

N3 aanbeveling extern 2021: Achtergrond bij werkprotocol “Management op basis van pathofysiologie van hemodynamische problemen bij pasgeborenen”

De aanbeveling werd ontwikkeld door de werkgroep Neonatale Hemodynamiek in samenwerking met alle 9 Nederlandse NICU's met het doel meer eenheid van behandelingen tussen NICU's te krijgen. De werkgroep Neonatale Hemodynamiek bestaat uit:

Radboudumc: Robin van der Lee, Sabine Vrancken, Paul Dirkes, Willem de Boode. UMCU: Daniel Vijlbrief, Karen de Bijl – Marcus. UMCG: Elisabeth Kooi. Isala klinieken: Frank Schuerman. LUMC: Remco Visser

De aanbevelingen zijn deels gebaseerd op kennis uit wetenschappelijke studies (zie referenties), deels op de overeenkomsten tussen de bestaande protocollen en deels op kennis of ervaring waarover neonatologen/experts van die NICU's consensus hebben bereikt. Het niveau van wetenschappelijk bewijs voor zowel de diagnostische modaliteiten als de therapeutische interventies is laag.

Deze aanbeveling is geaccordeerd door de N3 aanbevelingen na de betreffende feedbackprocedure te hebben doorlopen en hoort bij de N3 aanbeveling extern 2021: werkprotocol “Management op basis van pathofysiologie van hemodynamische problemen bij pasgeborenen.

NICU-Verpleegkundige: nv

Doelgroep

Deze aanbeveling is bedoeld voor: alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor pasgeborenen met hypotensie en/of shock.

Disclaimer

Landelijke Neonatologie Aanbevelingen mogen worden gebruikt door regionale ziekenhuizen onder de expliciete voorwaarde dat deze aanbevelingen zijn ontwikkeld VOOR en DOOR de NICU's. De werkgroep aanbevelingen sluit elke aansprakelijkheid uit wanneer informatie uit de aanbeveling niet correct, onvolledig of niet tijdig overkomt, evenals indien er schade ontstaat ten gevolge van de aanbevelingen en voor schade die ontstaat op moment dat de ontvanger de inhoud van de aanbevelingen zelfstandig hanteert binnen de eigen instelling of deze aan derden verstrekt.

Samenvatting

Zie werkprotocol

Definities

In deze aanbeveling wordt shock gedefinieerd als volgt: wanneer er op celniveau onvoldoende energie gegenereerd kan worden als gevolg van onvoldoende zuurstofaanbod in relatie tot de zuurstofbehoefte. De gehanteerde definitie van hypotensie is een gemeten bloeddruk onder de p5 voor de zwangerschapsduur en de postnatale leeftijd.

Afkortingen

BP	blood pressure
CO	cardiac output
CRT	capillary refill time
CVL	centraal veneuze lijn
DABP	diastolic arterial blood pressure
DCM	dilated cardiomyopathy
ECG	electrocardiogram
ECMO	extracorporeal membrane oxygenation
EDF	eind-diastolische flow
GRADE	grading of recommendations assessment development and evaluation
HCM	hypertrophic cardiomyopathy
HF	hartfrequentie
IUGR	intra-uteriene groeiretardatie
IVH	intraventricular hemmorrhage
LV	linker ventrikel
MawP	mean airway pressure
NEC	necrotiserende enterocolitis
NPE	neonatologist performed echocardiography
NIRS	near-infrared spectroscopy
NSAID	non steroid anti inflammatory drug

PDA	persistent ductus arteriosus
PDE3	phosphodiesterase-3
PHT	pulmonale hypertensie
PPHN	persisterende pulmonale hypertensie van de neonaat
PVR	pulmonic vascular resistance
RV	rechter ventrikel
SABP	systolic arterial blood pressure
SIRS	systemic inflammatory response syndrome
SVR	systemic vascular resistance
TTTS	twin anemia polycythemia sequence
VLBW	very low birth weight
VO ₂	zuurstofverbruik (consumptie)
WNHD	Landelijke Werkgroep Neonatale Hemodynamiek
WLAN	Werkgroep Landelijke Aanbevelingen Neonatologie

Epidemiologie

De incidentie van hypotensie bij kritisch zieke pasgeborenen bedraagt 40-50%, afhankelijk van de gebruikte criteria voor hypotensie, de meetmethode, de studiepopulatie en de postnatale leeftijd ¹⁻³.

Preventie

Er zijn geen algemene preventieve maatregelen bekend die hypotensie kunnen voorkomen. Voor prematuren geldt dat hypotensie in de eerste 24 uur voorkomen kan worden door delayed cord clamping ^{4,5}.

Achtergrond

De circulatie heeft tot doel zuurstof en (essentiële) nutriënten naar de weefsels te transporteren en vervolgens koolstofdioxide en afvalstoffen af te voeren naar de verschillende uitscheidingsorganen. Het optimaal functioneren van alle eindorganen is afhankelijk van een adequate globale, regionale en lokale balans tussen zuurstofbehoefte en -aanbod.

Er is sprake van een shock wanneer er op celniveau onvoldoende energie gegenereerd kan worden als gevolg van een onvoldoende zuurstofaanbod in relatie tot de zuurstofbehoefte. Dit kan zowel globaal als lokaal op eindorgaan niveau optreden en aanleiding geven tot in werking treden van diverse compensatiemechanismen in het lichaam.

Er worden drie fasen van shock onderscheiden, te weten:

1. *Gecompenseerde shock*

In deze eerste fase van shock worden de perfusie en oxygenatie van de vitale organen (hart, hersenen en bijnieren) gewaarborgd door middel van neuroendocriene compensatiemechanismen. Er vindt redistributie plaats ten koste van de non-vitale organen, zoals huid, nieren, darmen, lever en spieren. In deze fase bevindt de bloeddruk zich nog in de "normale range".

2. Ongecompenseerde shock

Wanneer de compensatiemechanismen tekortschieten, zullen ook de perfusie en oxygenatie van de vitale organen verminderen. Deze fase wordt gekenmerkt door hypotensie en uitingen van eindorgaandysfunctie.

3. Irreversibele shock

Wanneer behandeling van een ongecompenseerde shock uitblijft, zal dit resulteren in een irreversibele shock. Dit betekent dat er onherstelbare schade aan de weefsels is opgetreden met multi-orgaanfalen en/of de dood tot gevolg

Figuur 1. toont de vele variabelen, die van invloed zijn op de balans tussen zuurstofaanbod en -behoefte ⁶. Het zuurstofaanbod (DO_2) wordt bepaald door cardiac output (CO) en arteriële zuurstofconcentratie (Eq. 1). De arteriële zuurstofconcentratie (CaO_2) is eenvoudig bedside meetbaar (Eq. 2).

$$DO_2 = CO \times CaO_2 \quad [Eq. 1]$$

$$CaO_2 = (cHb \times SaO_2 \times 0.98) + (PaO_2 \times 0.01) \quad [Eq. 2]$$

CaO₂ in mmol/l; cHb in mmol/l; SaO₂ in gradiënt; PaO₂ in kPa; 0.98 = O₂-bindend vermogen van Hb; 0.01 = O₂-oplosbaarheidcoëfficiënt bloed

Een adequate hemoglobine-concentratie en arteriële zuurstofsaturatie is een vereiste om de arteriële zuurstofconcentratie te optimaliseren.

Het hartminuutvolume wordt enerzijds bepaald door de hartfrequentie en anderzijds door het slagvolume, welke afhankelijk is van preload, myocardiale contractiliteit en afterload. Meting van cardiac output is bij pasgeborenen complex.

De systemische bloeddruk (BP) is afhankelijk van vele factoren, doch samengevat bepaald door de cardiac output en de systemische vaatweerstand (SVR) (Eq. 3)

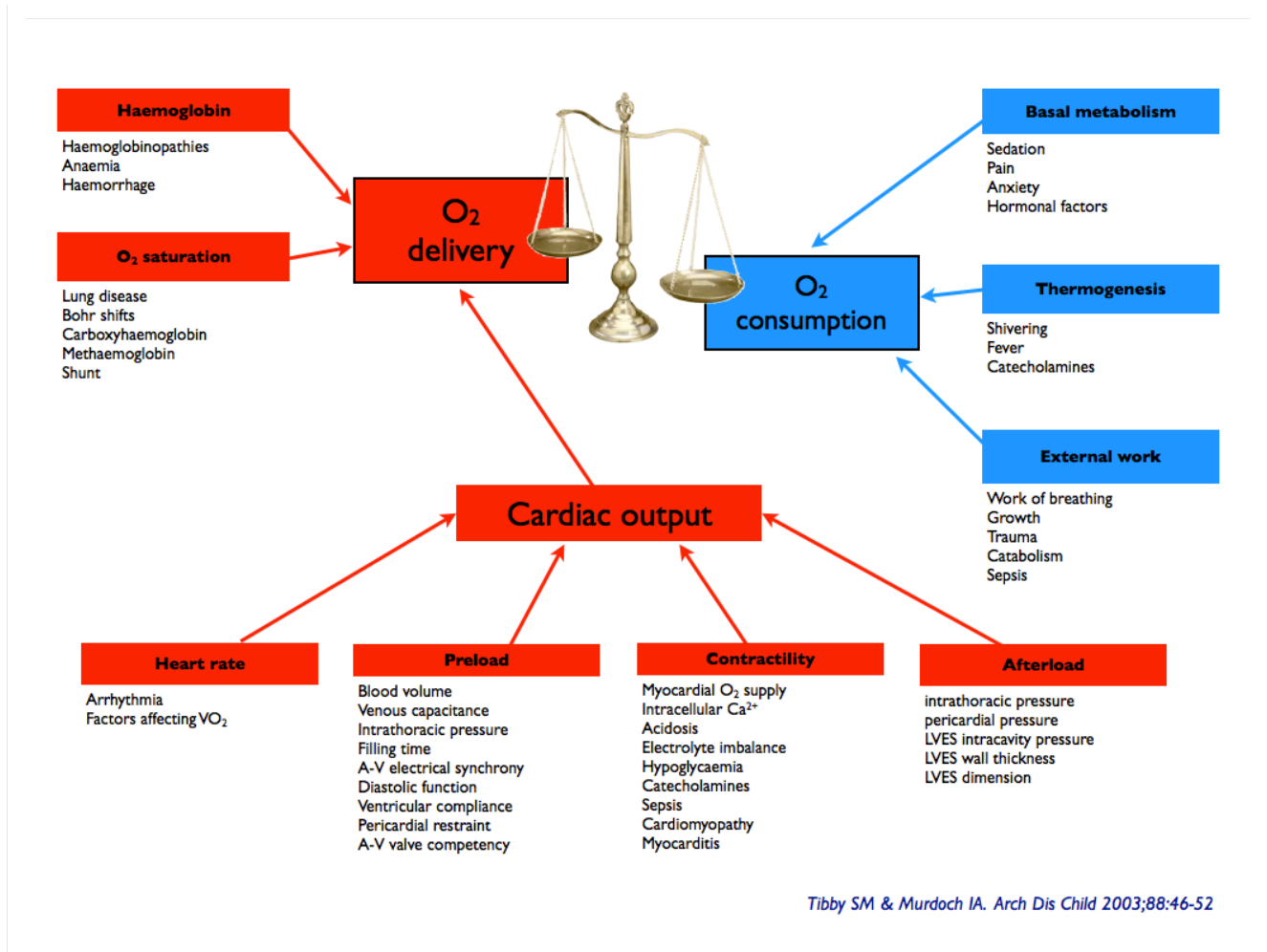
$$BP = CO \times SVR \quad [Eq. 3]$$

Bovenstaande vergelijking leert ons dat er sprake kan zijn van shock, terwijl de bloeddruk normaal is wanneer tevens sprake is van een hoge systemische vaatweerstand. Het beoordelen van de circulatie louter op grond van de bloeddruk impliceert dan ook het risico op het niet onderkennen van een gecompenseerde shock.

Mondiaal wordt er desondanks in de klinische praktijk veelal een '*pressure-based approach*' gehanteerd bij de beoordeling van de neonatale hemodynamiek. De voorspellende waarde van hypotensie voor shock is beperkt. Dit betekent, dat bij een 'pressure based approach', patiënten zowel onder- als overbehandeld kunnen worden, hetgeen beide gepaard kan gaan met een verhoogd risico op nadelige bijwerkingen en iatrogene schade ⁷.

Eén gelijkloidend protocol voor circulatoir falen dat geldt voor alle neonaten ('one size fits all') is niet mogelijk, aangezien er grote verschillen kunnen bestaan in onderliggende oorzaken en (patho-)fysiologische mechanismen, zoals transitionele circulatie, asfyxie, PDA, sepsis, structurele hartafwijking et cetera. De respons van een extreem vroeggeborene is niet vergelijkbaar met dat van een voldragen neonaat. Het lijkt rationeler te kiezen voor een '*individualized physiology-based approach*' ⁸.

Figuur 1. - Balans tussen zuurstofaanbod en -behoefte ⁶



Uitgaande van de determinanten van cardiac output kan de oorzaak van circulatoir falen gelegen zijn in problemen met de preload (ondervulling/overvulling), afterload (vasoconstrictie/vasoplegie), myocardiale functie (systolisch/diastolisch hartfalen), hartfrequentie (aritmie) en hartstructuur (aangeboren hartafwijking). Menigmaal is er sprake van een multifactoriële etiologie.

Differentiaal Diagnose

Shock kan in de volgende hoofdgroepen worden verdeeld (zie ook Tabel 1):

1. Cardiogene shock (myocardfalen)
2. Distributieve shock (vasoregulator falen)
3. Hypovolemische shock
4. Obstructieve shock

Tabel 1 - Oorzaken van shock

Hypovolemische shock

- Bloeding
 - Foetaal (foetomaternale transfusie, twin-to-twin transfusion)
 - Peripartaal (solutio placentae, vasa praevia, placenta praevia, navelstrengruptuur)
 - Geboortetrauma (subgaleale bloeding, milt- of leverruptuur)
 - Peroperatief bloedverlies
 - Grote intracraniale bloeding
 - Longbloeding
- Dehydratie
 - Hoog '*insensible water loss*' (extreme prematuriteit)
 - Polyurie (glucosurie, tubulaire immaturiteit)
 - Excessief vochtverlies, bijvoorbeeld via thoraxdrain bij chylothorax
- Capillair lek syndroom
 - Infectie
 - Inflammatie, SIRS

Cardiogene shock

- Myocardfalen
 - Perinatale asfyxie
 - Myocarditis
 - Cardiomyopathie
 - VLBW in transitionele fase
 - Sepsis
- Structurele hartafwijking
- Arithmieën

Distributieve shock

- Sepsis, inflammatie, SIRS
- VLBW in transitionele fase
- Reperfusieschade
- Toxisch
- Medicamenteus
- Relatieve bijnierinsufficiëntie bij prematuur, bijnierbloeding
- AV-malformatie

Obstructieve shock

- Harttamponade
- Luchtlekkage (spanningspneumothorax, pneumopericard, pneumomediastinum)
- Longembolie
- Intensieve beademingsvoorwaarden (hoge '*mean airway pressure*', inadverent PEEP)

Symptomatologie en Diagnostiek

Ondanks een beperkte voorspellende waarde (zie Tabel 2) wordt in de praktijk voornamelijk het klinisch onderzoek gebruikt voor de detectie van shock. De meest gebruikte klinische parameters zijn: bloeddruk (BP), hartfrequentie (HR), urineproductie (UO), *capillary refill time* (CRT), serum lactaat concentratie, centraal-perifeer temperatuurverschil (CPTd), bloedgasanalyse (BGA), centraal veneuze saturatie (SvO₂) en kleur.

Bloeddruk

Bloeddruk kan non-invasief worden gemeten met behulp van oscillometrie of direct via een intra-arteriële katheter⁹. De systolische druk is de druk die in het arteriële systeem opgebouwd wordt in de contractiefase (systole) van het hart terwijl de diastolische druk een maat is voor de druk die in het arteriële systeem achterblijft in de vullingsfase (diastole) van het hart. Beide drukken zijn afhankelijk van myocardiale functie, stijfheid (windketeleffect) van het arteriële systeem, de weerstand in het arteriële systeem (vasoconstrictie vs vasodilatatie), de hoeveelheid vocht ten opzichte van de intravasculaire ruimte (ondervulling vs overvulling) en shunts (bijvoorbeeld een ductus arteriosus). In de literatuur wordt veelal uitgegaan van de mean bloed druk. Deze wordt berekend met de volgende formule:

$$\text{mean bloed druk} = (P_{\text{systolisch}} + 2 \times P_{\text{diastolisch}}) / 3.$$

Daarnaast is de polsdruk een interessante parameter. Deze wordt berekend met de formule:

$$\text{Polsdruk} = P_{\text{systolisch}} - P_{\text{diastolisch}}$$

Gemiddeld is de systolische druk 1,6 x hoger dan de diastolische druk. Een wijde polsdruk (voorstel: $P_{\text{systolisch}} > 2 \times P_{\text{diastolisch}}$) kan indicatief zijn voor een PDA of perifere vasodilatatie, terwijl een smalle polsdruk (voorstel $P_{\text{systolisch}} < 1,3 \times P_{\text{diastolisch}}$) een indicatie kan zijn van matige myocardiale functie. Er zijn normaalwaarden van de bloeddruk voor de verschillende zwangerschapsduren en postnatale leeftijd (zie werkprotocol).

Non-invasieve bloeddrukmeting (NIBP)

Voor een betrouwbare bloeddrukmeting is een adequate maat cuff van groot belang, waarbij geadviseerd wordt dat de breedte van het bandje overeenkomt met 0.45-0.70 maal de omtrek van de arm of het been. Het maakt bij een normale anatomie geen verschil of de bloeddruk aan een bovenste of onderste extremiteit wordt gemeten ¹⁰. Het gemiddelde van drie opeenvolgende meting is de meest representatieve waarde. De mean NIBP (mNIB) kan het best worden gebruikt voor trendmonitoring. Veelal wordt gekozen voor non-invasieve bloeddrukmeting, vanwege de potentiële risico's van invasieve meting. Men dient zich echter te realiseren dat de verkregen NIBP waarden niet altijd betrouwbaar zijn, vooral niet bij neonaten met een laag geboortegewicht en dan met name in de lagere bloeddrukrange ^{11,12}.

Invasieve bloeddrukmeting (ABP)

Een katheter kan worden geplaatst in een navelarterie, de arteria radialis, arteria ulnaris of de arteria tibialis posterior ten behoeve van invasieve bloeddrukmeting. Bloeddruk gemeten met een perifere arteriële lijn komen overeen met metingen via een navelarteriële lijn ¹³. Men mag er van uitgaan dat een betrouwbare meting wordt verkregen, wanneer in de arteriële bloeddrukcurve de zogenaamde '*dicrotic notch*' zichtbaar is.

Hypotensie

De bloeddruk bij neonaten is afhankelijk van de zwangerschapsduur, het geboortegewicht en de postnatale leeftijd.

De meest gebruikte definitie van hypotensie is dat de ondergrens van de MABP overeenkomt met de zwangerschapsduur in hele weken, op voorwaarde dat er daarbij geen tekenen zijn van hypoperfusie van eindorganen, zoals oligurie of hyperlactatemie ¹⁴. Deze definitie voldoet alleen gedurende de eerste 3 tot 5 levensdagen, aangezien de MABP in de eerste postnatale dagen stijgt met circa 5 mmHg (2-10 mmHg) ¹⁵.

De incidentie van hypotensie bij kritisch zieke pasgeborenen bedraagt 40-50%, afhankelijk van de gebruikte criteria voor hypotensie, de meetmethode, de studiepopulatie en de postnatale leeftijd^{1,3,16}. Factoren die het risico op neonatale hypotensie verhogen zijn: intensieve positieve drukbeademing (hoge 'mean airway pressure'), laag geboortegewicht, grote persisterende ductus arteriosus en het ontbreken van antenataal toegediende corticosteroiden. Circa 50% van de prematuren op een NICU ontvangen enige vorm van cardiovasculaire ondersteuning, zoals vaatvulling, vasopressoren en/of inotropica¹⁷. Er worden grote verschillen tussen NICU's waargenomen in het gebruik van cardiovasculaire medicatie bij extreme prematuren, variërend van 29% tot 98%¹⁸. De belangrijkste motivatie om een lage bloeddruk te behandelen is het streven naar behoud dan wel herstel van een adequate orgaanperfusie, met name de cerebrale bloedflow.

Een consistente bevinding is echter dat behandeling van neonatale hypotensie is geassocieerd met een slechtere uitkomst in vergelijking met prematuren met een lage bloeddruk, die niet zijn behandeld^{17,19-29}. Dit is mogelijk gerelateerd aan de onderliggende oorzaak van de hypotensie, aan de lage bloeddruk op zich of de ingestelde antihypotensieve therapie.

In 2009 is het concept van '*permissive hypotension*' beschreven, waarbij cardiovasculaire therapie alleen wordt gegeven bij een MABP lager dan de zwangerschapsduur in combinatie met klinische aanwijzingen voor een gestoorde weefselperfusie (bijvoorbeeld tachycardie, verlengde CRT, slechtere kleur, oligurie en metabole acidose)¹. Deze retrospectieve studie toonde dat de korte termijn prognose van normotensieve en permissief hypotensieve patiënten gelijk was (mortaliteit, NEC stadium ≥ 2 , spontane intestinale perforatie, ernstige intracraniële bloeding en cysteuze PVL). Van belang is dat de cerebrale autoregulatie niet altijd intact is bij met name de zieke prematuur waardoor hypotensie soms gepaard gaat met cerebrale vasodilatatie. Dit betekent dat iedere, wellicht niet te voorkomen bloeddruk-schommeling een risico op cerebrale schade met zich meebrengt³⁰.

Hartfrequentie

Een hardnekkig misverstand is dat neonaten niet in staat zijn om het slagvolume te variëren en dat de cardiac output praktisch geheel afhankelijk is van de hartfrequentie (HR). Dit heeft geleid tot de veronderstelling dat een tachycardie een uiting is van een laag hartminuutvolume en een stabiele, normale hartfrequentie een stabiele hemodynamiek betekent. Inmiddels is onomwonden aangetoond dat het neonatale slagvolume wel degelijk variabel is ^{31,32}. De hartfrequentie is daarnaast afhankelijk van vele andere factoren, zoals lichaamstemperatuur, stress, pijn, medicatie et cetera. Een enkele observatie van de HR is weinig informatief over de hemodynamische status; een grote verandering in de HR kan daarentegen indicatief zijn voor veranderingen in de cardiac output.

Urineproductie

De meeste pasgeborenen plassen binnen 24 uur (prematuren eerder dan voldragen). Er kunnen drie fasen in de normale neonatale urineproductie worden onderscheiden, te weten:

1. *Oligurische fase* (leeftijd 0-24 uur)
2. *Polyurische fase* (leeftijd 24-72 uur)

In deze fase is er sprake van een hoge urineproductie, welke onafhankelijk is van de totale vochtintake

3. *Evenwichtsfase* (leeftijd >72 uur)

In deze fase heeft zich een evenwicht ontwikkeld, waarbij de diurese afhankelijk is van de totale vochtintake

De normale fysiologische veranderingen in de urineproductie maakt het lastig om dit in de eerste levensdagen te differentiëren van oligurie op basis van een renale hypoperfusie. Echter, aanhoudende oligurie na de tweede levensdag vormt een aanwijzing van verminderde renale perfusie na uitsluiting van aangeboren afwijkingen en toediening van nefrotoxische medicatie.

Capillary refill time

De '*capillary refill time*' (CRT) is de tijd die verstrijkt tot de normale kleur van de huid terugkeert na het uitoefenen van lokale druk. De CRT kan bij neonaten het beste worden bepaald op het voorhoofd of boven het sternum. De CRT bedraagt bij pasgeborenen normaal <3 seconden, ongeacht sekse, zwangerschapsduur, geboortegewicht, fototherapie of verblijf in couveuse of op warmtetafel³³. De duur van uitoefenen van druk op de huid, variërend van 3-7 seconden, is niet van invloed op de duur van de CRT³⁴. De CRT is wel afhankelijk van de omgevingstemperatuur, lichaamstemperatuur en vasoactieve medicatie. De voorspellende waarde van CRT is beperkt en de toegevoegde waarde zit in trendmonitoring, alsook het verbeteren van de predictieve waarde, wanneer CRT wordt gecombineerd met andere symptomen van circulatoir falen, zoals hyperlactatemie (zie Tabel 3).

Lactaat

Lactaat wordt gevormd na dissociatie van melkzuur ($[\text{lactid acid}] \leftrightarrow [\text{lactate}] + [\text{H}^+]$). Dit houdt in dat lactaat een base is en niet een zuur. Hyperlactatemie is derhalve niet synoniem aan lactaatacidose. Bij de anaerobe omzetting van pyruvaat naar lactaat komen geen H⁺-ionen vrij, maar verderop in de metabolisering wel (oa door de inefficiënte omzetting naar glucose-1-fosfaat in de Cori cyclus). Lactaat productie vindt plaats in de spieren, huid, hersenen, darmen en erythrocyten. De lever en nieren zorgen vervolgens voor de metabolisering van het lactaat. Bij neonaten bedraagt de arteriële lactaatconcentratie normaal <2.5 mmol/l. Over het algemeen komt de lactaatconcentratie in arterieel bloed overeen met de concentratie in veneus en/of capillair bloed, tenzij er sprake is van hypoperfusie zoals bij een sepsis of bij toediening van vasopressoren.

Oorzaken van neonatale hyperlactatemie kunnen zijn:

- Anaëroob metabolisme
- Verhoogde glycogenolyse

- Excessieve glucose-infusie
- Toediening van sympathicomimetica (adrenaline!)
- Sepsis en respiratoire alkalose (verminderde lactaatklaring in de lever)
- Intra-uteriene groeiretardatie
- Stofwisselingsziekte

De lactaatconcentratie in bloed hoeft niet verhoogd te zijn in geval van circulatoir falen, wanneer de lactaatklaring in evenwicht is met de (verhoogde) lactaatproductie en wanneer het zuurstofaanbod nog kan voorzien in de behoefte door een verhoogde zuurstofextractie. Daarnaast kan lactaat zich lokaal stapelen en niet meetbaar zijn, totdat de perfusie aldaar verbetert en het lactaat wordt gemobiliseerd.

De voorspellende waarde van de serumlactaatconcentratie voor de detectie van circulatoir falen is beperkt, echter deze kan verbeteren in combinatie met andere klinische indicatoren van een slechte perfusie (zie Tabel 3). De serumlactaatconcentratie is een belangrijke prognostische factor, met name wanneer seriële metingen worden verricht. In de praktijk betekent dit dat het niet zinvol is om continu lactaat te meten als screening voor een eventueel hemodynamisch probleem. Wanneer echter een hyperlactatemie is geconstateerd, moet deze vervolgd worden. Een hyperlactatemie is daarnaast normaliter geen contra-indicatie voor het geven van bijvoorbeeld Ringer Lactaat. Alleen bij evident leverfalen, waarbij niet verwacht wordt dat de lever lactaat kan omzetten in pyruvaat, dient dit vermeden worden.

Centraal-perifeer temperatuurverschil

De veronderstelling, dat bij een verslechterde perfusie perifere vasoconstrictie plaatsvindt met als gevolg een daling van de huidtemperatuur, heeft geleid tot het meten van het centraal-perifeer temperatuurverschil (CPTd). Onder normale omstandigheden bedraagt de CPTd $<1^{\circ}\text{C}$ bij ELBW neonaten gedurende de eerste 5 levensdagen³⁵. Echter, de CPTd is in hoge mate ook afhankelijk van vele andere factoren, zoals lichaamstemperatuur, omgevingstemperatuur en de toediening

van vasoactieve medicatie. De predictieve waarde van CPTd is onvoldoende om de circulatoire status van een pasgeborene te beoordelen (zie Tabel 3).

Kleur

Het beoordelen van de kleur van een patiënt is een onderdeel van het interpreteren van de 'perifere perfusie en/of oxygenatie'. Echter, de kleur is afhankelijk van vele factoren, zoals daar zijn: oxygenatie, hemoglobineconcentratie, huidtemperatuur, huiddikte, perfusie, ras, zwangerschapsduur, omgevingstemperatuur en -licht. Het blijkt dat beoordeling van de kleur bij pasgeborenen zeer subjectief is met een grote inter-observer variabiliteit.

Combinatie van verschillende symptomen

Het lijkt plausibel dat het combineren van verschillende potentiële indicatoren van circulatoir falen de voorspellende waarden verhoogd. Dit is correct, al moet worden geconstateerd dat de accuratesse dan nog steeds te wensen overlaat. Onderzoek bij grotere kinderen en volwassenen op een intensive care heeft aangetoond dat het inschatten van de cardiac output aan de hand van alle mogelijke klinische variabelen onbetrouwbaar is ^{36,37}.

Tabel 2 - Overzicht van predictieve waarden van verschillende klinische variabelen ⁷

Variable	Cut-off value	Population	Definition low SBF	Se	Sp	PPV	NPV	Reference
<i>Blood pressure</i>								
MBP	< 30 mm Hg	Preterms, PDA included	LVO < 150 ml kg ⁻¹ min ⁻¹	42%	79%	44%	78%	Kluckow, 1996 [34]
MBP	< 30 mm Hg	Preterms, PDA excluded	LVO < 150 ml kg ⁻¹ min ⁻¹	38%	93%	75%	73%	Kluckow, 1996 [34]
MBP	< 30 mm Hg	Preterms	LVO < 10th percentile	57%	50%	24%	81%	Pladys, 1999 [9]
MBP	< 30 mm Hg	Preterms	LVO < 150 ml kg ⁻¹ min ⁻¹	100%	54%	18%	100%	Pladys, 1999 [9]
MBP	< 30 mm Hg	Preterms, PNA 5 h	SVC flow < 30 ml kg ⁻¹ min ⁻¹	80%	60%	17%	97%	Kluckow, 2000 [8]
MBP	< 30 mm Hg	Preterms, PNA < 12 h	SVC flow < 41 ml kg ⁻¹ min ⁻¹	59%	77%	36%	90%	Osborn, 2004 [6]
MBP	< GA (wks)	Preterms, PNA < 12 h	SVC flow < 41 ml kg ⁻¹ min ⁻¹	30%	88%	71%	85%	Osborn, 2004 [6]
<i>Urine output/renal function</i>								
Rise in blood potassium	> 0.12 mmol/h	Preterms, PNA < 12 h	SVC flow	35%	NA	93%	NA	Kluckow, 2001 [17]
<i>Capillary refill time (CRT)</i>								
CRT	≥ 3 s	Preterms, PNA < 12 h	SVC flow < 41 ml kg ⁻¹ min ⁻¹	55%	80%	33%	91%	Osborn, 2004 [6]
CRT	≥ 4 s	Preterms, PNA < 12 h	SVC flow < 41 ml kg ⁻¹ min ⁻¹	29%	96%	55%	88%	Osborn, 2004 [6]
<i>Blood lactate concentration</i>								
Lactate	> 2.8 mmol/l	VLBW, PNA < 12 h	SVC flow < 40 ml kg ⁻¹ min ⁻¹	100%	60%	NA	NA	Miletin, 2009 [28]
<i>Central-peripheral temperature difference (CPTd)</i>								
CPTd	≥ 2 °C	Preterms, PNA < 12 h	SVC flow < 41 ml kg ⁻¹ min ⁻¹	40%	69%	23%	83%	Osborn, 2004 [6]
<i>Combination of clinical variables</i>								
MBP and/or CRT	MBP < 30 mm Hg CRT ≥ 3 sec	Preterms, PNA < 12 h	SVC flow < 41 ml kg ⁻¹ min ⁻¹	78%	63%	31%	NA	Osborn, 2004 [6]
CRT and lactate	CRT ≥ 4 sec Lact > 4 mmol/l	VLBW, PNA < 12 h	SVC flow < 40 ml kg ⁻¹ min ⁻¹	50%	97%	80%	88%	Miletin, 2009 [28]

Veneuze zuurstofverzadiging

De gemengd veneuze zuurstofverzadiging (SmvO₂) geeft een weerspiegeling van de balans tussen zuurstofaanbod en -verbruik. Anders gezegd, het is een maat voor de zuurstofextractie. De gemengd veneuze zuurstofsaturatie behoort in feite in de arteria pulmonalis te worden gemeten, hetgeen geen reële optie is bij neonaten. Als surrogaat kan de *centraal* veneuze zuurstofverzadiging (ScvO₂) dienen, waarbij men zich moet realiseren dat deze niet gelijk is aan de gemengd veneuze zuurstofverzadiging. De centraal veneuze saturatie kan worden gemeten in de vena cava inferior, vena cava superior of het rechteratrium. Het verschil tussen centraal veneuze en gemengd veneuze zuurstofverzadiging wordt beïnvloed door:

- de plaats van afname van het centraal veneus bloedmonster
- eventuele aanwezigheid van links-/rechts-shunting
- redistributie van bloedstroom
- mate van bewustzijn (anesthesie)
- myocardiale zuurstofconsumptie

De relatie tussen cardiac output en de gemengd veneuze zuurstofverzadiging is niet lineair, zoals men kan afleiden uit vergelijking 4.

$$S_{mv}O_2 = S_{a}O_2 - [VO_2 / (CO \times cHb \times 0.98)] \quad [Eq.4]$$

S_{mv}O₂ in gradiënt; S_aO₂ in gradiënt; VO₂ in mmol/min; CO in l/min; cHb in mmol/l; 0.98 = O₂-bindend vermogen van Hb

In onderstaande tabel worden de verschillende oorzaken van een veranderde veneuze zuurstofverzadiging beschreven.

Tabel 3 - Oorzaken van veranderingen in veneuze zuurstofverzadiging

Verlaagde SvO ₂	Toegenomen SvO ₂
<p>Toegenomen O₂-consumptie</p> <ul style="list-style-type: none"> • stress, pijn, agitatie • koorts, rillen • toegenomen metabole vraag (sepsis) • convulsies <p>Verlaagd O₂-aanbod</p> <ul style="list-style-type: none"> • verminderde cardiac output • anemie, bloeding • hypoxie • respiratoir falen • rechts-/links-shunt 	<p>Verminderde O₂-consumptie</p> <ul style="list-style-type: none"> • sedatie, analgesie, anesthesie • spierrelaxatie • hypothermie • mechanische ventilatie <p>Verhoogd O₂-aanbod</p> <ul style="list-style-type: none"> • bloedtransfusie • toegenomen cardiac output • Verminderde O₂-extractie • shunt microcirculatie (sepsis) • celdood

Het volgen van de trend in SvO₂ is meer informatief dan solitaire absolute waarden, te meer daar veranderingen in ScvO₂ parallel lopen met veranderingen in SmvO₂. Daarnaast dient men zich te realiseren dat de SvO₂ een indruk geeft van de globale weefseloxygenatie en dat daarmee bij een normale waarde van SvO₂ dysoxie in één of meerdere eindorganen niet kan worden uitgesloten.

Echter, er zijn aanwijzingen dat het toepassen van een *'goal directed therapy'*, waaronder het streven naar een ScvO₂ ≥70%, de prognose verbetert bij pediatrische septische shock ³⁸.

Neonatologist Performed Echocardiography

Functionele echocardiografie is geïntroduceerd door Kluckow et al. en betreft de toepassing van 'bedside' echocardiografie, waarbij longitudinaal de myocardiale functie kan worden beoordeeld, alsook de systemische en pulmonale bloedstroom, de vullingstatus en de eventuele aanwezigheid van intra- en extracardiale shunts³⁹. Op deze wijze kan een indruk worden verkregen van de onderliggende (patho-)fysiologische aspecten van de hemodynamiek, waarop een doelgericht beleid kan worden bepaald ⁴⁰. In figuur 3 wordt weergegeven wat de relatie is tussen bloeddruk en systemische bloedflow wat kan helpen in de besluitvorming welke therapie het meest geëigend is. De Special Interest Group Neonatologist Performed Echocardiography van de ESPR heeft in een supplement van Pediatric Research een aantal artikelen gepubliceerd. Deze beschrijven de trainingseisen om NPE veilig te kunnen beoefenen en de mogelijkheden van NPE om de hemodynamische situatie in kaart te brengen bij de verschillende ziektebeelden waarbij hemodynamische ontregeling een belangrijke factor is ⁴¹⁻⁴⁹. Aanwijzingen voor een aangeboren hartafwijking worden gesignaleerd door een adequaat getrainde beoefenaar. Maar, NPE uitgevoerd door neonatologen is niet gelijk aan en met name geen vervanging is van echocardiografisch onderzoek naar structurele hartafwijkingen dat door een kindercardioloog wordt verricht.

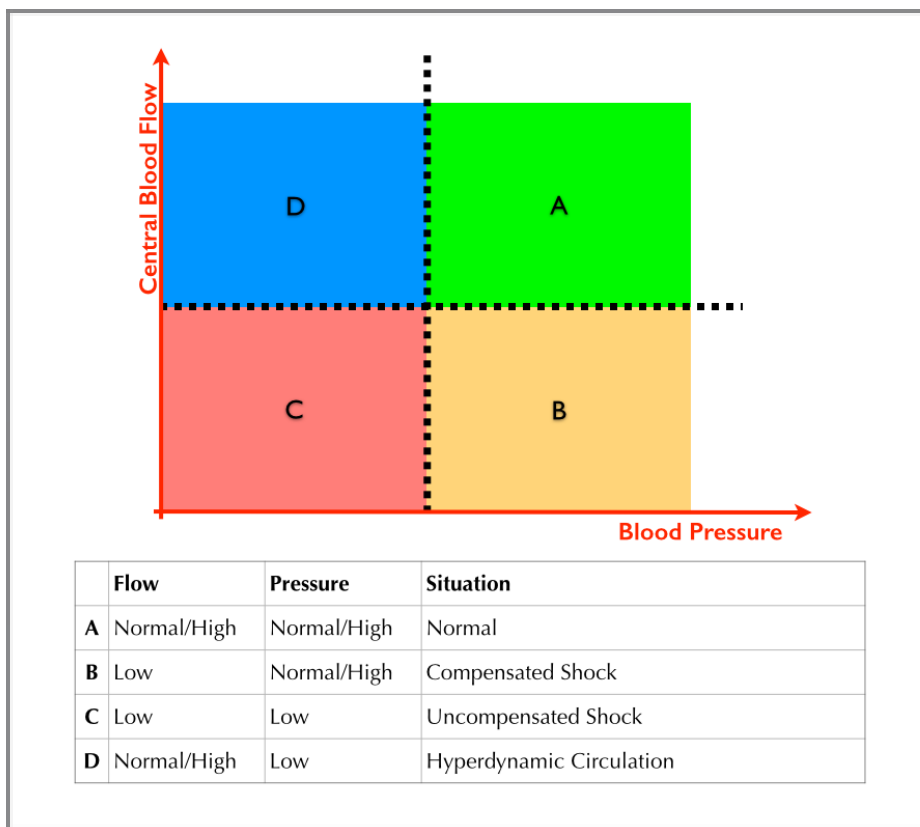
Systemische bloedflow (“cardiac output”)

Onder de systemische bloedflow (SBF) wordt verstaan de effectieve (netto) hoeveelheid bloed dat naar de weefsels/eindorganen wordt gepompt. In essentie is de systemische bloed flow gelijk aan de systemisch veneuze return vanuit de weefsels naar het rechteratrium (zie Figuur 2). In analogie, de pulmonale bloedflow (PBF) is gelijk aan de pulmonaal veneuze retour vanuit de longen naar het linkeratrium.

De systemische bloedflow (of een deel ervan) wordt op verschillende wijzen en plaatsen gemeten (zie Figuur 3):

- RechterVentrikel Output (RVO)
- LinkerVentrikelOutput (LVO)
- Superior Vena Cava flow (SVC)

De overkoepelende term voor deze verschillende bloedflow parameters is systemische bloedflow (SBF). Het meten van SBF bij neonaten is een uitdaging en vormt vooralsnog geen onderdeel van standaard monitoring op de intensive care.



Figuur 2. - Relatie tussen bloedflow en bloeddruk (uit: de Boode WP, van der Lee R, Eriksen BH, Nestaas E, Dempsey E, Singh Y, et al. The role of Neonatologist Performed Echocardiography in the assessment and management of neonatal shock. Pediatric research. 2018;84(S1):57-67.)

De linker ventriculaire output (LVO) wordt beïnvloed door een eventuele ductale links-/rechts-shunt, waarbij geldt dat de LVO gelijk is aan de systemische bloedflow + ductale L/R-shunt. Vandaar dat in de eerste levensdagen de voorkeur bestaat voor het meten van de rechter ventriculaire output (RVO), aangezien dit niet beïnvloed wordt door een ductale L/R-shunt. Echter, de RVO is wel afhankelijk van een eventuele atriale L/R-shunt en wel als volgt: $RVO = SBF + \text{atriale L/R-shunt}$. De incidentie van een significante atriale shunt is echter veel lager gedurende de eerste levensweek⁵⁰. De superior vena cava (SVC) flow is in feite een weergave van de cardiac input vanuit de bovenste lichaamshelft. Het wordt daarom als surrogaat van cardiac output meting gebruikt met als voordeel dat eventuele shunt over de ductus arteriosus en/of foramen ovale hier geen invloed op hebben. Biologische variatie in de patiënt zelf, de inter- en de intraoperator variatie (in verschillende studies ongeveer 30%) maakt dat de nauwkeurigheid van de gevonden

waarde voor SBF met echo beperkt is. Dit betekent dat de absolute waarde hooguit geïnterpreteerd kan worden in het spectrum: laag, normaal en hoog. In tabel 4 worden de gepubliceerde normaalwaarden weergegeven van RVO, LVO en SVC-flow voor zowel voldragen als preterme neonaten in de eerste 2 levensweken ⁵¹⁻⁵⁴.

Tabel 4 - Normaalwaarden RVO, LVO en SVC-flow (in mL/kg/min) in de eerste 2 levensweken

	3-9 hours	24 hours	day 2	day 7-14
RVO (in mL/kg/min)				
Preterm		260 (90)	270 (90)	430 (100)
Term		255 (60)		
LVO (in mL/kg/min)				
Preterm		240 (60)	260 (60)	400 (75)
Term		220 (60)		
SVC flow (in mL/kg/min)				
Preterm	60 (25)	80 (20)	90 (25)	90 (30)
Term	75 (25)	95 (30)	100 (30)	

Data in mean (SD)

De volgende definities van afwijkende systemische bloedflow zijn gesuggereerd voor prematuren:

Tabel 5- Grenswaarden cardiac output bij preterme neonaten

Central Blood Flow (in mL/kg/min)	RVO	LVO	SVC-flow
Hoog	>300	>300	>150
Normaal	150-300	150-300	45-150
Laag	<150	<150	<45
Pathologisch laag	<120	<120	<40

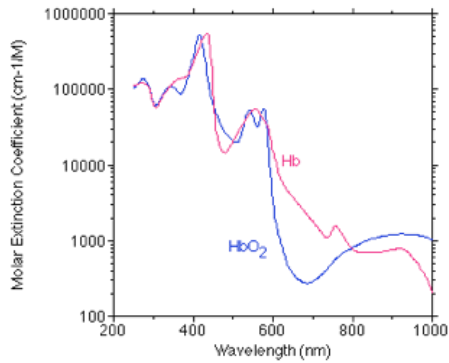
de Waal K, 2011. Central blood flow measurements in newborn infants [Thesis]⁵⁵

V. Near InfraRed Spectrometrie (NIRS)

Near-infrared Spectroscopie (NIRS) levert op een niet-invasieve wijze continue en rechtstreekse informatie over de plaatselijke zuurstofsaturatie van het onderliggende weefsel, samengesteld uit het arteriële ($\pm 25\%$), capillaire ($\pm 5\%$) en veneuze bloed ($\pm 75\%$) ^{56,57}.

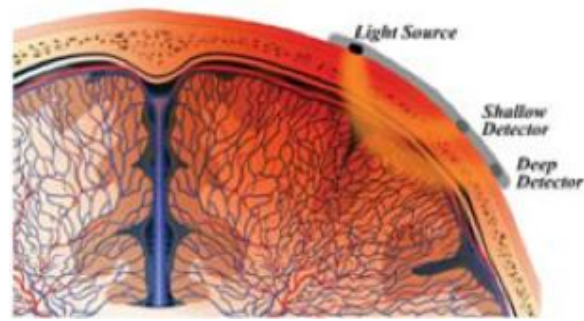
Een near-infrared lichtbron schijnt door het weefsel. Een deel van het licht wordt geabsorbeerd door gedeoxygeneerd hemoglobine (Hb) en een deel door geoxygeneerd hemoglobine (HbO₂). Hb en HbO₂ hebben verschillende absorptiespectra voor near-infrared licht (figuur 3). Een deel van het licht wordt gereflecteerd (figuur 4).

Figuur 4. Absorptiespectra Hb en HbO₂



reflectie van near-infrared licht

Figuur 5. Schematische weergave van



De hoeveelheid licht, dat gereflecteerd wordt op 2 golflengtes binnen het NIR domein, geeft een beeld van de absorptie van het Hb en HbO₂ in het onderliggende weefsel. De ratio tussen HbO₂ en totaal Hb bepaalt de regionale weefsel zuurstofsaturatie (rSO₂). Deze wordt om de 5 seconden gemeten en weergegeven als percentage. Tevens kan de FTOE (Fractional Tissue Oxygen Extraction) berekend worden. Deze waarde geeft de verhouding aan tussen de zuurstoftoevoer (SpO₂ = transcutaan gemeten arteriële zuurstofsaturatie) en de regionale weefselsaturatie (rSO₂). Zuurstofverbruik wordt dus niet direct gemeten maar berekend en uitgedrukt als $FTOE = (SpO_2 - rSO_2) / SpO_2$. De FTOE waarde geeft vooral een indruk van de actuele perfusie status ^{58,59}.

Zowel cerebrale hypoxie als hyperoxie is schadelijk voor het neonatale brein. Het detecteren van cerebrale hypoxie (of onderperfusie) of hyperoxie, kan leiden tot het achterhalen van de onderliggende oorzaak (bv anemie, hypocapnie, IVH, onderperfusie bij afwezige cerebrale autoregulatie en hypotensie) en zo mogelijk behandeling daarvan.

De NIRS-cerebrale oximeter is vooral een trendmonitor bij nog onvolledige accuratesse en precisie. Een deviatie van meer dan 20% van de basislijn kan afwijkend zijn. Strikte normaalwaarden zijn niet bekend, maar liggen ongeveer tussen 60 en 85%, mede afhankelijk van het gebruikte apparaat en de gebruikte sensor. Een absolute cerebrale rSO₂ waarde < 50% lijkt abnormaal te zijn op basis van dierexperimentele studies.

Naast cerebrale metingen met NIRS, is NIRS mogelijk ook een waardevol instrument om de systemische zuurstofvoorziening te meten. Er zijn aanwijzingen dat de systemische perfusie al

gestoord is bij pasgeborenen met circulatoire insufficiëntie op het moment dat de cerebrale perfusie nog wordt gehandhaafd, mogelijk door cerebrovasculaire autoregulatie. Regionale zuurstofsaturatie kan worden gemeten in de nabijheid van verschillende organen, zoals nier, lever, darmen en spier^{60,61}. Op deze wijze kunnen aanwijzingen worden verkregen voor redistributiefenomenen in geval van een insufficiënte circulatie.

Therapie (zie ook “werkprotocol” [\[link\]](#))

Bij een ‘*physiology-based approach*’ wordt per patiënt het beleid bepaald na beoordeling cq. inschatting van de bloedflow (systemisch, pulmonaal en eindorgaan), de vaatweerstand (systemisch, pulmonaal en eindorgaan) en de bloeddruk. Met een inschatting van de centrale bloedflow en de arteriële bloeddruk kan een onderscheid worden gemaakt tussen een normale situatie, een gecompenseerde of ongecompenseerde shock of een hyperdynamie circulatie (zie Figuur 3). Hierbij wordt ondermeer rekening gehouden met de zwangerschapsduur, het geboortegewicht, de postnatale leeftijd en de intensiviteit van de ademhalingondersteuning. Deze beoordeling van de hemodynamiek kan worden gebaseerd op fysisch-diagnostisch onderzoek en aanvullend biochemisch onderzoek. Daarnaast kan essentiële informatie worden verkregen met NPE, (non-)invasieve cardiac outputmeting en analyse van de microcirculatie. Voor neonatale hypotensie en/of shock zijn verschillende therapeutische interventies mogelijk^{62,63}. De keuze van behandeling moet gestoeld zijn op onderliggende pathofysiologische mechanismen, die per patiënt duidelijk kunnen verschillen. De keuze voor een therapeuticum kan worden ondersteund, wanneer bloeddrukmeting wordt gecombineerd met bloedflowmeting. Een lage bloeddruk in combinatie met hoge bloedflow pleit voor een lage systemische vaatweerstand, een lage bloeddruk in combinatie met een lage bloedflow daarentegen voor een hoge systemische vaatweerstand en/of myocardiaal falen. Toediening van antihypotensiva dient met voorzichtigheid te geschieden. Het streven is niet louter de bloeddrukwaarde te verbeteren; het primaire doel is het zuurstofaanbod aan de weefsels te

verbeteren. Vasopressie met een normalisatie van de bloeddruk enerzijds en eventuele afname van bloedflow anderzijds zal de patiënt niet verbeteren.

Verhoging van de bloeddruk kan gepaard gaan met een toename van de cerebrale bloedflow, hetgeen in eerste instantie juist ook de intentie kan zijn teneinde de cerebrale perfusie te verbeteren. Men dient zich echter te realiseren dat de cerebrale autoregulatie bij (extreem) vroeggeborenen en zieke neonaten inadequaat kan zijn. Het te voortvarend verhogen van de bloeddruk brengt het risico van een intracraniële bloeding met zich mee.

Behandeling onderliggend lijden

Het spreekt voor zich dat het primair lijden behandeld zal moeten worden, zoals drainage van een spanningspneumothorax, het starten van antibiotica in geval van een infectie/sepsis et cetera.

Daarnaast moet men in geval van een refractaire shock denken aan:

- Harttamponade
- (Relatieve) bijnierschorsinsufficiëntie
- Hypothyreoïdie
- Stofwisselingsziekte
- Structurele hartafwijking

Volume-expansie

Bij neonaten is hypovolemie zelden de oorzaak van shock en/of hypotensie bij pasgeborenen. Dat betekent dat vaatvulling in zijn algemeen niet geïndiceerd is, tenzij er sprake is van excessief vochtverlies, zoals "*insensible water loss*" bij een extreme prematuur, hoge drainproductie zoals bij een congenitale chylothorax of in geval van een verbloeding, zoals bij een solutio placentae, peroperatief bloedverlies en dergelijke. Vroegtijdige, profylactische vaatvulling bij prematuren heeft geen gunstig effect op de uitkomst en wordt derhalve niet geadviseerd^{64,65}. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat excessieve toediening van vocht gepaard gaat met een slechtere neurologische prognose, toegenomen prevalentie van BPD en een verhoogde mortaliteit^{25,66-70}. Vaatvulling kan

in geval van hypotensie de bloeddruk verhogen, maar veelal is dit slechts van korte duur. Het is bekend dat volume-expansie de globale bloedflow kan verhogen, maar dit gaat niet altijd gepaard met een toename in cerebrale bloedflow⁷¹⁻⁷⁴.

Vaatvulling wordt over het algemeen gegeven met fysiologisch zout (NaCl 0.9%) in een hoeveelheid van 10-20 mL/kg in circa 15-30 minuten. Er zijn echter in toenemende mate zorgen over de potentiële nadelige effecten van NaCl 0.9% waarbij verergering van acidose door de hogere chloorbelasting de belangrijkste is. In de aanbevelingen van de Surviving Sepsis Campaign staat het volgende: Recommendation 21: We suggest using balanced/buffered crystalloids, rather than 0.9% saline, for the initial resuscitation of children with septic shock or other sepsis-associated organ dysfunction (weak recommendation, very low quality of evidence)⁷⁵. Deze aanbeveling komt door de bevindingen in de volwassenliteratuur en de bevindingen in twee grote observationele studies in kinderen waarbij de mortaliteit hoger was in de groep die NaCl 0.9% kreeg tov gebalanceerde en/of gebufferde oplossingen (Ringer's Lactaat, Plasmalyte). Er is geen studie die de verschillende vloeistoffen direct heeft vergeleken. De toediening van albumine als volume-expansie heeft niet de voorkeur, tenzij er sprake is van een evident eiwitverlies (chylusproductie, nefrotisch syndroom en dergelijke). In geval van massaal bloedverlies (zoals een verbloedingshock peripartum) zal onverwijld erythrocytenconcentraat (0-negatief indien geen tijd voor kruisen) toegediend moeten worden, afgewisseld met vers plasma (FFP), fysiologisch zout en/of trombocytenconcentraat. De veiligheid van transfusie van trombocyten is recent ter discussie gesteld waarbij een lagere transfusie threshold (<25 versus 50×10^9) minder bloedingen gezien werd. Bovendien zijn trombocyten immunologisch actief wat mogelijk schadelijk is in situaties als waarin SIRS (systemic inflammatory response syndrome) ontstaat zoals bij sepsis of NEC^{76,77}.

Cardiovasculaire medicatie

Vele medicamenten staan tot onze beschikking met elk een specifiek farmacodynamisch profiel. Afhankelijk van het onderliggend pathofysiologisch lijden kan bijvoorbeeld gekozen worden voor een medicament met inotrope, lusitrope, vasoconstrictieve of vasodilatatoire eigenschappen of wellicht een combinatie van deze. De tabellen 6 & 7 en figuren 6 & 7 kunnen behulpzaam zijn bij het maken van een keuze. Het is belangrijk rekening te houden met het feit dat de maturatie van de adrenerge receptoren bij de geboorte van een neonat wellicht nog niet compleet is. Daarnaast is bekend dat de ontwikkeling van de α - en β -receptoren veelal geen gelijke tred vertonen. Wanneer een gekozen medicament niet het gewenste resultaat oplevert, is het raadzaam om het dan ook weer af te bouwen en te staken.

Adrenergic, Dopaminergic and Vasopressin Receptors						
	α_1/α_2	β_2	α_1	β_1/β_2	DA_1/DA_2	V_{1a}
	Vascular	Vascular	Cardiac	Cardiac	Vascular/Cardiac	Vascular
Phenylephrine	++++	0	+	0	0	0
Norepinephrine	++++	0/+	++	++++	0	0
Epinephrine	++++	+++	++	++++	0	0
Dopamine	++++	++	++	+++	++++	0
Dobutamine	+/0	++	++	++++	0	0
Isoprenaline	0	+++	+++	++++	0	0
Vasopressin	0	0	0	0	0	++++
PDE-III inhibitors*	0	0	0	0	0	0
PDE-V inhibitors**	0	0	0	0	0	0

* for example milrinone, amrinone

** for example sildenafil

Seri I. Semin Neonatol 6:1, 85-95 (2001)
Seri I. IpoKrates Seminar 'Neonatal Hemodynamics', Bratislava 2011

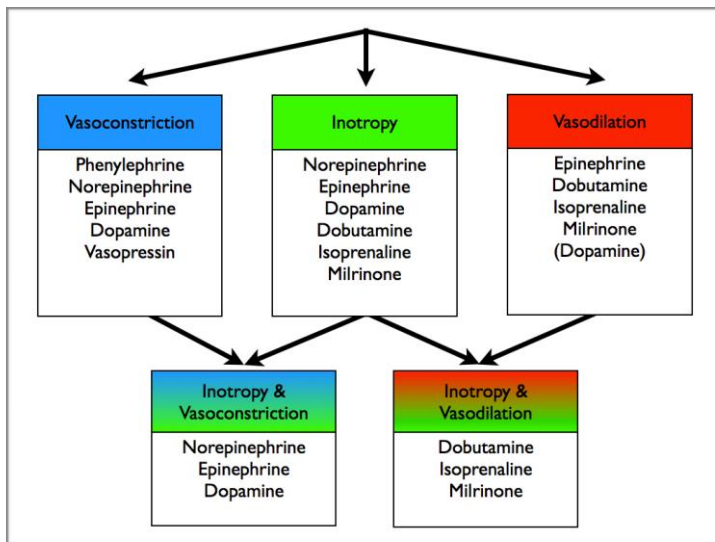
Adrenergic, Dopaminergic and Vasopressin Receptors						
	α_1/α_2	β_2	α_1	β_1/β_2	DA_1/DA_2	V_{1a}
	Vascular	Vascular	Cardiac	Cardiac	Vascular/Cardiac	Vascular
Vasoconstriction	++++	0	0	0	0	++++
Vasodilation	0	++++	0	0	++++*	0
Inotropy	0	0	++	++++	+ / ++	0
Chronotropy	0	0	0	++++	0	0
Conduction velocity	0	0	0	++++	0	0

* renal, mesenteric, coronary circulation > pulmonary circulation > extracranial vessels of the neck

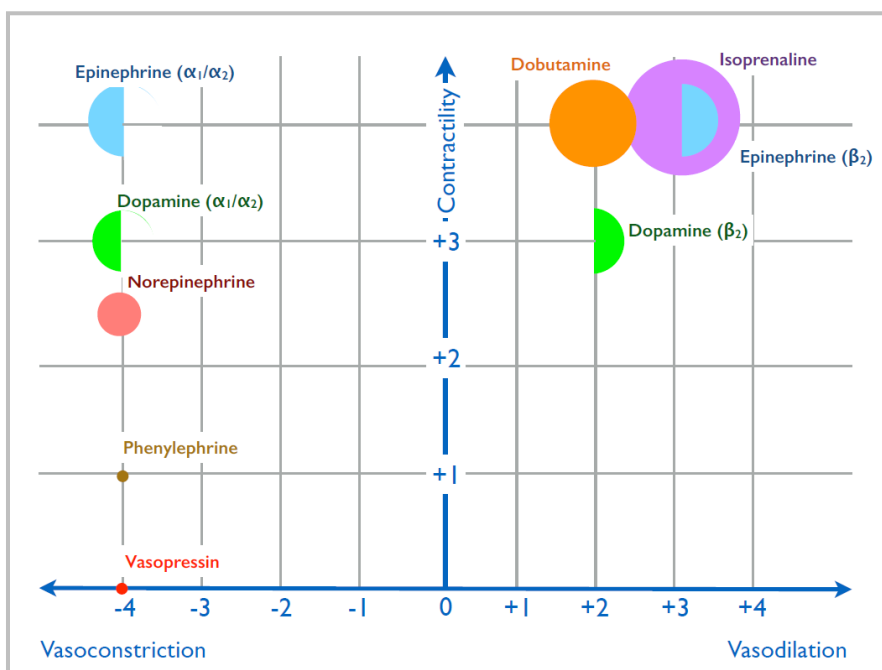
Seri I. Semin Neonatol 6:1, 85-95 (2001)
Seri I. IpoKrates Seminar 'Neonatal Hemodynamics', Bratislava 2011

Tabel 6 - Overzicht van de effecten van adrenerge, dopaminerge en vasopressine receptoractivatie

Tabel 7 - Receptoractivatie door verschillende cardiovasculaire medicamenten



Figuur 6 - Selectie van cardiovasculaire medicatie op grond van beoogd effect (volgorde van de medicamenten is willekeurig en geen uiting van enige prioritering)



Figuur 7 - Indeling cardiovasculaire medicatie naar mate van effect op contractiliteit en vaattonus (de grootte van de cirkel is gerelateerd aan het chronotroop effect; hoe groter, hoe meer chronotroop)

Dopamine

Dopamine is een endogeen catecholamine met α - en β -adrenerge en dopaminerge effecten en een natuurlijke precursor van noradrenaline en adrenaline. Dopamine is effectiever in het verhogen van de bloeddruk in vergelijking met dobutamine ⁷⁸, echter de vraag is of daarmee ook de prognose verbeterd wordt in geval van neonatale hypotensie. Dit mede gezien het feit dat de toename in bloeddruk een gevolg is van vasoconstrictie en dit veelal gepaard gaat met juist een afname van de systemische bloedflow ^{72,79-82}. De verbetering van bloeddruk door dopamine gaat niet automatisch gepaard met een toegenomen cerebrale bloedstroom ^{72,83}.

De effecten van dopamine zijn dosisafhankelijk, ook bij prematuren (zie Tabel 8).

Tabel 8 - Dosisafhankelijke effecten van dopamine bij neonaten ^{84,85}

Dosage	Recepto	Effects
≥ 0.5 µg/kg/min	DA	<ul style="list-style-type: none"> • Vasodilation in kidneys[#], intestine[#], coronary arteries • Increase in GFR[#]
≥ 2-4 µg/kg/min	α	<ul style="list-style-type: none"> • Vasoconstriction[#] • Positive inotropy[#]
≥ 4-8 µg/kg/min	β	<ul style="list-style-type: none"> • Positive inotropy[#] (direct and indirect) • Positive chronotropy[#]

aangetoond bij prematuren

Dobutamine

Dobutamine is een synthetisch catecholamine met zowel α - als β -adrenerge eigenschappen. Het bloeddrukverhogend effect van dobutamine treedt op zonder verhoging in de cardiac output of cerebrale bloedstroom. De SVR blijft hierbij onveranderd of neemt licht af. De metabole effecten van dobutamine zijn klinisch verwaarloosbaar. Ter verbetering van de myocardiale contractiliteit heeft dobutamine de voorkeur boven dopamine. Er zijn enige zorgen over de mogelijke toename in de myocardiale zuurstofconsumptie bij toepassing van dobutamine door o.a. chronotrope werking, al zijn de resultaten van studies over dit onderwerp contradictoir ⁸⁶⁻⁹².

Tabel 9 - Dosisafhankelijke effecten van dobutamine bij neonaten ⁸⁵

Dosage	Recepto	Effects
≥ 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	β	<ul style="list-style-type: none">• Positive inotropy # (direct)• Decreased myocardial compliance (diastolic)
≥ 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	α	<ul style="list-style-type: none">• Positive inotropy #• Decreased myocardial compliance

aangetoond bij prematuren

Adrenaline (epinefrine)

Adrenaline is een natuurlijk voorkomend catecholamine met zowel α - als β -adrenerge eigenschappen. Adrenaline heeft een bloeddrukverhogend effect door een toename van zowel de SVR als de cardiac output (HR en SV). Daarnaast neemt de cerebrale bloedflow toe bij VLBW neonaten met hypotensie. Het bloeddrukverhogend effect van adrenaline is te vergelijken met dat van dopamine. Beschreven bijwerkingen van adrenaline zijn: hyperlactataemie, hyperglycaemie, hypokaliaemie, toegenomen myocardiale zuurstof-consumptie.

Tabel 10 - Dosisafhankelijke effecten van adrenaline bij neonaten ⁸⁵

Dosage	Recept	Effects
>0.02 µg/kg/min	β	<ul style="list-style-type: none"> • Positive inotropy # • Positive chronotropy #
>0,1 µg/kg/min	α	<ul style="list-style-type: none"> • Vasoconstriction # • Positive inotropy #

aangetoond bij prematuren

Noradrenaline (norepinefrine)

Noradrenaline is een natuurlijk, endogeen catecholamine met α- en β-adrenerge effecten. De vasoconstrictieve eigenschappen staan op de voorgrond met daarnaast enige positief inotrope effecten. Er is relatief weinig bekend over de toepassing van noradrenaline bij neonaten.

Noradrenaline kan de cardiac output verhogen door de positieve inotrope werking (β1-adrenerge effect), het verhogen van de diastolische bloeddruk (α-adrenerge effect) met een verbeterde coronaire perfusie en verhogen van de cardiale preload door venoconstrictie (α-adrenerge effect met verlaging van de ‘systemic venous capacitance’) ⁹³.

Milrinone / enoximone

Milrinone en enoximone zijn selectieve fosfodiësterase type III (PDE3) remmers met positief inotrope en lusitrope werking, alsmede vasodilatatie (inodilator). Het wordt met name gebruikt in de postcardiochirurgische periode bij kinderen met een “low cardiac output state” (LCOS). In de neonatologie wordt het wel toegepast in de postoperatieve fase na een ductusligatie en in geval van PPHN ⁹⁴⁻⁹⁹. Geadviseerd wordt om bij preterme neonaten niet standaard een oplaaddosis te geven. Eventueel is gelijktijdig vasopressie (bijvoorbeeld noradrenaline) geïndiceerd, vanwege

systemische vasodilatatie met hypotensie als gevolg van de toediening van een PDE3-remmer. De halfwaardetijd van milrinone bedraagt circa 2-3 uur, de halfwaardetijd van enoximone bedraagt 2,5-7 uur.

Beschreven bijwerkingen van milrinone en enoximone zijn: hypotensie, hyperkaliaemie, ritmestoornissen, trombocytten-aggregatieremming en hyperbilirubinaemie ^{100,101}.

Corticosteroiden

In geval van een vasopressor-resistente shock (concept dat hypotensie ondanks behandeling met vasopressor medicatie beschrijft) ^{102,103} worden vaak corticosteroiden gestart. Naast het tegengaan van de downregulatie van adrenerge receptoren door (langdurige) toediening van catecholaminen kunnen steroïden een absolute en/of relatieve bijnierinsufficiëntie ondersteunen. Een interessante observatie in een diermodel (lam) van PPHN is dat corticosteroiden oxidatieve stress reduceren en de endogene PDE5-werking herstellen en zo een bijdrage leveren in de verlaging van de pulmonale vaatweerstand ¹⁰⁴.

In het algemeen wordt gebruik gemaakt van hydrocortison, hetgeen resulteert in een toename van de bloeddruk (veelal na 2-6 uur; zogenaamd non-genomisch effect) en de mogelijkheid tot het afbouwen van cardiovasculaire medicatie (na 6-12 uur; genomisch effect). Vele verschillende hydrocortisonschemata worden gehanteerd. Geadviseerd wordt om de corticosteroiden gedurende 3-5 dagen toe te dienen, maar in geval van een voorspoedig herstel kan dit eerder worden gestaakt ¹⁰⁵.

Bij voldragen neonaten met een onbegrepen circulatoire shock wordt veelal voor de eerste dosis corticosteroiden bloed afgenomen ter bepaling van cortisol en ACTH. Doorgaans wordt niet gewacht op de uitslag voor start van de hydrocortison. Epigenetische modificatie van de glucocorticoïd receptoren door stress zijn van invloed op de werking van dit systeem.

Toenemende methylering van het glucocorticoidreptorgen resulteert in een down-regulatie van de productie van glucocorticoidreceptoren en ontstaan van glucocorticoid resistentie. Dit mechanisme is waarschijnlijk verantwoordelijk voor een deel van de relatieve bijnierinsufficiëntie

die bij prematuren gezien wordt (normaal tot hoog plasma cortisol en duidelijk effect van hydrocortison op de hemodynamiek) ¹⁰⁶. Bij prematuren worden bij voorkeur in de eerste levensdagen geen corticosteroïden toegediend indien de patiënt tevens behandeld wordt, dan wel mogelijk behandeld gaat worden met indomethacine of ibuprofen, aangezien deze combinatie het risico op een intestinale perforatie verhoogt ¹⁰⁷.

Vasopressine en terlipressine

Vasopressine of arginine-vasopressine (AVP) is een neurohumorale factor die aangrijpt op drie subtypen receptoren: de V1-receptor (activatie zorgt voor vasoconstrictie), de V2 -receptor (vasodilatatie en regulering water reabsorptie) en de V3-receptor die centrale effecten medieert inclusief de vrijzetting van ACTH. Vasoactieve effecten worden gemedieerd door de V1a- (vasoconstrictie) en de V2-receptoren (vasodilatatie) waarbij de V1a-effecten domineren wanneer vasopressine wordt toegediend via infusie. Experimentele studies laten zien dat tijdens hypoxie een lage concentratie AVP selectief vasodilatatie veroorzaakt in pulmonale, coronaire en cerebrale vaten, maar vasoconstrictieve effecten heeft in andere organen. Een voordeel van vasopressine is dat de effecten van vasopressine onafhankelijk zijn van de catecholaminerge pathway. Bovendien is depletie van endovasculair AVP in (septische) shock een belangrijke rationale voor het gebruik van vasopressine. Gebruik van vasopressine bij neonaten wordt in toenemende mate beschreven in de literatuur waarbij de indicaties catecholamine-resistente shock (zie ook het kopje “Corticosteroïden”) en PPHN zijn. Vasopressine heeft een korte halfwaardetijd en wordt altijd als continue infusie gegeven. Terlipressine daarentegen is een synthetische langer werkend analoog van vasopressine en wordt veelal toegediend als bolusinjecties (maar kan ook continu i.v. gegeven worden) ¹⁰⁸⁻¹¹⁰.

Doseringen van cardiovasculaire medicamenten

De doseringen van middelen die NIET in het kinderformularium vermeld staan, worden weergegeven in tabel 11.

Tabel 11 - Overzicht doseringen cardiovasculaire medicatie

Medicament	Dosering
Vasopressine [Joynt]	0.2-5 mU/kg/min iv
Terlipressin [Filippi]	20 mcg/kg q4-6h (3.3 - 5mcg/kg/u = 0.055 - 0.083 mcg/kg/min)
Enoximone [vdLee]	Onderhoudsdosis 10-23 mcg/kg/min iv (op indicatie bij a terme neonaten een oplaaddosis 1-5 mg/kg in 1 uur iv)

Wijze van toediening van cardiovasculaire medicatie

Toedieningsweg

Cardiovasculaire medicatie wordt over het algemeen centraal veneus toegediend. De basis hiervoor ligt met name in case reports van extravasatieletsel door perifere toediening van dopamine¹¹¹⁻¹¹³. Richtlijnen stellen dan ook dat voor toediening van vasoactieve medicatie een centraal veneuze lijn moet worden ingebracht.

Een survey van richtlijnen in Australië en Nieuw-Zeeland laat zien dat er in kritieke situaties overwogen kan worden vasoactieve medicatie laag gedoseerd over een perifeer infuus te geven met de intentie om vervolgens alsnog een centraal veneuze toegang te creëren¹¹⁴.

Farmaco-fysiologisch gezien is er een onderscheid te maken tussen enerzijds inotropica met vasopressieve werking (dopamine en (nor)adrenaline) en anderzijds de inodilatoren (dobutamine en milrinone). Immers: een vaatverwijdend middel zal op theoretische gronden minder risico hebben op weefselschade bij extravasatie dan een vaatvernauwend middel. Er is geen literatuur die beschrijft of het toedienen van inodilatoren via een perifeer infuus met minder extravasatieletsel gepaard gaat dan dopamine.

Gezien de (beperkte) literatuur en farmaco-fysiologische overwegingen wordt aangeraden om zodra de indicatie gesteld wordt voor therapie met cardiovasculaire medicatie daarmee te starten. Indien er geen centraal veneuze toegang is, wordt de cardiovasculaire medicatie toegediend via een goedlopend perifeer infuus, mits het een lage dosering betreft en er nauwlettende inspectie van het infuus plaatsvindt. Echter, zodra dat mogelijk is (bij voorkeur binnen 3 uur na het stellen van de indicatie) wordt aangeraden een centraal veneuze toegang te creëren ¹¹⁵. Voor de praktische issues rondom het plaatsen van een centraal veneuze lijn wordt verwezen naar de landelijke aanbeveling. In noodsituaties waarbij intraveneuze toegang op geen enkele manier mogelijk is, kan een intra-ossale toegang gebruikt worden (botnaald).

Infuuspompen, lijnsystemen en infuussnelheden

Er zitten meerdere issues aan het toedienen van intraveneuze medicatie aan pasgeborenen. De infuuspompen zelf, de ingestelde infuussnelheid, de lengte en diameter van het lijnsysteem, de lengte en diameter van de CVL en de positie waar de tip zich bevindt zijn allemaal factoren die de toediening van de medicatie beïnvloeden. De belangrijkste factor om rekening mee te houden is de ingestelde infuussnelheid. Deze ligt doorgaans onder de 1 ml/uur. Met deze snelheid is zelfs met een vooraf gevuld infuussysteem tot aan de connectie met de CVL dat het even duurt voordat de medicatie daadwerkelijk in de bloedvaten van de patiënt is. Deze tijd wordt niet alleen bepaald door het volume van de lijn dat overbrugd moet worden maar ook door de weerstand die de infuuspomp moet overwinnen om daadwerkelijk flow te genereren. De weerstand wordt bepaald door zowel de lengte van het gehele systeem als de diameter. Aangezien in de neonatologie veelal PICC-lijnen worden gebruikt met diameters tussen de 1 en 2 French (Charrière) is de weerstand hoog. Het is dan ook niet ongebruikelijk dat vasoactieve medicatie pas ruim een uur na opstarten aankomt in de patiënt. Oplossingen hiervoor zijn starten met een hogere infuussnelheid (en later de spuit wisselen naar een meer geconcentreerde oplossing om zo het totaal vocht niet te hoog te laten worden) en verhogen van de ingestelde druk van de infuuspomp.

Het wisselen van spuiten met vasoactieve medicatie is vaak een moment dat er weer cardiovasculaire instabiliteit optreedt door wegvallen van de pompdruk en daarmee de continue flow van de medicatie. In de literatuur bij grotere kinderen en volwassenen zijn hier strategieën voor beschreven naar er is weinig bekend over deze problematiek bij pasgeborenen ¹¹⁶⁻¹¹⁸.

Cardiogene shock, medicamenteuze behandeling en ECMO

Cardiogene shock is relatief zeldzaam in de neonatale periode maar zeer lastig te behandelen. Functieverlies van de hartspier kan transient of structureel zijn. Transient functieverlies (myocardiale dysfunctie) komt voor door bijvoorbeeld zuurstoftekort, aritmie, inflammatie of obstructieve problemen. Structureel functieverlies van de hartspier (cardiomyopathie) komt voor in het kader van syndromen, metabole afwijkingen of als resttoestand na lange tijd myocardiale dysfunctie. Myocardiale dysfunctie kan onderverdeeld worden in gedilateerde en hypertrofische uitingsvormen. Oorzaken van gedilateerde en hypertrofische myocardiale dysfunctie worden samengevat in tabel 12. Het is uitermate belangrijk om de oorzaak van de cardiale dysfunctie te achterhalen om een indruk te krijgen van reversibiliteit, als ook een juiste therapie in te kunnen stellen. Diabetische myocardiale dysfunctie verdwijnt doorgaans spontaan in de weken tot maanden na vaststelling. Myocardiale dysfunctie / cardiomyopathie veroorzaakt door genetische, metabole, auto-immunologische afwijkingen en sommige infecties (met name de enterovirussen) verdwijnt niet of slechts gedeeltelijk.

Lichamelijk onderzoek kan richting geven aan de gedachtevorming of en zo ja welk type myocardiale dysfunctie er mogelijk speelt. Typische fysisch diagnostisch kenmerken van myocardiale dysfunctie zijn galopritme, nauwelijks voelbare pulsaties en indien de rechter ventrikel (RV) faalt, kan de lever palpatoir vergroot zijn door stuwning. Indien er longvenestuwning door linker ventrikel (LV) falen optreedt, is de ademhaling veelal steunend en kunnen er intrekkingen waarneembaar zijn.

Een onderscheid maken tussen gedilateerde of hypertrofische myocardiale dysfunctie is hiermee niet mogelijk! Om een behandeling in te kunnen zetten is vooraf een echo van het hart onontbeerlijk. Hiermee wordt duidelijk of het hart structureel normaal is danwel een structurele hartafwijking een aannemelijke oorzaak is. Daarnaast is vaststelling mogelijk of het mono- of biventriculair falen betreft en of de hartspier gedilateerd of juist hypertrofisch is. Gezien de complexiteit van myocardiale dysfunctie wordt aanbevolen de behandeling in nauw overleg met de kindercardioloog in te stellen. Een overzicht van behandelingsopties wordt weergegeven in tabel 13.

Een structurele hartafwijking die ductus-afhankelijk is, is het meest gebaat bij direct opstarten van alprostadil. Vulling geven bij gedilateerde myocardiale dysfunctie kan de laatste druppel zijn wat terminaal falen van het hart veroorzaakt en mag dus niet gebeuren! Hypertrofische myocardiale dysfunctie daarentegen is juist gebaat bij voldoende vulling om samenvallen van de hartspier en daarmee uitstroombaan obstructie te voorkomen. Het kind met hartfalen heeft op meerdere vlakken een energietekort: niet alleen in de hartspier zelf maar door de bedreigde orgaanperfusie overal. Ook als het kind respiratoir niet direct bedreigd is door bijvoorbeeld longvenestuwing, kan het in de acute fase zinvol zijn om het kind te sederen, te intuberen en te beademen om de energieconsumptie te verlagen. Optimaliseren van de hartfrequentie (“rate control”) is een andere belangrijke pijler waarop behandeling berust: de hartfrequentie mag niet te hoog zijn om twee redenen. Ten eerste bepaalt de hartfrequentie voor een groot deel het energieverbruik van het hart. Ten tweede vindt vulling van de kamer plaats in de diastolische fase; als deze te kort duurt (met name bij hypertrofische myocardiale dysfunctie) heeft dit direct gevolgen voor de cardiac output. Een bijzondere situatie is hypoxisch-ischemische myocardiale dysfunctie ten gevolge van perinatale asfyxie waarbij therapeutische hypothermie wordt toegepast. De hartfrequentie is doorgaans verlaagd door de verlaging in lichaamstemperatuur (33,5°C). Dobutamine heeft in deze situatie voordeel van de eigenschap zowel positief inotropisch als chronotropisch te zijn en resulteert doorgaans in verbetering van de cardiac output. De chronotrope werking van dobutamine in

andere situaties kan beperkend zijn voor het gebruik van dat middel indien rate control het belangrijkste is.

Indien maximale conventionele therapie niet toereikend blijkt kan Extracorporele MembraanOxygenatie (ECMO) een overbrugging zijn waarin de hartspier de tijd krijgt om te herstellen. Indien er geen aanwijzingen zijn voor een irreversibel onderliggend lijden, kan in geval van een refractaire shock tijdelijke ondersteuning door middel van extracorporele membraanoxygenatie worden overwogen ¹¹⁹. Geadviseerd wordt om tijdig te overleggen met een ECMO-centrum ¹²⁰.

Tabel 12: differentiaal diagnose myocardiale dysfunctie bij pasgeborenen

Oorzaak hartfalen	Voorbeelden	Type
Structurele hartafwijking	Uitstroombaanbelemmering (Coarctatio, aortaklepstenose)	D/H
	M. Ebstein.	D
	Coronairpathologie	D
Hypoxie	Perinatale asfyxie	D
	Post-reanimatie	D
Infectieus	Viraal (Enterovirus, HHV 6, parvoB19)	D D
	Septisch (cytokine gemedieerd)	
Hyperdyname circulatie, volume overload	TTTS, foetale anemie	H
	(arterio)-veneuze malformatie (v. galena, hemangioom)	D/H
	Post-ductusligatie (cardiac stun)	D
Genetisch	Non-compaction, LQT, hypertrofische CMP, arrhythmogene CMP.	D/H
Metabool	Mitochondrieel, M. Pompe, Vetzuuroxidatiestoornissen, MPS, Barth syndroom	D/H
Ritmestoornissen	Na langdurige SVT /VT (foetaal en/of neonataal)	D
	Compleet hartblock	D
Maternale autoimmuun	Kind van moeder met diabetes mellitus	H D

antistoffen	Neonatale thyrotoxicose Neonatale lupus	D
Medicatie geïnduceerd	Corticosteroiden	H

D: gedilateerd; H: hypertrofisch

Tabel 13: Behandeling myocardiale dysfunctie met onderscheid tussen gedilateerd en hypertrofische vormen (in nauw overleg met kindercardioloog).

	Gedilateerd	hypertrofisch
Preload	NIET vullen Krap vocht Diuretica (zo mogelijk)	Voldoende vulling Ruim vocht B-blokkade
Afterload	Reductie: milrinone, ACE-remmer Vermijd vasopressie	Geen vasodilators Wel vasopressors
Inotropica	Inodilators (milrinone, enoximone). Vermijd catecholaminerge stimulatie. Uitzondering: dobutamine bij perinatale asfyxie	Vermijd inotropica
Ritme	Behandel ritmestoornissen	Behandel ritmestoornissen
Sedatie	ja	Overwegen
Beademing	vaak	overwegen

Referenties

1. Dempsey EM, Al Hazzani F, Barrington KJ. Permissive hypotension in the extremely low birthweight infant with signs of good perfusion. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009; **94**(4): F241-4.
2. Gill AB, Weindling AM. Echocardiographic assessment of cardiac function in shocked very low birthweight infants. *Arch Dis Child* 1993; **68**(1 Spec No): 17-21.
3. Seri I, Evans J. Controversies in the diagnosis and management of hypotension in the newborn infant. *Curr Opin Pediatr* 2001; **13**(2): 116-23.
4. Qian Y, Ying X, Wang P, Lu Z, Hua Y. Early versus delayed umbilical cord clamping on maternal and neonatal outcomes. *Arch Gynecol Obstet* 2019; **300**(3): 531-43.
5. Sommers R, Stonestreet BS, Oh W, et al. Hemodynamic effects of delayed cord clamping in premature infants. *Pediatrics* 2012; **129**(3): e667-72.
6. Tibby SM, Murdoch IA. Monitoring cardiac function in intensive care. *Archives of disease in childhood* 2003; **88**(1): 46.
7. de Boode W-P. Clinical monitoring of systemic hemodynamics in critically ill newborns. *Early Hum Dev* 2010; **86**(3): 137-41.
8. Sehgal A. Haemodynamically unstable preterm infant: an unresolved management conundrum. *Eur J Pediatr* 2011.
9. Dionne JM, Bremner SA, Baygani SK, et al. Method of Blood Pressure Measurement in Neonates and Infants: A Systematic Review and Analysis. *J Pediatr* 2020; **221**: 23-31 e5.
10. O'Shea J, Dempsey EM. A comparison of blood pressure measurements in newborns. *Am J Perinatol* 2009; **26**(2): 113-6.
11. Diprose GK, Evans DH, Archer LN, Levene MI. Dinamap fails to detect hypotension in very low birthweight infants. *Arch Dis Child* 1986; **61**(8): 771-3.
12. Nuntnarumit P, Yang W, Bada-Ellzey HS. Blood pressure measurements in the newborn. *Clin Perinatol* 1999; **26**(4): 981-96.

13. Butt WW, Whyte H. Blood pressure monitoring in neonates: comparison of umbilical and peripheral artery catheter measurements. *J Pediatr* 1984; **105**(4): 630-2.
14. Levene M. Development of audit measures and guidelines for good practice in the management of neonatal respiratory distress syndrome. Report of a Joint Working Group of the British Association of Perinatal Medicine and the Research Unit of the Royal College of Physicians. *Arch Dis Child* 1992; **67**(10 Spec No): 1221-7.
15. Fanaroff AA, Fanaroff JM. Short- and long-term consequences of hypotension in ELBW infants. *Semin Perinatol* 2006; **30**(3): 151-5.
16. Gill AB, Weindling AM. Echocardiographic assessment of cardiac function in shocked very low birthweight infants. *Arch Dis Child* 1993; **68**(1 Spec No): 17-21.
17. Al-Aweel I, Pursley DM, Rubin LP, Shah B, Weisberger S, Richardson DK. Variations in prevalence of hypotension, hypertension, and vasopressor use in NICUs. *J Perinatol* 2001; **21**(5): 272-8.
18. Laughon M, Bose C, Allred E, et al. Factors associated with treatment for hypotension in extremely low gestational age newborns during the first postnatal week. *Pediatrics* 2007; **119**(2): 273-80.
19. Miall-Allen VM, de Vries LS, Whitelaw AGL. Mean arterial blood pressure and neonatal cerebral lesion. *Arch Dis Child* 1987; **62**: 1068-9.
20. Watkins AM, West CR, Cooke RW. Blood pressure and cerebral haemorrhage and ischaemia in very low birthweight infants. *Early Hum Dev* 1989; **19**(2): 103-10.
21. Low JA, Froese AB, Galbraith RS, Smith JT, Sauerbrei EE, Derrick EJ. The association between preterm newborn hypotension and hypoxemia and outcome during the first year. *Acta Paediatr* 1993; **82**(5): 433-7.
22. Goldstein RF, Thompson RJ, Oehler JM, Brazy JE. Influence of acidosis, hypoxemia, and hypotension on neurodevelopmental outcome in very low birth weight infants. *Pediatrics* 1995; **95**(2): 238-43.

23. Cunningham S, Symon AG, Elton RA, Zhu C, McIntosh N. Intra-arterial blood pressure reference ranges, death and morbidity in very low birthweight infants during the first seven days of life. *Early Hum Dev* 1999; **56**(2-3): 151-65.
24. Synnes AR, Chien LY, Peliowski A, Baboolal R, Lee SK, Canadian NN. Variations in intraventricular hemorrhage incidence rates among Canadian neonatal intensive care units. *J Pediatr* 2001; **138**(4): 525-31.
25. Greenough A, Cheeseman P, Kavvadia V, Dimitriou G, Morton M. Colloid infusion in the perinatal period and abnormal neurodevelopmental outcome in very low birth weight infants. *Eur J Pediatr* 2002; **161**(6): 319-23.
26. Martens SE, Rijken M, Stoelhorst GM, et al. Is hypotension a major risk factor for neurological morbidity at term age in very preterm infants? *Early Hum Dev* 2003; **75**(1-2): 79-89.
27. Hall RW, Kronsberg SS, Barton BA, Kaiser JR, Anand KJ, Group NTI. Morphine, hypotension, and adverse outcomes among preterm neonates: who's to blame? Secondary results from the NEOPAIN trial. *Pediatrics* 2005; **115**(5): 1351-9.
28. Fanaroff JM, Wilson-Costello DE, Newman NS, Montpetite MM, Fanaroff AA. Treated hypotension is associated with neonatal morbidity and hearing loss in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2006; **117**(4): 1131-5.
29. Batton B, Batton D, Riggs T. Blood pressure during the first 7 days in premature infants born at postmenstrual age 23 to 25 weeks. *Am J Perinatol* 2007; **24**(2): 107-15.
30. Barrington KJ. Hypotension and shock in the preterm infant. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008; **13**(1): 16-23.
31. Winberg P, Jansson M, Marions L, Lundell BP. Left ventricular output during postnatal circulatory adaptation in healthy infants born at full term. *Arch Dis Child* 1989; **64**(10 Spec No): 1374-8.
32. Lindner W, Seidel M, Versmold HT, Döhlemann C, Riegel KP. Stroke volume and left ventricular output in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Pediatr Res* 1990; **27**(3): 278-81.

33. Strozik KS, Pieper CH, Roller J. Capillary refilling time in newborn babies: normal values. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; **76**(3): F193-6.
34. Strozik KS, Pieper CH, Cools F. Capillary refilling time in newborns--optimal pressing time, sites of testing and normal values. *Acta Paediatr* 1998; **87**(3): 310-2.
35. Lyon AJ, Pikaar ME, Badger P, McIntosh N. Temperature control in very low birthweight infants during first five days of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; **76**(1): F47-50.
36. Tibby SM, Hatherill M, Marsh MJ, Murdoch IA. Clinicians' abilities to estimate cardiac index in ventilated children and infants. *Arch Dis Child* 1997; **77**(6): 516-8.
37. Egan JR, Festa M, Cole AD, Nunn GR, Gillis J, Winlaw DS. Clinical assessment of cardiac performance in infants and children following cardiac surgery. *Intensive Care Med* 2005; **31**(4): 568-73.
38. de Oliveira CF, de Oliveira DSF, Gottschald AFC, et al. ACCM/PALS haemodynamic support guidelines for paediatric septic shock: an outcomes comparison with and without monitoring central venous oxygen saturation. *Intensive Care Med* 2008; **34**(6): 1065-75.
39. Kluckow M. Functional Echocardiography in Assessment of the Cardiovascular System in Asphyxiated Neonates. *The Journal of Pediatrics* 2011; **158**(2): e13-e8.
40. de Waal K, Kluckow M. Functional echocardiography; from physiology to treatment. *Early Hum Dev* 2010; **86**(3): 149-54.
41. de Boode WP, Singh Y, Gupta S, et al. Recommendations for neonatologist performed echocardiography in Europe: Consensus Statement endorsed by European Society for Paediatric Research (ESPR) and European Society for Neonatology (ESN). *Pediatr Res* 2016; **80**(4): 465-71.
42. de Boode WP, Singh Y, Molnar Z, et al. Application of Neonatologist Performed Echocardiography in the assessment and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Res* 2018; **84**(Suppl 1): 68-77.
43. de Boode WP, van der Lee R, Horsberg Eriksen B, et al. The role of Neonatologist Performed Echocardiography in the assessment and management of neonatal shock. *Pediatr Res* 2018; **84**(Suppl 1): 57-67.

44. El-Khuffash A, Schubert U, Levy PT, Nestaas E, de Boode WP, European Special Interest Group 'Neonatologist Performed E. Deformation imaging and rotational mechanics in neonates: a guide to image acquisition, measurement, interpretation, and reference values. *Pediatr Res* 2018; **84**(Suppl 1): 30-45.
45. Groves AM, Singh Y, Dempsey E, et al. Introduction to neonatologist-performed echocardiography. *Pediatr Res* 2018; **84**(Suppl 1): 1-12.
46. Levy PT, Tissot C, Horsberg Eriksen B, et al. Application of Neonatologist Performed Echocardiography in the Assessment and Management of Neonatal Heart Failure unrelated to Congenital Heart Disease. *Pediatr Res* 2018; **84**(Suppl 1): 78-88.
47. Nestaas E, Schubert U, de Boode WP, El-Khuffash A, European Special Interest Group 'Neonatologist Performed E. Tissue Doppler velocity imaging and event timings in neonates: a guide to image acquisition, measurement, interpretation, and reference values. *Pediatr Res* 2018; **84**(Suppl 1): 18-29.
48. Singh Y, Roehr CC, Tissot C, et al. Education, training, and accreditation of Neonatologist Performed Echocardiography in Europe-framework for practice. *Pediatr Res* 2018; **84**(Suppl 1): 13-7.
49. van Laere D, van Overmeire B, Gupta S, et al. Application of NPE in the assessment of a patent ductus arteriosus. *Pediatr Res* 2018; **84**(Suppl 1): 46-56.
50. Evans NJ, Archer LN. Doppler assessment of pulmonary artery pressure and extrapulmonary shunting in the acute phase of hyaline membrane disease. *Arch Dis Child* 1991; **66**(1 Spec No): 6-11.
51. Evans N, Kluckow M. Early determinants of right and left ventricular output in ventilated preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996; **74**(2): F88-94.
52. Kluckow M, Evans N. Superior vena cava flow in newborn infants: a novel marker of systemic blood flow. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; **82**(3): F182-7.

53. Sloot SC, de Waal KA, van der Lee JH, van Kaam AH. Central blood flow measurements in stable preterm infants after the transitional period. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010; **95**(5): F369-72.
54. de Waal K, Evans N. Hemodynamics in preterm infants with late-onset sepsis. *J Pediatr* 2010; **156**(6): 918-22, 22.e1.
55. de Waal K. Central blood flow measurements in newborn infants [Thesis]. Amsterdam, The Netherlands: University of Amsterdam; 2011.
56. Lemmers PMA. The clinical use of near infrared spectroscopy-monitored cerebral oxygen saturation and extraction in the preterm infant [Thesis]. Utrecht, The Netherlands: Utrecht University; 2010.
57. Verhagen EA. Cerebral Oxygenation in Newborn Infants at Risk [Thesis]. Groningen, The Netherlands: University Groningen; 2012.
58. Naulaers G, Meyns B, Miserez M, et al. Use of tissue oxygenation index and fractional tissue oxygen extraction as non-invasive parameters for cerebral oxygenation. A validation study in piglets. *Neonatology* 2007; **92**(2): 120-6.
59. Pichler G, Binder C, Avian A, Beckenbach E, Schmölzer GM, Urlesberger B. Reference Ranges for Regional Cerebral Tissue Oxygen Saturation and Fractional Oxygen Extraction in Neonates during Immediate Transition after Birth. *J Pediatr* 2013; **163**(6): 1558 - 63.
60. McNeill S, Gatenby JC, McElroy S, Engelhardt B. Normal cerebral, renal and abdominal regional oxygen saturations using near-infrared spectroscopy in preterm infants. *J Perinatol* 2011; **31**(1): 51-7.
61. Cerbo RM, Maragliano R, Pozzi M, et al. Global perfusion assessment and tissue oxygen saturation in preterm infants: where are we? *Early Hum Dev* 2013; **89** Suppl 1: S44-6.
62. Evans N. Which inotrope for which baby? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; **91**(3): F213-20.
63. Evans N. Assessment and support of the preterm circulation. *Early Hum Dev* 2006; **82**(12): 803-10.

64. Osborn DA, Evans N. Early volume expansion for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (2): CD002055.
65. Vargo L, Seri I. New NANN Practice Guideline: the management of hypotension in the very-low-birth-weight infant. *Adv Neonatal Care* 2011; **11**(4): 272-8.
66. Goldberg RN, Chung D, Goldman SL, Bancalari E. The association of rapid volume expansion and intraventricular hemorrhage in the preterm infant. *J Pediatr* 1980; **96**(6): 1060-3.
67. Van Marter LJ, Leviton A, Allred EN, Pagano M, Kuban KC. Hydration during the first days of life and the risk of bronchopulmonary dysplasia in low birth weight infants. *J Pediatr* 1990; **116**(6): 942-9.
68. Van Marter LJ, Pagano M, Allred EN, Leviton A, Kuban KC. Rate of bronchopulmonary dysplasia as a function of neonatal intensive care practices. *J Pediatr* 1992; **120**(6): 938-46.
69. Tammela OK. Appropriate fluid regimens to prevent bronchopulmonary dysplasia. *Eur J Pediatr* 1995; **154**(8 Suppl 3): S15-8.
70. Ewer AK, Tyler W, Francis A, Drinkall D, Gardosi JO. Excessive volume expansion and neonatal death in preterm infants born at 27-28 weeks gestation. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003; **17**(2): 180-6.
71. Pladys P, Wodey E, Bétrémieux P, Beuchée A, Ecoffey C. Effects of volume expansion on cardiac output in the preterm infant. *Acta Paediatr* 1997; **86**(11): 1241-5.
72. Lundstrom K, Pryds O, Greisen G. The haemodynamic effects of dopamine and volume expansion in sick preterm infants. *Early Hum Dev* 2000; **57**(2): 157-63.
73. Bonestroo HJC, Lemmers PMA, Baerts W, van Bel F. Effect of Antihypotensive Treatment on Cerebral Oxygenation of Preterm Infants Without PDA. *Pediatrics* 2011; **128**(6): e1-e9.
74. Kooi EMW, van der Laan ME, Verhagen EA, Van Braeckel KNJA, Bos AF. Volume Expansion Does Not Alter Cerebral Tissue Oxygen Extraction in Preterm Infants with Clinical Signs of Poor Perfusion. *Neonatology* 2013; **103**(4): 308-14.

75. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med* 2020; **21**(2): e52-e106.
76. Fustolo-Gunnink SF, Fijnvandraat K, van Klaveren D, et al. Preterm neonates benefit from low prophylactic platelet transfusion threshold despite varying risk of bleeding or death. *Blood* 2019; **134**(26): 2354-60.
77. Fustolo-Gunnink SF, Roehr CC, Lieberman L, et al. Platelet and red cell transfusions for neonates: lifesavers or Trojan horses? *Expert Rev Hematol* 2019; **12**(10): 797-800.
78. Subhedar NV, Shaw NJ. Dopamine versus dobutamine for hypotensive preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3): CD001242.
79. Roze JC, Tohier C, Maingueneau C, Lefevre M, Mouzard A. Response to dobutamine and dopamine in the hypotensive very preterm infant. *Arch Dis Child* 1993; **69**(1 Spec No): 59-63.
80. Zhang J, Penny DJ, Kim NS, Yu VY, Smolich JJ. Mechanisms of blood pressure increase induced by dopamine in hypotensive preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; **81**(2): F99-F104.
81. Osborn D, Evans N, Kluckow M. Randomized trial of dobutamine versus dopamine in preterm infants with low systemic blood flow. *J Pediatr* 2002; **140**(2): 183-91.
82. Dempsey EM, Barrington KJ. Treating hypotension in the preterm infant: when and with what: a critical and systematic review. *J Perinatol* 2007; **27**(8): 469-78.
83. Seri I, Abbasi S, Wood DC, Gerdes JS. Regional hemodynamic effects of dopamine in the indomethacin-treated preterm infant. *J Perinatol* 2002; **22**(4): 300-5.
84. Seri I. Cardiovascular, renal, and endocrine actions of dopamine in neonates and children. *J Pediatr* 1995; **126**(3): 333-44.
85. Seri I. Management of hypotension and low systemic blood flow in the very low birth weight neonate during the first postnatal week. *J Perinatol* 2006; **26 Suppl 1**: S8-13; discussion S22-3.
86. Abdul-Rasool IH, Chamberlain JH, Swan PC, Ward DS. Cardiorespiratory and metabolic effects of dopamine and dobutamine infusions in dogs. *Crit Care Med* 1987; **15**(11): 1044-50.

87. Bhatt SB, Hutchinson RC, Tomlinson B, Oh TE, Mak M. Effect of dobutamine on oxygen supply and uptake in healthy volunteers. *Br J Anaesth* 1992; **69**(3): 298-303.
88. Penny DJ, Sano T, Smolich JJ. Increased systemic oxygen consumption offsets improved oxygen delivery during dobutamine infusion in newborn lambs. *Intensive Care Med* 2001; **27**(9): 1518-25.
89. Al-Salam Z, Johnson S, Abozaid S, Bigam D, Cheung PY. The hemodynamic effects of dobutamine during reoxygenation after hypoxia: a dose-response study in newborn pigs. *Shock* 2007; **28**(3): 317-25.
90. Muller S, How OJ, Jakobsen O, et al. Oxygen-wasting effect of inotropy: is there a need for a new evaluation? An experimental large-animal study using dobutamine and levosimendan. *Circ Heart Fail* 2010; **3**(2): 277-85.
91. Zausig YA, Geilfus D, Missler G, Sinner B, Graf BM, Zink W. Direct cardiac effects of dobutamine, dopamine, epinephrine, and levosimendan in isolated septic rat hearts. *Shock* 2010; **34**(3): 269-74.
92. Eiby YA, Shrimpton NY, Wright IM, et al. Inotropes do not increase cardiac output or cerebral blood flow in preterm piglets. *Pediatr Res* 2016; **80**(6): 870-9.
93. Hamzaoui O, Georger J-F, Monnet X, et al. Early administration of norepinephrine increases cardiac preload and cardiac output in septic patients with life-threatening hypotension. *Crit Care* 2010; **14**(4): R142.
94. McNamara PJ, Laique F, Muang-In S, Whyte HE. Milrinone improves oxygenation in neonates with severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Crit Care* 2006; **21**(2): 217-22.
95. Bassler D, Kreutzer K, McNamara P, Kirpalani H. Milrinone for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; **11**: CD007802.
96. Sehgal A, Francis JV, Lewis AI. Use of milrinone in the management of haemodynamic instability following duct ligation. *Eur J Pediatr* 2011; **170**(1): 115-9.

97. 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. *Pediatr Crit Care Med* 2013; **14**(1): 74-84.
98. James AT, Bee C, Corcoran JD, McNamara PJ, Franklin O, El-Khuffash AF. Treatment of premature infants with pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction with milrinone: a case series. *J Perinatol* 2015; **35**(4): 268-73.
99. James AT, Corcoran JD, McNamara PJ, Franklin O, El-Khuffash AF. The effect of milrinone on right and left ventricular function when used as a rescue therapy for term infants with pulmonary hypertension. *Cardiol Young* 2015: 1-10.
100. <PPHN enoximone PK Booker 2000.pdf>.
101. van der Lee R, Peels B, Koopman-Esseboom C. PDE3 inhibition with enoximone as first-line therapy for severe persistent pulmonary hypertension of the newborn during neonatal transport: a case report. *Clin Case Rep* 2017; **5**(1): 18-21.
102. Catenacci M, Miyagi S, Wickremasinghe AC, et al. Dopamine-resistant hypotension and severe retinopathy of prematurity. *J Pediatr* 2013; **163**(2): 400-5.
103. Meyer S, Loffler G, Polcher T, Gottschling S, Gortner L. Vasopressin in catecholamine-resistant septic and cardiogenic shock in very-low-birthweight infants. *Acta Paediatr* 2006; **95**(10): 1309-12.
104. Perez M, Wedgwood S, Lakshminrusimha S, Farrow KN, Steinhorn RH. Hydrocortisone normalizes phosphodiesterase-5 activity in pulmonary artery smooth muscle cells from lambs with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pulm Circ* 2014; **4**(1): 71-81.
105. Watterberg KL. Hydrocortisone Dosing for Hypotension in Newborn Infants: Less Is More. *J Pediatr* 2016; **174**: 23-6 e1.
106. Kantake M, Yoshitake H, Ishikawa H, Araki Y, Shimizu T. Postnatal epigenetic modification of glucocorticoid receptor gene in preterm infants: a prospective cohort study. *BMJ Open* 2014; **4**(7): e005318.

107. Baud O, Watterberg KL. Prophylactic postnatal corticosteroids: Early hydrocortisone. *Semin Fetal Neonatal Med* 2019; **24**(3): 202-6.
108. Filippi L, Gozzini E, Daniotti M, Pagliai F, Catarzi S, Fiorini P. Rescue treatment with terlipressin in different scenarios of refractory hypotension in newborns and infants. *Pediatr Crit Care Med* 2011; **12**(6): e237-41.
109. Joynt C, Cheung PY. Treating Hypotension in Preterm Neonates With Vasoactive Medications. *Front Pediatr* 2018; **6**: 86.
110. Masarwa R, Paret G, Perlman A, Reif S, Raccah BH, Matok I. Role of vasopressin and terlipressin in refractory shock compared to conventional therapy in the neonatal and pediatric population: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Crit Care* 2017; **21**(1): 1.
111. Denkler KA, Cohen BE. Reversal of dopamine extravasation injury with topical nitroglycerin ointment. *Plast Reconstr Surg* 1989; **84**(5): 811-3.
112. Wong AF, McCulloch LM, Sola A. Treatment of peripheral tissue ischemia with topical nitroglycerin ointment in neonates. *J Pediatr* 1992; **121**(6): 980-3.
113. Subhani M, Sridhar S, DeCristofaro JD. Phentolamine use in a neonate for the prevention of dermal necrosis caused by dopamine: a case report. *J Perinatol* 2001; **21**(5): 324-6.
114. Restieaux M, Maw A, Broadbent R, Jackson P, Barker D, Wheeler B. Neonatal extravasation injury: prevention and management in Australia and New Zealand-a survey of current practice. *BMC Pediatr* 2013; **13**: 34.
115. Turner DA, Kleinman ME. The use of vasoactive agents via peripheral intravenous access during transport of critically ill infants and children. *Pediatr Emerg Care* 2010; **26**(8): 563-6.
116. <Inotrope quick change vs double pump Barbieri 2009.pdf>.
117. Cour M, Benet T, Hernu R, et al. Predictors of haemodynamic instability during the changeover of norepinephrine infusion pumps. *Ann Intensive Care* 2016; **6**(1): 38.

118. Greau E, Lascarrou JB, Le Thuaut A, et al. Automatic versus manual changeovers of norepinephrine infusion pumps in critically ill adults: a prospective controlled study. *Ann Intensive Care* 2015; **5**(1): 40.
119. Brierley J, Carcillo JA, Choong K, et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2009; **37**(2): 666-88.
120. Roeleveld PP, Mendonca M. Neonatal Cardiac ECMO in 2019 and Beyond. *Front Pediatr* 2019; **7**: 327.