

Dit is de landelijke aanbeveling:

Extreme prematuur

De aanbeveling werd ontwikkeld door: R. Knol, R.F. Kornelisse en A.A. Kroon(Erasmus MC-Sophia) 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.

Doelgroep

Deze aanbeveling is bedoeld voor: alle zorgverleners die betrokken zijn bij de IC zorg voor extreme prematuren.

Definities

In dit document worden de volgende definities gehanteerd:

De extreme prematuur wordt gedefinieerd als een neonaat geboren bij een AD van 24 0/7 week tot 26 0/7 week.

ACHTERGROND

In oktober 2010 is door de NVK en de NVOG de richtlijn "Perinataal beleid bij extreme vroeggeboorte" aangenomen waarbij de actieve behandelgrens van neonaten geboren na een spontane vaginale vroeggeboorte is verschoven. Kort samengevat houdt de landelijke richtlijn het volgende in:

- Actieve opvang van spontane premature pasgeborenen vanaf een amenorroeduur (AD) van 24 0/7 week. Actief houdt in dat er getracht wordt de neonaat een zo goed mogelijke start te geven door actief begeleiden van de neonatale transitie.
- Ouders hebben recht op inspraak of hun kind(eren) volledig moet(en) worden behandeld, met name als er sprake is van een zwangerschapsduur onder de 26 weken. Ouders hebben het recht om af te zien van een actieve opvang waarna de zorg alleen nog is gericht op comfort.
- Individuele prognostische factoren, zoals geslacht, ras/ethniciteit en gewicht, kunnen een rol spelen in het perinatologisch beleid, hoewel nog niet vast staat welk gewicht aan deze factoren toegekend moet worden.
- Intra-uteriene verwijzing naar een perinatologisch centrum wordt geadviseerd vanaf een AD van 23 4/7 week.
- Antenatale corticosteroïden worden geadviseerd bij een dreigende vroeggeboorte vanaf een AD van 23 5/7 week.
- Vanaf een AD van 24 0/7 week kan een sectio caesarea worden overwogen indien de foetale conditie hiertoe aanleiding geeft. Voor- en nadelen van een sectio bij deze termijn dienen zorgvuldig met ouders gewogen te worden. Moeders hebben het recht een sectio caesarea te weigeren.

Voor de IC-Neonatologie betekent dit dat er steeds vaker zeer kwetsbare neonaten op de afdeling opgenomen worden. De verwachting is dat de problematiek in de zorg voor de extreme prematuur toeneemt. In de praktijk blijkt dat deze patiëntengroep op een aantal zorgaspecten andere zorg behoeft

RESULTATEN

1. Antenataal

Intrauteriene verwijzing naar perinatologisch centrum	Actieve neonatologische opvang	Antenatale corticosteroïden	Sectio caesarea
Geadviseerd vanaf 23 4/7 weken bij dreigende spontane vroeggeboorte	Aanbieden vanaf 24 0/7 weken na zorgvuldig overleg met ouders, tenzij er zwaarwegende factoren zijn die een terughoudend beleid rechtvaardigen. Daarnaast mogen ouders een actieve opvang weigeren. Een voorafgaande counseling van ouders is hierbij van belang.	Aanbieden vanaf 23 5/7 weken na zorgvuldig overleg met ouders	Vanaf 24 0/7 weken overwegen indien de foetale conditie hier durante partu aanleiding toe geeft, na zorgvuldig overleg met ouders. Vòòr 24 0/7 weken alleen op maternale indicatie.

Het volgende wordt in deze periode noodzakelijk geacht:

- Gestructureerde gesprekken met de ouders volgens een vastgestelde richtlijn met perinatoloog, (fellow)neonatoloog, verpleegkundig specialist of physician assistent.
- Structurele communicatie en voorlichting tussen medewerkers van de afdelingen Verloskunde en Neonatologie over de prognose en zorgtraject van de prematuur.

2. Opvang

- De prematuur wordt direct na de geboorte primair meegenomen naar de opvangruimte.
- De opvang verloopt volgens de huidige richtlijn reanimatie van pasgeborenen. Initiële doel van de opvang is het (laten) ontplooiën van de long en het bewerkstelligen van adequate gasuitwisseling.
- Bij de opvang zijn minimaal 2 professionals met ervaring in neonatale opvang aanwezig en minimaal 1 ervaren verpleegkundige Obstetrie. Vooraf worden de taken verdeeld en duidelijk met elkaar gecommuniceerd.
- De opvangkamer is maximaal voorverwarmd. Matrastermperatuur van de opvangtafel moet 38,5 graden Celsius zijn. Deuren van de opvangkamer blijven dicht zo lang de opvang duurt (geen in- en uitlopers). Partner kan wel toegang krijgen tot de opvangkamer.
- De prematuur wordt onmiddellijk in een daarvoor bestemde plastic zak gedaan en op het hoofd wordt een muts geplaatst.
- Er wordt een saturatiemeter voor de extreem prematuur (zonder plakstrip) aan de rechterarm (preductaal) bevestigd. Er worden geen ECG-elektrodes geplakt.

- Bij voorkeur wordt bij de opvang gebruik gemaakt van apparatuur met strikte drukcontrole. Als ondersteuning van de transitie wordt onmiddellijk CPAP (PEEP 5-8 cm H₂O) gestart. FiO₂ wordt gestart op 21-30% en vervolgens getitreerd op geleide van hartfrequentie en zuurstofsaturatie.
- Er wordt gestreefd naar een niet-invasieve vorm van ademhalingsondersteuning.
- Insufflatieslagen gevolgd door kapbeademing worden gestart bij onvoldoende spontane ademhalingsactiviteit of bij bradycardie als gevolg van het ontbreken van spontane ademhalingsactiviteit of onregelmatige ademhaling.
- Indien kapbeademing niet resulteert in een herstel van hartfrequentie, ademhaling en/of oxygenatie wordt gerepositioneerd en worden opnieuw insufflatieslagen toegediend.
- Indien dit vervolgens ook niet resulteert in een herstel van hartfrequentie, ademhaling en/of oxygenatie wordt geïntubeerd en beademd met apparatuur met strikte drukcontrole.
- Bij efficiënte respiratoire ondersteuning maar uitblijven van stijging van de hartfrequentie, is er sprake van circulatoir falen. Circulatoire reanimatie met hartmassage en/of adrenaline wordt niet toegepast. Bij persisterende bradycardie (< 60/minuut) wordt de behandeling na 10 minuten adequate beademing gestaakt.
- Een glucose infuus wordt zo snel mogelijk gestart. De eerste bloedafnames (met name bloedkweek) kunnen verricht worden bij het plaatsen van het infuus.
- De volgende materialen zijn voor de extreme prematuur nodig in de opvangkamer:
 - Klein laryngoscoopblad (Classic Pediatric/Miller in de maten 00 OF en 0 OF)
 - Maagsonde Ch 4 en Ch 5, te gebruiken als voerder bij intubatie
 - Tubematen 2.0 en 2.5
 - Kleine maskers, bv. Fisher & Paykel maskers maat 25, 35 en 42 mm
 - Saturatiebandjes geschikt voor de kwetsbare huid
 - Plastic zak

3. Respiratoir

- Indien mogelijk vindt respiratoire ondersteuning plaats d.m.v. CPAP. Bij het frequent optreden van apneus en saturatiedalingen waarvoor interventie (tactiele stimulatie) wordt intubatie en beademing overwogen. Het gebruik van non-invasieve, nasale, positieve druk beademing als primaire behandeling van RDS wordt steeds meer gerapporteerd in de literatuur, maar een gunstig effect op lange termijn is nog niet aangetoond. De standaard toepassing van NIPPV als behandeling van IRDS wordt nog niet geadviseerd (landelijke BPD-richtlijn, 5). In overeenstemming met de landelijke richtlijn BPD wordt surfactant behandeling selectief (rescue) toegepast. Advies in de Europese richtlijn is bij een FiO₂ > 30%. Indien surfactant behandeling overwogen wordt, is het advies surfactant zo vroeg mogelijk na de geboorte toe te dienen. Definitieve adviezen over de toedieningswijze (surfactant met beademing, INSURE, MIST) kunnen nog niet evidence based gegeven worden. Het vroeg starten (< 3 dagen) van coffeïne is mogelijk geassocieerd met een kortere beademingsduur (2). Alle kinderen krijgen coffeïne oplaaddosis en onderhoud.
- De long van de extreme prematuur is structureel en biochemisch immatuur en kwetsbaar voor schade ten gevolge van positieve druk beademing. Longprotectieve beademing is dan ook essentieel. Tot dusver zijn er 18 RCT's verricht waarin HFOV en conventionele beademing met elkaar zijn vergeleken. Het is op dit moment niet mogelijk om één beademingsvorm als standaard te adviseren. (1). Belangrijk is overdistensie van de longen te voorkomen. Op basis van neonatale longfysiologie en dierexperimenteel onderzoek wordt geadviseerd om tijdens positieve drukbeademing het gebruik van grote teugvolumina (> 7 ml/kg) te voorkomen.
- Voorkom hypoxie en hyperoxie. Met de huidige beschikbare literatuur kan de vraag wat de optimale zuurstofsaturatie is niet worden beantwoord. De landelijke BPD-richtlijn ontraadt bij kinderen met een amenorroeduur tussen 24 en 28 weken het gebruik van een

saturatietarget 85-89% in verband met een verhoogde kans op mortaliteit. De kans op retinopathy of prematurity (ROP) is echter lager voor kinderen waarbij gestreefd wordt naar een lage (85-89%) zuurstofsaturatie (4, 10, 12). Gezien de hogere mortaliteit bij lagere grenzen, wordt in afwachting van verdere studies geadviseerd om te streven naar saturaties van 91-95%.

- Om periodes van hypoxie zoveel mogelijk te voorkomen, wordt intubatie verricht door een ervaren professional (fellow, neonatoloog of verpleegkundig specialist). Ter controle van tube positie en longbeeld dient een X-thorax gemaakt te worden in rugligging met het hoofd in neutrale positie.
- Gezien beperkt bewijs van effectiviteit en veiligheid wordt het gebruik van doxapram gedurende de eerste levensweek niet aanbevolen (3).
- Het kortdurend (enkele uren) geven van NO in de transitiefase kan in uitzonderingsgevallen overwogen worden indien andere conventionele circulatoire ondersteuning geen effect heeft (vaatvulling, inotropie). Indien geen responder NO toediening staken, anders op geleide van de kliniek afbouwen volgens lokale richtlijn NO.
- Ter voorkoming van huidlaesies zeer voorzichtig omgaan met transcutane PO₂ en PCO₂ meting gedurende de eerste levensdagen.

4. Circulatoir/vochtbeleid

- De huid van de extreem prematuur is immatuur en het stratum corneum is functioneel onderontwikkeld en inefficiënt als fysische barrière in de eerste dagen na de geboorte. Derhalve is transepidermaal vochtverlies groot.
- Couveusetemperatuur wordt gestart op 37 graden Celsius. Vochtigheidsgraad van de couveuse wordt gestart op 80%. Aan het eind van de eerste levensweek kan dit op geleide van de lichaamstemperatuur aangepast worden.
- Monitoring van lichaamstemperatuur geschiedt continu zonder gebruik van plakkende temperatuurprobes. Verder wordt de lichaamstemperatuur bij voorkeur axiaal gemeten, ter voorkoming van slijmvlieslaesies.
- Vochtintake wordt de eerste dag gestart op minimaal 100 ml/kg/dag en de volgende dagen aangepast op geleide van gewicht, vochtbalans en laboratoriumuitslagen. Gewicht wordt dagelijks bepaald en de vochtbalans minimaal 3 maal daags gedurende de eerste levensdagen. Bij tekenen van dehydratie (> 10% afvallen, fors negatieve vochtbalans, hypernatremie) wordt het totaal vocht versneld opgehoogd.
- Snelle intravasculaire volumeveranderingen moeten voorkomen worden. Dit is een belangrijk aandachtspunt voor zowel het toedienen van vocht (vulling) als het afnemen van bloed uit een arteriële lijn. Arteriële bloedafnames niet sneller dan 1 ml in 30 seconden.
- De circulatoire conditie van de extreem prematuur wordt vastgesteld aan de hand van meerdere parameters, zoals bloeddruk, hartfrequentie, diurese, centrale capillaire refill, RcSO₂ en metabole (lactaat-)acidose. Het is belangrijk om een interventie voor hypotensie te beperken tot de kinderen met een slechte weefselperfusie. Bij verdenking op ondervulling kan vaatvulling met NaCl 0,9% overwogen worden (10 ml/kg in minimaal 30 minuten). Het beleid ten aanzien van het gebruik van inotropica volgt in de richtlijn van de Werkgroep Hemodynamiek. Ten aanzien van de screening en/of behandeling van de persisterende ductus arteriosus wordt verwezen naar het lokale protocol.
- Tot de leeftijd bereikt is van 26 weken AD geen cardiale reanimatie (hartmassage en/of shots adrenaline), tenzij cardiale arrest een duidelijke iatrogene oorzaak heeft (bv. tube-dislocatie).

5. Infectieus

- Direct postpartum start antibiotica na afname van een bloedkweek bij alle spontaan geboren kinderen. In geval van een geboorte op maternale indicatie kan dit achterwege gelaten worden.
- Systemische schimmelprofylaxe (fluconazol) geeft een vermindering van het aantal invasieve schimmelinfecties op afdelingen met een hoge incidentie van schimmelinfecties. Tot nu toe is nog geen effect op mortaliteit of op verbeterde neurologische uitkomst van schimmelprofylaxe aangetoond (9). Totdat meer evidence beschikbaar is, wordt niet geadviseerd om standaard systemische schimmelprofylaxe te geven.

6. Gastro-intestinaal

Enterale voeding

- In de eerste uren na de geboorte wordt gestart met minimale enterale voeding (MEF): moedermelk of prematuren kunstvoeding. Indien er nog geen moedermelk beschikbaar is, kan de start van MEF maximaal 12 uur worden uitgesteld. Vanaf dag 2 start enterale voeding volgens lokaal protocol. Zowel de hoeveelheid, als de uitbreiding van de voeding moet steeds individueel bepaald worden, afhankelijk van de tolerantie en de conditie van het kind. Indien de voeding goed verdragen wordt, kan dagelijks met 15-20 ml/kg/dag worden opgehoogd.

Parenterale voeding

- Hiervoor wordt verwezen naar het NVK-werkboek "Enterale en parenterale voeding bij pasgeborenen" (8).

Overig

- Streef vanaf de leeftijd van 48 uur dagelijks defaecatie na. Er is geen bewijs voor effectiviteit van het standaard toedienen van klysma's. Bij het uitblijven van defaecatie en het optreden van een bolle buik, kunnen klysma's overwogen worden.
- De lactatiekundige wordt ingeschakeld, indien moeder borstvoeding geeft.
- Dagelijks wegen en groeicurve bijhouden.

7. Haematologisch

- Er lopen meerdere trials op het gebied van delayed cord clamping en/of cord milking. Korte termijn effecten lijken gunstig voor het aantal bloedtransfusies, IVH en NEC. Wel is er een grotere kans op hyperbilirubinemie. Eenduidige gunstige lange termijn effecten zijn nog niet aangetoond. Gedetailleerde adviezen zijn op dit moment niet evidence based te geven (13). Het advies is om lokaal concrete afspraken te maken met de obstetrie over delayed cord clamping en/of cord milking.
- In overleg met de klinische chemie kunnen eerste bloedafnames uit de navelstreng gebeuren. In ieder geval een NS-pH, daarnaast eerste bloedbeeld, en bloedgroep.
- Bloedafnames na de geboorte zo veel mogelijk beperken en, indien toch nodig, in zo min mogelijk volume. Afnames bij voorkeur uit arteriële lijn.
- Beperk de eerste drie dagen bloedtransfusies in het kader van schommelingen van het circulerend volume. Indien transfusie noodzakelijk is, dan de hoeveelheid verdelen over een langere inlooperperiode (4-6 uur). Zie verder ook de CBO-richtlijn "Bloedtransfusie" (7).

- Tot nog toe is er te weinig evidence voor het standaard toedienen van EPO aan alle extreem prematuren. De bijwerkingen van EPO, met name een hogere incidentie van ROP, lijken substantieel (11).
- Voor de behandeling van trombocytopenie wordt ook verwezen naar de CBO-richtlijn "Bloedtransfusie".

8. Neurologisch

- Echo's van het cerebrum worden verricht volgens vaste lokale afspraken.
- Comfortscores minimaal 1 maal per dienst afnemen.
- Voordat sederende medicatie wordt voorgeschreven, moeten eerst de randvoorwaarden goed worden nagezien (bv. onrust door oncomfortabel liggen, hypercapnie, geen adequate beademing). Indien er noodzaak is tot het voorschrijven van medicatie geen midazolam of vecuronium geven en terughoudend zijn met fenobarbital in verband met mogelijke neurotoxiciteit. Het middel van eerste keus is een opiaat (morphine of fentanyl).
- ROP screening bij extreme prematuren voor de eerste maal uitvoeren op de gecorrigeerde leeftijd van 31 weken conform het landelijke ROP protocol (6).
- Extreme draaiing van het hoofd (met name in buikligging) moet voorkomen worden, vanwege negatief effect op de cerebrale doorbloeding. Zo veel mogelijk streven naar neutrale hoofdpositie.

9. Centrale lijnen

- Allereerst wordt verwezen naar het lokale CVL protocol
- Lijnen worden ingebracht door (fellow)neonatoloog of verpleegkundig specialist (of PA). Er is een voorkeur voor navellijnen.
- Dubbellumen navellijn ch 4 gebruiken in verband met gelijktijdige toediening medicatie en vocht. Anders een enkel lumenlijn ch 3,5. Minimale infuussnelheid van 0,5 ml/uur over ieder lumen.
- Navelarterielijn ch 3,5 of eventueel ch 2,5, infuussnelheid 0,3 ml/uur. De eerste dagen kan NaCl 0,45% gebruikt worden om de natriumbelasting te beperken.
- Gedurende de eerste 24 uur wordt slechts in één extremiteit een poging ondernomen een perifere arterielijn in te brengen.
- Alle infusen en i.v. medicatie gedurende de eerste dagen over centrale lijn toedienen. Compatibiliteit van TPV en medicatie volgens lokale protocol, in samenwerking met apotheek.

10. Huidverzorging

- De huid van de extreem prematuur is immatuur en zeer kwetsbaar. Hierdoor treden gemakkelijk beschadigingen en letsels op. Bij alle handelingen is extra voorzichtigheid geboden. Beschadigingen kunnen snel optreden door fysiek contact (vastpakken, saturatiemeters, bloeddrukbandjes, spalkjes, enz.), door lampen (verwarmingslamp, fotherapielamp), door vloeistoffen (chloorhexidine, alcohol) en door vastplakkende hulpmiddelen (tape, ECG-elektrodes, enz.).
- Er wordt gewerkt volgens verpleegkundige richtlijn 'Huidverzorging van de extreem prematuur'.
- Eenmaal per dienst inspecteert de verpleegkundige de huid en alle huidplooien op droogte, roodheid en wondjes.
- De extreem prematuur wordt de eerste twee weken niet gewassen. Alleen zichtbaar vuil wordt verwijderd met zachte kompressen en opgewarmde NaCl 0,9%.
- Er is geen consensus over het gebruik van chloorhexidine in water of in alcohol als desinfectans. Beide middelen kunnen brandwonden van de huid veroorzaken. Er wordt geen gebruik gemaakt van crèmes, zalven, etc.

- Beschadigingen aan de huid worden afgedekt met Omniderm. Als de huid is hersteld laat Omniderm vanzelf los.
- Ter voorkoming van brandwonden fotherapie geven d.m.v. LED-lamp.

11. Ouderbegeleiding

Volgens lokale afspraken.

12. Follow-up

Conform landelijk follow-up protocol.

literatuur

1. Dargaville PA, and Tingay DG. Lung protective ventilation in extremely preterm infants. *J Paediatr Child Health* 48: 740-746, 2012.
2. Davis PG, Schmidt B, Roberts RS, Doyle LW, Asztalos E, Haslam R, Sinha S, Tin W, and Caffeine for Apnea of Prematurity Trial G. Caffeine for Apnea of Prematurity trial: benefits may vary in subgroups. *J Pediatr* 156: 382-387, 2010.
3. Henderson-Smart D, and Steer P. Doxapram treatment for apnea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* CD000074, 2004.
4. Network SSGotEKSNNR, Carlo WA, Finer NN, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Laptook AR, Yoder BA, Faix RG, Das A, Poole WK, Schibler K, Newman NS, Ambalavanan N, Frantz ID, 3rd, Piazza AJ, Sanchez PJ, Morris BH, Laroia N, Phelps DL, Poindexter BB, Cotten CM, Van Meurs KP, Duara S, Narendran V, Sood BG, O'Shea TM, Bell EF, Ehrenkranz RA, Watterberg KL, and Higgins RD. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 362: 1959-1969, 2010.
5. NVK-richtlijn "Bronchopulmonale dysplasie". December 2013.
6. NVK-richtlijn "Preamturen retinopathie (ROP)". Juli 2012.
7. CBO-richtlijn "Bloedtransfusie". 2011.
8. NVK-werkboek "Enterale en parenterale voeding bij pasgeborenen". 2012.
9. Austin N, and McGuire W. Prophylactic systemic antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Apr 30;4:CD003850
10. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, Saugstad OD, Simeoni U, Speer CP, Vento M, and Halliday HL. European Consensus Guidelines on the Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants - 2013 Update. *Neonatology* 2013;103:353-368
11. Ohlsson A, and Aher SM. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Sep 12;9:CD004863.
12. Saugstad OD, Aune D. Optimal oxygenation of extremely low birth weight infants: a meta-analysis and systematic review of the oxygen saturation target studies. *Neonatology.* 2014;105(1):55-63.
13. Rabe H, Diaz-Rossello JL, Duley L, Dowswell T. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Aug 15;8:CD003248.