

Omschrijving

Landelijke aanbeveling apneus bij premature neonaten

Toepassingsgebied

Achtergrond en behandeling van premature neonaten met apneus.

Verantwoordelijkheden/bevoegdheden

De aanbeveling werd ontwikkeld door G.J. Hutten, A.P.M.C. De Jaegere, M. van de Loo en W. Onland (Emma Kinderziekenhuis-AMC) in samenwerking met alle 10 Nederlandse NICU's met het doel meer eenheid van behandelingen tussen NICU's te krijgen. De aanbevelingen zijn deels gebaseerd op kennis uit wetenschappelijke studies (zie referenties), en deels op kennis waarover neonatologen/experts van die NICU's consensus hebben bereikt.

Definities en afkortingen

Definities

In dit document wordt de volgende definitie gehanteerd:

Apneu van een premature neonaat wordt gedefinieerd als een adempauze van ≥ 20 seconden of een adempauze waarbij een bradycardie (hartfrequentie $< 80/\text{min}$) en/of saturatiedaling ($\text{SpO}_2 < 80\%$) optreedt ¹.

Werkwijze/beleid

ACHTERGROND

Apneus komen regelmatig voor bij prematuren. Er is geen consensus hoe een ademhalingspauze precies moet worden gedefinieerd. Het kan worden uitgedrukt in hoelang een ademhalingspauze duurt of dat het gepaard gaat met een bradycardie en/of saturatiedaling². Apneus zijn een weerspiegeling van een fysiologische immaturiteit van de ademhalingsregulatie. Deze immaturiteit manifesteert zich door een verminderde ventilatoire respons op hypoxie en hypercapnie en een overdreven remmende respons op stimulatie van luchtwegreceptoren³.

De apneus kunnen worden onderverdeeld in drie categorieën:

1. **Centrale apneu** (10% - 25%) wordt gekenmerkt door afwezigheid van ademhalingsbewegingen zonder kenmerken van obstructie.
2. **Obstructieve apneu** (10% - 20%) wordt gekenmerkt door afwezigheid van ventilatie ondanks ademhalingsbewegingen.
3. **Gemengde apneu** (50% - 75%) bevat zowel componenten van een centrale als obstructieve apneu. Tijdens een gemengde apneu is er eerst een verminderde ademdrive en vervolgens treedt er een vertraagde activatie van de bovenste luchtwegspieren op bij gesloten luchtwegen⁴.

Periodieke ademhaling wordt gekenmerkt door ademhalingcycli van 10-15 seconden met pauzes van 5-10 seconden. Deze korte pauzes kunnen gepaard gaan met saturatiedalingen en tevens met obstructie van de bovenste luchtwegen aan het begin van de volgende ademhalingscyclus⁵.

De oorzaak van de apneus is meestal gelegen in de prematuriteit (apnea of prematurity (AOP)) en apneus beginnen gemiddeld 24-48 uur na de geboorte. De incidentie van apneus neemt toe naarmate de zwangerschapsduur korter is; hoe jonger de zwangerschapsduur hoe vaker apneus optreden. Bij de extreme prematuur is er een

toename te zien van het aantal saturatiedalingen in de eerste 4 weken, gevolgd door een plateau fase en daarna een afname (6-8 weken). Als oorzaak hiervoor wordt gegeven een regulatiestoornis van de perifere O₂ sensoren en een verstoorde longontwikkeling. Dit alles bij elkaar resulteert in een snellere hypoxie en dus meer desaturaties⁶.

Rond de 34^{ste} week gecorrigeerde leeftijd verdwijnen de apneus, maar bij de zeer jonge zwangerschapsduur kunnen apneus persisteren tot voorbij de gecorrigeerde terme leeftijd.

Verder kan de presentatie van apneus secundair zijn waarbij het een weergave is van een verandering in het algemeen welzijn van de prematuur (infectie, obstructie bovenste luchtwegen, hypoxie, anemie, metabool, intracraniële pathologie, toxisch/medicatie) of in de omgeving (temperatuur) van de prematuur.

De lange termijn gevolgen van apneus zijn moeilijk te onderzoeken aangezien de verpleegkundige rapportages van apneus niet gestandaardiseerd zijn en de huidige impedantie techniek niet goed onderscheid kan maken tussen de verschillende soorten apneus⁶. Ondanks deze beperkingen zijn er gegevens beschikbaar die een associatie aantonen tussen het aantal dagen met apneus en een gestoorde neurologische ontwikkeling⁷. De indicaties om te behandelen zijn echter gebaseerd op consensus en gegevens van gerandomiseerde trials waar interventies voor apneus onderzocht worden.

Behandeling

Bij secundaire apneus wordt de onderliggende oorzaak behandeld. De symptomatische behandeling van AOP kan worden onderverdeeld in 1. algemene maatregelen die voornamelijk preventief zijn en 2. interventies die de ademhaling stimuleren, ondersteunen dan wel overnemen.

De volgende volgorde wordt meestal toegepast in de behandeling van apneus:

- Toepassen algemene maatregelen

- Starten coffeïne en/of non-invasieve respiratoire ondersteuning (mede afhankelijk van andere klinische parameters zoals ademerarbeid)
- Intensiveren/optimaliseren non-invasieve respiratoire ondersteuning
- Doxapram
- Beademing

Hoewel er geen evidence bestaat voor wanneer te starten met een behandeling, kunnen dit indicaties zijn voor het starten/ intensiveren van de behandeling. Deze indicaties zijn gebaseerd op de verschillende protocollen.

- Apneu waarbij > 1 stimulatie/ uur.
- Apneu waarbij > 1 masker-&ballonbeademing/ dienst
- Apneu > 3/uur
- FiO₂ > 0,3 – 0,5 en oplopend met tekens van hypopneu en/of alveolaire collaps.
- persisterende respiratoire acidose met pH < 7,2.

Algemene maatregelen

Positie: preferentieel buikligging, indien rugligging: neutrale positie (in de flexie – extensie as en niet de rotatie as) van het hoofd.

Temperatuurregulatie: een verhoogde lichaamstemperatuur is gerelateerd aan toename van apneus. Het advies is om de temperatuur niet boven de 36.6 °C-36.8 °C te laten komen.^{8,9}

Doorgankelijkheid neus: bij patiënten met toegenomen respiratoire arbeid en/ of extreem laag geboortegewicht kan de nasale maagsonde een toename van weerstand en dus ademerarbeid induceren. Een orale maagsonde kan deze ademerarbeid reduceren.

Tactiele stimulatie (zonder veroorzaken van pijn en/of huidafwijkingen)

Interventies

Medicamenteus

Coffeïne

De primaire medicamenteuze behandeling van AOP is coffeïne. Het precieze werkingsmechanisme van coffeïne is niet exact bekend. Het vergroot het ademminuutvolume, verbetert de gevoeligheid van de chemoreceptoren voor CO₂, verhoogt de contractiliteit van het diafragma^{10,11}. Het belangrijkste werkingsmechanisme is waarschijnlijk de antagonistische werking op adenosinereceptoren. Adenosine werkt als een remmende neuroregulator in het centrale zenuwstelsel¹². Placebo gecontroleerd gerandomiseerd onderzoek heeft aangetoond dat coffeïne een significante reductie geeft van BPD¹³ en een afwijkende neurologische ontwikkeling op de leeftijd van 2 jaar, waaronder CP incidentie¹⁴. De therapeutische en toxische spiegel liggen relatief ver uit elkaar waardoor het een veilig middel is. Toxische effecten van coffeïne zijn: tachycardie, braken, dehydratie met polyurie, hyperexcitabiliteit, convulsies, hyperglycemie.

Indicatie: primair starten onder de zwangerschap < 30 weken^{13,15}. Bij zwangerschapsduur van > 30 weken op indicatie.

Oplaaddosis: 10 mg/kg (coffeïne-base) of 20 mg/kg (coffeïne citraat) i.v. of per os (www.kinderformularium.nl)

Onderhoudsdosis: 2,5 tot 5 mg/kg (coffeïne-base) of 5 tot 10 mg/kg (coffeïne citraat) i.v. of per os (www.kinderformularium.nl).

Indien apneu's persisteren, kan indien gestart met lage dosering, opgehoogd worden tot 5 mg/kg (coffeïne-base) of 10 mg/kg (coffeïne citraat). Vooraf kan worden overwogen om een halve oplaad coffeïne te geven.

Spiegels: Routinematige plasmaconcentratie-monitoring is niet nodig. Alleen bepalen van spiegels indien er sprake is van verdenking op toxische effecten.

Therapeutische spiegel: 8-20 mg/l

Toxische spiegel: > 40 mg/l

Duur: Tussen de leeftijd van 32-34 weken kan worden overwogen om de coffeïne te staken, indien de patiënt geen CPAP meer heeft als respiratoire ondersteuning. Recentelijk onderzoek heeft aangetoond dat het langer doorgeven van coffeïne tot aan de atermen leeftijd gepaard gaat met minder saturatiedalingen, met name bij de kinderen die extreem prematuur zijn geboren.¹⁶ Dit kan dus worden overwogen bij de laatst genoemde categorie kinderen.

De monitorbewaking kan worden gestaakt indien er na staken van de coffeïne gedurende 48 uur geen apneus meer optreden en de leeftijd \geq 35 weken is.

Respiratoire ondersteuning

Non-invasieve respiratoire ondersteuning

Gerandomiseerd onderzoek heeft laat zien dat “nasal Continuous Positive Airway Pressure (nCPAP) een betrouwbare en effectieve therapie is in de behandeling van apneus. nCPAP optimaliseert de longfunctie door het stenten van de luchtwegen waardoor minder obstructieve apneus optreden. Verder wordt het eind-expiratoir longvolume verhoogd waardoor de oxygenatie verbetert¹⁷. Recentelijk hebben studies aangetoond dat Heated Humidified High Flow Nasal Cannula (HHHFNC) even effectief en veilig is als nCPAP bij prematuren > 26 weken na detubatie. Er was geen significant verschil tussen de nCPAP en de HHHFNC groep als het gaat om apneu als oorzaak van het respiratoir falen binnen een week na extubatie¹⁸. Ook lagere hoeveelheden flow via een neusbril (1-2 l/min) worden gebruikt voor de behandeling van apneus. Er is geen evidence over de effectiviteit hiervan.

Indicatie: prematuren met apneu aanvallen.

Instellingen: hiervoor wordt verwezen naar de lokale protocollen t.a.v. CPAP, HHHFNC, en low flow.

Gerandomiseerd onderzoek laat zien dat Nasale Intermittent Mandatory Ventilation (NIMV), ofwel non-invasieve beademing, een gunstig effect heeft op afname van apneus, met name bij jonge prematuren¹⁹. Dit kan intubatie en beademing voorkomen. Uit de literatuur is niet duidelijk in welke volgorde doxapram en non-invasieve beademing moeten worden gebruikt. Gezien de mogelijke bijwerkingen van doxapram en de mogelijke negatieve associatie tussen de duur van doxapram behandeling en neurologische uitkomst, krijgt non-invasieve beademing de voorkeur boven doxapram in de behandeling van apneus.

Indicatie: prematuren met apneu aanvallen, waarbij CPAP en coffeïne geen vermindering van de apneus geven

Instellingen: hiervoor wordt verwezen naar het lokale protocol van non-invasieve beademing.

Medicamenteus

Doxapram

Doxapram is een analepticum dat als additioneel middel in de behandeling van AOP gebruikt wordt. Uit dieronderzoek blijkt dat de werking van doxapram berust op stimulatie van zowel centrale als perifere chemoreceptoren, waarbij de perifere werking als meest belangrijk wordt beschouwd²⁰.

Weinig is bekend over de eventuele bijwerkingen van Doxapram bij prematuren. Mogelijke bijwerkingen op korte termijn zijn: rusteloosheid, hypertensie, gastro-intestinale klachten (voedingsretentie, spugen, zeldzaam bloederige ontlasting/necrotiserende enterocolitis).

De lange termijn uitkomsten na toediening van doxapram zijn matig tot slecht bestudeerd. Een case control studie laat een negatieve associatie zien tussen de totale

dosis en duur van doxapram behandeling en neurologische uitkomst op 1.5 jarige leeftijd. Deze studie is echter "confounded by indication"²¹.

Gezien de eventuele bijwerkingen en de beperkte evidence over de veiligheid op de langere termijn²² moet behandeling met doxapram altijd wel overwogen plaatsvinden.

In principe wordt er gestart met doxapram intraveneus. Orale toediening van doxapram kan na 24 uur worden overwogen als een kind goed reageert op intraveneuze behandeling en/of als er geen veneuze toegang mogelijk is. Doxapram oraal lijkt namelijk ook effectief²³, maar de enterale absorptie bedraagt ongeveer 50% en gastro-intestinale bijwerkingen treden regelmatig op²⁴⁻²⁶.

Indicatie: centrale apneus die blijven persisteren ondanks algemene maatregelen en adequate behandeling met coffeïne en non-invasieve beademing. Gezien de bijwerkingen is voorzichtigheid geboden bij zeer jonge prematuren in de eerste levensweek.

Oplaaddosis: 2-2.5 mg/kg in 5-10 minuten i.v. (www.kinderformularium.nl)

Onderhoudsdosis: 0.5 mg/kg/uur (maximaal 2 mg/kg/uur) i.v. (www.kinderformularium.nl). Titreer in stappen van 12 uur naar de laagst mogelijke effectieve dosering.

Indien wordt besloten om doxapram per os te geven dan de dubbele dosering i.v. (dus 1 mg/kg/uur iv wordt 2 mg/kg/uur per os, maximaal 4 mg/kg/uur²⁴⁻²⁶).

Duur: Probeer af te bouwen en te stoppen indien er 24 uur geen of minder apneus zijn opgetreden. Bij ongewenste bijwerkingen stoppen. Indien geen direct effect wordt gezien na het starten van doxapram is het advies het te staken.

Respiratoire ondersteuning

Invasieve respiratoire ondersteuning

Beademing is de laatste stap in de behandeling van apneus.

Indicatie: indien bovengenoemde interventies niet tot afname van de apneus hebben geleid of bij een ander onderliggende oorzaak van de apneus (sepsis, NEC).

Instellingen: hiervoor wordt verwezen naar het lokale protocol van beademing

Vaccinaties

Tijdig vaccineren van prematuren gebeurt volgens de chronologische leeftijd en niet volgens de gecorrigeerde leeftijd. Verder is bekend dat prematuren meer apneus kunnen krijgen na immunisatie. Dit brengt de vraag met zich mee welke prematuren monitorbewaking moeten krijgen rondom een vaccinatie.

Op basis van de beschikbare literatuur²⁷⁻³⁰ wordt het volgende advies gegeven t.a.v. monitoring bij vaccinaties:

Prematuur geboren:

- < 30 wk AD, vaccinatie voor ontslag of heropname voor monitoring gedurende 24 uur.
- 30-32 wk AD, vaccinatie indien mogelijk voor ontslag, heropname afhankelijk van risico factoren in de voorgeschiedenis (VLBW (< 1500 gr). BPD en/of ernstige ademhalingsregulatie problemen)
- > 32 wk vaccinatie via het consultatie bureau.

Een geplande opname voor de 2^e vaccinatie wordt alleen geadviseerd indien zich tijdens de 1^e vaccinatie een cardiorespiratoir incident heeft voorgedaan.

1. Finer NN, Higgins R, Kattwinkel J, Martin RJ. Summary proceedings from the apnea-of-prematurity group. *Pediatrics* 2006;117:S47-51.
2. Martin RJ, Abu-Shaweesh JM. Control of breathing and neonatal apnea. *Biology of the neonate* 2005;87:288-95.
3. Abu-Shaweesh JM, Martin RJ. Neonatal apnea: what's new? *Pediatric pulmonology* 2008;43:937-44.
4. Di Fiore JM, Martin RJ, Gauda EB. Apnea of prematurity--perfect storm. *Respiratory physiology & neurobiology* 2013;189:213-22.
5. Miller MJ, Carlo WA, DiFiore JM, Martin RJ. Airway obstruction during periodic breathing in premature infants. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)* 1988;64:2496-500.
6. Martin RJ, Wang K, Koroglu O, Di Fiore J, Kc P. Intermittent hypoxic episodes in preterm infants: do they matter? *Neonatology* 2011;100:303-10.
7. Janvier A, Khairy M, Kokkotis A, Cormier C, Messmer D, Barrington KJ. Apnea is associated with neurodevelopmental impairment in very low birth weight infants. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* 2004;24:763-8.
8. Bader D, Tirosh E, Hodgins H, Abend M, Cohen A. Effect of increased environmental temperature on breathing patterns in preterm and term infants. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* 1998;18:5-8.
9. Berterottiere D, D'Allest AM, Dehan M, Gaultier C. Effects of increase in body temperature on the breathing pattern in premature infants. *Journal of developmental physiology* 1990;13:303-8.
10. Aranda JV, Turmen T, Davis J, et al. Effect of caffeine on control of breathing in infantile apnea. *The Journal of pediatrics* 1983;103:975-8.
11. Supinski GS, Deal EC, Jr., Kelsen SG. The effects of caffeine and theophylline on diaphragm contractility. *The American review of respiratory disease* 1984;130:429-33.
12. Mayer CA, Haxhiu MA, Martin RJ, Wilson CG. Adenosine A2A receptors mediate GABAergic inhibition of respiration in immature rats. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)* 2006;100:91-7.
13. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *The New England journal of medicine* 2006;354:2112-21.
14. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *The New England journal of medicine* 2007;357:1893-902.
15. Lodha A, Seshia M, McMillan DD, et al. Association of early caffeine administration and neonatal outcomes in very preterm neonates. *JAMA pediatrics* 2015;169:33-8.
16. Rhein LM, Dobson NR, Darnall RA, et al. Effects of caffeine on intermittent hypoxia in infants born prematurely: a randomized clinical trial. *JAMA pediatrics* 2014;168:250-7.
17. Courtney SE, Barrington KJ. Continuous positive airway pressure and noninvasive ventilation. *Clinics in perinatology* 2007;34:73-92, vi.
18. Manley BJ, Owen LS, Doyle LW, et al. High-flow nasal cannulae in very preterm infants after extubation. *The New England journal of medicine* 2013;369:1425-33.
19. Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG, Kirpalani H. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP)

- for preterm neonates after extubation. The Cochrane database of systematic reviews 2014;9:Cd003212.
20. Yost CS. A new look at the respiratory stimulant doxapram. *CNS drug reviews* 2006;12:236-49.
 21. Sreenan C, Etches PC, Demianczuk N, Robertson CM. Isolated mental developmental delay in very low birth weight infants: association with prolonged doxapram therapy for apnea. *The Journal of pediatrics* 2001;139:832-7.
 22. Henderson-Smart D, Steer P. Doxapram treatment for apnea in preterm infants. The Cochrane database of systematic reviews 2004:Cd000074.
 23. Romeo MG, Betta P, Tina LG, Cilauro S, Saporito A, Distefano G. [Oral administration of doxapram in preterm neonates with aminophylline-resistant idiopathic apnea crisis]. *La Pediatria medica e chirurgica : Medical and surgical pediatrics* 1995;17:123-6.
 24. Bairam A, Akramoff-Gershan L, Beharry K, Laudignon N, Papageorgiou A, Aranda JV. Gastrointestinal absorption of doxapram in neonates. *American journal of perinatology* 1991;8:110-3.
 25. Poets CF, Darraj S, Bohnhorst B. Effect of doxapram on episodes of apnoea, bradycardia and hypoxaemia in preterm infants. *Biology of the neonate* 1999;76:207-13.
 26. Tay-Uyboco J, Kwiatkowski K, Cates DB, Seifert B, Hasan SU, Rigatto H. Clinical and physiological responses to prolonged nasogastric administration of doxapram for apnea of prematurity. *Biology of the neonate* 1991;59:190-200.
 27. Buijs SC, Boersma B. [Cardiorespiratory events after first immunization in premature infants: a prospective cohort study]. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde* 2012;156:A3797.
 28. Clifford V, Crawford NW, Royle J, et al. Recurrent apnoea post immunisation: Informing re-immunisation policy. *Vaccine* 2011;29:5681-7.
 29. Flatz-Jequier A, Posfay-Barbe KM, Pfister RE, Siegrist CA. Recurrence of cardiorespiratory events following repeat DTaP-based combined immunization in very low birth weight premature infants. *The Journal of pediatrics* 2008;153:429-31.
 30. Mialet-Marty T, Beuchee A, Ben Jmaa W, et al. Possible predictors of cardiorespiratory events after immunization in preterm neonates. *Neonatology* 2013;104:151-5.