Er is echter ook geen bewijs dat het geven van meer zuurstof beter is. Omdat zuurstof meer en meer wordt gezien als een medicament, is het logisch er niet meer van te gebruiken dan nodig is. Gezien de lage tot zeer lage kwaliteit van het bewijs, het feit dat restrictief zuurstofgebruik al wordt aanbevolen in nationale en internationale reanimatierichtlijnen en de aangetoonde toxische effecten van zuurstof, is de werkgroep van mening dat restrictief zuurstofgebruik toch aanbevolen dient te worden.

Genoemd bewijs ondersteunt het toepassen van een verlengde inflatie gecombineerd met CPAP/PEEP gedurende de respiratoire ondersteuning van premature pasgeborenen om de uitkomst op BPD te verbeteren. Dit betrof echter één studie met een lage kwaliteit van bewijs, waarbij de controlegroep geen verlengde inflatie en geen CPAP/PEEP kreeg toegediend. Het is onduidelijk of het effect op BPD verklaard wordt door de verlengde inflatie, CPAP/PEEP of een combinatie van deze twee interventies.

Aanbeveling

Zwak	De werkgroep raadt het standaard gebruik van een verlengde inflatie > 5 seconden bij de opvang van premature pasgeborenen in het kader van preventie van BPD af.
Zwak	De werkgroep beveelt aan op fysiologische basis en conform de richtlijn neonatale reanimatie PEEP/CPAP te gebruiken bij de opvang van premature pasgeborenen.
Zwak	De werkgroep beveelt aan op fysiologische basis en conform de richtlijn neonatale reanimatie restrictief zuurstof te gebruiken bij de opvang van premature pasgeborenen.

Module 5 ENCPAP versus primair intuberen

Uitgangsvraag Reduceert ENCPAP, met zo nodig op indicatie (rescue-)surfactant in vergelijking met primair intuberen, al dan niet met profylactisch surfactant, het risico op BPD?

Achtergrond

De toepassing van CPAP was de eerste respiratoire behandeling (eind jaren 1960) die resulteerde in een significante daling van de mortaliteit bij prematuren met RDS (Gregory, 1971). Met de opkomst van endotracheale beademing raakte de toepassing van NCPAP grotendeels op de achtergrond. De relatie tussen beademingsgeïnduceerde schade, pulmonale morbiditeit en mortaliteit zorgde voor een herintroductie van nasaal toegepaste CPAP (Avery, 1987). Observatieel cohortonderzoek en gerandomiseerde korte termijnstudies hebben aangetoond dat (zeer) vroege toepassing van CPAP mogelijk was én tevens de noodzaak tot beademing evenals het exogeen surfactantverbruik significant reduceerde, ook bij de zeer jonge prematuur (<30 weken AD) (Hutzal, 2008; Dunn, 2011; Finer, 2010a; Morley, 2008; Robertson, 1993; Sandri, 2010; Verder, 1999 en 2007). Inmiddels is de directe postnatale toepassing van ENCPAP voor de behandeling van RDS wijd verspreid. In de periode ± 1990 tot 1995 van de 'herintroductie' van NCPAP werd wetenschappelijk aangetoond dat endotracheaal toegediend exogeen surfactant de neonatale mortaliteit significant verlaagt, echter met een beperkt effect op de incidentie van BPD (Seger, 2009; Soll, 2001). Daarenboven zal surfactant meestal pas gegeven worden na intubatie en beademing, een interventie die geassocieerd is met het ontstaan van BPD.

In de tweede helft van het laatste decennium is een aantal gerandomiseerde studies verricht waarbij is onderzocht of de toepassing van ENCPAP effectief is in de reductie van BPD en/of mortaliteit, in vergelijking met endotracheale beademing, al dan niet met het gebruik van surfactant. En, als er een gunstig effect gevonden is, of er geen schadelijke bijwerkingen zijn op andere belangrijke neonatale uitkomsten. De resultaten van dit onderzoek en de daaruit voortvloeiende aanbevelingen worden samengevat bij deze uitgangsvraag. Daarbij ligt de focus op de uitkomsten dood, BPD of een combinatie van deze twee uitkomstvariabelen.

Methode

De volgende PICO werd opgesteld voor deze uitgangsvraag:

- P Prematuren met AD <32 weken.
 - I ENCPAP.
 - C Primair intuberen met gebruik van profylactisch surfactant of surfactant op indicatie.
 - O BPD, dood, dood of BPD, co-morbiditeit*.
- * IVH, PVL, ernstige ROP, NEC > graad 2, pneumothorax.

Er werd een systematische literatuursearch gedaan in Medline van januari 1995 tot augustus 2012. Omdat beademing geassocieerd is met rechtstreekse longschade, welke acuut en ernstig is, is bij deze vraag specifiek gekeken naar de uitkomst air-leak en/of pneumothorax. Voor de update van de richtlijn werd de search herhaald in 2020.

Resultaten

Beschrijving literatuurselectie

Van de 430 potentiële titels werden er 405 geëxcludeerd, omdat deze titels niet relevant waren. Van 25 titels werd het abstract gelezen, waarna er nog 16 afvielen. Na het lezen van de volledige tekst van de artikelen, bleken drie titels te voldoen aan de PICO (Dunn, 2011; Finer, 2010a; Morley, 2008).

Er werden met de search twee potentieel interessante CR's gevonden (Ho, 2002; Rojas-Reyes, 2012), maar beide werden uitgesloten, omdat er een afwijkende controlegroep en/of interventiegroep was. In de CR van Ho (2002), waarvan het merendeel van de studies dateren van voor 1995, werden alle vormen van CPAP (ook later gestart) vergeleken met de zogenaamde standaardbehandeling voor RDS. Naast beademing werd ook omgevingszuurstof via een headbox als controlebehandeling meegenomen. De CR van Rojas-Xeres (2012) vergelijkt de toepassing van surfactant profylaxe zonder en met toepassing van ENCPAP versus (kortdurende) intubatie/beademing. Primaire ENCPAP zonder surfactantgebruik wordt niet geïnccludeerd.

Drie RCT's kwamen overeen met de opgestelde PICO, namelijk de RCT's van Dunn (2011), Morley (2008) en Finer (2010a). Exclusie van de overige studies berustte op handelingen in de interventie of controlegroep, welke niet overeenkomen met de PICO:

- a. In drie studies (Sandri, 2010; Rojas, 2009; Tooley, 2003) werd de CPAP-interventiegroep behandeld met endotracheaal surfactant profylaxe net na de geboorte en voor het starten van NCPAP.
- b. In twee studies (Verder, 1999; Tapia, 2012) werd de controlegroep afwijkend behandeld. De studie van Verder vergeleek vroege (<2 uur) versus late (>2 uur na geboorte) INSURE, gevolgd door CPAP. Er was dus geen controlegroep behandeld met beademing. In de studie van Tapia (2012) werd eerst zuurstoftherapie met een headbox gegeven en op indicatie beademing.

Bij het herhalen van de search in 2020 werden 363 potentieel relevante studies gevonden. Hiervan werden er zeven geselecteerd voor full-tekst evaluatie, één CR (update van de in de vorige versie geëxcludeerde CR van Ho, 2002), vier SR's (Iyer, 2014; Fischer, 2018; Isayama, 2015; Schmolzer, 2014), één netwerk meta-analyse (Isayama, 2016) en één follow-upreport van de eerder geïnccludeerde SUPPORT-studie (Vaucher, 2012). De geüpdatete CR maakte nu onderscheid tussen de controlegroep met invasieve beademing versus die met zogenaamde ondersteunende behandeling, zoals omgevingszuurstof via een headbox. Om deze reden werd de CR gebruikt voor het beantwoorden van deze uitgangsvraag. De drie relevante RCT's waren hier alle in opgenomen.

De overige SR's werden geëxcludeerd vanwege beschrijvend karakter (Iyer, 2014), inclusie van studies die in beide onderzoeksgroepen CPAP gaven en LISA/MIST vergeleken met INSURE (Fisher, 2018), vergelijking vroege INSURE met CPAP (Isayama, 2016) en overlap met de CR (Schmolzer, 2014). De netwerk meta-analyse van Isayama (2016) onderzocht van meerdere non-invasieve strategieën de associatie met BPD en mortaliteit, waaronder onder andere CPAP en direct intuberen voor INSURE. Deze studie wordt apart besproken in de paragraaf Van bewijs naar aanbeveling. De vervolgpublishatie van de SUPPORT-trial (Vaucher, 2012) werd geïnccludeerd voor het toevoegen van de lange termijnuitkomsten.

Beschrijving studies

De CR onderzocht twee vergelijkingen:

1. profylactisch CPAP versus ondersteunende behandeling.
2. profylactisch CPAP versus invasieve beademing.

De tweede vergelijking werd gebruikt voor het beantwoorden van deze uitgangsvraag. In de drie studies die in de CR werden geïnccludeerd, werden in totaal 2.358 patiënten geïnccludeerd en gerandomiseerd.

De kernvraag van al deze studies is: Is ENCPAP, toegepast vanaf de eerste opvang bij geboorte, superieur aan primaire intubatie ter voorkoming van mortaliteit en/of BPD bij 36 weken PML bij jonge prematuren (<30 weken), waarvan onmiddellijk na de geboorte nog niet duidelijk is of zij RDS hebben of niet?

De opzet van de studies was verschillend in de volgende opzichten:

- a. De inclusie van de patiënten, indien de spontane ademhaling suffiënt (Morley, 2008) was, versus inclusie zodra enige respiratoire ondersteuning noodzakelijk is (Dunn, 2011; Finer, 2010a).
- b. De behandeling van de controlegroep met profylactisch (Dunn, 2011; Finer, 2010a) of therapeutisch (volgens het afdelingsprotocol) surfactant (Morley, 2008).
- c. De studie van Dunn (2011) had naast de controlegroep van beademing, een derde groep van INSURE-profylaxe, waarbij de patiënten na de gift surfactant geëxtubeerd werden naar NCPAP. Deze subgroep is niet meegenomen in de analyse.

Alle drie de studies hebben naar de uitkomstmaat mortaliteit bij 36 weken PML, BPD bij 36 weken PML en de gecombineerde uitkomstmaat mortaliteit en BPD bij 36 weken PML gekeken. Naar de uitkomstmaten betreffende co-morbiditeit is in de verschillende studies in verschillende mate gekeken. Over mortaliteit tijdens ziekenhuisopname wordt in geen van de drie studies gerapporteerd.

In de studie van Vaucher (2012) werden de resultaten van de lange termijnfollow-up van de deelnemende kinderen uit de SUPPORT-studie van Finer (2010a) gerapporteerd. Het ging hier om neurologische ontwikkeling, CP, blindheid en doofheid op de leeftijd van 18 tot 22 maanden.

Kwaliteit van het bewijs

De kwaliteit van de drie RCT's is matig voor de kritische uitkomstmaten BPD bij 36 weken PML, de combinatie mortaliteit/BPD bij 36 weken PML en neonatale mortaliteit. Voor de overige uitkomstmaten, IVH, NEC en ROP, is de kwaliteit van het bewijs volgens GRADE laag. Voor PVL en pneumothorax is het zeer laag. De reden om de kwaliteit te verlagen voor de kritische uitkomstmaten, is het risico op bias als gevolg van de onmogelijkheid tot blinding van de onderzochte behandeling en het ontbreken/niet beschreven zijn van blinding voor het vaststellen van de uitkomstmaat BPD. Er was bij de uitkomst mortaliteit en de co-morbiditeit meestal sprake van imprecisie doordat het aantal gebeurtenissen ver onder de 300 bleef en er een betrouwbaarheidsinterval was dat zowel in het gebied van klinische relevantie als in het gebied van een verwaarloosbaar effect ligt.

De beschreven populaties verschillen enigszins, omdat bij de eerste trial (Morley, 2008) spontane ademhaling een vereiste was voor inclusie, waardoor verondersteld mag worden dat deze patiënten waarschijnlijk minder ziek waren. Echter, beide andere RCT's hebben wel alle patiënten geïncludeerd en vinden een effect in dezelfde richting als de studie van Morley. Omdat in de Morley-trial geen zuurstofreductietest is toegepast, kan het zijn dat het aantal patiënten met matige/ernstige BPD daadwerkelijk lager is. In hoeverre dit de risk ratio beïnvloedt, is onbekend. Hiervoor werd niet afgewaardeerd. Voor de uitkomst pneumothorax was er sprake van inconsistentie met een I² >60%. Er was geen sprake van indirectheid of publicatie bias.

Gewenste effecten

De meta-analyse van de data van deze drie studies toont aan dat de gecombineerde uitkomst mortaliteit en BPD bij 36 weken PML significant gereduceerd is in de interventiegroep, behandeld met ENCPAP (RR 0,80; 95% BI 0,81 tot 0,97; NNT 20; 95% BI 11 tot 100). Ditzelfde geldt voor de uitkomstmaat BPD bij 36 weken PML (RR 0,89; 95% BI 0,80 tot 0,99; NNT 25; 95% BI 13 tot 100). Voor de uitkomstmaat overlijden werd geen significant verschil gevonden tussen beide groepen.

De vervolgstudie van de SUPPORT-studie van Finer (2010a) vond geen verschillen in neurologische uitkomsten bij 18 tot 22 maanden tussen de CPAP-groep en de surfactant (intubatie en beademing) -groep (Vaucher, 2012).

Ongewenste effecten

Voor de onderzochte co-morbiditeit is er in de CR geen verschil tussen beide groepen gevonden.

Conclusie met algehele kwaliteit van het bewijs

Matig	Het toepassen van ENCPAP bij prematuren met AD <30 weken geeft, in vergelijking met conventionele beademing al dan niet met surfactant toediening, een significante afname van de gecombineerde uitkomst BPD en mortaliteit bij 36 weken PML.
--------------	---

Zeer laag	Het gebruik van ENCPAP bij prematuren met AD <30 weken gaat, in vergelijking met conventionele beademing al dan niet met surfactant toediening, gepaard met evenveel neonatale co-morbiditeit.
------------------	--

Algehele kwaliteit van bewijs* = zeer laag

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

Van bewijs naar aanbeveling

Sinds begin jaren '90 is de toepassing van ENCPAP opnieuw in de belangstelling gekomen, waarbij het tot 2005 duurde alvorens de eerste studie verricht werd om dit beleid wetenschappelijk te staven. Hoewel geen van de individuele RCT's tot heden verricht het bewijs levert dat ENCPAP superieur is aan de conventionele beademing al dan niet in combinatie met surfactant behandeling, laat pooling van de data een significante afname van de gecombineerde uitkomst BPD en mortaliteit bij 36 weken zien. Ook resulteert het gebruik van ENCPAP niet in een significante verandering van de neonatale co-morbiditeit.

De werkgroep is ervan bewust dat de kwaliteit van het bewijs voor de kritische uitkomstmaten BPD en mortaliteit matig en voor de belangrijke uitkomstmaten, zoals bijwerkingen, zeer laag is. Dit impliceert dat toekomstig onderzoek zou kunnen aantonen dat het effect van deze interventie toch anders is dan nu wordt gedacht. Ook het NNT van 25 vindt de werkgroep vrij hoog voor een interventie waarbij de belangrijkste uitkomstmaten pas bij 36 weken PML worden beoordeeld.

Anderzijds is het onmogelijk om een interventie als ENCPAP te blinderen en zal ook elke toekomstige studie hierdoor beperkte bewijskracht hebben. Aangezien de uitkomsten van de drie studies in dezelfde richting wijzen, de balans tussen werking en bijwerking gunstig is en CPAP als behandelmodaliteit op elke NICU/opvangkamer beschikbaar is, heeft de werkgroep besloten ENCPAP sterk aan te bevelen als primaire behandeling voor premature pasgeborenen met AD <30 weken.

Sinds het uitkomen van de richtlijn in 2013 zijn er geen nieuwe studies gedaan naar het gebruik van alleen CPAP in vergelijking met beademing als primaire behandeling. De werkgroep acht het ook niet heel waarschijnlijk dat deze studies gaan volgen. Een van de grootste zorgen omtrent de ENCPAP-strategie is de timing van toediening van surfactant. Met de invoering van LISA/MIST als mogelijkheid om surfactant toe te dienen, zonder over te gaan tot intubatie en beademing, zijn de opties tot het voeren van een non-invasieve respiratoire strategie verder uitgebreid. Bij de uitgangsvraag over surfactant wordt het toedienen van surfactant via LISA/MIST uitvoerig besproken. Hier wordt getoond dat in vergelijking met behandeling via een endotracheale tube, surfactant toegediend via een catheter (LISA/MIST) een reductie op BPD en de gecombineerde uitkomst dood of BPD geeft.

In 2016 publiceerde Isayama een netwerkmeta-analyse waarin zeven verschillende, overwegend non-invasieve, ventilatiestrategieën (die in diverse RCT's werden onderzocht) simultaan vergeleken werden, met als doel de beste strategie voor de preventie van BPD te identificeren. Een netwerkmeta-analyse heeft als doel meer inzicht te geven in behandel mogelijkheden, ook wanneer directe vergelijkingen tussen de verschillende opties ontbreken. Door het combineren van informatie uit verschillende studies kan onderzocht worden hoe effectief de verschillende behandelopties zijn. In de

geïnccludeerde RCT's werden premature pasgeborenen met een AD <33 weken, die niet vooraf geïntubeerd geweest waren, gerandomiseerd tussen twee of meer non-invasieve ventilatiestrategieën of invasieve beademing. Er werd onder andere gekeken naar primair CPAP in vergelijking met INSURE direct postpartum met vervolgens CPAP, naar CPAP in combinatie met LISA/MIST en naar invasieve beademing. Primaire uitkomstmaat was de gecombineerde uitkomst overlijden of BPD bij 36 weken PML. BPD, overlijden, ernstige IVH (graad 3 tot 4) en pneumothorax waren secundaire uitkomstmaten die werden gerapporteerd.

In de netwerkmeta-analyse werd aangetoond dat CPAP gecombineerd met LISA/MIST een lager risico op de gecombineerde uitkomst BPD/overlijden gaf dan primair gestarte invasieve beademing (OR 0,49; 95% BI 0,30 tot 0,79). CPAP in combinatie met LISA/MIST gaf ook een lager risico op deze uitkomstmaat dan CPAP alleen (OR 0,58; 95% BI 0,35 tot 0,93). Voor de afzonderlijke uitkomstmaten BPD en overlijden was er geen significant verschil tussen CPAP en CPAP in combinatie met LISA/MIST. In vergelijking met invasieve beademing is er wel een significant effect van CPAP in combinatie met LISA/MIST op BPD (OR 0,53; 95% BI 0,27 tot 0,96). Voor de uitkomstmaat overlijden is deze vergelijking niet significant verschillend.

De netwerkmeta-analyse keek ook naar de incidentie van IVH en pneumothorax. Voor IVH-grad 3 tot 4 werd een significant verschil gevonden voor CPAP met LISA/MIST in vergelijking met invasieve beademing (OR 0,44; 95% BI 0,19 tot 0,99). CPAP in combinatie met LISA/MIST gaf een lager risico op air leak (pneumothorax en pulmonaal interstitieel emfyseem) dan CPAP alleen (OR 0,24; 95% BI 0,05 tot 0,96). Voor de vergelijking tussen alleen CPAP en invasieve beademing werden geen significante verschillen in nadelige effecten gevonden.

De auteurs van de netwerkmeta-analyse concluderen dat CPAP in combinatie met LISA/MIST de grootste kans heeft de beste strategie te zijn voor respiratoire ondersteuning van prematuren met RDS. Zowel CPAP alleen, als primaire intubatie en beademing, hebben in het kader van preventie van BPD en overlijden niet de voorkeur. Zie voor meer informatie over het effect van LISA/MIST Module 8 Surfactant.

In combinatie met de eerder genoemde argumenten blijft hierdoor de sterkte van de aanbeveling, ondanks het ontbreken van nieuwe RCT's, onverminderd van kracht.

Aanbeveling

Sterk	De werkgroep beveelt primaire behandeling met CPAP aan voor prematuren met een AD <30 weken.
--------------	--

Module 6 Effect beademingsstrategie en –modaliteit op BPD

Uitgangsvraag Indien beademing noodzakelijk is bij prematuur geboren kinderen, kan het risico op BPD dan gereduceerd worden door het toepassen van een specifieke beademingsstrategie en/of modaliteit?

Achtergrond

BPD is een van de meest voorkomende en ernstige complicaties van vroeggeboorte (Isayama, 2012). Het leidt tot een verhoogd risico op luchtwegklachten gedurende de eerste levensjaren en een ongunstige psychomotore uitkomst (Ehrenkranz, 2005). De oorzaak van BPD is multifactorieel waarbij het starten of continueren van invasieve beademing een belangrijke risicofactor vormt (Jobe, 2001). Experimenteel onderzoek heeft aangetoond dat conventionele beademing gepaard gaat met (secundaire) longschade. Geïdentificeerde risicofactoren zijn:

1. (regionale) overrekking van longblaasjes door het gebruik van grotere teugvolumina (volutrauma);
2. cyclisch openen en sluiten van longblaasjes tijdens in- en uitademing bij onvoldoende PEEP, leidend tot atelectase (atelectotrauma);
3. zuurstofschade (Dreyfuss, 1998).

De schade door deze factoren neemt toe als er sprake is van surfactant dysfunctie en lokale of systemische inflammatie.

Experimenteel onderzoek heeft aangetoond dat het gebruik van kleinere teugvolumina, hogere PEEP, een rekruteringsmanoeuvre of een combinatie van deze factoren (=open long beademing), leidt tot minder beademingsgerelateerde longschade (Wada, 1997; Naik, 2001; Van Kaam, 2003). Vaak worden deze factoren (deels) toegepast in een specifieke beademingsstrategie en/of -modaliteit, zoals HFV, VTV en/of permissieve hypercapnie.

Het doel van deze uitgangsvraag is om bewijs te vinden voor mogelijk beschermende effecten van verschillende beademingsstrategieën en/of modaliteiten bij prematuur geboren kinderen. De resultaten van dit onderzoek en de daaruit voortvloeiende aanbevelingen worden samengevat, waarbij de focus ligt op de uitkomsten dood, BPD of een combinatie van deze twee uitkomstvariabelen.

Methode

De vraag werd uitgewerkt in zes PICO's.

PICO 6a Geeft het gebruik van (hogere) PEEP tijdens invasieve beademing een reductie in de incidentie van BPD?

- P Invasief beademde prematuur geboren kinderen.
- I Hogere PEEP.
- C Geen PEEP of lagere PEEP.
- O BPD, dood, dood of BPD, (zo nodig) longfunctie, (zo nodig) nadelige effecten*.

PICO 6b Geeft het rekruteren van gecollabeerde longdelen tijdens invasieve conventionele beademing een reductie in de incidentie van BPD?

- P Invasief conventioneel beademde prematuur geboren kinderen.
- I Longrekrutering.
- C Geen longrekrutering.

O BPD, dood, dood of BPD, (zo nodig) longfunctie, (zo nodig) nadelige effecten*.

PICO 6c Geeft een lager teugvolume tijdens invasieve conventionele beademing een reductie in de incidentie van BPD?

P Invasief conventioneel beademde prematuur geboren kinderen.

I Lager teugvolume.

C Hoger teugvolume.

O BPD, dood, dood of BPD, (zo nodig) longfunctie, (zo nodig) nadelige effecten*.

PICO 6d Geeft volumegestuurde invasieve longrekruteringbeademing een reductie in de incidentie van BPD?

P Invasief beademde prematuur geboren kinderen.

I Volumegestuurd beademen.

C Drukgestuurd beademen.

O BPD, dood, dood of BPD, (zo nodig) longfunctie, (zo nodig) nadelige effecten*.

PICO 6e Geeft hoogfrequente beademing een reductie in de incidentie van BPD?

P Invasief beademde prematuur geboren kinderen.

I Hoogfrequente beademing.

C Conventionele beademing.

O BPD, dood, dood of BPD, (zo nodig) longfunctie, (zo nodig) nadelige effecten*.

PICO 6f Geeft permissieve hypercapnie een reductie in de incidentie van BPD?

P Invasief beademde prematuur geboren kinderen.

I Permissieve hypercapnie.

C Normocapnia.

O BPD, dood, dood of BPD, (zo nodig) longfunctie, (zo nodig) nadelige effecten*.

* IVH graad 3 tot 4, PVL > graad 1, NEC > graad 2, ROP > graad 2, psychomotore ontwikkeling bij voorkeur op tweejarige leeftijd.

De systematische literatuursearch werd gedaan van 1966 tot en met 20 juni 2012. De search werd herhaald in juni 2019.

Resultaten

Beschrijving literatuurselectie algemeen

Op basis van de literatuursearch van 2012 werden 1.147 titels gevonden. Na screenen van de titels werden 79 abstracts bekeken, waarna 66 studies werden geëxcludeerd, om redenen zoals vermeld in de bijlage van deze richtlijn. Van de resterende studies waren er zes SR's (Wheeler, 2010; Cools, 2009; Henderson-Smart, 2007; Joshi, 2006; Bhuta, 2000; Woodgate, 2001) en zeven RCT's (Castoldi, 2011; Truffert, 2007; Salvo, 2012; Sarafidis, 2011; Lista, 2006; Carlo, 1999; Mariani, 1999).

Op basis van de literatuursearch van 2019 werden 382 titels gevonden. Na screenen van de titels werden 27 abstracts bekeken, waarna tien studies werden geëxcludeerd, om redenen zoals vermeld in de bijlage van deze richtlijn. Van de resterende 17 studies die full-tekst werden gelezen, werden drie studies alsnog geëxcludeerd; twee SR's (Peng, 2013; [No authors listed], 2013) en één netwerkmeta-analyse (Wang, 2015) die geen aanvullende informatie bevatten ten opzichte van de CR's. Van de eerder geïnccludeerde CR's waren er inmiddels drie updates verschenen. De meeste gevonden RCT's waren opgenomen in de updates van de CR's.

In totaal werden 24 studies geïnccludeerd: zeven CR's (Bamat, 2019; Klingenberg, 2017; Cools, 2015; Henderson-Smart, 2007; Rojas-Reyes, 2015; Bhuta, 2000; Woodgate, 2001), 14 RCT's (Castoldi, 2001; Wu, 2014; Lista, 2006; Erdemir 2014, Chowdhury, 2013, Duman, 2012, Guven, 2013; Truffert, 2007; Salvo, 2012; Sarafidis, 2011; Sun 2014; Thome 2015; Carlo, 1999; Mariani, 1999) en drie follow-up studies van eerder gepubliceerde RCT's (Zivanovic, 2014; Greenough, 2014; Thome, 2016).

PICO 6a Geeft het gebruik van (hogere) PEEP tijdens invasieve beademing een reductie in de incidentie van BPD?

PICO 6b Geeft het rekruteren van gecollabeerde longdelen tijdens invasieve conventionele beademing een reductie in de incidentie van BPD?

Beschrijving literatuurselectie

Bij de literatuursearch werd één CR gevonden waarbij twee RCT's (Castoldi, 2011; Wu, 2014) werden geïnccludeerd die het effect van een longrekruteringsprocedure gecombineerd met verschillende PEEP-niveaus onderzocht op de korte termijntkomsten (Bamat, 2019).

Beschrijving studies

Het aantal geïnccludeerde kinderen was laag (n=44). Deze studies komen in aanmerking voor zowel PICO 6a als 6b. Om die reden worden deze PICO's als één behandeld.

Kwaliteit van het bewijs

De kwaliteit van het bewijs was laag. Dit werd veroorzaakt doordat er geen blinding was van de interventie en de uitkomst. Daarnaast was er sprake van imprecisie door het aantal gebeurtenissen <300.

Gewenste effecten

De primaire uitkomsten dood bij ontslag uit het ziekenhuis en BPD bij 36 weken PML waren niet significant verschillend tussen de groepen.

Ongewenste effecten

Er werden geen ongewenste effecten gerapporteerd in de studies.

PICO 6c Geeft een lager teugvolume tijdens invasieve conventionele beademing een reductie in de incidentie van BPD?

Beschrijving literatuurselectie

De zoekstrategie leverde slechts één kleine studie op waarbij 30 prematuur geboren kinderen binnen één uur na de geboorte gerandomiseerd werden tot beademing met een teugvolume van 3 ml/kg of 5 ml/kg (Lista, 2006).

Beschrijving studies

In deze studie werd primair gekeken naar inflammatoire factoren in trachea aspiraten. Dood en/of BPD werd ook gerapporteerd.

Kwaliteit van het bewijs

Gezien de beperkingen van de studie werd geen GRADE-analyse uitgevoerd.

Gewenste effecten

Er werd geen verschil gevonden in de uitkomstmaten dood en/of BPD, maar de studie was volstrekt underpowered om hier betrouwbare uitspraken over te doen.

Ongewenste effecten

Gezien het ontbreken van een positief effect, werd hier niet naar gekeken.

PICO 6d Geeft volume gestuurd invasieve beademing een reductie in de incidentie van BPD?

Beschrijving literatuurselectie

De eerder geïncludeerde CR (Wheeler, 2010) heeft inmiddels een update gehad (Klingenberg, 2017). Binnen deze PICO zijn in totaal 16 RCT's met 977 kinderen samengevat in deze CR (Klingenberg, 2017). Een tweede SR, gepubliceerd in een peer-review tijdschrift, leverde geen extra informatie op (Peng, 2014). De vier nieuwe RCT's die werden gevonden bij de update, waren alle opgenomen in de CR (Erdemir, 2014; Chowdhury, 2013; Duman, 2012; Guven, 2013).

Beschrijving studies

Deze RCT's gebruikten verschillende vormen van VTV en vergeleken die met positieve drukbeademing. Een deel van de studies gebruikte volume gecontroleerde beademing (strict studies) en een deel zogenaamde volume gegarandeerde modaliteiten (hybrid studies). De RCT's includeerde over het algemeen kleine aantallen patiënten. In de SR werden zowel alle vormen van VTV gepooled in één analyse en per subgroep (strict and hybrid). Een netwerkmeta-analyse (Wang, 2015) naar alle beschikbare beademingsmodaliteiten (conventioneel en hoog-frequent) liet geen bruikbare informatie zien voor de volume gestuurde modaliteiten.

Kwaliteit van het bewijs

De kwaliteit van het bewijs was laag. Dit werd veroorzaakt doordat er in bijna alle RCT's geen blinding was van de interventie en de uitkomst. Daarnaast was er sprake van imprecisie door het aantal gebeurtenissen <300.

Gewenste effecten

De primaire uitkomst dood bij ontslag uit het ziekenhuis was niet significant verschillend tussen de groepen. BPD bij 36 weken PML en de gecombineerde uitkomstmaat dood of BPD bij 36 weken PML liet een significante daling zien in het voordeel van VTV (BPD: RR 0,64; 95% BI 0,46 tot 0,89; NNT 8; dood of BPD: RR 0,73; 95% BI 0,59 tot 0,89; NNT 8). De subgroepanalyse leverde geen nieuwe gezichtspunten op, behoudens dat het effect op BPD niet langer significant was in de subgroep waarbij alleen strict studies werden geïncludeerd.

Ongewenste effecten

Zowel het risico op IVH-graad 3 en 4 (RD -0,09; 95% BI: -0,14 tot -0,04; NNT 12) en PVL (RR 0,45; 95% BI: 0,21 tot 0,98; NNT 25) waren significant lager in de VTV-groep, in vergelijking met de pressure limited ventilatiegroep. Ook de combinatie van deze uitkomsten liet een significante reductie zien in het voordeel van VTV (RR 0,47; 95% BI: 0,27 tot 0,80; NNT 11). De subgroepanalyse resulteerde regelmatig in verlies van significantie door het kleinere aantal geïncludeerde patiënten. Lange termijnuitkomsten werden slechts in twee studies gerapporteerd en waren niet verschillend tussen VTV en positieve drukbeademing.

PICO 6e Geeft hoog-frequente beademing een reductie in de incidentie van BPD?

Beschrijving literatuurselectie

In de eerste versie van de richtlijn werden vier CR's en drie RCT's geïncludeerd (Cools, 2009; Henderson-Smart, 2007; Joshi, 2006; Bhuta, 2000; Truffert, 2007; Salvo, 2012; Sarafidis, 2011). Bij de update werden twee updates gevonden van CR's (Cools, 2015; Rojas-Reyes, 2015), één nieuwe RCT (Sun, 2014) en twee vervolgpublishaties van eerder geselecteerde RCT's (Zivanovic, 2014; Greenough, 2014). Van de RCT's was er een om onduidelijke redenen niet opgenomen in de CR. Deze werd alsnog toegevoegd aan de gegevens van de CR.

Naast de CR's werd nog één oudere SR ([No authors listed], 2013) gevonden naar electieve HFOV in prematuur geboren kinderen die geen nieuwe inzichten gaf. Ook werden andere vormen van reviews gepubliceerd, waaronder een meta-regressieanalyse en een individuele patiënten data-analyse

(Bollen, 2003; Cools, 2010). Ook deze leverden geen extra informatie op en werden derhalve niet meegenomen in de analyse.

Beschrijving studies

De volgende CR's werden gepubliceerd:

1. electieve HFV versus positieve drukbeademing: in deze SR werden 20 studies opgenomen met totaal 4.120 geïnccludeerde patiënten. HFV was de primaire beademingsmodaliteit bij deze patiënten. De studies werden uitgevoerd over een periode van 21 jaar.
2. rescue-HFV versus CMV: in de CR werd één studie opgenomen met totaal 170 kinderen. HFV werd gestart nadat CMV faalde;
3. HFJV versus CMV: in deze CR werden drie studies opgenomen met totaal 245 kinderen;
4. rescue-HFJV versus CMV: in deze studies werd HFJV gestart na een periode van CMV. In totaal werd één studie opgenomen met in totaal 144 kinderen.

Kwaliteit van het bewijs

Electieve HFOV versus CMV

De kwaliteit van het bewijs was laag voor de uitkomsten, waarbij er vooral sprake was van bias door geen of onduidelijkheid over de blindering van de interventie en/of de uitkomst in combinatie met inconsistentie of imprecisie.

Rescue-HFOV versus CMV

Deze SR bevatte slechts één RCT van matige kwaliteit door risico op bias (geen blindering van randomisatie en interventie) en imprecisie. De door de werkgroep bepaalde cruciale uitkomstmaten werden niet vermeld.

Electieve HFJV versus CMV

Deze SR bevatte drie RCT'S met lage kwaliteit door bias (geen blindering interventie) en imprecisie.

Rescue-HFJV versus CMV

Deze SR bevatte slecht één RCT van zeer lage kwaliteit, vanwege risico op bias (geen blindering van de interventie/uitkomst, incomplete follow-up) en imprecisie.

Gewenste effecten

Electieve HFOV versus CMV

Electieve HFOV heeft geen effect op mortaliteit. Er werd wel een significante daling gezien in BPD in het voordeel van HFOV (RR 0,87; 95% BI: 0,78 tot 0,96; NNT 20). Ook de gecombineerde uitkomst dood of BPD was significant lager in de HFV-groep (RR 0,90; 95% BI: 0,84 tot 0,97; NNT 25).

Rescue HFOV versus CMV

Niet gerapporteerd.

Electieve HFJV versus CMV

De primaire uitkomst BPD bij 36 weken PML was significant lager in de HFJV-groep (RR 0,59; 95% BI 0,35 tot 0,99; NNT 8). Mortaliteit werd alleen beoordeeld na 28 dagen en was niet verschillend binnen de groepen.

Rescue-HFJV versus CMV

Alleen overall mortaliteit werd vermeld in de studie en was niet verschillend tussen de groepen. BPD bij 36 weken werd niet gerapporteerd.

Ongewenste effecten (bijwerkingen/complicaties)

Electieve HFOV versus CMV

Korte termijn bijwerkingen, met name IVH-graad 3 tot 4 en PVL, waren niet verschillend binnen de groepen. Het risico voor ROP-graad 2 of hoger was significant lager bij de kinderen behandeld met HFOV. De lange termijn neurocognitieve ontwikkeling werd in sommige RCT's gerapporteerd en toonde over het algemeen geen verschillen tussen de HFOV- en CMV-groep. Twee studies naar de longfunctie op de leeftijd van 11 tot 14 jaar lieten aanwijzingen zien voor een betere longfunctie bij de kinderen die behandeld waren met HFV.

Rescue-HFOV versus CMV

Dit is niet beoordeeld vanwege afwezigheid van rapportage over primaire uitkomstmaten.

Electieve HFJV versus CMV

De IVH-graad 3 tot 4 en PVL was niet verschillend tussen de groepen.

Rescue-HFJV versus CMV

De IVH-graad 3 tot 4 en PVL was niet verschillend tussen de groepen.

PICO 6f Geeft permissieve hypercapnie ($PCO_2 >45$ tot 55 mmHg) een reductie in de incidentie van BPD?

Beschrijving literatuurselectie

Binnen deze PICO is één CR gepubliceerd. Hierin waren de twee RCT's opgenomen (Woodgate, 2001). De nieuw gevonden RCT (Thome, 2015) en follow-upstudie (Thome, 2016) werden toegevoegd aan de CR.

Beschrijving studies

In totaal werden 693 kinderen geïnccludeerd. De definitie van hypercapnie was wisselend, met 45 mm Hg als ondergrens en 65 mm Hg als bovengrens in de verschillende studies. Permissieve hypercapnie werd toegepast tot maximaal tien dagen na de geboorte bij beademde kinderen met RDS.

Kwaliteit van het bewijs

De kwaliteit van het bewijs was laag. Dit werd voornamelijk veroorzaakt door bias (geen blinding interventie/uitkomst) en imprecisie.

Gewenste effecten

Er bestond geen significant verschil tussen de groepen in dood bij ontslag, BPD bij 36 weken PML of de combinatie dood of BPD bij 36 weken PML.

Ongewenste effecten

Aangezien er geen verschil werd gevonden in de primaire uitkomsten werden de ongewenste bijwerkingen niet verder besproken.

Conclusie met algehele kwaliteit van het bewijs

Experimenteel onderzoek heeft aangetoond dat het gebruik van lagere teugvolumina, longrekrutering en hogere PEEP longschade tijdens conventionele mechanische beademing beperkt. Echter, bij prematuur geboren kinderen zijn geen gerandomiseerde studies naar het effect van PEEP op longschade en BPD. Het optimale teugvolume en de rol van rekrutering is slechts in kleine RCT's onderzocht en geeft derhalve geen uitsluitsel over de rol van deze parameters in het voorkomen van BPD.

PICO 6d Geeft volume gestuurde invasieve beademing een reductie in de incidentie van BPD?

Laag	Het stabiliseren van het toegediende teugvolume door middel van volume gecontroleerde of volume gegarandeerde beademing bij prematuur geboren kinderen met RDS, geeft een significante reductie in de uitkomst BPD en de gecombineerde uitkomst dood of BPD bij 36 weken AD.
-------------	--

Laag	Het stabiliseren van het toegediende teugvolume door middel van volume gecontroleerde of volume gegarandeerde beademing bij prematuur geboren kinderen met RDS, geeft een significante reductie van de ongewenste uitkomsten IVH graad 3 tot 4 en PVL.
-------------	--

Laag	Het gebruik van volume gestuurde beademing geeft, in vergelijking met positieve drukbeademing, geen verschil in lange termijn neurologische uitkomst.
-------------	---

Algehele kwaliteit van bewijs* = laag

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

PICO 6e Geeft hoog-frequente beademing een reductie in de incidentie van BPD?

Laag	De primaire behandeling van prematuur geboren kinderen met RDS met HFV geeft een significante reductie van het risico op BPD bij 36 weken AD, al dan niet gecombineerd met dood.
-------------	--

Laag	De primaire behandeling van prematuur geboren kinderen met RDS met HFJV geeft een significante reductie van het risico op BPD bij 36 weken AD.
-------------	--

Laag	In vergelijking met conventionele beademing reduceert HFV het risico op ROP \geq graad 2 bij prematuur geboren kinderen met RDS.
-------------	--

Laag	HFV geeft geen toename in het risico op intracranieële pathologie.
-------------	--

Laag	HFV en CMV geven een vergelijkbaar risico op een lange termijn abnormale psychomotore ontwikkeling.
-------------	---

Zeer laag	Rescue-behandeling met zowel HFV als HFJV laat geen verschillen zien in de (beperkt) gerapporteerde gewenste en ongewenste uitkomsten.
------------------	--

Algehele kwaliteit van bewijs* = zeer laag

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

PICO 6f Geeft permissieve hypercapnie ($PCO_2 >45$ tot 55 mmHg) een reductie in de incidentie van BPD?

Laag	Permissieve hypercapnie, met een zeer wisselende definitie, heeft geen effect op de uitkomst dood en/of BPD bij 36 weken PML.
-------------	---

Algehele kwaliteit van bewijs* = laag

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

Van bewijs naar aanbeveling

Op basis van het humane bewijs kan geen aanbeveling gedaan worden over het optimale teugvolume, PEEP en het nut van longrekrutering tijdens CMV. Op basis van neonatale longfysiologie en het dierexperimenteel bewijs kan wel aanbevolen worden om grotere teugvolumina (>7 ml/kg) en

beademingen zonder PEEP te vermijden. Over het algemeen kan worden gestart met een teugvolume tussen 4 en 7 ml/kg en PEEP tussen 4 tot 8 cm H₂O. Op individuele basis en met goede fysiologische onderbouwing kan ook (bij uitzondering) het gebruik van waarden buiten deze range noodzakelijk zijn.

VTV geeft een significante en klinisch relevante reductie in dood of BPD bij 36 weken. Daarnaast geeft het een reductie in intracraniale pathologie. Alhoewel deze resultaten idealiter bevestigd zouden moeten worden door een grote RCT, wordt aanbevolen om, indien beschikbaar, volumegarantie aan de standaard positieve drukbeademingsmodus toe te voegen. Deze aanbeveling geldt niet voor VCV, omdat dit naast volumestabilisatie ook een, in opzet, totaal andere beademingsmodaliteit is en de effecten daarvan nog verder onderzocht moeten worden.

Het gebruik van HFV geeft een reductie van het risico op BPD. Echter, het effect op BPD is bescheiden en wordt niet in alle studies aangetoond. Factoren die deze inconsistentie deels verklaren zijn:

1. de toegepaste beademingsstrategie (wel of niet rekruteren tijdens HFV);
2. verschillen in geïncludeerde patiënten (matig versus ernstig ziek);
3. tijdsduur van gebruik van HFV (kortdurend versus gedurende gehele opname).

De beschikbare literatuur geeft aan dat het voordeel wat betreft reductie van BPD het grootst is bij kinderen met ernstige RDS (Courtney, 2002). Daarnaast lijkt het van belang om HFV te combineren met een rekruteringsmanoeuvre (optimaal longvolumestrategie), HFV vroeg te starten en te continueren tot het moment van extubatie. Binnen de werkgroep is gediscussieerd over de vraag hoe de significante reductie van BPD na primaire behandeling met HFV verwerkt kan worden in een aanbeveling. De onzekerheid of deze significante reductie geldt voor alle prematuren <32 weken AD, de hoge NNT en het gebrek aan consensus binnen de beroepsgroep over de rol van primaire HFV bij de behandeling van premature pasgeborenen, heeft geleid tot de aanbeveling dat indien beademing nodig is, gekozen kan worden voor zowel HFV als positieve drukbeademing. Indien er sprake is van een ernstige RDS, onvoldoende reagerend op positieve drukbeademing en surfactant, dient vroegtijdig gestart te worden met HFV in combinatie met longrekrutering.

Permissieve hypercapnie, toegepast tijdens beademing vanwege RDS tot maximaal tien dagen na de geboorte, geeft geen verlaging van het risico op BPD. Om die reden kan permissieve hypercapnie tijdens beademing in de eerste tien dagen na de geboorte niet als structurele interventie worden aanbevolen.

Aanbeveling

Sterk	<p>De werkgroep beveelt aan, op basis van neonatale longfysiologie en dierexperimenteel onderzoek, om tijdens CMV PEEP te gebruiken.</p> <p>De werkgroep beveelt aan, op basis van consensus, om te starten met een PEEP tussen 4 tot 8 cm H₂O en deze afhankelijk van de onderliggende longpathologie aan te passen.</p>
Zwak	<p>Er is op dit moment onvoldoende bewijs om tijdens positieve drukbeademing een rekruteringsmanoeuvre aan te bevelen.</p>

Sterk	<p>De werkgroep beveelt aan, op basis van neonatale longfysiologie en dierexperimenteelonderzoek, om tijdens positieve drukbeademing het gebruik van grote teugvolumina (>7 ml/kg) te voorkomen.</p> <p>De werkgroep beveelt aan, op basis van consensus, om te streven naar teugvolumina van 4 tot 7 ml/kg.</p>
Sterk	De werkgroep beveelt aan om, indien deze toevoeging aanwezig is op de ventilator, tijdens positieve drukbeademing het teugvolume te stabiliseren met volumegarantie.
Sterk	De werkgroep geeft aan dat er gebruik gemaakt kan worden van positieve drukbeademing of HFV indien invasieve beademing noodzakelijk is bij prematuur geboren kinderen.
Zwak	De werkgroep beveelt aan om vroegtijdig te starten met HFV, in combinatie met longrekrutering, indien er sprake is van een ernstige RDS onvoldoende reagerend op positieve drukbeademing en surfactant.
Sterk	De werkgroep beveelt niet aan om permissieve hypercapnie tijdens beademing in de eerste tien dagen na de geboorte structureel na te streven, gezien het ontbreken van duidelijke voordelen.

Module 7 Non-invasief beademen versus invasief en CPAP

Uitgangsvraag Reduceert non-invasieve beademing, in vergelijking met invasieve beademing en in vergelijking met CPAP, het risico op BPD?

Achtergrond

Premature pasgeborenen hebben vaak in meer of mindere mate last van respiratoire insufficiëntie. Eind jaren '60 werd ondersteuning met CPAP geïntroduceerd. Later kwam hiervoor ook endotracheale, ofwel invasieve beademing beschikbaar en verdween het gebruik van CPAP weer naar de achtergrond. Invasieve beademing gaat echter gepaard met complicaties, zoals BPD, maar ook beschadiging van de stembanden en infecties, zoals ventilator acquired pneumonia en sepsis. Om het risico op deze complicaties te verminderen zijn er alternatieve, niet-invasieve technieken voor de ondersteuning van de ademhaling ontwikkeld. CPAP is een goede behandeling gebleken om de kans op (her)intubatie te verkleinen (Davis, 2000). NIPPV ofwel NIMV is een vorm van niet-invasieve ondersteuning waarbij CPAP wordt gecombineerd met beademingslagen. Het werd voor het eerst onderzocht in het licht van de behandeling van de apnoe van de prematuur (Lemyre, 2002). Vervolgens werd het ook onderzocht ter verbetering van het succes op extubatie. Het werkingsmechanisme is niet helemaal opgehelderd, maar berust op een combinatie van een toename van de faryngeale dilatatie, een verbetering van de ademdrive, een toename van de gemiddelde luchtwegdruk met alveolaire recruterende, een toename van de functioneel residuele capaciteit en een toename van het teug- en minutenvolume (Owen, 2007). Ditzelfde principe ligt aan de grondslag aan de SiPAP.

Nasale beademing kan via diverse interfaces en met verschillende apparaten worden toegediend. De beademingslagen kunnen gesynchroniseerd toegediend worden met een beter effect op het teugvolume (Owen, 2011). De synchronisatie wordt bewerkstelligd met pneumatische abdominale capsule of met een nasale flowsensor. Beide principes zijn foutgevoelig waardoor gesynchroniseerde nasale beademing beperkt wordt gebruikt. Voor deze richtlijn werd gekeken naar de meest gebruikte vormen van al dan niet gesynchroniseerde NIPPV/NIMV en SiCPAP. Voor de eenvoud werd geen onderscheid gemaakt tussen toedieningsvormen en/of interfaces. Tevens werden studies die niet invasieve beademing vergelijken met het toedienen van O₂ buitenom (via een zogenaamde headbox) buiten beschouwing gelaten, omdat deze laatste vorm van respiratoire ondersteuning in de niet-ontwikkelingslanden nagenoeg niet meer gebruikt wordt.

Doel van deze uitgangsvraag was om te bekijken of de vormen van niet-invasieve beademing ten opzichte van invasieve beademing, of ten opzichte van CPAP effect hebben op de incidentie van BPD.

Methode

De volgende PICO werd opgesteld voor deze uitgangsvraag:

- P Prematuren met een gestational age <32 weken.
- I Niet invasieve beademing: NIPPV/NIPAP/NIMV/bifasische CPAP met of zonder synchronisatie.
- C
 - a. invasieve beademing: CMV / HFV;
 - b. NCPAP.
- O Incidentie van BPD, mortaliteit, indien geen BPD beschikbaar als uitkomstmaat: invasieve beademing, beademingsduur, nadelige effecten: luchtretentie, maagperforatie, lange termijn neurologische uitkomst.

De systematische literatuursearch werd gedaan van 1966 tot en met 2012. De search werd herhaald in 2019.

Resultaten

Beschrijving literatuurselectie algemeen

Bij de eerste versie van de richtlijn werden 287 potentieel relevante artikelen gevonden met de search. Hiervan werden er direct 237 geëxcludeerd op basis van de titel. Van de 50 overgebleven artikelen werd het abstract gelezen, waarna er 36 geëxcludeerd werden om diverse redenen. De 14 overgebleven artikelen waren drie SR's en 11 RCT's die het effect van nasale positieve druk beademing onderzochten. De drie SR's onderscheiden zich door een verschil in indicatie voor nasale beademing, maar hebben alle als oorspronkelijke primaire uitkomst de preventie van endotracheale (re-)intubatie. De oudere SR van Lemyre (2002) is geëxcludeerd daar de indicatie voor nasale beademing de apnoe van de prematuur is en geen van de kritische uitkomstmaten van de PICO werd bestudeerd. De twee andere SR's, één CR (Davis, 2001) en één niet-Cochrane meta-analyse (Meneses, 2012), hebben respectievelijk als indicatie voor de nasale beademing: het succesvol extuberen en het voorkomen van endotracheale beademing bij de primaire behandeling van RDS. Beide SR's beschrijven ook de kritische uitkomsten BPD bij 36 weken PML. Van de 11 overgebleven RCT's waren er vijf (Khalaf, 2001; Barrington, 2001; Kugelman, 2007; Meneses, 2011; Sai Sunil, 2009) opgenomen in de bovengenoemde SR's van Davis en Meneses. Hierna bleven er zes RCT's over waarvan de tekst volledig is gelezen (Moretti, 2008; O'Brien, 2012; Ramanathan, 2012; Bhandari, 2007; Lista, 2010; Kumar, 2011). De RCT's van Lista en Kumar werden uitgesloten, omdat alleen zeer korte termijnuitkomsten en niet de cruciale uitkomstmaten van de PICO beschreven werden.

Bij de update werden 214 potentieel relevante studies gevonden. Hiervan werden er 188 op basis van de titel geëxcludeerd. Van de 26 abstracts die werden gelezen, viel de helft af om diverse redenen. In totaal werden 13 studies full-tekst beoordeeld. Hierbij waren twee CR's naar het gebruik van NIPPV; in één werd gekeken naar NIPPV voor de indicatie RDS (Lemyre, 2016), in de andere voor de indicatie preventie van detubatiefalen (Lemyre, 2017). Deze laatste CR is een update van de eerder gebruikte CR van Davis (2001). De CR van Lemyre (2016) over NIPPV bij RDS vervangt voor het beantwoorden van deze vraag de eerder gebruikte SR van Meneses (2012). Van de overgebleven 11 studies, alle RCT's, waren er drie geïnccludeerd in de CR's (Jasani, 2015; Kahramaner, 2014; Kirpalani, 2013). Van de overige acht studies werd beoordeeld of het zinvol was de data toe te voegen aan de gegevens van de meta-analyses van de CR's. Drie studies verschenen na de CR's en werden opgenomen in de richtlijn voor het beantwoorden van de uitgangsvraag (Ribeiro, 2017; Komatsu, 1992; Oncel, 2015). De overige vijf studies werden niet meegenomen in de richtlijn voor het beantwoorden van deze vraag, vanwege verkeerde populatie (Silveira, 2015; Shi, 2014), verkeerde uitkomstmaat (Silveira, 2015; Gao, 2014), verkeerde interventie (Salvo, 2015) en/of Chinese taal (Gao, 2014; Chen, 2013). De bij de eerste versie van de richtlijn geïnccludeerde studies van Moretti (2008), O'Brien (2012) en Ramanathan (2012) zijn inmiddels opgenomen in de CR. De studie van Bhandari (2007) werd geëxcludeerd door de schrijvers van de CR, omdat NIPPV werd vergeleken met invasieve beademing. Deze studie wordt daarom apart besproken.

Beschrijving studies

De geïnccludeerde studies zijn onder te verdelen in drie grote groepen: twee op basis van de indicatie voor de interventie (succesvolle extubatie of primaire RDS-behandeling) en op basis van de behandeling van de controlegroep (NCPAP versus conventionele beademing). Dit resulteert in drie subgroepen waarin de studies verdeeld zijn.

1. *Indicatie voor de nasale beademing is de primaire behandeling van RDS*

Hiervoor wordt de CR van Lemyre (2016) gebruikt, aangevuld met gegevens uit de studie van Oncel (2016). Deze CR onderzocht het effect van NIPPV, toegepast in de eerste uren na geboorte bij

pasgeborenen met (verhoogd risico op) RDS. Primaire uitkomstmaten waren: respiratoire insufficiëntie en noodzaak tot intubatie in de eerste levensweek. Secundair werd ook naar BPD en mortaliteit gekeken. De CR includeerde tien studies in een meta-analyse. Hierin werden 1.061 premature pasgeborenen gerandomiseerd tussen NIPPV en CPAP. In twee studies werd voor randomisatie surfactant via INSURE-procedure gegeven. In twee studies werd aan een deel van de patiënten surfactant gegeven voor randomisatie. In zes studies werd geen surfactant gegeven voor randomisatie. Een deel van de studies includeerde met name kinderen met hoog risico op BPD, met andere woorden: met een AD <30 weken. Een ander deel includeerde tot een AD van 35 weken. Er waren verschillen tussen de studies wat betreft al dan niet synchroniseren van de NIPPV, gebruikte interface en gebruikt apparaat.

In de studie van Oncel werden 200 kinderen met tekenen van RDS met een AD van 26 tot 32 weken gerandomiseerd tussen NIPPV en CPAP. In beide armen van de studie werd, indien nodig, surfactant gegeven middels LISA/MIST.

2. Indicatie voor de nasale beademing is het succesvol extuberen

Hiervoor werd de CR van Lemyre (2017) gebruikt, aangevuld met data van de RCT's van Ribeiro (2017) en Komatsu (2016). In de CR werd het effect van NIPPV versus CPAP onderzocht bij premature pasgeborenen die na een periode van invasieve beademing gedetubeerd werden. Als primaire uitkomstmaat werd hierbij gekeken naar mate van additionele respiratoire ondersteuning. Secundair werd gekeken naar BPD, mortaliteit en mogelijke bijwerkingen. Er werden tien RCT's opgenomen in de meta-analyse van de CR, waarin in totaal 1.431 premature pasgeborenen werden geïncludeerd. De inclusiecriteria van deze RCT's varieerden. Zeven studies includeerde VLBW-kinderen, één studie alleen ELBW-kinderen en twee studies includeerden pasgeborenen met een AD <35 of 36 weken. Er waren eveneens verschillen in beademingsduur voor detubatie (<1 week tot 21 dagen), al dan niet gebruik van synchronisatie en gebruikte interface. In negen studies werd een conventioneel beademingsapparaat gebruikt voor het toedienen van NIPPV, slechts één studie maakte gebruik van een bilevel SiPAP-apparaat. Rescue-therapie met NIPPV was in de CPAP-groep slechts in drie studies toegestaan.

De studie van Ribeiro randomiseerde 101 pasgeborenen (AD ≤34 weken) met beademing en zo nodig surfactant vanwege RDS voor detubatie tussen drie verschillende interventies: NIPPV (niet gesynchroniseerd), bubbel-CPAP en CPAP via een beademingsapparaat. Gemiddeld werd drie tot vier dagen beademd voor detubatie. Primaire uitkomstmaat was de noodzaak tot herintubatie <48 uur na detubatie. Secundair werden BPD, mortaliteit en eventuele nadelige effecten gerapporteerd (Ribeiro, 2017).

Komatsu onderzocht het effect van NIPPV op de kans op een geslaagde detubatie door randomiseren van 72 premature pasgeborenen (AD <34 weken) tussen CPAP en NIPPV die invasief beademd waren na geboorte. Primaire uitkomstmaat was extubatiefalen in de eerste 72 uur na detubatie. Secundair werd BPD gerapporteerd (Komatsu, 2016).

3. Indicatie voor de nasale beademing is vervolgbehandeling van RDS na surfactant toediening

Er werd naar gekeken in de studie van Bhandari (2007). Deze feasibility trial heeft 41 prematuren <32 weken AD gerandomiseerd tussen gesynchroniseerde nasale positieve drukbeademing en voortzetten van conventionele beademing voor de vervolgbehandeling van RDS na surfactanttoediening met als primaire uitkomstmaat dood/BPD bij 36 weken PML. Omdat conventionele beademing het risico op BPD en/of dood bij 36 weken PML verhoogt, is ervoor gekozen deze studie afzonderlijk te beschrijven.

Kwaliteit van het bewijs

1. *Indicatie voor de nasale beademing is de primaire behandeling van RDS*

De kwaliteit van het gevonden bewijs was zeer laag voor de uitkomstmaat BPD en laag voor de uitkomstmaat mortaliteit tijdens de looptijd van de studies. De kwaliteit van bewijs voor noodzaak tot intubatie is laag. Voor pneumothorax, IVH, NEC en ROP is de kwaliteit van bewijs zeer laag. Er werd afgewaardeerd vanwege risico op bias door gebrek aan blindering van interventie en vanwege imprecisie.

2. *Indicatie voor de nasale beademing is het succesvol extuberen*

De kwaliteit van het bewijs voor de uitkomstmaten BPD bij 36 weken PML, overlijden voor ontslag en noodzaak tot herintubatie was redelijk. Er werd afgewaardeerd voor het niet blinderen van de interventie. Voor de uitkomstmaten respiratoir falen na detubatie, gastro-intestinale perforatie, pneumothorax en NEC, is de kwaliteit van bewijs laag. Er werd naast risico op bias door gebrek aan blindering afgewaardeerd voor heterogeniteit en imprecisie.

3. *Indicatie voor de nasale beademing is vervolgbehandeling van RDS na surfactant toediening*

De kwaliteit van bewijs was voor alle uitkomstmaten laag. Er werd afgewaardeerd op basis van risico op bias door gebrek aan blindering en door imprecisie.

Gewenste effecten

1. *Indicatie voor de nasale beademing is de primaire behandeling van RDS*

Er is een significant positief effect op het voorkomen van respiratoir falen met noodzaak tot intubatie bij gebruik van NIPPV bij premature pasgeborenen met RDS (RR 0,72; 97% BI 0,60 tot 0,87). Ook op de cruciale uitkomstmaat BPD bij 36 weken PML wordt een significant positief effect gevonden (RR 0,74; 95% BI 0,54 tot 0,96). Er is geen effect op mortaliteit gevonden.

2. *Indicatie voor de nasale beademing is het succesvol extuberen*

Er wordt een significant effect gevonden van het gebruik van NIPPV na detubatie op het voorkomen van respiratoir falen na detubatie (RR 0,69; 95% BI 0,60 tot 0,79) en noodzaak tot herintubatie (RR 0,74; 95% BI 0,64 tot 0,85). Dit leidt niet tot een significant effect op het voorkomen van BPD. Mortaliteit is wel significant lager bij gebruik van NIPPV (RR 0,70; 95% BI 0,49 tot 0,99). Ook pneumothorax wordt minder frequent gezien in de kinderen gerandomiseerd voor NIPPV (RR 0,46; 95% BI 0,27 tot 0,79).

3. *Indicatie voor de nasale beademing is vervolgbehandeling van RDS na surfactant toediening*

In de groep gerandomiseerd voor NIPPV werd een significant lager voorkomen van BPD gerapporteerd (10 versus 33%; p 0,04) en van de gecombineerde uitkomstmaat dood en BPD (20 versus 52%; p 0,03). Alle overige uitkomstmaten waren niet significant verschillend.

Ongewenste effecten

1. *Indicatie voor de nasale beademing is de primaire behandeling van RDS*

Er werden geen verschillen in de belangrijke complicaties tussen de studiegroepen gevonden. Gastro-intestinale problematiek wordt wisselend en vaak niet kwantitatief weergegeven. In drie studies in de CR werd gastro-intestinale perforatie bijgehouden. Er werd geen enkele casus gerapporteerd. In de studie van Oncel werd één patiënt met gastro-intestinale perforatie gerapporteerd. Deze was gerandomiseerd in de CPAP-groep.

2. *Indicatie voor de nasale beademing is het succesvol extuberen*

Er werden geen verschillen gevonden in de complicaties NEC en gastro-intestinale perforatie, respectievelijk in acht en zeven studies gerapporteerd.

3. *Indicatie voor de nasale beademing is vervolgbehandeling van RDS na surfactant toediening*
 Er werden geen significante verschillen gevonden in complicaties.

Conclusie met algehele kwaliteit van het bewijs

Zeer laag	Nasale positieve drukbeademing geeft, in vergelijking met nasale CPAP bij pasgeborenen met RDS, at risk voor BPD, een significante reductie van het risico op respiratoir falen en op BPD bij 36 weken PML.
Laag	Bij gebruik van nasale positieve drukbeademing is, in vergelijking met nasale CPAP bij pasgeborenen met RDS, at risk voor BPD, geen reductie van het risico op mortaliteit aangetoond.
Zeer laag	Bij gebruik van nasale positieve drukbeademing is, in vergelijking met nasale CPAP bij pasgeborenen met RDS, at risk voor BPD, geen verschil in complicaties aangetoond.
Matig	Nasale positieve drukbeademing geeft, in vergelijking met nasale CPAP bij premature pasgeborenen die na een periode van invasieve beademing vanwege RDS gedetubeerd worden, een significante reductie van de kans op herintubatie. Er is geen verschil op het voorkomen van BPD aangetoond.
Matig	Nasale positieve drukbeademing geeft, in vergelijking met nasale CPAP bij premature pasgeborenen die na een periode van invasieve beademing vanwege RDS gedetubeerd worden, een significante reductie van mortaliteit.
Laag	Nasale positieve drukbeademing geeft, in vergelijking met nasale CPAP bij premature pasgeborenen die na een periode van invasieve beademing vanwege RDS gedetubeerd worden, een significante reductie van pneumothorax. Er is geen verschil in overige complicaties aangetoond.
Laag	Nasale positieve drukbeademing geeft, in vergelijking met voortzetten van invasieve beademing bij premature pasgeborenen die vanwege RDS invasieve beademing nodig hadden, een significante reductie van de kans op BPD en de gecombineerde uitkomstmaat dood/BPD.

Algehele kwaliteit van bewijs* = zeer laag

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

Van bewijs naar aanbeveling

Bovenstaand bewijs toont een significant verschil aan in het voordeel van nasale beademing in vergelijking met CPAP in het kader van preventie van BPD bij gebruik postpartum voor de behandeling van RDS. Er is geen effect aangetoond op het voorkomen van mortaliteit bij gebruik voor deze indicatie. Er zijn geen verschillen in optreden van complicaties gevonden. Voor de indicatie preventie van detubatiefalen na een periode van invasieve beademing vanwege RDS, is geen effect gevonden op de kans op BPD, ondanks een positief effect van nasale beademing op detubatiefalen en kans op herintubatie. Nasale beademing na detubatie geeft minder pneumothorax en minder mortaliteit, zonder toename van overige complicaties. In vergelijking met invasieve beademing geeft nasale beademing minder BPD en de gecombineerde uitkomstmaat BPD.

De beschikbare studies zijn beperkt in kwaliteit en aantal geïncludeerde patiënten waardoor de werkgroep van mening is dat het moeilijk is om harde aanbevelingen te doen over de keuze tussen CPAP en nasale beademing. CPAP is een goed onderzochte, bewezen effectieve en veilige interventie waar jarenlange ervaring mee is opgebouwd. De laatste jaren neemt de ervaring met het gebruik van nasale beademing echter ook toe. Er zijn nog veel zaken onduidelijk, onder andere over het verschil in effectiviteit tussen gesynchroniseerde en niet-gesynchroniseerde nasale beademing. Meer onderzoek is nodig om de effectiviteit en veiligheid van nasale beademing aan te tonen of uit te sluiten. De kwaliteit van dit bewijs zal echter altijd beperkt blijven vanwege de onmogelijkheid om geblindeerde interventies uit te voeren.

Op dit moment is de werkgroep van mening dat het gebruik van nasale beademing niet aanbevolen kan worden boven het gebruik van CPAP, vanwege onvoldoende bewijskracht en beperkte ervaring in vergelijking met CPAP. Wat betreft de vergelijking met invasieve beademing is de werkgroep van mening dat de periode van invasieve beademing in elk geval zo kort mogelijk gehouden dient te worden.

Aanbeveling

Zwak	De werkgroep beveelt zowel non-invasieve nasale positieve drukbeademing als nasale CPAP aan voor de primaire behandeling van RDS in het kader van preventie van BPD en/of mortaliteit.
Sterk	De werkgroep beveelt zowel non-invasieve nasale positieve druk beademing als nasale CPAP aan na een periode van invasieve beademing in het kader van preventie van BPD en/of mortaliteit. Langer doorbeademen wordt afgeraden.

Module 8 Surfactant

Uitgangsvragen

- Geeft een behandeling met exogeen surfactant een reductie van BPD, mortaliteit of een combinatie van deze uitkomsten bij prematuur geboren kinderen met een risico op (profylaxe) of vastgestelde (rescue-)RDS?
- Is het effect op deze uitkomsten afhankelijk van het surfactantpreparaat (synthetisch of dierlijk), de dosering (een of meer), het tijdstip van toediening (profylactisch, vroeg of laat) en/of het al dan niet continueren van kunstmatige beademing na toediening en/of het al dan niet gebruiken van een katheter om de surfactant toe te dienen tijdens spontane ademhaling?

Achtergrond

BPD is een van de meest voorkomende, ernstige complicaties van vroeggeboorte (Isamaya, 2012). Het leidt tot een verhoogd risico op luchtwegklachten gedurende de eerste levensjaren en een ongunstige psychomotore uitkomst (Ehrenkranz, 2005). De oorzaak van BPD is multifactorieel, waarbij het starten of continueren van kunstmatige beademing een belangrijke risicofactor vormt (Jobe, 2001). De belangrijkste reden om bij prematuur geboren kinderen kunstmatige beademing te starten, is RDS. RDS wordt gekenmerkt door een structurele en biochemische onrijpheid van de long. Daarbij bestaat er een tekort aan surfactant in de premature long. Surfactant is een substantie bestaande uit lipiden en eiwitten die gemaakt wordt in de type II epitheelcel in de long. De belangrijkste eigenschap is het verlagen van de oppervlakte spanning in de longblaasjes, wat leidt tot een verbetering van de longfunctie. Sinds de jaren '80 wordt surfactant geëxtraheerd uit dierlijke longen (rund, varken, kalf) en toegediend aan prematuur geboren kinderen. Natuurlijk surfactant bevat zowel lipiden als surfactant eiwitten. Daarnaast bestaat er ook synthetisch surfactant. In eerste instantie bestond synthetisch surfactant alleen uit lipiden, maar in de laatste tien jaar zijn er ook producten op de markt gekomen met synthetische surfactant eiwitten.

Vanaf halverwege de jaren '80 zijn er meerdere gerandomiseerde studies verricht, waarbij onderzocht is wat de (klinische) effecten zijn van surfactant, met als belangrijkste uitkomstmaten: het risico op dood, BPD, co-morbiditeit en (in beperkte mate) de lange termijn psychomotore ontwikkeling. Daarbij is ook gekeken naar de effecten van verschillende behandelingsstrategieën. De resultaten van dit onderzoek en de daaruit voortvloeiende aanbevelingen worden samengevat bij deze uitgangsvraag. Daarbij ligt de focus op de uitkomsten dood, BPD of een combinatie van deze twee uitkomstmaten.

Bij de update van 2019 is er een deelvraag toegevoegd over het toedienen van surfactant via een dunne katheter (LISA/MIST), in vergelijking met surfactant via een endotracheale tube. Deze behandeling wordt in toenemende mate geïmplementeerd in de reguliere zorg.

Methode

Deze uitgangsvraag is verdeeld in zes belangrijke, klinisch relevante subvragen die zijn uitgewerkt in zes PICO's.

PICO 8a Geeft natuurlijk of synthetisch surfactant een reductie in de incidentie van BPD?

- P Prematuur geboren kinderen met een risico op of vastgestelde RDS.
I Natuurlijk of synthetisch surfactant.
C Placebo.
O BPD, dood, dood of BPD, co-morbiditeit *.

PICO 8b Heeft het tijdstip van surfactant toediening een effect op de incidentie van BPD?

- P Prematuur geboren kinderen met een risico op of vastgestelde RDS.
- I Profylaxe, early rescue (<2 uur postpartum (pp)).
- C Early or delayed (>2 uur pp) rescue.
- O BPD, dood, dood of BPD, co-morbiditeit *.

PICO 8c Heeft het herhalen van surfactant toediening een effect op de incidentie van BPD?

- P Prematuur geboren kinderen met een risico op of vastgestelde RDS.
- I Eenmalige toediening.
- C Herhaalde toediening.
- O BPD, dood, dood of BPD, co-morbiditeit *.

PICO 8d Heeft het gebruik van natuurlijk versus synthetisch surfactant een effect op de incidentie van BPD?

- P Prematuur geboren kinderen met een risico op of vastgestelde RDS.
- I Natuurlijk of synthetisch surfactant.
- C Synthetisch of synthetisch + proteïne surfactant.
- O BPD, dood, dood of BPD, co-morbiditeit *.

PICO 8e Geeft surfactant toegediend via de INSURE-techniek een reductie van de incidentie van BPD?

- P Prematuur geboren kinderen met een risico op of vastgestelde RDS.
- I INSURE.
- C Standaard rescue-behandeling met surfactant.
- O BPD, dood, dood of BPD, co-morbiditeit *.

PICO 8f Geeft surfactant toegediend via een katheter tijdens spontane ademhaling versus toediening via een endotracheale tube een reductie van de incidentie van BPD?

- P Prematuur geboren kinderen met een risico op of vastgestelde RDS.
- I Less invasive surfactant therapy (LISA)/minimal invasive surfactant treatment (MIST).
- C Standaardbehandeling met surfactant via een endotracheale tube.
- O BPD, dood, dood of BPD, co-morbiditeit *.

* IVH graad 3 tot 4, PVL > graad 1, NEC > graad 2, ROP > graad 2, psychomotore ontwikkeling bij voorkeur op tweejarige leeftijd.

Binnen de search werd geen restrictie aangebracht in het tijdstip van studies/publicatie. Een aantal studies is uitgevoerd in de jaren '80. Het zal duidelijk zijn dat sinds die tijd de zorg voor premature kinderen enorme sprongen gemaakt heeft. Dit maakt extrapolatie naar de huidige tijd lastig, zo niet onmogelijk. Toch is ervoor gekozen om deze studies wel mee te nemen in de analyses, omdat ze geïnccludeerd zijn in de Cochrane meta-analyses.

De systematische literatuursearch werd gedaan van 1966 tot en met 2012. De search werd herhaald in 2019.

Resultaten

Beschrijving literatuurselectie algemeen

Op basis van de literatuursearch werden 15 CR's gevonden, waarvan er 11 relevant waren voor de PICO's, zoals opgesteld in deze module. Daarnaast werden 158 RCT's gevonden. 86 van deze RCT's waren behandeld in de 11 CR's. Van de overgebleven 72 RCT's werden er 65 geëxcludeerd om redenen zoals vermeld in het flowdiagram in de bijlage van deze module (zie Bijlagen bij de richtlijn BPD). Van de resterende zeven RCT's werden er twee opgenomen in bestaande CR's, omdat de RCT's van recentere datum waren.

Een update van de search in 2019 leverde 43 mogelijke studies op waarvan er 35 werden geëxcludeerd om redenen, zoals vermeld in flowdiagram in de bijlage van deze module (zie Bijlagen bij de richtlijn BPD). De acht overgebleven artikelen bestonden uit zes SR's (Bahadue, 2012; Ardell, 2015; Wu, 2017; Ali, 2016; Isayama, 2016; Aldana-Aguirre, 2017) waarvan twee een update van al bestaande CR's en twee RCTs (Dilmen, 2014; Nayeri, 2014).

In totaal werden voor het beantwoorden van deze vraag 18 studies geïnccludeerd: 12 SR's waaronder vier CR's over surfactant versus placebo (Seger, 2009; Soll, 2000b, 2000c en 2010), drie CR's over verschillende SF-preparaten (Pfister, 2007 en 2009; Ardell, 2015), twee CR's over de timing van de toediening (Rojas-Reyes, 2012; Bahadue, 2012), één CR over herhaalde toediening (Soll, 2009); één CR over het gebruik van INSURE (Stevens, 2007); één SR over LISA/MIST (Aldana, 2017); zes RCT's waarvan drie RCT's over de timing van de toediening (Bevilacqua, 1993; Kendig, 1998; Dilmen, 2014) en drie RCT's over INSURE (Rojas, 2009; Dunn, 2011; Nayeri, 2014).

PICO 8a Geeft natuurlijk of synthetisch surfactant een reductie in de incidentie van BPD?

Beschrijving studies

Binnen deze PICO werden vier CR's gevonden waarbij het gebruik van natuurlijk (profylactisch en rescue) of synthetisch surfactant (profylactisch of rescue) vergeleken werd met placebobehandeling (Seger, 2009; Soll, 2000b, 2000c en 2010). In deze vier CR's werden 36 RCT's geïnccludeerd met totaal ruim 6.700 premature pasgeborenen. Bijna alle studies vonden plaats tussen 1985 en 1995, met het zwaartepunt in de tweede helft van de jaren '80. Om die reden beschrijven alle studies alleen BPD vastgesteld op de leeftijd van 28 dagen na de geboorte en niet op 36 weken PML. Deze belangrijke uitkomstmaat (BPD bij 36 weken PML) ontbreekt dan ook in de resultaten. Er werden naast de bestaande CR's nog twee publicaties gevonden met lange termijnuitkomsten van reeds geïnccludeerde studies; één naar profylactisch, natuurlijk surfactant en één naar electief, natuurlijk surfactant versus placebostudies (Dunn, 1988, Ware, 1990). Er werden geen nieuwe studies gevonden relevant voor deze PICO tussen 2012 en 2019.

Kwaliteit van het bewijs

Over het algemeen was de kwaliteit van het bewijs matig of laag. Het risico op bias voor de individuele studies is weergegeven in de bijlage van deze richtlijn. Bij een aantal studies was er geen of onduidelijkheid over de blinding van de interventie en uitkomst. Daarnaast werd vooral bij de niet-cruciale uitkomstmaten het bewijs afgewaardeerd vanwege imprecisie.

Gewenste effecten

Zoals eerder vermeld, wordt BPD bij 36 weken PML niet vermeld in deze relatief oudere studies. Surfactant heeft wel een positief effect op mortaliteit. Neonatale mortaliteit (<28 dg) is significant lager, ongeacht de samenstelling van het preparaat en de timing. Echter, de belangrijkste uitkomstmaat mortaliteit op het tijdstip dat de patiënt wordt ontslagen uit het ziekenhuis, is alleen significant verschillend voor selectieve (rescue-)behandeling met natuurlijk surfactant (RR 0,63; 95% BI 0,44 tot 0,90; NNT 10) en selectieve behandeling met synthetisch (eiwit-vrij) surfactant (RR 0,79; 95% BI 0,68 tot 0,92; NNT 25). Voor profylactische toediening wordt geen significant effect gevonden op mortaliteit voor zowel natuurlijk als synthetisch surfactant, wat voornamelijk een powerprobleem lijkt te zijn.

Ongewenste effecten

Bij alle vier CR's worden geen significante effecten gevonden van surfactantbehandeling op korte en lange termijn bijwerkingen. Het aantal studies wat resultaten publiceert over de lange termijn uitkomsten is gering in alle CR's en daar kan dus geen betrouwbare uitspraak over gedaan worden.

PICO 8b Heeft het tijdstip van surfactant toediening een effect op de incidentie van BPD?

Beschrijving studies

De zoekstrategie leverde voor deze PICO twee CR's op (Rojas-Reyes, 2012; Bahadue, 2012). De eerste review includeerde studies waarbij profylactische behandeling vergeleken werd met selectieve behandeling (Rojas-Reyes, 2012). Bij een profylactische behandeling worden alle premature kinderen met een verhoogd risico op RDS behandeld met surfactant, ongeacht het al dan niet daadwerkelijk aanwezig zijn van het RDS. Meestal vindt behandeling plaats op de verloskamer binnen 15 tot 30 minuten na de geboorte.

De update van de search in 2019 leverde nog één nieuwe RCT op waarbij profylactische behandeling werd vergeleken met (vroeg) electieve behandeling (Dilmen, 2014). Deze studie werd toegevoegd aan de bestaande meta-analyse die daarbij op een totaal van 12 RCT's uitkwam, waarbij >4.500 premature pasgeborenen werden geïnccludeerd. Deze studies beslaan een relatief lange tijdsperiode waarin het gebruik van NCPAP als primaire behandelmodus bij premature kinderen de laatste jaren sterk is toegenomen. Om die reden is een subgroepanalyse gedaan op basis van het al dan niet primair gebruiken van NCPAP.

Bij een selectieve behandeling wordt surfactant alleen toegediend als er ook daadwerkelijk verschijnselen zijn van RDS. In de tweede CR (update in 2012) werden studies bekeken waarbij de selectieve behandeling vroeg wordt toegediend (<2 uur na de geboorte) of laat (>2 uur na de geboorte) (Bahadue, 2012; Yost, 2000). In totaal werden vier RCT's met bijna 3.500 kinderen geïnccludeerd. Naast deze twee CR's werden ook twee losse RCT's gevonden die met iets meer detail keken naar het tijdstip van profylactisch behandelen (vijf minuten versus tien minuten pp) en laat selectief behandelen (mediaan 7,5 uur versus 17 uur) (Bevilacqua, 1993; Kendig, 1998). Aangezien deze RCT's niet voldeden aan de inclusie criteria van de beide CR's, werden beide RCT's afzonderlijk op kwaliteit beoordeeld met GRADE.

Kwaliteit van het bewijs

De kwaliteit van het bewijs was matig tot laag. Dit werd voornamelijk veroorzaakt door risico op bias waarbij er vooral bij de meeste geïnccludeerde RCT's geen of onduidelijkheid bestond over de blindering van de interventie en de uitkomst. Binnen de CR profylaxe versus selectief behandelen was er sprake van inconsistentie. Bij de co-morbiditeit was er regelmatig sprake van imprecisie.

Gewenste effecten

Mortaliteit bij 36 weken PML liet een heterogeen beeld zien bij de CR profylaxe versus selectief. Dat bleek vooral te berusten op het gebruik van NCPAP als primaire behandeling. Bij die studies waarbij de kinderen laagdrempelig geïntubeerd werden na de geboorte (in plaats van primair starten met NCPAP) voor een selectieve behandeling, bleek profylactische toediening de mortaliteit te verlagen met een RR van 0,72 (95% BI 0,56 tot 0,93) met een NNT van 16. Dit effect was niet langer aanwezig bij recentere studies waarbij premature pasgeborenen zo lang mogelijk ondersteund werden met NCPAP (RR 1,76; 95% BI 0,79 tot 3,94). De kwaliteit van bewijs was matig door imprecisie. Wat betreft BPD bij 36 weken PML werd een trend tot een verhoogd risico gevonden bij de kinderen die profylactisch behandeld werden (RR 1,13; 95% BI 1,00 tot 1,27; NNH 33). Dit effect geeft waarschijnlijk aan dat het profylactisch intuberen en daarna beademen van prematuur geboren kinderen schadelijke bijwerkingen heeft op de long. De gecombineerde uitkomstmaat dood of BPD bij 36 weken PML liet verhoogd risico zien voor de kinderen met profylactische behandeling met een RR van 1,13 (95% BI 1,02 tot 1,25) met een NNH van 20. Dit effect werd bijna volledig toegeschreven aan de studies waar NCPAP routinematig gebruikt wordt (1.744 van de totale 1.866 inclusies). De kwaliteit van het bewijs voor deze uitkomstmaten was matig door de mogelijke aanwezigheid van bias.

In de CR over vroeg versus laat selectieve behandeling (Bahadue, 2012) was er een significante reductie van mortaliteit bij ontslag (RR 0,88; 95% BI 0,78 tot 0,99; NNT 33), BPD (RR 0,69; 95% BI 0,55 tot 0,87;

NNT 33) en dood of BPD bij 36 weken PML (RR 0,83; 95% BI 0,75 tot 0,91; NNT 16) in het voordeel van vroege (<2 uur pp) behandeling. De kwaliteit van het bewijs voor deze uitkomsten was hoog (mortaliteit, BPD) en matig (gecombineerde uitkomstmaat dood of BPD).

Twee RCT's onderzochten de details van zowel profylaxe als late toediening. De RCT van Kendig (1998) vond geen significant verschil in BPD bij 36 weken PML of mortaliteit bij ontslag wanneer surfactant werd toegediend binnen 5 of 10 minuten. De kwaliteit van het bewijs was laag door het risico op bias en imprecisie.

Bevilaqua (1993) rapporteerde alleen de uitkomstmaat mortaliteit bij 28 dagen en vond een significante reductie indien selectieve behandeling plaatsvond bij een mediane leeftijd van zeven uur versus 17 uur (RR 0,41; 95% BI 0,19 tot 0,86; NNT 7). De kwaliteit van het bewijs was laag door het risico op bias en imprecisie. BPD bij 36 weken PML werd niet gerapporteerd.

Ongewenste effecten

Binnen de CR profylaxe versus selectieve behandeling (Rojas-Reyes, 2012) werden geen significante verschillen gevonden in ongewenste korte en lange termijnuitkomsten, al was het aantal studies dat lange termijneffecten rapporteerde en de daarin beschreven variabelen beperkt. De kwaliteit was over het algemeen laag door het risico op bias en imprecisie.

In de CR vroeg versus late selectieve behandeling (Bahadue, 2012) werd alleen korte termijn comorbiditeit beschreven waarbij er geen significante verschillen werden gevonden. De kwaliteit van het bewijs was over het algemeen laag door het risico op bias en imprecisie.

Bij de RCT van Kendig (1998) werden geen significante verschillen gevonden in korte termijn comorbiditeit (de kwaliteit van bewijs was laag). Bij de RCT van Bevilaqua (1993) werd een significante reductie gevonden in het risico op een ernstige IVH (RR 0,39; 95% BI 0,16 tot 0,95; NNT 10). De kwaliteit van het bewijs was laag door het risico op bias en imprecisie.

PICO 8c Heeft het herhalen van surfactant toediening een effect op de incidentie van BPD?

Beschrijving studies

Binnen deze PICO werd één CR gevonden die één dosering onderzocht versus >1 dosering (Soll, 2009). In deze CR werden drie studies met totaal 1.200 kinderen geïnccludeerd. Er werden geen nieuwe studies gevonden in de periode 2012 tot 2019.

Kwaliteit van het bewijs

Over het algemeen was de kwaliteit van de verrichte studies matig.

Gewenste effecten

Alleen mortaliteit werd gerapporteerd, waarbij het niet duidelijk is op welke leeftijd deze uitkomst is gemeten. Mortaliteit was significant lager in de groep met >1 surfactantbehandeling (RR 0,59; 95% BI 0,44 tot 0,78; NNT 14). De kwaliteit van het bewijs was matig vanwege imprecisie.

Ongewenste effecten

Ernstige IVH werd gerapporteerd en was niet verschillend tussen de groepen. De kwaliteit van het bewijs was laag door imprecisie. Er werden geen lange termijnuitkomsten gerapporteerd.

PICO 8d Heeft het gebruik van natuurlijk versus synthetisch surfactant een effect op de incidentie van BPD?

Beschrijving studies

Binnen deze PICO zijn er drie CR's (Pfister, 2007 en 2009; Soll, 2000a) verschenen waarbij de CR over vergelijking dierlijk versus eiwit-vrij synthetisch surfactant (Soll, 2000a) in 2015 een update heeft gehad (Ardell, 2015). Wat betreft de synthetische producten, bestaan er twee vormen: synthetisch surfactant

zonder surfactant eiwitten (synthetisch - SE) en met surfactant eiwitten (synthetisch + SE). De CR's onderzoeken drie vergelijkingen:

1. natuurlijk versus synthetisch - SE (15 RCTs, n=5523);
2. natuurlijk versus synthetisch + SE (twee RCT's, n=1000);
3. synthetisch + SE versus synthetisch-SE 1 RCT, n=1000).

Een studie van Giannakopoulou naar natuurlijk versus synthetisch - SE surfactant die in de eerste versie van de richtlijn was toegevoegd aan de CR, bleek bij nader inzien toch niet gerandomiseerd in opzet te zijn en is daarom bij deze update niet langer meegenomen (Giannakopoulou, 2002).

Kwaliteit van het bewijs

De kwaliteit van het bewijs was erg wisselend, afhankelijk van de CR en de uitkomst en varieerde van laag tot hoog. Binnen de CR natuurlijk versus synthetisch - SE bestond risico op bias bij de verschillende RCT's met als voornaamste kritiek: geen of onduidelijkheid over blinding interventie en/of uitkomst. Bij de CR naar synthetisch + SE versus natuurlijk surfactant was er bij sommige uitkomsten sprake van imprecisie. Bij de RCT die synthetisch + SE versus synthetisch-SE vergeleek, was bij de co-morbiditeit vaak sprake van imprecisie.

Gewenste effecten

Wat betreft de CR naar natuurlijk versus synthetisch - SE surfactant was er geen effect op BPD of de gecombineerde uitkomstmaat BPD of mortaliteit bij 36 weken PML. Er werd wel een significante reductie in mortaliteit gerapporteerd in het voordeel van natuurlijk surfactant (RR 0,89; 95% BI 0,79 tot 0,99; NNT 50), maar het tijdstip waarop deze uitkomst bepaald werd, is onbekend. De kwaliteit van het bewijs was hoog.

De vergelijking tussen natuurlijk en synthetisch + SE surfactant leverde geen significante verschillen op wat betreft de uitkomst BPD, mortaliteit of de gecombineerde uitkomstmaat BPD of mortaliteit bij 36 weken PML.

Synthetisch + SE versus synthetisch - SE surfactant liet geen verschil zien in de uitkomsten BPD of mortaliteit. Wel was er sprake van een trend tot een lager risico bij gebruik van synthetisch + SE surfactant voor de gecombineerde uitkomst BPD of mortaliteit bij 36 weken PML (RR 0,88; 95% BI 0,77 tot 1,01; NNT 20). De kwaliteit van het bewijs was hoog.

Ongewenste effecten

Er werden geen verschillen gevonden in co-morbiditeit. Het aantal studies dat lange termijnuitkomsten evalueerde was zeer gering. De kwaliteit van het bewijs was over het algemeen laag.

PICO 8e Geeft surfactant toegediend via de INSURE-techniek een reductie van de incidentie van BPD?

Beschrijving studies

Binnen deze PICO is één CR beschikbaar (Stevens, 2007) en één SR gepubliceerd in een peer-reviewed tijdschrift (Isayama, 2016). Deze laatste includeerde geen nieuwe studies relevant voor de PICO. De CR vergelijkt de INSURE-techniek met surfactanttherapie, gevolgd door beademing en latere extubatie. Er wordt onderscheid gemaakt tussen vroege selectieve INSURE en profylactische INSURE. De CR voor vroege selectieve INSURE werd aangevuld met de RCT van Rojas (2009) en de studie van Nayeri (2014), en bevat daarmee acht RCT's met ruim 600 geïncludeerde premature pasgeborenen. De profylactische INSURE werd bijgewerkt met twee van de drie armen uit de studie van Dunn (2011) en kwam daarmee op één RCT met 439 premature pasgeborenen.

Kwaliteit van het bewijs

De studies opgenomen in de CR waren over het algemeen van lage tot matige kwaliteit. Oorzaken waren voornamelijk risico op bias en imprecisie.

Gewenste effecten

Het risico op BPD, mortaliteit of een combinatie van deze uitkomst bij 36 weken PML was vergelijkbaar, ongeacht het tijdstip van de INSURE.

Ongewenste effecten

Gezien de afwezigheid van gewenste effecten werd de co-morbiditeit buiten beschouwing gelaten.

PICO 8f Geeft surfactant toegediend via een katheter tijdens spontane ademhaling versus toediening via een endotracheale tube een reductie van de incidentie van BPD?

Beschrijving studies

Binnen deze PICO zijn er vier SR's gepubliceerd (Wu, 2017; Ali, 2016; Isayama, 2016; Aldana-Aguirre, 2017). De SR van Aldana-Aguirre is daarvan de meest complete met zes RCT's die totaal bijna 900 kinderen randomiseerden (Aldana, 2017). Van de RCT's in deze SR was de studie van Mirnia uit 2013 niet in full-tekst te verkrijgen en zijn de gegevens, voor zover beschikbaar, in de SR van Aldana-Aguirre (2017) gebruikt. Een RCT van Halim uit 2019 was eveneens niet full-tekst te verkrijgen en wordt om die reden niet meegenomen. De behandeling in de controlegroep bestond uit INSURE bij vier studies en bij twee studies was dit onduidelijk.

Kwaliteit van het bewijs

De kwaliteit van het bewijs varieerde van redelijk tot zeer laag, afhankelijk van de uitkomst. Voor de belangrijkste uitkomsten BPD en mortaliteit was het bewijs, respectievelijk, laag en redelijk. Dit werd veroorzaakt door geen (of afwezige informatie over) blinding van de interventie en de uitkomst, en door imprecisie.

Gewenste effecten

LISA/MIST resulteerde in een significante reductie in het risico op BPD (RR 0,72; 95% BI 0,53 tot 0,98; NNT 20) en de gecombineerde uitkomst dood of BPD (RR 0,74; 95% BI 0,59 tot 0,94; NNT 14). De uitkomst mortaliteit was niet significant verschillend.

Ongewenste effecten

Alhoewel in individuele studies een lager risico op co-morbiditeit wordt gerapporteerd, werden in de SR geen significante verschillen gevonden.

Conclusie met algehele kwaliteit van het bewijs

PICO 8a Geeft natuurlijk of synthetisch surfactant een reductie in de incidentie van BPD?

Er zijn geen studies die het effect van selectieve behandeling met surfactant op het risico op BPD hebben gerapporteerd.

Matig	Selectieve behandeling met natuurlijk surfactant geeft een significante reductie in mortaliteit op het tijdstip van ontslag uit het ziekenhuis.
Matig	Selectieve behandeling met surfactant eiwit vrij synthetisch surfactant geeft een significante reductie in mortaliteit op het tijdstip van ontslag uit het ziekenhuis.
Matig	Er zijn geen klinisch relevante korte termijn bijwerkingen van surfactant behandeling.

Algehele kwaliteit van bewijs* = matig

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

PICO 8b Heeft het tijdstip van surfactant toediening een effect op de incidentie van BPD?

Laag	In vergelijking met selectieve toediening geeft profylactisch behandeling met surfactant geen significante reductie van BPD of mortaliteit bij 36 weken PML of op het tijdstip van ontslag.
Matig	In vergelijking met selectieve toediening geeft profylactisch surfactantbehandeling een toename van het risico op de gecombineerde uitkomstmaat mortaliteit en BPD bij 36 weken PML.
Matig	Indien NCPAP de primaire behandeling is na de geboorte, geeft profylactische behandeling met surfactant geen reductie in mortaliteit of BPD en is er zelfs een toename van het risico van de gecombineerde uitkomst dood of BPD
Laag	Indien er sprake is van selectieve behandeling met surfactant, geeft een vroege behandeling (<2 uur pp) een significant lager risico op BPD bij 36 weken PML in vergelijking met late (>2 uur pp) behandeling.
Matig	Indien er sprake is van selectieve behandeling met surfactant, geeft een vroege behandeling (<2 uur pp) een significant lager risico op de gecombineerde uitkomstmaat mortaliteit of BPD bij 36 weken PML in vergelijking met late (>2 uur pp) behandeling.
Laag	Indien er sprake is van laat selectieve surfactant behandeling, geeft vroegere toediening (zeven uur pp) een lager risico op mortaliteit bij 28 dagen dan latere (17 uur pp) toediening.

Algehele kwaliteit van bewijs* = laag

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

PICO 8c Heeft het herhalen van surfactant toediening een effect op de incidentie van BPD?

Er zijn geen studies die het effect van het herhalen van surfactant toediening op het risico op BPD hebben gerapporteerd.

Matig	Herhalen van de surfactantgift geeft een significante reductie van de mortaliteit in vergelijking met één gift surfactant.
--------------	--

Algehele kwaliteit van bewijs* = matig

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

PICO 8d Heeft het gebruik van natuurlijk versus synthetisch surfactant een effect op de incidentie van BPD?

Matig	Natuurlijk surfactant biedt, ten opzichte van eiwit vrij synthetisch surfactant, geen voordelen voor het risico op BPD bij 36 weken PML, maar geeft wel een significante verlaging van de mortaliteit.
Matig	Er is geen verschil in het risico op mortaliteit of BPD bij 36 weken PML tussen het gebruik van synthetisch surfactant verrijkt met eiwitten of natuurlijk surfactant.
Hoog	Er is een trend tot een lager risico op mortaliteit of BPD bij 36 weken PML bij gebruik van synthetisch surfactant verrijkt met eiwitten in vergelijking met synthetisch surfactant zonder eiwitten.

Algehele kwaliteit van bewijs* = matig

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

PICO 8e Geeft surfactant toegediend via de INSURE techniek een reductie van de incidentie van BPD?

Laag	Het toepassen van surfactant therapie middels een INSURE-procedure geeft geen reductie in BPD en/of mortaliteit in vergelijking met surfactant behandeling met kortdurende aanhoudende beademing.
-------------	---

Laag	Er is geen verschil in het risico op BPD en/of mortaliteit bij 36 weken PML tussen profylactische of selectieve INSURE surfactant behandeling.
-------------	--

Algehele kwaliteit van bewijs = laag

PICO 8f Geeft surfactant toegediend via een katheter tijdens spontane ademhaling versus toediening via een endotracheale tube een reductie van de incidentie van BPD?

Laag	In vergelijking met behandeling via een endotracheale tube geeft surfactant toegediend via een katheter een reductie op BPD en de gecombineerde uitkomst dood of BPD.
-------------	---

Matig	In vergelijking met behandeling via een endotracheale tube geeft surfactant toegediend via een katheter geen reductie van mortaliteit.
--------------	--

Algehele kwaliteit van bewijs* = laag

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

Van bewijs naar aanbeveling

Op basis van het beschikbare bewijs kan vastgesteld worden dat surfactant een reductie geeft van de mortaliteit, al zijn er geen recente placebo-gecontroleerde studies die dit effect bevestigen in de huidige standaard van zorg. Het effect van surfactant op BPD bij 36 weken PML is niet goed onderzocht binnen de placebo-gecontroleerde studies. Aangezien synthetisch - SE surfactant niet langer op de markt is in Europa, is natuurlijk surfactant de eerste keus, hetgeen ook ondersteund wordt door een lagere mortaliteit in vergelijking met synthetisch - SE producten. Synthetisch + SE surfactant is een groep die in ontwikkeling is en de beperkte gegevens die er zijn wijzen in de richting dat deze middelen gelijkwaardig zijn aan de natuurlijke producten. Het herhalen van de surfactantgift geeft een reductie in mortaliteit en kan dus aanbevolen worden. Onduidelijk is hoeveel herhalingsgiften zinvol zijn. Dit zal aan de hand van de respons per patiënt individueel beoordeeld moeten worden.

Binnen de huidige standaardzorg waarbij NCPAP de primaire behandeling is direct na de geboorte, heeft profylactische toediening van surfactant geen voordelen meer en verhoogt het zelfs het risico op BPD bij 36 weken PML. Wel is het van belang om surfactant zo vroeg mogelijk selectief toe te dienen waarbij behandeling <2 uur na geboorte een reductie geeft in de gecombineerde uitkomstmaat mortaliteit of BPD bij 36 weken PML. Maar zelfs in het geval van late selectieve behandeling lijkt eerdere toediening te leiden tot betere uitkomsten.

Het toedienen van surfactant zonder (langdurige) beademing wordt in toenemende mate toegepast in de klinische praktijk. Dit kan door middel van de INSURE of de LISA/MIST-techniek. Alhoewel beide in de praktijk gebruikt worden, is alleen voor LISA/MIST aangetoond dat het BPD en de gecombineerde uitkomst dood of BPD reduceert. Om die reden lijkt LISA/MIST dan ook de eerste keus.

Surfactant behandeling lijkt geen toename van korte termijn morbiditeit te geven, al is het de kwaliteit van het bewijs vaak laag. Lange termijntuitkomsten worden ondergerapporteerd in alle surfactant RCT's.

Aanbeveling

Sterk	De werkgroep beveelt aan surfactant behandeling selectief (rescue) toe te passen. Indien surfactant behandeling overwogen wordt, adviseert de werkgroep surfactant zo vroeg mogelijk na de geboorte toe te dienen.
Sterk	De werkgroep beveelt aan om gebruik te maken van natuurlijk surfactant, indien surfactant geïndiceerd is bij prematuur geboren kinderen met RDS.
Sterk	De werkgroep beveelt aan om surfactant behandeling te herhalen bij aanhoudende tekenen van respiratoir falen na de eerste surfactant toediening.
Sterk	De werkgroep beveelt aan bij premature pasgeborenen met een goede ademdrive surfactant toe te dienen via een dunne katheter (LISA/MIST).

Module 9 Optimale zuurstofsaturatie

Uitgangsvraag Is er een optimale zuurstofsaturatietarget in het kader van preventie van BPD?

Achtergrond

Zuurstof is een belangrijk onderdeel in de behandeling van premature pasgeborenen en is geassocieerd met verlaging van mortaliteit en verbetering van lange termijn neurologische uitkomst. Het toedienen van extra zuurstof gaat echter ook gepaard met een aantal schadelijke biochemische effecten, zoals het vrijkomen van toxische zuurstofradicalen bij hyperoxie en re-oxygenatie na hypoxie. Prematuren hebben weinig beschermingsmechanismen tegen deze oxidatieve stress (Hellstrom, 2001). Uit meerdere studies is duidelijk geworden dat zuurstof beschouwd moet worden als een medicijn met een doseringsrange en potentiële toxiciteit bij overdosering. Toediening van (te) veel zuurstof bij nastreven van hogere saturatiegrenzen is geassocieerd met een toename van BPD, ROP, PVL en CP (Finer, 2010b; Tin, 2001; Rabi, 2007; Silvers, 1998; Saugstad, 1997; Haynes, 2003; [No authors listed], 2000). Deze publicaties hebben geleid tot een meer restrictief zuurstofbeleid op veel neonatologie afdelingen. Daar staat tegenover dat er nog onvoldoende bekend is van de gevolgen van blootstelling aan lagere saturaties bij het streven naar toedienen van minder zuurstof. Er zijn aanwijzingen dat dit gepaard gaat met een toename in hypoxische episodes, PDA, apneus en mortaliteit (Tarnow-Mordi, 2010; Di Fiore, 2012). Met dit hoofdstuk wil de werkgroep een antwoord geven op de vraag welke zuurstofsaturatietargets in wenselijk zijn het kader van de preventie van BPD. Hierbij zal uiteraard ook rekening moeten worden gehouden met de effecten van deze targets op mortaliteit en overige morbiditeit.

Methode

De volgende PICO werd opgesteld voor deze uitgangsvraag:

- P Prematuren met een AD <32 weken.
- I Lagere zuurstofsaturatietarget.
- C Hogere zuurstofsaturatietarget.
- O Incidentie van BPD, mortaliteit, incidentie ROP, necrotiserende enterocolitis, lange termijn neurologische uitkomst.

Voor de eerste versie van de richtlijn werd een systematische literatuursearch gedaan tot april 2012. De search werd herhaald in 2019.

Resultaten

Beschrijving literatuurselectie

De zoekstrategie tot april 2012 leverde in de Cochrane database vier abstracts op die relevant bleken voor deze PICO. Bij de Medline searches vielen de meeste abstracts af, omdat niet de juiste interventie werd beschreven. Van de 12 artikelen die full-tekst werden bestudeerd, vielen er destijds 11 artikelen af. De redenen hiervoor waren: zeer verouderde data en slechte kwaliteit van de studie van Askie uit 2009. De studie bestudeerde een andere interventie dan zuurstofsaturatie (Askie, 2017 en 2018; Walsh, 2007), ontbreken van de cruciale uitkomstmaten (Chen, 2010; McGregor, 2002; Saugstad, 2011) en studie-opzet (narratief, retrospectief of prospectief) (Saugstad, 2007; Vanderveen 2006; Wright, 2006). Na bespreking van het eerste concept in 2013 werd op verzoek van de werkgroep onderzocht of de BOOST-trial moest worden toegevoegd (Askie, 2003). Echter, geen van de door de werkgroep benoemde cruciale uitkomstmaten (BPD en mortaliteit) werden in de studie geanalyseerd, waardoor deze studie toch niet werd geselecteerd voor het beantwoorden van de uitgangsvraag. De destijds

enige overgebleven geïncludeerde studie, de SUPPORT-studie, randomiseerde 1.316 kinderen, geboren tussen 24 en 28 weken tussen lage zuurstofsaturatie (85 tot 89%) en hoge zuurstofsaturatie (91 tot 95%) (Tarnow-Mordi, 2010).

De zoekstrategie verricht voor de update identificeerde 92 artikelen. Daarvan werden negen abstracts beoordeeld, waarvan er drie geen RCT waren over dit onderwerp. Drie publicaties werden na het lezen van de volledige tekst niet meegenomen, omdat het deelpublicaties betroffen van geïncludeerde studies zonder aanvullende gegevens. Naast een lange termijn follow-uppublicatie van eerder genoemde SUPPORT-studie (Vaucher, 2012), werden de RCT van het Canadese netwerk (Schmidt, 2013) en een gezamenlijke publicatie van de saturatiestudies verricht in Engeland, Australië en Nieuw-Zeeland (Stenson, 2013) meegenomen voor deze PICO. Als basis voor deze uitgangsvraag werd een recente CR gevonden (Askie, 2017) waarin alle geselecteerde RCT's over dit onderwerp werden samengevat. Daarnaast werd een prospectieve meta-analyse met IPD-analyse van de vijf deelnemende trials gevonden (Askie, 2018).

Beschrijving studies

In totaal participeerden 4.958 patiënten in deze vijf RCT's. De studieprotocollen verschilden slechts op kleine punten, zodat het poolen van de resultaten mogelijk was. Bij de kinderen die gealloceerd werden tot de lage saturatiegrenzen werd getracht hen tussen de 85 tot 89% te houden, terwijl de hoge saturatiegrenzen 91 tot 95% waren. Het is belangrijk om te beseffen dat het hier om targets ging, maar dat de alarmgrenzen tussen de verschillende studies verschilden. Alle in deze richtlijn gewenste uitkomstmaten worden in de studies gerapporteerd.

De prospectieve meta-analyse met IPD-analyse van Askie (2018) vergeleek de effecten van de verschillende saturatiegrenzen op mortaliteit en morbiditeit. De primaire uitkomstmaat was de gecombineerde uitkomst overlijden en ernstige neurologische beperking. BPD, NEC en ROP werden als secundaire uitkomstmaten van deze IPD-analyse gerapporteerd.

Kwaliteit van het bewijs

Alle geïncludeerde studies zijn adequaat uitgevoerde studies waarbij kinderen voor hun geboorte zijn gerandomiseerd tussen lage zuurstofsaturatie en hoge zuurstofsaturatie. De studies werden dubbelblind uitgevoerd. De kwaliteit van de studies is hoog. De enige afwaardering die plaatsvond was voor de uitkomstmaat CP, aangezien het aantal events <300 was en daardoor de onnauwkeurigheid van de effectschatter groter.

Gewenste effecten

Als eerste is gekeken naar de cruciale uitkomstmaten. In de groep met lage zuurstofsaturatie kreeg 38% van de kinderen BPD. In de groep met hoge zuurstofsaturatie was dit 45% (RR 0,87; 95% BI 0,81 tot 0,94; NNH 17; 95% BI 11 tot 34). Wanneer werd gekeken naar mortaliteit bij 36 weken PML, overleed in de groep met lage zuurstofsaturatie 17%. In de groep met hoge zuurstofsaturatie was dit 14% (RR 1,18; 95% BI 1,04 tot 1,34; NNT 39; 95% BI 22 tot 185). In de groep met lage zuurstofsaturatie overleed 19% gedurende de opname in het ziekenhuis. In de groep met hoge zuurstofsaturatie was dit 16% (RR 1,16; 95% BI 1,03 tot 1,31; NNH 39; 95% BI 21 tot 215). Dit betekent een statistisch significant resultaat in het voordeel van de groep met hoge zuurstofsaturatie. De laatste korte termijn cruciale uitkomstmaat tenslotte, was de gecombineerde uitkomstmaat BPD of mortaliteit bij 36 weken PML. In de groep met lage zuurstofsaturatie was dit 48,8%. In de groep met hoge zuurstofsaturatie was dit 52%. Dit verschil was niet statistisch significant (RR 0,94; 95% BI 0,89 tot 0,99; NNH 30; 95% BI 16 tot 176).

Wanneer werd gekeken naar mortaliteit op 18 tot 24 maanden gecorrigeerde leeftijd, overleed in de groep met lage zuurstofsaturatie 19,9%. In de groep met hoge zuurstofsaturatie was dit 17,1% (RR 1,16; 95% BI 1,03 tot 1,31; NNT 40; 95% BI 21 tot 280). De lange termijn neurologische uitkomsten

lieten geen verschil zien tussen de hoge en lage saturatiegrenzen, behalve de gecombineerde uitkomstmaat overlijden en grote handicaps op 18 tot 24 maanden gecorrigeerde leeftijd (43,7% versus 40,8%; RR 1,07; 95% BI 1,00 tot 1,14; NNT 34; 95% BI 17 tot 711).

Ongewenste effecten

Naast de cruciale uitkomstmaten, van belang voor deze review, is ook het ontstaan van ROP en NEC geanalyseerd. In de groep patiënten met een lage zuurstofsaturatie kreeg 10,8% van de kinderen ROP, in vergelijking met 14,8% van de patiënten in de groep met hoge zuurstofsaturatie (RR 0,72; 95% BI 0,61 tot 0,85; NNH 24; 95% BI 16 tot 47). In de groep patiënten met een lage zuurstofsaturatie kreeg 11,2% van de kinderen NEC, in vergelijking met 9,0% van de patiënten in de groep met hoge zuurstofsaturatie (RR 1,24; 95% BI 1,05 tot 1,47; NNT 55; 95% BI 28 tot 764).

Conclusie met algehele kwaliteit van het bewijs

Hoog	Er is een significante toename in de incidentie van BPD of de gecombineerde uitkomstmaat overlijden en BPD bij kinderen geboren tussen 24 en 28 weken, indien gestreefd wordt naar een hoge (91 tot 95%) zuurstofsaturatie in vergelijking met een lage (85 tot 89%).
-------------	--

Hoog	Er is een significante afname in de kans op mortaliteit bij 36 weken PML, ontslag uit ziekenhuis en bij de gecorrigeerde leeftijd van twee jaar bij kinderen geboren tussen 24 en 28 weken, indien gestreefd wordt naar een hoge (91 tot 95%) zuurstofsaturatie in vergelijking met een lage (85 tot 89%) zuurstofsaturatie.
-------------	---

Hoog	Er is een significante afname in de kans op NEC bij kinderen geboren tussen 24 en 28 weken, indien gestreefd wordt naar een hoge (91 tot 95%) zuurstofsaturatie in vergelijking met een lage (85 tot 89%) zuurstofsaturatie.
-------------	---

Matig	Er is significante toename in de kans op ROP bij kinderen geboren tussen 24 en 28 weken, indien gestreefd wordt naar een hoge (91 tot 95%) zuurstofsaturatie in vergelijking met een lage (85 tot 89%) zuurstofsaturatie.
--------------	--

Hoog	Er is geen verschil in lange termijn neurologische ontwikkeling bij kinderen geboren tussen 24 en 28 weken, wanneer behandeld in saturatiegrenzen 91 tot 95%, vergeleken met 85 tot 89% saturatiegrenzen.
-------------	---

Algehele kwaliteit van bewijs* = matig

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

Van bewijs naar aanbeveling

Met de recent beschikbare gekomen literatuur kan een antwoord op de uitgangsvraag gegeven worden. Om de uitgangsvraag ‘Welke zuurstofsaturatiegrenzen geven de grootste kans op overleven met de minste morbiditeit?’ te beantwoorden, is een prospectieve meta-analyse met IPD-analyse gedaan van de vijf deelnemende trials (Askie, 2018). Deze IPD-analyse laat echter geen andere resultaten zien dan de bovengenoemde traditionele meta-analyses, namelijk dat het nastreven van hogere saturatiegrenzen (91 tot 95%) leidt tot een verminderde kans op overlijden en NEC, maar dit lijkt ten koste te gaan van een toegenomen kans op BPD en ROP zonder evident effect op de lange termijn neurologische uitkomsten. Aangezien bovenstaande studies twee uiterste saturatietargets (85 tot 89% versus 91 tot 95%) hebben vergeleken, is niet te zeggen of het risicoprofiel van benefit

(reductie mortaliteit/NEC) versus ongewenste effecten (toename BPD/ROP) beter zal zijn bij het nastreven van een midden saturatieprofiel van bijvoorbeeld 88 tot 94%.

Gezien de toename van mortaliteit bij gebruik van saturatiegrenzen 85 tot 89% bij prematuren met een AD tussen 24 en 28 weken, dient deze target in elk geval vermeden te worden. Voor het adviseren van een bovengrens van de zuurstofsaturatietarget heeft de werkgroep gebruik gemaakt van de kennis van de fysiologie van de zuurstofdissociatiecurve. Deze bereikt een plateau bij een zuurstofsaturatie van ongeveer 95%, ongeacht of de arteriële zuurstofspanning nog verder oploopt. Deze hoge arteriële zuurstofspanning zou vermeden moeten worden, gezien de toxische effecten van oxidatieve stress en hyperoxie (Lloyd, 2003; Askie, 2003). De werkgroep realiseert zich dat er behoefte is aan duidelijk omschreven grenzen die nagestreefd zouden moeten worden. De genoemde beperkingen aan het beschikbare bewijs maken dat een stellige uitspraak hierover niet mogelijk is, er zal altijd een afweging gemaakt moeten worden tussen voordelen en mogelijke nadelen. Deze afweging kan in verschillende ziekenhuizen, afhankelijk van de populatie patiënten en het voorkomen van bepaalde complicaties verschillen. Om deze reden heeft de werkgroep ervoor gekozen zich te beperken tot datgene waar wel een harde uitspraak over gedaan kan worden.

Bij afwijken van de saturatie buiten de gewenste targets wordt in de meeste gevallen manuele aanpassing van de hoeveelheid toegediende zuurstof gedaan. Door vertraging in het verhogen of verlagen van de hoeveelheid toegediende zuurstof wordt de premature pasgeborene een bepaalde tijd blootgesteld aan zowel periodes van hypoxie als hyperoxie. In alle RCT's komt naar voren dat er een verschil is tussen de targetsaturatie en de daadwerkelijke saturatie over een bepaalde periode. Een mogelijke oplossing voor het beter in de gestelde targets houden van de saturatie is het gebruik van CLIO₂, waarbij de hoeveelheid toegediende zuurstof geautomatiseerd wordt aangepast aan de hand van de gemeten saturatie. Deze modaliteit is nog maar beperkt onderzocht. Er zijn alleen studies die kijken naar de praktische toepasbaarheid van deze functie en de mate waarin er op deze manier in wordt geslaagd de saturatie binnen de gewenste targets te houden. Er zijn nog geen onderzoeken die naar lange termijn-effecten, zoals BPD of mortaliteit hebben gekeken. CLIO₂ is niet meegenomen in deze uitgangsvraag, omdat het bij het gebruik van CLIO₂ niet gaat over welke saturatie je moet nastreven, maar over hoe je ervoor zorgt de gewenste saturatie ook daadwerkelijk te behalen en behouden. In de volgende versie van de richtlijn zal het gebruik van CLIO₂ als subuitgangsvraag worden meegenomen.

Aanbeveling

Sterk	De werkgroep raadt af om bij kinderen met een AD tussen 24 en 28 weken een saturatietarget 85 tot 89% te gebruiken.
--------------	---

Sterk	De werkgroep beveelt aan om hyperoxie (zuurstofsaturatie >95%) te voorkomen, gezien de beschreven toxiciteit van zuurstof op onder andere de long.
--------------	--

Module 10 Medicamenteuze behandeling apneus

Uitgangsvraag Geeft medicamenteuze behandeling van apneus bij prematuren (theophylline, coffeïne, doxapram) een reductie van het risico op BPD?

Achtergrond

Prematuren hebben vaak een onrijp adempatroon, resulterend in herhaalde apneus. De incidentie van apneus van de prematuur bedraagt >85% voor prematuren met een AD <34 weken (Barrington, 1991). Deze apneus kunnen kortdurend en self-limiting zijn, maar ook gepaard gaan met diepe bradycardieën en saturatiedalingen. De incidentie en ernst van de apneus neemt toe bij kortere AD (Henderson-Smart, 2004; Pillekamp, 2007). Het is niet duidelijk of de hypoxie die kan optreden bij deze apneus aanleiding geeft tot schade aan organen, zoals hersenen en darmen. Ook is onvoldoende bekend of het hebben van apneus lange termijn gevolgen voor de ontwikkeling met zich mee brengt. Indien apneus zich zeer frequent voordoen of zeer langdurig zijn, kan dit leiden tot respiratoire insufficiëntie en noodzaak tot intubatie en kunstmatige beademing. Voor de behandeling van apneus worden niet-invasieve vormen van ademhalingsondersteuning, zoals CPAP en NIPPV, gebruikt. Daarnaast is er een aantal medicamenten beschikbaar. Enerzijds de methylxanthines coffeïne, theophylline en aminophylline, anderzijds doxapram. Het precieze werkingsmechanisme van deze middelen is nog niet volledig bekend. Het doel van deze module is te onderzoeken of de medicamenteuze behandeling van apneus de incidentie van BPD reduceert.

Methode

De volgende drie PICO's werden opgesteld voor deze uitgangsvraag.

PICO 10a Geven coffeïne, doxapram of theofylline een reductie van het risico op BPD?

- P Prematuren met een AD < 32 weken
- I Medicamenteuze behandeling van apneus:
 - a. coffeïne;
 - b. doxapram;
 - c. theofylline.
- C
 - a. geen medicamenteuze behandeling;
 - b. coffeïne of geen behandeling;
 - c. coffeïne of geen behandeling.
- O Incidentie van BPD, mortaliteit, invasieve beademing, beademingsduur, ongewenste effecten.

PICO 10b Wat is de meest optimale dosering van coffeïne?

- P Prematuren met een AD <32 weken.
- I Coffeïne in hoge dosering.
- C Coffeïne in lage dosering.
- O Incidentie van BPD, mortaliteit, invasieve beademing, beademingsduur, ongewenste effecten.

PICO 10c Wat is de beste timing van starten van coffeïne?

- P Prematuren met een AD <32 weken.
- I Coffeïne vroeg gestart.
- C Coffeïne later gestart.
- O Incidentie van BPD, mortaliteit, invasieve beademing, beademingsduur, ongewenste effecten.

Er werd een systematische literatuursearch gedaan tot en met 2012. De search werd herhaald in 2019.

Resultaten

Beschrijving literatuurselectie

In de Cochrane database werden drie relevante abstracts gevonden en in Medline zes. Deze werden full-tekst beoordeeld. Van de in totaal zes artikelen die full-tekst werden beoordeeld, werden twee studies alsnog geëxcludeerd vanwege het narratieve design (Greenough, 2008; Schmidt, 2008). De overige gevonden studies hadden alle een link met de CAP-studie. Het artikel van Schmidt vormt de originele CAP-studie en wordt daarom onderstaand verder behandeld (Schmidt, 2006). De overige artikelen beschrijven alle selectieve data uit de CAP-studie en worden daarom verder niet meegenomen (Doyle, 2010; Henderson-Smart, 2010a en 2010b). Methodologische en inhoudelijke kenmerken van de gevonden studies staan beschreven in de evidencetabel in de bijlage behorend bij deze richtlijn BPD.

Op verzoek van de werkgroep is nader gezocht naar doxapram. In de initiële search waren over dit onderwerp geen relevante studies naar voren gekomen. Ook in een nieuwe search, meer specifiek naar de effecten van doxapram, kwamen geen relevante studies naar voren. Er zijn drie CR's over het gebruik van doxapram: één gaf doxapram standaard voor detubatie en voldeed wat betreft indicatie dus niet aan de PICO. De andere twee bestudeerden wel doxapram, met als indicatie apneus, maar gaven alleen zeer korte termijnresultaten weer en hadden dus geen relevante uitkomstmaten voor deze uitgangsvraag.

De update van de search in 2019 leverde acht potentieel relevante abstracts op. Deze werden full-tekst beoordeeld op bruikbaarheid voor de richtlijn. Hiervan werd er één geëxcludeerd vanwege taal: Chinees (Zhao, 2016), één beschreef follow-up data van de CAP-studie (Schmidt, 2017), twee waren systematische reviews over de timing van starten van coffeïne (Kua, 2017; Park, 2015), drie waren systematische reviews over de optimale dosering van coffeïne (Chen, 2018; Brattstrom, 2019; Vliegenthart, 2018) en één systematische review beschreef zowel de timing als de dosering (Pakvasa, 2018). De lange termijn uitkomsten uit de follow-up studie van Schmidt werden toegevoegd aan de eerder verzamelde data. Van de SR's werd bekeken welke de meeste recent beschikbare studies had geïnccludeerd en kwalitatief het beste was. Op basis hiervan is de review van Brattstrom (2019) geselecteerd voor de vraag over de optimale dosering. De review van Kua (2017) is geselecteerd voor de vraag over de beste timing van starten van coffeïne.

Beschrijving studies

De CAP-studie (Schmidt, 2006) onderzocht het effect van coffeïne gestart in de eerste tien levensdagen, in vergelijking met placebo in een multicenterstudie bij ruim 2.000 premature pasgeborenen met een geboortegewicht tussen 500 en 1.250 gram. Gerapporteerde uitkomstmaten waren in de eerste publicatie alleen korte termijn uitkomsten. In vervolgpublishaties zijn ook lange termijn uitkomsten gerapporteerd.

De SR van Brattstrom (2019) includeerde zes RCT's. Hierin varieerde de hoge dosering als volgt: oplaad 20 tot 80 mg/kg coffeënicitraat, onderhoud 12 tot 20 mg/kg/dag. De lage dosering varieerde als volgt: oplaad 6 tot 25 mg/kg, onderhoud 3 tot 10 mg/kg/dag. De review van Kua (2017) includeerde zes cohort studies en acht RCT's. Vroeg versus laat starten van coffeïne werd gedefinieerd als >3 dagen of ≥3 dagen postpartum.

Kwaliteit van het bewijs

De studie van Schmidt betreft feitelijk een interim-analyse, waarin de uitkomsten op korte termijn zijn geëvalueerd. De lange termijnresultaten van deze studie zijn recent gepubliceerd, maar hierin zijn geen

pulmonale uitkomsten beschreven. De kwaliteit van het gevonden bewijs was hoog. De kwaliteit van het bewijs over de optimale dosering van coffeïne was laag. De kwaliteit van het bewijs over de timing van starten van coffeïne was zeer laag.

Gewenste effecten

PICO 10a Geven coffeïne, dopram of theofylline een reductie van het risico op BPD?

Het risico op overlijden in de groep die met coffeïne werd behandeld was 5,2% en in de placebogroep was dit 5,5% (OR 0,96; 95% BI 0,64 tot 1,44). Het risico op BPD was in de groep die met coffeïne werd behandeld 34,8% en in de placebogroep 44,7%. Dit verschil was wel statistisch significant (OR 0,64; 95% BI 0,52 tot 0,78; NNT 9). Van de overige kritische uitkomstmaten (en belangrijke uitkomstmaten gericht op effectiviteit) zijn geen data bekend.

PICO 10b Wat is de meest optimale dosering van coffeïne?

Het risico op BPD is significant lager in de groep die met hogere dosis coffeïne werd behandeld dan in de groep die met lagere dosis coffeïne werd behandeld (RR 0,76; 95% BI 0,60 tot 0,96). Voor de uitkomstmaat mortaliteit werd geen significant verschil gevonden. De gecombineerde uitkomstmaat BPD en mortaliteit werd niet gerapporteerd.

PICO 10c Wat is de beste timing van starten van coffeïne?

Zowel de meta-analyse van de RCT's als van de cohortstudies laat een positief effect zien van het vroeg starten van coffeïne op het risico op BPD (RCT's: RR 0,67; (95% BI 0,56 tot 0,81, cohortstudies: RR 0,80; 95% BI 0,66 tot 0,96). Voor de uitkomstmaat mortaliteit werd geen significant verschil gevonden. De gecombineerde uitkomstmaat BPD en mortaliteit werd in de RCT's niet gerapporteerd. In de cohortstudies was deze significant lager in de groep die vroeg startte met coffeïne (RR 0,84; 95% BI 0,73 tot 0,95).

Ongewenste effecten

Van twee van de door de werkgroep vastgestelde belangrijke uitkomsten op het gebied van ongewenste effecten zijn resultaten beschreven in de CAP-studie. Het risico op ROP en op NEC was niet statistisch significant verschillend tussen beide groepen. De vervolgpublishatie van de CAP-studie over lange termijn neurologische uitkomst, toonde op de leeftijd van 18 tot 21 maanden een toename van overleving zonder neurologische restverschijnselen in de groep die met coffeïne was behandeld (Schmidt, 2007). Op de leeftijd van vijf jaar was er geen verschil meer in overleving en/of handicaps tussen de coffeïne groep en de placebogroep (Schmidt, 2012). Op de leeftijd van 11 jaar was er een lager risico op motorische beperking in de coffeïne groep en geen verschil in overige lange termijn uitkomsten (Schmidt, 2017). De review van Brattstrom (2019) over de optimale dosering vond geen significante verschillen in uitkomsten op het gebied van ongewenste effecten tussen de groepen behandeld met hoge en lage dosering. De review van Kua (2017), over timing van behandeling met coffeïne, geeft weinig informatie over uitkomsten op het gebied van ongewenste effecten. In de meta-analyse van cohortstudies werd alleen het risico op NEC (niet significant verschillend) en het risico op ROP (significant lager in groep die vroeg start (RR 0,85; 95% BI 0,83 tot 0,88)) gerapporteerd.

Conclusie met algehele kwaliteit van het bewijs

PICO 10a Geven coffeïne, dopram of theofylline een reductie van het risico op BPD?

Er zijn geen studies naar de effecten van theofylline en doxapram op het risico op BPD en/of mortaliteit.

Hoog	Coffeïne verlaagt het risico op BPD, maar heeft geen effect op de mortaliteit gedurende ziekenhuisopname.
-------------	---

Hoog	Coffeïne heeft geen effect op het risico op ROP en NEC.
-------------	---

Algehele kwaliteit van bewijs* = hoog

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

PICO 10b Wat is de meest optimale dosering van coffeïne?

Laag	Een hogere dosis coffeïne verlaagt, in vergelijking met een lagere dosis coffeïne, het risico op BPD, maar heeft geen effect op de mortaliteit.
-------------	---

Laag	Er is geen verschil in gerapporteerde bijwerkingen tussen hogere en lagere dosis coffeïne.
-------------	--

Algehele kwaliteit van bewijs = laag

PICO 10c Wat is de beste timing van starten van coffeïne?

Zeer laag	Vroeg starten van coffeïne verlaagt, in vergelijking met later starten, het risico op BPD, maar heeft geen effect op de mortaliteit.
------------------	--

Algehele kwaliteit van bewijs = zeer laag

Van bewijs naar aanbeveling

In de vervolpublicaties van de CAP-studie (Schmidt, 2006) die de lange termijn uitkomsten beschrijven, zijn geen negatieve effecten van coffeïne op de neurologische ontwikkeling gerapporteerd. De hoge kwaliteit van bewijs, ten aanzien van zowel gewenste als ongewenste effecten van coffeïne, pleiten voor een sterke aanbeveling. Daarnaast is coffeïne overal beschikbaar en eenvoudig toe te dienen. Eén van de substudies van de CAP-studie (Schmidt, 2006) rapporteerde dat het starten met coffeïne in de eerste drie dagen postpartum in vergelijking met later dan drie dagen postpartum een groter effect had op de reductie van het risico op BPD (OR 0,48; 95% BI 0,36 tot 0,65 vs 0,77; 95% BI 0,61 tot 0,98). De gebruikte doseringen in de CAP-studie zijn een eenmalige oplaaddosis van 20 mg/kg en een onderhoudsdosering van 5 mg/kg/d, zo nodig op te hogen tot 10 mg/kg/d (coffeïnecitraat). Indien gebruik wordt gemaakt van coffeïnebase, is de oplaaddosering 10 mg/kg met een onderhoud van 2,5 mg/kg/d, op te hogen tot 5 mg/kg/d.

Over het gebruik van doxapram en theofylline werden geen studies gevonden die het effect van deze middelen op het risico op BPD bestudeerden. In het kader van preventie van BPD kunnen deze middelen dan ook niet worden aanbevolen.

Aanbeveling

Zwak	De werkgroep beveelt niet aan om apneus van de prematuur te behandelen met theofylline in het kader van preventie van BPD.
-------------	--

Zwak	De werkgroep beveelt niet aan om apneus van de prematuur te behandelen met doxapram in het kader van preventie van BPD.
-------------	---

Sterk	<p>De werkgroep beveelt aan om apneus van de prematuur te behandelen met coffeïne.</p> <p>Coffeïne dient bij voorkeur gestart te worden in de eerste drie dagen postpartum in een onderhoudsdosering van 5 mg/kg/d, zo nodig op te hogen tot 10 mg/kg/d (coffeinecitraat), na een oplaaddosering van 20 mg/kg. Indien gebruik wordt gemaakt van coffeine-base, is de oplaaddosering 10 mg/kg met een onderhoud van 2,5 mg/kg/d, op te hogen tot 5 mg/kg/d.</p>
--------------	--

Module 11 Vitamine A

Uitgangsvraag Geeft het toedienen van vitamine A aan premature neonaten een reductie van het risico op BPD? En zo ja, wat is dan de optimale dosering?

Achtergrond

Vitamine A of retinol is de generieke naam voor een groep vetoplosbare vitamines die onmisbaar zijn in de regulatie en bevorderen van groei en differentiatie van veel cellen. Vitamine A is bovendien belangrijk voor de integriteit van de epitheliale cellen van de longen en heeft antioxidanten en immunocompetente eigenschappen. Prematuur geboren neonaten hebben een verlaagde reserve opgeslagen in de lever en een verlaagde plasmaconcentratie van het specifieke drager-eiwit, het RBP. Enterale suppletie van vitamine A bij prematuur geboren neonaten is door een moeizame enterale voeding vaak onvoldoende mogelijk. Dit leidt tot een verlaagde plasmaconcentratie van vitamine A. Adequate spiegels van vitamine A bij prematuren zijn niet bekend, maar aangenomen wordt dat een spiegel lager dan 200 mg/L deficiënt is.

De belangstelling voor suppletie van vitamine A aan kinderen met een hoog risico op het krijgen van BPD komt, naast de eerder genoemde redenen, ook voort uit case-control studies. Deze studies laten zien dat kinderen met de diagnose BPD een lagere concentratie vitamine A hadden dan degenen die niet de diagnose BPD hadden (Shenai, 1985; Vogelsang, 2009). Aan de rol van een tekort aan vitamine A in het ontstaan van BPD bij hoog risico prematuur geboren neonaten, wordt internationaal niet getwijfeld, maar wel aan het effect van suppletie van vitamine A op BPD en de wijze waarop gesuppleerd zou moeten worden.

Methode

De volgende PICO werd opgesteld voor deze uitgangsvraag:

- P Prematuren met een AD <32 weken.
- I Vitamine A toediening.
- C Geen vitamine A toediening.
- O Incidentie van BPD, gecombineerde uitkomst dood of BPD, lange termijn neurologische uitkomsten en bijwerkingen.

Er werd een systematische literatuursearch gedaan in Medline van 1966 tot mei 2012, en voor de update tot mei 2019.

Resultaten

Beschrijving literatuurselectie

Er werden in 2013 106 potentieel relevante titels gevonden. In totaal werden acht RCT's, een follow-up studie en één CR geselecteerd. De RCT's en de follow-up studie werden alle geïnccludeerd in de CR (Darlow, 2011). Eén studie die werd meegenomen in de CR, werd niet geïdentificeerd met bovenstaande zoekstrategie, aangezien deze studie niet BPD als primaire uitkomstmaat had, maar het sluiten van een persisterende ductus (Ravishankar, 2003). De resultaten van deze studie werden ook meegenomen bij deze uitgangsvraag.

Herhalen van de search in 2019 leverde 48 nieuwe potentieel relevante studies op, waarvan er 31 geëxcludeerd werden aangezien deze studies duidelijk geen relatie hadden met de PICO. Van de overgebleven 17 titels werd het abstract gelezen, waarna 14 studies werden verwijderd om

verschillende redenen, zoals weergegeven in de bijlage van de richtlijn. Na het lezen van het volledige manuscript van de overgebleven drie titels, werden geen studies meer geëxcludeerd. Eén hiervan betrof de update van de CR (Darlow, 2016). Daarnaast werden twee nieuwe RCT's gevonden (Sun, 2019; Kiatchoosakun, 2014). In totaal bleven er uiteindelijk 12 publicaties over waarvan één CR (Darlow, 2011). Deze CR includeerde 11 bij de search voor de richtlijn gevonden RCT's en identificeerde twee andere studies die met bovenstaande richtlijn zoekstrategie niet waren gevonden, aangezien deze studies niet BPD als primaire uitkomstmaat hadden, maar het sluiten van een persisterende ductus of retinopathie (Ravishankar, 2003; Mactier, 2012).

Ten opzichte van de CR werd ook nog één nieuwe studie geïdentificeerd (Sun, 2019). Aangezien de CR het overgrote deel van de RCT's includeerde, werd dit gebruikt als hoofddocument en werden de meta-analyses aangevuld met de data uit de recent verschenen studie van Sun.

Beschrijving studies

Er werden in totaal 1.248 patiënten geïncludeerd in de CR, waarbij onderzocht werd of vitamine A suppletie, vergeleken met placebo, een reductie van het risico op BPD geeft. Alle studies onderzochten de populatie zoals omschreven in de PICO. De belangrijkste studie in deze CR had als bijkomende inclusiecriteria dat de pasgeborenen invasieve beademing of extra zuurstof nodig hadden gedurende de eerste 24 uur (Tyson, 1999). De wijze van suppletie (IV, IM, oraal), alsmede de dosering en frequentie van suppletie, verschilden tussen de RCT's. In zeven studies werd IM vitamine A toegediend, waarbij de meta-analyses van deze studies met name gedomineerd worden door de RCT van Tyson met 807 inclusies (Ravishankar, 2003; Tyson, 1999; Bental, 1994; Papagaroufalis, 1988; Pearson, 1992; Shenai, 1987). Daarnaast werden er twee studies verricht naar orale toediening van vitamine A en één studie met IV suppletie (Wardle, 2001; Werkman, 1994; Sun, 2019). Eén studie vergeleek verschillende doseringen van IM-toediening (Ambalavanan, 2003). De voor de werkgroep relevante uitkomstmaten die werden bestudeerd, waren, naast BPD bij 36 weken PML, mortaliteit bij 36 weken PML en deze twee uitkomsten gecombineerd: mortaliteit bij een follow-up van 18 tot 22 maanden, neurologische beperkingen bij 18 tot 22 maanden en eveneens een combinatie van deze laatste twee uitkomsten.

Kwaliteit van het bewijs

De kwaliteit van het bewijs voor de cruciale uitkomstmaten BPD en de gecombineerde uitkomstmaat BPD en mortaliteit bij 36 weken PML bij de studies die IM-toediening onderzochten, was hoog. Daarentegen werd de kwaliteit van het bewijs voor deze cruciale uitkomstmaten bij de studies die orale toediening onderzochten, beoordeeld als laag tot zeer laag. Het bewijs voor de cruciale uitkomstmaat overlijden bij 36 weken en de andere uitkomsten was matig. Bij het merendeel van de studies was er een laag risico op bias voor alle uitkomstmaten. Uitzondering hierop was één studie die slechts in abstract vorm te verkrijgen was (Papagaroufalis, 1988), zodat de methodologie onvoldoende beoordeeld kon worden. Andere studies met een hoog risico of onbekend risico op bias zijn de RCT's die orale toediening onderzochten, omdat het randomisatie proces niet duidelijk werd vermeld en in één studie de interventie niet geblindeerd werd uitgevoerd (Werkman, 1994).

In verband met laag aantal events is er bij de uitkomstmaat overlijden bij 36 weken sprake van imprecisie. Daarnaast zijn er bij de studies die de orale toediening onderzochten sterke aanwijzing voor statistische heterogeniteit, waardoor een random effect model werd gebruikt en rapporteerde de studie van Sun (2019) niet de mortaliteit op een bepaald tijdstip, zodat deze uitkomsten niet meegenomen konden worden in de analyses.

De enige studie die neurologische uitkomsten op lange termijn onderzocht, was de RCT van Tyson (1999). Hoewel de methodologie van deze studie van goede kwaliteit was, was dit niet de primaire uitkomstmaat (Tyson, 1999; Ambalavanan, 2005). Hierdoor had deze studie onvoldoende bewijskracht en werd het niveau bij imprecisie één level verlaagd, waardoor de kwaliteit van het bewijs voor deze uitkomst matig was.

Gewenste effecten

De studies die orale en IV-toediening onderzochten, lieten geen significante verbetering zien op de uitkomstmaten BPD en/of mortaliteit mede door de statistische heterogeniteit (Wardle, 2001; Werkman, 1994; Sun, 2019). De meta-analyse van de RCT's die vitamine A IM toedienden, laat een significante vermindering van BPD bij 36 weken PML zien (RR 0,85; 95% BI 0,74 tot 0,98) met een NNT van 14 (95% BI 7,1 tot 110). De gecombineerde uitkomstmaat mortaliteit en/of BPD bij 36 weken PML liet dezelfde effectschatting zien. Echter, dit effect is niet significant (RR 0,90; 95% BI 0,80 tot 1,01). De enige follow-up studie die werd verricht, liet geen verbetering zien van de neurologische uitkomst gemeten bij de leeftijd van 18 tot 22 maanden, maar ook geen nadelige neurologische effecten (Ambalavanan, 2005).

De studie die verschillende doseringen van IM-toediening onderzocht, laat zien dat de optimale dosering 5.000 IE drie keer per week lijkt te zijn, wat dezelfde dosering is die gebruikt werd in de studie met de grootste bijdrage aan het positieve effect op BPD in de meta-analyse (Bental, 1994; Ambalavanan, 2003).

Ongewenste effecten

In de gerandomiseerde studies zijn geen ongewenste effecten gerapporteerd.

Conclusie met algehele kwaliteit van het bewijs

Hoog	Het routinematig IM-toedienen van vitamine A aan prematuren <28 weken met hoog risico voor het ontwikkelen van BPD, heeft een significante afname van BPD bij 36 weken tot gevolg.
-------------	--

Matig	Het routinematig IM-toedienen van vitamine A aan prematuren <28 weken met hoog risico voor het ontwikkelen van BPD, heeft geen effect op de mortaliteit.
--------------	--

Algehele kwaliteit van bewijs* = matig

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

Van bewijs naar aanbeveling

Voor de cruciale uitkomstmaten BPD en de combinatie BPD en overlijden bij 36 weken PML, is de kwaliteit van bewijs hoog. Voor de uitkomstmaat overlijden bij 36 weken PML is de kwaliteit van bewijs matig. De reden hiervoor is het lage aantal kinderen dat is overleden in beide groepen, waardoor werd afgewaardeerd wegens imprecisie.

In de werkgroep is gediscussieerd over de vraag hoe toepasbaar deze Amerikaanse gegevens zijn op onze Nederlands populatie. Er is in de literatuur gezocht naar een associatie tussen ras en lage vitamine A-status. Hier is niets over gevonden. In de studie van Tyson (1999) zijn de interventie- en placebogroep ook vergelijkbaar qua raciale samenstelling. De patiënten in de studie van Tyson (1999) zijn bijna allemaal invasief beademd, terwijl in Nederland door een strategie van non-invasieve respiratoire ondersteuning direct postpartum, veel minder prematuren invasief beademd worden. De werkgroep is van mening dat, ook al zijn er verschillen tussen onze huidige patiëntenpopulatie van prematuren en de prematuren onderzocht in de studies, de gegevens relevant zijn voor de Nederlands situatie. Pathofysiologische afwegingen en de balans tussen voor- en nadelen spelen hier ook een rol in. De conclusie blijft hoe dan ook dat door Tyson (1999) is aangetoond dat prematuren met een hoog risico op BPD baat hebben bij IM vitamine A toediening. Ook kleinere studies die het effect van vitamine A hebben onderzocht, wijzen in dezelfde richting: een reductie van het risico op BPD.

Gezien de genoemde bewijsvoering heeft de werkgroep geconcludeerd dat het aan te bevelen is vitamine A IM toe te dienen aan kinderen met een hoog risico op BPD. Deze kinderen worden geselecteerd aan de hand van risicobepaling op BPD, zijnde met een zwangerschapsduur <28 weken en/of geboortegewicht <1000 gram waarbij invasieve beademing en/of extra zuurstoftoediening noodzakelijk is op het tijdstip 24 uur na geboorte. Vitamine A wordt driemaal per week toegediend. Indien gekozen wordt voor toediening op vaste dagen in de week (bijvoorbeeld maandag, woensdag, vrijdag) kan het window voor het inschatten van het hoge risico op BPD om praktische redenen iets ruimer genomen worden dan 24 uur, namelijk tot het eerstvolgende toedieningsmoment.

Bij de indicatiestelling voor vitamine A gaat het om de bepaling van het risico op BPD. Hoewel het voorspellen van wel of niet ontwikkelen van BPD in een vroeg stadium geen harde wetenschap is door ontbreken van goede predictiemodellen, moet geprobeerd worden in de eerste dagen na geboorte aan de hand van O₂-behoefte een risico-inschatting te maken. Per casus worden de potentiële voordelen afgewogen tegen de mogelijke bijwerkingen of belasting voor de patiënt. Wanneer bijvoorbeeld na de eerste gift surfactant de eerste dagen na geboorte geen extra zuurstof gegeven wordt, lijkt dit risico te laag om de behandeling te rechtvaardigen. Echter, loopt de zuurstofbehoefte op, dan kan overwogen worden om gedurende de eerste dagen na geboorte te starten met vitamine A in overleg met het behandelend team.

Ondanks het kleine, maar significante effect van IM-toediening van vitamine A, wordt het niet grootschalig toegepast op NICU's wereldwijd. De reden is dat het IM-toedienen in hoge frequentie (gemiddeld drie keer per week) aan prematuur geboren neonaten met een over het algemeen laag geboortegewicht, als belastend wordt ervaren. Gezien dit bezwaar, is er informatie ingewonnen bij twee Amerikaanse klinieken die de behandeling al langer toepasten, waaruit bleek dat er geen noemenswaardige bijwerkingen werden gezien. Dit werd mede bevestigd door ervaring in het Amsterdam UMC, locatie AMC, waar vitamine A IM-toediening al geruime tijd wordt toegepast zonder complicaties bij de patiënt. De belasting voor de patiënt is gerechtvaardigd, gezien de potentiële winst op de langere termijn.

Gezien deze bezwaren tegen IM-toediening, zou een enterale vorm van vitamine A met een bewezen positief effect op BPD een zeer goed en welkom alternatief zijn. De recent gepubliceerde studie van Sun (2019) laat mogelijk zien dat ook enterale toediening BPD reduceert. Echter, de matige methodologie van deze studie en de statistische heterogeniteit bij de meta-analyse met de studie van Wardle (2001), voorkomen dat er nu al een positief oordeel ten voordele van orale toediening kan komen. Er is een aantal studieprotocollen gepubliceerd die studies beschrijven die momenteel patiënten aan het werven zijn om te kijken of enterale vitamine A, vergeleken met placebo, dezelfde effectschatting gaat geven als de IM-toediening. Mogelijk dat deze data gaan zorgen voor een verandering in de wijze van toedienen van vitamine A ter preventie van BPD.

Aanbeveling

Sterk	De werkgroep beveelt aan om prematuren met een zwangerschapsduur <28 weken en/of <1.000 gram, waarbij invasieve beademing en/of extra zuurstoftoediening noodzakelijk is op het tijdstip 24 uur na geboorte, vitamine A toe te dienen ter preventie van BPD. Vitamine A dient IM te worden toegediend in een dosering van 5.000 IE per gift, driemaal per week en gedurende 28 dagen.
--------------	---

Module 12 Behandeling PDA

Uitgangsvraag Geeft behandeling van een PDA een reductie van de incidentie van BPD? En zo ja, wanneer en hoe (medicamenteus/chirurgisch) moet worden behandeld?

Achtergrond

In utero wordt het grootste deel van de cardiac output via het OFO en de DA rechtstreeks de systeemcirculatie ingepompt. Slechts 10 tot 30% van de cardiac output stroomt door de longen. Deze hemodynamische situatie wordt gecreëerd en in stand gehouden door de hoge pulmonale vaatweerstand en de lage systemische vaatweerstand in het placentaire deel van de systeemcirculatie. Na de geboorte treedt een aantal hemodynamische veranderingen op die leiden tot een sterke afname van de rechts-links-shunt over het OFO en de DA, en een toename van de longperfusie. Bij a terme pasgeborenen sluit de DA zich spontaan in de eerste levensweek. Bij prematuren is hier vaak meer tijd voor nodig. Ductussluiting is een multifactorieel en complex proces wat slechts ten dele is opgehelderd. De twee factoren die in ieder geval een belangrijke rol spelen zijn: zuurstofspanning en PGE₂. Een hoge(re) zuurstofspanning partum leidt tot vasoconstrictie van de DA. De gevoeligheid voor deze stimulus neemt toe naarmate de zwangerschap vordert. Een afname van PGE₂ post partum leidt tot vasoconstrictie van de DA. PGE₂-productie neemt af naarmate de zwangerschap vordert. In utero is er sprake van relatieve hypoxie en produceren de placenta en de ductus PGE₂. Deze combinatie voorkomt intra-uteriene sluiting van de DA. Na de geboorte wordt ductussluiting juist bevorderd door een stijging van de arteriële PO₂, wegvallen van de placentaire productie van PGE₂ en afname van prostaglandine receptoren in de wand van de DA. Uiteindelijk zullen zowel het OFO als de DA functioneel sluiten. De functionele sluiting van de DA vindt vaak al plaats in de eerste dagen post partum en komt tot stand door contractie van de spierwand. Anatomische sluiting van de DA volgt echter pas weken tot maanden (<3 maanden) post partum door proliferatie van de intima. Zolang de DA niet anatomisch gesloten is, bestaat de mogelijkheid dat de DA zich heropent.

Bij sommige pasgeborenen blijft de DA open en spreekt men van PDA. Risicofactoren voor een PDA zijn: vroeggeboorte, hypoxie (bijvoorbeeld bij nRDS), toegenomen PGE₂-productie (bijvoorbeeld bij sepsis en jonge prematuren) en ruime vochtintake (boven normaal) gedurende de eerste dagen post partum (Bell, 2008). Als klinische verschijnselen ontstaan na het verminderen van de pulmonale vaatweerstand, dan worden deze meestal veroorzaakt door de links-rechts-shunt. Er is dan sprake van een toegenomen doorstroming van het pulmonale vaatbed (met als gevolg een afname van de longcompliantie) en een afname van de systeemcirculatie door ductal steal.

Uit niet gerandomiseerd onderzoek blijkt een associatie tussen een PDA en BPD. Deze associatie wordt verklaard door de hoge links-rechts-shunt (slechtere longcompliantie met langere beademing). Indien de PDA een belangrijke bijdrage zou leveren aan dit multifactoriële ziektebeeld, dan zou men verwachten dat het sluiten van de DA leidt tot een significante afname van deze complicatie.

De behandeling van een PDA kan zowel medicamenteus (ibuprofen, indomethacine, paracetamol) als chirurgisch. Daarnaast wordt onderscheid gemaakt tussen profylactische en rescue-behandeling. Met deze module wil de werkgroep duidelijkheid krijgen over de rol van de behandeling van PDA in de preventie van BPD. De NICU's in Nederland zijn momenteel aan het recruteren voor de BeNeDuctus-studie, een niet geblindeerde behandelstrategiestudie bij prematuren met een PDA en als primaire uitkomstmaat een gecombineerde uitkomst van mortaliteit, BPD en NEC (Hundscheid, 2018). De uitkomsten van deze studie zullen bij de volgende update van de richtlijn worden meegenomen.

Methodie

De volgende PICO werd opgesteld voor deze uitgangsvraag:

- P Prematuren met een AD <32 weken.
- I Behandeling van PDA:
 - a. medicamenteus:
 - 1. ibuprofen;
 - 2. indomethacine;
 - 3. paracetamol.
 - b. primair chirurgisch.
- C:
 - a. geen behandeling van PDA;
 - b. geen behandeling van PDA of medicamenteuze behandeling.
- O Incidentie van BPD, gecombineerde uitkomst dood of BPD en bijwerkingen.

Bij deze uitgangsvraag werd gezocht in de periode 1980 tot 21 maart 2012. Voor de update werd de search herhaald in 2020.

Beschrijving literatuurselectie

In de eerste versie van de richtlijn in 2013 werden, op basis van het abstract, vier CR's en drie gerandomiseerde en gecontroleerde studies relevant bevonden (Malviya, 2008; Fowlie, 2010; Mosalli, 2008; Clyman, 2009; Ohlsson, 2010; Dani, 2000; Rennie, 1991). Deze werden full-tekst beoordeeld en alle geïnccludeerd. Uiteindelijk werden twee RCT's die over de vraag gingen, hoe en wanneer te behandelen (Dani, 2000; Rennie, 1991), niet meegenomen, omdat behandeling van de PDA geen significant effect had op de cruciale uitkomstmaten en deze subvragen dus niet meer relevant waren.

Voor de update van de richtlijn werden 584 titels gescreend, waarvan er 441 duidelijk niet relevant waren. Van de overblijven 143 artikelen voldeden er uiteindelijk acht studies aan de inclusie criteria, waarvan drie CR's (Ohlsson: paracetamol versus placebo, 2018; Ohlsson: ibuprofen versus placebo, 2020a; Ohlsson: ibuprofen versus placebo, 2020b) en één SR (Weisz: chirurgische ligatie, 2014). Aangezien de SR van Weisz geen additionele data bevatte ten opzichte van in de richtlijn van 2013 genoemde CR van Mosalli, werd deze verder niet meegenomen. Tezamen met de (niet verder vernieuwde) CR van Fowlie (Fowlie: indomethacine versus placebo, 2010), vormen de overgebleven CR's de basis voor deze richtlijn (Ohlsson, 2018, 2020a en 2020b; Fowlie, 2010; Mosalli, 2008).

Naast deze SR's werd ook een viertal gerandomiseerde studies gevonden, waarvan er twee werden geassimileerd in de desbetreffende CR's (Kluckow, 2014 in Fowlie; Sosenko, 2012 in Shah). Een Chinese RCT werd niet meegenomen in de analyse, omdat er geen Engelse vertaling voorradig was en omdat, gezien het aantal participanten in deze studie, het niet aannemelijk is dat deze studie de resultaten van de CR zal beïnvloeden (Lin, 2012). De laatst verschenen RCT over de behandeling van de PDA (PDA-TOLERATE-studie) liet het participerende centrum zelf bepalen welke medicament zij wilden geven om de ductus te sluiten. Derhalve is deze studie niet in één van de bestaande CR's onder te brengen. Deze studie zal apart benoemd worden.

Eerst worden de studies beschreven waarin wordt nagegaan of het (profylactisch) behandelen van een PDA zinvol is, dus studies waarbij de controlegroep een placebo kreeg of niet behandeld werd. Voor profylactische behandeling werd informatie gevonden over indomethacine, ibuprofen, paracetamol en chirurgische behandeling. Voor symptomatische behandeling werd informatie gevonden over ibuprofen en chirurgische behandeling. Er bleken geen studies over symptomatische behandeling met indomethacine die voldeden aan de criteria.

Profylactische IV indomethacine versus placebo of geen behandeling

Beschrijving studies

In de CR van Fowlie (2010) (aangevuld met de recent verschenen studie van Kluckow, 2014) werden 20 studies geïnccludeerd met 2.920 prematuren. De meeste prematuren waren <1.500 gram of werden geboren na een AD van <32 weken. Er werd één heel grote trial uit 2001 geïnccludeerd waarin 1.202 prematuren werden onderzocht met een gewicht <1.000 gram of een AD van <28 weken. Het effect van profylactische behandeling met indomethacine werd nagegaan. De dosering verschilde van een enkele dosis van 0,2 mg/kg 24 uur na de geboorte tot een dagelijkse dosis van 0,1 mg/kg gedurende zes dagen. Helaas werd alleen in deze trial en de recent verschenen studie van Kluckow (2014) BPD, vastgesteld op de leeftijd van 36 weken PML (n=1091), gerapporteerd.

De bestudeerde en relevante uitkomstmaten in de review waren BPD bij 36 weken PML en mortaliteit tijdens ziekenhuisopname.

Kwaliteit van het bewijs

De kwaliteit van het bewijs voor de uitkomst BPD was laag, maar gebaseerd op twee, weliswaar grote, trials. Er werd afgewaardeerd voor imprecisie met één niveau, omdat het betrouwbaarheidsinterval wijd was en zowel geen effect als klinisch relevant effect omvatte. De kwaliteit van het bewijs voor de uitkomst mortaliteit was zeer laag. De redenen waren dat blinding van de interventie in de 18 studies waarin deze uitkomstmaat was meegenomen, niet altijd helder beschreven was en ook hier het aantal gebeurtenissen lager was dan 300 (maar wel >200). Daarom werd vanwege het risico op bias en imprecisie afgewaardeerd.

Gewenste effecten

Er bleek geen significant effect op sterfte tijdens ziekenhuisopname en ook niet op BPD.

Ongewenste effecten

De ongewenste effectenzijn niet meegenomen, omdat er geen significante gewenste effecten waren.

Profylactische orale of IV ibuprofen versus placebo of geen behandeling

Beschrijving studies

In de CR van Ohlsson uit 2020 werden negen studies geïnccludeerd met 1.070 prematuren, waarvan de meeste een klein aantal inclusies hadden. De meeste prematuren waren <1.500 gram of werden geboren na een AD van <32 weken. De meeste kinderen werden in een grote trial uit 2004 geïnccludeerd waarin 415 prematuren werden onderzocht met een AD van <31 weken. Het effect van profylactische behandeling met ibuprofen werd onderzocht. Alle studies gebruikten dezelfde dosering, te weten 10 mg/kg oplaaddosis gevolgd na 24 uur door 5 mg/kg.

De bestudeerde en relevante uitkomstmaten in de review waren BPD bij 36 weken PML en mortaliteit tijdens ziekenhuisopname.

Kwaliteit van het bewijs

De kwaliteit van het bewijs voor de uitkomst BPD was laag. Er werd afgewaardeerd voor imprecisie met één niveau, omdat het aantal gebeurtenissen lager was dan 300 (maar weliswaar net). De kwaliteit van het bewijs voor de uitkomst mortaliteit was laag. De redenen waren dat blinding van de interventie in de negen studies waarin deze uitkomstmaat was meegenomen niet altijd helder beschreven was en ook hier het aantal gebeurtenissen lager was dan 300. Daarom werd vanwege het risico op bias en imprecisie afgewaardeerd.

Gewenste effecten

Er bleek geen significant effect op sterfte bij 36 weken PML, tijdens ziekenhuisopname en ook niet op BPD.

Ongewenste effecten

De ongewenste effecten zijn niet meegenomen, omdat er geen significante gewenste effecten waren.

Profylactische paracetamol versus placebo of geen behandeling

Beschrijving studies

In de CR van Ohlsson uit 2020 werden acht studies geïnccludeerd met 916 prematuren. Echter, het overgrote deel van deze studies vergeleek het toedienen van paracetamol met het toedienen van indomethacine of ibuprofen. Aangezien deze vergelijking geen antwoord geeft op de vraag of het behandelen van een ductus met paracetamol leidt tot een risicoreductie in BPD, werden deze studies buiten deze richtlijn gehouden. Slechts twee zeer kleine studies onderzochten paracetamol versus placebo (N=80), waarvan er slechts één de incidentie van BPD bij 36 weken PML meldt.

De bestudeerde en relevante uitkomstmaten in de review waren BPD bij 36 weken PML en mortaliteit tijdens ziekenhuisopname.

Kwaliteit van het bewijs

De kwaliteit van het bewijs voor de uitkomst BPD en mortaliteit was laag. Er werd afgewaardeerd voor imprecisie met twee niveaus, omdat het aantal gebeurtenissen respectievelijk twee en één waren voor mortaliteit en BPD.

Gewenste effecten

Er bleek geen significant effect op sterfte tijdens ziekenhuisopname en ook niet op BPD.

Ongewenste effecten

De ongewenste effecten zijn niet meegenomen, omdat er geen significante gewenste effecten waren.

Profylactische chirurgie vergeleken met geen of medicamenteuze behandeling

Beschrijving studies

Mosalli (2008) schreef een CR over studies met zuigelingen met een zwangerschapsduur <28 weken of <1.000 gram bij de geboorte die beademingsondersteuning en/of extra zuurstof kregen, zonder klinische tekenen van een hemodynamische significante PDA. Er werd één gerandomiseerde studie uit 1989 geïnccludeerd. Van de 84 prematuren <1.000 gram kregen 40 een chirurgische behandeling binnen 24 uur na de geboorte en de andere 44 kregen standaardzorg (geen cyclo-oxygenase remmers). BPD werd in deze studie vastgesteld op basis van histologische of radiologische bevindingen (criteria van Bancalari), waardoor deze uitkomst niet werd meegenomen bij deze uitgangsvraag. In maart 2010 werd de zoekstrategie van Mosalli geüpdatet.

De studie van Clyman (2009) is een vervolg op de gerandomiseerde en gecontroleerde studie van Cassidy (1989) die geïnccludeerd werd in de eerder beschreven review van Mosalli (2008). De data van Cassidy werden door Clyman (2019) geheranalyseerd waarbij BPD gedefinieerd werd als zuurstofbehoefte bij 36 weken PML. De patiënten in de studie van Cassidy (en dus ook de patiënten uit de studie van Clyman) verschilden sterk van de huidige neonatale populatie. Zij werden niet blootgesteld aan antenatale steroïden en kregen geen surfactant of indomethacine.

De bestudeerde en relevante uitkomstmaten in de beschreven studies waren mortaliteit binnen 28 dagen en BPD bij 36 weken PML.

Kwaliteit van bewijs

De interventie werd niet geblindeerd en de bewijskracht van de studie was te laag om belangrijke klinisch significante verschillen op te sporen. De kwaliteit van bewijs voor mortaliteit en BPD was zeer laag.

Gewenste effecten

Uit de review van Mosalli (2008) bleek dat de verschillen tussen de twee groepen niet significant waren voor mortaliteit binnen 28 dagen na geboorte. Uit de studie van Clyman (2009) bleek dat de groep kinderen die profylactisch werden geopereerd vaker BPD hadden (n=11; 28%) dan de controlegroep (n=4; 9%) (RR 3,02; 95% BI 1,05-8,74; NNH 6; 95% BI 3 tot 55). In de controlegroep kregen alleen zuigelingen die een operatie na een symptomatische PDA ondergingen, BPD.

Ongewenste effecten

De ongewenste effecten zijn niet meegenomen, omdat er geen significante gewenste effecten waren.

Ibuprofen versus placebo of geen behandeling bij een symptomatische PDA

Beschrijving studies

In een geüpdatete CR van Ohlsson (2020) werd de effectiviteit en veiligheid van ibuprofen bij premature pasgeborenen met een AD <37 weken en/of pasgeborenen met een laag geboortegewicht (<2.500 gram) nagegaan. Bij deze kinderen was PDA in de neonatale periode (<28 dagen) met behulp van ECHO-criteria vastgesteld of alleen met behulp van klinische criteria. In de studie van Ohlsson werd één studie geïncludeerd die ibuprofen (drie IV-dosissen op één dag: 10, 5 en 5 mg/kg) vergeleek met placebo (zoutoplossing). De studie was dubbelblind en includeerde 136 prematuren (68 per groep) met een PML <30 weken en een geboortegewicht van 500 tot 1.000 gram. De prematuren werden gevolgd tot 36 weken PML. Verder werden er in deze review 19 studies geïncludeerd met in totaal 956 zuigelingen die orale of IV ibuprofen met indomethacine vergeleken.

Alhoewel er in de PDA-TOLERATE-studie ook kinderen met paracetamol en indomethacine behandeld werden en dus niet in één van de CR meegenomen kan worden, valt het design van deze studie onder de subvraag. Deze studie includeerde 202 kinderen met een AD <28 weken en onderzocht of medicamenteuze behandeling van kinderen met een matig-grote ductus tussen dag zes en 14 na geboorte zou leiden tot een reductie van aantal ligaties, mortaliteit en morbiditeit. Deze kinderen werden gerandomiseerd tot een behandeling met medicatie of geen behandeling.

De bestudeerde en relevante uitkomstmaten in de studie die ibuprofen vergeleek met placebo waren BPD bij 36 weken PML en mortaliteit bij 36 weken PML of bij overplaatsing of ontslag.

Kwaliteit van bewijs

In de studie die ibuprofen vergeleek met placebo werd BPD niet bij elke patiënt vastgesteld. In de groep die ibuprofen kreeg werd dit bepaald bij 46 zuigelingen en in de controlegroep bij 52 zuigelingen. Door de afwaardering voor het risico op bias en imprecisie was de kwaliteit van bewijs voor BPD laag. Bij de uitkomst mortaliteit was de groepsgrootte klein en omvatte het betrouwbaarheidsinterval zowel geen effect als een klinisch relevant effect, waardoor er werd afgewaardeerd voor imprecisie en de kwaliteit van het bewijs matig was.

Gewenste effecten

Bij de studie waarin ibuprofen werd vergeleken met placebo was er geen significant verschil in mortaliteit en ook niet in BPD. De eerder genoemde PDA-TOLERATE-studie liet zien dat er geen effect is op de uitkomst BPD bij 36 weken PML of mortaliteit.

Ongewenste effecten

De ongewenste effecten zijn niet meegenomen, omdat er geen significante gewenste effecten waren.

Conclusie met algehele kwaliteit van het bewijs

Profylactische IV indomethacine versus placebo of geen behandeling

Laag	Profylactische behandeling met indomethacine heeft geen significant effect op de incidentie van BPD.
-------------	--

Zeer laag	Profylactische behandeling met indomethacine heeft geen significant effect op de mortaliteit tijdens ziekenhuisopname.
------------------	--

Algehele kwaliteit van bewijs* = zeer laag

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

Profylactische ibuprofen versus placebo of geen behandeling

Laag	Profylactische behandeling met ibuprofen heeft geen significant effect op de incidentie van BPD.
-------------	--

Laag	Profylactische behandeling met ibuprofen heeft geen significant effect op de mortaliteit tijdens ziekenhuisopname.
-------------	--

Algehele kwaliteit van bewijs = laag

Profylactische paracetamol versus placebo of geen behandeling

Laag	Profylactische behandeling met paracetamol heeft geen significant effect op de incidentie van BPD.
-------------	--

Zeer laag	Profylactische behandeling met paracetamol heeft geen significant effect op de mortaliteit tijdens ziekenhuisopname.
------------------	--

Algehele kwaliteit van bewijs* = zeer laag

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

Profylactische chirurgie vergeleken met geen behandeling

Zeer laag	Profylactische chirurgische behandeling van PDA bij pasgeborenen <1.000 gram heeft geen effect op mortaliteit.
------------------	--

Zeer laag	Profylactische chirurgische behandeling van PDA bij pasgeborenen <1.000 gram geeft een verhoging van het risico op BPD.
------------------	---

Algehele kwaliteit van bewijs = zeer laag

Ibuprofen versus placebo of geen behandeling bij symptomatische PDA

Zeer laag	Behandeling van PDA met ibuprofen bij pasgeborenen met AD <30 weken en een geboortegewicht van 500 tot 1.000 gram heeft in vergelijking met placebo geen effect op het risico op BPD.
------------------	---

Laag	Behandeling van PDA met ibuprofen bij pasgeborenen met AD <30 weken en een geboortegewicht van 500 tot 1000 gram heeft in vergelijking met placebo geen effect op het risico op mortaliteit.
-------------	--

Algehele kwaliteit van bewijs* = zeer laag

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

Van bewijs naar aanbeveling

Profylactische chirurgische behandeling van PDA lijkt de incidentie van BPD te verhogen. De studie naar profylactische chirurgische ligatie van de PDA vond echter plaats in de periode voor het gebruik van surfactant en is van lage tot zeer lage kwaliteit. Ook al is de kwaliteit van deze studie laag tot zeer laag. Rekening houdend met de invasiviteit van de behandeling, is de werkgroep van mening dat profylactische chirurgische ligatie van de PDA moet worden afgeraden. Ook medicamenteuze profylactisch behandeling wordt afgeraden, omdat er voldoende overtuigend bewijs is dat dit niet effectief is in het kader van preventie van BPD. Bijna 75 RCT's en >5.000 geïncludeerde kinderen met verschillende soorten medicatie hebben laten zien dat, vergeleken met placebo behandeling, een medicamenteuze behandeling met indomethacine, ibuprofen of paracetamol zorgt voor een sluiting van de ductus. Echter, geen van de CR-studies waarin deze verschillende interventies worden weergegeven, laten een reductie zien in de belangrijke klinische uitkomstmaten, zoals mortaliteit, BPD of NEC. Helaas hebben sommige van deze studies een belangrijke methodologische belemmering, namelijk dat er een grote mate van cross-overbehandeling is in de placebogroep. Hierdoor is routinematig behandelen van een PDA in het kader van preventie van BPD niet aan te bevelen, maar ook niet af te raden.

Aanbevelingen

Sterk	De werkgroep raadt af om een PDA profylactisch chirurgisch te behandelen ter preventie van BPD.
Zwak	De werkgroep kan niet afraden of aanbevelen om een PDA profylactisch medicamenteus te behandelen ter preventie van BPD.
Zwak	De werkgroep beveelt niet aan om een symptomatische PDA te behandelen in het kader van preventie van BPD.

Module 13 Antibiotische behandeling van ureaplasma

Uitgangsvraag Leidt de antibiotische behandeling van infectie/kolonisatie met ureaplasma bij premature neonaten met een zwangerschapsduur <32 weken tot een reductie van het risico op BPD?

Achtergrond

Ureaplasma's, net als mycoplasma's, zijn atypische bacteriële organismen uit de klasse Mollicutes zonder stevige celwand, waardoor zij resistent zijn tegen beta-lactam antibiotica. Lichaamsoppervlakken, zoals mucosale bekleding van de tractus respiratorius en tractus genitalis, worden vaak gekoloniseerd, maar symptomatische infecties zijn zeldzaam (Tully, 1993; Cassell, 2001). Ureaplasma's worden onderverdeeld in *U. urealyticum* en *U. parvum*. Van *U. parvum* zijn vier serovars bekend en van *U. urealyticum* zijn tien serovars bekend. Weinig studies maken duidelijk onderscheid tussen deze twee spp.

Ureaplasma komt frequent voor in de cervix of vagina. Kolonisatie hangt samen met jonge leeftijd, lagere socio-economische status, seksuele activiteit met meerdere partners en gebruik van orale anticonceptiva. Kolonisatie kan in 40 tot 80% van asymptomatische vrouwen voorkomen (McCormack, 1986a en 1986b). De aanwezigheid van *U. urealyticum* in amnionvocht en placenta is geassocieerd met ongunstige uitkomst van de zwangerschap, zoals chorioamnionitis, premature partus, spontane abortus en intra-uteriene vruchtdood (Cassell, 1991). Transmissie naar de foetus kan plaatsvinden in utero door contaminatie van het vruchtwater door opstijgende infectie vanuit de vagina of tijdens geboorte door een gekoloniseerd geboorte kanaal (Dinsmoor, 1989). Premature pasgeborenen raken in 46 tot 89% gekoloniseerd door verticale transmissie, met het grootste risico bij geboortegewicht <1.000 gram (Sanchez, 1990). Kolonisatie of besmetting met *U. urealyticum* is mogelijk geassocieerd met neonatale morbiditeit, zoals meningitis, pneumonie en BPD (Waites, 1989; Garland, 1987). Er is echter nog nooit een duidelijk oorzakelijk verband aangetoond.

Doel van deze uitgangsvraag is onderzoeken of de antibiotische behandeling van kolonisatie of infectie met ureaplasma vermindering laat zien van de incidentie of de ernst van BPD.

Methode

De volgende PICO werd opgesteld voor deze uitgangsvraag:

- P Prematuren met een AD <32 weken en een infectie/kolonisatie met Ureaplasma spp.
- I Antibiotica.
- C Geen antibiotica.
- P Incidentie van BPD, mortaliteit, invasieve beademing, beademingsduur, nadelige effecten: resistentie, gistinfecties.

De systematische literatuursearch in Medline werd gedaan van 1995 tot mei 2012. De update van de literatuursearch werd verricht van mei 2012 tot november 2019.

Resultaten

Beschrijving literatuurselectie

Voor de richtlijn van 2013 werden 99 titels gevonden door de uitgevoerde search. 95 titels werden gevonden via de Medline search, vier via de verschillende Cochrane databases en één werd er gevonden met de hand. Er werden 88 studies geëxcludeerd op basis van de titel, omdat de studies geen antwoord konden geven op de geformuleerde PICO. Van de overgebleven 11 titels werd het

abstract gelezen, waarna er vier werden geselecteerd, waaronder één CR (Mabanta, 2003). Uit de CR werd nog één manuscript geselecteerd dat niet uit de Medline search was gekomen, omdat het respiratoire morbiditeit als uitkomst maat had. In totaal waren er dus vijf relevante titels, waaronder één CR (Mabanta, 2003) en vier RCT's (Lyon, 1998; Jonsson, 1998; Ballard, 2007; Ozdemir, 2011). Twee van de gevonden RCT's waren reeds opgenomen in de CR.

Bij de search voor de update werden 34 titels gevonden. Hiervan waren er 32 duidelijk niet relevant. De overige twee werden geselecteerd voor beantwoorden van de vraag (Gharehbaghi, 2012; Ballard, 2011). De vier RCT's die niet waren opgenomen in de CR, werden toegevoegd aan de data in de bestaande CR in een nieuwe meta-analyse.

Beschrijving studies

Alle RCT's gebruikten een macrolide antibioticum. Deze macrolide werd of profylactisch of op basis van kolonisatie met ureaplasma spp gegeven aan premature pasgeborenen met zwangerschapsduur <32 weken (al dan niet beademd). Het oogmerk van de behandeling was BPD incidentie of ernst te reduceren, of overlijden te voorkomen.

Profylaxe

In de meta-analyse werd als eerst vergeleken of profylactische behandeling met een macrolide antibioticum versus placebo (Ballard, 2007 en 2011), geen behandeling (Lyon, 1998; Gharehbaghi, 2012) bij beademde of onbeademde prematuren met verhoogd risico voor kolonisatie, of infectie met ureaplasma spp een reductie gaf van het risico op BPD bij 36 weken PML. In totaal werden 235 patiënten in de interventiegroep en 243 patiënten in de controlegroep met elkaar vergeleken. De studies beginnen antibiotische behandeling IV. In de Ballard-studies werd bij volledig enterale voeding overgegaan op orale toediening (Ballard, 2007 en 2011). In de studie van Lyon (1998) werden prematuren met een zwangerschapsduur van <30 weken, die geïntubeerd waren bij geboorte, gerandomiseerd. In de beide Ballard-studies (2007 en 2011) waren de inclusiecriteria prematuren met een geboortegewicht van <1.250 gram met <12 uur invasieve beademing en een postnatale leeftijd van <72 uur oud. Gharehbaghi (2012) had als inclusiecriteria een zwangerschapsduur van <32 weken en <1.500 gram geboortegewicht. Lyon (1998) gaf als profylaxe erytromycine 45 mg/kg/dag gedurende zeven dagen en de beide studies van Ballard azitromycine 10 mg/kg/dag gedurende zeven dagen gevolgd door 5 mg/kg/dag voor maximaal zes weken. Gharehbaghi (2012) behandelde de kinderen niet placebogecontroleerd vanaf de zevende dag postnataal met azitromycine 10 mg/kg/dag gedurende zeven dagen, gevolgd door 5 mg/kg/dag gedurende zeven dagen.

Bewezen kolonisatie of infectie

Als tweede werd in de meta-analyse vergeleken of bij aangetoonde kolonisatie of infectie met ureaplasma spp behandeling met een macrolide antibioticum versus placebo of geen behandeling, een reductie gaf van het risico op BPD bij 36 weken PML. In totaal werden 84 patiënten in de interventiegroep vergeleken met 94 controlepatiënten. In de Ballard (2011) studie werden naast de totale incidentie per uitkomst ook de subgroep met ureaplasma spp positieve prematuren geanalyseerd en gerapporteerd, zodat deze studie in beide vergelijkingen kon worden meegenomen. In de Ballard (2011) studie waren de inclusiecriteria prematuren met een geboortegewicht van <1.250 gram met <12 uur invasieve beademing en een postnatale leeftijd van <72 uur oud. Jonsson (1998) onderzocht beademde prematuren met een zwangerschapsduur van <30 weken. Ozdemir (2011) onderzocht prematuren met een geboortegewicht tussen 750 en 1.250 gram. Alle studies onderzochten ook prematuren met een zwangerschapsduur van <32 weken die in de eerste drie dagen postpartum gekoloniseerd bleken met ureaplasma spp. Ballard (2011) behandelde met azitromycine 10 mg/kg/dag gedurende zeven dagen, gevolgd door 5 mg/kg/dag voor maximaal zes weken. In de Jonsson-studie (1998) werd erytromycine 40 mg/kg/dag gedurende een week IV of oraal vergeleken met geen behandeling. Ozdemir (2011) vergeleek claritromycine 20 mg/kg/dag IV met placebo.

Relevante uitkomstmaten waren, naast BPD bij 36 weken PML, mortaliteit bij 36 weken PML en een combinatie van deze uitkomstmaten.

Kwaliteit van het bewijs

De kwaliteit van het bewijs voor de cruciale uitkomstmaten BPD en mortaliteit bij 36 weken PML, was laag tot zeer laag voor zowel de profylactische als niet-profylactische behandeling met een macrolide antibioticum. Bij vier studies was er een risico op bias door gebrek aan blinding van de interventie (Lyon, 1998; Jonsson, 1998; Ozdemir, 2011; Gharehbaghi, 2012) doordat geen gebruik gemaakt werd van placebo. Bij Jonsson (1998) werd niet geblindeerd voor de uitkomstmaten. Ook in de studie van Ozdemir (2011) was geen blinding van de interventie, omdat alleen in de ureaplasma positieve-groep nogmaals op dag 12 een nasofaryngeale uitstrijk werd afgenomen. Alle studies lieten een incomplete uitkomst rapportage en mogelijk een selectieve rapportage zien. Ook werd voor de cruciale uitkomstmaat BPD bij 36 weken PML niet beschreven of de onderzoekers die de fysiologische test afnamen, geblindeerd waren. Op basis van het risico op bias werd de kwaliteit met één niveau afgewaardeerd. Daarnaast werden de uitkomsten afgewaardeerd vanwege imprecisie door laag aantal gebeurtenissen en een betrouwbaarheidsinterval dat zowel in het gebied van klinische relevantie als in het gebied van een verwaarloosbaar effect lag. Ook het feit dat de studies gekenmerkt werden door klinische heterogeniteit door verschillende keuzes van antibiotica, doseringen en starten van behandeling, zorgde voor een afwaardering. Hierdoor is de kwaliteit van het bewijs voor de cruciale uitkomst maat BPD bij 36 weken PML, voor de cruciale uitkomstmaat overlijden en voor de gecombineerde uitkomst maat BPD en of overlijden zeer laag voor beide behandelstrategieën.

Gewenste effecten

In de meta-analyse van alle geïncludeerde studies die profylactische behandeling onderzochten, werd geen significante reductie gezien van de uitkomstmaten BPD en/of mortaliteit (Lyon, 1998; Ballard, 2007 en 2011; Gharehbaghi, 2012). Echter, in de subgroepanalyse van studies die alleen azitromycine onderzochten als behandeling ter preventie van BPD, lieten de drie studies een significante reductie zien in BPD en de gecombineerde uitkomst dood of BPD (RR 0,83, 95% BI 0,71 tot 0,97; NNT 10; 95% BI 4,7 tot 108 en RR 0,86; 95% BI 0,77 tot 0,97; NNT 11; 95% BI 5,1 tot 377 respectievelijk). De meta-analyse van mortaliteit in deze subgroep liet geen verschil tussen beide groepen zien.

De meta-analyse van de studies die op basis van infectie of kolonisatie behandelden met een macrolide antibioticum, liet geen significante reductie gezien van de uitkomst maten BPD en/of mortaliteit (Jonsson, 1998; Ozdemir, 2011; Ballard, 2011). In geen van de studies werd follow-up van kortere of langere duur gerapporteerd.

Ongewenste effecten

In de studies geïncludeerd in de CR werden geen ongewenste effecten van behandeling met macroliden gerapporteerd, met name geen toename van resistentie of toename van gist- of schimmelinfecties.

Conclusie met algehele kwaliteit van het bewijs

Zeer laag	Profylactische behandeling met azitromycine (maar niet erytromycine) zou bij premature pasgeborenen die risico lopen op kolonisatie of infectie met ureaplasma spp kunnen leiden tot een reductie van het risico op overlijden of BPD bij 36 weken PML of BPD alleen.
------------------	---

Zeer laag	Er is geen bewijs dat bij aangetoonde kolonisatie of infectie met ureaplasma spp behandeling met een macrolide antibioticum, het risico op BPD bij 36 weken PML, het risico op overlijden of een combinatie van deze twee risico's verlaagt.
------------------	--

Van bewijs naar aanbeveling

De eerste studies naar het profylactische effect of het effect van behandeling van ureaplasma kolonisatie of infectie zijn gedaan met erytromycine. Deze studies laten geen effect zien. Later werd meer azitromycine en claritromycine gebruikt. Het is denkbaar dat er verschil in effect is, afhankelijk van welk macrolide gebruikt wordt. Claritromycine zou in vitro actiever zijn tegen ureaplasma dan erytromycine en zou beter penetreren in bronchiale mucosa en secreties (Krausse, 2010; Zhanel, 2001). Daarnaast is aangetoond dat claritromycine en azitromycine een anti-inflammatoire werking hebben (Zalewska-Kaszubska, 2001; Theron, 2000; Miyano-hara, 2000).

De eerder genoemde studies rapporteren een significante reductie van BPD en de gecombineerde uitkomstmaat dood of BPD bij profylactische behandeling met azitromycine en bij behandeling met claritromycine bij vastgestelde ureaplasma infectie. Echter, gezien de ernstige methodologische beperkingen van de verrichte studies met claritromycine en azitromycine, zoals bepaald volgens GRADE, kan de werkgroep deze behandeling niet aanbevelen bij beademde of niet beademde premature pasgeborenen <32 weken AD met risico op, gekoloniseerd of geïnfecteerd met ureaplasma spp.

Aanbeveling

Zwak	De werkgroep beveelt niet aan om macrolide antibiotica bij premature pasgeborenen <32 weken AD, beademd of niet beademd, als profylaxe of als behandeling te gebruiken (in geval van kolonisatie of infectie met ureaplasma spp) met als oogmerk de incidentie of ernst van BPD te verminderen of overlijden te voorkomen.
-------------	--

Module 14 Inhalatie NO

Uitgangsvraag Geeft het toedienen van iNO aan premature neonaten een reductie van het risico op BPD?

Achtergrond

NO is een belangrijke endogene vasodilator en speelt tevens een wezenlijke rol bij neurotransmissie en bij afweer/immunologische reacties. NO, geproduceerd in endotheelcellen, katalyseert de omzetting van GTP naar c-GMP door activatie van het enzym sGC in de gladde spiercel. c-GMP zorgt voor het relaxerende effect in de spiercel, wat leidt tot vasodilatatie. NO kan via inhalatie/beademing worden toegediend (iNO) en leidt tot pulmonale vasodilatatie (daling van pulmonale tensie, stijging $p\text{aO}_2$). NO wordt toegepast bij pulmonale hypertensie als gevolg van RDS, meconiumaspiratie syndroom, (GBS-)sepsis, congenitale hartafwijkingen, chirurgische aandoeningen, zoals hernia diafragmatica, en exomphalos.

iNO is geopperd als behandeling ter preventie van longschade bij premature neonaten. Het effect en mechanisme van iNO op de longontwikkeling en BPD-gerelateerde longschade is in meerdere studies onderzocht. Toediening van NO doet de luchtwegweerstand afnemen, leidend tot een afname in zuurstofgebruik en beademingsdrukken, wat zou resulteren in minder oxidatieve stress, een normale longontwikkeling en alveolarisatie (Bland, 2005; Hamon, 2005; Martin, 2002). In dierenmodellen vermindert iNO hyperoxische schade (Cotton, 2006), verbetert endogene surfactant functie, en bevordert longgroei, angiogenese en alveolarisatie (McCurnin, 2005; Ballard, 2006a; Lin, 2005; Maniscalco, 2002; Tang, 2010). Daarbij speelt endogene NO een belangrijke rol voor een normale longontwikkeling. Prematuriteit is echter geassocieerd met een tekort aan endogene NO-productie en daarbij kan het toedienen van iNO als een vervangende therapie worden gezien. Dit heeft geleid tot meerdere internationale gerandomiseerde studies bij premature neonaten waarbij het effect van iNO werd onderzocht op de mortaliteit en/of BPD.

Methode

De volgende PICO werd opgesteld voor deze uitgangsvraag:

- P Prematuren met een AD <32 weken.
- I Toediening van iNO.
- C Geen toediening van iNO.
- O Incidentie van BPD, dood, gecombineerde uitkomst dood of BPD, lange termijn neurologische uitkomsten, bijwerkingen en kosten.

Er werd een systematische literatuursearch gedaan in Medline van 1995 tot augustus 2012. Deze search werd herhaald voor de update in 2019.

Resultaten

Beschrijving literatuurselectie

In de eerste versie van de richtlijn werden 19 publicaties geselecteerd uit de search, waaronder twee recente SR's (Askie, 2011; Barrington, 2010), 12 gerandomiseerde studies (Ballard, 2006b; Dani, 2006; Mercier, 2010; Hascoet, 2005; Kinsella, 1999 en 2006; [No authors listed], 1999; Schreiber, 2003; Su, 2008; Sunhedar, 1997; Van Meurs, 2005 en 2007), vier follow up studies (Hibbs, 2008; Walsh, 2010; Mestan, 2005; Patrianakos-Hoobler, 2011) en één economische evaluatiestudie (Zupancic, 2009). In de CR (Barrington, 2010) waren alle gevonden RCT's geïnccludeerd. In de IPD-based review van Askie

(2011) waren drie studies niet meegenomen. De CR (Barrington, 2010) en IPD based (Askie, 2011) zijn de hoofddocumenten waarop de resultaten en conclusies zijn gebaseerd. Alleen de CR werd met GRADE beoordeeld, aangezien alle reviews tot dezelfde conclusie komen en de CR de meeste details weergeeft van de meta-analyse en resultaten. Follow-up studies en de economische evaluatiestudie zullen alleen worden meegenomen indien er effect van NO op BPD is aangetoond.

Bij de search voor de update werden 88 potentieel relevante studies gevonden, waaronder de update van de eerder geïnccludeerde CR (Barrington, 2017). Hiervan bleken 63 studies duidelijk niet relevant. 22 artikelen werden om diverse redenen na het lezen van het abstract of het gehele artikel geëxcludeerd. De update van de CR en twee nieuwe RCT's werden aan de eerder geselecteerde studies toegevoegd (Barrington, 2017; Hasan, 2017; Kinsella, 2014). Van deze nieuwe RCT's is er één opgenomen in de CR (Kinsella, 2014), de andere verscheen later (Hasan, 2017). De data van Hasan (2017) werden echter voor publicatie gepresenteerd bij de Hot Topics in Neonatology in 2013. Deze preliminaire data werden wel meegenomen in de CR. Omdat de voor de richtlijn cruciale uitkomstmaten BPD en mortaliteit hierin zijn opgenomen en in het artikel van Hasan (2017) aanvullend met name de lange termijn neurologische uitkomstmaten worden gepresenteerd, wordt de studie van Hasan (2017) nu niet apart besproken.

NB. Bij meerdere RCT's werden prematuren <34 weken AD geïnccludeerd. Dit is voor deze PICO geaccepteerd.

Beschrijving studies

Cochrane review

In de CR (Barrington, 2010) werden 17 RCT's geïnccludeerd (totaal 4.065 patiënten) met steekproefgrootte variërend van 29 tot 900 patiënten (mediaan 96,5). Prematuren van verschillende zwangerschapsduur, gewicht en klinische condities werden geïnccludeerd. Alle studies, op één na, onderzochten de populatie, zoals omschreven in de PICO (iNO versus geen iNO). Eén studie ([No authors listed], 1999) vergeleek vroege versus late start van iNO. In de studies werden patiënten geïnccludeerd vanaf geboorte tot 27 dagen na geboorte. De dosis iNO varieerde in de studies van 5 tot 40 ppm, afhankelijk van response.

Omdat er grote verschillen waren in de inclusiecriteria bij de studies en de implicaties voor de praktijk zouden kunnen verschillen, werden de studies voor de meta-analyse in drie verschillende groepen verdeeld:

- groep 1: geïnccludeerd voor drie dagen, omdat de studies voldeden aan de oxygenatie criteria (tien trials);
- groep 2: geïnccludeerd na drie dagen in verband met verhoogd risico op BPD (drie trials);
- groep 3: routine toepassen van iNO bij beademde patiënten (vier trials).

Askie

In deze review werden 11 van de 14 trials geïnccludeerd (3.298 patiënten) voor analyse. De auteurs van resterende drie trials konden geen data aanleveren voor een IPD meta-analyse.

Bij alle drie de groepen meta-analyses werden de relevante uitkomstmaten bestudeerd: BPD bij 36 weken PML, mortaliteit bij 36 weken PML, deze twee uitkomsten gecombineerd, mortaliteit of neurologische follow-up en eveneens een combinatie van deze laatste twee uitkomsten. Voor deze richtlijn is alleen de CR met GRADE beoordeeld. De review van Askie (2011) bevat geen studies die niet ook in de CR zaten, dus was het overbodig beide te beoordelen.

Kwaliteit van het bewijs

Voor de kwaliteit van het bewijs is de meta-analyse van de CR gebruikt.

Groep 1: geïncludeerd voor drie dagen, omdat de studies voldeden aan oxygenatie criteria

De kwaliteit van het bewijs voor alle cruciale uitkomstmaten (BPD, overlijden bij 36 weken PML, gecombineerde uitkomst dood of BPD bij 36 weken PML en overlijden gedurende opname) was matig. Bij het merendeel van de studies was er een risico op bias voor alle uitkomstmaten, behoudens voor de uitkomstmaat overlijden bij 36 weken PML.

Groep 2: geïncludeerd na drie dagen in verband met verhoogd risico op BPD

De kwaliteit van het bewijs voor de uitkomstmaat BPD bij 36 weken PML was hoog. De kwaliteit van het bewijs voor de mortaliteit bij 36 weken PML was laag. Deze uitkomst is gebaseerd op twee studies waarvan er één voortijdig beëindigd werd in verband met 100% nadelige effecten, wat een risico op bias en imprecisie van de resultaten oplevert. De kwaliteit van het bewijs voor de gecombineerde uitkomst was matig door inconsistentie. De kwaliteit van het bewijs voor overlijden gedurende opname was matig, wederom door imprecisie van de resultaten.

Groep 3: routine toepassen van iNO bij beademde patiënten

De kwaliteit van het bewijs voor BPD bij 36 weken PML was hoog. De kwaliteit van het bewijs voor de mortaliteit bij 36 weken PML was matig door imprecisie van de resultaten. De kwaliteit van het bewijs voor de gecombineerde uitkomst BPD of mortaliteit was hoog. Voor overlijden gedurende opname was de kwaliteit van bewijs matig, wederom door imprecisie van de resultaten.

Gewenste effecten

De twee meta-analyses lieten geen significante verbeteringen zien op de uitkomstmaten BPD en/of mortaliteit (Barrington, 2017; Askie, 2011).

Cochrane

De analyses voor de drie verschillende groepen lieten bij alle groepen geen verbetering zien op de uitkomstmaat BPD bij 36 weken PML (groep 1: RR 0,89; 95% BI 0,76 tot 1,04; groep 2: RR 0,91; 95% BI 0,83 tot 1,01; groep 3: RR 0,95; 95% BI 0,85 tot 1,05).

De analyses voor de drie verschillende groepen lieten bij alle groepen geen verbetering zien op de uitkomstmaat mortaliteit bij 36 weken PML (groep 1: RR 0,89; 95% BI 0,72 tot 1,11; groep 2: RR 1,33; 95% BI 0,81 tot 2,20; groep 3: RR 1,31; 95% BI 0,90 tot 1,89).

De analyses voor de drie verschillende groepen lieten bij alle groepen geen verbetering zien op de gecombineerde uitkomstmaat BPD of dood bij 36 weken PML (groep 1: RR 0,94; 95% BI 0,87 tot 1,01; groep 2: RR 0,92; 95% BI 0,85 tot 1,01; groep 3: RR 0,94; 95% BI 0,87 tot 1,02).

De analyses voor de drie verschillende groepen lieten bij alle groepen geen verbetering zien op de uitkomstmaat mortaliteit gedurende ziekenhuisopname (groep 1: RR 1,02; 95% BI 0,89 tot 1,18; groep 2: RR 1,18; 95% BI 0,81 tot 1,71; groep 3: RR 0,90; 95% BI 0,74 tot 1,10) (Barrington, 2010).

Askie

De meta-analyse liet geen verbetering zien op de uitkomstmaat BPD (RR 0,93; 95% BI 0,87 tot 1,00), mortaliteit bij 36 weken (RR 1,05; 95% BI 0,93 tot 1,20), overlijden gedurende opname (RR 1,06; 95% BI 0,94 tot 1,2) en gecombineerde uitkomstmaat BPD of dood bij 36 weken PML (RR 0,96; 95% BI 0,92 tot 1,01).

Er waren geen statistisch significante verschillen in effect van NO voor elke subgroep (zwangerschapsduur, geboortegewicht, meerling, ras, antenatale steroïden, leeftijd bij randomisatie, oxygenatie index, PDA, pulmonale hypertensie, postnataal steroïden, gebruik van surfactant en type beademing) (Askie, 2011).

Analyse liet zien dat een startdosis van >5 ppm een reductie geeft van de kans op overlijden of BPD bij 36 weken PML (interactie p 0,02; RR 0,83; 95% BI 0,73 tot 0,95). Dit verschil is echter niet gezien bij andere doseringen. Daarbij zijn er studies die gestart zijn met lage dosis, waarbij de dosis werd opgevoerd op geleide van respons, en er waren studies waarbij met hoge dosis werd gestart en omlaag werd getitreerd. Daarbij is dit resultaat voornamelijk gebaseerd op één studie (Ballard, 2006b) waarbij met een dosis van 20 ppm werd gestart. Er waren echter meer verschillen in onderzoekopzet aanwezig dan alleen de dosering die het effect op overlijden of BPD kunnen hebben veroorzaakt.

Ongewenste effecten

Vanwege het ontbreken van effectiviteit op de voor de werkgroep cruciale uitkomstmaten BPD, mortaliteit en de combinatie daarvan, werd geen analyse gemaakt van de ongewenste effecten. De follow-up studies en de economische evaluatie werden daardoor uiteindelijk niet gebruikt bij het opstellen van de aanbevelingen.

Conclusie met algehele kwaliteit van het bewijs

Matig	Toedienen van iNO <3 dagen na de geboorte bij respiratoir insufficiënte premature neonaten, met ernstige oxygenatieproblemen, geeft geen reductie van BPD.
Matig	Het toedienen van iNO <3 dagen na de geboorte bij respiratoir insufficiënte premature neonaten, met ernstige oxygenatieproblemen, verlaagt de mortaliteit niet.
Hoog	Het toedienen van iNO ≥3 dagen na de geboorte bij beademde premature neonaten met hoog risico op BPD geeft geen reductie van BPD.
Laag	Het toedienen van iNO ≥3 dagen na de geboorte bij beademde premature neonaten met hoog risico op BPD verlaagt de mortaliteit niet.
Hoog	Het routinematig toedienen van iNO bij beademde premature neonaten geeft geen reductie van BPD.
Matig	Het routinematig toedienen van iNO bij beademde premature neonaten verlaagt de mortaliteit niet.

Algehele kwaliteit van bewijs* = laag

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

Van bewijs naar aanbeveling

Het bovenstaande bewijs ondersteunt de toediening van iNO aan prematuren in het kader van de preventie van BPD niet. Er is geen effect gevonden op zowel mortaliteit als BPD en dit geldt voor alle bestudeerde strategieën (vroeg bij oxygenatie problemen, later bij hoog risico op BPD of standaard). Een IPD-meta-analyse (Askie, 2011) keek naar het verschil in effect van iNO bij pasgeborenen met verschillende raciale achtergrond. Mogelijk zou er een groter effect van iNO in de preventie van BPD zijn bij kinderen met een Afro-Amerikaanse oorsprong. Vooralsnog is het resultaat van deze IPD-meta-analyse met name hypothese-genererend en is meer onderzoek nodig voordat de toediening van iNO in het kader van preventie van BPD aan deze specifieke patiëntengroep overwogen kan worden.

Het gebruik van iNO is kostbaar. In de aanbevelingen over iNO van het Pediatric Pulmonary Hypertension Network wordt het gebruik van iNO voor preventie van BPD bij prematuren

pasgeborenen afgeraden, vanwege gebrek aan bewijs van effectiviteit (Kinsella, 2016). Op basis van al deze argumenten komt de werkgroep tot een negatieve aanbeveling. Verdere studies zijn nodig om te zien of een hogere startdosis iNO de uitkomst op BPD of overlijden zou kunnen verbeteren.

Aanbeveling

Sterk	De werkgroep raadt het gebruik af van iNO als behandeling om BPD te reduceren.
--------------	--

Module 15 Toedienen vocht

Uitgangsvraag Is het toedienen van een hogere versus lagere hoeveelheid vocht van invloed op het risico op BPD en/of de klachten/morbiditeit bij prematuren met een zich ontwikkelende dan wel vastgestelde BPD?

Achtergrond

De meeste prematuren met een AD <32 weken zijn, zeker in de eerste periode, niet in staat om voldoende vocht en nutriënten oraal tot zich te nemen. Zij zijn afhankelijk van sondevoeding en IV-toediening van vocht en voedingsstoffen. Het beoordelen van de juiste hoeveelheid dagelijkse vochtintake van een prematuur is niet eenvoudig. Prematuren hebben een groter insensible vochtverlies dan a term geborenen, kinderen of volwassenen. Hun nieren hebben beperkte capaciteit tot concentratie. Dat resulteert in een gebrek aan eigen mogelijkheden van de prematuur om de waterhuishouding in balans te houden. Onvoldoende vochttoediening zou kunnen leiden tot dehydratie, electrolytstoornissen en nierfalen. Overmatige vochttoediening zou bijvoorbeeld kunnen bijdragen aan PDA en BPD.

Methode

De volgende PICO werd opgesteld voor deze uitgangsvraag:

- P Prematuren met AD <32 weken:
 - a) met een zich ontwikkelende BPD;
 - b) met een vastgestelde BPD.
- I Lagere hoeveelheid vochttoediening.
- C Hogere hoeveelheid vochttoediening.
- O Incidentie van (klachten van) BPD, gecombineerde uitkomst dood of BPD en bijwerkingen, zie tabel.

Bij deze uitgangsvraag werd gezocht in de periode 1980 tot 21 maart 2012. Voor de update van de richtlijn werd gezocht van maart 2012 tot en met 23 januari 2020.

Resultaten

Beschrijving literatuurselectie

De initiële literatuursearch leverde 53 potentieel relevante artikelen op. Na selectie bleven er vijf over, waarvan twee CR's (Bell, 2008; Anabrees, 2011) en drie RCT's (Bell, 1980; Kavvadia, 2000; Tammela, 1992). De drie RCT's bleken alle geïncludeerd in één van de CR's, waardoor twee CR's overbleven.

Bij herhaling van de zoekstrategie werd een update van één van de twee oorspronkelijke CR's gevonden (Bell, 2014) en een nieuwe CR (Barrington, 2017), waardoor deze drie CR's de basis vormen voor dit vraagstuk (Anabrees, 2011; Bell, 2014; Barrington 2017).

Beschrijving studies

In de CR van Anabrees (2011) werden (semi)gerandomiseerde studies gezocht die indomethacine profylaxe en vochtbeperking vergeleek met alleen indomethacine profylaxe bij pasgeborenen met een extreem laag geboortegewicht (<1.000 gram). De vochtbeperking was gericht op het bereiken van minimaal 10% gewichtsverlies in de eerste levensweek. De primaire uitkomst was BPD bij 36 weken PML. Er werd gezocht vanaf 1966 tot december 2010, maar er konden geen studies worden geïncludeerd.

In de CR van Bell (2014) werd gezocht naar studies met pasgeborenen met een zwangerschapsduur <37 weken (dus niet alleen <32 weken AD). In twee van de vijf geïncludeerde (semi)gerandomiseerde studies was de zwangerschapsduur niet helder en in de overige drie studies was de gemiddelde zwangerschapsduur <32 weken. Deze review had als doel het effect na te gaan van vroege vochtinname op gewichtsverlies, het risico op dehydratie en andere morbiditeit en mortaliteit bij premature pasgeborenen. De primaire uitkomstmaten waren gewichtsverlies en dehydratie. Elke studie vergeleek twee groepen, waarvan één de gebruikelijke vochtinname kreeg en de andere beperkte vochtinname. De timing en duur van vochtinname verschilden in de studies: start in de eerste 72 uur na de geboorte tot 30 dagen, start in de eerste 24 uur tot 28 dagen of tijdens de eerste drie, vijf of zeven dagen na de geboorte. Ook de definities van gebruikelijke (tot maximaal 200 ml/kg/dag vanaf dag zeven) en beperkte vochtinname (tot maximaal 150 ml/kg/dag vanaf dag zeven), verschilden tussen de studies. De relevante uitkomstmaten die werden bestudeerd, waren BPD en mortaliteit gedurende ziekenhuisopname. Echter, van de geïncludeerde studies was er slechts één die BPD bij 36 weken PML rapporteerde, terwijl de overige bij 28 dagen de oude BPD-diagnose rapporteerde. Deze uitkomstmaat werd niet meegenomen conform de afspraken. Derhalve werd bij 168 prematuren onderzocht wat het effect van vochtrestrictie was op BPD bij 36 weken PML en bij 582 prematuren werd nagegaan of zij overleden gedurende ziekenhuisopname.

Bij de search voor de update van de BPD-richtlijn werd een nieuwe CR van Barrington (2017) gevonden die studies includeerde die onderzochten of vochtrestrictie effectief was in een groep kinderen met een vroege diagnose van BPD (bij 28 dagen) op het uiteindelijk krijgen van de diagnose van BPD bij 36 weken. Er werd één studie geïncludeerd die 60 kinderen randomiseerde. De kinderen werden verdeeld in een groep met 180 ml/kg/dag vochtinname en vergeleken met 145 ml/kg/dag vochtinname met verrijkte voeding. Helaas rapporteerden ze geen van de uitkomsten die gedefinieerd waren voor de richtlijn.

Kwaliteit van het bewijs

In één van de studies waarin mortaliteit werd bestudeerd was geen helderheid over de wijze van randomiseren en of alle patiënten in de analyse waren meegenomen. De steekproefgrootte was redelijk groot (>500), maar het aantal gebeurtenissen beperkt (<100). In de betrouwbaarheidsintervallen lag zowel een klinisch relevant effect als een verwaarloosbaar effect, waardoor voor de uitkomstmaat mortaliteit voor imprecisie werd afgewaardeerd. Hierdoor was de kwaliteit van het bewijs laag. Bij BPD werd bovendien afgewaardeerd voor risico op bias (geen blinding) en kleine steekproefgrootte. Daardoor was de kwaliteit van het bewijs voor deze uitkomst zeer laag.

Gewenste effecten

Het risico op mortaliteit liet geen verschil zien in de meta-analyse van vijf trials (RR 0,81; 95% BI 0,54 tot 1,23). Er was geen significant effect van vochtinname op het risico op BPD in de enige studie die BPD bij 36 weken rapporteerde (RR 0,95; 95% BI 0,57 tot 1,60).

Ongewenste effecten

De ongewenste effecten zijn niet meegenomen, omdat er geen significante gewenste effecten waren.

Conclusie met algehele kwaliteit van het bewijs

Zeer laag	Er is geen verschil in incidentie van BPD bij 36 weken PML bij toepassen van beperkte vochtinname bij prematuren in vergelijking met ruime vochtinname.
------------------	---

Matig	Er is geen verschil in mortaliteit bij toepassen van beperkte vochtinname bij prematuren in vergelijking met ruime vochtinname.
--------------	---

Algehele kwaliteit van bewijs* = zeer laag

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

Van bewijs naar aanbeveling

De definitie van lage vochttoediening is in de studies niet eenduidig en sluit niet aan bij wat in Nederland gebruikelijk is. Beperkte vochttoediening komt soms eerder overeen met wat hier als normaal wordt gezien en standaard vochttoediening varieerde tot 200 ml/kg/dag. Ook de timing en de duur van de beperkte vochtinname verschilde per studie. Gezien de diversiteit in hoeveelheid vochttoediening en het feit dat BPD vaker bij 28 dagen dan bij 36 weken PML werd vastgesteld, is de werkgroep van mening dat zij beperkt wordt in het trekken van duidelijke conclusies. Een goede aanbeveling is dan ook niet te maken.

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat er geen aanbeveling kan worden gedaan omtrent de ideale vochtintake bij prematuren in het kader van preventie en/of behandeling van een zich ontwikkelende dan wel vastgestelde BPD.

Module 16 Toedienen diuretica

Uitgangsvraag Geeft het toedienen van diuretica een reductie van het risico op BPD en/of de klachten/morbiditeit bij prematuren met een zich ontwikkelende of vastgestelde BPD? En zo ja, wat is de invloed van timing, dosis, duur en middel?

Achtergrond

Interstitieel alveolair oedeem draagt bij aan de pathogenese van BPD. Veelal is dit het gevolg van verhoogde capillaire permeabiliteit door longschade, hartfalen of een PDA. Dit longoedeem zorgt vervolgens voor verminderde longcompliantie alsmede verhoogde luchtwegweerstand door vernauwde terminale luchtwegen (Brion, 2002).

Diuretica zouden daarom bij BPD mogelijk een positief effect hebben door vermindering van het longoedeem, met als gevolg verbetering van pulmonale mechanica. Dit positieve effect komt mogelijk door een onmiddellijke vochtreabsorptie in de long door systemische venodilatatie. Anderzijds wordt gedacht dat een (trager optredende) toename van urine output, waardoor het extracellulaire volume en afterload mogelijk vermindert, de oorzaak is van het gunstige effect op het longoedeem bij BPD patiënten (Brion, 2002).

De meest frequent gebruikte diuretica zijn lisdiuretica en thiaziden (Baveja, 2006). Het geven van één soort diuretica meerdere dagen achter elkaar kan leiden tot hormonale en renale adaptatie met als gevolg een verminderde diuretische respons. Het toevoegen van een tweede soort diureticum, die op een ander deel van het nefron aangrijpt, vermindert deze tolerantie en geeft dus een beter effect op de langere termijn. Vandaar dat vaak een combinatie aan diuretica wordt gegeven (Brion, 2002).

Potentiële bijwerkingen van diuretica:

- hypovolemie door verhoogde urine output;
- electrolytstoornissen door het uitwassen van natrium, kalium en chloor in de urine;
- hyperfosfaturie en hypercalciurie;
- metabole alkalose;
- verhoogde incidentie PDA;
- cholelithiasis;
- neurosensorisch gehoorsverlies.

Methode

De volgende PICO werd opgesteld voor deze uitgangsvraag:

- P Prematuren met een AD <32 weken met een zich ontwikkelende dan wel vastgestelde BPD.
I Het toedienen van diuretica.
C Geen diuretica toediening.
O Incidentie van BPD, klachten van BPD, mortaliteit, invasieve beademing, beademingsduur en bijwerkingen.

Voor deze vraag werd de literatuursearch uitgevoerd in Medline via OvidSP 117 en Embase 318 vanaf 1980 tot mei en juli 2012. Voor de update van de richtlijn werd deze literatuursearch aangevuld met publicaties tussen juli 2012 en november 2019.

Resultaten

Beschrijving literatuurselectie

De search in de Cochrane databases leverde voor de uitgangsvraag 11 resultaten op. De aanvullende searches in Medline via OvidSP 117 en Embase 318 leverden nog eens 329 nieuwe resultaten op. Een eerste selectie van artikelen vond plaats op basis van titel en abstract, onafhankelijk door de twee onderzoekers. Dit leverde 27 mogelijk relevante artikelen op. Na het lezen van de volledige tekst werden vier RCT's (Albersheim, 1989; Hoffman, 2000; Kao, 1994; McCann, 1985) en twee CR's (Brion, 2002; Stewart, 2011) geselecteerd. De vier RCT's waren opgenomen in de twee CR's. Voor uitwerking van de uitgangsvraag is uitgegaan van deze vier RCT's, door gebruik te maken van de twee CR's. De overige RCT's, opgenomen in de CR's, gaven geen antwoord op de uitkomstvragen van deze richtlijn. In de twee RCT's, verschenen na 1993, is het gebruik van antenatale steroïden en/of surfactant niet beschreven.

In de search van de update werden geen nieuwe RCT's gevonden en ook de twee CR's zijn nog niet geüpdatet. Wel werden er twee grote cohortstudies gevonden die in het stuk van bewijs tot aanbeveling zijn opgenomen (Greenberg, 2018; Wang, 2018).

Beschrijving studies

Geen enkele studie heeft als uitkomstmaat het verminderen van de incidentie van BPD of klachten van BPD. In twee studies wordt mortaliteit als uitkomstmaat vermeld (Albersheim, 1989; Kao, 1994). In de studie van Albersheim (1989) werden 34 prematuren met BPD geïnccludeerd. Zij waren tenminste één maand oud en lagen aan de beademing met een extra zuurstofbehoefte van minimaal 0,3. De diagnose BPD werd gesteld op basis van de thoraxfoto. De interventie bestond uit het toedienen van hydrochloorthiazide (4 mg/kg/dag) en spironolacton (3 mg/kg/dag) gedurende acht weken. De controlegroep kreeg een placebo. In de studie van Kao (1994) werden 43 prematuren geïnccludeerd met een afwijkende thoraxfoto, passend bij BPD (Northway stage III en IV). Zij waren minimaal één maand beademd geweest, minimaal één week stabiel na extubatie en hadden een extra zuurstofbehoefte van 0,3 tot 0,5. De interventie bestond uit het toedienen van hydrochloorthiazide (40 mg/kg/dag) en spironolacton (4 mg/kg/dag). De medicatie werd afgebouwd indien er geen extra zuurstofbehoefte meer bestond. De controlegroep kreeg een placebo.

Geen enkele studie had totale beademingsduur als uitkomstmaat. Daarom is als surrogaat uitkomstmaat uitgegaan van de onmogelijkheid om te extubereren na een specifiek omschreven periode en het weanen van de beademing. Deze uitkomstmaten werden in drie studies vermeld (Albersheim, 1989; Hoffman, 2000; McCann, 1985). In de studie van Hoffman (2000) werden 33 prematuren geïnccludeerd met extra zuurstofbehoefte op 28 dagen PNL met een afwijkende thoraxfoto, passend bij BPD. De interventie bestond uit het toedienen van hydrochloorthiazide (20 mg/kg/dag) in combinatie met spironolacton (3 mg/kg/dag) gedurende twee weken. De controlegroep kreeg hydrochloorthiazide (20 mg/kg/dag) in combinatie met een placebo. In de studie van McCann (1985) werden 17 prematuren geïnccludeerd met extra zuurstofbehoefte van tenminste 0,3 na een periode van beademing en een afwijkende thoraxfoto, passend bij BPD. De interventie bestond uit het toedienen van furosemide (2 mg/kg/iv of 4 mg/kg/po) gedurende zeven dagen. De controlegroep kreeg een placebo.

Kwaliteit van het bewijs

De kwaliteit van het bewijs voor de cruciale uitkomstmaat mortaliteit is matig tot zeer laag. De onderzochte populatie verschilt erg in de twee studies: geïntubeerde versus niet-geïntubeerde prematuren. Bovendien zijn de follow-up data in de studie van Albersheim (1989) niet compleet. Daarom is het niveau van bewijs vanwege risico op bias, inconsistentie en imprecisie verlaagd. Ook de kwaliteit van het bewijs voor de belangrijke uitkomstmaat beademingsduur is laag. Omdat gebruik is

gemaakt van de surrogaat uitkomstmaten: onmogelijkheid tot extubatie na een specifiek omschreven periode en het weanen van de beademing, is afgewaardeerd voor indirectheid. De omvang van de studiepopulatie en daardoor ook het aantal gebeurtenissen in twee studies is beperkt. Daarom is ook hier afgewaardeerd vanwege imprecisie.

Gewenste effecten

Geen enkele studie heeft als cruciale uitkomstmaat het verminderen van de incidentie van BPD of klachten van BPD. In twee studies werd mortaliteit onderzocht. Hiervan toonde één een significante vermindering van mortaliteit door gebruik van diuretica bij beademde prematuren (RR 0,3; 95% BI 0,09 tot 0,93). De follow-up data zijn echter incompleet. In de andere studie met onbeademde prematuren wordt geen significante vermindering van mortaliteit door gebruik van diuretica aangetoond. De studies met als belangrijke surrogaat uitkomstmaten: onmogelijkheid tot extubatie na een specifiek omschreven periode en het weanen van de beademing, laten geen significante verschillen zien door het gebruik van diuretica.

Ongewenste effecten

Door het ontbreken van gewenste effecten is geen search gedaan naar ongewenste effecten.

Conclusie met algehele kwaliteit van het bewijs

Er is geen bewijs dat diuretica een effect hebben op het risico op BPD, vanwege gebrek aan studies die naar deze uitkomstmaat hebben gekeken.

Zeer laag	Het toedienen van diuretica aan prematuren met respiratoire klachten heeft in vergelijking met placebo geen significant effect op de mortaliteit.
------------------	---

Laag	Het toedienen van diuretica aan beademde prematuren heeft in vergelijking met placebo geen significant effect op de mogelijkheid invasieve beademing te weanen.
-------------	---

Algehele kwaliteit van bewijs* = zeer laag

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

Van bewijs naar aanbeveling

Geen enkele studie geeft antwoord op de specifieke uitgangsvraag of het gebruik van diuretica een reductie geeft van het risico van BPD. Het aantal studies naar morbiditeit en beademingsduur zijn beperkt. De meeste uitkomstmaten zijn slechts bestudeerd in een enkele studie en in een beperkt aantal patiënten. De studie van Albersheim (1989) toonde een significant verschil in mortaliteit bij beademde patiënten na het geven van diuretica. Gezien het feit dat dit slechts één studie is, met een laag aantal inclusies, uitgevoerd in de periode voor het gebruik van surfactant en antenatale steroïden en gebruik makend van zeer invasieve beademing, is niet duidelijk wat de relevantie van dit verschil is voor de huidige populatie en zorgstandaard. De studie van Hoffman gebruikte een dosering hydrochloorthiazide die veel hoger is dan gebruikelijk in Nederland. De resultaten daarvan zijn dus beperkt toepasbaar op de Nederlandse populatie. De conclusie is dan ook dat niet is aangetoond dat het gebruik van diuretica (furosemide, thiazide en spironolacton) een reductie geeft van het risico op BPD, mortaliteit en beademingsduur. De algehele kwaliteit van het bewijs is zeer laag.

Twee recent verschenen grote cohortstudies laten tegenstrijdige resultaten zien. De studie van Greenberg met bijna 38.000 prematuur geboren kinderen laat zien dat een langere duur van behandelen met furosemide was geassocieerd met een lagere kans op de diagnose BPD of de

gecombineerde uitkomst van overlijden of BPD (Greenberg, 2018). De studie van Wang laat echter zien dat langer behandelen met furosemide ook geassocieerd is met gehoorsproblemen op latere leeftijd (Wang, 2018).

Op grond van het eerder genoemde bewijs kan niet geadviseerd worden diuretica voor te schrijven aan neonaten geboren bij AD <32 weken met een ontwikkelende dan wel vastgestelde BPD, met als doel het risico op BPD te reduceren en/of de beademingsduur en/of de mortaliteit te verminderen. Mogelijk verbetert het geven van diuretica de longfunctie. Deze korte termijneffecten kunnen voor individuele patiënten wel voordeel bieden. Dit is echter geen uitkomstmaat voor deze richtlijn.

Aanbeveling

Zwak	De werkgroep beveelt niet aan om bij prematuren diuretica te gebruiken in het kader van preventie of behandeling van (zich ontwikkelende) BPD.
-------------	--

Module 17 Bronchusverwijdende medicatie

Uitgangsvraag Geeft bronchusverwijdende medicatie (beta-agonisten, anticholinergica) een reductie van BPD en/of de klachten/morbiditeit bij prematuren met een zich ontwikkelende of vastgestelde BPD?

Achtergrond

Bronchodilaterende middelen kunnen op verschillende manieren worden toegediend: per os, IV, per verneveling of per dosisaerosol met voorzetkamer. Bij beademde patiënten zal per verneveling of met dosisaerosol maximaal 14% van de dosis de long bereiken (Grigg, 1992; Fok, 1996). De depositie van aerosolen is vaak centraal (in plaats van perifeer) in de long (Fok, 1996). Bevochtiging van het gas reduceert de depositie in de lagere luchtwegen (Denjean, 1995). Toevoeging van een voorzetkamer tussen de dosisaerosol en de tube en/of synchronisatie tussen de verneveling en de inspiratoire luchtstroom, kan de depositie verbeteren (Denjean, 1995; Harvey, 1995). Er is vrij grote intersubject variabiliteit in de longdepositie (Fok, 1996).

Er zijn talrijke bronchodilaterende middelen op de markt. In Nederland wordt vooral salbutamol en ipratropium bromide gebruikt. In andere delen van de wereld bijvoorbeeld ook niet-specifieke beta-adrenerge middelen, zoals isoproterenol en isoetharine, en specifieke beta-adrenerge middelen (=beta agonisten), zoals metaproterenol, terbutaline en isoetharine. Bijwerkingen van beta-agonisten zijn: hypokaliëmie, tachycardie, ritmestoornissen, tremor, hypertensie en hyperglycemie (Davis, 1990; Farrell, 1997; Sweet, 2000).

Geïnhaleerde anticholinergische middelen zijn atropine en ipratropium bromide. Er zijn meer bijwerkingen van atropine dan van ipratropium bromide, omdat atropine beter geabsorbeerd wordt. Bijwerkingen van geïnhaleerde anticholinergische middelen zijn: tachycardie, verminderde gastro-intestinale motiliteit, tremor en indroging van respiratoir slijm (Davis, 1990). Systemische bronchodilatoren zijn de methylxanthines, coffeïne, aminophylline en theophylline. Deze stoffen werken door een blokkade van de adenosine receptoren. Bijwerkingen zijn: spugen, diarree, tachycardie, hypertensie en agitatie (Davis, 1990; Farrell, 1997; Sweet, 2000). Bronchodilaterende middelen hebben een potentiëel effect op de kleine luchtwegen. Kinderen met BPD hebben (soms) hypertrofie van de spieren rondom de kleine luchtwegen en daardoor zou bronchodilatatie een potentiëel gunstig effect hebben. Wanneer puur gekeken wordt naar longfunctie parameters, werd in studies naar het gebruik van deze middelen bij kinderen met BPD inderdaad een toename van de compliantie en het teugvolume gezien en een afname van de pulmonale weerstand (Sosulski, 1982; Cabal, 1987; Kipalani, 1990; Brudno, 1989; Pfenninger, 1993; Gappa, 1997; Fok, 1998).

Methode

De volgende PICO werd opgesteld voor deze uitgangsvraag:

- P Prematuren met een AD <32 weken:
 - a) met een zich ontwikkelende BPD;
 - b) met BPD.
- I Toediening van (inhalatie)medicatie:
 - a) bronchusverwijders;
 - b) anticholinergica.
- C Geen (inhalatie)medicatie (bronchusverwijders of anticholinergica).
- O Incidentie van BPD, mortaliteit, klachten van BPD, invasieve beademing, beademingsduur, bijwerkingen, kosten.

Er werd een systematische literatuursearch gedaan in 2012. Deze werd herhaald in 2019.

Resultaten

Beschrijving literatuurselectie

In de eerste versie van de richtlijn die zocht tot maart 2012, werden 695 titels gevonden, waaronder één CR uit 2009 die geüpdatet werd in april 2012 (Ng, 2012). Na screening op titel vielen 641 manuscripten direct af. Na het lezen van de abstracts van de overgebleven titels werd besloten van twee manuscripten de volledige tekst te bekijken. Uiteindelijk bleef alleen de CR over.

Bij de update van de richtlijn werden 83 titels gevonden waarvan er, na selecteren op titel abstract, nog twee artikelen overbleven. Eén SR bevatte geen additionele informatie ten opzichte van de gevonden CR uit 2016 over dit onderwerp, wat dan weer een update was de versie van 2012. Eén studie in de CR werd niet gevonden met de search, omdat het niet aangemerkt was als clinical trial in Medline, wat het wel degelijk was (Armanian, 2014).

Beschrijving studies

De CR (Ng, 2016) includeerde gerandomiseerde en/of quasi-gerandomiseerde gecontroleerde studies met premature kinderen (<37 weeks AD) met risico op of met BPD. De interventie was de toediening van een bronchodilaterende stof (op welke manier dan ook) versus placebo. Er is gezocht naar studies met albuterol, aminophylline, atropine, coffeïne, clenbuterol, cromakalim, ephedrine, epinephrine, fenoterol, hexoprenaline, ipratropium, isoetharine, isoproterenol, orciprenaline, procaterol, salbutamol, terbutaline, theophylline en tretoquinol. Er is gezocht naar studies die bronchodilatatie ter preventie gaven en naar studies die bronchodilatatie als behandeling gaven.

De uitkomstmaten in de CR bevatten alle benoemde maten, behalve de primaire uitkomstmaat BPD bij 36 weken PML. Als primaire uitkomstmaat in het kader van preventie werd dood of BPD gedefinieerd en in het kader van behandeling van BPD, dood. Secundaire uitkomstmaten waren: aantal dagen zuurstof, aantal dagen aan de beademing, incidentie van PDA, pulmonaal emfyseem, pneumothorax, IVH, NEC, sepsis en bijwerkingen van de bronchodilatatie (hypokaliëmie, tachycardie, cardiale aritmieën, tremor, hypertensie en hyperglycemie).

De CR includeerde twee studies. De studie van Denjean (1998) ging over de preventie van BPD en recruteerde 178 deelnemers van wie er 173 de studie afmaakten. De toediening van salbutamol + placebo, salbutamol + beclomethasone, placebo + placebo of placebo + beclomethasone werd gedurende 28 dagen vergeleken. Randomisatie was gestratificeerd per centrum, AD (<28 weken versus 29 tot 30 weken) en de mate van ventilatoire ondersteuning. De salbutamol + placebo en salbutamol + beclomethasone-groepen werden vergeleken met de placebo + placebo- en placebo + beclomethasone-groepen. Salbutamol werd toegediend in een dosis van 200 µg elke vier uur (1.200 µg per dag) via dosisaerosol met voorzetkamer. Beclomethasone werd gegeven in een dosis van 250 µg/dag met dosisaerosol en voorzetkamer. De behandeling begon op de tiende of 11e dag pp, gedurende vier weken, waarna de dosis in acht dagen weer werd afgebouwd. Primaire uitkomstmaat was dood of BPD (gedefinieerd als zuurstofbehoefte bij 28 dagen), terwijl de gevraagde uitkomstmaat voor deze richtlijn BPD bij 36 weken PML niet gerapporteerd wordt. Secundaire uitkomstmaten waren: duur van de respiratoire ondersteuning, zuurstof toediening, ventilatory index (pO₂ en MAP) elke week tot extubatie bepaald, pulmonale complicaties (pneumothorax, interstitieel emfyseem), sepsis, toediening van iv corticosteroïd behandeling volgens de lokale protocollen en bronchospastische episodes waarvoor iv bronchodilatatie werd gegeven. Er werden geen data ten aanzien van depositie van medicatie gegeven.

De relatief recent verschenen, niet geblindeerde, quasi gerandomiseerde studie van Armanian (2014) onderzocht het profylactische effect van aminophylline toegediend de eerste tien dagen na geboorte, ten opzichte van geen behandeling. Kinderen geboren met een gewicht <1.200 gram werden geïncludeerd en gerandomiseerd op basis van hun ziekenhuisnummer. Eindigde het nummer op een even getal dan kreeg het kind aminophylline en een kind met een oneven nummer kreeg geen behandeling. Wanneer er geen exclusiecriteria waren, werden kinderen behandeld gedurende tien dagen met een oplaaddosis van 5 mg/kg, vervolgd door 4,5 mg/kg/dag in drie keer daags. Primaire eindpunt was duur van zuurstofbehoefte en incidentie van bronchopulmonale dysplasie bij 28 dagen. De ernst van de BPD werd ook vermeld.

Kwaliteit van het bewijs

De kwaliteit van het bewijs voor de cruciale uitkomstmaten BPD en mortaliteit is zeer laag. Voor de belangrijke uitkomstmaten duur van kunstmatige beademing en duur extra zuurstofbehoefte is de kwaliteit van bewijs eveneens zeer laag. In GRADE werd afgewaardeerd vanwege ernstig risico op bias, indirectheid en imprecisie. Daarnaast zou er ook sprake kunnen zijn van publicatiebias.

Gewenste effecten

De studie van Denjean (1998) toonde geen effect op mortaliteit. De cruciale uitkomstmaat van deze richtlijn, BPD bij 36 weken PML, werd niet bestudeerd. Er werd eveneens geen verschil aangetoond bij het weanen of bij de duur van zuurstofbehoefte. De studie van Armanian (2014) liet geen verschil zien in incidentie van BPD, mortaliteit en de gecombineerde uitkomstmaat.

Ongewenste effecten

Er werd niet gekeken naar de ongewenste effecten, gezien het ontbreken van een positief effect van de interventie.

Conclusie met algehele kwaliteit van bewijs

Zeer laag	Preventief toedienen van salbutamol heeft geen effect op de mortaliteit van prematuur geboren kinderen met risico op BPD.
------------------	---

Zeer laag	Preventief toedienen van aminophylline heeft geen effect op de incidentie van BPD, mortaliteit en de gecombineerde uitkomstmaat mortaliteit en BPD.
------------------	---

Algehele kwaliteit van bewijs = zeer laag
--

Van bewijs naar aanbeveling

Er werden geen gunstige effecten van het gebruik van bronchodilatoren aangetoond. Dit sluit een effect van deze medicatie niet helemaal uit: er zou sprake kunnen zijn van slechte depositie van de medicatie. Daarnaast hebben niet alle kinderen met BPD bronchiale spierhypertrofie. Het is denkbaar dat toediening van bronchodilatoren, voor de subgroep die dat wel heeft, wel gunstig zou kunnen zijn. De in de CR geëxcludeerde studies keken vooral naar longfunctieparameters en zagen daarin wel (kortdurende) positieve effecten (klinische verbetering, afname van de weerstand van het respiratoire systeem, toename van de compliantie en verbetering van de gasuitwisseling (Fok, 2009)). Deze korte termijn effecten kunnen voor individuele patiënten wel voordeel bieden. In een observationele studie werd met behulp van body plethysmografie voor en na inhalatie met salbutamol, aangetoond dat sommige kinderen met (zich ontwikkelende) BPD een verbetering van de luchtgeleiding laten zien, als maat voor verbetering. Er zijn echter ook patiënten die juist een verslechtering laten zien (Hilgendorff, 2008). Onduidelijk is wat de klinische relevantie van deze bevindingen is, maar bij ernstige vormen van BPD kan derhalve overwogen worden om in individuele gevallen een proefbehandeling salbutamol toe

te dienen en zorgvuldig te evalueren wat het effect is: klinische verbetering of verslechtering. Naar de effecten van bronchodilaterende medicatie op BPD bij 36 weken PML is onvoldoende onderzoek gedaan.

Aanbeveling

Sterk	De werkgroep beveelt niet aan om salbutamol of aminophylline routinematig toe te dienen bij prematuur geboren kinderen, ter preventie van BPD of mortaliteit, of ter behandeling van BPD.
--------------	---

Module 18 Corticosteroiden

Uitgangsvraag Geven corticosteroiden een reductie van het risico op BPD en/of klachten/morbiditeit bij prematuren met een zich ontwikkelende of vastgestelde BPD?

Subvraag Welke toedieningsvorm (systemisch of inhalatie), dosis, timing en middel?

Achtergrond

BPD wordt beschouwd als een multifactoriële ziekte waarbij, naast genetische profielen, intra-uteriene groeiretardatie, nutriëntentekorten, directe mechanische beschadiging door kunstmatige beademing, zuurstoftoxiciteit en pulmonale inflammatie geïdentificeerd zijn als belangrijke oorzaken (Jobe, 2001; Braldi, 2007). Pulmonale inflammatie speelt een centrale, modulerende rol in de pathogenese van BPD, zodat behandeling met glucocorticoiden oftewel corticosteroiden met hun sterke anti-inflammatoire effect een logische keuze zou zijn om de inflammatoire response te verminderen (Ferreira, 2000; Carlton, 1997).

Deze uitgangsvraag laat het bewijs rondom corticosteroiden zien met als primaire doel het voorkomen van BPD bij 36 weken PML.

Methode

De volgende PICO's werden opgesteld voor deze uitgangsvraag:

PICO 18a Geven IV corticosteroiden een reductie van BPD?

- P Prematuren met een AD <32 weken.
- I Behandeling met systemische corticosteroiden (IV, PO):
 - a. vroege behandeling (<7 dagen postnatale leeftijd (PNL));
 - b. matig vroege behandeling (≥7 dagen PNL tot 36e week PML).
- C Behandeling met placebo.
- O Incidentie van BPD, mortaliteit, beademingsduur, bijwerkingen: groei, infecties, hypertensie, hyperglycemie, etc en lange termijn neurologische uitkomsten.

PICO 18b Wat is de optimale hoogte en duur van IV corticosteroiden ter preventie van BPD?

- P Prematuren met een AD <32 weken.
- I Behandeling met hoger doseringsschema systemische corticosteroiden (IV, PO):
 - a. vroege behandeling (<7 dagen PNL);
 - b. matig vroege behandeling (≥7 dagen PNL tot 36e week PML).
- C Behandeling met een lager doseringsschema systemische corticosteroiden.
- O Incidentie van BPD, mortaliteit, beademingsduur, bijwerkingen: groei, infecties, hypertensie, hyperglycemie, etc en lange termijn neurologische uitkomsten.

PICO 18c Geven inhalatie corticosteroiden een reductie van BPD?

- P Prematuren met een AD <32 weken.
- I Behandeling met inhalatie corticosteroiden:
 - a. vroege behandeling (<7 dagen PNL);
 - b. matig vroege behandeling (≥7 dagen PNL tot 36e week PML).
- C Behandeling met placebo.
- O Incidentie van BPD, mortaliteit, beademingsduur, bijwerkingen: groei, infecties, hypertensie, hyperglycemie, etc en lange termijn neurologische uitkomsten.

PICO 18d Geven inhalatie corticosteroïden vergeleken met systemische corticosteroïden een reductie van BPD zonder bijwerkingen?

- P Prematuren met een AD <32 weken.
- I Behandeling met inhalatie corticosteroïden:
 - a. vroege behandeling (<7 dagen PNL);
 - b. matig vroege behandeling (≥7 dagen PNL tot 36e week PML).
- C Behandeling met systemische corticosteroïden
- O Incidentie van BPD, mortaliteit, beademingsduur, bijwerkingen: groei, infecties, hypertensie, hyperglycemie, etc en lange termijn neurologische uitkomsten

Er werd een systematische literatuursearch gedaan in Medline van 1966 tot juni 2012. In juni 2019 werd een update van de search gedaan.

Resultaten

Beschrijving studies algemeen

Bij de search voor de eerste versie van de richtlijn werden 219 titels gevonden, waarvan er 99 direct afvielen, omdat deze studies duidelijk niet relevant waren. De overgebleven titels werden beoordeeld aan de hand van de abstracts. De redenen voor het excluderen van de abstracts zijn weergegeven in de bijlage van deze module (zie Bijlagen bij de richtlijn BPD). Van 83 RCT's werd het volledige manuscript beoordeeld. 68 RCT's bleken in de verschillende CR's van zeer recente datum geïnccludeerd te zijn, zodat deze reviews als hoofddocumenten dienden voor deze richtlijn.

Het herhalen van de search in 2019 leverde 58 nieuwe manuscripten op. Hiervan vielen op basis van titel 31 studies af. In 2017 zijn de reeds eerder geïdentificeerde CR's over corticosteroïden ter preventie van BPD vernieuwd. Per PICO (systemisch versus placebo, inhalatie versus placebo en inhalatie versus systemisch) zijn er tenminste twee SR's beschikbaar, namelijk één die de RCT's includeerde met een vroege interventie (<8 dagen PNL) en één met een late interventie (>7 dagen PNL) (Halliday, 2009 en 2010; Shah, 2012a, 2012b, 2012c, 2017a, 2017b en 2017c; Onland, 2012; Doyle, 2017b en 2017c; Onland 2017a). Eén RCT (Rajamani, 1998) includeerde de patiënten tussen de zesde en 14e dag, waardoor deze niet in één van beide CR's konden worden geïnccludeerd (Rajamani, 1998). Het aantal patiënten in deze RCT is vergeleken met het aantal patiënten geïnccludeerd in de reviews zeer klein. Deze RCT zal dus weinig invloed hebben op de totale uitkomst en werd daarom niet meegenomen.

Voor PICO 18b werd één CR geselecteerd (Onland, 2017). Deze CR includeerde de vier RCT's die in de richtlijnversie van 2013 werden geïdentificeerd en besproken (Odd, 2004; Armstrong, 2002; Merz, 1999; Bloomfield, 1998). Met het verschijnen van deze CR, waarin de verschillende dosisschema's werden vergeleken, vervallen deze aparte RCT's en wordt deze CR besproken (Onland, 2017).

In totaal werden tien CR's geïnccludeerd die 90 RCT's met 9.789 patiënten includeerden. In de meeste RCT's werden alleen beademde patiënten geïnccludeerd. Slechts twee manuscripten verschenen na publicatie van de CR's (Bassler, 2018; Onland, 2019). De data van deze twee publicaties werd toegevoegd aan de desbetreffende CR's (Doyle, 2017b; Shah, 2017c). Daarnaast werden drie niet-Cochrane SR's geïnccludeerd (Onland, 2009 en 2010; Doyle, 2014).

Beschrijving placebo gecontroleerde studies met systemische corticosteroïden (PICO 18a)

Voor deze PICO werden in totaal vijf SR's geselecteerd, waarvan twee CR's. De eerste omvat RCT's die systemische corticosteroïden vroeg toedienden (<8 dagen postnataal) en de tweede includeerde RCT's die corticosteroïden laat initieerden (>7 dagen) (Doyle, 2017b en 2017c). De studies die de systemische corticosteroïden vroeg toedienden, worden ook wel profylactisch genoemd, omdat op die leeftijd

postnataal nog geen goede inschatting gemaakt kan worden of een patiënt hoog of laag risico heeft op het ontwikkelen van BPD. In de review over vroege profylactische toediening werden 32 studies geïncludeerd met 4.395 patiënten (Doyle, 2017c). In de CR over late toediening werden 21 studies met 1.424 geïncludeerde patiënten bijeengebracht, waaraan de meest recente RCT met 371 inclusies (Onland, 2019) werd toegevoegd. Er zijn twee soorten corticosteroiden placebo gecontroleerd onderzocht, te weten: dexamethason en hydrocortison. Hierbij werd in het overgrote deel van de studies dexamethason onderzocht (87% van de studies en 86% van de totaal geïncludeerd patiënten).

Naast deze twee reviews werden drie meta-analyses met dezelfde bovengenoemde placebo gecontroleerde studies geselecteerd die de corticosteroidenbehandeling laat initieerden (Onland, 2009 en 2010; Doyle, 2005 en 2014). Naast dat het eerste genoemde review een dosis effect relatie onderzocht op korte en lange termijn effecten, analyseerde dit manuscript de effecten van de studies die matig vroeg beginnen (moderately early oftewel zeven tot 21 dagen PNL) en de studies die laat starten (delayed oftewel >21 dagen PNL) met IV toegediende corticosteroiden apart (Onland, 2009). Het tweede review heranalyseerde de placebogecontroleerde studies om te kijken of de gegeven corticosteroidenbehandeling in de placebogroep (open label/contaminatie) effect had op de uitkomstmaten (Onland, 2010). Het laatste niet-Cochrane SR onderzocht de relatie tussen de a priori kans op BPD in elke studie (gemeten als percentage patiënten met de diagnose BPD in de placebogroep) en de effecten van corticosteroidenbehandeling op de uitkomsten BPD, overlijden en CP (Doyle, 2005).

Kwaliteit van het bewijs

Over het algemeen was de kwaliteit van de verrichte studies hoog en hadden ze een laag risico op bias. Aangezien er bij de meta-analyses van de vroege interventie studies nauwelijks sprake was van inconsistentie en er geen sprake was van indirectheid of publicatie bias, werd de kwaliteit van het onderzoek voor de uitkomsten mortaliteit en BPD in deze groep als hoog afgegeven. Een uitzondering hierop vormt de subgroep van hydrocortisonstudies waarbij, vanwege imprecisie en mogelijke publicatie bias, werd afgewaardeerd en als matig tot laag werd afgegeven. De meta-analyses van de studies met een late (>7 dagen PNL) toediening werden afgewaardeerd vanwege inconsistentie door de klinische heterogeniteit tussen de studies op de primaire uitkomstmaten BPD en mortaliteit (Onland, 2009 en 2010). Voor bijna alle secundaire korte termijn en lange termijn neurologische uitkomstmaten, zoals CP en MDI <2 SD, werd bovendien in beide meta-analyses afgewaardeerd vanwege imprecisie. Ten gevolge van imprecisie en inconsistentie tussen de studies, werden de primaire en secundaire uitkomstmaten in de late toedieningsgroep over het algemeen als matig of laag gewaardeerd volgens GRADE.

Gewenste effecten

De overall analyses, zoals weergegeven in de verschillende CR's, laten een reductie van de incidentie van BPD en de gecombineerde uitkomstmaat dood of BPD bij 36 weken PML zien, maar er blijkt geen significant effect op overlijden alleen. In de vroege profylactische toedieningsfase zorgt het geven van corticosteroiden voor een risicoreductie met een RR van 0,79 (95% BI 0,72 tot 0,87; NNT 15; 95% BI 10 tot 25) voor de uitkomst BPD en een RR 0,88 (95% BI 0,83 tot 0,93; NNT 16; 95% BI 10 tot 29) voor de gecombineerde uitkomst overlijden of BPD. In de late toedieningsfase zorgt het geven van corticosteroiden voor een risicoreductie met een RR van 0,88 (95% BI 0,79 tot 0,98; NNT 11; 95% BI 6 tot 29) voor de uitkomst BPD, een RR van 0,80 (95% BI 0,64-0,99; NNT 28; 95% BI 13 tot 234) voor de uitkomst overlijden voor ontslag uit het ziekenhuis en een RR van 0,84 (95% BI 0,78 tot 0,92; NNT 9; 95% BI 6 tot 15) voor de gecombineerde uitkomst overlijden of BPD. Gezien de klinische heterogeniteit tussen de studies (timing van starten, gebruik van open label, verschillende medicamenten), wordt een aantal subgroepanalyses besproken, waarbij modulerende effecten van deze heterogeniteit op de primaire uitkomstmaten werden gevonden.

Effect dexamethason en hydrocortison in de vroege profylactische behandeling

De subgroepanalyses van de dexamethasonstudies met vroege toediening laten een positief effect op de uitkomstmaat BPD zien met een RR van 0,71 (95% BI 0,62 tot 0,81; NNT 12; 95% BI 8 tot 19) en op de gecombineerde uitkomstmaat dood of BPD een significant positief effect met een RR 0,87 (95% BI 0,80 tot 0,94; NNT 15; 95% BI 9 tot 33). Er werd echter geen verschil gevonden in de uitkomstmaat overlijden in de subgroepanalyses van de dexamethasonstudies.

De subgroepanalyse van de hydrocortisonstudies laat een significant effect zien op de primaire uitkomstmaat dood of BPD bij 36 weken PML (RR 0,90; 95% BI 0,82 tot 0,99; NNT 18; 95% BI 9 tot 197) en de uitkomstmaat overlijden bij ziekenhuisontslag (RR 0,80; 95% BI 0,65 tot 0,98; NNT 23; 95% BI 12 tot 261), maar laat geen significant effect zien van hydrocortison op de uitkomst BPD.

Effect dexamethason en hydrocortison in de matig vroege en late behandeling

De subgroepanalyses van de dexamethasonstudies met late toediening laten een positief effect op de uitkomstmaat BPD zien met een RR van 0,73 (95% BI 0,63 tot 0,85; NNT 6; 95% BI 4 tot 10) en op de gecombineerde uitkomstmaat dood of BPD een significant positief effect met een RR 0,73 (95% BI 0,65 tot 0,83; NNT 5; 95% BI 4 tot 8). Er werd echter geen verschil gevonden in de uitkomstmaat overlijden in de subgroepanalyses van de dexamethasonstudies.

Een SR verrichtte een extra subgroepanalyse van de studies die >7 dagen PNL dexamethason startten, waarbij een scheiding werd gemaakt tussen studies die therapie initieerden tussen de zeven tot 21 dagen PNL (matig vroege periode) en initiatie van therapie >21 dagen PNL (late periode). Deze studie laat zien dat het positieve effect van dexamethason op BPD groter is wanneer in de matig vroege periode gestart wordt (RR 0,70; 95% BI 0,57 tot 0,86 en 0,91; 95% BI 0,84 tot 1,00 respectievelijk) (Onland, 2009). De NNT voor de matig vroege behandeling is 4 en voor de late toediening 14.

De subgroepanalyse van de hydrocortisonstudies laat geen effect zien op de primaire uitkomstmaten BPD of de gecombineerde uitkomstmaat dood of BPD bij 36 weken PML bij de late toediening.

Effect percentage open label corticosteroïden placebogroep

Een subgroepanalyse onderzocht de invloed van het percentage open label gebruik in de placebogroep op de uitkomstmaten. Analyses van die RCT's, waarbij het geven van open label steroïden per protocol verboden was, laten een significante reductie in overlijden zien na het geven van dexamethason. Echter, dit positieve effect vermindert naarmate een hoger percentage open label in de placebogroep werd toegediend, zogenaamde regression to the mean, doordat het contrast tussen de beide onderzoeksgroepen door het geven van corticosteroïden aan de placebogroep wordt vermindert (Onland, 2010). Hierbij is het effect van een hoger open label gebruik in de placebogroep op de uitkomstmaat BPD tegenovergesteld, waarbij die studies met een hoger open label gehalte in de placebogroep een significante reductie laten zien. Echter, de gecombineerde uitkomst dood en BPD werd niet gemoduleerd door een hoger of lager gebruik van open label steroïden.

Ongewenste effecten

Toediening van hydrocortison in de vroege periode na geboorte en toediening van postnatale dexamethason gaat gepaard met korte en lange termijn bijwerkingen. Aangezien de hydrocortison studies met late toediening geen effect lieten zien op de primaire uitkomstmaten, werden deze niet meegenomen in de beoordeling van bijwerkingen.

Korte termijn bijwerkingen

Op korte termijn zorgt het toedienen van postnatale dexamethason voor een significant toegenomen kans op voorbijgaande hyperglycemie en hypertensie, in zowel de vroege als late toediening. De studies die de vroege toediening onderzochten, laten een RR zien van 1,35 (95% BI 1,21 tot 1,47; NNH 10; 95% BI 7 tot 14) voor hyperglycemie en een RR van 1,84 (95% BI 1,53 tot 2,21; NNH 11; 95% BI 8

tot 16) voor hypertensie. Bovendien wordt er een significante toename van gastro-intestinale bloedingen gezien (RR 1,87; 96% BI 1,35 tot 2,58; NNH 20; 95% BI 18 tot 38) en van intestinale perforatie (RR 1,74; 95% BI 1,29 tot 2,34; NNH 32; 95% BI 21 tot 65) bij de vroege toediening. Voor de late toediening is het RR voor hyperglycemie en hypertensie respectievelijk 1,53 (95% BI 1,26 tot 1,86; NNH 10; 95% BI 7 tot 19) en 2,66 (95% BI 1,58 tot 4,49; NNH 22; 95% BI 14 tot 51). Er was geen sprake van significante toename van het aantal gastro-intestinale bloedingen of perforaties bij de late toediening. Bovendien laat de meta-analyse een significant toegenomen kans zien op groeivertraging en hypertrofische cardiomyopathie. Deze uitkomstmaten werden in beide gevallen echter bepaald door één enkele studie in de vroege en vier in de late toediening met een zeer klein aantal geïnccludeerde patiënten. Voor de uitkomstmaten infectie, NEC, PVL en ernstige IVH werd geen significant effect gevonden.

In de analyses van de vroege dexamethasonstudies wordt een significante gunstig effect gezien voor de uitkomst ernstige ROP (RR 0,77; 95% BI 0,6 tot 0,99; NNT 28, 95% BI 14 tot 610) na het toedienen van dexamethason, terwijl er een significante ongunstige toename van ernstige ROP wordt gevonden bij de late toediening (RR 1,38; 95% BI 1,07 tot 1,79; NNH 12, 95% BI 6 tot 72).

In de vroege toedieningsfase zorgt (<7 dagen PNL) postnataal toedienen van hydrocortison niet tot een verhoogde kans op hyperglycemie, hypertensie of gastro-intestinale bloeding. De studies die de vroege toediening van hydrocortison onderzochten, laten echter wel een verhoogd risico op gastro-intestinale perforatie zien met een RR van 1,73 (95% BI 1,08 tot 2,77; NNH 29; 95% BI 16 tot 180). Voor de uitkomstmaten infectie, NEC, PVL en ernstige IVH en ROP werd geen significant effect gevonden in de vroege toedieningsfase.

Lange termijn neurologische bijwerkingen

Na de vroege toediening van postnatale corticosteroïden, wordt een significante toename van afwijkende neurologische uitkomst in de dexamethasongroep gevonden, gedefinieerd als ontwikkelingsachterstand zonder gespecificeerde criteria (RR 1,81; 95% BI 1,08 tot 2,61; NNH 8; 95% BI 4 tot 41), CP (RR 1,75; 95% BI 1,2 tot 2,55; NNH 15; 95% BI 9 tot 37), de gecombineerde uitkomstmaat overlijden of CP (RR 1,17; 95% BI 1,0 tot 1,37; NNH 16; 95% BI 8 tot 419), neurosensore handicap (RR 1,37; 95% BI 1,03 tot 1,83; NNH 18; 95% BI 9 tot 450), afwijkend neurologisch onderzoek (RR 1,81; 95% BI 1,33 tot 2,47; NNH 10; 95% BI 6 tot 19) en de gecombineerde uitkomstmaat overlijden of afwijkende neurologisch onderzoek (RR 1,23; 95% BI 1,06 tot 1,42; NNH 11; 95% BI 6 tot 37). De definities van afwijkend neurologisch onderzoek varieerden tussen de verschillende studies. De overige lange termijn neurologische uitkomsten, als MDI <2 SD, blindheid of doofheid, lieten geen significant verschil zien tussen beide groepen.

In tegenstelling tot bij de vroege toediening, is op de lange termijn neurologische uitkomsten bij de studies die dexamethason laat (>7e dag PNL) toedienden geen significant verschil te zien tussen beide groepen. Daarnaast is door middel van metaregressie aangetoond dat het risico op lange termijn bijwerkingen wordt gemoduleerd door het risico op BPD. Wanneer het risico op BPD boven de 65% is, is het effect van het geven van dexamethason op deze lange termijn neurologische uitkomst positief (Doyle, 2005).

In de analyses van de subgroep hydrocortisonstudies wordt een beschermend effect gevonden voor de gecombineerde uitkomstmaat overlijden of ernstige neurosensore handicaps, waarbij de studies echter wel verschillende criteria gebruikten (RR 1,81; 95% BI 1,33 tot 2,47; NNT 15; 95% BI 8 tot 109). De component van deze uitkomstmaat ernstige neurosensore handicap liet geen verschil tussen beide groepen zien. Voor de overige lange termijn neurologische uitkomsten in de hydrocortison subgroepenanalyses, zoals MDI <2 SD, ontwikkelingsachterstand, CP, afwijkend neurologisch onderzoek, blindheid, of doofheid, werd geen significant verschil gezien tussen beide groepen.

Beschrijving van studies met een hogere versus lagere doseringsschema van corticosteroiden (PICO 18b)

Naast het eerder genoemde onderzoek met subgroepanalyses bij de placebogecontroleerde dexamethason studies, waarbij gekeken werd naar dosis-effect relaties (Onland, 2009), identificeerde de zoekstrategie één CR waarin alle RCT's die twee verschillende doseringsschema's werden geïncludeerd en beschreven (Onland, 2008). Deze review heeft vier deelvragen waarvan er twee gebruikt worden voor deze richtlijn, namelijk of een hogere dosering corticosteroiden een betere reductie geeft in de incidentie van BPD zonder ontoelaatbare toename van bijwerkingen en wat het optimale tijdstip is van starten van corticosteroiden ter preventie van BPD (Onland, 2017). De overige RCT's die werden geïdentificeerd in de zoekstrategie voor de richtlijn, waren opgenomen in deze review. Tot op heden zijn er nog geen RCT's uitgevoerd die in de controle of experimentele arm van de studie iets anders toedienden dan dexamethason. De genoemde review includeerde acht RCT's, waarbij een hogere versus een lagere cumulatieve dosering werd vergeleken. De cumulatieve dosering in de hoge toedieningsarm varieerde tussen 7,9 mg/kg en 1,9 mg/kg. In de lage toedieningsarm varieerde de dosering tussen de 3,0 mg/kg en 0,08 mg/kg. Aangezien de studies zoveel variatie hadden, werden de studies in twee subgroepen verdeeld met een arbitrair afkappunt van 2,7 mg/kg. Dit resulteerde in een subgroep die twee doseringsschema's vergeleken in de hogere regionen (high range contrast; n=2) en de andere groep in de lagere regionen (low range contrast; n=4). In totaal werden 206 patiënten gerandomiseerd in één van deze studies (Odd, 2004). Vier RCT's onderzochten het verschil tussen het effect van tijdstip van starten van een standaard afbouwschema dexamethason, te weten na zeven versus 14 dagen (Merz, 1999). Hoewel deze studies interessante gezichtspunten zouden kunnen opleveren over wat de optimale toediening (zowel duur, timing en cumulatieve dosering) van dexamethason zou zijn, zijn de aantallen van de studies te klein om te kunnen zorgen voor een onderbouwde beleidsverandering. Om deze reden zijn de studies weggelaten uit deze richtlijn.

Kwaliteit van het bewijs

Over het algemeen was de kwaliteit van de verrichte studies hoog en hadden de studies een laag risico op bias. Een uitzondering hierop vormde de studie verricht door Ramanathan, die alleen in abstract vorm te verkrijgen was, waardoor de methodologie zeer beperkt te beoordelen was (Ramanathan, 1994). Gezien de grote klinische heterogeniteit in de vergeleken doseringsschema's in de verschillende RCT's (zie beschrijving van de studies), werd vanwege inconsistentie afgewaardeerd. Er was geen sprake van indirectheid of publicatie bias. Wel werd er vanwege imprecisie afgewaardeerd. De kwaliteit van bewijs voor de cruciale uitkomstmaten werd hierdoor laag tot zeer laag.

Gewenste effecten

Bij de meta-analyse van studies waarbij een hogere dosering werd vergeleken met een lagere dosering, werden er geen significante effecten gevonden in de cruciale uitkomsten. Echter, bij de subgroepanalyse van studies die in de hogere regionen het contrast aanlegden, werd een significant verschil gevonden voor de uitkomst BPD en de combinatie uitkomstmaat overlijden of BPD ten voordele van een hogere dosering dexamethason (RR 1,50; 95% BI 1,01 tot 2,22) met een NNT van 4 (95% BI 2 tot 118 en RR 1,35; 95% BI 1,0 tot 1,82; NNT 5; 95% BI 2 tot 58). In de RCT's die in de lagere regionen hun contrast aanbrachten, werd geen verschil gevonden in de verschillende uitkomstmaten. Daarnaast laten subgroepanalyses van de placebogecontroleerde dexamethasonstudies met een matig vroege toediening (zeven tot 21 dagen PNL) in de eerder genoemde SR zien, dat naarmate de cumulatieve dosering van de studies lager wordt, het positieve effect van corticosteroiden op de uitkomst BPD en de gecombineerde uitkomst overlijden en BPD bij 36 weken PML minder wordt (Onland, 2009).

Ongewenste effecten

Aangezien de meta-analyses van alle studies gecombineerd en de subgroep van studies die het contrast aanlegden in de lagere regionen geen effect lieten zien op de primaire uitkomstmaten, werden deze niet meegenomen voor het beoordelen van de bijwerkingen.

Alle korte termijn bijwerkingen in de meta-analyses van het toedienen van twee verschillende doseringsschema's (hypertensie, hyperglycemie, infectie, NEC, gastro-intestinale perforatie), laten geen significant verschil zien tussen hoger of lager doseren van dexamethason in de hogere regionen. Er werden geen verschillen gevonden tussen beide onderzoeksgroepen wat betreft de lange termijn neurologische bijwerkingen (CP, MDI <2SD, blindheid, doofheid en de gecombineerde uitkomstmaat overlijden of CP). Er werden echter significant minder kinderen gediagnosticeerd met een abnormale neurologische ontwikkeling en de combinatie uitkomst overlijden of abnormale neurologische ontwikkeling in de behandelarm met de hogere dexamethason dosering (RR 8,33; 95% BI 1,63 tot 42,5; NNT 4; 95% BI 2 tot 7, en RR 3,37; 95% BI 1,42 tot 7,99; NNT 4; 95% BI 2 tot 10) In de review van de placebogecontroleerde dexamethasonstudies wordt aangetoond dat er een modulerend effect geldt voor de lange termijn neurologische uitkomsten bij de matig vroege doseringstoediening (zeven tot 21 dagen PNL). De metaregressie van deze studies laat zien dat er een significante en absolute afname is van het positieve effect van matige vroege toediening van dexamethason op de gecombineerde uitkomst overlijden of CP van 6,2% per elke 1 mg/kg vermindering van de toegediende cumulatieve dosering (Onland, 2009).

Beschrijving van placebo gecontroleerde studies met inhalatie corticosteroiden (PICO 18c)

Er zijn twee (in 2017 up-to-date gebrachte) CR's die deze PICO behandelen: de eerste omvat de RCT's die inhalatie corticosteroiden vroeg toedienend (<14 dagen PNL) en de tweede de RCT's die inhalatie corticosteroiden laat initieerden (≥ 7 dagen PNL) (Shah, 2012c; Onland, 2012). In de CR over vroege toediening werden tien studies geïncludeerd, waarbij zes studies data aanleverden over de primaire uitkomstmaat. In deze vijf studies werden 1.088 patiënten geïncludeerd. Er werden acht studies geïncludeerd in de CR over de late toediening van inhalatie corticosteroiden, waarbij echter slechts één studie de data kon leveren over de uitkomst BPD en drie studies data konden leveren over mortaliteit. Alle geïncludeerde studies waren klinisch heterogeen wat betreft patiënten karakteristieken, interventies en gerapporteerde uitkomstmaten.

Kwaliteit van het bewijs

In de meeste geïncludeerde studies (vroege en late toediening) was het onduidelijk hoe de patiënten werden gerandomiseerd, wat mogelijk zorgt voor selectie bias, zodat werd afgewaardeerd vanwege risico op bias. Bovendien was het in het merendeel van de vroege inhalatiestudies onduidelijk of de interventie geblindeerd was of duidelijk dat de interventie niet geblindeerd was. Aangezien het aantal gebeurtenissen in beide reviews laag was en er bovendien sprake was van onderrapportage van de primaire uitkomstmaten, werd vanwege imprecisie ook afgewaardeerd. Dit resulteerde in lage tot zeer lage kwaliteit van bewijs.

Gewenste effecten

In de CR met daarin de studies die de vroege toediening van inhalatie corticosteroiden onderzochten, werd een significante reductie in de uitkomsten BPD (RR 0,76; 95% BI 0,62 tot 0,92; NNT 16; 95% BI 9 tot 57) en overlijden in combinatie met BPD gevonden (RR 0,86; 95% BI 0,75 tot 0,99; NNT 19; 95% BI 9 tot ∞).

In de CR van de late toediening van inhalatie corticosteroiden werd geen significant verschil gevonden tussen de interventiegroep en de placebogroep wat betreft de uitkomstmaten overlijden, BPD bij 36 weken PML of de gecombineerde uitkomstmaat overlijden of BPD bij 36 weken PML.

Ongewenste effecten

In de meta-analyse van de twee studies die een vroege inhalatie toediening vergeleken met placebo toediening, werd een significant hogere kans op overlijden gevonden (RR 1,38; 95% BI 1,03 tot 1,84; NNH 21, 95% BI 11 tot 181), terwijl de combinatie uitkomst overlijden of neurologische afwijkingen op de leeftijd van 18 maanden PML niet verschillend was tussen beide groepen.

Aangezien er geen positief effect werd gevonden op de primaire uitkomstmaten in de analyses van de late toediening van inhalatie corticosteroiden, werden geen verdere analyses gedaan naar bijwerkingen of complicaties.

Beschrijving van studies met inhalatie versus systemische corticosteroiden (PICO 18d)

Er werden twee CR's gevonden die deze interventie bekeken in de literatuur (Shah, 2012a en 2012b). Zij includeerden in totaal vier studies, waarvan er één studie in beide CR's kon worden geïnccludeerd vanwege een factorieel ontwerp waarbij er vier armen waren met zowel een vroege als een late vergelijking tussen inhalatie en systemische corticosteroiden. In de vroege toediening inhalatie versus systemische corticosteroiden werden in twee studies in totaal 294 patiënten geïnccludeerd en in de late toediening in totaal 139 patiënten waarvan de primaire uitkomstmaten bekend waren.

Kwaliteit van het bewijs

In de meeste geïnccludeerde studies (vroege en late toediening) was er geen sprake van blindering van de interventie, zodat werd afgewaardeerd vanwege risico op bias. Aangezien het aantal gebeurtenissen in beide reviews laag was, werd ook vanwege imprecisie afgewaardeerd. Dit resulteerde in lage tot zeer lage kwaliteit van bewijs voor de cruciale uitkomstmaten.

Gewenste effecten

In geen van beide CR's werd een significant verschil gevonden tussen de interventiegroep en de placebogroep wat betreft de uitkomstmaten overlijden, BPD bij 36 weken PML of de gecombineerde uitkomstmaat overlijden of BPD bij 36 weken PML.

Ongewenste effecten

Aangezien er geen positief effect werd gevonden op de primaire uitkomstmaten, werden geen verdere analyses gedaan naar bijwerkingen of complicaties.

Conclusie met algehele kwaliteit van het bewijs

Na ruim 40 jaar onderzoek met >90 RCT's en met 9.789 gerandomiseerde patiënten, blijft het wel of niet toedienen van corticosteroiden ter preventie van BPD een wetenschappelijk en klinisch probleem.

PICO 18a Geven IV corticosteroiden een reductie van BPD?

Matig	Profylactische IV dexamethason toediening, gestart <7 dagen PNL, zorgt voor een significante reductie van het risico op BPD en de gecombineerde uitkomst overlijden en BPD, maar geeft ook een significante toename van korte termijn bijwerkingen en lange termijn neurologische afwijkingen.
Laag	Profylactische IV hydrocortison toediening, gestart <7 dagen PNL, geeft een reductie van het risico op dood en BPD, en de gecombineerde uitkomst overlijden en BPD bij 36 weken PML, alsmede een reductie op de uitkomst overlijden of ernstige neurosensore handicap op 18 maanden gecorrigeerde leeftijd. Er is geen effect op de uitkomstmaat BPD alleen.
Matig	Late toediening van IV dexamethason (>7 dagen PNL) geeft een significante reductie van BPD en de gecombineerde uitkomst overlijden en BPD, zonder significant bewijs voor nadelige lange termijn neurologische uitkomsten.
Laag	Het toedienen van dexamethason in de matig vroege tijdsperiode (zeven tot 21 dagen PNL) ten opzichte van later (>21 dagen PNL), is effectiever in het reduceren van BPD en gunstiger voor de lange termijn neurologische uitkomsten.

Matig	Late toediening van IV hydrocortison (>7 dagen PNL) heeft geen effect op BPD en de gecombineerde uitkomst overlijden en BPD.
--------------	--

Algehele kwaliteit van bewijs* = laag

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

PICO 18b Wat is de optimale hoogte en duur van IV corticosteroiden ter preventie van BPD?

Laag	Er is geen overtuigend bewijs voor handen wat het optimale dexamethason doseringsschema is in de tijdsperiode zeven tot 21 dagen PNL. Studies suggereren dat lager doseren van dexamethason de positieve werking op de pulmonale uitkomsten vermindert.
-------------	---

Algehele kwaliteit van bewijs = laag

PICO 18c Geven inhalatie corticosteroiden een reductie van BPD?

Zeer laag	Inhalatie corticosteroiden toediening <7 dagen PNL zorgt voor een significante reductie van het risico op BPD en de gecombineerde uitkomst overlijden en BPD, maar geeft ook een significante toename van lange termijn mortaliteit. Late behandeling met inhalatie corticosteroiden geeft geen reductie van het risico op BPD.
------------------	---

Algehele kwaliteit van bewijs = zeer laag

PICO 18d Geven inhalatie corticosteroiden vergeleken met systemische corticosteroiden een reductie van BPD zonder bijwerkingen?

Zeer laag	Er is geen verschil aangetoond tussen behandeling met inhalatie corticosteroiden of systemische steroïden voor wat betreft reductie van het risico op BPD of mortaliteit.
------------------	---

Algehele kwaliteit van bewijs = zeer laag

Van bewijs naar aanbeveling

Inhalatie corticosteroiden zijn geen behandeloptie voor de preventie van BPD of behandeling van zich ontwikkelende BPD. Deze conclusie geldt voor elk postnataal tijdstip.

In de vroege profylactische toedieningsfase (<7 dagen PNL) laat goed opgezet en uitgevoerd gerandomiseerd onderzoek een positief effect op de incidentie van BPD zien. Echter, met een ontoelaatbare toename van de incidentie van overlijden op de leeftijd van 18 maanden gecorrigeerde leeftijd. Late toediening van inhalatie corticosteroiden kunnen niet aanbevolen worden, omdat er te weinig onderzoek of onderzoek met zeer lage kwaliteit van bewijs tot op heden gepubliceerd is.

Het profylactisch toedienen van systemische dexamethason ter voorkoming van BPD **in de eerste levensweek** wordt afgeraden, omdat het ondanks een positief effect op het reduceren van het risico op overlijden en BPD, naast korte termijn bijwerkingen, een ontoelaatbare toename op nadelige neurologische bijwerkingen laat zien. Het profylactisch toedienen van hydrocortison **in de eerste levensweek** kan overwogen worden, maar het wordt niet aanbevolen om het routinematig aan alle kinderen te geven vanwege het studiedesign van de profylactische hydrocortison RCT's. Deze studies laten weliswaar een significant positief effect op het voorkomen van de gecombineerde uitkomstmaat overlijden of BPD zien, maar het is maar de vraag of de manier van respiratoire ondersteunen in de

onderzochte populatie vergelijkbaar is met die op de Nederlandse IC Neonatologie afdelingen. Het grootste aandeel in dit positieve effect komt door de Franse Premiloc studie (Baud, 2016). Ongeacht de respiratoire conditie werden de participanten geboren met een zwangerschapsduur van <28 weken binnen 24 uur na geboorte geïncludeerd in deze studie, waarbij ongeveer 50% gedurende de eerste levensweek invasief beademd bleef, wat resulteert in een hoge incidentie van de primaire uitkomst dood of BPD. Het is zeer de vraag of het toedienen van profylactisch hydrocortison dezelfde reductie op het risico van deze uitkomstmaat geeft in een neonatale zorg waar meer non-invasieve respiratoire ondersteuning toegepast wordt. Nederlands cohortonderzoek laat zien dat een reductie in beademingsdagen zorgt voor een reductie op de incidentie van BPD en een verbetering van de neurologische uitkomst (Mulder, 2012; Vliegthart, 2018). Daarnaast laat een recent verschenen IPD subgroepanalyse van alle hydrocortisonstudies in de vroege toedieningsfase zien dat het positieve effect van hydrocortison op de primaire uitkomstmaat alleen gezien werd in de kinderen met een zwangerschapsduur ≥ 26 weken, terwijl er geen effect werd gevonden in die kinderen met het hoogste risico op overlijden of BPD, namelijk die met een zwangerschapsduur van <26 weken. (Shaffer, 2019) Derhalve beveelt de werkgroep het profylactisch toedienen van hydrocortison gedurende de eerste levensweek niet routinematig aan, maar kan het overwogen worden wanneer de BPD-incidentie op een afdeling hoger is dan het landelijk gemiddelde en kinderen respiratoir overwegend invasief ondersteund worden.

Routinematig toedienen van dexamethason **na de eerste levensweek** kan niet worden aanbevolen, vanwege het vooralsnog ontbreken van voldoende bewijs dat deze therapie geen schadelijke gevolgen heeft op lange termijn neurologische effecten en vanwege de onduidelijkheid over de juiste dosering en duur van de te geven kuur. Echter, in individuele gevallen waarbij er klinisch een hoge verdenking is op het ontstaan van ernstige BPD, kan het toedienen van dexamethason aan beademde patiënten overwogen worden, aangezien starten in deze periode een optimale reductie van BPD en/of overlijden laat zien en het op dit moment (beperkt) beschikbare bewijs geen nadelige lange termijn neurologische effecten laat zien. Er is echter geen aanbeveling te geven over wat het optimale doseringsschema of tijdstip van starten is, alhoewel er aanwijzingen zijn dat later (>21 dagen PNL) en lager doseren (<2 mg/kg cumulatieve dosering) zorgen voor een verminderde effectiviteit in de reductie van BPD. Het toedienen van hydrocortison **na de eerste levensweek** wordt niet aanbevolen, aangezien de recent gepubliceerde Nederlands/Belgische SToPBPD-studie geen effect laat zien op het voorkomen van BPD of de combinatie uitkomst overlijden of BPD bij 36 weken PML (Onland, 2019).

Er is een aantal lopende studies die in de toekomst aanvullend inzicht gaat geven over dit onderwerp. Een kleine pilotstudie laat een interessante alternatieve manier van toedienen van corticosteroiden zien, namelijk door middel van het gebruiken van surfactant als carrier. Aangezien er slechts één pilotstudie is verricht met te weinig inclusies, wordt deze methode niet meegenomen in deze richtlijn. Wel is er een grote studie bezig met rekruteren die hier hopelijk meer over kan zeggen in de toekomst (Yeh, 2008; Kuo, 2010).

Aanbevelingen

Sterk	De werkgroep raadt af bij prematuren <7 dagen PNL systemische corticosteroiden te gebruiken in het kader van preventie van BPD.
Zwak	Indien in een centrum de meerderheid van de extreem vroeggeboren kinderen geïntubeerd wordt bij geboorte en langdurig invasief beademd wordt in de eerste levensweek, kan systemische toediening van hydrocortison, gestart <7 dagen PNL, ter preventie van de gecombineerde uitkomst dood of BPD overwogen worden.

Sterk	De werkgroep beveelt niet aan om bij prematuren >7 dagen PNL IV hydrocortison te gebruiken ter preventie van BPD.
Sterk	De werkgroep beveelt niet aan om bij prematuren inhalatie steroïden te gebruiken ter van preventie van BPD.
Zwak	<p>Op individuele basis kan systemische toediening van dexamethason ter preventie van BPD, bij voorkeur gestart voor de 21e levensdag, overwogen worden bij beademde patiënten >7 dagen PNL met een hoog risico op BPD.</p> <p>De werkgroep kan op dit moment geen betrouwbare aanbeveling doen over het optimale moment van het starten van de behandeling en het optimale doseringsschema.</p>

Module 19 Optimale respiratoire ondersteuning

Uitgangsvraag Wat is de optimale respiratoire ondersteuning voor kinderen met BPD (na de eerste fase) en wat is de optimale manier om dit te monitoren en te weanen?

Achtergrond

Pasgeborenen met vastgestelde BPD of BPD in ontwikkeling, die niet meer beademingsbehoefstig zijn, kunnen drukafhankelijk, zuurstofafhankelijk of beide zijn. Er zijn verschillende manieren om aan deze kinderen druk en/of zuurstof toe te dienen, namelijk door middel van CPAP (via diverse apparaten en interfaces) en door middel van flow over een neusbril. Het gebruik van CPAP in de respiratoire ondersteuning van prematuren met (zich ontwikkelende) BPD is wijd verspreid. De toegediende flow is verwarmd en bevochtigd. Voor de toediening van flow via een neusbril wordt onderscheid gemaakt tussen lage flow (over het algemeen gedefinieerd als maximaal 1 l/min) en hoge flow (flow rate >1 l/min). Met het geven van hoge flow via een neusbril is het mogelijk PEEP te genereren (Sreenan, 2001). De lage flow toegediend via een neusbril is meestal onverwarmd en onbevochtigd, in tegenstelling tot hoge flow die meestal wel verwarmd en bevochtigd is. Het gebruik van de zogenaamde high-flow nasal cannula is de laatste jaren toegenomen. Voordelen in vergelijking met CPAP zouden kunnen zijn: een groter gebruikersgemak en meer comfort voor de patiënt (Saslow, 2006).

Over het juiste moment om CPAP te weanen en hoe dit te doen bestaan nog veel vragen. CPAP kan geweand worden door de CPAP ineens te staken, PEEP af te bouwen en vanaf een bepaalde druk ineens te staken of door gedurende een aantal uren per dag de CPAP te stoppen en deze duur geleidelijk uit te breiden. Weanen kan gedaan worden naar geen ondersteuning of naar low-flow of high-flow-ondersteuning, al dan niet met extra zuurstof. Vragenlijstonderzoek in Australië en Nieuw-Zeeland toont aan dat er weinig gestandaardiseerd gewerkt wordt wat betreft weanen van CPAP (Jardin, 2008). De criteria wanneer te starten met weanen en de definitie wanneer weanen of staken van CPAP faalt, zijn eveneens niet goed omschreven.

Sinds het gebruik van zuurstof in de behandeling van prematuren is de mortaliteit gedaald en de lange termijn neurologische uitkomst verbeterd. Inmiddels is duidelijk dat zuurstof niet alleen gunstige effecten heeft. Het is onder andere geassocieerd met de ontwikkeling van ROP en BPD (Saugstad, 1997; [No authors listed], 2000). Het gebruik van extra zuurstof is heel gewoon geworden, ondanks dat is eigenlijk niet duidelijk wat de optimale manier is om het toe te dienen of de toediening ervan weer te staken. Door het beantwoorden van een aantal PICO's wil de werkgroep in deze richtlijn meer inzicht geven hierin.

Methode

De volgende PICO's werden opgesteld voor deze uitgangsvraag:

PICO 19a Wat is beter voor het geven van druk/zuurstof: high-flow nasal cannula (HFNC) of CPAP?

P Prematuren met AD <32 weken met BPD of een zich ontwikkelende BPD.

I HFNC.

C CPAP.

O Klachten van BPD (O₂-behoefte, CO₂, dyspneu, tachypneu, beademingsvoorwaarden / CPAP voorwaarden, heropnames, luchtweginfecties, gebruik van inhalatiemedicatie, gebruik van antibiotica). Opnameduur. Tevredenheid ouders/verpleegkundigen. Comfort patiënt.

PICO 19b Wat is de beste manier om CPAP te weanen?

- P Prematuren met AD <32 weken met BPD of een zich ontwikkelende BPD.
- I CPAP weanen door afbouwen van de PEEP en dan stoppen.
- C CPAP weanen door op en af PEEP te geven.
- O Klachten van BPD (O₂-behoefte, CO₂, dyspneu, tachypneu, beademingsvoorwaarden / CPAP voorwaarden, heropnames, luchtweginfecties, gebruik van inhalatiemedicatie, gebruik van antibiotica). Opnameduur. Tevredenheid ouders/verpleegkundigen. Comfort patiënt.

PICO 19c Wat is de beste manier om zuurstof te weanen?

- P Prematuren met AD <32 weken met BPD of een zich ontwikkelende BPD.
- I O₂ vroeg of snel stoppen.
- C O₂ laat of langzaam stoppen.
- O Klachten van BPD (O₂-behoefte, CO₂, dyspneu, tachypneu, beademingsvoorwaarden / CPAP voorwaarden, heropnames, luchtweginfecties, gebruik van inhalatiemedicatie, gebruik van antibiotica). Opnameduur. Tevredenheid ouders/verpleegkundigen. Comfort patiënt.

PICO 19d Hoe kan zuurstof het beste worden toegediend?

- P Prematuren met AD <32 weken met BPD of een zich ontwikkelende BPD.
- I O₂ via snor 1 l/min met O₂ via blender.
- C O₂ als low-flow < 1l/min met FiO₂ 1,0.
- O Klachten van BPD (O₂-behoefte, CO₂, dyspneu, tachypneu, beademingsvoorwaarden / CPAP voorwaarden, heropnames, luchtweginfecties, gebruik van inhalatiemedicatie, gebruik van antibiotica). Opnameduur. Tevredenheid ouders/verpleegkundigen. Comfort patiënt.

Er werd een systematische literatuursearch gedaan van 1966 tot augustus 2012. Deze werd herhaald in 2020.

Resultaten

PICO 19a HFNC versus CPAP

Beschrijving literatuurselectie

Met de search voor PICO 19a werden 107 titels gevonden, waarvan er 96 op titel duidelijk niet relevant waren. Van 11 titels werd het abstract bekeken. Daarvan werd van drie manuscripten de volledige tekst beoordeeld. Twee hiervan waren retrospectief van opzet (Shoemaker, 2007; Holleman-Duray, 2007), de derde was een CR (Wilkinson, 2011). Slechts één van de drie RCT's opgenomen in de CR was interessant, de andere rapporteerden geen relevante uitkomsten. De CR werd gekozen als basisdocument voor de beantwoording van deze vraag.

Bij de update in 2019 werden 175 titels gevonden. Hiervan werden 26 abstracts nader bekeken. Van zes studies werd de volledige tekst gelezen. Dit betrof één CR (Wilkinson, 2016) (update van de eerder geïnccludeerde CR), twee SR's waarvan één in het Chinees (Fleeman, 2016; Feng, 2015) en drie RCT's waarvan eveneens één in het Chinees (Yang, 2018; Collaborative Group, 2014; Yoder, 2013). De SR van Fleeman includeerde geen RCT's die niet al in de CR waren opgenomen, de SR van Feng includeerde naast de ook in de CR geïnccludeerde RCT's één additionele RCT, echter, deze rapporteerde alleen het effect van CPAP versus HFNC op apneus, bradycardiën en desaturaties. De nieuw gevonden RCT's van Yoder en Collaborative Group zijn geïnccludeerd in de update van de CR. De RCT van Yang vergeleek drie methoden om CPAP te weanen en hoort daardoor bij PICO 19b. Uit de search voor uitgangsvraag 19b kwamen aanvullend twee RCT's en een SR die meer bij PICO 19a horen. De RCT's betroffen een Chinese RCT (Kang, 2016) en een Ierse RCT (Glackin, 2017) die beide zijn verschenen na de CR. De SR (Manley, 2012) was echter van oudere datum dan de update van de CR. Om deze redenen werd de

update van de CR als basisdocument gebruikt voor deze vraag. De RCT's van Kang (2016) en Glackin (2017) worden apart beschreven.

Beschrijving studies

De CR maakt onderscheid tussen patiënten die HFNC als primaire vorm van ondersteuning na de geboorte krijgen en patiënten die na een initiële periode van beademing HFNC krijgen ter preventie van extubatiefalen. Hierbij werd HFNC vergeleken met CPAP. Voor deze vraag is alleen de tweede groep van belang. De CR gebruikte voor het beantwoorden van deze vraag zes studies. Hierin waren in totaal 934 pasgeborenen geïnccludeerd. De meerderheid van deze patiënten had een AD <32 weken. Deze patiënten werden gerandomiseerd tussen CPAP en HFNC. De primaire uitkomstmaat was succes van detubatie (gedurende drie tot zeven dagen), secundair werd onder andere ook gekeken naar BPD bij 36 weken PML en mortaliteit. Kang (2016) publiceerde in het Chinees een RCT bij 161 prematuren met AD <32 weken die gerandomiseerd werden tussen HFNC of CPAP na detubatie. De primaire uitkomstmaat was detubatiefalen. Als secundaire uitkomstmaat werd naar BPD gekeken. Glackin (2017) randomiseerde 44 premature pasgeborenen met een AD <30 weken die op de leeftijd van 14 dagen CPAP-afhankelijk waren tussen HFNC en CPAP. De primaire uitkomstmaat was tijd tot volledig zelfstandig drinken. Secundair werd naar de incidentie van BPD gekeken.

Kwaliteit van het bewijs

De kwaliteit van het bewijs was laag. Er is risico op bias vanwege ongeblindeerde opzet van de interventie en imprecisie vanwege de lage steekproefgrootte.

Gewenste effecten

Er werd geen significant verschil gezien tussen CPAP en HFNC op het voorkomen van overlijden (RR 0,77; 95% BI 0,43 tot 1,36) of BPD (RR 0,96; 95% BI 0,78 tot 1,18). Wat betreft voorkomen van herintubatie werd eveneens geen significant verschil gezien. Subgroepanalyse toonde alleen bij de groep patiënten met een AD 28 tot 32 weken een verlaagd risico op herintubatie binnen zeven dagen bij gebruik van HFNC (RR 0,51; 95% BI 0,27 tot 0,97). Hierbij wordt gebruik van CPAP en nasale IMV als rescue om herintubatie te voorkomen, beschreven. Alle andere subgroepanalyses toonden voor verschillende voor de richtlijn relevante uitkomstmaten geen significante verschillen aan tussen CPAP en HFNC. Nasale drukplekken, te beschouwen als uitkomstmaat voor comfort van de patiënt, werden significant minder gezien met HFNC (RR 0,64; 95% BI 0,51 tot 0,79). Kang vond geen verschil in detubatiefalen en ook niet in incidentie van BPD tussen de twee groepen. In de studie van Glackin werd geen verschil gezien in bereiken van volledig orale voeding, ook niet in de secundaire uitkomstmaat BPD.

Ongewenste effecten

Er werden geen ongewenste effecten in de CR gerapporteerd.

PICO 19b weanen CPAP

Beschrijving literatuurselectie

De search voor deze PICO leverde 44 potentieel relevante titels op. Hiervan bleken 35 titels direct niet relevant. Van negen titels werd de volledige tekst bekeken, waarna uiteindelijk twee relevante manuscripten overbleven: één CR (Jardine, 2011) en één RCT (Abdel-Hady, 2011). In de CR werden uiteindelijk drie studies geïnccludeerd, waarvan er twee nog alleen in abstract-vorm gepubliceerd zijn. De RCT van Abdel-Hady (2011) werd gepubliceerd net nadat de search voor de CR werd gedaan. De data van deze RCT werden apart beschreven. Vanwege verschil in interventie was poolen met de data uit de CR niet mogelijk.

Bij het herhalen van de search in 2019 werden 68 potentieel relevante titels gevonden. Hiervan werden 38 abstracts bestudeerd, waarna nog eens 25 titels afvielen voor deze uitgangsvraag. Van de 13 studies die full-text werden beoordeeld, werd er één geëxcludeerd, omdat de auteurs alle patiënten in deze

studie die ernstige BPD bleken te hebben uit de analyse bleken te hebben gehaald (Yang, 2018). Een andere studie werd geëxcludeerd, omdat deze niet ging over weanen van CPAP, maar over het vergelijken van CPAP met low-flow als non-invasieve respiratoire ondersteuning bij premature pasgeborenen vanaf dag vier tot zeven (Heiring, 2015). Van de overige studies werden er twee toegevoegd aan de selectie voor PICO 19a (Kang, 2016; Glackin, 2017), waarna er negen nieuwe RCT's over bleven voor het beantwoorden van deze uitgangsvraag (Todd, 2012; Rastogi, 2013; O'Donnell, 2013; Tang, 2015; Soonsawad, 2016; Nair, 2015; Eze, 2018; Amatya, 2017; Jensen, 2018).

Beschrijving studies

Er zijn vijf mogelijke weaning strategieën:

1. direct staken van CPAP;
2. afbouwen van PEEP;
3. uitbreiden van tijd zonder CPAP;
4. weanen naar HFNC al dan niet in combinatie met één van voorgaande stappen;
5. weanen naar low-flow al dan niet in combinatie met één van voorgaande stappen.

In de CR werden drie studies geïnccludeerd die CPAP weaning strategieën vergeleken. Na het verschijnen van de CR zijn nog tien RCT's gepubliceerd die op diverse wijzen weaning hebben onderzocht. De beschreven studies hanteerden verschillende manieren van weanen, variërend van direct staken van CPAP, afbouwen van PEEP en uitbreiden van tijd zonder CPAP, al dan niet in combinatie met overstap op high of low-flow. Primaire uitkomstmaten van de CR waren: tijd die het kost om CPAP te weanen tot stop, falen van weanen en noodzaak tot intubatie en beademing. Als secundaire uitkomstmaat werd onder andere naar de totale duur van CPAP-afhankelijkheid, totale duur van respiratoire ondersteuning, opnameduur, totale duur van zuurstofbehoefte, mortaliteit en BPD bij 36 weken PML, gekeken. De tien studies die na de CR verschenen, hebben dusdanige verschillen in interventie, timing van weanen en uitgangssituatie bij start weanen, dat het maken van een meta-analyse niet mogelijk is. Alle studies beschrijven het weanen van CPAP bij relatief gezonde patiënten met geen tot weinig extra zuurstofbehoefte. Het is dus onzeker of de resultaten van deze studies goed bruikbaar zijn voor patiënten met zich ontwikkelende of reeds vastgestelde BPD.

De RCT van Abdel-Hady (2011) vergeleek twee methoden van weanen van CPAP: zuurstof weanen tot 21% en dan CPAP-stop versus bij zuurstofbehoefte <30% aan CPAP over op flowsnor 2 l/min en dan zuurstof verder weanen tot 21%. Na bereiken van zuurstofbehoefte 21% aan flowsnor werd de flow geweand met 0,5 l/min per zes uur. Er werden 60 kinderen gerandomiseerd tussen deze twee behandelopties. De primaire uitkomstmaat was duur van zuurstofbehoefte. Secundaire uitkomstmaten waren: duur van respiratoire ondersteuning, duur van CPAP, opnameduur, succes en duur van weanen, intubatie en beademing, en complicaties. BPD en mortaliteit werden in deze studie niet gerapporteerd.

De CICADA-trial van Todd (2012) vergeleek drie strategieën van weanen. In een multicentertrial werden 177 premature pasgeborenen met een AD <30 weken, die voldeden aan bepaalde stabiliteitscriteria, gerandomiseerd tussen:

1. direct staken van CPAP;
2. geleidelijk uitbreiden van tijd zonder CPAP;
3. geleidelijk uitbreiden van tijd zonder CPAP met low-flow. De primaire uitkomstmaat was duur van weanen en CPAP-duur.

Als secundaire uitkomstmaat werd naar incidentie van BPD gekeken.

Rastogi (2013) randomiseerde 56 premature pasgeborenen met een AD <32 weken tussen direct staken van CPAP en geleidelijk uitbreiden van de tijd zonder CPAP. De primaire uitkomstmaat was het slagingspercentage van de eerste poging CPAP te staken. Andere uitkomstmaten waren groei, PML bij

staken zuurstof en CPAP, en opnameduur. BPD wordt als klinisch kenmerk voor beide groepen gerapporteerd.

O'Donnell (2013) vergeleek het direct staken van CPAP naar geen ondersteuning met het staken van CPAP naar low-flow 1 l/min zonder extra zuurstof. Er werden 78 premature pasgeborenen met een geboortegewicht <1.500 gram geïnccludeerd. De AD varieerde van 24 tot 32 weken. De primaire uitkomstmaat was falen van weanen.

In de studie van Tang (2015) werden vier methoden om te weanen beschreven:

1. direct staken van CPAP en overgaan op HFNC;
2. direct staken van CPAP naar geen ondersteuning of low-flow maximaal 1 l/min met FiO₂ 0,25;
3. geleidelijk uitbreiden van tijd zonder CPAP met HFNC als alternatieve ondersteuning;
4. geleidelijk uitbreiden van tijd zonder CPAP zonder ondersteuning of met low-flow maximaal 1 l/min met FiO₂ 0,25 als alternatieve ondersteuning.

Er werden 60 prematuren pasgeborenen met AD <30 weken geïnccludeerd, 15 in elke groep. Het ging om een single-center-pilotstudie. De primaire uitkomstmaten waren BPD, duur van CPAP/HFNC/zuurstof, opnameduur en tijd tot zelfstandig drinken.

Soonsawad (2016) verrichtte een RCT bij 101 premature pasgeborenen <32 weken en/of 1.500 gram, die gerandomiseerd werden tussen CPAP weanen door PEEP afbouwen en over op HFNC en flow afbouwen. De primaire uitkomstmaat was de tijd die het kostte tot staken van CPAP of HFNC. BPD werd gerapporteerd als secundaire uitkomstmaat.

Nair (2015) onderzocht bij 30 prematuren met een AD tussen 25 en 29 weken die gedurende minimaal drie dagen stabiel waren aan CPAP, PEEP 4 twee methoden om te weanen:

1. geleidelijk uitbreiden van tijd zonder CPAP met low-flow 1 l/min als alternatieve ondersteuning gedurende 72 uur;
2. continueren van CPAP gedurende 72 uur, daarna direct staken en over op low-flow 1 l/min.

De primaire uitkomstmaat was het succesvol staken van CPAP na 72 uur. Secundair werd onder andere ook gekeken naar de incidentie van BPD. Het betrof een pilotstudie.

In de studie van Eze (2018) werd geleidelijk uitbreiden van tijd zonder CPAP vergeleken met afbouwen van de PEEP. Hiervoor werden 86 premature pasgeborenen met een AD 23 tot 31 weken geïnccludeerd, indien zij voldeden aan vooraf vastgestelde stabiliteitscriteria. De primaire uitkomstmaat was succesvol weanen bij de eerste poging. De incidentie van BPD werd als secundaire uitkomstmaat beschreven.

In de studie van Amatya (2017) werden twee methoden om te weanen vergeleken:

1. direct staken van CPAP vanaf PEEP 5;
2. afbouwen van PEEP tot drie gedurende 24 uur en dan staken.

In beide groepen werd na staken van CPAP geen alternatieve vorm van respiratoire ondersteuning gegeven. In totaal werden 70 premature pasgeborenen met AD tussen 26 en 32 weken gerandomiseerd. De primaire uitkomstmaat van deze studie was het slagen van weanen van CPAP bij de eerste poging. Secundaire uitkomstmaten waren onder andere aantal CPAP-dagen en opnameduur.

Jensen (2018) onderzocht twee weaning-methoden in een multicenter-studie. Hiervoor werden 372 premature pasgeborenen met een AD <32 weken gerandomiseerd tussen:

1. direct staken van CPAP;
2. afbouwen van PEEP tot PEEP 4 door dagelijks 1 cm H₂O te verlagen, daarna staken van CPAP.

De primaire uitkomstmaat was groei. BPD werd als secundaire uitkomstmaat gerapporteerd.

Kwaliteit van het bewijs

Vanwege niet vooraf gespecificeerde uitkomstmaten, heterogeniteit in methode van weanen en beschikbaarheid van alleen data in abstractvorm in twee van de drie studies gebruikt voor de CR, werden er in de CR geen data gepoold. De kwaliteit van de afzonderlijke studies in de CR is zeer laag, veroorzaakt door hoog risico op bias vanwege niet geblindeerd zijn van de interventie, onduidelijkheid ten aanzien van blinding van de uitkomst en incompleet zijn van de follow-up. Verder is er in alle studies sprake van imprecisie in verband met aantal gebeurtenissen <300.

Vanwege heterogeniteit in de uitgangssituatie bij start weanen, de gebruikte methoden van weanen en beoordelen van succes van weanen, konden de data uit de recentere RCT's niet gepoold worden met de data van de studies in de CR of met elkaar. Deze studies hebben eveneens een zeer lage kwaliteit van bewijs. De studies zijn niet geblindeerd wat betreft interventie (dit is technisch ook niet mogelijk) en het is meestal onduidelijk of er blinding is ten aanzien van de uitkomst. Er is sprake van imprecisie in verband met laag aantal gebeurtenissen (<300) en wijde betrouwbaarheidsintervallen.

Gewenste effecten

De CR concludeert dat de beschikbare evidence suggereert dat weanen van CPAP door de PEEP te verlagen tot een vooraf vastgelegd niveau en dan staken van de CPAP in vergelijking met het staken van CPAP gedurende een aantal uren per dag en geleidelijk uitbreiden van deze tijdsduur, zonder gebruik te maken van flowsnor, gepaard gaat met de kortste duur van CPAP-toediening na randomisatie (Todd, 2010: MD -5.40 dagen; 95% BI -5.74 tot -5.06), zuurstoftoediening (Todd, 2010: MD -15.60 dagen; 95% BI -16.26 tot -14.94) en opnameduur (Todd, 2010: MD -4,4 dagen; 95% BI -4,44 tot - 4,36). Ook de (beperkte) data van Singh (2006) en Soe (2006), de twee abstracts opgenomen in de CR die niet gepoold konden worden met de data van Todd, vonden een kortere CPAP-duur en een hoger slagingspercentage voor het staken van CPAP in de groep waarbij de druk afgebouwd werd versus de groep waarbij CPAP afgebouwd werd door de tijd zonder CPAP uit te breiden. Soe rapporteerde als secundaire uitkomstmaat BPD. 6% van de patiënten in de groep waarbij CPAP via druk geweand werd, kregen BPD versus 26% van de patiënten in de groep waarbij CPAP in de tijd geweand werd (p=0,005). Er werd geen definitie van BPD gegeven.

Abdel-Hady (2011) toonde aan dat de groep die geweand werd via de flowsnor, langer zuurstofbehoefte heeft (flowsnor: mediaan 14 dagen (IQR 7,5 tot 19,25) versus geen flowsnor vijf (IQR 1 tot 8) dagen; p<0,001) en langere duur van respiratoire ondersteuning (mediaan 18 (IQR 11,5 tot 29) dagen versus 10,5 (IQR 4 tot 21) dagen; p=0,03). Voortvloeiend uit het onderzoeksprotocol heeft deze groep wel een kortere duur van CPAP (MD -3,60 dagen; 95% BI -6,98 tot -0,22). De twee groepen verschillen niet wat betreft opnameduur of andere klinische uitkomsten. De auteurs concluderen dat het eerder staken van CPAP bij weanen via flowsnor ongunstig is. Zij refereren hierbij aan de gunstige effecten van CPAP op groei van de long en de nadelige effecten van het toedienen van een hoger zuurstofpercentage of langer blootstellen aan zuurstof via flowsnor.

In de studie van Todd (2012) werd in de groep waarbij CPAP direct gestaakt werd (CICADA-methode) significant kortere duur van weanen (11,3 dagen ± 0,8 versus 16,8 ± 1,0 en 19,4 ± 1,3 bij respectievelijk geleidelijk uitbreiden van tijd zonder CPAP of geleidelijk uitbreiden van tijd zonder CPAP met low-flow), CPAP-ondersteuning (24,4 dagen ± 0,1 versus 38,6 ± 0,1 en 30,5 ± 0,1), toediening van zuurstof (24,1 dagen ± 1,5 versus 45,8 ± 2,2 en 34,1 ± 2,0) en opnameduur (58,8 dagen ± 0,1 versus 73,8 ± 0,1 en 69,5 ± 0,1) beschreven. Ook werd er significant minder BPD vastgesteld (12,5%) in vergelijking met de groep met geleidelijk uitbreiden van tijd zonder CPAP (42%) en de groep met geleidelijk uitbreiden van tijd zonder CPAP met low-flow (19%). Er werden geen betrouwbaarheidsintervallen vermeld. Vervolpublicaties van de CICADA-trial waarbij retrospectief in de geïncludeerde patiënten werd

gekeken naar gevolgen van implementatie (Heath Jeffery, 2016) en de effecten op groei, zelf drinken en coffeïne-gebruik (Broom, 2014), ondersteunen weanen door direct staken van CPAP. Heath Jeffery toonde aan dat de PML bij staken van CPAP lager is na invoeren van de CICADA-methode (PML $32,6 \pm 0,4$ versus $33,3 \pm 0,4$) en dat er een kortere totale duur is van respiratoire ondersteuning (64,6 dagen $\pm 5,5$ versus $104,2 \pm 5,2$). PDA en BPD worden minder beschreven na invoeren van de CICADA-methode (PDA 17% versus 46% en BPD 29% versus 51%). Broom toonde aan dat er geen verschil was in groei en leeftijd waarop kinderen zelfstandig kunnen drinken en vond aanwijzingen voor eerder kunnen staken van de coffeïne (PML $33,6 \pm 2,4$ versus $34,5 \pm 2,8$).

Rastogi (2013) vond geen verschillen tussen direct staken van CPAP en geleidelijk uitbreiden van de tijd zonder CPAP, op zowel de primaire als de secundaire uitkomstmaten.

O'Donnell (2013) vond geen verschil in falen van weanen tussen CPAP staken met of zonder overgang naar ondersteuning met low-flow.

De studie van Tang (2015) was niet gepowered om een verschil in BPD aan te tonen; het was een pilotstudie. Er werden dan ook geen verschillen gevonden in de primaire uitkomstmaten.

In de studie van Soonsawad (2016) werden geen verschillen gevonden in tijd om succesvol te weanen tussen PEEP afbouwen en over op HFNC en flow afbouwen. Er was ook geen verschil in matige en ernstige BPD. Wel was er minder neustrauma in de HFNC-groep.

In de studie van Nair (2015) werden geen verschillen gevonden in zowel primaire (succesvol weanen) als secundaire (BPD) uitkomstmaten.

Eze (2018) vond geen verschil in succesvol weanen bij de eerste poging tussen geleidelijk uitbreiden tijd zonder CPAP en afbouwen PEEP. Ook voor de uitkomstmaat BPD werd geen verschil gevonden tussen deze twee methoden.

In de studie van Amatya (2017) werd een significant verschil gevonden voor de uitkomstmaat succesvol weanen bij de eerste poging, ten gunste van de groep waarin de PEEP werd afgebouwd gedurende 24 uur alvorens de CPAP te staken (22/33 succesvol versus 14/35). Voor de overige uitkomstmaten werden geen verschillen gevonden.

Jensen (2018) vond geen verschil in groei tussen de groepen direct staken CPAP en afbouwen PEEP voor staken CPAP. Ook alle secundaire uitkomstmaten, waaronder BPD, waren niet verschillend. In de subgroep kinderen met AD <28 weken, was de eerste poging om CPAP te staken vaker succesvol indien eerst de PEEP werd afgebouwd voor het staken van CPAP (45% versus 53%). Dit leidde niet tot een verschil in duur van CPAP of zuurstoftoediening.

Ongewenste effecten

In enkele studies werd gekeken naar de nadelen van CPAP versus HFNC. Indien beschreven, werd er minder neustrauma gerapporteerd bij gebruik van HFNC. Overige ongewenste effecten werden niet onderzocht.

PICO 19c weanen zuurstof

Beschrijving literatuurselectie

Met de search voor PICO 19c werden 54 artikelen gevonden waarvan er 45 direct niet relevant werden bevonden. Na lezen van de abstracts vielen nog eens vijf artikelen af. De overgebleven vier zijn twee CR's (één over snel of geleidelijk weanen zuurstof en één over vroeg of laat weanen zuurstof) (Askie, 2000a en 2000b), één artikel dat de ontwikkeling van een gestandaardiseerd protocol voor het afbouwen van zuurstof beschrijft (Jackson, 2006) en één artikel over predictoren voor succesvol

weanen van zuurstof. De laatste is vanwege retrospectieve opzet en niet goed beantwoorden van de vraag alsnog afgevalen. Het protocol van Jackson beschrijft een quality improvement project, met als belangrijkste doelen consensus te krijgen onder behandelaars over de toediening van zuurstof via flowsnor en goed naleven van het protocol gebaseerd op die consensus. Het geeft echter geen antwoord op de geformuleerde vraag en werd daarom geëxcludeerd. De beide CR's over vroeg of laat weanen van zuurstof en snel of geleidelijk weanen van zuurstof, hebben ieder één RCT geïnccludeerd, respectievelijk uit 1955 en 1954. Om deze reden werden deze CR's uiteindelijk toch niet meegenomen voor het beantwoorden van PICO 19c.

Het herhalen van de search in 2020 leverde 29 artikelen op. Hiervan vielen er 24 direct af, vijf abstracts werden bestudeerd. Er bleken geen gerandomiseerde studies over het weanen van zuurstof beschikbaar te zijn. Wat wel werd gevonden, was een retrospectieve analyse over het ontwikkelen van een model om het succesvol staken van zuurstof te kunnen voorspellen (Trzaski, 2012). Daarnaast was er een studieprotocol voor een gerandomiseerde multicenter-studie naar weanen van zuurstof via nasale cannula in de thuissituatie (Procaskey, 2018). Deze studies werden beide niet geselecteerd, zodat er ook bij de update geen studies zijn om deze vraag te beantwoorden.

PICO 19d toedienen zuurstof

Beschrijving literatuurselectie

Voor PICO 19d werden 275 artikelen gevonden met de search, waarvan geen enkele relevant bleek voor het beantwoorden van de vraag.

Bij de update werden 157 potentieel relevante artikelen gevonden. Hiervan waren vijf abstracts mogelijk interessant en werden nader bekeken. Er waren geen studies die flowsnor 1 l/min en low-flow met elkaar vergeleken. Er werd wel een cross-over RCT gevonden die zuurstoftoediening via een flowsnor vergeleek met zuurstoftoediening in de couveuse (Travers, 2018b). Deze studie keek echter alleen naar korte termijn uitkomsten, zoals aantal episodes van hypoxie en tijd met saturatie <85%. Om deze reden werd deze studie niet geïnccludeerd. Ook voor deze vraag zijn er dus geen studies relevant bevonden.

Conclusies met algehele kwaliteit van het bewijs

Laag	Er is geen significant verschil aangetoond in het voorkomen van BPD of overlijden tussen het gebruik van HFNC of CPAP voor de respiratoire ondersteuning van de prematuur met (zich ontwikkelende) BPD in de post-RDS-fase.
-------------	---

Laag	Er is geen significant verschil aangetoond in het voorkomen van detubatiefalen tussen het gebruik van HFNC of CPAP voor de respiratoire ondersteuning van de prematuur met (zich ontwikkelende) BPD in de post-RDS-fase.
-------------	--

Zeer laag	Het is onduidelijk welke manier van weanen van CPAP beter is: direct staken, uitbreiden van tijd van CPAP af of geleidelijk afbouwen van PEEP.
------------------	--

Vanwege het ontbreken van relevante literatuur is er geen conclusie mogelijk over de beste manier van het weanen van zuurstof.

Vanwege het ontbreken van relevante literatuur is er geen conclusie mogelijk over de beste manier van zuurstof toedienen, via flowsnor 1 l/min of low-flow.

Algehele kwaliteit van bewijs* = zeer laag

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

Van bewijs naar aanbeveling

PICO 19a HFNC versus CPAP

HFNC is een nieuwe behandelingsmodaliteit die momenteel nog beperkt is vergeleken met CPAP. De onderzoeken die zijn gedaan naar de effecten van HFNC verschillen op meerdere vlakken, onder andere in hoeveelheid gebruikte flow. Het bewijs dat beschikbaar is over gebruik van HFNC of CPAP na detubatie laat geen verschil zien wat betreft de incidentie van BPD of overlijden. Er lijkt geen verschil in falen van detubatie, indien gebruik van HFNC of CPAP na detubatie in alle kinderen, maar het aantal studies dat dit onderzocht is nog relatief laag. In de subgroep kinderen met een AD 28 tot 32 weken werd in de CR een lager risico op herintubatie <7 dagen gevonden bij gebruik van HFNC. Wel werd in een aantal patiënten als rescue CPAP of IMV gegeven. Omdat dit een subgroepanalyse is met een laag aantal patiënten, kunnen hier nog geen harde aanbevelingen uit volgen.

De kwaliteit van het bewijs is laag door gebrek aan blindering, lage aantallen patiënten en events. Blindering is voor deze interventie niet mogelijk, wat maakt dat alle toekomstige studies met een ernstige beperking in de onderzoeksopzet gepaard zullen gaan, leidend tot verlies in kwaliteit van bewijs. Alle tot nu toe verrichte studies hebben als primaire uitkomstmaat extubatie-falen en zijn dus niet gepowered om een verschil aan te tonen in de voor de richtlijn cruciale uitkomstmaat BPD. In de studies die zijn verricht, zijn meer kinderen met een relatief hogere AD vertegenwoordigd. Met name voor kinderen met een hoog risico op BPD zijn zeer beperkte gegevens beschikbaar in de literatuur. Introductie van een nieuwe behandeling kan pas plaatsvinden nadat goed onderzoek is gedaan naar effectiviteit en veiligheid. Wat betreft veiligheid zijn er meerdere rapporten in de literatuur die de veiligheid van HFNC betwisten. Het voornaamste probleem is dat de toegediende drukken niet gemeten worden en mogelijk op sommige momenten excessief hoog kunnen zijn, leidend tot barotrauma. Vanwege de voordelen, zoals meer comfort van de patiënt en toedieningsgemak, is verder onderzoek aangewezen, met name ook naar de lange termijn effecten van HFNC. Het gebruik van HFNC heeft, ondanks nog beperkte hoeveelheid kwalitatief goede studies, inmiddels zijn intrede gedaan in de huidige praktijk. De studies die voor het beantwoorden van deze uitgangsvraag zijn gebruikt, geven geen reden om het gebruik van HFNC te ontraden. De werkgroep is echter van mening dat enige voorzichtigheid tot het verder uitbreiden van de indicaties van HFNC, met name in de post-detubatie-fase, is geboden voor de patiënten met hoog risico op BPD.

PICO 19b weanen CPAP

Het beschikbare bewijs over het weanen van CPAP is beperkt. De CR includeerde drie artikelen waarvan er slechts één volledig beschikbaar is. De andere twee artikelen betroffen abstracts met zeer beperkte data.

Sindsdien verschenen er nog negen RCT's die alle op verschillende wijze weanen onderzochten. Slechts twee studies vonden een positief effect. In de studie van Todd (2012) werd een significant kortere duur van weanen, CPAP-ondersteuning, toediening van zuurstof, opnameduur en BPD beschreven bij de groep waarbij de CPAP direct werd gestaakt (CICADA-methode). Amatya (2017) vond een significant positief effect van gedurende 24 uur weanen van de PEEP, alvorens CPAP te staken, op de kans succesvol te weanen. De overige studies vonden geen verschil in de diverse methoden om te weanen. Alle studies waren van zeer lage kwaliteit, deels doordat het onmogelijk is een dergelijke interventie te blinderen. Helaas is het niet mogelijk deze studies te poolen. Hierdoor is het bewijs dermate schaars en laag van kwaliteit dat de werkgroep dit als onvoldoende beschouwt om een goede conclusie op te baseren. De werkgroep heeft dan ook geconcludeerd dat het niet mogelijk is een aanbeveling te doen over de meest effectieve weaning-strategie. Verder onderzoek is noodzakelijk.

PICO 19c weanen zuurstof

Er is op dit moment geen bruikbaar onderzoek naar de beste methode om zuurstof te weanen. Procaskey (Procaskey, 2018) publiceerde een studieprotocol voor een gerandomiseerde, multicenter-

studie naar het weanen van zuurstof in de thuissituatie bij kinderen met BPD. Deze studie zal volgens planning bijna 200 kinderen randomiseren tussen:

1. afbouwen van zuurstof op geleide van beoordeling van de saturatie tijdens polikliniek bezoeken, in combinatie met polysomnografie, versus;
2. afbouwen op geleide van beoordeling van de saturatie tijdens polikliniekbezoeken in combinatie met oxymetrie metingen thuis.

Bij de volgende update van de richtlijn zal gekeken worden of deze informatie meegenomen kan worden. Vanwege het ontbreken van evidence of andere overwegingen kan op dit moment geen aanbeveling worden gedaan.

PICO 19d toedienen zuurstof

Vanwege het ontbreken van evidence of andere overwegingen kan geen aanbeveling worden gedaan.

Aanbevelingen

Sterk	<p>In het kader van preventie van BPD of mortaliteit kunnen zowel CPAP en HFNC gebruikt worden voor de respiratoire ondersteuning van prematuren met (zich ontwikkelende) BPD die PEEP afhankelijk zijn in de post-RDS fase.</p> <p>De werkgroep adviseert terughoudendheid bij gebruik van HFNC post-detubatie bij prematuren met een AD <28 weken vanwege beperkt bewijs van effectiviteit en veiligheid.</p>
--------------	--

De werkgroep is van mening dat geen aanbeveling kan worden gedaan welke strategie van het weanen van CPAP meer effectief is: afbouwen van PEEP en dan staken van CPAP of uitbreiden van tijd van CPAP af.

Vanwege ontbreken van relevante literatuur is er geen conclusie mogelijk over de beste manier van zuurstof toedienen, via flowsnor 1 l/min of low-flow.

Module 20 Antibioticaprofylaxe

Uitgangsvraag Is het geven van antibioticaprofylaxe bij kinderen met BPD zinvol ter preventie van infecties/ziekenhuisopnames?

Subvraag Middel, dosis, duur?

Achtergrond

Een deel van de prematuren met BPD is extra vatbaar voor luchtweginfecties en zal daarom vaak antibiotica krijgen, wellicht ook antibiotische profylaxe. Naar de rationale daarvan werd literatuur onderzoek aan de hand van PICO's verricht.

Methode

De volgende PICO werd opgesteld voor deze uitgangsvraag:

- P Ex-prematuren met BPD.
- I Antibioticaprofylaxe.
- C Geen antibioticaprofylaxe.
- O Mortaliteit, heropnames in ziekenhuis, heropnames IC afdeling, incidentie bacteriële luchtweginfectie, kosten, nadelige effecten: resistentie, gistinfecties.

Er werd een systematisch literatuuronderzoek verricht in 2012. Deze search werd herhaald in 2019.

Resultaten

Er kon geen relevante literatuur gevonden worden. Bij de update van de search in 2019 kon wederom geen relevante literatuur gevonden worden.

Conclusie met algehele kwaliteit van het bewijs

Het is niet mogelijk een conclusie te formuleren ten aanzien van het effect van profylactisch antibiotica bij patiënten met BPD.

Van bewijs naar aanbeveling

Er is geen enkel bewijs omtrent het routinematig gebruik van antibiotica als profylaxe bij zuigelingen met BPD. Vanwege dit gebrek aan bewijs van een gunstig effect, kan het structureel en standaard gebruik van antibioticaprofylaxe bij patiënten met BPD niet worden aanbevolen. Gezien de potentiële bijwerkingen, zoals het beïnvloeden van de natuurlijke microbiële flora en het uitselecteren van resistente micro-organismen, is de werkgroep van mening dat het routinematig en langdurig geven van antibiotica aan patiënten met BPD niet is geïndiceerd. Niettemin kunnen er individuele omstandigheden bestaan waarop besloten wordt (tijdelijk) antibioticaprofylaxe te geven.

Aanbeveling

Zwak	De werkgroep beveelt niet aan om bij kinderen met BPD profylactisch antibiotica te gebruiken om infecties te voorkomen.
-------------	---

Module 21 Vaccinaties

Uitgangsvraag Zijn actieve en passieve immunisatie (respiratoir syncytieel virus (RSV), influenza) van invloed op de lange termijnuitkomsten (longfunctie, morbiditeit, ziekenhuisopname) van patiënten met vastgestelde BPD?

Achtergrond

Bij patiënten met BPD verlopen lage luchtweginfecties vaker ernstig en zijn geassocieerd met een hogere mortaliteit. Vaccinaties worden gegeven aan jonge kinderen om (luchtweg)infecties te voorkomen. Net als andere kinderen worden patiënten met BPD gevaccineerd volgens het RVP, op basis van kalenderleeftijd (niet gecorrigeerd naar a terme leeftijd). Als extra profylactische maatregelen komen risicogroepen, zoals prematuren, in aanmerking voor de influenzavaccinatie en de RSV-immunisatie (RSV-vaccinatie is nog niet mogelijk). Of dit bijdraagt aan betere immuniteit en of er voldoende beschermende antistoftiters worden opgebouwd, is nog niet geheel duidelijk. Hieruit komt de vraag voort of deze extra profylaxe zinvol en kosteneffectief is (Pfister, 2004; D'Angio, 2007; Wood, 2011; Van den Berg, 2011).

Pasgeborenen, met name premature pasgeborenen, hebben een onrijp immuunsysteem. Zowel de B- als de T-cel respons is verminderd. Prematuren geboren na een AD <32 weken dienen daarom als primair immuno-deficiënt gezien te worden. Daar komt bij dat de hoeveelheid transplacentair getransporteerde immuunglobulines lager is bij prematuren. Transplacentair getransporteerd maternaal IgG is de belangrijkste humorale afweercomponent tegen te vaccineren aandoeningen bij pasgeborenen. De overdracht van IgG is tussen de 17e en 22e zwangerschapsweek ongeveer 10% van de maternale concentratie en loopt op tot 50% rond 28 tot 32 weken zwangerschap. Indien de placentafunctie beperkt is, zoals bij pre-eclampsie, kan de IgG-overdracht ook beperkt zijn. Naast de verminderde overdracht van IgG, zijn de beschermende titers ook eerder verdwenen. Bij prematuren met een AD <28 weken is dat vaak al voor de derde maand (met name voor varicella zoster) het geval. Een deel van de bescherming van deze groep kinderen moet dan ook komen door het vaccineren van de mensen in hun omgeving, zowel familieleden als zorgverleners. Prematuren reageren wel met een opbouw van effectieve titers na vaccinatie met het standaard Nederlandse RVP. Patiënten met een hoger risico op gecompliceerd verlopen van influenzainfectie, waaronder patiënten met chronische longaandoeningen, worden van oudsher gevaccineerd. Influenzavaccinaties worden niet gegeven onder de zes maanden.

RSV is een belangrijke oorzaak van lage luchtweginfecties. Bij patiënten met BPD veroorzaken lage luchtweginfecties eerder ernstige aandoeningen en mortaliteit. Passieve immunoprofylaxe kan RSV-infectie voorkomen.

Bij deze vraag moeten behalve medisch inhoudelijke overwegingen ook kostenoverwegingen in beschouwing worden genomen.

Methode

De volgende PICO werd opgesteld voor deze uitgangsvraag:

- P Ex-prematuren met BPD.
- I Vaccinatie:
 - a. tegen influenza;
 - b. tegen RSV;
 - c. geen vaccinatie.

- O Aantal heropnames ziekenhuis, aantal heropnames IC, longfunctie, mortaliteit, incidentie influenza, RSV infectie, gebruik inhalatiemedicatie, kosten.

Resultaten

Beschrijving literatuurselectie

Influenza

Bij het schrijven van de eerste versie van de richtlijn konden geen studies geïdentificeerd worden die relevant waren voor het beantwoorden van de PICO. Er werd wel een publicatie gevonden van de Advisory Committee on Immunisation Practices: Prevention and Control of Influenza: Recommendations of the ACIP. Hierin worden kinderen met BPD niet specifiek genoemd, maar worden volwassenen en kinderen met een chronische aandoening van de longen (inclusief astma) aangewezen als groep waarvoor jaarlijks influenzavaccinatie wordt aanbevolen. Er is echter geen evidence-based onderbouwing voor deze aanbeveling terug te vinden in deze publicatie.

Bij het herhalen van de search voor de update in 2019 werden in eerste instantie opnieuw geen studies gevonden die het effect van influenzavaccinatie bij kinderen met BPD onderzochten. Wel was er een aantal publicaties over de ziektelast van influenza bij kinderen met BPD. Kinderen met BPD worden in geval van influenza vaker opgenomen in een ziekenhuis of op de PICU dan vooraf gezonde kinderen, al lijkt het aandeel van prematuriteit in de ernst van het verlopen van influenza-infecties beperkt (Homaira, 2019; Resch, 2016; Khandaker, 2009). Via de review van Resch werd een retrospectieve cohortstudie gevonden waarin werd gekeken naar de effectiviteit van influenzavaccinatie bij kinderen onder de twee jaar (Shen, 2013).

RSV

De search leverde 26 potentieel relevante abstracts op. Uiteindelijk werden één SR (Pons, 2011) en één kosteneffectiviteitsstudie (Smart, 2010) geïncludeerd.

Bij het herhalen van de search voor de update werd één potentieel relevante studie gevonden (Andabaka, 2013). Dit betreft een CR naar de effectiviteit van palivizumab. Hierbij wordt echter gebruik gemaakt van de gegevens van de Impact-RSV-studie die al eerder werd geïncludeerd in de eerste versie van deze richtlijn, zonder toevoeging van nieuwe (voor deze vraagstelling relevante) data wat betreft effectiviteit. Daarnaast is in de CR ook gekeken naar de kosteneffectiviteit.

Beschrijving studies

Influenza

In een retrospectiefcohort van Shen werd bij 683.354 jonge kinderen waarvan 7,7% prematuren gekeken naar het aantal geplande arts- en spoedeisende hulp bezoeken vanwege influenzaklachten tijdens het influenzaseizoen, in relatie tot influenzavaccinatie. Bij gevaccineerde prematuur geboren kinderen werd, in tegenstelling tot bij gevaccineerde a term geboren kinderen, geen effect gezien van influenzavaccinatie. Er werd geen onderscheid gemaakt tussen kinderen met of zonder BPD (Shen, 2013). Gezien de zeer beperkte informatie die deze studie oplevert, werd besloten deze uiteindelijk niet te selecteren voor het beantwoorden van de uitgangsvraag.

RSV

In de meta-analyse van Pons uit 2011 werden eerdere meta-analyses en gerandomiseerde en gecontroleerde studies gezocht om het effect van passieve vaccinatie ter preventie van RS na te gaan bij kinderen met een verhoogd risico op ernstige aandoeningen. Er werd een subgroepanalyse gedaan voor patiënten met BPD. Voor de subgroepanalyse voor patiënten met BPD waren twee RCT's beschikbaar met in totaal 653 patiënten in de interventiegroep en 415 patiënten in de controlegroep (placebo). In de eerste studie, de PREVENT-studie, werden kinderen ≤ 2 jaar geïncludeerd die extra

zuurstof nodig hadden in de laatste zes maanden en was de interventie IV toegediende RSV immunoglobuline. In de tweede studie, Impact-RSV, werden kinderen ≤ 2 jaar met BPD waarvoor behandeling nodig was, geïnccludeerd. Het is niet duidelijk hoe de diagnose BPD gedefinieerd was, er moest sprake zijn van een klinische diagnose van BPD met in de voorgaande zes maanden behandeling met O₂, steroïden, bronchodilatoren of diuretica. In deze laatste studie kregen de kinderen Palivizumab.

De Canadese systematische review van Smart (2010) onderzocht de kosteneffectiviteit van palivizumab bij zuigelingen. Er werden 23 studies geïnccludeerd waarin palivizumab profylaxe werd vergeleken met geen profylactische behandeling. 11 studies waren CUA's die incrementele ICERs berekenden, gebaseerd op de kosten per voor kwaliteit gecorrigeerde levensjaren. Deze incrementele ratio's geven het verschil in de kosten van palivizumab versus geen behandeling, in verhouding tot het verschil in effect weer. Verder waren 12 studies beschikbaar die een kosteneffectiviteitsanalyse uitvoerden. Hierin werden ICER's per gewonnen levensjaar of per afgewende ziekenhuisopname berekend. Voor beoordeling van de kwaliteit van de studies werden de richtlijnen van de BMJ gebruikt en diverse checklists: CHEC-list en QHES-instrument.

In de CR werden negen studies beschreven die een economische evaluatie hebben gedaan van de kosten van palivizumab bij kinderen met BPD toegediend bij een leeftijd tot zes maanden, vijf naar toediening bij kinderen met BPD ouder dan zes maanden (Andabaka, 2013).

Kwaliteit van het bewijs

Influenza

Vanwege gebrek aan studies werd geen beoordeling met GRADE gedaan.

RSV

Een nadeel van de impact-RSV-studie was dat niet beschreven was waarom er gerandomiseerd werd in de verhouding 2:1. Verder waren er slechts twee studies beschikbaar voor de subgroepanalyse en, hoewel deze studies voldoende homogeen werden bevonden om te poolen, ging het om verschillende interventies (Palivizumab en RSV immunoglobine IV). Pons (2011) haalde bovendien een ongepubliceerd artikel (met een ander middel) aan met negatieve bevindingen, wat zou kunnen wijzen op publicatiebias in dit veld. Tenslotte is BPD niet gedefinieerd als extra zuurstofbehoefte bij 36 weken PML, omdat het om oudere studies gaat. Alleen voor het verschil in interventies werd met één niveau afgewaardeerd.

Deze kosteneffectiviteitsstudie is niet beoordeeld met GRADE. Door Smart (2010) werd beschreven dat de kwaliteit van de studies vrij hoog was, met name van de kostenutiliteitsstudies, maar een beperking is dat het vergelijkende (niet-gerandomiseerde) studies waren. Daarom werd een lage algehele kwaliteit van bewijs aangehouden. Verder was het lastig om de artikelen goed te kunnen vergelijken door diversiteit, onder andere in methodologie, uitkomsten, kosten (nasleep van de ziekte, administratiekosten) en populaties. Valuta werden omgerekend tot een gemeenschappelijke unit, maar hierbij is geen rekening gehouden met verschillen in bijvoorbeeld inflatie.

Ook de CR is niet door de werkgroep beoordeeld met GRADE. Voor de economische evaluatie werd de kwaliteit door de auteurs van de CR beoordeeld aan de hand van methodologie en gerapporteerde items. Deze werd over het algemeen als goed beoordeeld. De auteurs beschrijven dat de methodologie van de geïnccludeerde studies diverse verschillen toont: de studies hebben verschillend perspectief (vanuit betaler kosten of maatschappij) en verschillende tijdspanne (gehele leven of korter). De meeste studies nemen aan dat er een effect is van palivizumab toediening op mortaliteit. Verder zijn er per land verschillen in toegankelijkheid tot en beschikbaarheid van gezondheidszorg en de daarmee gemoeide kosten. De gebruikte modellen voor economische evaluatie zijn niet gestandaardiseerd, wat

leidt tot grote variatie in de resultaten over kosteneffectiviteit. Bovendien is twee-derde van de kosteneffectiviteitsstudies gesponsord door de fabrikant van palivizumab (Andabaka, 2013).

Gewenste effecten

RSV

Voor de uitkomstmaten mortaliteit en noodzaak tot mechanisch beademing waren alleen gepoolde gegevens beschikbaar van ex-prematuuren, zowel met als zonder BPD. Voor deze groep als geheel werd geen significant verschil in mortaliteit en noodzaak tot beademing gevonden. Uit subgroepenanalyse van patiënten met BPD bleek dat passieve vaccinatie het risico op ziekenhuisopname ten gevolge van RS virus verminderde (RR 0,58; 95% BI 0,41 tot 0,82). Bij een a priori laag risico op opname betekent dit een absolute risicoreductie van 6,3% (van 14,4 naar 8,1%) en een NNT van 15,7 (95% BI 10 tot 40).

In de studies waarin de kosteneffectiviteit werd bestudeerd, werd vaak geen onderscheid gemaakt tussen specifieke subgroepen van hoogrisicopatiënten. Uit twee analyses bleek dat BPD tot een toename in kosteneffectiviteit leidde in één studie en dat de kosteneffectiviteit verminderde in een andere studie. Als reden wordt gegeven dat in de eerste studie een gemiddelde werd gegeven en niet gestratificeerd werd per indicatie.

In de review wordt geconcludeerd dat palivizumab kosteneffectief is binnen bepaalde groepen hoogrisicopatiënten, waaronder kinderen met BPD, maar met name bij kinderen met hartaandoeningen. De kosteneffectiviteit blijkt met name uit de kostenutiliteitsstudies. Verder volgt uit deze review dat hoe hoger het risicoprofiel van het kind, hoe kosteneffectiever het geven van palivizumab is.

In de CR wordt aangetoond dat palivizumab gegeven in de eerste zes levensmaanden meer kosteneffectief is bij kinderen met BPD dan bij prematuur geboren kinderen zonder co-morbiditeit. Of palivizumab kosteneffectief is, hangt af van de drempel die hiervoor in een bepaald land gehanteerd wordt (Andabaka, 2013).

Ongewenste effecten

Er werden geen ongewenste effecten gerapporteerd in de geïncludeerde studies.

Conclusie met algehele kwaliteit van het bewijs

Matig	Passieve vaccinatie vermindert het risico op ziekenhuisopname ten gevolge van het RS-virus bij patiënten met BPD.
--------------	---

Laag	Het is niet duidelijk of palivizumab profylaxe kosteneffectief is bij kinderen met BPD in de Nederlandse situatie.
-------------	--

Er is geen evidence die het geven van influenzavaccinatie aan patiënten met BPD ondersteunt.

Algehele kwaliteit van bewijs* = laag

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

Van bewijs naar aanbeveling

Influenza

Vanwege gebrek aan bewijs van een gunstig effect van routinematige vaccinatie van patiënten met BPD tegen influenza, kan het structureel en standaard gebruik van influenzavaccinatie bij patiënten

met BPD niet worden aanbevolen. Niettemin kunnen er individuele omstandigheden bestaan waarop besloten wordt influenzavaccinatie toch te geven.

RSV

De kans op een ziekenhuisopname als gevolg van een RSV-infectie bij een patiënt met BPD is lager indien passieve immunisatie plaatsvindt. De afname van dit risico is echter klein en het is denkbaar dat in de Nederlandse situatie de afname van dit risico nog kleiner is. De kans op ziekenhuisopname wordt mede bepaald door de draagkracht van ouders, socio-economische omstandigheden, etc. Variabelen die in Nederland niet vanzelfsprekend vergelijkbaar zijn met die in Amerika, waar het onderzoek plaatsvond. Uit de studie blijkt niet duidelijk wat de indicaties voor opname waren. Aan de andere kant is een opname traumatiserend voor ouders en kind, waarbij er vaak al een langdurige opnameperiode achter de rug is. Uitkomstmaten die directer gerelateerd zijn aan de ernst van de ziekte, zoals opname op een IC-afdeling, kunstmatige beademing en mortaliteit, lijken niet te worden beïnvloed door de immunisatie tegen RSV. Een kind profylactisch behandelen met palivizumab gedurende een RSV-seizoen kost ongeveer €3.550 (Rietveld, 2010). Onduidelijk is wat de klinische relevantie van dit gevonden effect is, rekening houdend met de belasting van maandelijkse IM-injecties en de hoge kosten van de immunisatie. Bij de interpretatie van de gegevens uit de systematische review over kosteneffectiviteit van palivizumab moet rekening worden gehouden met het feit dat bij kinderen met BPD de kosteneffectiviteit niet evident is. Het hangt van de gehanteerde grens van effectiviteit af of palivizumab profylaxe kosteneffectief wordt bevonden op basis van deze studie. Verder zijn vanwege verschillen tussen landen, onder andere in risicofactoren en het risico op ziekenhuisopname, de resultaten niet goed te vertalen naar Nederland.

In 2014 heeft de AAP hun adviezen betreffende de indicaties voor palivizumab herzien. Hierbij is voor de groep prematuren in het algemeen, dus zonder BPD, de indicatie voor palivizumab versmald naar kinderen geboren bij een AD <29 weken. Voor kinderen met BPD blijft de grens wat betreft AD bij <32 weken staan. RSV-profylaxe is bij prematuren met BPD volgens de AAP aangewezen in het eerste levensjaar en in het tweede levensjaar alleen indien persisterend behandeling nodig is voor de BPD in de vorm van diuretica, corticosteroïden of zuurstof (AAP policy statement). Voor de kinderen met BPD komt dit advies in grote lijnen ook overeen met het standpunt van de secties neonatologie en kinderlongziekten van de NVK, met als minieme verschil dat de sectie voor het tweede levensjaar adviseert palivizumab te overwegen, waar de AAP adviseert het toe te dienen.

De werkgroep is van mening dat de balans tussen effectiviteit en belasting van interventie moeilijk vast te stellen is. Gezien het feit dat er een afname van het risico op opname is aangetoond, hoewel de klinische relevantie hiervan onduidelijk is, adviseert de werkgroep passieve immunisatie tegen RSV bij BPD toe te passen, nadat ouders geïnformeerd zijn over de balans tussen de effectiviteit (grootte van behandelings-effect: absolute risico reductie 6,3%, NNT 15,7) en de belasting.

Aanbevelingen

Zwak	De werkgroep beveelt niet aan om routinematig influenzavaccinatie te geven aan kinderen met BPD.
-------------	--

Zwak	De werkgroep beveelt aan om passieve immunisatie tegen RSV te geven aan kinderen met BPD (gedefinieerd als kinderen ≤24 maanden met een klinische diagnose van BPD waarvoor behandeling noodzakelijk is in de voorgaande zes maanden met O ₂ , steroïden, bronchodilatoren of diuretica). Ouders moeten zorgvuldig geïnformeerd worden over de balans tussen effectiviteit (grootte van behandelings-effect) en belasting.
-------------	---

Module 22 Vroege interventieprogramma's

Uitgangsvraag Zijn vroege interventieprogramma's voor premature neonaten van invloed op de ontwikkeling van kinderen met BPD?

Achtergrond

Premature pasgeborenen hebben een verhoogd risico op problemen op het gebied van motorische en cognitieve ontwikkeling, zintuigelijke ontwikkeling en gedrag. Een deel van deze problemen valt te verklaren uit perinatale complicaties, zoals IVH of sepsis (Vohr, 2000). Ook niet-medische factoren spelen een rol, zoals opleidingsniveau van de ouders, sociale klasse, oudercompetenties etc. (Treyvaud, 2010). BPD is geassocieerd met een slechtere neurologische uitkomst. Hoe ernstiger de BPD, hoe groter het risico op lange termijn problemen met de ontwikkeling.

Vroege interventieprogramma's zijn ontwikkeld om de neurologische uitkomsten van premature pasgeborenen te verbeteren. Er bestaan verschillende programma's gericht op verschillende aspecten van de ontwikkeling, zoals fysiotherapieprogramma's of programma's die gericht zijn op educatie van de ouders of stimuleren van de jonge zuigeling. Een deel van de programma's is gericht op verbeteren van de ontwikkeling van het kind, andere programma's focussen meer op het welzijn van de ouders en sommige programma's hebben beide uitkomsten op het oog. Deze vroege interventieprogramma's zijn verschillend in opzet en timing. Het doel van deze uitgangsvraag is inzicht krijgen in het effect van vroege interventieprogramma's op de ontwikkeling van prematuren met BPD. Vooraf werd ingeschat dat er onvoldoende studies zouden zijn die kijken naar deze specifieke onderzoekspopulatie, daarom zijn in de zoekstrategie studies naar het effect van dergelijke programma's op prematuren in het algemeen meegenomen. Binnen de geselecteerde studies zal specifiek gekeken worden naar informatie over kinderen met BPD.

Methode

De volgende PICO werd opgesteld voor deze uitgangsvraag:

- P (Ex-)Prematuren met BPD.
- I Vroege interventieprogramma's.
- C Geen interventieprogramma.
- O Lange termijn neurologische uitkomsten op elke leeftijd, bijwerkingen en kosten.

Vroege interventieprogramma's worden gedefinieerd als programma's die starten voor het ontslag naar huis en thuis worden voortgezet of worden opgestart in de thuissituatie na ontslag naar huis, met als doel een gunstig effect te bereiken voor ouders en kinderen.

Er werd een systematische literatuursearch gedaan in PubMed van 1990 tot oktober 2019.

Resultaten

Beschrijving literatuurselectie

Met de search werden 386 potentieel relevante studies geïdentificeerd. Hiervan konden er 295 direct worden geëxcludeerd, twee waren dubbel geïdentificeerd en 293 waren duidelijk niet relevant. Van 91 studies werd het abstract gelezen. Hiervan werden 26 studies geselecteerd voor een full-text beoordeling. Hierbij zaten een CR (Spittle, 2015) en een meta-review van reviews (Puthussery, 2018). De gevonden RCT's en de daarop volgende follow-up studies waren in deze CR geïnccludeerd. De meta-review bundelde de resultaten van meerdere SR's, waaronder de CR, en kwam tot de conclusie dat de

CR kwalitatief de beste SR was over dit onderwerp. Om deze reden zijn de CR en de meta-review de documenten waarop dit hoofdstuk is gebaseerd. De RCT van Koldewijn (2009) en de daarop volgende follow-up studies (Koldewijn, 2010; Verkerk, 2012; Van Hus, 2016) zijn geïncorporeerd in de CR, maar worden apart besproken, omdat dit de enige RCT met follow-up studies zijn die separaat uitkomsten presenteren bij kinderen met BPD.

Beschrijving studies

De CR (Spittle, 2015) includeerde 58 publicaties die rapporteren over de effecten van 25 studies naar de effecten van vroege interventieprogramma's. De meeste studies hadden follow-up op diverse leeftijden gepubliceerd. Gerandomiseerde of quasi-gerandomiseerde studies die pasgeborenen met een AD <37 weken includeerden, kwamen in aanmerking. De interventieprogramma's werden of <12 maanden na ontslag opgestart, of geïnitieerd in het ziekenhuis en voortgezet na ontslag. Uitvoeren van de interventie werd gedaan door een zorgprofessional, bijvoorbeeld een fysiotherapeut, verpleegkundige, arts, ergotherapeut of psycholoog. Verschillende soorten interventies kwamen in aanmerking. De primaire uitkomstmaat was cognitieve en motorische ontwikkeling op verschillende leeftijden.

De meta-review (Puthussery) includeerde 11 SR's over vroege interventieprogramma's. Hierin waren in totaal 343 studies opgenomen, waarvan 179 RCT's. In acht SR's werd een meta-analyse van de gevonden resultaten gemaakt. De overige drie SR's waren beschrijvend. In vier SR's waren alleen RCT's geïncorporeerd. De overige SR's includeerden ook studies met een andere studie-opzet. Deelnemers aan de studies waren ouders van prematuren, al dan niet met hun kinderen. Er werden in totaal 34 interventies beschreven die ingedeeld werden in drie categorieën: educatie van ouders (23 interventies), ondersteuning van ouders (21 interventies) en ondersteuning/therapie van de zuigeling (15 interventies). De interventies konden zowel volledig in het ziekenhuis voor ontslag, volledig thuis na ontslag of gecombineerd voor en na ontslag zijn. De duur van de beschreven interventies varieerde van één week tot twee jaar. Ook de frequentie van contacten binnen het interventieprogramma was erg variabel van enkele tot minimaal tien. Er waren verschillende professionals betrokken bij de interventieprogramma's; van verpleegkundigen tot fysiotherapeuten of psychologen. De uitkomstmaten werden verdeeld in moeder-kind koppeluitskomsten, zoals hechting en interactie, ouderuitskomsten, zoals stress, angst en depressie, en kinduitskomsten, zoals gedrag, groei en ontwikkeling. Voor deze uitgangsvraag is alleen gekeken naar de effecten op de ontwikkeling.

Koldewijn (2009) onderzocht het effect van het IBAIP, een programma gericht op het ondersteunen en vergroten van de zelfregulatie van de zuigeling. Het programma bestaat uit één sessie kort voor ontslag en zes tot acht huisbezoeken in de eerste zes maanden gecorrigeerde leeftijd, uitgevoerd door een speciaal hiervoor getrainde fysiotherapeut. Prematuren met AD <32 weken en/of geboortegewicht <1.500 gram kwamen in aanmerking voor deelname aan de studie. Er werd gerandomiseerd tussen het IBAIP-interventieprogramma of de controlegroep met standaard follow-up. Gerapporteerde uitkomstmaten relevant voor deze uitgangsvraag waren: cognitieve en motorische ontwikkeling op leeftijd 24 maanden (Koldewijn, 2010), 3,5 jaar (Verkerk, 2012) en 5,5 jaar (Van Hus, 2016).

Kwaliteit van het bewijs

De CR (Spittle, 2015) werd beoordeeld met GRADE. Voor de uitkomstmaten cognitieve en motorische uitkomst op elke leeftijd en CP, is de kwaliteit van het bewijs zeer laag. Voor de subgroepen cognitieve uitkomst op zuigelingsleeftijd bij kinderen met een AD 28 tot 32 weken of <28 weken, was de kwaliteit van het bewijs laag. Er werd vooral afgewaardeerd vanwege risico op bias (op één na waren alle studies niet geblindeerd en niet alle studies hadden complete follow-up), indirectheid (de studies gebruikten verschillende interventieprogramma's) en imprecisie.

De meta-review geeft een beschrijvend overzicht van alle gepubliceerde SR's over vroege interventieprogramma's en kan derhalve niet met GRADE worden beoordeeld. De auteurs van de

meta-review hebben wel zelf de geïncludeerde SR's beoordeeld met AMSTAR. Van de 11 geïncludeerde SR's scoorde één SR hoge kwaliteit. Dit betrof de CR van Spittle (2015). Verder hadden acht SR's een gemiddelde score en twee een lage score.

De RCT van Koldewijn (2009) en de follow-up studies hebben een lage bewijskracht vanwege afwaarderen voor risk of bias (ouders en fysiotherapeut waren niet geblindeerd voor de interventie, de effectbeoordelaar wel) en imprecisie (laag aantal patiënten).

Gewenste effecten

De CR laat significante positieve effecten zien van vroege interventieprogramma's op een aantal uitkomstmaten: cognitieve ontwikkeling op zuigelingenleeftijd (SMD 0,32; 95% BI 0,16 tot 0,47) en op voorschoolse leeftijd (SMD 0,43; 95% BI 0,32 tot 0,54). Op schoolleeftijd is het effect op cognitieve ontwikkeling niet meer significant. Op motorische ontwikkeling wordt eveneens een positief effect gezien op zuigelingenleeftijd (SMD 0,1; 95% BI 0,01 tot 0,19). Op voorschoolse leeftijd en schoolleeftijd is dit effect niet meer significant. Er is geen significant effect op het voorkomen van CP. In de subgroep kinderen met een AD <28 weken en 28 tot 32 weken wordt geen significant effect gevonden op cognitieve uitkomst op zuigelingenleeftijd. Andere uitkomstmaten worden niet gerapporteerd voor deze subgroep. Deze resultaten zijn gebaseerd op slechts één studie. De gegevens van de overige studies konden niet ingedeeld worden per AD.

De meta-review beschrijft een positief effect van een aantal vroege interventieprogramma's op vroege cognitieve en motorische ontwikkeling. Op langere termijn wordt geen positief effect meer gezien. Op de algemene ontwikkeling van de kinderen wordt eveneens een positief effect beschreven van diverse programma's.

In de follow-up studies van de IBAIP-studie (Koldewijn, 2009) werd gekeken naar de subgroep van kinderen met BPD. Op de leeftijd van 24 maanden werd een positief effect van de interventie beschreven op MDI (MD 15,5; 95% BI 0,7 tot 30,63) en PDI (MD 20,2; 95% BI 9,51 tot 30,89). Bij 44 maanden werd een positief effect gezien op gedrag. In het domein teruggetrokken scoorden kinderen met BPD na de interventie 8,8 punten hoger dan de kinderen met BPD in de controlegroep. Dit is een verschil van >1 SD. Op de leeftijd van 5,5 jaar werd eveneens een positief effect gezien van IBAIP op kinderen met BPD: op het cognitieve vlak hadden zij een z-score die 0,7 SD hoger was dan bij de kinderen met BPD in de controlegroep. Op motorisch gebied was het verschil in z-score bij 5,5 jaar 0,9 SD ten gunste van de groep die IBAIP kreeg. Deze z-scores waren op alle geteste leeftijden (zes, 12 en 24 maanden en 5,5 jaar) significant beter in de IBAIP-groep. Dit wordt door de auteurs beschreven als een klinisch relevant verschil, dat bestendig is in de tijd.

Ongewenste effecten

Er werden geen ongewenste effecten gerapporteerd in de studies.

Conclusie met algehele kwaliteit van het bewijs

Zeer laag	Vroege interventieprogramma's hebben een positief effect op de cognitieve ontwikkeling van premature pasgeborenen op zuigelingen- en voorschoolse leeftijd.
------------------	---

Zeer laag	Vroege interventieprogramma's hebben een positief effect op de motorische ontwikkeling van premature pasgeborenen op zuigelingenleeftijd.
------------------	---

Zeer laag	Er is geen effect aangetoond van vroege interventieprogramma's op cognitieve ontwikkeling op schoolleeftijd, op motorische ontwikkeling op voorschoolse en schoolleeftijd, en op CP.
------------------	--

Zeer laag	Het IBAIP-programma heeft een positief effect op cognitieve en motorische ontwikkeling op verschillende leeftijden en op gedrag op leeftijd van 3,5 jaar bij kinderen met BPD.
------------------	--

Algehele kwaliteit van bewijs = zeer laag

Van bewijs naar aanbeveling

De effecten van vroege interventieprogramma's op de ontwikkeling van premature pasgeborenen lijken in de tijd af te nemen, al kan dit ook te maken hebben met het afnemende aantal studies dat langere termijnresultaten heeft onderzocht. De positieve effecten op cognitieve ontwikkeling worden als klinisch relevant beschouwd. De positieve effecten op de motorische ontwikkeling zijn klein. Het afnemen van het effect in de tijd kan een argument zijn om langere interventieprogramma's op te zetten of om op of voor de schoolleeftijd verdere programma's te ontwikkelen. Op dit moment is onduidelijk hoe het ideale vroege interventieprogramma er uit zou moeten zien. Subgroepanalyse in de CR laat zien dat interventieprogramma's met focus op ouder-kindrelatie en ontwikkeling van het kind de grootste effecten hebben op cognitieve uitkomsten (Spittle, 2015). Meer onderzoek is nodig om duidelijkheid te krijgen over welke inhoud, duur en timing van het programma het meest effectief is, inclusief een kostenbatenanalyse.

Van Hus beargumenteert dat kinderen met BPD mogelijk nog meer baat zouden kunnen hebben bij vroege interventieprogramma's, zoals IBAIP, dan kinderen zonder BPD. Redenen hiervoor zouden kunnen zijn dat BPD geassocieerd is met witte stof-afwijkingen die een negatieve invloed hebben op zelfregulatie en ontwikkeling. Daarnaast kunnen bij kinderen met BPD ademhalingsproblemen interfereren met goede interactie tussen ouders en kind. Omdat het IBAIP-programma juist gericht is op het verbeteren van de zelfregulatie en ondersteunen van de ouder-kind-interactie, zou dit de gevonden positieve effecten kunnen verklaren. Het gaat echter maar om een subgroepanalyse met een klein aantal patiënten die ongelijk verdeeld zijn over de interventie en de controlegroep. Harde conclusies zijn uit deze resultaten dus niet te trekken (Van Hus, 2016).

De kwaliteit van het bewijs is laag tot zeer laag. Door de onmogelijkheid dergelijke interventies te blinderen zal ook toekomstig onderzoek nooit de kwalificatie hoge kwaliteit van bewijs krijgen. Omdat alle onderzoeken die zijn gedaan een positief resultaat laten zien en er geen nadelige effecten zijn, is de werkgroep van mening dat deelname aan een vroeg interventieprogramma sterk kan worden aanbevolen.

Aanbeveling

Sterk	De werkgroep beveelt aan om premature pasgeborenen deel te laten nemen aan een vroeg interventieprogramma.
--------------	--

Module 23 Begeleiding ouders

Uitgangsvraag Wat is de optimale begeleiding van ouders van kinderen met BPD?

Achtergrond

BPD is een ernstige longaandoening met een hoog overlijdensrisico, een langdurige, intensieve en invasieve behandeling en belangrijke korte en lange termijnconsequenties. Te vroeg geboren kinderen met BPD liggen vaak zeer lange tijd in het ziekenhuis en na ontslag komen ziekenhuisheropnames, in verband met ernstige luchtweginfecties, veelvuldig voor.

Ook voor de ouders is de impact groot (Treyvaud, 2019). Bij ouders van kinderen geboren na een zwangerschapsduur <32 weken komen ernstige depressie en angst voor in percentages oplopend tot 40 tot 50% (Pace, 2016) en verschijnselen van PTTS in 34% (Pierrehumbert, 2003). Deze verschijnselen kunnen jarenlang aanhouden (Treyvaud, 2014). Deze langdurige geestelijke gezondheidsproblemen kunnen de ontwikkeling van kinderen beïnvloeden, onder andere door hun invloed op de ouder-kindrelatie (Hynan, 2015). Het verbeteren van de geestelijke gezondheid van ouders in de NICU kan van groot belang zijn voor de ontwikkelingsresultaten voor prematuur geboren baby's en het verbeteren van het welzijn van kinderen en ouders (O'Hara, 2013). Ondersteuning van ouders van te vroeggeboren kinderen is ook belangrijk vanwege de hoge economische kosten van geestelijke gezondheidsproblemen (Bloom, 2011).

In dit hoofdstuk wordt het effect van begeleiding van ouders van kinderen met BPD onderzocht door in gesprek te gaan met ouders van een kind met BPD en door literatuuronderzoek.

Methode

Input ouders van een kind met BPD

De werkgroep heeft, in samenwerking met de Vereniging van Ouders van Couveusekinderen en het Longfonds, kwalitatief en kwantitatief onderzoek gedaan door ouders van kinderen met BPD in een focusgroep en in individuele telefonische interviews met andere ouders te vragen naar ervaringen en naar behoeften met betrekking tot de zorg rondom BPD

Literatuuronderzoek

De volgende PICO werd opgesteld voor deze uitgangsvraag:

- P Ouders van prematuur geboren kinderen met BPD.
- I Niet-medische interventie of support gericht op de ouders.
- C Standaardzorg zonder die specifieke interventie.
- O Effect op de ouders volgens de in de studies gebruikte definities.

Er werd een systematische literatuursearch gedaan in PubMed van oktober 2009 tot oktober 2019.

Resultaten

Beschrijving van de focusgroep en de diepte-interviews

Het externe bureau Peppercorn heeft in opdracht van het Longfonds een groepsgesprek gehouden met ouders van kinderen met BPD. Daarnaast zijn telefonische diepte-interviews gehouden. Voorafgaand aan de gesprekken is, in overleg met het Longfonds en Care4Neo, een checklist opgesteld van onderwerpen die aan de orde moesten komen. De gesprekken waren open van aard, waarbij aangesloten is bij het antwoordpatroon van respondenten. In de gesprekken is een chronologische

volgorde aangehouden: diagnosefase; behandel fase, met speciale aandacht voor de overplaatsing; behandel fase thuis; follow-up en nazorg. Voor details zie de Rapportage Kwalitatief onderzoek BPD in het document Bijlagen bij de richtlijn BPD.

Beschrijving literatuurselectie

Een Pubmed search naar de effecten van interventiestudies op ouders van prematuur geboren kinderen met BPD in de literatuur van de afgelopen tien jaar, leverde geen bruikbare artikelen op. Dezelfde search zonder BPD gaf 308 potentieel relevante RCT's en meta-analyses. Op titel werden 95 RCT's en meta-analyses geselecteerd. Deze selectie bevatte één recente meta-review van systematische reviews van interventies met meta-analyses met effecten op kind en/of ouders als outcome (Puthussery, 2019). De meta-review includeerde RCT's tot augustus 2017. De gevonden SR's en RCT's zijn ook opgenomen in deze meta-review, met uitzondering van de SR van Kraljevic (2013). De 95 SR's en RCT's bevatten 28 artikelen met een publicatiedatum na augustus 2018. Op grond van het abstract leken vier van de RCT's relevant: Sgandurra (2019), Ribeiro (2018), John (2018) en Spittle (2018). Omdat in de RCT van Ribeira de uitkomsten van de primaire uitkomstmaten niet duidelijk werden weergegeven, werd deze studie geëxcludeerd. Spittle rapporteerde over het effect van sociale risicofactoren op de effectiviteit van een interventieprogramma (Spittle, 2018). Er werd hiervoor data uit hun prospectieve longitudinale cohortstudie gebruikt (Spittle, 2016). Er werd geconcludeerd dat een preventief interventieprogramma in het eerste levensjaar effectiever is voor kinderen met een hoger sociaal risico. Daarentegen profiteerden moeders met een lager sociaal risico meer van een interventieprogramma. Deze studie beschrijft niet de gevolgen van een interventie en werd in tweede instantie daarom niet in deze richtlijn meegenomen. De studies van Puthussery (2018), Kraljevic (2013), Sgandurra (2019) en John (2018) werden geselecteerd voor het beantwoorden van de uitgangsvraag.

Beschrijving van de studies

Anxiety and depression waren de meest gerapporteerde uitkomsten. Omdat het woord anxiety zowel angst, bezorgdheid en ongerustheid betekent, en alle drie de betekenissen worden bedoeld, wordt de Engelse term onvertaald gebruikt.

De meta-review van Puthussery (2018) analyseerde 11 systematische reviews (SR's) die in totaal 343 kwantitatieve primaire studies samenvatten. In acht SR's was meta-analyse uitgevoerd.

De meta-review vermeldde 34 verschillende interventies bij de ouders, ruwweg te verdelen in:

1. educatie;
2. steun, advies en bemoediging;
3. interventie gericht op het kind.

De meeste interventies waren op individuele basis. De uitkomst werd verdeeld in positief, negatief en onduidelijk. Alleen die SR's die effecten op de moeder en/of vader beschreven, zijn meegenomen in dit hoofdstuk (Evans, 2014; Brett, 2011; Benzies, 2013; McGregor, 2012; Zhang, 2014; Goyal, 2013). SR's die alleen effecten op het kind beschreven zijn meegenomen bij de beantwoording van uitgangsvraag 22 (zie Module Vroege interventieprogramma's).

De SR van Kraljevic (2013) onderzocht bij moeders met psychologisch trauma de effectiviteit van vroegtijdige informatie en van gedragsinterventies op het reduceren van maternale anxiety, depressie, stress en/of PTSS. Acht RCT's voldeden aan de inclusiecriteria. Moeders werden gerekruteerd op de NICU. Moeders met ernstige depressie en moeders van kinderen met een slechte prognose werden uitgesloten. Alle kinderen waren prematuur geboren (<37 weken AD), meestal <32 weken AD.

Sgandurra (2019) onderzocht in Italië en Denemarken bij ouders van 44 prematuur geboren kinderen tussen 28 en 33 weken AD en op een leeftijd van gecorrigeerd drie tot negen maanden (van wie 24

kinderen de CareToy-interventie hadden ondergaan en 20 kinderen standaardzorg kregen) de effecten op stress van de ouders. De CareToy is een instrument dat de activiteiten van kinderen in de eerste levensmaanden meet en stimuleert in de thuissituatie. Met een questionnaire werden de effecten op de stress van ouders gemeten.

John (2018) onderzocht bij 17 moeders van pasgeborenen die opgenomen waren op de NICU of groepstherapie vermindering gaf van anxiety-scores. De studie had een phase lag-cohortdesign. Dat wil zeggen dat in fase één een controlegroep werd gevormd waarbij op dat moment en vier weken later uitgangswaarden werden verkregen met behulp van de STAI-S. Voor fase één werden 42 moeders benaderd; 25 namen deel aan fase één. Voor fase twee werden 42 andere moeders benaderd; slechts 17 voltooiden vier groepsessies. Er waren geen baseline verschillen in demografische gegevens tussen de fase één en twee-groep. Beide groepen hadden dezelfde uitgangs-anxietyscore.

Kwaliteit van het bewijs

Voor het beantwoorden van deze vraag werd een aantal studies gebruikt dat onderzoek beschreef over het begeleiden van ouders van kinderen met BPD. Er werd niet beoordeeld met GRADE. De sterkte van de aanbeveling werd dan ook niet gebaseerd op de kwaliteit van het bewijs, maar kwam tot stand door middel van consensus binnen de werkgroep.

De meta-review geeft een beschrijvend overzicht van alle gepubliceerde SR's over vroege interventieprogramma's en kan derhalve niet met GRADE worden beoordeeld. De kwaliteit van alle meta-analyses in de meta-review van Puthussery (2018) werd door de auteurs met behulp van de AMSTAR-tool beoordeeld: één studie, de Cochrane review van Spittle (2015), scoorde hoog, acht scoorden medium en twee laag.

De kwaliteit van de studies in de SR van Kraljevic (2013) werd door de auteurs beoordeeld aan de hand van de CONSORT-statement (Altman, 2001). De interventies varieerden in soort gedragstherapie, in starttijd, frequentie en tijdsduur, variërend van eenmaal een videosessie van 22 minuten tot maximaal 17 maal een anderhalf uurssessie over een periode van acht weken. Deze variatie en de aanzienlijk heterogene methodologisch kwaliteit maakte het voor elk van de uitkomsten onmogelijk een gepoolde effectgrootte te berekenen.

Gewenste effecten

Focusgroep

a. Diagnosefase

De diagnose BPD komt voor sommige ouders onverwacht. Zij willen in een eerder stadium geïnformeerd worden over de kans op BPD. Daarnaast bestaat de kans dat de diagnose BPD (en de informatie daarover) in eerste instantie naar de achtergrond wordt gedrukt wanneer er op dat moment andere (belangrijkere) problemen zijn ten aanzien van de gezondheid van het te vroeg geboren kind.

Ouders refereren wat betreft het tot stand komen van de diagnose BPD vooral aan het aantal dagen/weken dat hun kind zuurstof heeft gekregen. De zuurstofreductietest (werking en doel) lijkt bij het merendeel van de ouders minder bekend (of men kan het zich niet goed herinneren). De mate van ernst van BPD (mild, matig, ernstig), zoals vastgesteld naar aanleiding van de zuurstofreductietest, vatten ouders op als een indicatie voor het verloop van de ziekte, ook als de arts aangeeft dat er geen duidelijke prognose is. Ouders zijn nu eenmaal op zoek naar houvast en vinden deze dan in de aanduiding mild, matig of ernstig. Wanneer de indicatie niet overeenkomt met het werkelijke verloop, dan is dit voor de ouders verwarrend.

b. Behandelfase: zorginstanties en zorgverleners

Ouders willen serieus worden genomen door zorgverleners, omdat zij afwijkend gedrag (de eerste signalen en het patroon van verslechtering) bij hun kind (in de loop van de tijd) goed herkennen. Ouders willen deze specifieke kennis over hun kind (dus niet zozeer de kennis over de ziekte BPD) inbrengen. Ouders ervaren soms dat er niet naar hen wordt geluisterd en dat zij moeten aandringen om een behandeling te starten, aanpassen of beëindigen.

Vaste zorgverleners bieden ouders vertrouwen, omdat deze zorgverleners goed op de hoogte zijn van de situatie van hun kind. De mogelijkheid om via een directe lijn met de vaste arts te kunnen overleggen wordt door ouders zeer gewaardeerd.

Bij spoedeisende gevallen hebben ouders behoefte aan snelle, korte lijnen met vaste zorgverleners. Ouders willen een plan op maat om tijdsverlies te voorkomen (niet eerst via huisartsenpost, SEH, etc.) en om te voorkomen dat hun kind tijdens het wachten tussen zieke mensen infecties oploopt.

Bij de overplaatsing naar andere afdelingen (NICU, neonatologie, kinderafdeling) of andere ziekenhuizen (academisch ziekenhuis, streekziekenhuis) ervaren ouders grote veranderingen. Men krijgt bijvoorbeeld te maken met andere zorgverleners (nieuwe gezichten, ander kennisniveau) en ander beleid (medicatie, bezoeken, etc.). Het helpt ouders als zij zich kunnen voorbereiden op de overplaatsing, zij kunnen meeschrijven aan de overdracht en als een voor hen bekende verpleegkundige meegaat bij de overdracht (en eventuele medische apparatuur installeert).

Doordat ouders (in de loop der jaren) met verschillende zorginstanties en zorgverleners te maken krijgen, hebben zij het gevoel de regie te moeten houden. Sommige ouders willen deze controlerende rol hebben, anderen liever niet (niet willen of niet kunnen).

c. Behandelfase: thuis

De overgang vanuit het ziekenhuis naar huis kan zeer groot zijn, vooral als men medische (zuurstof) apparatuur meekrijgt. Ouders hebben het gevoel dat het dan pas begint. Zij staan er nu alleen voor en moeten zich wegwijs maken in de apparatuur. Het helpt ouders als zij goed voorbereid zijn als zij thuiskomen: de apparatuur is al geïnstalleerd en men weet hoe de apparatuur werkt (bijvoorbeeld al geleerd in het ziekenhuis). Het helpt ook als ouders thuis nog enige begeleiding krijgen ten aanzien van de omgang met de apparatuur.

Het lijkt er overigens op dat de organisatie rondom medische apparatuur, contacten met leveranciers en indicatiestelling thuiszorg, etc. niet overal hetzelfde is geregeld. Soms worden zaken door het ziekenhuis geregeld, soms moeten ouders hier zelf achteraan. Mogelijk is hierin verschil wanneer men na de initiële ziekenhuisopname of na een heropname met zuurstof naar huis gaat.

In dit onderzoek is kort stilgestaan bij de ervaringen en knelpunten ten aanzien van medicatie en medische handelingen in de thuissituatie. Als belangrijke aandachtspunten kwam naar voren dat het bij iedere beweging afgaan van de zuurstofapparatuur, zorgt bij ouders voor stress en weinig nachtrust. Bovendien is het lastig is om de monitor overall mee naar toe te nemen (bijvoorbeeld bad, winkel).

De RS profylaxe-vaccinatie geeft ouders een veiliger gevoel: baat het niet dan schaadt het niet. Enkele ouders zouden de vaccinatie langer willen geven, vooral als het kind steeds erg ziek is in de wintermaanden.

De jaarlijkse controle en inhalatie-instructie (inclusief de check of de inhalator nog bij het kind past) lijkt niet altijd plaats te vinden.

Ouders geven aan nauwelijks leefstijladviezen te krijgen van zorgverleners. De adviezen die zij krijgen zijn voor de hand liggend, zoals goed ventileren, niet roken, in het begin niet naar de kinderopvang. Ouders moeten hierdoor zelf veel uitvinden.

Belangrijke zorgen van ouders in de thuissituatie zijn:

- Hygiëne: vooral in het begin, daarna kan de sterke focus op hygiëne afnemen, mits het goed gaat met het kind.
- Angst voor luchtweginfectie: vooral als de R in de maand zit en als het kind in contact komt met andere kinderen (opvang, school).
- Bepalen wanneer men naar het ziekenhuis moet gaan: vooral in het begin is dit voor ouders lastig om te bepalen, later herkennen zij specifieke gedragingen en hoestjes van hun kind beter. Een stappenplan kan ouders houvast bieden.
- Angst om kinderen aan anderen over te laten (vooral in het geval van medische apparatuur), waardoor ouders voortdurend belast zijn.
- Zorgen over ontwikkeling en groei: dit hangt mogelijk niet alleen met BPD samen, maar ook met de vroeggeboorte in zijn algemeenheid.
- Relatie met de omgeving: de focus op hygiëne en angst voor luchtweginfecties wordt niet altijd begrepen door de omgeving, waardoor er binnen de familie- en vriendenkring frictie kan ontstaan.

d. Follow-up, nazorg

In de ogen van ouders leveren de periodieke controles in het ziekenhuis weinig op: men leert weinig nieuws, er is weinig aandacht voor de longen en wanneer er zorgen worden geuit of vragen worden gesteld met betrekking tot BPD, krijgt men vaak geen (afdoende) antwoord.

e. Psychologische en sociale aspecten

Psychische ondersteuning is relevant voor de verwerking bij een deel van de ouders en kinderen. Tijdens de NICU-periode hebben ouders baat bij de gesprekken met de maatschappelijk werkster, het bijhouden van een dagboek en het contact met (NICU)lotgenoten. Ouders geven aan dat de echte klap pas komt als het thuis rustiger wordt. Ook een ziekenhuisopname kan alles weer oproepen. Een deel van de ouders heeft daarom zelf contact gezocht met een psycholoog. Het lijkt erop dat psychische hulp in deze fase niet standaard wordt aangeboden door zorgverleners. Daarnaast geven ouders aan dat ook de partner of het kind baat kan hebben bij een psycholoog. Lotgenotencontact kan ouders ook helpen bij de verwerking.

Ouders (vooral moeders) stoppen (tijdelijk) met werken, omdat de zorg niet met het werk te combineren valt.

f. Lotgenotencontact

Lotgenotencontact kan veel voor ouders betekenen, zowel in psychische als praktische zin. In het begin kunnen ouders via de NICU of Vereniging van Ouders van Couveusekinderen lotgenoten vinden, maar als kinderen ouder zijn, dan vindt men het lastiger om lotgenoten te vinden. Ouders verwachten dat een arts ouders aan elkaar kan koppelen.

g. Informatiebehoefte

Ouders hebben in eerste instantie behoefte aan medische informatie via een arts: wat is BPD, de behandeling en prognose. Men wil deze informatie kunnen nalezen (op een rustiger moment). Daarnaast hebben ouders behoefte aan praktische informatie: wat zijn de ervaringen van anderen en hoe pakken zij het aan. Ook is er behoefte aan informatie die gebruikt kan worden om de omgeving uit te leggen wat de ziekte inhoudt en waarom bepaalde maatregelen noodzakelijk zijn.

Ouders zoeken momenteel op diverse websites naar informatie. Een betrouwbare website waarop alle informatie over BPD bij elkaar staat, zorgt ervoor dat ouders minder naar informatie hoeven te zoeken. Het is voor ouders belangrijk dat via de website duidelijk wordt dat BPD ook mild kan verlopen in plaats van alleen maar horrorverhalen. Enkele ouders vinden een boekje over BPD handig en/of lokale informatiebijeenkomsten.

Literatuuronderzoek

De effecten van interventie op de moeder/ouders van de meta-review van Puthussery (2018) zijn samengevat in Tabel 23.1, ontleend aan hun publicatie. De meeste RCT's vonden verhoogde uitgangswaarden voor anxiety, depressie en stress bij zowel moeder als, in mindere mate en indien onderzocht, bij vaders. De meeste interventies laten een klein, maar significant effect zien, dat na enkelvoudige interventie snel wegebt en bij langer durende interventie langer blijft bestaan. De grootste effecten werden gezien op anxiety en depressie. In de SR van Zhang (2014) werd een positief, maar zeer beperkt, effect gevonden op stress van de moeder en moeder-kindrelatie, en een duidelijk positief effect op anxiety, depressie, coping, duur van de opname en slagen van de borstvoeding.

Tabel 23.1 Effectiviteit van interventies op de moeder / ouders vlg, Puthussery (2018)

Outcome	Review	Interventie	Positief	Geen effect	Onduidelijk
Moeder-kind relatie	Evans, 2014	GP	X		
		SM-NSTEP-P	X		
	Brett, 2011	Peer support	X		
Stress verlichting	Benzies, 2013	M-MITP, NBAS, COPE, PBIP, IBAIP			X
		Brett, 2011	COPE, MITP, NIDCAP	X	
			X		
	Mc Gregor, 2012	KC	X		
	Zhang, 2014	M-MITP, COPE, MITP	X		
Vermindering angst	Benzies, 2013	COPE, VIBeS Plus, NBAS	X		
	Zhang, 2014	Not specified		X	
	Brett, 2011	KC	X		
Vermindering depressie	Benzies, 2013	COPE, VIBeS Plus, M-MITP	X		
		Zhang, 2014	MITP, COPE	X	
	Brett, 2011	KC	X		
"Zelfredzaamheid"	Benzies, 2013	NBAS	X		
Zelfvertrouwen	Goyal, 2013	Home visiting	X		
	Brett, 2011	MITP, KC	X		
		Breastfeeding support	X		
		NIDCAP		X	
Interactie met kind	Brett, 2011	Discharge planning	X		
		Home support	X		
		KC	X		
			X		
M's Coping skills	Zhang, 2014	COPE			X
Vorbereiden voor eerste keer kind zien	Brett, 2011	Use of photograph	X		
Emotionele en praktische begeleiding	Brett, 2011	Home based support	X		

Interventions: COPE Creating Opportunities for Parent Empowerment, GP Guided participation, IBAIP Infant Behavioural Assessment and Intervention Program, KC Kangaroo Care, M-MITP Modified Mother Infant transaction programme, MITP Mother-Infant Transaction Program, NBAS Neonatal Behavioural Assessment Scale, NIDCAP Newborn Individualised

Alle RCT's in de SR van Kraljevic rapporteerden significant verhoogde uitgangssymptomen van depressie, anxiety en PTSS in vergelijking met moeders en vaders van op tijd geboren kinderen. Positieve behandelingseffecten werden gevonden in vier van de zes studies voor depressie, in twee van de drie studies voor anxiety en in vier van de zes studies voor stress. De studies die een effect op PTSS onderzochten, toonden geen effect aan, mogelijk door onvoldoende power of omdat de interventie veel te kort was.

In de publicatie van Sgandurra werd zowel in de totale stress score van de moeders als van de vaders geen verschil gevonden tussen uitgangswaarde en waarde na interventie.

In de RCT van John (2018) was er alleen bij de moeders die aan alle vier de groepssessies deelnamen een significant verschil in mean anxiety-score tussen de interventiegroep en de controlegroep.

Ongewenste effecten

De studies vermelden geen ongewenste effecten. Bijwerkingen werden niet gerapporteerd.

Conclusie

Focusgroep en interviews

Uit de consultatie van de focusgroep blijkt dat ouders:

1. betrokken willen worden bij de behandeling via open en eerlijke gespreksvoering tussen zorgverleners en ouders;
2. behoefte hebben aan een vaste zorgverlener (aanspreekpunt) tijdens opname en aan korte lijnen na ontslag uit het ziekenhuis;
3. prijs stellen op uniformiteit van de leefstijladviezen voor patiënt en gezin, bijvoorbeeld ten aanzien van roken, vaccinatie, crèche/kinderopvang, isolatie, (bij)voeding en luchtverontreiniging (binnen/buiten). Sommige ouders hebben behoefte aan individuele psychologische steun.

Er is in de literatuur geen informatie over vroege interventies specifiek bij ouders van kinderen met BPD.

In vrijwel alle artikelen over moeders van prematuren worden meer symptomen van angst, bezorgdheid, depressie en PTSS gevonden in vergelijking met moeders van op tijd geboren kinderen. Indien vaders zijn onderzocht, wordt ook bij hen meer verhoogde niveaus van angst, bezorgdheid, depressie en PTSS gevonden, alhoewel in mindere mate dan bij de moeders.

Er is voldoende bewijs dat interventies bij ouders van prematuur geboren kinderen, met of zonder BPD, effectief zijn in het verminderen van angst, bezorgdheid en depressie. De effecten die focussen op PTSS zijn geringer. De meeste effecten zijn enkele maanden na een eenmalige interventie niet of nauwelijks meer aantoonbaar. Er is geen onderzoek gedaan naar verschillen in effectiviteit tussen diverse interventies, maar niet elke interventie werkt in elke situatie even goed en niet iedereen heeft baat bij dezelfde interventie.

Van bewijs naar aanbeveling

De werkgroep onderzocht hoe de zorg rondom kinderen met BPD voor de ouders zo goed mogelijk georganiseerd zou kunnen worden. Daarvoor werden ouders van kinderen met BPD naar hun

ervaringen gevraagd en werd er literatuuronderzoek naar het effect van begeleiding van ouders van kinderen met BPD gedaan. Uit de gesprekken met ouders bleek de behoefte aan duidelijkheid, steun en continuïteit.

Symptomen van angst, bezorgdheid en stress komen voor in een hoog percentage van ouders van prematuur geboren kinderen met of zonder BPD. Deze verschijnselen kunnen jarenlang aanhouden en kunnen de ontwikkeling van kinderen beïnvloeden. Het verbeteren van de geestelijke gezondheid van ouders in de NICU kan daarom van groot belang zijn voor de ontwikkelingsresultaten voor prematuur geboren baby's en het verbeteren van het welzijn van kinderen en ouders. Ondersteuning van ouders van te vroeg geboren kinderen is ook belangrijk vanwege de hoge economische kosten van geestelijke gezondheidsproblemen. Ouders uit de focusgroep geven aan dat er een hulpvraag is die beantwoord moet worden. Goed hulpverlenerschap impliceert goede informatie, een vaste hulpverlener of ten minste een vast aanspreekpunt tijdens en na opname. Het opstellen van landelijk uniforme leefstijladviezen wordt ernstig bemoeilijkt, omdat nogal wat adviezen niet worden onderbouwd door literatuurgegevens, met uitzondering van: niet roken. Dit neemt niet weg dat, om verwarring bij ouders uit te sluiten, door alle hulpverleners aan een patiënt en zijn/haar ouders eensluidende leefstijladviezen moeten worden gegeven.

Er is voldoende evidence dat interventies die verlichten, steunen en troosten, effectief zijn voor ouders van prematuur geboren kinderen in het algemeen, met of zonder BPD. In het bijzonder geldt dit voor die interventies die focussen op het verminderen van angst, ongerustheid, bezorgdheid en depressie. Er wordt verondersteld dat de resultaten van interventies bij prematuur geboren kinderen met BPD niet veel zullen afwijken van de resultaten gevonden met of zonder BPD.

De effecten van de interventies zijn klein tot matig van grootte. Na een eenmalige interventie is het effect kortdurend. Dit pleit voor interventies die zich niet beperken tot de NICU-periode, maar zich uitstrekken in de thuissituatie.

Niet elke interventie werkt in elke situatie even goed, niet iedereen heeft baat bij dezelfde interventie. In de meeste studies werden ouders die al voor de geboorte ernstige psychische problemen hadden en ouders van kinderen met een slechte prognose, geïnccludeerd. Dat maakt het moeilijk om de conclusies uit de studies te extrapoleren naar deze groep. Het lijkt erop dat deze groep meer baat heeft bij individuele benadering.

Een enkele studie besteedt aandacht aan coping door middel van het bijhouden van een dagboekje of het op schrift stellen van ervaringen. Hierbij houdt de patiënt de regie over het eigen leven in moeilijke omstandigheden door middel van een actieve coping strategie. Het gunstige effect van een actieve coping strategie is goed bekend in de begeleiding van volwassenen na een ernstig psychisch trauma. Het maakt optimaal gebruik van de veerkracht van de ouders. Het couveuse dagboekje is al jarenlang bekend en wordt breed gewaardeerd. Het is een goede en goedkope interventie die het verdient om gestimuleerd te worden.

Het aantal ouders dat zich onttrok aan groepstherapie is hoog. Uit debriefing studies bij volwassenen na ernstige rampen is bekend dat een klein deel averechts reageert op interventie (Altman, 2001). Niet iedereen is gebaat bij confrontatie of heeft de energie om die aan te gaan. Exploratie van de behoeften, de veerkracht en de therapeutische mogelijkheden kan zorgen voor zorg op maat.

Uit de studie van Spittle (2018) bleek dat ouders van wie de kinderen de meeste baat zouden hebben bij interventie, zich het vaakst onttrokken. Aandacht voor de sociale omstandigheden hoort bij de zorg voor ouders van kinderen met BPD.

Treyvaud (2019) gaf een overzicht van recentelijk gepubliceerde guidelines om ouders te steunen in de NICU. Hij adviseert een waaier van interventies bestaande uit:

- a. individuele psychologische steun;
- b. peer-to-peer support;
- c. gezinsgerichte zorg.

Om te bepalen wie welke zorg nodig heeft, moet de behandelend arts zo spoedig mogelijk na de premature geboorte inventariseren welke emotionele, psychologische en maatschappelijke problemen ouders hebben en samen met ouders bepalen aan wat voor soort steun ouders behoefte hebben.

Als de impact van vroeggeboorte op de geestelijke gezondheid van de ouders en op de ontwikkeling van hun kinderen en de maatschappelijke kosten verminderd moet worden, is het ondersteunen van ouders na vroeggeboorte cruciaal.

Aanbevelingen

Sterk	De werkgroep adviseert om ouders van prematuur geboren kinderen met een hoog risico op BPD tijdens opname een vaste zorgverlener (aanspreekpunt) en na ontslag uit het ziekenhuis een korte lijn aan te bieden die drempelloos gebruikt kan worden.
Zwak	De werkgroep adviseert dat binnen de behandeling van de individuele patiënt met BPD alle zorgverleners uniforme leefstijladviezen hanteren voor patiënt en gezin ten aanzien van roken, vaccinatie, crèche/kinderopvang, isolatie, (bij)voeding en luchtverontreiniging binnen en buiten.
Sterk	De werkgroep adviseert met de ouders te inventariseren welke emotionele, psychologische en maatschappelijke problemen de ouders hebben en aan wat voor interventie zij behoefte hebben. De werkgroep raadt aan om deze behoefte, zowel tijdens opname als -opnieuw- in de thuissituatie, te inventariseren en om zorg te dragen voor continuïteit van deze interventie.

Module 24 Pulmonale follow-up

Uitgangsvraag Welke pulmonale follow-up is aangewezen bij kinderen en adolescenten met BPD? Overzicht over klachten, longfunctie, beeldvorming en complicaties bij kinderen en adolescenten met BPD.

Achtergrond

Bij premature geboorte moet een kind ademen met nog niet volledig ontwikkelde longen. De mate van prematuriteit bepaalt in belangrijke mate het pulmonale ontwikkelingsniveau en de te verwachten problematiek. Er wordt aangenomen dat postnataal het aantal alveoli nog ongeveer twee jaar exponentieel toeneemt en daarna in een rustiger tempo tot de adolescentie doorgroeit (Narayanan, 2012). Bij prematuren is het aantal alveoli bij de geboorte minder dan bij a terme geboren kinderen. Soms zijn zelfs alleen sacculi (voorlopers van alveoli) aanwezig. Ook het capillaire vaatbed is nog niet volledig aangelegd. Wanneer het longparenchym nog niet is uitgerijpt, zijn ook de cellen die surfactant produceren soms nog niet aanwezig of werkzaam. Kortom: de longontwikkeling is een complexe cascade van verschillende fases die van elkaar afhankelijk zijn. Hoe de longen zich postnataal bij prematuren exact verder ontwikkelen, is niet bekend. Eerder werd geconstateerd (op basis van studies bij overleden kinderen) dat er geen inhaalgroei van aantallen alveoli zichtbaar was, maar met nieuwe technieken is toch aangetoond dat ex-prematuren inhaalgroei kunnen laten zien (Narayanan, 2013). Het zou kunnen dat dit vooral de minst aangedane premature kinderen betreft.

Gezien de voorwaarden voor adequate gaswisseling is het niet verwonderlijk dat bij premature geboorte, vaker dan bij a terme kinderen, respiratoire symptomen, afgenomen longfunctie en structurele afwijkingen worden gezien op CT-scans. Andere factoren die een rol spelen bij de lange termijn effecten zijn talrijk en omvatten zowel genetische, omgevings- als behandelingsfactoren, zoals (de mate van) respiratoire ondersteuning, infecties, de hoeveelheid toegediende zuurstof, het al dan niet ontvangen hebben van antenatale steroïden, surfactant en postnatale steroïden.

De lange termijn effecten van prematuriteit op de longen zullen in dit hoofdstuk besproken worden. Achtereenvolgens worden de klachten/symptomen, de resultaten van longfunctietesten en van radiologische beeldvorming van patiënten met BPD (oude en nieuwe vorm) besproken en wordt de analyse van de taskforce BPD van de ERS (Duijts, 2019) besproken. Deze laatstgenoemde werkgroep heeft een aantal klinische vragen geformuleerd en daarop volgens de PICO-methode en conform GRADE de literatuur bestudeerd. Deze werkgroep heeft zich uitsluitend gericht op kinderen met een vastgestelde, nieuwe BPD na ontslag naar huis of vanaf 36 weken PML. De vragen die door de ERS-groep werden bestudeerd waren: heeft bij kinderen met BPD monitoring beeldvorming en/of longfunctie, bezoek aan kinderopvang, behandeling met geïnhaleerde bronchus verwijders, geïnhaleerde corticosteroïden, systemische steroïden, diuretica, en zuurstofbehandeling invloed op belangrijke en kritische uitkomsten. In dit hoofdstuk worden wel de monitorings PICO's behandeld, zoals genoemd in de ERS-richtlijn, maar niet PICO's ten aanzien van de behandelingsmogelijkheden, omdat deze buiten de scope van deze uitgangsvraag vallen.

Methode

PubMed werd doorzocht naar artikelen over de uitkomsten van kinderen met BPD op de langere termijn. Sinds het verschijnen van de eerste versie van de BPD-richtlijn in 2012 zijn er verschillende artikelen over dit onderwerp beschreven. De tekst van de vorige richtlijn is, voor zover van toepassing, aangevuld met de nieuwere resultaten.

De studies waarop de meta-analyses en systematische reviews gebaseerd zijn, zijn observationele studies. Er zijn geen interventies vergeleken. De GRADE-systematiek is in deze module daarom niet uitgevoerd. Volgens de GRADE-methodiek scoren observationele studies sowieso als lage kwaliteit.

Resultaten

Beschrijving literatuurselectie

In de Cochrane library zijn geen relevante stukken over dit onderwerp verschenen. In Pubmed werd een search gedaan waarbij gezocht werd met de zoektermen voor BPD in combinatie symptomen, longfunctie-onderzoek, uitkomst en beeldvorming. Hierbij werden respectievelijk 1.211 hits, waarvan 60 meta-analyses en reviews, 317 hits, waarvan 17 meta-analyses en reviews, 336 hits, waarvan 42 meta-analyses en 80 hits, waarvan 15 reviews en twee meta-analyses, gevonden.

Een duidelijk beperkende factor is dat de studies steeds verschillende inclusiecriteria gebruiken en dat vergelijken op die manier niet gemakkelijk is. Het merendeel van de gevonden meta-analyses, reviews en studies waren niet relevant voor dit hoofdstuk, maar betroffen de neonatale periode, therapeutische opties op de NICU, preventieve strategieën, etc. Overall waren er geen grote doorbraken, maar wel nuance verschillen. Indien geen relevante meta-analyses of systematische reviews werden gevonden, werden de abstracts gescreend op noemenswaardige studies die konden worden opgenomen.

Beschrijving studies

Symptomen

Pre-surfactant tijdperk

De eerste artikelen over respiratoire symptomen bij kinderen met BPD op de schoolgaande leeftijd, zijn van kinderen geboren tussen 1978 tot 1988. Hierbij wordt in verschillende studies een hoge prevalentie gevonden van hoesten, piepen, dyspneu bij inspanning, verminderde inspanningstolerantie, toegenomen gebruik van bronchodilaterende medicatie en/of inhalatiesteroïden en een hoge prevalentie van astma en/of pneumonie (Hakulinen, 1990; Jacob, 1998; Zavorsky, 2009; Smyth, 1981). Mai liet ook zien dat bij een afnemende zwangerschapsduur, los van de diagnose BPD, meer luchtwegklachten voorkomen (Mai, 2003).

Post-surfactant tijdperk

Palta liet begin jaren '90 in een grote studie bij 8-jarige ex-prematuuren zien dat, in vergelijking met a terme kinderen, ook na de introductie van surfactant nog steeds een hoge prevalentie van astma en verschillende vormen van piepen (piepen tijdens inspanning, piepen tijdens slaap en spraak verstoord door piepen) werden gevonden (Palta, 1998). In deze groep had slechts een klein percentage van de kinderen (3%) geen surfactant gehad.

Korhonen beschrijft ditzelfde beeld bij 7-jarigen, met een geboortegewicht <1.500 gram, met en zonder BPD (Korhonen, 2004). Klachten, zoals hoesten en piepen, werden gerapporteerd bij 27% van de kinderen met BPD versus 32% van de kinderen zonder BPD (versus 6% van de a terme kinderen). Een groter deel van de kinderen met BPD dan kinderen zonder BPD kreeg hiervoor medicatie (27% versus 15%).

Vrijlandt toonde bij prematuur geboren (<32 weken) 3- tot 5-jarigen met en zonder BPD hoge prevalenties van kortademigheid (rond de 40%), piepen (rond de 35%) en hoesten (rond de 95%) aan (Vrijlandt, 2013). De groepen verschilden niet significant, ook niet ten aanzien van gebruik van inhalatiecorticosteroïden (rond de 35%). 42% van de kinderen met BPD werd opgenomen voor een RS bronchiolitis in de eerste drie levensjaren versus 3% van de kinderen zonder BPD.

De (recentere) EPICURE-studie keek vooral naar kinderen met een zwangerschapsduur ≤ 26 weken (geboren rond 1995) (Fawke, 2010). BPD was in deze studie gedefinieerd als O_2 -behoefte bij 36 weken PML. Op 6-jarige leeftijd was de prevalentie van klachten groter bij de kinderen met BPD dan zonder BPD (piepen 36 versus 20%, piepen bij inspanning 26 versus 16%, gebruik van inhalatiesteroïden 24 versus 12%). Op de leeftijd van tien jaar is het cohort opnieuw onderzocht en werd de prevalentie van symptomen (astma, gebruik van astma-medicatie, piepen, inspanningsgerelateerd piepen) opnieuw bekeken, maar nu in vergelijking met a terme kinderen (Fawke, 2010; Lum, 2011). Voor alle symptomen gold een hogere prevalentie bij de prematuren dan bij de a terme kinderen. Tussen de premature groepen onderling (BPD versus geen BPD) was niet veel verschil meer, behalve ten aanzien van de prevalentie van piepen (25 versus 12%). Been publiceerde in 2014 een systematische review en meta-analyse die dit beeld ook laat zien: prematuur geboren patiënten met en zonder BPD hebben vijf keer zoveel kans op piepen als op tijd geboren kinderen (Been, 2014).

Bij adolescenten en volwassenen blijft datzelfde beeld bestaan (Vrijlandt, 2005; Wong, 2008; Narang, 2010; Smith, 2008). Deze gegevens zijn gebaseerd op cross-sectionele studies, omdat er nauwelijks longitudinale studies zijn.

Longfunctieonderzoek

Spirometrie

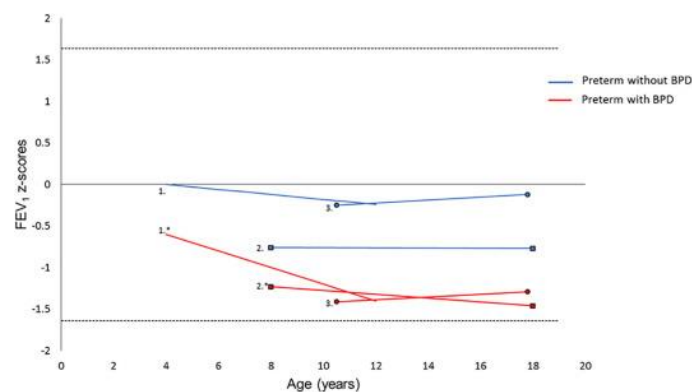
Spirometrie wordt gebruikt om met behulp van een geforceerde manoeuvre de hoeveelheid en stroomsnelheid van uitgeademde lucht te meten. De verkregen informatie omvat de hoeveelheid uitgeademde lucht in 1 sec (FEV_1), de totale hoeveelheid lucht uitgeademd tijdens de gehele manoeuvre (FVC), de stroomsnelheid tijdens de middelste helft van de uitademing ($FEF_{25\text{ tot }75\%}$), en de FEV_1/FVC . Afname van één of meer van deze parameters wordt beschouwd als een indicatie voor een probleem bij de uitademing en in het geval van afgenomen FEV_1 , $FEF_{25\text{ tot }75\%}$, FEF_{75} en FEV_1/FVC voor een obstructieve longfunctie. Deze dynamische longvolumina worden bepaald tijdens maximaal geforceerde ademhaling. Voordeel van spirometrie is dat het een relatief eenvoudige, gestandaardiseerde meting is die vanaf ongeveer vier tot vijf jaar toepasbaar is (indien men over voor kinderen geschoold personeel en de juiste apparatuur beschikt). Prematuur geboren kinderen hebben soms een korte aandacht spanne en minder goede coördinatie, waardoor de metingen op jonge leeftijd niet mogelijk zijn. Zonder specifiek op kinderen geschoold personeel, zal de leeftijd dat testen succesvol uitgevoerd kunnen worden hoger zijn (vanaf zes tot zeven jaar). Een nadeel van spirometrie is dat subtiele parenchymateuze afwijkingen niet gevonden zullen worden met deze techniek, omdat deze techniek met name de luchtweg doorgankelijkheid meet.

De eerste publicatie over spirometrie bij prematuren was rond 1981 (Smyth, 1981). Smyth rapporteerde lage FEV_1 , FVC en $FEF_{25\text{ tot }75\%}$ bij 7- tot 9-jarige prematuur geboren kinderen met de klassieke vorm van BPD ($n=9$). Deze eerste bevinding is daarna in verschillende grotere studies en meta-analyses opnieuw aangetoond, zowel bij kinderen als bij volwassenen (Gibson, 2015; Saarenpaa, 2015; Kotecha, 2013). Studies bij prematuur geboren kinderen met een grotere spreiding wat betreft AD (bijvoorbeeld Narang: AD <37 weken (range 27 tot 37 weken), geboortegewicht <2000 gram), laten minder duidelijke verschillen zien ten opzichte van referentiewaarden, dan studies die uitsluitend kinderen met BPD onderzoeken (Fawke, 2010; Lum, 2011; Doyle, 2006b; Jacob, 1998; Vrijlandt, 2006; Narang, 2006). Er bestaat een correlatie tussen ernstigere vormen van BPD en een slechtere longfunctie (FEV_1). Naast de FEV_1 is ook de FVC gestoord. Baraldi toonde aan dat de mate van ventilatoire ondersteuning (beademingsdagen en dagen met zuurstofbehoefte) gecorreleerd is met de ernst van de longfunctiedaling (Baraldi, 2005).

De meest recente studies (over kinderen met nieuwe BPD) laten opnieuw een reductie zien in de FEV_1 , $FEF_{25\text{ tot }75\%}$, FEF_{75} , FVC en FEV_1/FVC . De nieuwe studies zijn vaak wel bij een heel specifieke groep verricht (bijvoorbeeld de EPICURE studie bij kinderen met een AD ≤ 25 weken) (Northway, 1967). In deze studie wordt bij 56% van de kinderen een abnormale spirometrie gezien en in 27% significante

reversibiliteit na bronchusverwijdende medicatie. Bijna hetzelfde percentage (25%) wordt gevonden bij een recente studie uit Denemarken (Sorensen, 2018). Een systematische review (2015) van Kotecha toont dat een wisselend percentage (10 tot 50%) van de kinderen met BPD reversibiliteit laat zien (Kotecha, 2015). Ook bij deze review had men last van de verschillende studieprotocollen die opgenomen zijn in de analyse (geen eenduidigheid qua middel, dosering, toedieningsvorm, indicatie en frequentie). Een enkele maal is bij studies longitudinaal gekeken en wordt een trend gezien van slechtere longfunctie gedurende de eerste twee jaar na de geboorte (gemeten als onder andere VmaxFRC) en de longfunctie op volwassen leeftijd (Filippone, 2009). In een Belgische studie wordt gemeld dat twee-derde van de kinderen met ernstige BPD in de loop van hun leven tot volwassene zelfs een slechtere longfunctie (%pred FEV₁ en FEV₁/FVC) hebben dan op de kinderleeftijd. Bij de patiënten geboren na 1990, lijkt het beloop gunstiger dan bij de patiënten geboren voor 1990 (Moschino, 2018). De recente studie (2018) van Simpson toont bij patiënten met BPD van na 1990 een afname van de longfunctie van 0,1 z-score per jaar (Simpson, 2018). De kinderen van vier jaar starten op -0,5 SD en komen op de leeftijd van 12 jaar uit op -1,5 SD. (zie figuur 24.1, rode lijn 1). Vergelijkbare studies tonen wel een achteruitgang, maar minder groot dan bij Simpson (Doyle, 2017a; Vollsaeter, 2013). Zie figuur 24.1, rode lijn 2 en 3).

Figuur 24.1 Beloop FEV₁ z-score bij metingen op verschillende leeftijden bij prematuur geboren kinderen met BPD (rode lijnen) en zonder BPD (blauwe lijnen)



Het is belangrijk dat men zich realiseert dat kinderen met BPD ook inspiratoire belemmeringen kunnen hebben zoals bij een subglottische stenose na langdurige intubatie of stembandparese na een ductusclip. Dit kan leiden tot afwijkingen in de inspiratoire flow-volumecurve zoals een afgeplatte curve of verlaagde FIV₁.

Een systematische review en meta analyse naar BHR toont dat vroeggeboren kinderen, en met name de kinderen met BPD, meer BHR tonen op zowel directe (metacholine) als indirecte (inspanning) stimuli, dan controles (Kotecha, 2018). De Odds ratio's liepen op naar 4,35 bij metacholine testen en zelfs 5,13 bij inspanningstesten voor de kinderen met BPD.

Volumina

Bij het onderzoek van long volumes zijn de volgende metingen mogelijk: TLC, VC, FRC, RV en VA.

Om de TLC te bepalen, kunnen twee technieken (de gasdilutie techniek en de lichaamsplethysmografie (bodybox)) worden gebruikt. Beide technieken zijn toegepast bij premature kinderen met en zonder BPD (zowel de oude als de nieuwe vorm) op de schoolgaande leeftijd. Er wordt in vergelijking met a terme controles nauwelijks verschil in TLC gezien (één studie toont wel enig verschil (Lemons, 2001), alle andere tonen geen verschil), maar wel in RV/TLC. De kinderen met BPD hebben een grotere RV/TLC ratio dan a terme kinderen, hetgeen een indicatie is voor airtrapping (Jacob, 1998; Smyth, 1981; Jacob, 1997). Ook ten aanzien van de VC zijn de studies niet helemaal uniform: Malmberg toont dat kinderen

met BPD een lagere VC hebben dan prematuren zonder BPD, en Korhonen en Lum tonen geen af- of toename in de VC, maar wel een verhoogd RV (Korhonen, 2004; Lum, 2011). Bij een toename in ernst van BPD wordt in alle drie de studies wel een toename van de RV gezien.

Diffusiecapaciteit

DLCO is een globale maat voor diffusie (of gaswisseling) van het longparenchym. DL wordt uitgedrukt in de hoeveelheid van CO dat per tijdseenheid wordt uitgewisseld tussen alveolaire lucht en het longcapillair bloed per eenheid drukverschil. De diffusie is uiteraard afhankelijk van de dikte van de membraan, het bloedvolume in de capillairen, de samenstelling van de lucht (moleculaire massa van de verschillende gassen: in de standaard test 0,3% CO, 21% O₂ en N₂) en de mate van ventilatie. Ten onrechte wordt misschien de indruk gewekt dat de maximale diffusie gemeten wordt: dat is niet per definitie het geval. Daarom pleiten longfysiologen voor de term TLCO. Bij inspanning kan de diffusie namelijk toenemen, hetgeen in een enkel onderzoek gemeld wordt, omdat deze toename bij kinderen met BPD minder is dan bij a terme controles (Narang, 2008).

De eerste onderzoeken bij kinderen met klassieke BPD laten wisselende resultaten zien. Smyth rapporteert een normale DLCO (Smyth, 1981), maar Galdes-Sebaldo toont een significante reductie bij 10- tot 13-jarigen met een geboortegewicht <1.500 gram (Galdes-Sebaldo, 1989). De meest recente cohorten tonen ook een inconsistent beeld: sommige onderzoeken laten geen afwijkingen zien (Simpson, 2017), andere een reductie van de DLCO bij premature deelnemers ten opzichte van a terme controles, met soms wel en soms geen verschil tussen prematuur geboren kinderen met of zonder BPD (Sorensen, 2018; Ronkainen, 2015; Um-Bergstrom, 2019; Fawke, 2010). De onderzoeken met verschil zijn de studies met de meest prematuur geboren kinderen, wat een reden kan zijn voor de gevonden resultaten met het oog op het bij de geboorte afwijkende pulmonale vaatbed.

Multiple Breath Washout

Met de MBW-techniek kan men de LCI berekenen, een maat voor ventilatie homogeniteit en de FRC. Studies bij premature kinderen met en zonder BPD zijn schaars. Sorensen, Hjalmarson en Hülkamp vonden (op verschillende leeftijden gemeten) een slechtere LCI bij kinderen met BPD (en hoe ernstiger de BPD, hoe slechter) (Sorensen, 2018; Hjalmarson, 2005; Hülkamp, 2009). Een Zweedse groep vond bij volwassen BPD-patiënten ook een slechtere LCI, in vergelijking met ex-prematuren zonder BPD, astmatici en gezonde proefpersonen (Um-Bergstrom, 2019). De FRC is bij kinderen met BPD lager dan bij prematuren zonder BPD, hoewel het verschil met gezonde a terme geboren kinderen klein is (Latzin, 2009).

Geforceerde oscillatietechniek

Met FOT kan informatie verkregen worden over de weerstand van het respiratoire systeem (Rrs) en de reactantie (Xrs) van het respiratoire systeem (reactantie is de som van de elastische en de traagheidskrachten). In de afgelopen jaren is de FOT verfijnd. De apparatuur was aanvankelijk alleen in staat over een beperkte frequentiereeks te meten (4 tot 26Hz) en deed daar ongeveer 16 seconden over. Het nieuwste model (Tremoflo) meet sneller (8 seconden) over een breder spectrum (4 tot 48 Hz). Voor deze apparatuur bestaat nu ook de mogelijkheid om bij zuigelingen metingen te doen.

Er zijn verschillende studies bij premature kinderen met en zonder BPD gedaan met de FOT. Malmberg volgde een cohort kinderen geboren tussen 1989 tot 1991 (Malmberg, 2000). Hij vond dat bij premature kinderen met BPD (n=49) de weerstand verhoogd was en de reactantie verlaagd, ten opzichte van a terme controles. Blostrom keek bij 6- tot 8-jarige prematuur geboren kinderen (geboren tussen 1992 tot 1997) en vond eveneens een verhoogde weerstand en verlaagde reactantie in vergelijking met een a terme controlegroep (Brostrom, 2010). Bovendien constateerde hij dat de afwijkingen gecorreleerd waren met de ernst van de BPD. Vrijlandt onderzocht een groep prematuren (AD < 32 weken) met (n=41) en zonder (n=33) BPD op de leeftijd van drie tot vijf jaar (Vrijlandt, 2007). De premature groep als geheel had een verhoogde weerstand, een verlaagde reactantie en een hogere

resonantie frequentie. Er werden geen verschillen tussen de prematuren met en zonder BPD aangetoond. De studie van Udomittipong (49 kinderen, drie tot zeven jaar oud, geboren na een AD van 24 tot 30 weken) liet hetzelfde beeld zien (hoge weerstand, lage reactantie) en hier was de ernst van de longfunctieafwijking gecorreleerd met het aantal dagen extra O₂ (Udomittipong, 2008). Er was echter geen correlatie met door ouders gerapporteerde symptomen en de mate van ernst van de longfunctieafwijkingen. De recente studie van Simpson (2017) toont bij 163 prematuur geboren kinderen van 9 tot 11 jaar (waarvan 99 met BPD) in vergelijking met 58 a terme geboren kinderen een verhoogde weerstand en een verlaagde reactantie (Simpson, 2017).

Ergometrie

In 2015 verscheen een systematische review en meta-analyse ten aanzien van inspanningscapaciteit bij patiënten met BPD (Edwards, 2015). Er waren studies geanalyseerd met fietstesten, loopbandtesten en 20 meter shuttle run-testen. De belangrijkste uitkomstparameter was VO₂max (of VO₂peak). De VO₂max was overall bij de patiënten met BPD (op de leeftijd van 36 weken PMA) -3,05 ml/kg/min (range -5,93 tot 0,18) lager dan bij á terme geboren controles. In de verschillende studies werd niet een eenduidige oorzaak gevonden voor de (marginaal) verminderde inspanningscapaciteit. Soms leken de patiënten met BPD zich minder in te spannen, soms waren ze minder gespierd, soms was er sprake van minder goede coördinatie (of combinaties). Meta-analyses die nadien verschenen, (deels dezelfde auteurs) hadden een andere insteek, bijvoorbeeld gericht op BHR₃₄ of hadden geen aanvullende gegevens.

ERS-werkgroep

De ERS-werkgroep heeft in haar richtlijn de vraag proberen te beantwoorden of het monitoren van longfunctie leidt tot betere uitkomsten van kinderen met BPD. Er werden geen studies gevonden die deze vraag konden beantwoorden. Desondanks adviseert de ERS-werkgroep, gebaseerd op lage bewijskracht, patiënten met BPD te monitoren met behulp van longfunctieonderzoek. De argumenten hiervoor zijn dat longfunctiewaarden op de kinderleeftijd voorspellend zijn voor longfunctie bij volwassenen en geassocieerd zijn met morbiditeit. Longfunctie is makkelijk te meten, is goedkoop en heeft geen nadelige effecten.

Beeldvorming

X-thorax

Sinds de eerste beschrijving van BPD door Northway, hebben radiologische afwijkingen een rol gespeeld bij de diagnostiek. Aanvankelijk werd bij de oude BPD vaak een gegeneraliseerd granulaair patroon gezien op de thoraxfoto's, daarna vaak atelectatische afwijkingen in combinatie met overblazen gebieden (Northway, 1967; Edwards 1977 en 1979). In de jaren '80 werd een scoringssysteem voorgesteld met als criteria: hyperexpansie, emfyseem, fibrose/interstitiële afwijkingen en cardiovasculaire afwijkingen (met name cardiomegalie en/of rechter ventrikel hypertrofie) (Toce, 1984). Op latere (schoolgaande) leeftijd worden nog steeds atelectatische veranderingen met focale hyperinflatie gezien, naast wat versterkte interstitiële tekening en emfysemateuze afwijkingen (Wong, 2008). Op volwassen leeftijd zijn milde hyperinflatie, bullae, versterkte interstitiële tekening, peribronchiale cuffing en pleurale verdikking beschreven. De X-thorax van de nieuwe BPD kan een heel wisselend beeld laten zien, variërend van een fijne honingraatstructuur tot een streperige of moppige longtekening met daarnaast vaak gebieden met hyper- en hypolucentie.

CT-scan

Tabel 24.2 Afwijkingen bij CT (v=voorkomend, vv=veel voorkomend)

Auteur	Leeftijd	bronchuswandverdickning	lineaire verdichting	subpleurale verdichting	hypolucente gebieden	hyperlucente gebieden	mosaic	verdikte septa	emfyseem	bullae	fb rose	bronchiectasieën
Tonson la Tour	0-1 j	vv	vv	vv	vv				v	v		v
Brostrom	6-8 j			vv	vv	vv	vv	vv	v		vv	vv
Wong	adol	v			v				vv			v
Aukland	10+adoles		vv	vv	v	v	v					
Aquino	5-18 j		vv	vv	vv	vv	vv					
Mastricht	alle	vv	vv	vv	vv							

Het meest recent zijn de CT-studies van Tonson La Tour (op jonge leeftijd, tijdens het eerste levensjaar) en Brostrom (op schoolgaande leeftijd) (Brostrom, 2010; Tonson la Tour, 2012). Tonson la Tour toonde in alle 19 deelnemers afwijkende CT-scans (zie Tabel 24.2). Brostrom toonde dat 72% van de 6- tot 8-jarigen met BPD afwijkingen hadden bij CT-onderzoek. Van deze kinderen had 50% emfysemateuze afwijkingen, waarbij er een relatie kon worden aangetoond tussen de ernst van de BPD en de mate van emfyseem (Brostrom, 2010).

Wong toont in een studie bij prematuur geboren (AD 24 tot 30 weken) adolescenten (geboortjaar tussen 1980 tot 1987) (n=21) dat bij allen afwijkingen zichtbaar zijn op de CT, met als meest voorkomende afwijking emfyseem (84%) (Wong, 2011). Er werd een significante correlatie gevonden tussen de mate van emfyseem en lage longfunctie (FEV₁, FEF en toegenomen RV).

Het is lastig de verschillende studies echt met elkaar te vergelijken, omdat de tijdperken en de onderzochte groepen nogal kunnen verschillen. Daarnaast is er geen gestandaardiseerd scoringsstelsel voor CT-scans van kinderen met BPD. Aukland combineerde de data van adolescenten geboren in 1982 tot 1985 met 10-jarigen geboren in 1991 tot 1992 (AD <28 weken en geboortegewicht <1000 gram) (Aukland, 2006). In deze studie wordt een scoringsstelsel voorgesteld om systematisch te kunnen kijken. Er wordt vooral lineaire opaciteit en subpleurale driehoekige verdichtingen (78% bij de oudere groep, 58% bij de jongere groep), hyperlucente gebieden/airtrapping bij expiratie (26%) en mosaic perfusion bij inspiratie (14%) beschreven. Aquino's studie betrof kinderen/adolescenten van vijf tot 18 jaar (mediane AD 28 weken, mediane geboortegewicht 900g) (Aquino, 1999). Ook deze auteurs beschrijven hyperlucente gebieden/airtrapping bij expiratie (92%), lineaire opaciteit en subpleurale driehoekige verdichtingen (85%) en mosaic perfusion bij inspiratie (77%).

Een SR van Van Mastrigt liet zien dat >85% van alle patiënten met BPD structurele afwijkingen hebben op de CT-scan, met name hypodense gebieden, verdichtingen en bronchuswandverdickning. Sommige van deze afwijkingen zijn negatief geassocieerd met longfunctie en luchtwegklachten (Van Mastrigt, 2016). Kwantitatieve analyse van CT-scans bij kinderen geboren na gemiddeld 25,7 weken zwangerschap met ernstige BPD, liet zien dat hoewel bij 95% van de kinderen sprake was van architectuur verstoring van de long, gemiddeld 89,7% van het longweefsel er normaal uit zag op CT (Van Mastrigt, 2017).

MRI

MRI wordt weinig gebruikt in de klinische setting voor BPD, omdat juist longparenchym niet goed weergegeven kan worden, MRI-onderzoek lang duurt (sedatie nodig) en bewegingsartefacten van zowel de longen (snelle ademhaling) als het hart het beeld verstoren (Walkup, 2015). De ontwikkelingen op het gebied van MRI gaan echter snel en de longbeelden verkregen met MRI zijn de afgelopen twee tot drie jaar sterk verbeterd. Diverse onderzoeksgroepen onderzoeken de mogelijkheden van neonatale long-MRI. Technieken, zoals Hyperpolarized-Gas MRI, maken het beter

mogelijk het longparenchym in beeld te brengen. Ook verschillen tussen kinderen met BPD (n= 16; leeftijd 6,8 tot 13 jaar) en controles (n=29; leeftijd 4,5 tot 14,7 jaar) zijn inmiddels op deze wijze aangetoond (Flors, 2017). Er werden met name vergrote alveoli gezien bij een vergelijkbare totale long capaciteit. De gassen zijn echter lastig te verkrijgen wat klinisch gebruik nog niet mogelijk maakt.

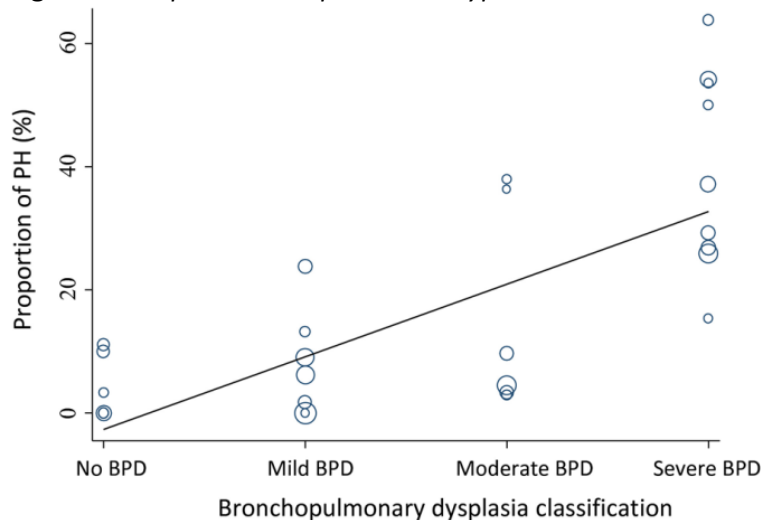
De ERS-werkgroep heeft geprobeerd de vraag te beantwoorden of monitoring door middel van beeldvorming van kinderen met BPD leidt tot betere uitkomsten. Hier waren geen studies over te vinden. De ERS-werkgroep raadt beeldvorming niet aan voor alle kinderen met BPD, maar alleen voor specifieke subgroepen, zoals kinderen met ernstige BPD, ernstige respiratoire problemen en/of frequente opnames. Een van de redenen hiervoor is het uitsluiten van andere onderliggende problematiek, zoals surfactant deficiënties of andere interstitiële longziekten.

Complicaties: Pulmonale hypertensie

Pulmonale hypertensie wordt gedefinieerd als een toegenomen druk in het pulmonale arteriële systeem. Er zijn verschillende afkapwaarden vanaf welke gemiddelde bloeddruk in rust in de longslagaders gesproken mag worden van pulmonale hypertensie. De gouden standaard is een meting tijdens hartkatheterisatie (mPAP >25 mmHg), maar veelal zijn er bij jonge kinderen alleen echo-onderzoeken verricht. Hierbij wordt in algemene zin aangehouden: een geschatte RVSD >40mmHg, een ratio van de RVSD en de systemische systolische bloeddruk >0,5 en/of afvlakking van het ventrikelseptum. Bij bestaande intracardiale of interarteriële shunts, zoals een persisterende ODB, kan worden gekeken naar aanwezigheid van een bidirectionele of rechts-links-shunt. Cardiale oorzaken voor pulmonale hypertensie, zoals longvenestenosen en/of linkerventrikeldysfunctie, dienen te worden beoordeeld. Pulmonale hypertensie is geen ziekte op zich, maar een symptoom dat kan worden veroorzaakt door uiteenlopende aandoeningen. Pulmonale hypertensie wordt beschreven als een complicatie van zowel de nieuwe als de oude BPD. De pathofysiologie hiervan is nog niet duidelijk: volgens de meest recente inzichten speelt hier een combinatie van een reeds prenataal verstoorde ontwikkeling van het pulmonale vaatbed en daarbij secundaire longvaatafwijkingen door bijvoorbeeld hypoxie en/of beademing.

De exacte prevalentie van pulmonale hypertensie bij kinderen met BPD is niet bekend. Dit heeft te maken met het ontbreken van routinematige screening voor pulmonale hypertensie bij deze kinderen. Gegevens uit bestaande studies worden beperkt, doordat deze meestal retrospectieve studies zijn die geselecteerde patiëntengroepen bekijken, gebruikte (echocardiografische) criteria voor het vaststellen van pulmonale hypertensie nogal variëren en het tijdstip van echocardiografische beoordeling niet gestandaardiseerd is. De publicaties over dit onderwerp zijn vaak case series of cross-sectionele studies over kinderen met (ernstige) BPD en pulmonale hypertensie. De wisselende opzet van de studies, zowel qua gebruikte definities als tijdspad, maakt vergelijken moeilijk. In een recente review en meta-analyse is toch een poging gedaan en wordt een prevalentie van 20% (95% BI 14 tot 25) gevonden in de groep kinderen met een extreem laag geboortegewicht en BPD (Arjaans, 2018). Deze prevalentie blijkt afhankelijk van de ernst van de BPD en bedraagt ongeveer 6% in de milde vorm, maar loopt op tot rond de 40% in de kinderen met ernstige BPD.

Figuur 24.3 Optreden van pulmonale hypertensie in relatie tot ernst van BPD (Arjaans, 2018)



Hoewel de pathofysiologie van pulmonale hypertensie bij kinderen met BPD niet exact bekend is, zijn er wel risicofactoren bekend voor het ontwikkelen van pulmonale hypertensie. Deze vertonen een grote overlap met risicofactoren voor het ontwikkelen van BPD. Het komt meer voor na maternale pre-eclampsie, bij een lagere AD, dysmaturiteit, (met name ernstige) BPD, langdurige zuurstofbehoefte, langdurige beademing en/of beademing met hoge druk instellingen, lange opname duur en lage APGAR score na vijf minuten. Tevens oligohydramnion, mannelijk geslacht en maternale factoren (zoals roken in de zwangerschap) worden in dit kader genoemd. Ook wordt een (sterke) associatie gevonden met co-morbiditeit, zoals ROP en NEC (Arjaans, 2018). Het optreden van pulmonale hypertensie bij kinderen met BPD gaat gepaard met een sterk verhoogde mortaliteit: de kans op overlijden, beschreven in genoemde meta-analyse, bedraagt 16% voor het ontslag uit het ziekenhuis en neemt toe tot 40% wanneer men bij kinderen met PH en BPD de mortaliteit na twee jaar bekijkt. Een groot deel van de kinderen die de eerste jaren overleven, toont duidelijke verbetering, waarbij de pulmonale hypertensie kan verdwijnen. Op grond van bovenstaande prevalentie gegevens en omdat de aanwezigheid van pulmonale hypertensie de prognose van kinderen BPD aanzienlijk verslechterd, wordt tegenwoordig geadviseerd om vroeggeboren kinderen met matige of ernstige BPD echocardiografisch te screenen rond de leeftijd van 36 weken PML, wanneer de BPD-diagnose wordt gesteld (Krishnan, 2017). Deze kinderen worden in de huidige klinisch praktijk, na maximale optimalisatie van ventilatie en oxygenatie, frequent behandeld met medicatie in de vorm van 5-fosfodiësterase-inhibitoren en endotheline-receptor blokkers en minder vaak met prostacycline-analogen. Effectiviteit van deze medicatie in deze populatie is echter onvoldoende onderzocht en dus niet aangetoond.

Conclusie

Symptomen

Prematuur geboren patiënten met BPD rapporteren op alle leeftijden meer respiratoire klachten dan a terme geboren kinderen.

Prematuur geboren patiënten met BPD gebruiken vaker medicatie dan a terme geboren kinderen. Echter, niet alle kinderen met klachten gebruiken medicatie.

Longfunctie-onderzoek

Bij spirometrie wordt zowel bij de klassieke als bij de nieuwe vorm van BPD een reductie in FEV₁, FEF₇₅, FEF_{25 tot 75%}, FVC en FEV₁/FVC gezien ten opzichte van a term geboren kinderen. In studies waar is vergeleken met premature kinderen zonder BPD, wordt ook bij deze groep een reductie gezien,

maar minder ernstig dan bij kinderen met BPD. Verontrustend is dat er in sommige cohorten sprake is van een progressieve achteruitgang van de longfunctie.

In een groot deel van de kinderen met BPD wordt significante reversibiliteit na bronchusverwijdende medicatie gevonden.

BHR komt meer voor bij kinderen met BPD, dan bij controles (zowel bij directe (metacholine) als indirecte (inspanning) stimuli).

Volume metingen bij zowel oude als nieuwe BPD laten met name afwijkingen zien voor airtrapping (verhoogd RV).

Wat diffusiecapaciteit betreft zijn de resultaten inconsistent. Mogelijk zijn extreem prematuur geboren kinderen (AD <26 weken) met BPD meer at risk voor een verlaagde diffusiecapaciteit.

MBW toont milde afwijkingen ten aanzien van LCI en FRC bij patiënten met BPD

Bij kinderen met BPD worden, zowel op jongere als op schoolgaande leeftijd, afwijkingen gezien passend bij perifeer luchtweg lijden. In gespecialiseerde ziekenhuizen is het meten van de longfunctie bij kinderen onder de vier jaar vaak mogelijk, maar voor de dagelijkse praktijk zijn deze technieken (nog) niet geschikt.

Ergometrie

Inspanningsvermogen is bij patiënten met BPD (marginaal) minder dan bij á terme controles.

ERS-werkgroep

Het meten van longfunctie, met name spirometrie voor en na een luchtwegverwijder, wordt aangeraden bij alle kinderen met BPD vanaf de leeftijd van ongeveer vijf jaar.

Beeldvorming

CT-onderzoek bij kinderen, adolescenten en volwassenen met BPD laat bij bijna alle onderzochten afwijkingen zien, met name hypodense gebieden, verdichtingen en bronchuswandverdikking.

MRI-onderzoek wordt nu alleen in research setting gebruikt voor BPD

Pulmonale hypertensie

De incidentie van pulmonale hypertensie is met name bij de kinderen met ernstige BPD hoog.

De mortaliteit van kinderen met BPD en pulmonale hypertensie is hoog: de kans op overlijden neemt 40% toe wanneer men bij kinderen met PH en BPD de mortaliteit na twee jaar bekijkt.

Echocardiografische screening op PH wordt geadviseerd op de leeftijd van 36 weken PML bij kinderen met matige of ernstige BPD

Van bewijs naar aanbevelingen

Zoals uit dit hoofdstuk blijkt, is er veel versnipperd onderzoek bij verschillende vormen van BPD en met gebruik van verschillende technieken/ testen uitgevoerd. Uitkomsten zijn wisselend in de diverse (observationale) onderzoeken, maar laten wel het volgende zien: kinderen met zowel de oude als de nieuwe vorm van BPD (zowel op jonge leeftijd als naar de volwassenheid) hebben meer klachten,

lagere longfunctie en vrijwel altijd structurele afwijkingen van de longen op CT. Hoewel bij de verschillende diagnostische testen vaak afwijkingen worden vastgesteld, zijn de therapeutische consequenties helaas vaak minder duidelijk. Het is belangrijk klachten in kaart te brengen en eventuele reversibele luchtwegobstructie op te sporen en te behandelen met luchtwegverwijders, al dan niet in combinatie met inhalatie steroïden. Ook voor pulmonale hypertensie geldt dat cohortstudies overtuigend bewijs laten zien dat de mortaliteit van patiënten met de combinatie van ernstige BPD en pulmonale hypertensie hoog is. Screenen hierop wordt door experts nuttig geacht. Er is grote behoefte aan een systematische uniforme follow-up voor pulmonale problematiek bij kinderen met BPD. Deze zorg is nog niet overal in de Nederlandse ziekenhuizen geïmplementeerd in de huidige follow-up voor kinderen met BPD.

Bewustwording bij huisartsen en longartsen voor volwassenen van de lange termijn effecten van BPD op volwassen leeftijd is belangrijk om volwassenen met BPD juist te diagnosticeren en te behandelen.

Aanbevelingen

Sterk	<p>De werkgroep is van mening dat een landelijk, gestructureerd, pulmonaal follow-up programma moet worden opgezet. Een dergelijk programma is nuttig voor drie doelen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Het vroegtijdig opsporen en zo mogelijk behandelen van pulmonale klachten van kinderen met BPD. • Het vroegtijdig opsporen en zo mogelijk behandelen van risicofactoren, zoals pulmonale hypertensie, die de prognose van deze kinderen belangrijk beperken. • Het opzetten en uitvoeren van prospectief cohortonderzoek naar lange termijn longfunctie en longgroei bij kinderen met BPD. Dit is met name van belang om een continue terugkoppeling te kunnen geven over de neonatologische behandeling die continu in ontwikkeling is en waarbij kinderen met een steeds kortere zwangerschapsduur behandeld worden en overleven.
Sterk	<p>De werkgroep is van mening dat -indien de mogelijkheid bestaat- bij het landelijk follow-up-onderzoek van de prematuur geboren kinderen (in ieder geval bij patiënten met matig-ernstige BPD), ook een longfunctietest (spirometrie met reversibiliteit) uitgevoerd dient te worden op 5,5 jaar en op de leeftijd van 8 jaar. Longfunctie is goedkoop, reproduceerbaar en weinig belastend. Op deze manier wordt de mate van longfunctiebeperking vastgelegd en kan overwogen worden bronchusverwijders voor te schrijven bij reversibele luchtwegobstructie.</p>
Zwak	<p>De werkgroep raadt standaard beeldvorming niet aan voor alle kinderen met BPD. Alleen voor individuele patiënten uit specifieke subgroepen, zoals kinderen met ernstige BPD, ernstige respiratoire problemen en/of frequente opnames, kan een CT aanvullende waarde hebben bij de differentiaal diagnose.</p>
Zwak	<p>Echocardiografische screening op pulmonale hypertensie wordt geadviseerd op de leeftijd van 36 weken PML bij kinderen met matige of ernstige BPD.</p> <p>Bij kinderen met milde BPD dient echocardiografische screening te worden overwogen op klinische indicatie (dat wil zeggen bij verergering of uitblijven van verbetering van respiratoire symptomen, waaronder persistente noodzaak tot zuurstofsuppletie).</p>

Aanbevelingen voor toekomstig onderzoek

Inleiding

Bij het uitwerken van de uitgangsvragen bleken er kennishiaten te bestaan. In dit hoofdstuk zijn de aanbevelingen voor toekomstig onderzoek om deze kennishiaten te dichten beschreven. Bij het schrijven ervan is nadrukkelijk de uitkomst BPD als primaire uitkomstmaat in gedachten gehouden. Daarnaast is ook de lange termijn neurologische uitkomst meegenomen. De werkgroep heeft getracht de kennishiaten zo nauwkeurig mogelijk te beschrijven. Hierbij is geen prioritering aangebracht, het is aan het veld om te bepalen welke vragen hogere prioriteit zouden moeten krijgen. Daarbij speelt praktische uitvoerbaarheid uiteraard een rol. Het bepalen van deze prioriteit en het opzetten van onderzoek om de kennishiaten te dichten zal wat de werkgroep betreft altijd in samenwerking met de het Neonatologie Netwerk Nederland (N3) moeten plaatsvinden. Om de onderzoeksvragen te kunnen beantwoorden is het essentieel een goede inschatting te kunnen maken van het individuele risico van een patiënt op het ontwikkelen van BPD. Dit onderstreept de noodzaak van het ontwikkelen en valideren van een goed predictiemodel, met voldoende discriminerend vermogen, om ervoor te zorgen dat de juiste groep patiënten wordt geïncludeerd in toekomstig onderzoek.

Aanbeveling naar aanleiding van module 1. Diagnose BPD

De aanbeveling in dit hoofdstuk is tot stand gekomen vanuit de noodzaak beter en uniformer de diagnose BPD te stellen. Dit is noodzakelijk om de incidentie van BPD in Nederland in kaart te brengen, inclusief gradering. Voor het doen van wetenschappelijk onderzoek met deze patiëntenpopulatie is het noodzakelijk dat aan 2 voorwaarden wordt voldaan. Ten eerste dat de aanbevelingen ten aanzien van het stellen van de diagnose BPD, inclusief de ernst ervan, geïmplementeerd worden in alle ziekenhuizen in Nederland. Ten tweede dat de registratie van deze diagnose landelijk gezien beter wordt geïmplementeerd. Dit vereist een gezamenlijke actie van de NICU's en de regionale ziekenhuizen, zodat de diagnose BPD en de classificatie van de ernst correct en volledig in de nationale database van de Stichting Perinatale Registratie Nederland worden vastgelegd. Deze database kan dan dienen als uitgangspunt voor benchmarking tussen centra binnen Nederland en daarbuiten. De werkgroep roept behandelaars van zowel NICU als regionaal ziekenhuis op om gezamenlijk en regionaal afspraken te maken hoe deze data goed te verzamelen. De werkgroep adviseert een implementatieonderzoek om te beoordelen of de richtlijn wat betreft deze aanbeveling goed wordt gevolgd.

Daarnaast is er (inter)nationaal veel discussie over de accuraatheid van de huidige criteria die gebruikt worden voor het stellen van de diagnose BPD. Om te kunnen komen tot een nieuwe, internationaal geaccepteerde definitie is externe validatie van de huidige en voorgestelde nieuwe diagnostische criteria noodzakelijk.

Aanbeveling naar aanleiding van module 3. Profylactisch antibiotica bij gebroken vliezen

De kwaliteit van onderzoek naar het effect van antibiotica bij PPRM op de uitkomstmaten BPD en mortaliteit loopt uiteen van laag tot hoog. De onderzoeken zijn alleen verricht bij vrouwen die geen andere reden tot antibiotische behandeling hadden (zoals tekenen van infectie of GBS dragerschap). De werkgroep is van mening dat verder onderzoek nodig is omdat voor de uitkomstmaat BPD weinig vrouwen geïncludeerd waren met een AD < 32 weken. Dit is de patiëntengroep waarin we het grootste effect kunnen verwachten op BPD. De werkgroep adviseert een studie naar het gebruik van profylactisch antibiotica bij vrouwen met PPRM met een AD < 32 weken, waarbij gekeken dient te worden naar de effecten op mortaliteit, BPD en neurologische ontwikkeling.

Aanbeveling naar aanleiding van module 4. Verlengde inflatie, NCPAP/PEEP, restrictief O₂

Ondanks de fysiologische rationale achter het gebruik van verlengde inflatie, PEEP en zuurstof bij de transitie is er nog veel onduidelijk over de effecten hiervan. De kwaliteit van het beschikbare bewijs is ondanks de nieuw toegevoegde studies bij de update van de richtlijn zeer laag tot laag. Het gebruik van verlengde inflatie is van deze interventies het meest onderzocht. In alle uitgevoerde studies is geen gunstig effect aangetoond. Verder onderzoek is in de ogen van de werkgroep niet aangewezen. De werkgroep adviseert studies naar de bijdrage van PEEP en zuurstof bij de transitie, waarbij gekeken zou moeten worden naar de uitkomsten BPD, mortaliteit en lange termijn neurologische ontwikkeling. Eind 2020 zal een internationale multicenter studie starten die gerandomiseerd 2 verschillende strategieën van PEEP-gebruik bij de begeleiding van de transitie vergelijkt (NCT04372953).

Aanbeveling naar aanleiding van module 6. Beademingsstrategie

Alhoewel conventionele beademing de meest frequent toegepaste beademingsmodaliteit is bij prematuur geboren kinderen, is er nog veel onduidelijk over de optimale instellingen en strategie. Dierexperimenteel onderzoek laat duidelijk zien dat hogere PEEP en lagere/stabielere teugvolumina de long kunnen beschermen, zeker als deze gecombineerd worden in een zogenaamde open long strategie. Het is op dit moment onduidelijk wat de optimale PEEP, het optimale teugvolume en het nut van rekrutering is bij prematuur geboren kinderen met een verhoogd risico op BPD. De werkgroep adviseert om gerandomiseerde studies op te zetten waarbij een hoger teugvolume wordt vergeleken met een lager teugvolume, een hogere PEEP met een lagere PEEP, en open long strategie met een conventionele strategie met dood of BPD als primaire uitkomstmaat.

Het gebruik van volume-gestuurde invasieve kunstmatige beademing laat een significante daling van de gecombineerde uitkomst dood of BPD zien ten opzichte van druk-gestuurde beademing. De kwaliteit van het bewijs was echter laag. De werkgroep adviseert een grotere studie naar het gebruik van volume-gestuurde beademing om het effect gevonden in deze kleine studies te bevestigen.

Electieve hoogfrequente beademing bij prematuren die respiratoir insufficiënt worden in de eerste dagen na de geboorte, geeft minder BPD bij 36 weken PML, maar er is twijfel over de klinische relevantie van dit effect omdat het relatief klein en heterogeen is. De meest recente studies in oenschouw nemend lijkt de heterogeniteit voornamelijk te berusten op patiënten selectie, het combineren van HFV met een open long strategie en het al dan niet continueren van de behandeling gedurende de gehele beademingsperiode. Om deze twijfel weg te nemen is een nieuwe studie nodig waarin alleen kinderen geïncubeerd worden met ernstig respiratoir falen en een hoog a priori risico op BPD, waarbij HFV in combinatie met een open long strategie vergeleken wordt met conventionele beademing zoals nu toegepast bij prematuur geboren kinderen. Aangezien nog maar weinig kinderen direct na de geboorte geïntubeerd worden, zal een dergelijke studie vooral kinderen includeren die na de eerste levensweek pulmonaal in de problemen komen. Om die reden is het belangrijk dat de toegewezen beademingsmodaliteit (HFV of CMV) van toepassing is en blijft voor de gehele opnameduur. De primaire uitkomstmaat is overlijden of BPD met tevens onderzoek naar de lange termijn effecten op de long en de hersenen.

Permissieve hypercapnie is een principe dat in theorie, door gebruik van lagere teugvolumina, kan leiden tot minder invasieve beademing en mogelijk dan ook minder longschade. Studies laten echter geen effect zien op BPD en/of lange termijn uitkomsten. Aangezien deze studies alleen kinderen includeerde in de eerste levensweek die invasief beademd werden adviseert de werkgroep een studie te doen die kijkt naar korte en lange termijn effecten van een lagere versus een hogere CO₂-target bij

niet-beademde patiënten na de eerste levensweek. Uitkomstmaten daarbij zijn korte (BPD, mortaliteit) en lange (neurologische ontwikkeling) termijn effecten.

Aanbeveling naar aanleiding van module 7. Non-invasief beademen

De rol van non-invasieve beademing is nog onduidelijk. Uit beperkte literatuur met zeer lage tot matige kwaliteit van bewijs blijkt dat er een gunstig effect is van non-invasieve beademing in vergelijking met CPAP, zowel bij primair gebruik in het kader van RDS als post-detubatie. CPAP is een goed onderzochte, bewezen effectieve en veilige interventie waar jarenlange ervaring mee is opgebouwd. Om deze reden is de werkgroep van mening dat het te vroeg is om non-invasieve beademing routinematig aan te bevelen boven CPAP. De laatste jaren neemt de ervaring met het gebruik van nasale beademing echter ook toe. Er zijn nog veel zaken onduidelijk, onder andere over het verschil in effectiviteit tussen gesynchroniseerde en niet-gesynchroniseerde nasale beademing. Meer onderzoek is nodig om de effectiviteit en veiligheid van nasale beademing aan te tonen of uit te sluiten. De werkgroep adviseert het doen van degelijk onderzoek, waarbij in verschillende setting (direct postpartum bij RDS, post-detubatie in een latere fase) gekeken zou moeten worden naar de effecten van non-invasieve beademing in vergelijking met CPAP. Onderscheid tussen het effect van primair gebruik van NIPPV en het gebruik van zogenoemd “rescue”-gebruik van NIPPV na falen van CPAP is van belang. Hierbij moet niet alleen naar korte termijn uitkomsten zoals (her)intubatie gekeken worden, maar ook naar lange termijn uitkomsten zoals BPD, mortaliteit en neurologische ontwikkeling. Een multicenter studie die randomiseert tussen verhogen van PEEP bij CPAP en NIPPV post-detubatie of bij falen CPAP met lagere PEEP rekruteert momenteel patiënten (NCT03512158). Andere studies onderzoeken het verschil tussen gesynchroniseerde en niet-gesynchroniseerde nasale beademing (NCT03388437, NCT03242057). De resultaten van deze studies zullen bij de volgende update van de richtlijn worden meegenomen.

Aanbeveling naar aanleiding van module 8. Surfactant

Er is geen effect aangetoond van het geven van surfactant op de incidentie van BPD, maar wel op mortaliteit. Duidelijk is wel dat als surfactant wordt gegeven, het vroeger (< 2 uur na geboorte) geven minder BPD geeft dan later geven. Door de opkomst van niet-invasieve modaliteiten als primaire ademhalingsondersteuning wordt het minimaal invasief toedienen van surfactant steeds vaker toegepast. Daarbij is nog onduidelijk wat de optimale dosis is en of profylactische toediening voordelen biedt ten opzichte van of vroege toediening (< 2 uur postpartum). Dit dient onderzocht te worden in toekomstige gerandomiseerde studies. Om toediening binnen 2 uur na geboorte mogelijk te maken, moet een predictiemodel ontwikkeld worden dat direct na opname kan voorspellen welke patiënten zodanig ernstig RDS hebben dat zij exogeen surfactant nodig hebben. Naast MIST wordt ook INSURE nog veel toegepast. Er is onvoldoende bewijs om vast te stellen welke methode de beste uitkomsten geeft. Ook dit dient verder onderzocht te worden. Synthetisch surfactant bestaand uit lipiden én eiwitten is sterk in opkomst. Op dit moment is het aantal studies gering en is alleen profylactische toediening onderzocht. Onderzoek is nodig naar selectief gebruik van deze producten met als primaire uitkomstmaten BPD en mortaliteit. De techniek om surfactant effectief te vernevelen is sterk verbeterd de laatste jaren. Dit maakt het mogelijk om studies op te zetten waarbij surfactant in vernevelde vorm de long bereikt. Dit is de ultieme non-invasieve vorm van surfactant behandeling. Dergelijke studies zullen vernevelde surfactant toediening moeten vergelijken met andere routes met als primaire uitkomstmaten BPD en mortaliteit.

Aanbeveling naar aanleiding van module 9. Optimale zuurstofsaturatie

De vraag welke zuurstofsaturatie optimaal is in het kader van de zorg voor premature pasgeborenen is met de huidige literatuur niet goed te beantwoorden. Een lagere streefsaturatie gaat gepaard met

minder morbiditeit zoals ROP en BPD maar ook met een hogere mortaliteit en NEC. Onderzoek naar de juiste balans tussen deze morbiditeit en mortaliteit en de optimale zuurstofsaturatie waarmee dit bereikt kan worden moet gaan uitwijzen welke saturatiegrenzen aangehouden moeten worden.

Bij afwijken van de saturatie buiten de gewenste targets wordt in de meeste gevallen manuele aanpassing van de hoeveelheid toegediende zuurstof gedaan. Door vertraging in het verhogen of verlagen van de hoeveelheid toegediende zuurstof wordt de premature pasgeborene een bepaalde tijd blootgesteld aan zowel periodes van hypoxie als hyperoxie. In alle RCT's komt naar voren dat er een verschil is tussen de targetsaturatie en de daadwerkelijke saturatie over een bepaalde periode. Een mogelijke oplossing voor het beter in de gestelde targets houden van de saturatie is het gebruik automatische zuurstof titratie, waarbij de hoeveelheid toegediende zuurstof door de ventilator wordt aangepast aan de hand van de gemeten saturatie. Er zijn alleen studies die kortdurend kijken naar de praktische toepasbaarheid van deze functie en de mate waarin er op deze manier in wordt geslaagd de saturatie binnen de gewenste targets te houden. Er zijn nog geen onderzoeken die naar lange termijneffecten, zoals BPD of mortaliteit hebben gekeken. De werkgroep adviseert onderzoek naar de effecten van het gebruik van automatische zuurstof titratie op deze lange termijn uitkomsten. Er loopt momenteel een aantal kleine gerandomiseerde cross-over studies die voornamelijk kijken naar de korte termijn effecten van automatische zuurstoftitratie (NCT04223258, NCT04177992). Daarnaast rekruteert een grote gerandomiseerde multicenter studie ruim 2000 patiënten voor de vergelijking tussen geautomatiseerde en handmatige zuurstoftitratie waarbij gekeken wordt naar het effect op mortaliteit, neurologische uitkomst en complicaties van prematuriteit waaronder ook BPD (NCT03168516). De resultaten van deze studies zullen worden meegenomen bij de volgende update van de richtlijn.

Aanbeveling naar aanleiding van module 10. Medicamenteuze behandeling apneus

Voor de medicamenteuze behandeling van apneus van de prematuur is coffeïne de eerste keus. Van dit middel is met hoge kwaliteit van bewijs aangetoond dat het de kans op BPD reduceert. Er is nog beperkte kennis over de meest optimale dosis en timing van starten van coffeïne. Verder onderzoek hiernaar is aangewezen. De resultaten van een kleine RCT die de timing van starten van coffeïne momenteel onderzoekt zullen bij de volgende update van de richtlijn worden meegenomen (NCT03086473). Soms is coffeïne echter niet genoeg om de apneus zodanig onder controle te krijgen dat mechanische beademing voorkomen kan worden. Doxapram kan dan een additioneel effect hebben in de behandeling van apneus. Het is echter onbekend of doxapram een gunstig effect kan hebben in het kader van preventie van BPD. Ook is onvoldoende bekend wat de eventuele korte en lange termijn bijwerkingen van doxapram zijn. De werkgroep adviseert een studie naar het additionele effect van doxapram, naast coffeïne, op het voorkomen van BPD waarbij eveneens gekeken wordt naar korte en lange termijn bijwerkingen. In 2020 is in Nederland de doxapram-studie van start gegaan (NCT04430790). Deze studie kijkt dubbelblind en gerandomiseerd naar de effecten van doxapram versus placebo onder andere op mortaliteit, BPD en lange termijn neurologische uitkomst. De resultaten van deze studie zullen bij de volgende update van deze richtlijn worden meegenomen.

Aanbeveling naar aanleiding van module 11. Vitamine A

Vitamine A is een van de weinige middelen met een gunstig effect in het kader van preventie van BPD. De intramusculaire toedieningsroute is voor veel medici een bezwaar om het voor te schrijven. Het is onduidelijk of met andere vitamine A preparaten (met andere hulpstoffen) of een andere toedieningsroute hetzelfde gunstige effect op BPD behaald kan worden. Hier moet verder onderzoek naar gedaan worden. De grootste studie met positief effect op de incidentie van BPD is gedaan bij pasgeborenen die voornamelijk invasief beademd werden. Inmiddels wordt veel meer non-invasief ondersteund. Ook premature pasgeborenen met (hoofdzakelijk) non-invasieve ondersteuning kunnen een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van BPD. De werkgroep adviseert een studie waarin bij premature pasgeborenen met een hoog risico op het ontwikkelen van BPD (al dan niet invasief

beademd) onderzocht wordt wat de effecten zijn van behandeling met vitamine A met deze alternatieve preparaten. Hierbij moet vooraf goed worden vastgesteld op basis van welke criteria patiënten in aanmerking komen voor behandeling met vitamine A. Hierbij dient gekeken te worden naar verschillende toedieningsvormen en -routes en naar zowel de gewenste effecten (BPD, lange termijn neurologische uitkomsten) als de ongewenste effecten (belasting behandeling, eventuele toxiciteit etcetera). Er lopen inmiddels studies naar het gebruik van enterale vitamine A. De resultaten hiervan zullen worden meegenomen bij de volgende update van de richtlijn.

Aanbeveling naar aanleiding van module 12. Behandeling PDA

Op dit moment is er geen enkele studie die een gunstig effect van de behandeling van een PDA op het risico op BPD aantoont. Aan de andere kant is er wel een associatie tussen het hebben van een PDA en het ontstaan van BPD. Gezien het feit dat er alleen kleine en kwalitatief insufficiënte studies zijn gedaan adviseert de werkgroep een studie waarbij gerandomiseerd wordt gekeken naar expectatieve versus agressieve behandeling van PDA. Hierbij dient BPD als uitkomstmaat te worden meegenomen, naast andere korte en lange termijn uitkomsten. Op dit moment loopt er een Nederlandse studie (de BeNeDuctus studie) die hiernaar kijkt (NCT02884219). De resultaten hiervan zullen worden meegenomen bij de volgende update van de richtlijn.

Aanbeveling naar aanleiding van module 13. Antibiotische behandeling van Ureaplasma

De studies die tot nu toe gedaan zijn naar het effect van macroliden ter profylaxe of als behandeling van een bewezen Ureaplasma infectie/kolonisatie laten tegenstrijdige resultaten zien. Erytromycine wordt voornamelijk in oudere studies onderzocht, maar veel van de Ureaplasma stammen zijn ongevoelig voor dit middel. Dit is niet het geval voor claritromycine en azitromycine, macroliden die naast antibacteriële werking ook een anti-inflammatoire werking hebben en in meer recente studies zijn gebruikt. De methodologische beperkingen van deze studies maken dat nog geen goede conclusie over het effect van deze macroliden mogelijk is. Om deze reden adviseert de werkgroep een studie die het verschil onderzoekt in voorkomen van BPD na al dan niet behandelen met claritromycine en/of azitromycine bij prematuren met een hoog risico op het ontwikkelen van BPD. Hierbij dient onderscheid gemaakt te worden tussen profylactische behandeling, behandeling van kolonisatie en behandeling van infectie met Ureaplasma. De resultaten van een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie die momenteel onderzoekt of het preventief toedienen van azitromycine een effect heeft op overleving zonder BPD zullen worden meegenomen bij de volgende update (ISRCTN11650227).

Aanbeveling naar aanleiding van module 14. Inhalatie NO

De kwaliteit van het bewijs rondom het toedienen van iNO aan premature pasgeborenen is over het algemeen matig tot hoog en ondersteunt het toedienen van iNO aan deze patiëntengroep niet. Toch zijn de boeken over iNO niet volledig gesloten. Mogelijk zou starten met een hoge dosis wel een effect kunnen hebben op mortaliteit en/of BPD. Ook zou er bij bepaalde patiëntengroepen (pasgeborenen met Afro-Amerikaanse oorsprong) mogelijk een groter effect zijn. Om deze reden adviseert de werkgroep een studie naar het gebruik van iNO met hoge startdosis. De werkgroep stelt voor een dergelijke studie in eerste instantie te richten op premature pasgeborenen met een verhoogd risico op BPD. Er dient gekeken te worden naar gewenste en ongewenste effecten en kosteneffectiviteit. De resultaten van een gerandomiseerde studie naar het effect van iNO op mortaliteit en BPD bij extreem premature pasgeborenen met vroege pulmonale hypertensie volgen en zullen bij de volgende update van de richtlijn worden meegenomen (NCT03576885).

Aanbeveling naar aanleiding van module 15. Toedienen vocht

Over de ideale vochtintake van een premature pasgeborene kan in deze richtlijn geen uitspraak worden gedaan vanwege gebrek aan bewijs met voldoende kwaliteit. Het is echter een relevante vraag die in de dagelijkse praktijk van zowel de NICU als de post-IC/HC en regionale setting actueel is. De werkgroep adviseert dan ook een tweetal studies. Ten eerste moet er een studie gedaan worden die de relatie tussen vochtintake in de eerste weken na de geboorte en het risico op BPD bestudeert bij premature pasgeborenen. Hierbij moet rekening worden gehouden met alle andere aspecten die van belang zijn bij de vochtinhoudding. Ten tweede is de werkgroep van mening dat een studie naar het effect van vochtbeperking versus normale vochtintake bij patiënten met een zich ontwikkelende dan wel vastgestelde BPD noodzakelijk is om helderheid te krijgen over de beste aanpak van deze patiëntencategorie.

Aanbeveling naar aanleiding van module 16. Toedienen diuretica

Diuretica worden veelvuldig gebruikt bij patiënten met een zich ontwikkelende of reeds vastgestelde BPD. Het gebruik ervan kan echter niet onderbouwd worden door goed onderzoek. Omdat er mogelijk wel een effect van diuretica op longfunctie zou zijn is de werkgroep van mening dat verder onderzoek nodig is. De werkgroep adviseert ook voor deze vraag een tweetal studies. Ten eerste zou er een studie gedaan moeten worden die het effect van diuretica in de eerste weken na de geboorte bestudeert, kijkend naar korte en lange termijn effecten inclusief bijwerkingen. Ten tweede is de werkgroep van mening dat een studie naar het effect van diuretica bij prematuren met een zich ontwikkelende dan wel reeds vastgestelde BPD op zijn plaats zou zijn. Een gerandomiseerde, geblindeerde en placebo-gecontroleerde studie naar de veiligheid en de farmacokinetiek van furosemide en de effecten op BPD en overlijden volgt (NCT02527798).

Aanbeveling naar aanleiding van module 17. Bronchusverwijdende medicatie

Het gebruik van bronchodilaterende medicatie is niet tot nauwelijks onderzocht bij patiënten met een zich ontwikkelende BPD of een reeds vastgestelde BPD. Omdat er patiënten met BPD zijn met bronchiale spierhypertrofie is het denkbaar dat bronchodilatatie een positief effect kan hebben op het klachtenpatroon. De werkgroep adviseert een studie naar het effect van bronchodilaterende medicatie bij patiënten met BPD, waarbij wordt gekeken naar effect van medicatie op klachten en bijwerkingen.

Aanbeveling naar aanleiding van module 18. Corticosteroiden

Omtrent het gebruik van postnatale corticosteroiden in het kader van preventie van BPD heersen momenteel veel controversen. Voor dexamethason is meer inzicht in de juiste timing en dosering van belang om de balans tussen gunstige effecten en bijwerkingen goed te kunnen beoordelen. Van hydrocortison (in de eerste levensweek) is een positief effect aangetoond op BPD en/of overlijden, echter in een populatie pasgeborenen die primair invasief werden beademd. In Nederland worden premature pasgeborenen meestal primair non-invasief ondersteund, waardoor deze resultaten niet direct toepasbaar zijn voor de Nederlandse situatie. Van hydrocortison (na de eerste levensweek) is geen effect op reductie van de combinatiemaat BPD en overlijden, of de separate uitkomst BPD, aangetoond. De werkgroep is van mening dat een gerandomiseerde studie die hydrocortison, dexamethason (in een lage en hogere dosering) en placebo vergelijkt de beste manier zou zijn om antwoorden over deze controversiële behandeling te verzamelen. Het geven van steroïden wordt momenteel voorbehouden aan premature neonaten die mechanisch beademd worden. Door de opkomst en verbetering van methoden van non-invasieve respiratoire ondersteuning is de afhankelijkheid van invasieve beademing niet meer de enige/beste factor om de mate van longlijden

in te schatten. Er zijn prematuren die ondanks het feit dat ze geen invasieve beademing nodig hebben toch BPD ontwikkelen. Het is dan ook zeer gewenst een predictiemodel te ontwikkelen waarbij naast invasieve beademing ook andere factoren worden gebruikt om te bepalen wanneer het risico op BPD zodanig hoog is dat bij gebruik van corticosteroiden de gunstige effecten groter zijn dan de bijwerkingen. Over de meest optimale toedieningsroute van corticosteroiden is nog veel onduidelijk. Het toedienen van corticosteroiden met gebruikmaking van surfactant als carrier zou een goed alternatief kunnen zijn, meer onderzoek naar deze nieuwe methode is nodig. De resultaten van meerdere onderzoeken hiernaar volgen (NCT04019106, NCT03521063, NCT04545866). Er is maar beperkte informatie beschikbaar over de effecten van inhalatie steroïden. De effecten van vroege behandeling met inhalatie steroïden zijn niet gunstig vanwege toename van mortaliteit, maar de kwaliteit van bewijs is zeer laag. Het gebruik van inhalatie steroïden, met name bij kinderen met een zich ontwikkelende BPD, dient dan ook verder te worden onderzocht.

Aanbeveling naar aanleiding van module 19. Optimale respiratoire ondersteuning

Er is veel onduidelijkheid over de optimale vorm van respiratoire ondersteuning in de verschillende fasen na de geboorte. Het bewijs dat beschikbaar is over gebruik van HFNC of CPAP na detubatie laat geen verschil zien wat betreft de incidentie van BPD, overlijden of detubatie-falen. Het aantal studies en de kwaliteit van deze studies is nog relatief laag. Ook zijn jonge prematuren ondervertegenwoordigd in deze studies. Alle tot nu toe verrichtte studies hebben als primaire uitkomstmaat detubatie-falen en zijn dus niet gepowered om een verschil aan te tonen in de uitkomstmaat BPD. Met de huidige gegevens is een goede afweging tussen voor- en nadelen nog niet te maken, daarom is verder onderzoek naar HFNC aangewezen. Hierbij moet niet alleen naar korte termijn effecten zoals detubatie-falen worden gekeken, maar ook naar BPD en lange termijn neurologische uitkomsten. De werkgroep adviseert eveneens onderzoek te doen naar het weanen van druk en zuurstof, waarbij gekeken dient te worden naar korte termijn effecten zoals comfort van de patiënt, opnameduur, duur van CPAP-gebruik en lange termijn effecten zoals BPD.

Aanbeveling naar aanleiding van module 20. Vaccinaties

Over het gebruik van influenza vaccin bij patiënten met BPD is niets bekend. Toch wordt het geadviseerd in internationale richtlijnen. Er is beperkt onderzoek beschikbaar over de ziektelast van influenza bij kinderen met BPD. Alvorens te concluderen of het toepassen van routinematige influenzavaccinatie bij patiënten met BPD verder onderzocht dient te worden, adviseert de werkgroep in kaart te brengen hoe vaak influenza voor komt bij patiënten met BPD en of dit bij deze patiëntenpopulatie meer complicaties met zich mee brengt dan bij patiënten zonder BPD. Afhankelijk van de resultaten van dit onderzoek kan dan bekeken worden of een studie met influenzavaccinatie versus placebo gedaan zou moeten worden bij kinderen met BPD.

RS-immunisatie wordt in Nederland op grote schaal toegepast bij ex-prematuren, ongeacht of er sprake is van BPD. In de richtlijn is de werkgroep tot de aanbeveling gekomen RS-immunisatie bij patiënten met BPD toe te passen, op basis van een reductie van het risico op ziekenhuisopname. Het a priori risico op ziekenhuisopname zou in Nederland weleens anders (lager) kunnen zijn dan in de Verenigde Staten, waar de studie die deze reductie in ziekenhuisopname aangetoond heeft plaatsvond. Ook de kosteneffectiviteit van RS-immunisatie in de Nederlandse situatie is niet duidelijk. De werkgroep is van mening dat er in de Nederlandse situatie prospectief, gerandomiseerd onderzoek gedaan zou moeten worden naar palivizumab, kijkend naar uitkomstmaten zoals voorkomen van RS-infectie, ziekenhuisopname, IC-opname en mortaliteit. Hierbij moet kosteneffectiviteit een rol krijgen. Het verdient de voorkeur een dergelijke studie bij ex-prematuren met en zonder BPD uit te voeren.

Aanbeveling naar aanleiding van module 22. Vroege interventieprogramma's

Vroege interventieprogramma's hebben positieve effecten op de ontwikkeling van premature pasgeborenen. Deze effecten lijken af te nemen in de tijd. Onduidelijk is welke kinderen het meeste baat hebben bij een dergelijk programma en hoe het ideale vroege interventieprogramma er dan uit zou moeten zien. De werkgroep adviseert meer onderzoek om duidelijkheid te krijgen welke inhoud, duur en timing van het programma het meest effectief is. Als uitkomstmaten zou hierbij naast effectiviteit op ontwikkeling van het kind ook gekeken moeten worden naar een kostenbatenanalyse.

Aanbeveling naar aanleiding van module 23. Begeleiding ouders

Er is voldoende bewijs dat interventies bij ouders van prematuur geboren kinderen, met of zonder BPD, effectief zijn in het verminderen van angst, bezorgdheid en depressie. De studies die focussen op PTSS tonen geringere effecten aan. De meeste effecten zijn enkele maanden na een eenmalige interventie niet of nauwelijks meer aantoonbaar. Er is geen onderzoek gedaan naar verschillen in effectiviteit tussen diverse interventies. Dit is van belang want niet elke interventie werkt in elke situatie even goed en niet iedereen heeft baat bij dezelfde interventie. De werkgroep is dan ook van mening dat meer onderzoek nodig is naar de inhoud, duur en timing van programma's voor begeleiding van ouders. Daarnaast is er bij ouders veel behoefte aan uniforme leefstijladviezen voor gezinnen met een kind met BPD. Hierover is nagenoeg geen enkele studie beschikbaar, wat het voor de werkgroep onmogelijk maakte uniforme leefstijladviezen op te stellen. Onderzoek naar de zin en onzin van bepaalde adviezen over leefstijl zou nuttig zijn om in het vervolg wel tot goed gefundeerde adviezen te kunnen komen.

Aanbeveling naar aanleiding van module 24. Pulmonale follow-up

Er is veel versnipperd onderzoek bij verschillende vormen van BPD en met gebruik van verschillende technieken uitgevoerd. De uitkomsten zijn wisselend in de diverse onderzoeken, maar laten wel een trend zien: kinderen met zowel de oude als de nieuwe vorm van BPD (zowel op jonge leeftijd als naar de volwassenheid) hebben meer klachten, slechtere (functionele) longfunctietesten en vaak ook bij beeldvorming meer afwijkingen dan kinderen zonder BPD of kinderen die a term geboren zijn. De therapeutische consequenties zijn helaas vaak niet duidelijk. Er is grote behoefte aan een systematische "uniforme" follow up voor pulmonale problematiek bij kinderen met BPD. Deze zorg is nog niet geïmplementeerd in de huidige follow-up voor kinderen met BPD in de Nederlandse ziekenhuizen. De werkgroep adviseert de opzet van een landelijk, gestructureerd, pulmonaal follow-up programma. Een dergelijk programma dient dan als basis voor het opzetten en uitvoeren van prospectief cohortonderzoek naar lange termijn longfunctie bij kinderen met BPD. Daarnaast is de werkgroep van mening dat onderzoek naar de incidentie van pulmonale hypertensie, als bijkomende complicatie, zou moeten worden verricht.

Literatuur

- [No authors listed] Early compared with delayed inhaled nitric oxide in moderately hypoxaemic neonates with respiratory failure: a randomised controlled trial. The Franco-Belgium Collaborative NO Trial Group. *Lancet* 1999;354(9184):1066-1071.
- [No authors listed] Elective high-frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Neonatology*. 2013;103(1):7-8; discussion 8-9. doi: 10.1159/000338553. Epub 2012 Aug 30.
- [No authors listed] Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy Of Prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. *Pediatrics*. 2000;105(2):295-310.
- Abd El-Fattah N, Nasef N, Al-Harrass MF, et al. Sustained lung inflation at birth for preterm infants at risk of respiratory distress syndrome: The proper pressure and duration. *J Neonatal Perinatal Med*. 2017;10(4):409-417.
- Abdel-Hady H, Shouman B, Aly H. Early weaning from CPAP to high-flow nasal cannula in preterm infants is associated with prolonged oxygen requirement: a randomized controlled trial. *Early Hum Dev*. 2011;87(3):205-208.
- AGREE Next Steps Consortium. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) II Instrument. AGREE. 2013. www.agreetrust.org.
- Albersheim SG, Solimano AJ, Sharma AK, et al. Randomized, double-blind, controlled trial of long-term diuretic therapy for bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 1989;115(4):615-620.
- Aldana-Aguirre JC, Pinto M, Featherstone RM, et al. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017;102(1):F17-F23. doi: 10.1136/archdischild-2015-310299. Epub 2016 Nov 15.
- Ali E, Abdel Wahed M, Alsalami Z, et al. New modalities to deliver surfactant in premature infants: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(21):3519-24. doi: 10.3109/14767058.2015.1136997. Epub 2016 Feb 10.
- Altman DG, Schulz KF, Moher D, et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2001;134:663-694.
- Aly H, Massaro AN, Patel K, et al. Is it safer to intubate premature infants in the delivery room? *Pediatrics*. 2005;115(6):1660-1665.
- Amatya S, Macomber M, Bhutada A, et al. Sudden versus gradual pressure wean from Nasal CPAP in preterm infants: a randomized controlled trial. *J Perinatol*. 2017;37(6):662-667. doi: 10.1038/jp.2017.10. Epub 2017 Feb 23.
- Ambalavanan N, Tyson JE, Kennedy KA, et al. Vitamin A supplementation for extremely low birth weight infants: outcome at 18 to 22 months. *Pediatrics*. 2005;115(3):e249-e254.
- Ambalavanan N, Wu TJ, Tyson JE, et al. A comparison of three vitamin A dosing regimens in extremely-low-birth-weight infants. *J Pediatr*. 2003;142(6):656-661.
- Anabrees J, Alfaleh K. Fluid restriction and prophylactic indomethacin versus prophylactic indomethacin alone for prevention of morbidity and mortality in extremely low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(7):CD007604.
- Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, et al. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(4):CD006602. doi: 10.1002/14651858.CD006602.pub4. Review.
- Aquino SL, Schechter MS, Chiles C, et al. High-resolution inspiratory and expiratory CT in older children and adults with bronchopulmonary dysplasia. *AJR Am J Roentgenol*. 1999;173(4):963-967.
- Ardell S, Pfister RH, Soll R. Animal derived surfactant extract versus protein free synthetic surfactant for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;8:CD000144. doi: 10.1002/14651858.CD000144.pub3.
- Arjaans S, Zwart EAH, Ploegstra MJ, et al. Identification of gaps in the current knowledge on pulmonary hypertension in extremely preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2018;32(3):258-267.
- Armanian AM, Badiie Z, Afghari R, et al. Reducing the incidence of chronic lung disease in very premature infants with aminophylline. *Int J Prev Med*. 2014;5(5):569-76.
- Armstrong DL, Penrice J, Bloomfield FH, et al. Follow up of a randomised trial of two different courses of dexamethasone for preterm babies at risk of chronic lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2002;86(2):F102-F107.
- Askie LM, Ballard RA, Cutter GR, et al. Inhaled nitric oxide in preterm infants: an individual-patient data meta-analysis of randomized trials. *Pediatrics*. 2011;128(4):729-739.
- Askie LM, Darlow BA, Davis PG, et al. Effects of targeting lower versus higher arterial oxygen saturations on death or disability in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4:CD011190. doi: 10.1002/14651858.CD011190.pub2. Review.
- Askie LM, Darlow BA, Finer N, et al. Association Between Oxygen Saturation Targeting and Death or Disability in Extremely Preterm Infants in the Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis Collaboration. *JAMA*. 2018;319(21):2190-2201. doi: 10.1001/jama.2018.5725.
- Askie LM, Henderson-Smart DJ, et al. Oxygen-saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med*. 2003;349(10):959-967.
- Askie LM, Henderson-Smart DJ, Ko H. Restricted versus liberal oxygen exposure for preventing morbidity and mortality in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD001077.

- Askie LM, Henderson-Smart DJ. Early versus late discontinuation of oxygen in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000a;(2):CD001076.
- Askie LM, Henderson-Smart DJ. Gradual versus abrupt discontinuation of oxygen in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000b;(2):CD001075.
- Attar MA, Donn SM. Mechanisms of ventilator-induced lung injury in premature infants. *Semin Neonatol.* 2002;7(5):353-360.
- Auckland SM, Halvorsen T, Fosse KR, et al. High-resolution CT of the chest in children and young adults who were born prematurely: Findings in a population-based study. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;187(4):1012-1018.
- Avery ME, Tooley WH, Keller JB, et al. Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. *Pediatrics.* 1987;79(1):26-30.
- Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11:CD001456. doi: 10.1002/14651858.CD001456.pub2.
- Ballard HO, Anstead MI, Shook LA. Azithromycin in the extremely low birth weight infant for the prevention of bronchopulmonary dysplasia: a pilot study. *Respir Res.* 2007;8:41.
- Ballard HO, Shook LA, Bernard P, et al. Use of azithromycin for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Pediatr Pulmonol.* 2011;46(2):111-118.
- Ballard PL, Gonzales LW, Godinez RI, et al. Surfactant composition and function in a primate model of infant chronic lung disease: effects of inhaled nitric oxide. *Pediatr Res.* 2006a;59(1):157-162.
- Ballard RA, Truog WE, Cnaan A, et al. Inhaled nitric oxide in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med.* 2006b;355(4):343-353.
- Bamat N, Fierro J, Wang Y, et al. Positive end-expiratory pressure for preterm infants requiring conventional mechanical ventilation for respiratory distress syndrome or bronchopulmonary dysplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2:CD004500. doi: 10.1002/14651858.CD004500.pub3.
- Bancalari E, Claure N. Definitions and diagnostic criteria for bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol.* 2006;30(4):164-170.
- Bancalari E. Changes in the pathogenesis and prevention of chronic lung disease of prematurity. *Am J Perinatol.* 2001;18(1):1-9.
- Baraldi E, Bonetto G, Zacchello F, et al. Low exhaled nitric oxide in school-age children with bronchopulmonary dysplasia and airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(1):68-72.
- Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med.* 2007;357(19):1946-1955.
- Barker DJP. Mothers, babies and health in later life. [2nd edition]. 1998. London: Churchill Livingstone.
- Barrington K, Finer N. The natural history of the appearance of apnea of prematurity. *Pediatr Res.* 1991;29(4 Pt 1):372-375.
- Barrington KJ, Bull D, Finer NN. Randomized trial of nasal synchronized intermittent mandatory ventilation compared with continuous positive airway pressure after extubation of very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2001;107(4):638-641.
- Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1:CD000509. doi: 10.1002/14651858.CD000509.pub5. Review.
- Barrington KJ, Finer N. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(12):CD000509.
- Barrington KJ, Fortin-Pellerin E, Pennaforte T. Fluid restriction for treatment of preterm infants with chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2(2):CD005389. Published 2017 Feb 8. doi:10.1002/14651858.CD005389.pub2
- Bassler D, Shinwell ES, Hallman M, et al. Long-Term Effects of Inhaled Budesonide for Bronchopulmonary Dysplasia. *N Engl J Med.* 2018;378(2):148-157. doi: 10.1056/NEJMoa1708831. PubMed PMID: 29320647.
- Baud O, Maury L, Lebaill F, et al. Effect of early low-dose hydrocortisone on survival without bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants (PREMILOC): a double-blind, placebo-controlled, multicentre, randomised trial. *Lancet.* 2016;387(10030):1827-36. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00202-6. Epub 2016 Feb 23.
- Baveja R, Christou H. Pharmacological strategies in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol.* 2006;30(4):209-218.
- Been JV, Lugtenberg MJ, Smets E, et al. Preterm birth and childhood wheezing disorders: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2014;11(1):e1001596.
- Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(12):CD000503. doi: 10.1002/14651858.CD000503.pub3. Epub 2014 Dec 4. Review.
- Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(12):CD000503. doi: 10.1002/14651858.CD000503.pub3. Epub 2014 Dec 4. Review.
- Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1):CD000503.
- Bell EF, Warburton D, Stonestreet BS, et al. Effect of fluid administration on the development of symptomatic patent ductus arteriosus and congestive heart failure in premature infants. *New England Journal of Medicine.* 1980;302:598-604.
- Bental RY, Cooper PA, Cummins RR, et al. Vitamin A therapy - effects on the incidence of bronchopulmonary dysplasia. *South African Journal of Food Science and Nutrition.* 1994;6(4):141-145.
- Benzies KM, Magill-Evans JE, Hayden KA, et al. Key components of early intervention programs for preterm infants and their parents: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2013;13Suppl 1: S10.

- Berg van den JP, Westerbeek EA, van der Klis FR, et al. Transplacental transport of IgG antibodies to preterm infants: a review of the literature. *Early Human Development*. 2011;(87):67-72.
- Bevilacqua G, Halliday H, Parmigiani S, et al. Randomized multicentre trial of treatment with porcine natural surfactant for moderately severe neonatal respiratory distress syndrome. The Collaborative European Multicentre Study Group. *J Perinat Med*. 1993;21(5):329-340.
- Bhandari V, Gavino RG, Nedrelow JH, et al. A randomized controlled trial of synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation in RDS. *J Perinatol*. 2007;27(11):697-703.
- Bhuta T, Henderson-Smart DJ. Elective high frequency jet ventilation versus conventional ventilation for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000328.
- Bjorklund LJ, Ingimarsson J, Curstedt T, et al. Lung recruitment at birth does not improve lung function in immature lambs receiving surfactant. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001;45(8):986-993.
- Bjorklund LJ, Ingimarsson J, Curstedt T, et al. Manual ventilation with a few large breaths at birth compromises the therapeutic effect of subsequent surfactant replacement in immature lambs. *Pediatr Res*. 1997;42(3):348-355.
- Bland RD, Albertine KH, Carlton DP, et al. Inhaled nitric oxide effects on lung structure and function in chronically ventilated preterm lambs. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(7):899-906.
- Bloom DE, Cafiero ET, Jané-Llopis E, et al. The Global Economic Burden of Noncommunicable Diseases. *World Economic Forum*. Geneva. 2011.
- Bloomfield FH, Knight JB, Harding JE. Side effects of 2 different dexamethasone courses for preterm infants at risk of chronic lung disease: a randomized trial. *J Pediatr*. 1998;133(3):395-400.
- Bollen CW, Uiterwaal CS, van Vught AJ. Cumulative metaanalysis of high-frequency versus conventional ventilation in premature neonates. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(10):1150-1155.
- Brattström P, Russo C, Ley D, Bruschetti M. High-versus low-dose caffeine in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*. 2019;108(3):401-410. doi: 10.1111/apa.14586. Epub 2018 Oct 30. Review.
- Brett J, Staniszewska S, Newburn M, et al. A systematic mapping review of effective interventions for communicating with, supporting and providing information to parents of preterm infants. *BMJ Open*. 2011;1(1):e000023.
- Brion LP, Primhak RA, Ambrosio-Perez I. Diuretics acting on the distal renal tubule for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(1):CD001817.
- Broom M, Ying L, Wright A, et al. Ceasing Cpap At standarD criteriA (CICADA): impact on weight gain, time to full feeds and caffeine use. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014;99(5):F423-5. doi: 10.1136/archdischild-2013-304581. Epub 2014 May 8.
- Brostrom EB, Thunqvist P, Adenfelt G, et al. Obstructive lung disease in children with mild to severe BPD. *Respir Med*. 2010;104(3):362-370.
- Brudno DS, Parker DH, Slaton G. Response of pulmonary mechanics to terbutaline in patients with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Med Sci*. 1989;297(3):166-168.
- Bruschetti M, O'Donnell CP, Davis PG, et al. Sustained versus standard inflations during neonatal resuscitation to prevent mortality and improve respiratory outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;7:CD004953. doi: 10.1002/14651858.CD004953.pub3. Review.
- Cabal LA, Larrazabal C, Ramanathan R, et al. Effects of metaproterenol on pulmonary mechanics, oxygenation, and ventilation in infants with chronic lung disease. *J Pediatr*. 1987;110(1):116-119.
- Carlo WA, Stark AR, Bauer C, et al. Effects of minimal ventilation in a multicenter randomized controlled trial of ventilator support and early corticosteroid therapy in extremely low birthweight infants. *Pediatrics*. 1999;104(3, Suppl):738-39.
- Carlton DP, Albertine KH, Cho SC, et al. Role of neutrophils in lung vascular injury and edema after premature birth in lambs. *J Appl Physiol*. 1997;83(4):1307-1317.
- Cassady G, Crouse DT, Kirklin JW, et al. A randomized, controlled trial of very early prophylactic ligation of the ductus arteriosus in babies who weighed 1000 g or less at birth. *N Engl J Med*. 1989;320(23):1511-1516.
- Cassell GH, Waites KB CD. Mycoplasma infections. In: Remington JS, Klein JO editor(s). *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 5th Edition. Philadelphia: Saunders. 2001.
- Cassell GH, Waites KB, Crouse DT. Perinatal mycoplasma infections. *Clin Perinatol*. 1991;18(2):241-262.
- Castoldi F, Daniele I, Fontana P, et al. Lung recruitment maneuver during volume guarantee ventilation of preterm infants with acute respiratory distress syndrome. *Am J Perinatol*. 2011;28(7):521-528.
- Chen J, Jin L, Chen X. Efficacy and Safety of Different Maintenance Doses of Caffeine Citrate for Treatment of Apnea in Premature Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int. J Korean Med Sci*. 2018;2018:9061234. doi: 10.1155/2018/9061234. eCollection 2018.
- Chen ML, Guo L, Smith LE, et al. High or low oxygen saturation and severe retinopathy of prematurity: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2010;125(6):e1483-e1492.
- Chen X, Peng WS, Wang L, et al. [A randomized controlled study of nasal intermittent positive pressure ventilation in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2013;15(9):713-7. Chinese.
- Chowdhury O, Patel DS, Hannam S, et al. Randomised trial of volume-targeted ventilation versus pressure-limited ventilation in acute respiratory failure in prematurely born infants. *Neonatology*. 2013;104(4):290-4. doi: 10.1159/000353956. Epub 2013 Oct 8.
- Clark RH, Gerstmann DR, Jobe AH, et al. Lung injury in neonates: causes, strategies for prevention, and long-term consequences. *J Pediatr*. 2001;139(4):478-486.

- Clyman R, Cassady G, Kirklin JK, et al. The role of patent ductus arteriosus ligation in bronchopulmonary dysplasia: reexamining a randomized controlled trial. *J Pediatr*. 2009;154(6):873-876.
- Clyman RI, Liebowitz M, Kaempf J, et al. PDA-TOLERATE Trial: An Exploratory Randomized Controlled Trial of Treatment of Moderate-to-Large Patent Ductus Arteriosus at 1 Week of Age. *J Pediatr*. 2019;205:41-48.e6. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.09.012. Epub 2018 Oct 16.
- Collaborative Group for the Multicenter Study on Heated Humidified High-flow Nasal Cannula Ventilation. [Efficacy and safety of heated humidified high-flow nasal cannula for prevention of extubation failure in neonates]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2014;52(4):271-6. Chinese.
- Cools F, Askie LM, Offringa M, et al. Elective high-frequency oscillatory versus conventional ventilation in preterm infants: a systematic review and meta-analysis of individual patients' data. *Lancet*. 2010.
- Cools F, Henderson-Smart DJ, Offringa M, et al. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3):CD000104.
- Cools F, Offringa M, Askie LM. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(3):CD000104. doi: 10.1002/14651858.CD000104.pub4.
- Cotton RB, Sundell HW, Zeldin DC, et al. Inhaled nitric oxide attenuates hyperoxic lung injury in lambs. *Pediatr Res*. 2006;59(1):142-146.
- Courtney SE, Durand DJ, Asselin JM, et al. High- frequency oscillatory ventilation versus conventional mechanical ventilation for very- low-birth-weight infants. *N Engl J Med*. 2002;347(9):643-652.
- Crowther CA, McKinlay CJ, Middleton P, et al. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(6):CD003935.
- Crowther CA, McKinlay CJD, Middleton P, et al. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;7. Art No CD003935.
- D'Angio CT. Active immunization of premature and low birth-weight infants: a review of immunogenicity, efficacy, and tolerability. *Paediatr Drugs*. 2007;9(1):17-32.
- Dani C, Bertini G, Pezzati M, et al. Inhaled nitric oxide in very preterm infants with severe respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr*. 2006;95(9):1116-1123.
- Dani C, Bertini G, Reali MF, et al. Prophylaxis of patent ductus arteriosus with ibuprofen in preterm infants. *Acta Paediatr*. 2000;89(11):1369-1374.
- Darlow BA, Graham PJ, Rojas-Reyes MX. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short- and long-term morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(8):CD000501. doi: 10.1002/14651858.CD000501.pub4. Review.
- 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.
- Davis JM, Sinkin RA, Aranda JV. Drug therapy for bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 1990;8(2):117-125.
- Davis PG, Henderson-Smart DJ. Nasal continuous positive airways pressure immediately after extubation for preventing morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000143.
- Davis PG, Lemyre B, De Paoli AG. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(3):CD003212.
- Davis PG, Tan A, O'Donnell CP, et al. Resuscitation of newborn infants with 100% oxygen or air: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2004;364(9442):1329-1333.
- Dawson JA, Schmolzer GM, Kamlin CO, et al. Oxygenation with T-piece versus self- inflating bag for ventilation of extremely preterm infants at birth: a randomized controlled trial. *J Pediatr*. 2011;158(6):912-918.
- Denjean A, Diot P, Morra L, et al. Albuterol delivery in a model of mechanical ventilation. Comparison of a metered dose inhaler and nebulizer efficiency. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1995.
- Denjean A, Paris-Llado J, Zupan V, et al. Inhaled salbutamol and beclomethasone for preventing broncho-pulmonary dysplasia: a randomised double-blind study. *Eur J Pediatr*. 1998;157(11):926-931.
- Di Fiore JM, Walsh M, Wrage L, et al. Low oxygen saturation target range is associated with increased incidence of intermittent hypoxemia. *J Pediatr*. 2012;161(6):1047-1052.
- Dilmen U, Özdemir R, Tatar Aksoy H, et al. Early regular versus late selective poractant treatment in preterm infants born between 25 and 30 gestational weeks: a prospective randomized multicenter study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27(4):411-5. doi: 10.3109/14767058.2013.818120. Epub 2013 Jul 30.
- Dinsmoor MJ, Ramamurthy RS, Gibbs RS. Transmission of genital mycoplasmas from mother to neonate in women with prolonged membrane rupture. *Pediatr Infect Dis J*. 1989;8(8):483-487.
- Donn SM, Sinha SK. Can mechanical ventilation strategies reduce chronic lung disease? *Semin Neonatol*. 2003;8(6):441-448.
- Doyle LW, Adams AM, Robertson C, et al. Increasing airway obstruction from 8 to 18 years in extremely preterm/low-birthweight survivors born in the surfactant era. *Thorax*. 2017a;72(8):712-719.
- Doyle LW, Cheong J, Hunt RW, et al. Caffeine and brain development in very preterm infants. *Ann Neurol*. 2010;68(5):734-742.
- Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, et al. Early (<8 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017b;10:CD001146. doi: 10.1002/14651858.CD001146.pub5. Review. PubMed PMID: 29063585; PubMed Central PMCID: PMC6485683.

- Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, et al. Late (>7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017c;10:CD001145. doi: 10.1002/14651858.CD001145.pub4. Review. PubMed PMID: 29063594; PubMed Central PMCID: PMC6485440.
- Doyle LW, Davis PG, Morley CJ, et al. Low-dose dexamethasone facilitates extubation among chronically ventilator-dependent infants: a multicenter, international, randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2006a;117(1):75-83.
- Doyle LW, Faber B, Callanan C, et al. Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight subjects and lung function in late adolescence. *Pediatrics.* 2006b;118(1098-4275; 1):108-113.
- Doyle LW, Halliday HL, Ehrenkranz RA, et al. An update on the impact of postnatal systemic corticosteroids on mortality and cerebral palsy in preterm infants: effect modification by risk of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 2014;165(6):1258-60. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.07.049. Epub 2014 Sep 10.
- Doyle LW, Halliday HL, Ehrenkranz RA, et al. Impact of postnatal systemic corticosteroids on mortality and cerebral palsy in preterm infants: effect modification by risk for chronic lung disease. *Pediatrics.* 2005;115(3):655-661.
- Dreyfuss D, Basset G, Soler P, et al. Intermittent positive-pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats. *Am Rev Respir Dis.* 1985;132(4):880-884.
- Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(1):294-323.
- Duijts L, van Meel ER, Moschino L, et al. European respiratory society guideline on long term management of children with bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J.* 2019.
- Duman N, Tuzun F, Sutcuoglu S, et al. Impact of volume guarantee on synchronized ventilation in preterm infants: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2012;38(8):1358-64. doi: 10.1007/s00134-012-2601-5. Epub 2012 May 23.
- Dunn MS, Kaempf J, de KA, et al. Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates. *Pediatrics.* 2011;128(5):e1069- e1076.
- Dunn MS, Shennan AT, Hoskins EM, et al. Two-year follow-up of infants enrolled in a randomized trial of surfactant replacement therapy for prevention of neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics.* 1988;82(4):543-547.
- Edwards DK, Colby TV, Northway WH. Radiographic-pathologic correlation in bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 1979;95(0022-3476;5):834-836.
- Edwards DK, Dyer WM, Northway WH. Twelve years' experience with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 1977;59(0031-4005;6):839-846.
- Edwards MO, Kotecha SJ, Lowe J, et al. Effect of preterm birth on exercise capacity: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2015;50(3):293-301.
- Ehrenberg HM, Mercer BM. Antibiotics and the management of preterm premature rupture of the fetal membranes. *Clin Perinatol.* 2001;28(4):807-818.
- Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, et al. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 2005;116(6):1353-1360.
- El-Chimi MS, Awad HA, El-Gammasy TM, et al. Sustained versus intermittent lung inflation for resuscitation of preterm infants: a randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(11):1273-1278.
- Erdemir A, Kahramaner Z, Turkoglu E, et al. Effects of synchronized intermittent mandatory ventilation versus pressure support plus volume guarantee ventilation in the weaning phase of preterm infants*. *Pediatr Crit Care Med.* 2014;15(3):236-41. doi: 10.1097/PCC.0b013e3182a5570e.
- Escobedo MB, Aziz K, Kapadia VS, et al. American Heart Association Focused Update on Neonatal Resuscitation: An Update to the American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2019;140(24):e922-e930. doi: 10.1161/CIR.0000000000000729. Epub 2019 Nov 14.
- Escrig R, Arruza L, Izquierdo I, et al. Achievement of targeted saturation values in extremely low gestational age neonates resuscitated with low or high oxygen concentrations: a prospective, randomized trial. *Pediatrics.* 2008;121(5):875-881.
- EURO-PERISTAT. Project with SCPE EE. European perinatal health report 2008. Centraal Bureau voor Statistiek. Perinatale en zuigelingensterfte; zwangerschapsduur en geslacht Statline 2006 en 2007. 2013.
- Evans T, Whittingham K, Sanders M, et al. Are parenting interventions effective in improving the relationship between mothers and their preterm infants? *Infant Behav Dev.* 2014;37(2):131-154.
- Eze N, Murphy D, Dhar V, et al. Comparison of sprinting vs non-sprinting to wean nasal continuous positive airway pressure off in very preterm infants. *J Perinatol.* 2018;38(2):164-168. doi: 10.1038/jp.2017.161. Epub 2017 Oct 26.
- Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(2):147-148.
- Farrell PA, Fiascone JM. Bronchopulmonary dysplasia in the 1990s: a review for the pediatrician. *Curr Probl Pediatr.* 1997;27(4):129-163.
- Fawke J, Lum S, Kirkby J, et al. Lung function and respiratory symptoms at 11 years in children born extremely preterm: The EPICure study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(2):237-245.
- Feng ZT, Yang ZM, Gu DF, et al. [Clinical efficacy of heated humidified high-flow nasal cannula in preventing extubation failure in neonates: a Meta analysis]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2015;17(12):1327-32. Chinese.
- Ferreira PJ, Bunch TJ, Albertine KH, et al. Circulating neutrophil concentration and respiratory distress in premature infants. *J Pediatr.* 2000;136(4):466-472.

- Filippone M, Bonetto G, Cherubin E, et al. Childhood course of lung function in survivors of bronchopulmonary dysplasia. *JAMA*. 2009;302(13):1418-1420.
- Finer N, Saugstad O, Vento M, et al. Use of oxygen for resuscitation of the extremely low birth weight infant. *Pediatrics*. 2010a;125(2):389-391.
- Finer NN, Bates R, Tomat P. Low-flow oxygen delivery via nasal cannula to neonates. *Pediatr Pulmonol*. 1996;21(1):48-51.
- Finer NN, Carlo WA, Duara S, et al. Delivery room continuous positive airway pressure/positive end-expiratory pressure in extremely low birth weight infants: a feasibility trial. *Pediatrics*. 2004;114(3):651-657.
- Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, et al. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med*. 2010b;362(21):1970-1979.
- Fischer HS, Schmölzer GM, Cheung PY, et al. Verlengde inflaties and avoiding mechanical ventilation to prevent death or bronchopulmonary dysplasia: a meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2018;27(150). pii: 180083. doi: 10.1183/16000617.0083-2018. Print 2018 Dec 31.
- Fleeman N, Mahon J, Bates V, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of heated humidified high-flow nasal cannula compared with usual care for preterm infants: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2016;20(30):1-68. doi: 10.3310/hta20300. Review.
- Flors L, Mugler JP, Paget-Brown A, et al. Hyperpolarized helium-3 diffusion-weighted magnetic resonance imaging detects abnormalities of lung structure in children with bronchopulmonary dysplasia. *J Thorac Imaging*. 2017;32(5):323-332.
- Fok TF, Lam K, Ng PC, et al. Delivery of salbutamol to nonventilated preterm infants by metered-dose inhaler, jet nebulizer, and ultrasonic nebulizer. *Eur Respir J*. 1998;12(1):159-164.
- Fok TF, Monkman S, Dolovich M, et al. Efficiency of aerosol medication delivery from a metered dose inhaler versus jet nebulizer in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 1996;21(5):301-309.
- Fok TF. Adjunctive pharmacotherapy in neonates with respiratory failure. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009;14(1):49-55. doi: 10.1016/j.siny.2008.08.002. Epub 2008 Oct 11.
- Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(7):CD000174.
- Frank L. Antioxidants, nutrition, and bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol*. 1992;19(3):541-562.
- Galdes-Sebaldo M, Sheller JR, Groggaard J, et al. Prematurity is associated with abnormal airway function in childhood. *Pediatr Pulmonol*. 1989;7(4):259-264.
- Gao X, Yang B, Hei M, et al. [Application of three kinds of non-invasive positive pressure ventilation as a primary mode of ventilation in premature infants with respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2014;52(1):34-40. Chinese.
- Gappa M, Gartner M, Poets CF, et al. Effects of salbutamol delivery from a metered dose inhaler versus jet nebulizer on dynamic lung mechanics in very preterm infants with chronic lung disease. *Pediatr Pulmonol*. 1997;23(6):442-448.
- Garite TJ, Kurtzman J, Maurel K, et al. Impact of a 'rescue course' of antenatal corticosteroids: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200(3):248-249.
- Garland SM, Murton LJ. Neonatal meningitis caused by *Ureaplasma urealyticum*. *Pediatr Infect Dis J*. 1987;6(9):868-870.
- Gharehbaghi MM, Peirovifar A, Ghojzadeh M, et al. Efficacy of azithromycin for prevention of bronchopulmonary dysplasia (BPD). *Turk J Med Sci*. 2012;42:1070-1075.
- Giannakopoulou C, Hatzidaki E, Korakaki E, et al. Comparative randomized study: administration of natural and synthetic surfactant to premature newborns with respiratory distress syndrome. *Pediatr Int*. 2002;44(2):117-121.
- Gibson AM, Reddington C, McBride L, et al. Lung function in adult survivors of very low birth weight, with and without bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50(10):987-994.
- Glackin SJ, O'Sullivan A, George S, et al. High-flow nasal cannula versus NCPAP, duration to full oral feeds in preterm infants: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017;102(4):F329-F332. doi: 10.1136/archdischild-2016-307000.
- Gladstone IM, Levine RL. Oxidation of proteins in neonatal lungs. *Pediatrics*. 1994;93(5):764-768.
- Goyal NK, Teeters A, Ammerman RT. Home visiting and outcomes of preterm infants: a systematic review. *Pediatrics*. 2013;132(3):502-516.
- Greenberg RG, Gayam S, Savage D, et al. Furosemide Exposure and Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia in Premature Infants. *J Pediatr*. 2019;208:134-140.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.11.043. Epub 2018 Dec 20.
- Greenough A, Peacock J, Zivanovic S, et al. United Kingdom Oscillation Study: long-term outcomes of a randomised trial of two modes of neonatal ventilation. *Health Technol Assess*. 2014;18(41):v-xx, 1-95. doi: 10.3310/hta18410.
- Greenough A. Emerging drugs for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2008;13(3):537-546.
- Gregory GA, Kitterman JA, Phibbs RH, et al. Treatment of the idiopathic respiratory-distress syndrome with continuous positive airway pressure. *N Engl J Med*. 1971;284(24):1333-1340.
- Grigg J, Arnon S, Jones T, et al. Delivery of therapeutic aerosols to intubated babies. *Arch Dis Child*. 1992;67(1 Spec No):25-30.
- Güven S, Bozdağ S, Saner H, et al. Early neonatal outcomes of volume guaranteed ventilation in preterm infants with respiratory distress syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013;26(4):396-401. doi: 10.3109/14767058.2012.733778. Epub 2012 Oct 29.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-926.

Hakulinen AL, Heinonen K, Lansimies E, et al. Pulmonary function and respiratory morbidity in school-age children born prematurely and ventilated for neonatal respiratory insufficiency. *Pediatr Pulmonol.* 1990;8(8755-6863; 4):226-232.

Halim A, Shirazi H, Riaz S, et al. Less Invasive Surfactant Administration in Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2019;29(3):226-330. doi: 10.29271/jcsp.2019.03.226.

Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early (<8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD001146.

Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Late (>7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):CD001145.

Hamon I, Fresson J, Nicolas MB, et al. Early inhaled nitric oxide improves oxidative balance in very preterm infants. *Pediatr Res.* 2005;57(5 Pt 1):637-643.

Harling AE, Beresford MW, Vince GS, et al. Does the use of 50% oxygen at birth in preterm infants reduce lung injury? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90(5):F401-F405.

Harvey CJ, O'Doherty MJ, Page CJ, et al. Effect of a spacer on pulmonary aerosol deposition from a jet nebuliser during mechanical ventilation. *Thorax.* 1995;50(1):50-53.

Hasan SU, Potenziano J, Konduri GG, et al. Effect of Inhaled Nitric Oxide on Survival Without Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2017;171(11):1081-1089. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.2618.

Hascoet JM, Fresson J, Claris O, et al. The safety and efficacy of nitric oxide therapy in premature infants. *J Pediatr.* 2005;146(3):318-323.

Haynes RL, Folkert RD, Keefe RJ, et al. Nitrosative and oxidative injury to premyelinating oligodendrocytes in periventricular leukomalacia. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2003;62(5):441-450.

Heath Jeffery RC, Broom M, Shadbolt B, et al. Ceasing Cpap At standarD criteria (CICADA): Implementation improves neonatal outcomes. *J Paediatr Child Health.* 2016;52(3):321-6. doi: 10.1111/jpc.13087.

Heiring C, Steensberg J, Bjerager M, et al. A Randomized Trial of Low-Flow Oxygen versus Nasal Continuous Positive Airway Pressure in Preterm Infants. *Neonatology.* 2015;108(4):259-65. doi: 10.1159/000437203. Epub 2015 Aug 28.

Hellstrom A, Perruzzi C, Ju M, et al. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(10):5804-5808.

Henderson-Smart DJ, Cools F, Bhuta T, et al. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(3):CD000104.

Henderson-Smart DJ, Davis PG. Prophylactic methylxanthines for endotracheal extubation in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010a;(12):CD000139.

Henderson-Smart DJ, De Paoli AG. Prophylactic methylxanthine for prevention of apnoea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010b;(12):CD000432.

Henderson-Smart DJ. Recurrent apnoea. *Evidence Based Pediatrics. Evid Based Med.* 2004.

Hentschel J, Berger TM, Tschopp A, et al. Population- based study of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants in Switzerland. *Eur J Pediatr.* 2005;164(5):292-297.

Hernandez LA, Peevy KJ, Moise AA, et al. Chest wall restriction limits high airway pressure-induced lung injury in young rabbits. *J Appl Physiol.* 1989;66(5):2364- 2368.

Hibbs AM, Walsh MC, Martin RJ, et al. One-year respiratory outcomes of preterm infants enrolled in the Nitric Oxide (to prevent) Chronic Lung Disease trial. *J Pediatr.* 2008;153(4):525-529.

Higgins RD, Bancalari E, Willinger M, et al. Executive summary of the workshop on oxygen in neonatal therapies: controversies and opportunities for research. *Pediatrics.* 2007;119(4):790-796.

Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, et al. Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. *J Pediatr.* 2018;197:300-308. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.01.043. Epub 2018 Mar 16. No abstract available.

Hilgendorff A, Reiss I, Gortner L, et al. Impact of airway obstruction on lung function in very preterm infants at term. *Pediatr Crit Care Med.* 2008;9(6):629-35. doi: 10.1097/PCC.0b013e31818d17c8.

Hjalmarson O, Sandberg KL. Lung function at term reflects severity of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 2005;146(0022-3476;1):86-90.

Ho JJ, Subramaniam P, Henderson-Smart DJ, et al. Continuous distending pressure for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(2):CD002271.

Hoffman DJ, Gerdes JS, Abbasi S. Pulmonary function and electrolyte balance following spironolactone treatment in preterm infants with chronic lung disease: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *J Perinatol.* 2000;20(1):41-45.

Holleman-Duray D, Kaupie D, Weiss MG. Heated humidified high-flow nasal cannula: use and a neonatal early extubation protocol. *J Perinatol.* 2007;27(12):776-781.

Homaira N, Briggs N, Oei JL, et al. Impact of influenza on hospitalization rates in children with a range of chronic lung diseases. *Influenza Other Respir Viruses.* 2019;13(3):233-239. doi: 10.1111/irv.12633. Epub 2019 Jan 30

Hulskamp G, Lum S, Stocks J, et al. Association of prematurity, lung disease and body size with lung volume and ventilation inhomogeneity in unsedated neonates: A multicentre study. *Thorax.* 2009;64(1468-3296;3):240-245.

Hundscheid T, Onland W, van Overmeire B, et al. Early treatment versus expectative management of patent ductus arteriosus in preterm infants: a multicentre, randomised, non-inferiority trial in Europe (BeNeDuctus trial). *BMC Pediatr.* 2018;18(1):262. doi: 10.1186/s12887-018-1215-7.

Hunt KA, Ling R, White M, et al. Verlengde inflaties during delivery suite stabilisation in prematurely-born infants – A randomised trial. *Early Hum Dev.* 2019;130:17-21.

- Hutzal CE, Boyle EM, Kenyon SL, et al. Use of antibiotics for the treatment of preterm parturition and prevention of neonatal morbidity: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(6):620-628.
- Hynan MT, Hall SL. Psychosocial program standards for NICU parents. *J Perinatology.* 2015;35:S1 – S4.
- Ikegami M, Kallapur S, Michna J, et al. Lung injury and surfactant metabolism after hyperventilation of premature lambs. *Pediatr Res.* 2000;47(3):398-404.
- Ingimarsson J, Bjorklund LJ, Curstedt T, et al. A lung recruitment maneuver immediately before rescue surfactant therapy does not affect the lung mechanical response in immature lambs with respiratory distress syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003;47(8):968-972.
- Ingimarsson J, Bjorklund LJ, Curstedt T, et al. Incomplete protection by prophylactic surfactant against the adverse effects of large lung inflations at birth in immature lambs. *Intensive Care Med.* 2004;30(7):1446-1453.
- Isayama T, Chai-Adisaksopha C, McDonald SD. Noninvasive Ventilation With vs Without Early Surfactant to Prevent Chronic Lung Disease in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2015;169(8):731-9. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.0510. Review.
- Isayama T, Iwami H, McDonald S, et al. Association of Noninvasive Ventilation Strategies With Mortality and Bronchopulmonary Dysplasia Among Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2016;316(6):611-24. doi: 10.1001/jama.2016.10708. Review. Erratum in: *JAMA.* 2016 Sep 13;316(10):1116. PubMed PMID: 27532916.
- Isayama T, Lee SK, Mori R, et al. Comparison of mortality and morbidity of very low birth weight infants between Canada and Japan. *Pediatrics.* 2012;130(4):e957-e965.
- Isayama T, Lee SK, Yang J, et al. Revisiting the Definition of Bronchopulmonary Dysplasia: Effect of Changing Panoply of Respiratory Support for Preterm Neonates. *JAMA Pediatr.* 2017;171(3):271-279. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.4141.
- Iyer NP, Mhanna MJ. The role of surfactant and non-invasive mechanical ventilation in early management of respiratory distress syndrome in premature infants. *World J Pediatr.* 2014;10(3):204-10. doi: 10.1007/s12519-014-0494-9. Epub 2014 Aug 15. Review.
- Jensen CF, Sellmer A, Ebbesen F, et al. Sudden vs Pressure Wean From Nasal Continuous Positive Airway Pressure in Infants Born Before 32 Weeks of Gestation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2018;172(9):824-831. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.2074.
- Jackson JK, Ford SP, Meinert KA, et al. Standardizing nasal cannula oxygen administration in the neonatal intensive care unit. *Pediatrics.* 2006;118 Suppl 2:S187- S196.
- Jacob SV, Coates AL, Lands LC, et al. Long-term pulmonary sequelae of severe bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 1998;133(2):193-200.
- Jacob SV, Lands LC, Coates AL, et al. Exercise ability in survivors of severe bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(6):1925-1929.
- Jardine L, Davies MW. Withdrawal of neonatal continuous positive airway pressure: current practice in Australia. *Pediatr Int.* 2008;50(4):572-575.
- Jardine LA, Inglis GD, Davies MW. Strategies for the withdrawal of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(2):CD006979.
- Jasani B, Nanavati R, Kabra N, et al. Comparison of non-synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation versus nasal continuous positive airway pressure as post-extubation respiratory support in preterm infants with respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(10):1546-51. doi: 10.3109/14767058.2015.1059809. Epub 2015 Jul 28.
- Jensen EA, Dysart K, Gantz MG, et al. The Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants. An Evidence-based Approach. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(6):751-759. doi: 10.1164/rccm.201812-2348OC.
- Jiravisitkul P, Rattanasiri S, Nuntnarumit P. Randomised controlled trial of sustained lung inflation for resuscitation of preterm infants in the delivery room. *Resuscitation.* 2017;111:68-73.
- Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(7):1723-1729.
- Jobe AH, Ikegami M. Mechanisms initiating lung injury in the preterm. *Early Hum Dev.* 1998a;53(1):81-94.
- Jobe AH, Kramer BW, Moss TJ, et al. Decreased indicators of lung injury with continuous positive expiratory pressure in preterm lambs. *Pediatr Res.* 2002;52(3):387-392.
- Jobe AH, Wada N, Berry LM, et al. Single and repetitive maternal glucocorticoid exposures reduce fetal growth in sheep. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178(5):880-885.
- Jobe AH. Transition/adaptation in the delivery room and less RDS: "Don't just do something, stand there!". *J Pediatr.* 2005;147(3):284-286.
- John HB, Philip RM, Santhanam S, et al. Activity based group therapy reduces maternal anxiety in the Neonatal Intensive Care Unit - a prospective cohort study. *Early Hum Dev.* 2018;123:17–21.
- Jonsson B, Rylander M, Faxelius G. Ureaplasma urealyticum, erythromycin and respiratory morbidity in high-risk preterm neonates. *Acta Paediatr.* 1998;87(10):1079- 1084.
- Joshi VH, Bhuta T. Rescue high frequency jet ventilation versus conventional ventilation for severe pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1):CD000437.
- Kahramaner Z, Erdemir A, Turkoglu E, et al. Unsynchronized nasal intermittent positive pressure versus nasal continuous positive airway pressure in preterm infants after extubation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(9):926-9. doi: 10.3109/14767058.2013.846316. Epub 2013 Oct 17.

- Kang WQ, Xu BL, Liu DP, et al. [Efficacy of heated humidified high-flow nasal cannula in preterm infants aged less than 32 weeks after ventilator weaning]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2016;18(6):488-91. Chinese.
- Kao LC, Durand DJ, McCrea RC, et al. Randomized trial of long-term diuretic therapy for infants with oxygen-dependent bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 1994;124(5 Pt 1):772-781.
- Kattwinkel J, Perlman JM, Aziz K, et al. Neonatal resuscitation: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Pediatrics*. 2010;126(5):e1400-e1413.
- Kavvadia V, Greenough A, Dimitriou G, et al. Randomized trial of two levels of fluid input in the perinatal period – effect on fluid balance, electrolyte and metabolic disturbances in ventilated VLBW infants. *Acta Paediatrica*. 2000;89:237-41.
- Kendig JW, Ryan RM, Sinkin RA, et al. Comparison of two strategies for surfactant prophylaxis in very premature infants: a multicenter randomized trial. *Pediatrics*. 1998;101(6):1006-1012.
- Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(12):CD001058. doi: 10.1002/14651858.CD001058.pub3. Review.
- Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(8):CD001058.
- Kenyon S, Taylor DJ, Tarnow-Mordi WO. ORACLE--antibiotics for preterm prelabour rupture of the membranes: short-term and long-term outcomes. *Acta Paediatr Suppl*. 2002;91(437):12-15.
- Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. ORACLE Collaborative Group. *Lancet*. 2001;357(9261):979-988.
- Khalaf MN, Brodsky N, Hurley J, et al. A prospective randomized, controlled trial comparing synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation versus nasal continuous positive airway pressure as modes of extubation. *Pediatrics*. 2001;108(1):13-17.
- Khandaker G, Zurynski Y, Ridley G, et al. Clinical epidemiology and predictors of outcome in children hospitalised with influenza A(H1N1)pdm09 in 2009: a prospective national study. *Influenza Other Respir Viruses*. 2014;8(6):636-45. doi: 10.1111/irv.12286. Epub 2014 Sep 27.
- Kiatchoosakun P, Jirapradittha J, Panthongviriyakul MC, et al. Vitamin A supplementation for prevention of bronchopulmonary dysplasia in very-low-birth-weight premature Thai infants: a randomized trial. *J Med Assoc Thai*. 2014;97 Suppl 10:S82-8.
- Kinsella JP, Cutter GR, Steinhorn RH, et al. Noninvasive inhaled nitric oxide does not prevent bronchopulmonary dysplasia in premature newborns. *J Pediatr*. 2014;165(6):1104-1108.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.06.018. Epub 2014 Jul 22.
- Kinsella JP, Cutter GR, Walsh WF, et al. Early inhaled nitric oxide therapy in premature newborns with respiratory failure. *N Engl J Med*. 2006;355(4):354-364.
- Kinsella JP, Steinhorn RH, Krishnan US, et al. Recommendations for the Use of Inhaled Nitric Oxide Therapy in Premature Newborns with Severe Pulmonary Hypertension. *J Pediatr*. 2016;170:312-4. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.11.050. Epub 2015 Dec 15.
- Kinsella JP, Walsh WF, Bose CL, et al. Inhaled nitric oxide in premature neonates with severe hypoxaemic respiratory failure: a randomised controlled trial. *Lancet*. 1999;354(9184):1061-1065.
- Kirpalani H, Koren G, Schmidt B, et al. Respiratory response and pharmacokinetics of intravenous salbutamol in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Crit Care Med*. 1990;18(12):1374-1377.
- Kirpalani H, Millar D, Lemyre B, Yoder BA, Chiu A, Roberts RS; NIPPV Study Group. A trial comparing noninvasive ventilation strategies in preterm infants. *N Engl J Med*. 2013;369(7):611-20. doi: 10.1056/NEJMoa1214533.
- Kirpalani H, Ratcliffe SJ, Keszler M, et al. Effect of Verlengde inflaties vs Intermittent Positive Pressure Ventilation on Bronchopulmonary Dysplasia or Death Among Extremely Preterm Infants: The SAIL Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(12):1165-1175.
- Klingenberg C, Wheeler KI, McCallion N, et al. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10:CD003666. doi: 10.1002/14651858.CD003666.pub4.
- Gluckow M, Jeffery M, Gill A, et al. A randomised placebo-controlled trial of early treatment of the patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014;99(2):F99-F104. doi: 10.1136/archdischild-2013-304695. Epub 2013 Dec 6.
- Koldewijn K, van Wassenae A, Wolf MJ, et al. A neurobehavioral intervention and assessment program in very low birth weight infants: outcome at 24 months. *Pediatr*. 2010;156(3):359-65. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.09.009. Epub 2009 Nov 2.
- Koldewijn K, Wolf MJ, van Wassenae A, et al. The Infant Behavioral Assessment and Intervention Program for very low birth weight infants at 6 months corrected age. *J Pediatr*. 2009;154(1):33-38.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.07.039. Epub 2008 Sep 10.
- Komatsu DF, Diniz EM, Ferraro AA, et al. Randomized controlled trial comparing nasal intermittent positive pressure ventilation and nasal continuous positive airway pressure in premature infants after tracheal extubation. *Rev Assoc Med Bras*. 2016;62(6):568-574. doi: 10.1590/1806-9282.62.06.568.
- Korhonen P, Laitinen J, Hyodynmaa E, et al. Respiratory outcome in school-aged, very-low-birth-weight children in the surfactant era. *Acta Paediatr*. 2004;93(0803-5253; 3):316-321.
- Kotecha S, Clemm H, Halvorsen T, et al. Bronchial hyper-responsiveness in preterm-born subjects: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(7):715-725.
- Kotecha SJ, Edwards MO, Watkins WJ, et al. Effect of bronchodilators on forced expiratory volume in 1 s in preterm-born participants aged 5 and over: A systematic review. *Neonatology*. 2015;107(3):231-240.

- Kotecha SJ, Edwards MO, Watkins WJ, et al. Effect of preterm birth on later FEV1: A systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2013;68(8):760-766.
- Kraljevic M, Warnock FF. Early educational and behavioral RCT interventions to reduce maternal symptoms of psychological trauma following preterm birth: a systematic review. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2013;27(4):311-27. Review.
- Krausse R, Schubert S. In-vitro activities of tetracyclines, macrolides, fluoroquinolones and clindamycin against *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma ssp.* isolated in Germany over 20 years. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(11):1649-1655.
- Krishnan U, Feinstein JA, Adatia I, et al. Evaluation and management of pulmonary hypertension in children with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 2017;188:24-34.e1.
- Kua KP, Lee SW. Systematic review and meta-analysis of clinical outcomes of early caffeine therapy in preterm neonates. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(1):180-191. doi: 10.1111/bcp.13089. Epub 2016 Sep 30. Review.
- Kugelman A, Feferkorn I, Riskin A, et al. Nasal intermittent mandatory ventilation versus nasal continuous positive airway pressure for respiratory distress syndrome: a randomized, controlled, prospective study. *J Pediatr*. 2007;150(5):521-6, 526.
- Kumar M, Avasthi S, Ahuja S, et al. Unsynchronized Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation to prevent extubation failure in neonates: a randomized controlled trial. *Indian J Pediatr*. 2011;78(7):801-806.
- Kuo HT, Lin HC, Tsai CH, et al. A follow-up study of preterm infants given budesonide using surfactant as a vehicle to prevent chronic lung disease in preterm infants. *J Pediatr*. 2010;156(4):537-541.
- Latzin P, Roth S, Thamrin C, et al. Lung volume, breathing pattern and ventilation inhomogeneity in preterm and term infants. *PLoS One*. 2009;4(1932-6203;2):e4635.
- Laughon M, Allred EN, Bose C, et al. Patterns of respiratory disease during the first 2 postnatal weeks in extremely premature infants. *Pediatrics*. 2009;123(4):1124-1131.
- Lemons JA, Bauer CR, Oh W, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2001;107(1):E1.
- Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG, et al. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2:CD003212. doi: 10.1002/14651858.CD003212.pub3. Review.
- Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for apnea of prematurity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(1):CD002272.
- Lemyre B, Laughon M, Bose C, et al. Early nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus early nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12:CD005384. doi: 10.1002/14651858.CD005384.pub2. Review.
- Lin XZ, Chen HQ, Zheng Z, et al. [Therapeutic effect of early administration of oral ibuprofen in very low birth weight infants with patent ductus arteriosus]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2012;14(7):502-5. Chinese.
- Lin YJ, Markham NE, Balasubramaniam V, et al. Inhaled nitric oxide enhances distal lung growth after exposure to hyperoxia in neonatal rats. *Pediatr Res*. 2005;58(1):22-29.
- Lindner W, Hogel J, Pohlandt F. Sustained pressure-controlled inflation or intermittent mandatory ventilation in preterm infants in the delivery room? A randomized, controlled trial on initial respiratory support via nasopharyngeal tube. *Acta Paediatr*. 2005;94(3):303-309.
- Lindner W, Vossbeck S, Hummler H, et al. Delivery room management of extremely low birth weight infants: spontaneous breathing or intubation? *Pediatrics*. 1999;103(5 Pt 1):961-967.
- Lista G, Boni L, Scopesi F, et al. Sustained lung inflation at birth for preterm infants: a randomized clinical trial. *Pediatrics*. 2015;135(2):e457-64.
- Lista G, Castoldi F, Fontana P, et al. Lung inflammation in preterm infants with respiratory distress syndrome: effects of ventilation with different tidal volumes. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41(4):357-363.
- Lista G, Castoldi F, Fontana P, et al. Nasal continuous positive airway pressure (CPAP) versus bi-level nasal CPAP in preterm babies with respiratory distress syndrome: a randomised control trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2010;95(2):F85-F89.
- Lloyd J, Askie L, Smith J, et al. Supplemental oxygen for the treatment of prethreshold retinopathy of prematurity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD003482.
- Lui K, Jones LJ, Foster JP, et al. Lower versus higher oxygen concentrations titrated to target oxygen saturations during resuscitation of preterm infants at birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5:CD010239. doi: 10.1002/14651858.CD010239.pub2.
- Lum S, Kirkby J, Welsh L, et al. Nature and severity of lung function abnormalities in extremely pre-term children at 11 years of age. *Eur Respir J*. 2011;37(5):1199-1207.
- Lyon AJ, McColm J, Middlemist L, et al. Randomised trial of erythromycin on the development of chronic lung disease in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998;78(1):F10-F14.
- Mabanta CG, Pryhuber GS, Weinberg GA, et al. Erythromycin for the prevention of chronic lung disease in intubated preterm infants at risk for, or colonized or infected with *Ureaplasma urealyticum*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD003744. Review.
- Mactier H, McCulloch DL, Hamilton R, et al. Vitamin A supplementation improves retinal function in infants at risk of retinopathy of prematurity. *J Pediatr*. 2012;160(6):954-9.e1.

- Mai XM, Gaddlin PO, Nilsson L, et al. Asthma, lung function and allergy in 12-year-old children with very low birth weight: A prospective study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2003;14(3):184-192.
- Malmberg LP, Mieskonen S, Pelkonen A, et al. Lung function measured by the oscillometric method in prematurely born children with chronic lung disease. *Eur Respir J.* 2000;16(4):598-603.
- Malviya M, Ohlsson A, Shah S. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1):CD003951.
- Maniscalco WM, Watkins RH, Pryhuber GS, et al. Angiogenic factors and alveolar vasculature: development and alterations by injury in very premature baboons. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2002;282(4):L811-L823.
- Manley BJ, Dold SK, Davis PG, et al. High-flow nasal cannulae for respiratory support of preterm infants: a review of the evidence. *Neonatology.* 2012;102(4):300-8. doi: 10.1159/000341754. Epub 2012 Sep 6. Review.
- Mariani G, Cifuentes J, Carlo WA. Randomized trial of permissive hypercapnia in preterm infants. *Pediatrics.* 1999;104:1082-8.
- Martin RJ, Mhanna MJ, Haxhiu MA. The role of endogenous and exogenous nitric oxide on airway function. *Semin Perinatol.* 2002;26(6):432-438.
- Maymon E, Chaim W, Sheiner E, et al. A review of randomized clinical trials of antibiotic therapy in preterm premature rupture of the membranes. *Arch Gynecol Obstet.* 1998;261(4):173-181.
- McCann EM, Lewis K, Deming DD, et al. Controlled trial of furosemide therapy in infants with chronic lung disease. *J Pediatr.* 1985;106(6):957-962.
- McCormack WM, Rosner B, Alpert S, et al. Vaginal colonization with mycoplasma hominis and ureaplasma urealyticum. *Sex Transm Dis.* 1986a;13(2):67-70.
- McCormack WM. Ureaplasma urealyticum: ecologic niche and epidemiologic considerations. *Pediatr Infect Dis.* 1986b;5(6 Suppl):S232-S233.
- McCurnin DC, Pierce RA, Chang LY, et al. Inhaled NO improves early pulmonary function and modifies lung growth and elastin deposition in a baboon model of neonatal chronic lung disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2005;288(3):L450-L459.
- McEvoy C, Schilling D, Peters D, et al. Respiratory compliance in preterm infants after a single rescue course of antenatal steroids: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(6):544-549.
- McGregor J, Casey J. Enhancing infant-parent bonding using kangaroo care: a structured review. *Evidence based midwifery.* 2012;10(2):50-6.
- McGregor ML, Bremer DL, Cole C, et al. Retinopathy of prematurity outcome in infants with prethreshold retinopathy of prematurity and oxygen saturation >94% in room air: the high oxygen percentage in retinopathy of prematurity study. *Pediatrics.* 2002;110(3):540-544.
- Meneses J, Bhandari V, Alves JG, et al. Noninvasive ventilation for respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Pediatrics.* 2011;127(2):300-307.
- Meneses J, Bhandari V, Alves JG. Nasal intermittent positive-pressure ventilation vs nasal continuous positive airway pressure for preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012;166(4):372-376.
- Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, et al. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. A randomized controlled trial. National Institute of Child Health and Human Development Maternal- Fetal Medicine Units Network. *JAMA.* 1997;278(12):989-995.
- Mercier JC, Hummler H, Durrmeyer X, et al. Inhaled nitric oxide for prevention of bronchopulmonary dysplasia in premature babies (EUNO): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376(9738):346-354.
- Merz U, Peschgens T, Kusenbach G, et al. Early versus late dexamethasone treatment in preterm infants at risk for chronic lung disease: a randomized pilot study. *Eur J Pediatr.* 1999;158(4):318-322.
- Mestan KK, Marks JD, Hecox K, et al. Neurodevelopmental outcomes of premature infants treated with inhaled nitric oxide. *N Engl J Med.* 2005;353(1):23-32.
- Mirnia K, Heidarzadeh M, Hosseini M, et al. Comparison outcome of surfactant administration via tracheal catheterization during spontaneous breathing with InSurE. *Med J Islamic World Acad Sci* 2013;21:4, 143–8.
- Miyahara T, Ushikai M, Matsune S, et al. Effects of clarithromycin on cultured human nasal epithelial cells and fibroblasts. *Laryngoscope.* 2000;110(1):126-131.
- Moretti C, Giannini L, Fassi C, et al. Nasal flow-synchronized intermittent positive pressure ventilation to facilitate weaning in very low-birthweight infants: unmasked randomized controlled trial. *Pediatr Int.* 2008;50(1):85-91.
- Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, et al. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med.* 2008;358(7):700-708.
- Mosalli R, Alfaleh K. Prophylactic surgical ligation of patent ductus arteriosus for prevention of mortality and morbidity in extremely low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1):CD006181.
- Moschino L, Stocchero M, Filippone M, et al. Longitudinal assessment of lung function in survivors of bronchopulmonary dysplasia from birth to adulthood. the padova BPD study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(1):134-137.
- Mulder EE, Lopriore E, Rijken M, et al. Changes in respiratory support of preterm infants in the last decade: are we improving? *Neonatology.* 2012;101(4):247-53. doi: 10.1159/000334591. Epub 2012 Jan 4.
- Muscudere JG, Mullen JB, Gan K, et al. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149(5):1327-1334.

- Naik AS, Kallapur SG, Bachurski CJ, et al. Effects of ventilation with different positive end-expiratory pressures on cytokine expression in the preterm lamb lung. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(3):494-498.
- Nair V, Swarnam K, Rabi Y, et al. Effect of Nasal Continuous Positive Airway Pressure (NCPAP) Cycling and Continuous NCPAP on Successful Weaning: A Randomized Controlled Trial. *Indian J Pediatr.* 2015;82(9):787-93. doi: 10.1007/s12098-015-1721-7. Epub 2015 Mar 19.
- Narang I, Baraldi E, Silverman M, et al. Airway function measurements and the long-term follow-up of survivors of preterm birth with and without chronic lung disease. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41(6):497-508.
- Narang I, Rosenthal M, Cremonesini D, et al. Longitudinal evaluation of airway function 21 years after preterm birth. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(1):74-80.
- Narang I. Review series: What goes around, comes around: Childhood influences on later lung health? long-term follow-up of infants with lung disease of prematurity. *Chron Respir Dis.* 2010;7(4):259-269.
- Narayanan M, Beardsmore CS, Owers-Bradley J, et al. Catch-up alveolarization in ex-preterm children: Evidence from (3)he magnetic resonance. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(10):1104-1109.
- Narayanan M, Owers-Bradley J, et al. Alveolarization continues during childhood and adolescence: New evidence from helium-3 magnetic resonance. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(2):186-191.
- Nayeri FS, Esmaeilnia Shirvani T, Aminnezhad M, et al. Comparison of INSURE method with conventional mechanical ventilation after surfactant administration in preterm infants with respiratory distress syndrome: therapeutic challenge. *Acta Med Iran.* 2014;52(8):596-600.
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde. Richtlijn Perinataal Beleid bij Extreme Vroeggeboorte. 2013a.
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. RICHTLIJN DREIGENDE VROEGGEBORTE. 2013b.
- Ng G, da Silva O, Ohlsson A. Bronchodilators for the prevention and treatment of chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;12:CD003214. doi: 10.1002/14651858.CD003214.pub3. Review.
- Ng G, Da SO, Ohlsson A. Bronchodilators for the prevention and treatment of chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;6:CD003214.
- Ngan AY, Cheung PY, Hudson-Mason A, et al. Using exhaled CO₂ to guide initial respiratory support at birth: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017;102(6):F525-F531.
- Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. *N Engl J Med.* 1967;276(7):357-368.
- O'Hara MW, McCabe JE. Postpartum depression: current status and future directions. *Annu Rev Clin Psychol.* 2013;9:379-407.
- O'Brien K, Campbell C, Brown L, et al. Infant flow biphasic nasal continuous positive airway pressure (BP- NCPAP) vs. infant flow NCPAP for the facilitation of extubation in infants' $\leq 1,250$ grams: a randomized controlled trial. *BMC Pediatr.* 2012;12:43.
- Odd DE, Armstrong DL, Teele RL, et al. A randomized trial of two dexamethasone regimens to reduce side-effects in infants treated for chronic lung disease of prematurity. *J Paediatr Child Health.* 2004;40(5-6):282-289.
- O'Donnell C, Davis P, Morley C. Positive end-expiratory pressure for resuscitation of newborn infants at birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(4):CD004341.
- O'Donnell SM, Curry SJ, Buggy NA, et al. The NOFLO trial: low-flow nasal prongs therapy in weaning nasal continuous positive airway pressure in preterm infants. *J Pediatr.* 2013;163(1):79-83. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.12.007. Epub 2013 Jan 11.
- Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;4:CD010061. doi: 10.1002/14651858.CD010061.pub3. Review.
- Ohlsson A, Shah SS. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020a;1:CD004213. doi: 10.1002/14651858.CD004213.pub5.
- Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020b;2:CD003481. doi: 10.1002/14651858.CD003481.pub8. Review.
- Oncel MY, Arayici S, Uras N, et al. Nasal continuous positive airway pressure versus nasal intermittent positive-pressure ventilation within the minimally invasive surfactant therapy approach in preterm infants: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2016;101(4):F323-8. doi: 10.1136/archdischild-2015-308204. Epub 2015 Nov 9.
- Onland W, Cools F, Kroon A, et al. Effect of Hydrocortisone Therapy Initiated 7 to 14 Days After Birth on Mortality or Bronchopulmonary Dysplasia Among Very Preterm Infants Receiving Mechanical Ventilation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;321(4):354-363. doi: 10.1001/jama.2018.21443. PubMed PMID: 30694322; PubMed Central PMCID: PMC6439762.
- Onland W, De Jaegere AP, Offringa M, et al. Effects of higher versus lower dexamethasone doses on pulmonary and neurodevelopmental sequelae in preterm infants at risk for chronic lung disease: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2008;122(1):92-101.
- Onland W, De Jaegere AP, Offringa M, et al. Systemic corticosteroid regimens for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1:CD010941. doi: 10.1002/14651858.CD010941.pub2. Review. PubMed PMID: 28141913; PubMed Central PMCID: PMC6464844.
- Onland W, Offringa M, De Jaegere AP, et al. Finding the optimal postnatal dexamethasone regimen for preterm infants at risk of bronchopulmonary dysplasia: a systematic review of placebo-controlled trials. *Pediatrics.* 2009;123(1):367-377.

- Onland W, Offringa M, van KA. Late (≥ 7 days) inhalation corticosteroids to reduce bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4:CD002311.
- Onland W, van Kaam AH, De Jaegere AP, et al. Open-label glucocorticoids modulate dexamethasone trial results in preterm infants. *Pediatrics*. 2010;126(4):e954-e964.
- Owen LS, Morley CJ, Davis PG. Neonatal nasal intermittent positive pressure ventilation: what do we know in 2007? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;92(5):F414-F418.
- Owen LS, Morley CJ, Dawson JA, et al. Effects of non-synchronised nasal intermittent positive pressure ventilation on spontaneous breathing in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011;96(6):F422-F428.
- Ozdemir R, Erdeve O, Dizdar EA, et al. Clarithromycin in preventing bronchopulmonary dysplasia in Ureaplasma urealyticum-positive preterm infants. *Pediatrics*. 2011;128(6):e1496-e1501.
- Pace C, Spittle A, Molesworth CM, et al. Evolution of depression and anxiety symptoms in mothers and fathers of very infants born preterm during the newborn period – a longitudinal study. *JAMA Pediatr*. 2016;170:863–870.
- Pakvasa MA, Saroha V, Patel RM. Optimizing Caffeine Use and Risk of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants: A Systematic Review, Meta-analysis, and Application of Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation Methodology. *Clin Perinatol*. 2018;45(2):273-291. doi: 10.1016/j.clp.2018.01.012. Epub 2018 Mar 7.
- Palta M, Sadek M, Barnet JH, et al. Evaluation of criteria for chronic lung disease in surviving very low birth weight infants. newborn lung project. *J Pediatr*. 1998;132(1):57-63.
- Papagaroufalos C, Cairis M, Pantazatou E, et al. A trial of vitamin A supplementation in infants susceptible to bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr.Res*. 1988;23:518A.
- Park HW, Lim G, Chung SH, et al. Early Caffeine Use in Very Low Birth Weight Infants and Neonatal Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2015; 30(12): 1828–1835.
- Patrianakos-Hoobler AI, Marks JD, Msall ME, et al. Safety and efficacy of inhaled nitric oxide treatment for premature infants with respiratory distress syndrome: follow-up evaluation at early school age. *Acta Paediatr*. 2011;100(4):524-528.
- Pearson E, Bose C, Snidow T, et al. Trial of vitamin A supplementation in very low birth weight infants at risk for bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 1992;121(3):420-427.
- Peevy KJ, Hernandez LA, Moise AA, et al. Barotrauma and microvascular injury in lungs of nonadult rabbits: effect of ventilation pattern. *Crit Care Med*. 1990;18(6):634-637.
- Peltoniemi OM, Kari MA, Tammela O, et al. Randomized trial of a single repeat dose of prenatal betamethasone treatment in imminent preterm birth. *Pediatrics*. 2007;119(2):290-298.
- Peng W, Zhu H, Shi H, et al. Volume-targeted ventilation is more suitable than pressure-limited ventilation for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014;99(2):F158-65. doi: 10.1136/archdischild-2013-304613. Epub 2013 Nov 25.
- Pfenninger J, Aebi C. Respiratory response to salbutamol (albuterol) in ventilator-dependent infants with chronic lung disease: pressurized aerosol delivery versus intravenous injection. *Intensive Care Med*. 1993;19(5):251-255.
- Pfister RE, Aeschbach V, Niksic-Stuber V, et al. Safety of DTaP-based combined immunization in very-low-birth-weight premature infants: frequent but mostly benign cardiorespiratory events. *J Pediatr*. 2004;145(1):58-66.
- Pfister RH, Soll R, Wiswell TE. Protein-containing synthetic surfactant versus protein-free synthetic surfactant for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD006180.
- Pfister RH, Soll RF, Wiswell T. Protein containing synthetic surfactant versus animal derived surfactant extract for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD006069.
- Pierrehumbert B, Nicole A, Muller-Nix C, et al. Parental post-traumatic reactions after premature birth: implications for sleeping and eating problems in the infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88:F400–F404.
- Pillekamp F, Hermann C, Keller T, et al. Factors influencing apnea and bradycardia of prematurity - implications for neurodevelopment. *Neonatology*. 2007;91(3):155-161.
- Policy Statement. Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis Among Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. Committee on infectious diseases and bronchiolitis guidelines committee.
- Pons JM, Tebe C, Paladio N, et al. Meta-analysis of passive immunoprophylaxis in paediatric patients at risk of severe RSV infection. *Acta Paediatr*. 2011;100(3):324-329.
- Probyn ME, Hooper SB, Dargaville PA, et al. Effects of tidal volume and positive end-expiratory pressure during resuscitation of very premature lambs. *Acta Paediatr*. 2005;94(12):1764-1770.
- Procaskey A, White H, Simoneau T, et al. The optimization of home oxygen weaning in premature infants trial: Design, rationale, methods, and lessons learned. *Contemp Clin Trials*. 2018;75:72-77. doi: 10.1016/j.cct.2018.08.001. Epub 2018 Aug 11.
- Puthussery S, Chutiya M, Tseng PC, et al. Effectiveness of early intervention programs for parents of preterm infants: a meta-review of systematic reviews. *BMC Pediatr*. 2018;18(1):223. doi: 10.1186/s12887-018-1205-9.
- Rabi Y, Rabi D, Yee W. Room air resuscitation of the depressed newborn: a systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*. 2007;72(3):353-363.
- Rabi Y, Singhal N, Nettel-Aguirre A. Room-air versus oxygen administration for resuscitation of preterm infants: the ROAR study. *Pediatrics*. 2011;128(2):e374-e381.
- Rajamani S, Dothey C, Super D, et al. Early inhaled beclomethasone does not alter the courses of lung disease in very low birth weight (VLBW) infants at risk for bronchopulmonary dysplasia (BPD). *Ped Research*. 1998.

- Ramanathan R, Sekar KC, Rasmussen M, et al. Nasal intermittent positive pressure ventilation after surfactant treatment for respiratory distress syndrome in preterm infants <30 weeks' gestation: a randomized, controlled trial. *J Perinatol.* 2012;32(5):336-343.
- Ramanathan R, Siassi, Assi B, et al. Comparison of two dosage regimens of dexamethasone for early treatment of chronic lung disease in very low birth weight (VLBW). *Pediatrics.* 1994.
- Rastogi S, Wong W, Gupta A, et al. Gradual versus sudden weaning from nasal CPAP in preterm infants: a pilot randomized controlled trial. *Respir Care.* 2013;58(3):511-6.
- Ravishankar C, Nafday S, Green RS, et al. A trial of vitamin A therapy to facilitate ductal closure in premature infants. *J Pediatr.* 2003;143(5):644-648.
- Rennie JM, Cooke RW. Prolonged low dose indomethacin for persistent ductus arteriosus of prematurity. *Arch Dis Child.* 1991;66(1 Spec No):55-58.
- Resch B, Kurath-Koller S, Eibisberger M, et al. Prematurity and the burden of influenza and respiratory syncytial virus disease. *World J Pediatr.* 2016;12(1):8-18. doi: 10.1007/s12519-015-0055-x. Epub 2015 Nov 19. Review.
- Ribeiro MKA, Alcântara-Silva TRM, Oliveira JCM, et al. Music therapy intervention in cardiac autonomic modulation, anxiety, and depression in mothers of preterms: randomized controlled trial. *BMC Psychol.* 2018;6(1):57.
- Ribeiro SNS, Fontes MJF, Bhandari V, et al. Noninvasive Ventilation in Newborns \leq 1,500 g after Tracheal Extubation: Randomized Clinical Trial. *Am J Perinatol.* 2017;34(12):1190-1198. doi: 10.1055/s-0037-1602141. Epub 2017 Apr 18.
- Rietveld E, Steyerberg EW, Polder JJ, et al. Passive immunisation against respiratory syncytial virus: a cost-effectiveness analysis. *Arch Dis Child.* 2010;95(7):493-498.
- Roberton NR. Does CPAP work when it really matters. *Acta Paediatr.* 1993;82(2):206-207.
- Roberts D, Brown J, Medley N, et al. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017;3. Art No CD004454.
- Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(3):CD004454.
- Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, et al. Very early surfactant without mandatory ventilation in premature infants treated with early continuous positive airway pressure: a randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2009;123(1):137-142.
- Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;3:CD000510.
- Rojas-Reyes MX, Orrego-Rojas PA. Rescue high-frequency jet ventilation versus conventional ventilation for severe pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(10):CD000437. doi: 10.1002/14651858.CD000437.pub3.
- Ronkainen E, Dunder T, Peltoniemi O, et al. New BPD predicts lung function at school age: Follow-up study and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2015;50(11):1090-1098.
- Saarenpaa HK, Tikanmaki M, Sipola-Leppanen M, et al. Lung function in very low birth weight adults. *Pediatrics.* 2015;136(4):642-650.
- Sai Sunil KM, Dutta S, Kumar P. Early nasal intermittent positive pressure ventilation versus continuous positive airway pressure for respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr.* 2009;98(9):1412-1415.
- Salvo V, Lista G, Lupo E, et al. Noninvasive ventilation strategies for early treatment of RDS in preterm infants: an RCT. *Pediatrics.* 2015;135(3):444-51. doi: 10.1542/peds.2014-0895. Epub 2015 Feb 9.
- Salvo V, Zimmermann LJ, Gavilanes AW, et al. First intention high-frequency oscillatory and conventional mechanical ventilation in premature infants without antenatal glucocorticoid prophylaxis. *Pediatr Crit Care Med.* 2012;13(1):72-79.
- Sanchez PJ, Regan JA. Vertical transmission of *Ureaplasma urealyticum* from mothers to preterm infants. *Pediatr Infect Dis J.* 1990;9(6):398-401.
- Sandri F, Plavka R, Ancora G, et al. Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants. *Pediatrics.* 2010;125(6):e1402-e1409.
- Sarafidis K, Stathopoulou T, Agakidou E, et al. Comparable effect of conventional ventilation versus early high-frequency oscillation on serum CC16 and IL-6 levels in preterm neonates. *J Perinatol.* 2011;31(2):104-111.
- Saslow JG, Aghai ZH, Nakhla TA, et al. Work of breathing using high-flow nasal cannula in preterm infants. *J Perinatol.* 2006;26(8):476-480.
- Saugstad OD, Aune D. In search of the optimal oxygen saturation for extremely low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology.* 2011;100(1):1-8.
- Saugstad OD. Bronchopulmonary dysplasia and oxidative stress: are we closer to an understanding of the pathogenesis of BPD? *Acta Paediatr.* 1997;86(12):1277-1282.
- Saugstad OD. Optimal oxygenation at birth and in the neonatal period. *Neonatology.* 2007;91(4):319-322.
- Schmidt B, Anderson PJ, Doyle LW, et al. Survival without disability to age 5 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity. *JAMA.* 2012;307(3):275-282.
- Schmidt B, Roberts R, Millar D, et al. Evidence-based neonatal drug therapy for prevention of bronchopulmonary dysplasia in very-low-birth-weight infants. *Neonatology.* 2008;93(4):284-287.
- Schmidt B, Roberts RS, Anderson PJ, et al. Academic Performance, Motor Function, and Behavior 11 Years After Neonatal Caffeine Citrate Therapy for Apnea of Prematurity: An 11-Year Follow-up of the CAP Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2017;171(6):564-572. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.0238.
- Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med.* 2006;354(20):2112-2121.

- Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med*. 2007;357(19):1893-1902.
- Schmidt B, Whyte RK, Asztalos EV, et al. Effects of targeting higher vs lower arterial oxygen saturations on death or disability in extremely preterm infants: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(20):2111-20. doi: 10.1001/jama.2013.5555.
- Schmölzer GM, Kumar M, Pichler G, et al. Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:f5980. doi: 10.1136/bmj.f5980. Review. Erratum in: *BMJ*. 2014;348:g58.
- Schmolzer GM, Te Pas AB, Davis PG, et al. Reducing lung injury during neonatal resuscitation of preterm infants. *J Pediatr*. 2008;153(6):741-745.
- Schreiber MD, Gin-Mestan K, Marks JD, et al. Inhaled nitric oxide in premature infants with the respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2003;349(22):2099-2107.
- Schwaberg B, Pichler G, Avian A, et al. Do Sustained Lung Inflations during Neonatal Resuscitation Affect Cerebral Blood Volume in Preterm Infants? A Randomized Controlled Pilot Study. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138964.
- Seckl JR, Cleasby M, Nyirenda MJ. Glucocorticoids, 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase, and fetal programming. *Kidney Int*. 2000;57(4):1412-1417.
- Seger N, Soll R. Animal derived surfactant extract for treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2):CD007836.
- Sgandurra G, Beani E, Inguaggiato E, et al. Effects on Parental Stress of Early Home-Based Care Toy Intervention in Low-Risk Preterm Infants. *Neural Plast*. 2019;2019:7517351.
- Shaffer ML, Baud O, Lacaze-Masmonteil T, et al. Effect of Prophylaxis for Early Adrenal Insufficiency Using Low-Dose Hydrocortisone in Very Preterm Infants: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *J Pediatr*. 2019;207:136-142.e5. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.10.004. Epub 2018 Nov 8.
- Shah SS, Ohlsson A, Halliday HL, et al. Inhaled versus systemic corticosteroids for preventing bronchopulmonary dysplasia in ventilated very low birth weight preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017a;10:CD002058. doi: 10.1002/14651858.CD002058.pub3. Review. PubMed PMID: 29041034; PubMed Central PMCID: PMC6485718.
- Shah SS, Ohlsson A, Halliday HL, et al. Inhaled versus systemic corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012a;5:CD002058.
- Shah SS, Ohlsson A, Halliday HL, et al. Inhaled versus systemic corticosteroids for the treatment of chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012b;5:CD002057.
- Shah SS, Ohlsson A, Halliday HL, Shah VS. Inhaled versus systemic corticosteroids for the treatment of bronchopulmonary dysplasia in ventilated very low birth weight preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017b;10:CD002057. doi: 10.1002/14651858.CD002057.pub4. Review. PubMed PMID: 29035425; PubMed Central PMCID: PMC6485655.
- Shah VS, Ohlsson A, Halliday HL, et al. Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012c;5:CD001969.
- Shah VS, Ohlsson A, Halliday HL, et al. Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in very low birth weight preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017c;1:CD001969. doi: 10.1002/14651858.CD001969.pub4. Review. PubMed PMID: 28052185; PubMed Central PMCID: PMC6464720.
- Shen S, Campitelli MA, Calzavara A, et al. Seasonal influenza vaccine effectiveness in pre- and fullterm children aged 6-23 months over multiple seasons. *Vaccine*. 2013;31:2974-2978.
- Shenai JP, Chytil F, Stahlman MT. Vitamin A status of neonates with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res*. 1985;19(2):185-188.
- Shenai JP, Kennedy KA, Chytil F, et al. Clinical trial of vitamin A supplementation in infants susceptible to bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 1987;111(2):269-277.
- Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, et al. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics*. 1988;82(4):527-532.
- Shi Y, Tang S, Zhao J, et al. A prospective, randomized, controlled study of NIPPV versus nCPAP in preterm and term infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49(7):673-8. doi: 10.1002/ppul.22883. Epub 2013 Sep 4.
- Shoemaker MT, Pierce MR, Yoder BA, et al. High-flow nasal cannula versus nasal CPAP for neonatal respiratory disease: a retrospective study. *J Perinatol*. 2007;27(2):85-91.
- Short EJ, Klein NK, Lewis BA, et al. Cognitive and academic consequences of bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight: 8-year-old outcomes. *Pediatrics*. 2003;112(5):e359.
- Siew ML, Te Pas AB, Wallace MJ, et al. Positive end-expiratory pressure enhances development of a functional residual capacity in preterm rabbits ventilated from birth. *J Appl Physiol*. 2009;106(5):1487-1493.
- Silveira CS, Leonardi KM, Melo AP, et al. Response of Preterm Infants to 2 Noninvasive Ventilatory Support Systems: Nasal CPAP and Nasal Intermittent Positive-Pressure Ventilation. *Respir Care*. 2015;60(12):1772-6. doi: 10.4187/respcare.03565. Epub 2015 Sep 15.
- Silvers KM, Gibson AT, Russell JM, et al. Antioxidant activity, packed cell transfusions, and outcome in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998;78(3):F214-F219.
- Simpson SJ, Logie KM, O'Dea CA, et al. Altered lung structure and function in mid-childhood survivors of very preterm birth. *Thorax*. 2017;72(8):702-711.
- Simpson SJ, Turkovic L, Wilson AC, et al. Lung function trajectories throughout childhood in survivors of very preterm birth: A longitudinal cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018;2(5):350-359.

- Singh SD, Bowe L, Clarke P, et al. Is decreasing pressure or increasing time off the better strategy in weaning VLBW infants from nasal CPAP. *European Journal of Pediatrics, Book of Abstracts European Academy of Pediatrics*. 2006;165:48.
- Smart KA, Lanctot KL, Paes BA. The cost effectiveness of palivizumab: a systematic review of the evidence. *J Med Econ*. 2010;13(3):453-463.
- Smith LJ, van Asperen PP, McKay KO, et al. Reduced exercise capacity in children born very preterm. *Pediatrics*. 2008;122(2):e287-93.
- Smyth JA, Tabachnik E, Duncan WJ, et al. Pulmonary function and bronchial hyperreactivity in long-term survivors of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 1981;68(0031-4005; 3):336-340.
- Sobotka KS, Hooper SB, Allison BJ, et al. An initial verlengde inflatie improves the respiratory and cardiovascular transition at birth in preterm lambs. *Pediatr Res*. 2011;70(1):56-60.
- Soe A, Hodgkinson J, Jani B, et al. Nasal continuous positive airway pressure weaning in preterm infants. *European Journal of Paediatrics, Book of Abstracts European Academy of Paediatrics*. 2006;165:48-9.
- Soll R, Ozek E. Multiple versus single doses of exogenous surfactant for the prevention or treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD000141.
- Soll R, Ozek E. Prophylactic protein free synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD001079.
- Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(2):CD000510.
- Soll RF. Natural surfactant extract versus synthetic surfactant for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000a;(2):CD000144.
- Soll RF. Prophylactic natural surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000b;(2):CD000511.
- Soll RF. Prophylactic synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000c;(2):CD001079.
- Soonsawad S, Tongsawang N, Nuntnarumit P. Heated Humidified High-Flow Nasal Cannula for Weaning from Continuous Positive Airway Pressure in Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial. *Neonatology*. 2016;110(3):204-9. doi: 10.1159/000446063. Epub 2016 May 25.
- Sorensen JK, Buchvald F, Berg AK, et al. Ventilation inhomogeneity and NO and CO diffusing capacity in ex-premature school children. *Respir Med*. 2018;140:94-100.
- Sosenko IR, Fajardo MF, Claire N, et al. Timing of patent ductus arteriosus treatment and respiratory outcome in premature infants: a double-blind randomized controlled trial. *J Pediatr*. 2012;160(6):929-35.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.12.031. Epub 2012 Jan 28.
- Sosulski R, Abbasi S, Fox WW. Therapeutic value of terbutaline in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric Research*. 1982.
- Spittle A, Orton J, Anderson PJ, et al. Early developmental intervention programmes provided post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairment in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(11):CD005495. doi: 10.1002/14651858.CD005495.pub4. Review.
- Spittle AJ, McGinley JL, Thompson D, et al. Motor Trajectories From Birth to 5 Years of Children Born at Less Than 30 Weeks' Gestation: Early Predictors and Functional Implications. Protocol for a Prospective Cohort Study. Supplementary data in appendix. *J Physiother*. 2016;62(4):222-3.
- Spittle AJ, Treyvaud K, Lee KJ, et al. The role of social risk in an early preventative care programme for infants born very preterm: a randomized controlled trial. *Dev Med Child Neurol*. 2018;60(1):54-62.
- Sreenan C, Lemke RP, Hudson-Mason A, et al. High-flow nasal cannulae in the management of apnea of prematurity: a comparison with conventional nasal continuous positive airway pressure. *Pediatrics*. 2001;107(5):1081-1083.
- Stenson BJ, Tarnow-Mordi WO, Darlow BA, et al. Oxygen saturation and outcomes in preterm infants. *N Engl J Med*. 2013;368(22):2094-104. doi: 10.1056/NEJMoa1302298. Epub 2013 May 5.
- Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, et al. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD003063.
- Stewart A, Brion LP. Intravenous or enteral loop diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(9):CD001453.
- Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010;126(3):443-456.
- Su PH, Chen JY. Inhaled nitric oxide in the management of preterm infants with severe respiratory failure. *J Perinatol*. 2008;28(2):112-116.
- Subhedar NV, Ryan SW, Shaw NJ. Open randomised controlled trial of inhaled nitric oxide and early dexamethasone in high risk preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1997;77(3):F185-F190.
- Sun H, Cheng R, Kang W, et al. High-frequency oscillatory ventilation versus synchronized intermittent mandatory ventilation plus pressure support in preterm infants with severe respiratory distress syndrome. *Respir Care*. 2014;59(2):159-69. doi: 10.4187/respcare.02382. Epub 2013 Jun 13.
- Sun H, Cheng R, Wang Z. EARLY VITAMIN A SUPPLEMENTATION IMPROVES THE OUTCOME OF RETINOPATHY OF PREMATURITY IN EXTREMELY PRETERM INFANTS. *Retina*. 2019. doi: 10.1097/IAE.0000000000002543. [Epub ahead of print]

- Sweet DG, Halliday HL. A risk-benefit assessment of drugs used for neonatal chronic lung disease. *Drug Saf.* 2000;22(5):389-404.
- Tammela OKT, Koivisto ME. Fluid restriction for preventing bronchopulmonary dysplasia? Reduced fluid intake during the first weeks of life improves the outcome of low-birthweight infants. *Acta Paediatrica.* 1992;81:207-12.
- Tang J, Reid S, Lutz T, et al. Randomised controlled trial of weaning strategies for preterm infants on nasal continuous positive airway pressure. *BMC Pediatr.* 2015;15:147. doi: 10.1186/s12887-015-0462-0.
- Tang JR, Seedorf GJ, Muehlethaler V, et al. Moderate postnatal hyperoxia accelerates lung growth and attenuates pulmonary hypertension in infant rats after exposure to intra-amniotic endotoxin. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2010;299(6):L735-L748.
- Tapia JL, Urzua S, Bancalari A, et al. Randomized trial of early bubble continuous positive airway pressure for very low birth weight infants. *J Pediatr.* 2012;161(1):75-80.
- Tarnow-Mordi WO, Darlow B, Doyle L. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med.* 2010;363(13):1285-1286.
- Te Pas AB, Siew M, Wallace MJ, et al. Effect of verlengde inflatie length on establishing functional residual capacity at birth in ventilated premature rabbits. *Pediatr Res.* 2009a;66(3):295-300.
- Te Pas AB, Siew M, Wallace MJ, et al. Establishing functional residual capacity at birth: the effect of verlengde inflatie and positive end-expiratory pressure in a preterm rabbit model. *Pediatr Res.* 2009b;65(5):537-541.
- Te Pas AB, Spaans VM, Rijken M, et al. Early nasal continuous positive airway pressure and low threshold for intubation in very preterm infants. *Acta Paediatrica.* 2008;97(8):1049-1054.
- Te Pas AB, Walther FJ. A randomized, controlled trial of delivery-room respiratory management in very preterm infants. *Pediatrics.* 2007;120(2):322-329.
- The Netherlands Perinatal Registry. 2009.
- Theron AJ, Feldman C, Anderson R. Investigation of the anti-inflammatory and membrane-stabilizing potential of spiramycin in vitro. *J Antimicrob Chemother.* 2000;46(2):269-271.
- Thome UH, Genzel-Boroviczeny O, Bohnhorst B, et al. Neurodevelopmental outcomes of extremely low birthweight infants randomised to different PCO₂ targets: the PHELBI follow-up study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017;102(5):F376-F382. doi: 10.1136/archdischild-2016-311581. Epub 2017 Jan 13.
- Thome UH, Genzel-Boroviczeny O, Bohnhorst B, et al. Permissive hypercapnia in extremely low birthweight infants (PHELBI): a randomised controlled multicentre trial. *Lancet Respir Med.* 2015;3(7):534-43. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00204-0. Epub 2015 Jun 15.
- Tin W, Milligan DW, Pennefather P, et al. Pulse oximetry, severe retinopathy, and outcome at one year in babies of less than 28 weeks gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2001;84(2):F106-F110.
- Toce SS, Farrell PM, Leavitt LA, et al. Clinical and roentgenographic scoring systems for assessing bronchopulmonary dysplasia. *Am J Dis Child.* 1984;138(6):581-585.
- Todd DA, Wright A, Broom M, et al. Methods of weaning preterm babies <30 weeks gestation off CPAP: a multicentre randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97(4):F236-40. doi: 10.1136/adc.2011-300133. Epub 2012 May 18.
- Tonson la Tour A, Spadola L, Sayegh Y, et al. Chest CT in bronchopulmonary dysplasia: Clinical and radiological correlations. *Pediatr Pulmonol.* 2012.
- Tooley J, Dyke M. Randomized study of nasal continuous positive airway pressure in the preterm infant with respiratory distress syndrome. *Acta Paediatrica.* 2003;92(10):1170-1174.
- Travers CP, Carlo WA, McDonald SA, et al. Mortality and pulmonary outcomes of extremely preterm infants exposed to antenatal corticosteroids. *Am J Obstet Gynecol.* 2018a;218(1):130.e1-130.e13. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.554. Epub 2017 Nov 11.
- Travers CP, Carlo WA, Nakhmani A, et al. Environmental or Nasal Cannula Supplemental Oxygen for Preterm Infants: A Randomized Cross-Over Trial. *J Pediatr.* 2018b;200:98-103. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.03.010. Epub 2018 Apr 25.
- Tremblay LN, Slutsky AS. Ventilator-induced injury: from barotrauma to biotrauma. *Proc Assoc Am Physicians.* 1998;110(6):482-488.
- Treyvaud K, Anderson V A, Lee K J, et al. Parental mental health and early social-emotional development of children born very preterm. *Journal of Pediatric Psychology.* 2010;35(7):768-77.
- Treyvaud K, Spittle A, Anderson PJ, et al. A multilayered approach is needed in the NICU to support parents after the preterm birth of their infant. *Early Human Development.* 2019;139:104838.
- Treyvaud K. Parent and family outcomes following very preterm or very low birth weight birth: a review. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2014;19:131-135.
- Truffert P, Paris-Llado J, Escande B, et al. Neuromotor outcome at 2 years of very preterm infants who were treated with high-frequency oscillatory ventilation or conventional ventilation for neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics.* 2007;119(4):e860-e865.
- Trzaski JM, Hagadorn JJ, Hussain N, et al. Predictors of successful discontinuation of supplemental oxygen in very low-birth-weight infants with bronchopulmonary dysplasia approaching neonatal intensive care unit discharge. *Am J Perinatol.* 2012;29(2):79-86. doi: 10.1055/s-0031-1295646. Epub 2011 Nov 30.
- Tully JG. Current status of the mollicute flora of humans. *Clin Infect Dis.* 1993;17 Suppl 1:S2-S9.
- Tyson JE, Wright LL, Oh W, et al. Vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *N Engl J Med.* 1999;340(25):1962-1968.

- Udomittipong K, Sly PD, Patterson HJ, et al. Forced oscillations in the clinical setting in young children with neonatal lung disease. *Eur Respir J*. 2008;31(1399-3003;6):1292-1299.
- Um-Bergstrom P, Hallberg J, Pourbazargan M, et al. Pulmonary outcomes in adults with a history of bronchopulmonary dysplasia differ from patients with asthma. *Respir Res*. 2019;20(1):102-019-1075-1.
- Van den Dungen FA, van Veenendaal MB, Mulder AL. Clinical practice: neonatal resuscitation. A Dutch consensus. *Eur J Pediatr*. 2010;169(5):521-527.
- Van Hus J, Jeukens-Visser M, Koldewijn K, et al. Early intervention leads to long-term developmental improvements in very preterm infants, especially infants with bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr*. 2016;105(7):773-81. doi: 10.1111/apa.13387. Epub 2016 Apr 22.
- Van Kaam AH, De JA, Haitsma JJ, van Aalderen WM, et al. Positive pressure ventilation with the open lung concept optimizes gas exchange and reduces ventilator-induced lung injury in newborn piglets. *Pediatr Res*. 2003;53(2):245-253.
- Van Mastrigt E, Kakar E, Ciet P, et al. Structural and functional ventilatory impairment in infants with severe bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(8):1029-1037.
- Van Mastrigt E, Logie K, Ciet P, et al. Lung CT imaging in patients with bronchopulmonary dysplasia: A systematic review. *Pediatr Pulmonol*. 2016;51(9):975-986.
- Van Meurs KP, Hintz SR, Ehrenkranz RA, et al. Inhaled nitric oxide in infants >1500 g and <34 weeks gestation with severe respiratory failure. *J Perinatol*. 2007;27(6):347- 352.
- Van Meurs KP, Wright LL, Ehrenkranz RA, et al. Inhaled nitric oxide for premature infants with severe respiratory failure. *N Engl J Med*. 2005;353(1):13-22.
- Vanderveen DK, Mansfield TA, Eichenwald EC. Lower oxygen saturation alarm limits decrease the severity of retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2006;10(5):445-448.
- Vanpee M, Walfridsson-Schultz U, Katz-Salamon M, et al. Resuscitation and ventilation strategies for extremely preterm infants: a comparison study between two neonatal centers in Boston and Stockholm. *Acta Paediatr*. 2007;96(1):10-16.
- Vaucher YE, Peralta-Carcelen M, Finer NN, et al. Neurodevelopmental outcomes in the early CPAP and pulse oximetry trial. *N Engl J Med*. 2012;367(26):2495-504. doi: 10.1056/NEJMoa1208506.
- Vento M, Moro M, Escrig R, et al. Preterm resuscitation with low oxygen causes less oxidative stress, inflammation, and chronic lung disease. *Pediatrics*. 2009;124(3):e439-e449.
- Vento M, Saugstad OD. Oxygen supplementation in the delivery room: updated information. *J Pediatr*. 2011;158(2 Suppl):e5-e7.
- Vento M, Saugstad OD. Resuscitation of the term and preterm infant. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010;15(4):216-222.
- Verder H, Albertsen P, Ebbesen F, et al. Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of less than 30 weeks' gestation. *Pediatrics*. 1999;103(2):E24.
- Verder H. Nasal CPAP has become an indispensable part of the primary treatment of newborns with respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr*. 2007;96(4):482-484.
- Verkerk G, Jeukens-Visser M, Houtzager B, et al. The infant behavioral assessment and intervention program in very low birth weight infants; outcome on executive functioning, behaviour and cognition at preschool age. *Early Hum Dev*. 2012;88(8):699-705. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2012.02.004. Epub 2012 Mar 10.
- Vliegenthart R, Miedema M, Hutten GJ, et al. High versus standard dose caffeine for apnoea: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018;103(6):F523-F529. doi: 10.1136/archdischild-2017-313556. Epub 2018 Feb 7. Review.
- Vogelsang A, van Lingen RA, Slootstra J, et al. Antioxidant role of plasma carotenoids in bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Int J Vitam Nutr Res*. 2009;79(5- 6):288-296.
- Vohr B R, Wright L L, Dusick AM, et al. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network 1993-1994. *Pediatrics*. 2000;105(6):1216-26.
- Vollsaeter M, Roksund OD, Eide GE, et al. Lung function after preterm birth: Development from mid-childhood to adulthood. *Thorax*. 2013;68(8):767-776.
- Vrijlandt EJ, Boezen HM, Gerritsen J, et al. Respiratory health in prematurely born preschool children with and without bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 2007;150(3):256-261.
- Vrijlandt EJ, Gerritsen J, Boezen HM, et al. Gender differences in respiratory symptoms in 19-year-old adults born preterm. *Respir Res*. 2005;6:117.
- Vrijlandt EJ, Gerritsen J, Boezen HM, et al. Lung function and exercise capacity in young adults born prematurely. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(8):890-896.
- Vrijlandt EJ, Kerstjens JM, Duiverman EJ, et al. Moderately preterm children have more respiratory problems during their first 5 years of life than children born full term. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(11):1234-1240.
- Wada K, Jobe AH, Ikegami M. Tidal volume effects on surfactant treatment responses with the initiation of ventilation in preterm lambs. *J Appl Physiol*. 1997;83(4):1054-1061.
- Waites KB, Crouse DT, Philips JB, III, et al. Ureaplasma pneumoniae and sepsis associated with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics*. 1989;83(1):79-85.
- Walkup LL, Woods JC. Newer imaging techniques for bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol*. 2015;42(4):871-887.
- Walsh M, Laptook A, Kazzi SN, et al. A cluster-randomized trial of benchmarking and multimodal quality improvement to improve rates of survival free of bronchopulmonary dysplasia for infants with birth weights of less than 1250 grams. *Pediatrics*. 2007;119(5):876-890.

- Walsh MC, Hibbs AM, Martin CR, et al. Two-year neurodevelopmental outcomes of ventilated preterm infants treated with inhaled nitric oxide. *J Pediatr*. 2010;156(4):556-561.
- Walsh MC, Morris BH, Wraga LA, et al. Extremely low birthweight neonates with protracted ventilation: mortality and 18-month neurodevelopmental outcomes. *J Pediatr*. 2005;146(6):798-804.
- Wang C, Guo L, Chi C, et al. Mechanical ventilation modes for respiratory distress syndrome in infants: a systematic review and network meta-analysis. *Crit Care*. 2015;19:108. doi: 10.1186/s13054-015-0843-7.
- Wang CL, Anderson C, Leone TA, et al. Resuscitation of preterm neonates by using room air or 100% oxygen. *Pediatrics*. 2008;121(6):1083-1089.
- Wang LA, Smith PB, Laughon M, et al. Prolonged furosemide exposure and risk of abnormal newborn hearing screen in premature infants. *Early Hum Dev*. 2018;125:26-30. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2018.08.009. Epub 2018 Sep 4.
- Wapner RJ, Sorokin Y, Mele L, et al. Long-term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med*. 2007;357(12):1190-1198.
- Wardle SP, Hughes A, Chen S, et al. Randomised controlled trial of oral vitamin A supplementation in preterm infants to prevent chronic lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001;84(1):F9-F13.
- Ware J, Tausch HW, Soll RF, et al. Health and developmental outcomes of a surfactant controlled trial: follow-up at 2 years. *Pediatrics*. 1990;85(6):1103-1107.
- Weisz DE, More K, McNamara PJ, et al. PDA ligation and health outcomes: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2014;133(4):e1024-46. doi: 10.1542/peds.2013-3431. Epub 2014 Mar 17. Review.
- Werkman SH, Peebles JM, Cooke RJ, et al. Effect of vitamin A supplementation of intravenous lipids on early vitamin A intake and status of premature infants. *Am J Clin Nutr*. 1994;59(3):586-592.
- Wheeler K, Klingenberg C, McCallion N, et al. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in the neonate. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(11):CD003666.
- Wilkinson D, Andersen C, O'Donnell CP, et al. High-flow nasal cannula for respiratory support in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(5):CD006405.
- Wilkinson D, Andersen C, O'Donnell CP, et al. High-flow nasal cannula for respiratory support in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2:CD006405. doi: 10.1002/14651858.CD006405.pub3. Review.
- Wong P, Murray C, Louw J, et al. Adult bronchopulmonary dysplasia: Computed tomography pulmonary findings. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2011;55(4):373-378.
- Wong PM, Lees AN, Louw J, et al. Emphysema in young adult survivors of moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J*. 2008;32(1399-3003; 2):321-328.
- Wood N, Siegrist CA. Neonatal immunization: where do we stand? *Curr Opin Infect Dis*. 2011;24(3):190-195.
- Woodgate PG, Davies MW. Permissive hypercapnia for the prevention of morbidity and mortality in mechanically ventilated newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(2):CD002061.
- Wright KW, Sami D, Thompson L, et al. A physiologic reduced oxygen protocol decreases the incidence of threshold retinopathy of prematurity. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2006;104:78-84.
- Wu R, Li SB, Tian ZF, et al. Lung recruitment maneuver during proportional assist ventilation of preterm infants with acute respiratory distress syndrome. *J Perinatol*. 2014;34(7):524-7. doi: 10.1038/jp.2014.53. Epub 2014 Apr 3.
- Wu W, Shi Y, Li F, et al. Surfactant administration via a thin endotracheal catheter during spontaneous breathing in preterm infants. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(6):844-854. doi: 10.1002/ppul.23651. Epub 2017 Feb 2. Review. PubMed PMID: 28152280.
- Yang CY, Yang MC, Chu SM, et al. A randomized pilot study comparing the role of PEEP, O₂ flow, and high-flow air for weaning of ventilatory support in very low birth weight infants. *Pediatr Neonatol*. 2018;59(2):198-204. doi: 10.1016/j.pedneo.2017.02.005. Epub 2017 Sep 6.
- Yeh TF, Lin HC, Chang CH, et al. Early intratracheal instillation of budesonide using surfactant as a vehicle to prevent chronic lung disease in preterm infants: a pilot study. *Pediatrics*. 2008;121(5):e1310-e1318.
- Yoder BA, Stoddard RA, Li M, et al. Heated, humidified high-flow nasal cannula versus nasal CPAP for respiratory support in neonates. *Pediatrics*. 2013;131(5):e1482-90. doi: 10.1542/peds.2012-2742. Epub 2013 Apr 22.
- Yost CC. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000.
- Zalewska-Kaszubska J, Gorska D. Anti-inflammatory capabilities of macrolides. *Pharmacol Res*. 2001;44(6):451-454.
- Zavorsky GS, Kryder JR, Jacob SV, et al. Exercise capacity of children with pediatric lung disease. *Clin Invest Med*. 2009;32(6):E302.
- Zhanell GG, Dueck M, Hoban DJ, et al. Review of macrolides and ketolides: focus on respiratory tract infections. *Drugs*. 2001;61(4):443-498.
- Zhang X, Kurtz M, Lee SY, et al. Early Intervention for Preterm Infants and Their Mothers: A Systematic Review *J Perinat Neonatal Nurs*. 2014;18 (11):1-14.
- Zhao Y, Tian X, Liu G. [Clinical effectiveness of different doses of caffeine for primary apnea in preterm infants]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2016;54(1):33-6. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.01.008. Chinese.
- Zivanovic S, Peacock J, Alcazar-Paris M, et al. Late outcomes of a randomized trial of high-frequency oscillation in neonates. *N Engl J Med*. 2014 Mar 20;370(12):1121-1130. doi: 10.1056/NEJMoa1309220.
- Zupancic JA, Hibbs AM, Palermo L, et al. Economic evaluation of inhaled nitric oxide in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *Pediatrics*. 2009;124(5):1325-1332.