

De landelijke aanbeveling:

Persisterende Pulmonale Hypertensie van de Neonat (PPHN)

De aanbeveling werd ontwikkeld door: E. Villamor en M. Braakhuis (MUMC) in samenwerking met alle 10 NICU's. Deels op basis van evidence (zie referenties), maar vooral ook op basis van consensus.

Doelgroep

Deze samenvatting is bedoeld voor: alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor neonaten met persisterende pulmonale hypertensie.

Definities

In dit document worden de volgende definities gehanteerd:

PPHN: Klinisch syndroom dat optreedt bij verschillende cardio-pulmonale afwijkingen en gekenmerkt wordt door een verhoogde longvatweerstand na de geboorte. Hierdoor treedt er een rechts- links shunt op over het foramen ovale en/of de ductus arteriosus, met ernstige hypoxemie tot gevolg.

Epidemiologie

De incidentie van PPHN is ongeveer 2-6 per 1000 levend geboren neonaten.

Pathofysiologie en oorzaken

De diverse oorzaken van PPHN berusten op een van de volgende pathofysiologische substraten¹:

1. **Aanpassingsstoornis (maladaptation):** er is onvoldoende relaxatie van de pulmonale vaten bij een verder normaal ontwikkelde long, veroorzaakt door directe of indirecte invloed van stoffen of mediators op het longvatbed.
Voorbeelden: meconium aspiratie syndroom, IRDS, pneumonie of sepsis, asfyxie
2. **Ontwikkelingsstoornis (maldevelopment):** hierbij is niet alleen sprake van een toename en hypertrofie van de gladde spiercellen in de arteriolaire wand, maar tevens van muscularisatie van de wand van arteriolen die normaal geen gladde spiercellen bevatten. In deze situatie is het longvatbed zeer gevoelig voor vasoconstrictieve stimuli en kan ernstige PPHN ontstaan.
Voorbeelden: idiopathische PPHN, bij intra-uteriene sluiten van ductus arteriosus (zoals bij maternaal gebruik NSAID), bij chronisch intra-uteriene hypoxie,.
3. **Aanlegstoornis (malformatie):** verminderde oppervlakte (*cross sectional area*) van het pulmonale vaatbed.
Voorbeelden: longhypoplasie, congenitale hernia diafragmatica, lang bestaande oligohydramnion, ACD (alveolaire capillaire dysplasie)

Differentiaal Diagnose

Alle ziektebeelden gekenmerkt door ernstige cyanose ondanks zuurstoftherapie (cyanotische hartafwijkingen, pulmonale parenchymafwijkingen zonder PPHN, methemoglobinemie, etc.)

Diagnostiek

Klinische kenmerken

- Symptomen van onderliggende ziektebeeld.
- Ernstige hypoxemie: $\text{PaO}_2 < 6,5 \text{ kPa (50 mm Hg)}$ bij $\text{F}_i\text{O}_2 \geq 0,80$
- Pre-/postductaal SaO_2 -verschil $\geq 5\%$ of pre-/postductaal PaO_2 -verschil $\geq 2,0 - 2,7 \text{ kPa (12 - 20 mm Hg)}$

N.B.: Wanneer de rechts-/links-shunt voornamelijk op atriaal niveau plaats vindt, zal er geen pre-/postductaal saO_2 - of paO_2 -verschil zijn. Dus, afwezigheid van pre-/postductale saturatieverschillen sluit PPHN niet uit.

Aanvullende diagnostiek

1. Echocardiografie

-Essentieel in diagnosestelling PPHN.

-Doelen echocardiografie:

1: diagnose en ernst:

-rechts-links shunt of bidirectionele shunt over ductus arteriosus of foramen ovale aantonen.

-tricuspidalisinsufficiëntie: indien hier sprake van is, kan indirect de druk in RV gemeten worden en daarmee de ernst van PPHN bepaald worden.

2: uitsluiten congenitale structurele hartafwijking.

2. X-thorax

Om onderliggende longpathologie in kaart te brengen

3. Laboratoriumdiagnostiek

Gericht op factoren die pulmonale hypertensie kunnen veroorzaken of verergeren:

sepsis, hyperviscositeit, hypoglycemie, hypocalcemie, hypomagnesemie, en andere elektrolyetstoornissen.

Therapie

Behandeldoelen

1: Keer de rechts-links-shunt om:

- verlagen van pulmonale vaatweerstand
- handhaven of verbeteren van de systemische bloeddruk

2: verbeter de arteriële zuurstofsaturatie en zuurstofaanbod aan de weefsels

3: bestrijden van eventueel hypoglycemie, elektrolyetstoornissen, hypothermie

4: minimaliseer barotrauma

5: voorkomen van stress

Houd er rekening mee dat iedere patiënt (>34 weken) met PPHN een potentiële ECMO-kandidaat is. Laagdrempelig overleg met een ECMO-centrum bij non-responders aan conventionele therapie (zie appendix voor ECMO-criteria).

Monitoring (frequentie afhankelijk van de ernst van de pulmonale hypertensie)

- Bloedgasanalyse
- Oxygenatie index (OI, zie appendix)
- AaDO₂ (zie appendix)

Behandel onderliggende oorzaak indien mogelijk

- Antibiotica indien verdenking op sepsis.
- Surfactant (zie landelijk protocol) indien er sprake is van een:
 - verminderde aanmaak: nRDS
 - toegenomen verbruik: sepsis of pneumonie, meconium aspiratie.

Ventilatie/oxygenatie/zuur-base-evenwicht

-Streefwaarden

	AD ≥ 34 weken	AD < 34 weken
SaO ₂	92-97%	90-95%
PaO ₂ postductaal	10-13 kPa (~75-100 mmHg)	6,5-9,5 kPa (~50-70 mmHg)
PaCO ₂	5,0 – 6,0 kPa	5,5 – 6,5 kPa
pH	7,35 – 7,45	7,35 – 7,45

Het is niet bewezen dat streven naar hyperoxie gunstig is en er zijn meer en meer aanwijzingen dat hyperoxie de pulmonale vasoreactiviteit verhoogt^{1, 3}.

Bij noodzaak tot hoge beademingsvoorwaarden om de streefwaarden te bereiken is het mogelijk dat het potentiële voordeel van de streefwaarden niet meer opweegt tegen het risico op longschade. De balans tussen deze voor- en nadelen zal goed in het oog gehouden moeten worden.

-Beademing

Middels conventionele beademing of HFO.

- **NO-inhalatie**

- **AD >34 weken:**

- Behandeling met iNO is aanbevolen voor zuigelingen (AD > 34 weken en jonger dan 14 dagen oud) met PaO₂ < 13.3 kPa (100 mmHg) bij F_iO₂=1,0 of een OI>25 (evidence graad 1A)³⁻⁶.
- Bij pulmonale hypertensie die ondanks optimale ventilatoire en hemodynamische ondersteuning blijft bestaan, kan bij een OI> 15 gestart worden met iNO.
- Goede longrecruitment en longexpansie is essentieel voor de werking van iNO.
- Bij kinderen met congenitale hernia diaphragmatica adviseren we niet standaard te

behandelen met iNO (graad 1A)⁶. Overleg altijd met ECMO centrum.

- Men raadt aan iNO behandeling niet standaard te gebruiken bij pasgeborenen met een hartafwijking waarbij de systeemcirculatie afhankelijk is van een rechts-linksshunt, bij congestief hartfalen of bij kinderen met lethale congenitale afwijkingen⁶.
- *Startdosering en afbouwschema:*
- De aanbevolen start dosis voor iNO is 20 ppm (Graad 1A)³⁻⁶.
- Bij onvoldoende respons (onvoldoende wordt gedefinieerd als een PaO₂ toename van <1,3 kPa, 10 mmHg, binnen 15-30 minuten na de start van behandeling) wordt de iNO in 30 minuten stapsgewijs afgebouwd (10, 5, 3, 1, 0, indien geen deterioratie). Het voortzetten van de behandeling bij een non-responder is geassocieerd met verslechtering bij later afbouwen.
- Bij responders kan de iNO dosis afgebouwd worden als 4-6 uur na het starten van de behandeling de FiO₂ daalt tot 0.6 of de OI tot $\leq 10^{3,6}$.
- Het is algemeen aanvaard dat de doseringen gereduceerd worden met 50% om de 4-6 uur, zolang de OI ≤ 10 blijft. Indien de dosis van 5ppm bereikt is, dan verder afbouwen met 1 ppm iedere 4 uur, zolang de oxygenatie van de zuigeling goed blijft met een FiO₂<0,6.
- Indien de patiënt niet voldoet aan bovengenoemde criteria voor afbouwen van iNO kan gezocht worden naar de laagste dosering iNO waarbij een goede zuurstofsaturatie wordt verkregen. Deze laagste dosering kan dan gedurende 24 uur worden gehandhaafd.
- Als er verslechtering van de oxygenatie optreedt tijdens de afbouwfase of na het staken van iNO, dient de toediening teruggezet te worden naar de eerder effectieve dosis. Na verbetering zal het afbouwen trager gebeuren over een periode van 24 tot 48 uur.
- Abrupt staken van de therapie kan leiden tot ernstige hypoxie, als gevolg van downregulatie van de endogene NO productie. Dit dient vermeden te worden.
- **AD <34 weken:**
 - Resumerend bestaat er geen wetenschappelijke onderbouwing voor het gebruik van iNO bij prematuren met een zwangerschapsduur van < 34 weken die respiratoire ondersteuning krijgen; dit geldt zowel voor profylaxe als voor vroege of late behandeling. Er bestaan enkele zeldzame, niet adequaat bestudeerde, klinische situaties, zoals pulmonale hypertensie en longhypoplasie na oligohydramnion, waarbij iNO wel gunstig effect zou kunnen hebben bij kinderen < 34 weken^{6,7}.
- Wegens onvoldoende studie en het risico op neveneffecten adviseren experts het volgende doseringsschema^{8,9}:
Start met 5 ppm. Bij onvoldoende effect na 15 minuten: ophogen tot maximum dosering van 10 ppm. De optimale dosering (hetzij 5 ppm bij voldoende effect of 10 ppm bij initieel onvoldoende effect) wordt gedurende 24 uur gehandhaafd. Nadien wordt het afbouwschema toegepast zoals bij à terme kinderen.

Bij non-responders wordt de iNO in 30 minuten stapsgewijs afgebouwd (5, 3, 1, 0, indien geen deterioratie).

Monitoring

- Monitor NO₂-gehalte continu. Indien NO₂ >2 ppm bouw de iNO snel af, mits patient dit verdraagt.
- Bij iNO concentraties ≤20 ppm is methemoglobinemie zelden een probleem³. Toch stellen we voor de methemoglobine concentraties dagelijks te bepalen bij premature kinderen en bij langdurige iNO therapie met meer dan 10 ppm. We raden aan de iNO dosis af te bouwen of te staken bij een methemoglobinemie boven 5% (Graad 2C)⁶.

Circulatie

Tijdige toediening van inotropica en vasoactieve middelen is noodzakelijk om de cardiac output te vergroten, een goede bloeddruk te behouden en het zuurstofaanbod aan de weefsels te vergroten. Zorg voor adequate vochttoediening en vasoactieve ondersteuning, toegediend op basis van de primaire oorzaak van het circulatoire falen (hypovolemisch, distributief, cardiogeen of obstructief). Volume-expansie dient alleen toegepast te worden bij bewezen hypovolemie. Bij cardiogene shock (zeldzaam bij PPHN zolang de ductus arteriosus wijd open is) is inotropische ondersteuning (dobutamine) wellicht geïndiceerd¹⁰. Het gebruik van vasoactieve medicamenten is normaalgesproken nodig bij distributieve en obstructieve shock. Er is weinig bewijs voor de keuze van een specifiek middel¹¹. Zie ook protocol hypotensie-shock. De beschikbare middelen zijn:

Medicament	Dosering
Dopamine	2-20 µg/kg/min iv Let op: bij doses 10-20 µg /kg/min toename α-adrenerge effect.
Dobutamine	7,35 – 7,45
Noradrenaline	0.05-0.5 µg/kg/min iv
Milrinone (PDE3 remmer)	Onderhoudsdosis van 0.2 – 0.75 µg/kg/min iv (op indicatie kan gekozen worden voor een oplaaddosis van 0.75 µg/kg/min gedurende 3 uur iv) ¹²
Hydrocortison	3 dd 1 mg/kg iv gedurende 5 dagen

Sedatie

- Onrust kan PPHN onderhouden of verergeren.
- Keuze sedatie zie betreffende protocol.
- Spierverslappers worden niet standaard geadviseerd².
- Minimal handling-protocol. Centraal veneuze en arteriële lijnen en blaaskatheter verminderen de zorgbelasting.

Milieu interieur

- streefwaarde pH 7,35-7,45.

- geforceerde alkalose door natriumbicarbonaat en hyperventilatie is geassocieerd met neurologische sequellae, meer ECMO-nood en BPD².
- corrigeer elektrolyetstoornissen.
- Handhaaf Ht > 0,40 L/L.

ECMO

Zie appendix voor ECMO-criteria en contra-indicaties.

Neem contact op met ECMO-centrum:

1. Indien OI > 30 en indien er geen reactie is op adequate, maximale conventionele therapie, inclusief iNO.
2. Voor te starten met niet conventionele therapie (b.v. sildenafil, magnesium-sulfaat).
3. Bij congenitale hernia diaphragmatica.

Andere overwegingen

- Indien een patient afhankelijk blijft van 0,5-1 ppm iNO, overweeg behandeling met **sildenafil**¹³.
 - Sildenafil is een selectieve PDE5 remmer welke de afbraak van cGMP in gladde spiercellen remt.
 - Dosering: start 0.5 tot 1.0 mg/kg per dosis elke 6 uur, ophogen tot 2.0 mg/kg indien klinisch noodzakelijk. Stop indien OI < 20. Stop na 6-8 doses indien geen effect. Bij primaire PPHN wordt langer doorbehandeld .
 - PDE 5 receptoren bevinden zich op diverse plaatsen in het lichaam, dus bijwerkingen zijn te verwachten. IV toediening in een dosering boven de 0.35 mg/kg gaf verslechtering van oxygenatie en systemische hypotensie bij proefdieren met PPHN secundair aan longschade. Bij orale toediening wordt geen hypotensie aangetoond. Sildenafil is een potente pro-angiogene factor, met de mogelijkheid tot ROP of gestoorde retina functie. Zorgvuldige follow-up en bijhouden van bijwerkingen of onverklaarde klinische effecten is noodzakelijk bij het gebruik van Sildenafil.
- Milrinone (zie circulatie)

Lijst met gebruikte afkortingen

AADO ₂	alveolaire-arteriele zuurstofgradient
BPD	bronchopulmonale dysplasie
CDH	congenital diaphragmatic hernia
ECMO	Extra corporele membraan oxygenatie
F _I O ₂	fractie ingeademde O ₂
MAP	mean airway pressure
MetHb	methemoglobine
MgSO ₄	magnesiumsulfaat
iNO	inhalatie NO
IRDS	infant respiratory distress syndrome
OI	oxygenatie-index
PDE	phosphodiesterase
PIP	positive inspiratory pressure

PPHN	persisterende pulmonale hypertensie van de neonat
Ppm	parts per million
RV	rechter ventrikel
SaO ₂	zuurstofsaturatie

Lijst met gebruikte formules

$OI = (FiO_2 \times \text{Mean Airway Pressure}) / PaO_2$ (in mm Hg = kPa x 7,5)

$AADO_2 = (P_{atm} - P_{H_2O})FiO_2 - (PaO_2 + PaCO_2)$ (in mm Hg = kPa x 7,5). $P_{H_2O} = 47$ mm Hg.

ECMO criteria:

Een van onderstaande criteria dient behaald te zijn:

- AaDO₂ > 600 mm Hg gedurende 8 uur bij FiO₂ 100%
- AaDO₂ > 605 en PIP ≥38 cm H₂O of MAP bij HFO ≥20 gedurende 4 uur
- acute verslechtering gedurende 2 uur met pH <7,15 en PaO₂ < 5,3 kPa
- geen verbetering op maximale therapie gedurende 3 uur met PaO₂ < 7,3 kPa
- tekenen van barotrauma met aanwezigheid van ten minste 4 van 7 uitingsvormen:
 - Longemfyseem
 - Pneumothorax of pneumomediastinum
 - Pneumopericard
 - Pneumoperitoneum
 - Subcutaan emfyseem
 - Luchtlekkage > 24 uur
 - Gemiddelde beademingsdruk > 15 cm H₂O
- OI > 40 bij 3 tot 5 opeenvolgende bloedgasen, gemeten a 1 uur
- bij een patient met CDH dienst naast tenminste een van bovenstaande criteria ook tenminste eenmalig preductaal een PaO₂ van 10,6 kPa gemeten te zijn.

ECMO- contra-indicaties

- zwangerschapsduur korter dan 34 weken
- Gewicht < 2000 gram
- longafwijking waarvan de kans op herstel binnen 10 dagen zeer gering of nihil is.
- beademing langer dan 10 dagen
- chromosomale en andere congenitale of verworven afwijkingen die gepaard gaan met sterk beperkte levenskansen (bijvoorbeeld ernstige asfyxie met aantoonbare irreversibele hersenbeschadiging)
- ernstige congenitale hartafwijkingen die mede de ernstige oxygenatie problemen veroorzaken, met uitzondering van de totaal abnormaal pulmonale veneuze retour (iom kinder cardioloog)
- ernstige peri- of intraventriculaire bloeding
- ernstige stollingsstoornissen

Literatuur

1. Steinhorn RH. Neonatal pulmonary hypertension. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2010;11(2 Suppl):S79-84.

2. Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, Bauer CR, Korones SB, Stevenson DK, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes. *Pediatrics*. 2000;105(1 Pt 1):14-20.
3. Keszler M. Guidelines for Rational and Cost-Effective Use of iNO Therapy in Term and Preterm Infants. *Journal of clinical neonatology*. 2012;1(2):59-63.
4. Peliowski A, Canadian Paediatric Society F, Newborn C. Inhaled nitric oxide use in newborns. *Paediatrics & child health*. 2012;17(2):95-100.
5. Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001(4):CD000399.
6. DiBlasi RM, Myers TR, Hess DR. Evidence-based clinical practice guideline: inhaled nitric oxide for neonates with acute hypoxic respiratory failure. *Respiratory care*. 2010;55(12):1717-1745.
7. NIH Consensus Conference. Inhaled Nitric Oxide Therapy for Premature Infants <http://consensus.nih.gov/2010/inofinalstatement.htm>.
8. Ahluwalia J, Tooley J, Cheema I, Sweet DG, Curley AE, Halliday HL, et al. A dose response study of inhaled nitric oxide in hypoxic respiratory failure in preterm infants. *Early Hum Dev*. 2006;82(7):477-483.
9. Su PH, Chen JY. Inhaled nitric oxide in the management of preterm infants with severe respiratory failure. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2008;28(2):112-116.
10. Storme L, Aubry E, Rakza T, Houeijeh A, Debarge V, Tourneux P, et al. Pathophysiology of persistent pulmonary hypertension of the newborn: impact of the perinatal environment. *Archives of cardiovascular diseases*. 2013;106(3):169-177.
11. Barrington KJ. Common hemodynamic problems in the neonate. *Neonatology*. 2013;103(4):335-340.
12. McNamara PJ, Shivananda SP, Sahni M, Freeman D, Taddio A. Pharmacology of milrinone in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn and suboptimal response to inhaled nitric oxide. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2013;14(1):74-84.
13. Namachivayam P, Theilen U, Butt WW, Cooper SM, Penny DJ, Shekerdemian LS. Sildenafil prevents rebound pulmonary hypertension after withdrawal of nitric oxide in children. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;174(9):1042-1047.