

CIRCULATOIRE  
INSUFFICIENTE  
bij de  
PREMATUUR



Neonaat

≠

Kind

A terme neonaat

≠

Prematuur

# Inhoud



- Invloed partus en transitie
- Invloed prematuriteit op circulatie
- Prematuriteit en veel gebruikte medicamenten
- Risico's prematuriteit



**PARTUS & TRANSITIE**


# Keizersnede

- SC geassocieerd hoger risico PPHN vs vaginale baring (OR 5)
  - Ook bij gezonde atermen neonaten na electieve SC
  - Transiente PH langer aanwezig (echo cor)
- **Diverse factoren:**
  - Iatrogene prematuriteit
  - Reden keuze SC
  - Bemoeilijkte transitie

# TRANSITIE & SC

- Minder klaring alveolaire vloeistoffen → toename PVR
  - Vaginale “squeeze”
  - Al uren-dagen voorafgaande aan partus minder productie
  - Stresshormonen zorgen voor snellere klaring (activatie Na kanalen)
- Minder SF synthese en secretie door minder  $\beta$ -stimulatie (OR IRDS 2,3)
- Lagere NO en cGMP conc. (gezonde atermen na SC)
- Hogere ET-1 conc. (gezonde atermen na SC)

# Transitie

- Foetaal pulmonale vasoconstrictie, 2/3 CO door RV
    - → p.p. < 4-6 uur PVR 8x zo laag
    - Verdere langzame dalingen in 4-6 weken
  - **Afhankelijk van:**
    - O<sub>2</sub>-spanning (daardoor toename ATP productie)
    - Ventilatie
    - Shear stress
- 
- Stimulatie eNOS (endotheel NO synthase type 3)

# Transitie



- eNOS activatie



M.b.v. glucose en calcium

- Productie **vasodilatoire** stoffen (o.a. NO en prostacycline)
- Afname activiteit **vasoconstrictoren** (endotheline-1 = ET-1)




# Transitie



- Bemoeilijkt bij prematuur → at risk PPHN
- “onvoldoende daling PVR waardoor inadequate pulmonale doorbloeding en hypoxemie”

# Transitie

- Expressie van adrenoreceptoren verandert na de geboorte
- Aanvankelijk weinig  $\beta$  receptoren, hoofdzakelijk  $\alpha_1$
- Na 14 dagen geleidelijk meer  $\alpha_2$  en  $\beta$  receptoren
- Van belang te realiseren bij voorschrijven vasoactieve medicamenten



**PREMATURITEIT**

Tractus	Verskil met a terme kinderen
<b>Cardiovasc.</b>	Hart relatief veel non-contractiel weefsel
	Myocardvezels nog niet goed georganiseerd
	Sarcoplasmatisch reticulum onderontwikkeld
	Bemoeilijkte transitie (minder endogeen NO en NA)
	Behouden langer vnl $\alpha_1$ receptoren
	Myocard gebruikt glucose ipv vet als energiebron
	CO afhankelijk van HR
	Myocard slecht bestand tegen volume en/of drukbelasting
<b>Pulmonaal</b>	SF tekort
	Long(vaten) onderontwikkeld
	Optimale saturatie onduidelijk
	Immature regulatie/aansturing/compensatiemechanismen
	Weinig reserves; snel desatureren/uitputten; weinig spierkracht
	Diafragma hoogstand; abdominale distensie
	Risico BPD

<b>Tractus</b>	<b>Verskil met atermen kinderen</b>
<b>Milieu int.</b>	Hogere vocht en calorie behoefte (veel verlies via huid en renaal)
	Acidose (renaal bicarbonaat verlies)
	Snelle ontregeling elektrolyten bij gebruik diuretica
	Minder glycogeen reserves
	Veelal: polycytemie, hypoCa, hypoglykemie
<b>GE</b>	At risk NEC
<b>CNS</b>	Gestoorte cerebrale autoregulatie (vermijd hypotensie, hypocapnie en anemie)

# Prematuur



- → kwetsbaar voor circulatoire insufficiëntie
- Echter pulmonale situatie meestal leidend, zeker in de eerste dagen p.p.
  - Indien pulmonaal opknapt, veelal ook herstel circulatie



PREMATURITEIT  
&

Rx ter ondersteuning circulatie

# Surfactant

- Surfactant belangrijk voor verminderen VQ mismatch
- Betere oxygenatie → dalen PVR
- LISA/MIST
  - [https://www.youtube.com/watch?v=nnPSYvXQ\\_-I](https://www.youtube.com/watch?v=nnPSYvXQ_-I)



# Zuurstof en prematuur

- Hyperoxie → longschade en inflammatie
- Pretermen minder anti-oxidant-enzymen (iets beter na a.n. CCS)
- Zuurstofradicalen binden ook direct aan NO → minder NO beschikbaar en er ontstaat peroxynitriet = vasoconstrictor
- Streef naar **PaO<sub>2</sub>**:
  - 50-70 mmHg      bij prematuur

# INO PPHN

## aterm

- 50% van kinderen verbetering OI binnen 30-60 min
- Preventie ECMO: NNT 5
- Geen effect op mortaliteit, doofheid, neurologische outcome
- Literatuur aanbevolen vanaf OI 20

# iNO en prematuur

- Cochrane 2017: Barrington:
  - Obv 8 RCT's (inclusie OI): iNO geen sign. effect op BPD/mortaliteit
  - RR 0,94 (CI 0,87-1,01); 958 prematuren
- Echter PPHN was geen inclusie criterium
  - Geen echo cor voorafgaande iNO
- Dierexperimenteel en observationeel onderzoek bij subgroep:
  - Prematuren < 72 uur p.p. met bewezen PPHN wel effectief (afname OI en in sommige studies ook mort.), m.n. bij risicofactoren zoals oligohydramnion

# iNO

- Risico's iNO
  - Casuïstiek longbloeding na start iNO (gedacht agv snelle toename longflow)
  - Zuurstofradicalen → BPD en ROP
- Dus bij voorkeur enkel bij bewezen PPHN/hoog risico op PPHN (oligohydramnion) en zo kort en laag mogelijk

The word 'Milrinon' is written in a stylized, hand-drawn black font. The letters are slightly irregular and have a textured appearance. The background features a faint, light pink graphic of a heart on the left and a pulse line on the right, suggesting a medical or cardiac theme.

# Milrinon

## Milrinon

- **Type 3 fosfodiesterase remmer (PDE-III remmer)**
  - PDE-III vnl sarcoplasmatisch reticulum myocard en gladspierweefsel vaten
  - PDE-III zorgt voor afbraak cAMP en (in mindere mate) cGMP

# Milrinon

## Milrinon + (premature) neonaat

- In foetus is PDE-IV veel actiever dan PDE-III
  - Upregulatie PDE-III start bij geboorte

In diermodellen:

Inotropoep en lusitropoep effect milrinon pas vanaf dag 3-7 pp

- Prematuur minder sterk ontwikkeld sarcoplasmatisch reticulum → minder sterk ino-/lusitropoep effect

# Milrinon

- Ondanks nog weinig actief PDE-III → milrinon toch gunstig effect bij neonaten met PPHN indien ook iNO
- **VERKLARING**
  - Exogeen NO (iNO) zorgt voor upregulatie PDE-III  
→ milrinon en iNO zijn dus synergistisch

# Milrinon

A decorative background featuring a large, light pink heart on the left and a light pink ECG (heart rate) line on the right. The heart and ECG line are stylized and have a soft, glowing appearance.

## ZORGEN milrinon en prematuriteit

- Insuline resistentie
- Trombocyten dysfunctie (IVH?)
- Systemische hypotensie



# Noradrenaline

## EFFECTEN PULMONAAL VAATBED

- NA speelt belangrijke rol bij fysiologische transitie p.p.
- Bij neonaten potente verlager PVR, m.n. bij PPHN
  - Toename SBP, LVO, toename longflow, betere oxygenatie

# Adrenaline

## ■ Adrenaline vs Dopamine

- In diverse studies in kinderen vanaf 1 maand p.p.
  - Adrenaline lagere mortaliteit bij behandeling septische shock
- 1 RCT bij neonaten (prematuur en aterm)
  - Beiden even effectief, mogelijk bij prematuren (AD < 31 weken)  
adrenaline gunstiger effect

# Adrenaline



- Ook hier speelt maturatie weer een rol
- Minder  $\beta$ -activiteit bij prematuren en eerste dagen p.p. dus bij lagere doseringen al vasoconstrictie en minder positief inotroop

# Hydrocortison

- Verminderd inflammatie, toename SBP
- Beïnvloedt PDE5 activiteit → remming afbraak cGMP
- Effectief in verhogen SBP ook bij prematuren (NNT 2)

Tripathi, 2006

Perez, 2012

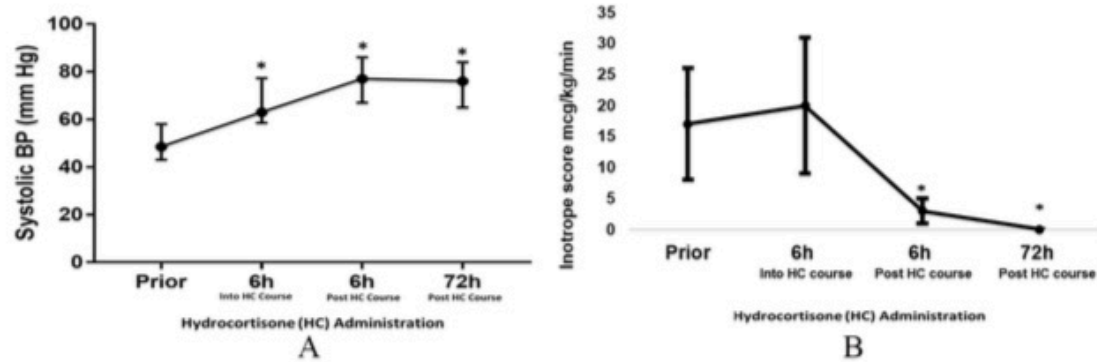
Alsaleem, 2019

Peeples, 2017

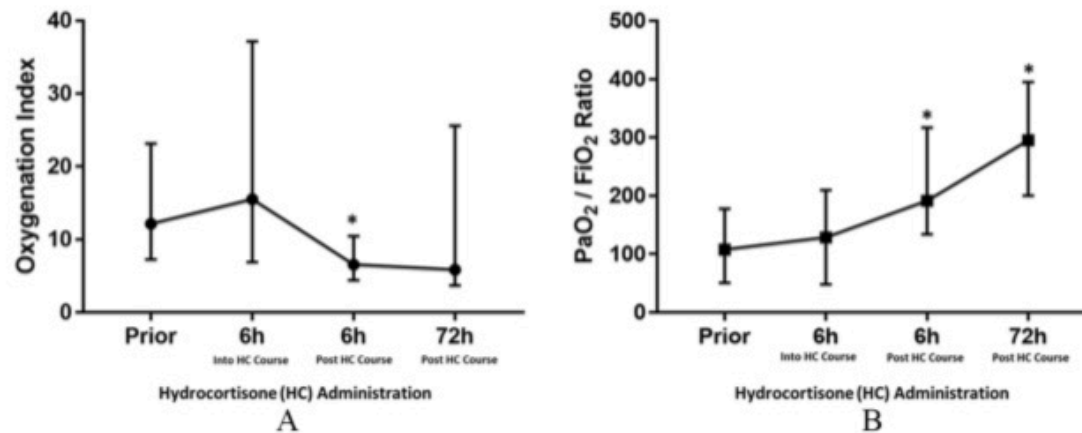
Ibrahim, 2011

Ng, 2006

# Hydrocortisone



**Figure 1.** (A) Systolic blood pressure changes over time before and after the hydrocortisone (HC) administration. (B) Inotrope score overtime before and after hydrocortisone administration. \**P* value <.001 compared with before HC administration.



**Figure 2.** (A) Oxygenation index changes overtime before and after the hydrocortisone (HC) administration. (B) PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> ratio changes overtime before and after hydrocortisone administration. \**P* <.001 compared with before HC administration.

# Prostin bij PPHN

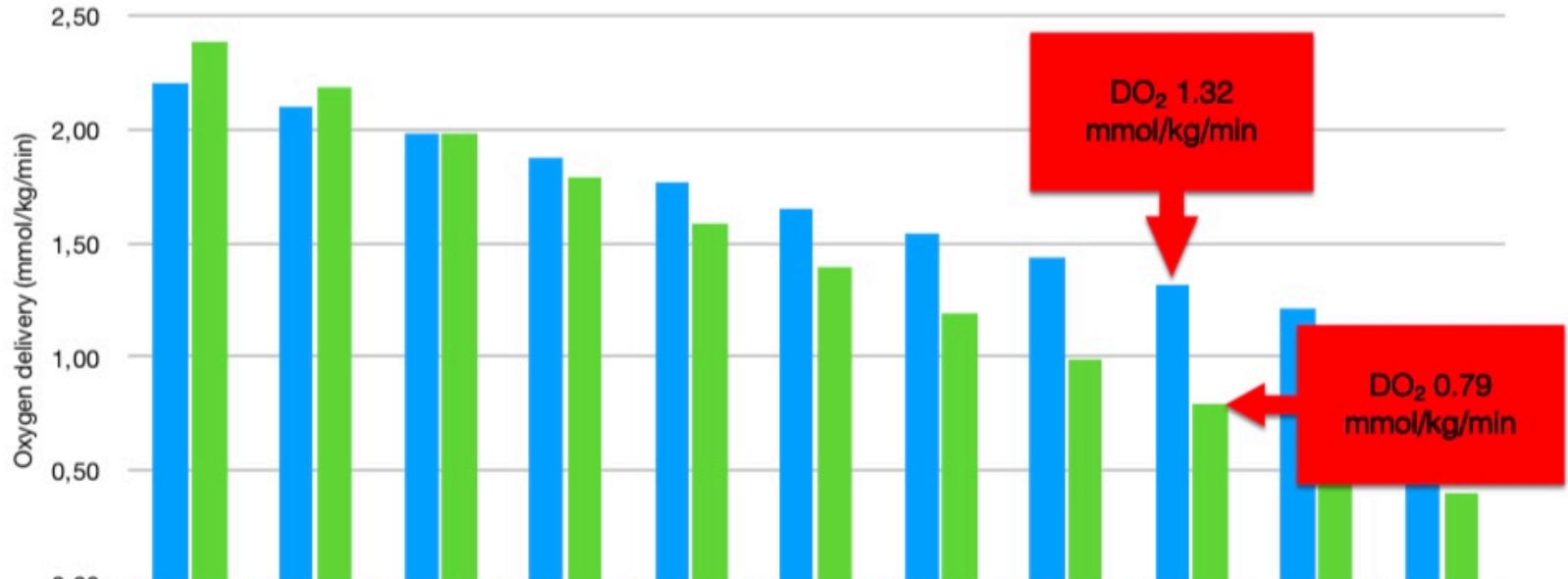
## Pas op

- Bij overbelasting RV → afterload reductie RV
- Kan postductale CO verbeteren en orgaan perfusie
- Ook al is PaO<sub>2</sub> postductaal lager
- Vasodilatatie: dalen PVR en SVR

# Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn

## Oxygen delivery - CO versus SaO<sub>2</sub>

- Blue bar: Oxygen delivery with decrease in SaO<sub>2</sub> with stable CO of 250 mL/kg/min
- Green bar: Oxygen delivery with decrease in CO with stable SaO<sub>2</sub> of 90%



SaO <sub>2</sub> (percent)	100	95	90	85	80	75	70	65	60	55	50
CO (mL/kg/min)	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250
SaO <sub>2</sub> (percent)	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90
CO (mL/kg/min)	300	275	250	225	200	175	150	125	100	75	50

# FUROSEMIDE

A light pink background graphic consisting of a heart shape on the left and an ECG (heart rate) line on the right, both rendered in a thick, rounded stroke.

- Angst voor receptief gehoorsverlies en nefrocalcinose
- Obv extrapoliseren data bij volwassenen
- Echter geen bewijs voor schade bij (premature) neonaten
- Echter concentrerend vermogen prematuur beperkt



# SEDATIVA



- Gebruik van sedativa is gerelateerd aan neurologische uitkomst = neurotoxisch
- Dosisafhankelijke apoptose tot zelfs necrose bij zowel midazolam als ook morfine
- Streven naar comfortabel met zo min mogelijk sedativa en zsm detuberen

# BPD

- Aantal beademingsdagen en inspiratoire drukken sterk gerelateerd aan risico BPD
- BPD naast IQ van moeder belangrijkste voorspeller neurologische uitkomst (meer dan AD)



# BPD

- Streven op NICU is daarom.... bij twijfel detuberen
- Kinderen leveren daarom veel arbeid met zo min mogelijk respiratoire ondersteuning = cardiale belasting
- Intubaties dus veelal als kinderen uitgeput zijn
  - Klein, uitgeput, diafragma hoogstand, snelle desaturatie/BC, slechte longen



DUS....



- Neonaat

≠

kind

- Aterme neonaat

≠

prematuur

- (Bij)werking diverse medicamenten wezenlijk verschillend

