N3 aanbeveling extern: Werkprotocol “Management op basis van pathofysiologie van hemodynamische problemen bij pasgeborenen”

Landelijke Werkgroep Neonatale Hemodynamiek, 210507

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.
Deze aanbeveling is geaccordeerd door de N3 aanbevelingen na de betreffende feedbackprocedure te hebben doorlopen.

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.

Inhoudsopgave

Achtergrond

Werkschema 1: Sepsis / NEC

Werkschema 2: Ondervulling

Werkschema 3: PPHN

Werkschema 4: Asfyxie

Werkschema 5: Myocarddysfunctie (hypertrofisch of gedilateerd)

Werkschema 6: VLBW en transitie

Bloeddruk

Referenties

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 hemmorhage
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

Begrippen

inotropie	versterking myocardiale functie
chronotropie	verhoging hartfrequentie
lusitropie	versterking diastolische relaxatie

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

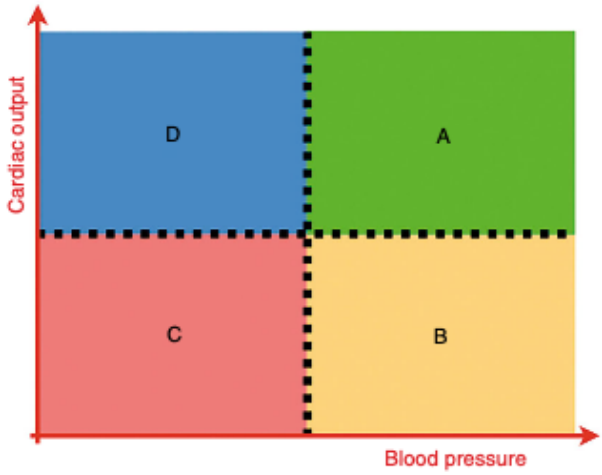
Er zijn geen algemene preventieve maatregelen bekend die hypotensie kunnen voorkomen. Voor prematuren geldt dat hypotensie in de eerste 24 uur voorkomen kan worden door delayed cord clamping [4,5].

Achtergrond

Deze aanbeveling hoort bij het achtergrondprotocol “Neonatale Shock en Hypotensie versie 3.1” van de Werkgroep Neonatale Hemodynamiek. Deze aanbeveling is bedoeld om als praktisch handvat te gebruiken bij de meest voorkomende ziektebeelden die hemodynamische problemen kunnen geven. De werkschema’s zijn gemaakt met in het achterhoofd de onderliggende pathofysiologie van de betreffende ziektebeelden ten aanzien van de systemische bloedstroom (cardiac output), de orgaanperfusie en bloeddruk (figuur 1 uit het protocol). Praktisch betekent dit dat er sprake kan zijn van normal pressure / low output (B), low pressure / low output (C) en low pressure / normal-high output (D). B wordt vooral gezien in de patiënt met (beginnend) myocardiaal falen waarbij de systeemvatweerstand compenseert voor de lage cardiac output en bij de (in de neonatologie relatief zeldzame) ondervulde patiënt. C is de gedecompenseerde shock waarbij de oorzaak zowel, afgenomen systeemvaatweerstand (sepsis / NEC), afgenomen pompfunctie (asfyxie, PPHN, terminale sepsis) als ondervulling kan zijn. D wordt vooral gezien bij hyperdyname circulatie zoals bij het begin van shock door afgenomen systeemvaatweerstand (bijvoorbeeld sepsis) waarbij het hart compenseert door verhoging van de cardiac output. Neonatologist Performed Echocardiography (NPE) kan dan ook een waardevolle aanvulling zijn op de standaard monitoring van patiënten de

hemodynamische problemen hebben. In een recent supplement van Pediatric Research staan de voorwaarden en mogelijkheden van NPE uitvoerig beschreven [6-14].

Met behulp van near-infrared spectroscopy (NIRS) kan een indruk van orgaanperfusie worden verkregen [15,16].



	Cardiac output	Blood pressure	Situation
A	Normal/ High	Normal/ High	Normal
B	Low	Normal/ High	Compensated shock
C	Low	Low	Uncompensated shock
D	Normal/ High	Low	Hyperdynamic circulation

Fig. 1 Identification of the stage of shock by simultaneous measurement of cardiac output and blood pressure

Figuur 1 uit De Boode WP et al 2018 [8]: De categorie waarin de shock zich bevindt geeft richting aan het beleid: vasopressie (C, D), verbetering van de vullingsstatus (B, evt. C) of positieve inotropie (B, C).

De keuze voor de vasoactieve medicatie wordt bepaald door het werkingsprofiel van de verschillende middelen (vasopressie, vasodilatatie, inotropie, chronotropie en metabole activiteit). In het overgrote deel van de gevallen (sepsis, transitie bij VLBW, PPHN, hartfalen en ondervulling) zal verhoging van de hartfrequentie contraproductief werken. Hoge hartfrequentie vermindert de diastolische vullingsfase van het hart met als gevolg een afname van het slagvolume en daarmee de cardiac output, waardoor het beoogde effect (verbeteren van de systemische bloedstroom en orgaanperfusie) uitblijft. Figuur 9 uit het artikel van De Boode et al. 2018 [8] geeft weer wat de veronderstelde werking van de verschillende cardiovasculaire medicamenten is. Voor wat betreft de chronotrope werking geldt dat dobutamine en adrenaline het meest chronotroop zijn, dopamine iets minder en noradrenaline veel minder. Adrenaline heeft een sterke metabole activiteit en kan lactaatacidose veroorzaken. Een al bestaande

lactaatacidose kan daarom een relatieve contra-indicatie zijn voor het gebruik van adrenaline. De medicatie en dosering die niet vermeld staan in het Kinderformularium staat weergegeven in tabel 11 van het achtergrondprotocol:

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)**

Als er geen centraal veneuze toegang / lijn (CVL) aanwezig is, maar wel gestart moet worden met vasoactieve medicatie, is dat in lage dosis (noradrenaline max 0.2 mcg/kg/min; dopamine max 5 mcg/kg/min; dobutamine max 5 mcg/kg/min) en voor beperkte tijd (max enkele uren) over een perifeer infuus mogelijk. In een noodsituatie waarbij geen enkele andere toegang lukt, kan een intra-ossale toegang tijdelijk uitkomst bieden; hiervoor gelden dezelfde beperkingen als voor het perifere infuus. Zie ook paragraaf VI.5 in de landelijke aanbeveling neonatale shock en hypotensie.

Catecholamine-resistente hypotensie is een concept dat persisterende hypotensie beschrijft ondanks x hoeveelheid vasopressor medicatie. De consequentie van deze vaststelling is starten hydrocortison. Omdat de inwerktijd van hydrocortison 4-6 uur is, stellen wij de volgende afkapwaarden voor: het bereiken van de dosering van één van de volgende medicamenten: dopamine 10 mcg/kg/min; noradrenaline en adrenaline 0,4 mcg/kg/min. Dobutamine staat hier met opzet niet bij omdat dit middel geen vasopressor is.

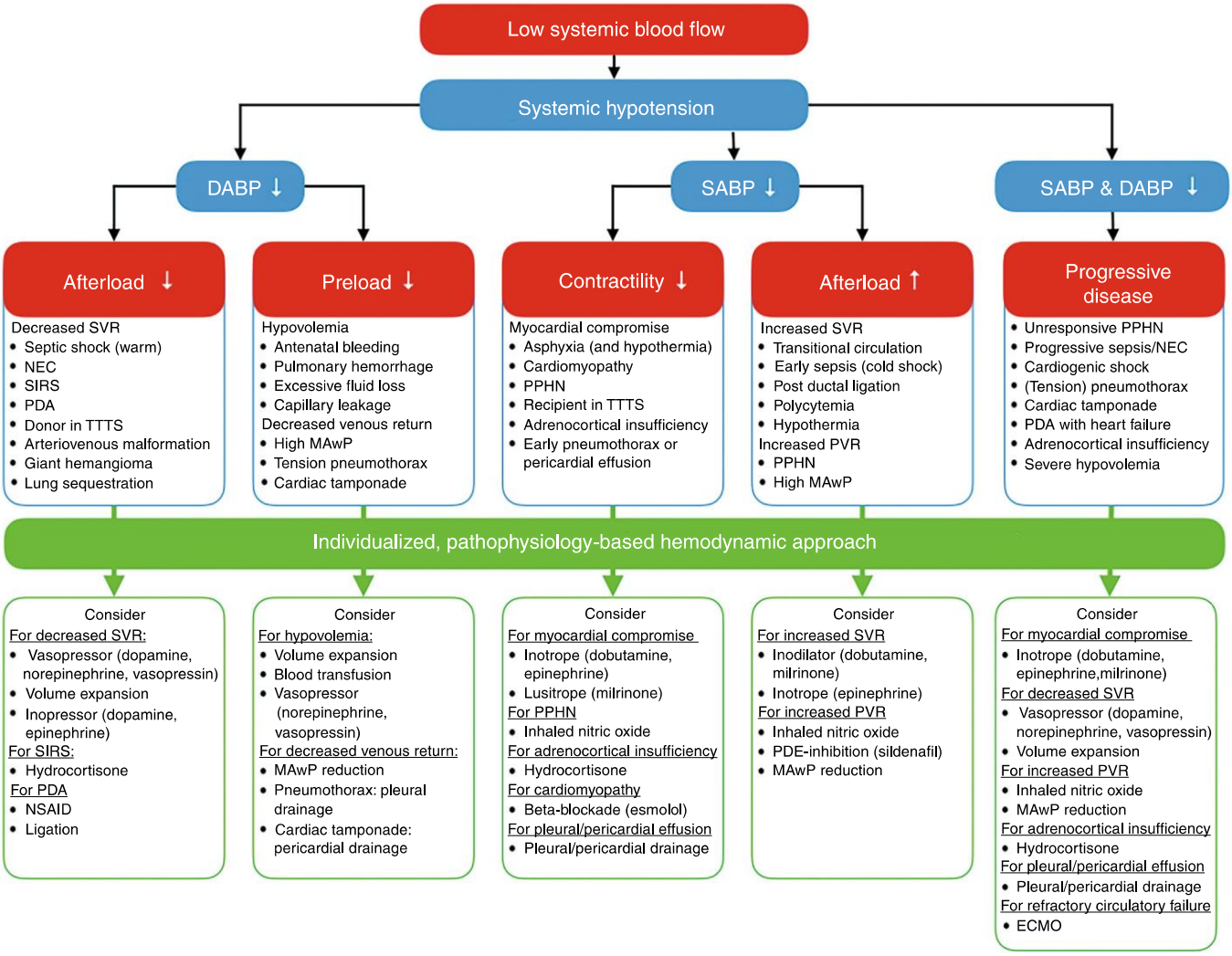


Fig 7 uit De Boode et al. 2018: Algorithme voor een geïndividualiseerde en op pathofysiologie gebaseerde aanpak van een low cardiac output state in neonaten [8].

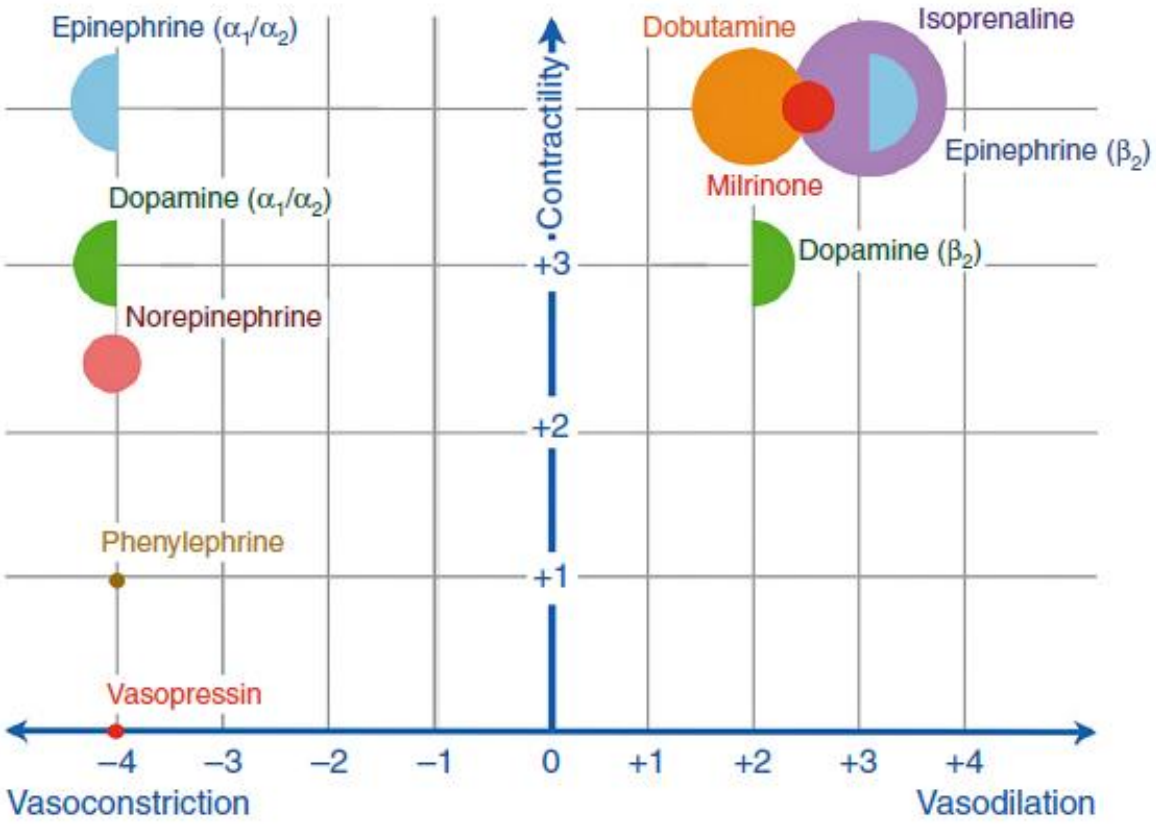


Fig 9 uit De Boode et al. 2018: de werking van elk van de meest gebruikte cardiovasculair actieve medicatie staat hier grafisch weergegeven waarbij de grootte van de cirkels aangeeft in welke mate het middel positief chronotroop is [8].

Hemodynamisch management gebaseerd op de pathofysiologie

Het niveau van wetenschappelijk bewijs voor zowel de diagnostische modaliteiten als de therapeutische interventies is laag. Middels de GRADE-systematiek zal dit inzichtelijk gemaakt worden door de WNHD in het bijbehorende achtergrondprotocol. Dit protocol is separaat beschikbaar (“N3 aanbevelingen extern_Achtergrond neonatale shock en hypotensie”).
Dit werkprotocol vertaalt de inzichten uit de literatuur die er is en “expert opinions” van (internationale) experts naar een praktische leidraad.

De werkschema’s behandelen de 6 meest voorkomende ziektebeelden in de neonatologie waarbij hemodynamische instabiliteit optreedt. Hoofdstuk 7 beschrijft de normaalwaarden voor

de bloeddruk voor zowel (extreem) prematuren op eerste levensdag als prematuren en voldragen neonaten in de periode erna. De gebruikte literatuur staat in de referentielijst.

1: Sepsis / NEC

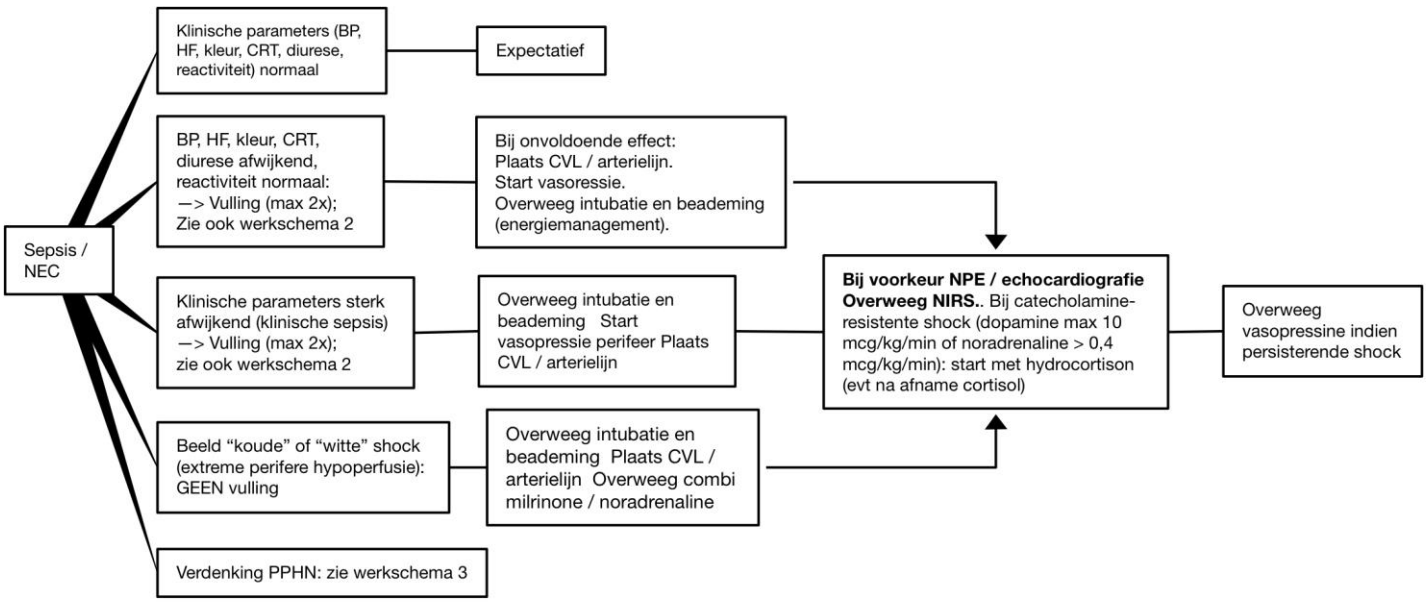
Achtergrond

Sepsis en NEC zijn inflammatoire ziektebeelden, die zich kenmerken door een dynamisch karakter: aanvankelijk ontstaat er door inflammatie toegenomen behoefte aan zuurstof en nutriënten door de organen, welke gecompenseerd wordt door een hogere ademfrequentie en toegenomen cardiac output. Vervolgens daalt de systeemvaatweerstand, waarbij het hart initieel nog kan compenseren; dit is veelal het moment dat de bloeddruk nog binnen de normaalwaarden valt. Uiteindelijk faalt de compensatie en ontstaat er een relatieve ondervulling door toename in vasodilatatie en afname van cardiac output en dalende bloeddruk. In het eindstadium kan door een progressieve metabole acidose (bij ernstige orgaanhypoxie) en directe effecten van toxinen de hartfunctie achteruitgaan en een circulatiestilstand optreden. In het werkschema worden vier situaties weergegeven: de eerste 3 zijn opvolgend in ernst. De koude (witte) shock is zeldzaam en hier is (vrijwel) geen literatuur over. De pathofysiologie lijkt te berusten op extreme vasoconstrictie met als gevolg een bedreigde eindorgaanperfusie. Met de bekende middelen binnen de neonatologie zou gekozen kunnen worden voor milrinone (vaatverwijding en inotroop) en een vasopressor (tegenregeling vaatverwijding milrinone omdat deze soms doorschiet). Relatieve ondervulling wordt gezien bij een distributieve shock bijvoorbeeld bij sepsis. Vasopressie is pathofysiologisch het meest zinvol waarbij beperkt vulling nodig kan zijn. In de literatuur komt geen voorkeur voor noradrenaline of dopamine naar voren om primair mee te starten. Van belang is om indien te monitoren of de chronotrope werking van dopamine niet gaat overheersen (stijging HF). In dat geval is het advies te switchen naar noradrenaline. Hydrocortison is tot op heden het middel van eerste keus bij catecholamine-resistente shock (hypotensie ondanks dopamine max 10 mcg/kg/min of noradrenaline >0,4 mcg/kg/min). Daarnaast wordt vasopressine in toenemende mate beschreven in (premature) neonaten onder andere bij catecholamine-resistente shock.

Mogelijke cardiovasculaire middelen

Vasopressie:	noradrenaline; dopamine; vasopressine
Steroiden:	hydrocortison
vasopressie + inotropie:	adrenaline
vasodilatatie + inotropie:	milrinone

Werkschema 1:



2: Ondervulling

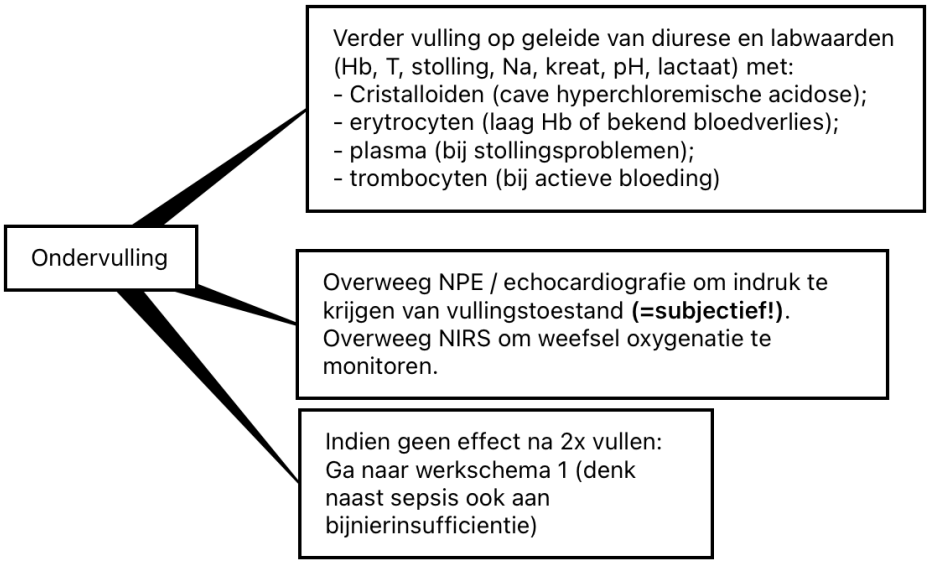
Achtergrond

Absolute ondervulling (bloed- of vochtverlies) komt relatief weinig voor bij neonaten. Voorbeelden zijn acute foetomaternale transfusie, grote IVH, navelstrengruptuur, vochtverlies tijdens laparotomie of thoracotomie, polyurie bij hyperglycemie of na nierfalen, vochtverlies via drains). In deze situaties is doorgaans veel vulling nodig.. Te veel vulling kan ernstige bijwerkingen hebben (hyperchloremische acidose, extreem oedeemvorming, myocardfalen bij contractiliteitsproblemen). Het is dus zinvol de patiënt zowel klinisch (oedeemvorming, diurese, grootte lever) als dmv aanvullend onderzoek te monitoren (bloedgasanalyse, chemie, hematologie en NPE). Vulling met thrombocyten wordt wel gedaan maar er is toenemend zorg over de veiligheid hiervan (zie ook achtergrond protocol). Advies is om dit alleen te doen bij actieve bloeding.

Middelen

vaatvulling: Cristalloiden (NaCl 0.9% / Ringer Lactaat); Plasma expander (sterofundin, gelofusine etc); Bloedproducten (erytrocyten / fresh frozen plasma /*evt trombocyten bij actieve bloeding).*

Werkschema 2:



3: PPHN

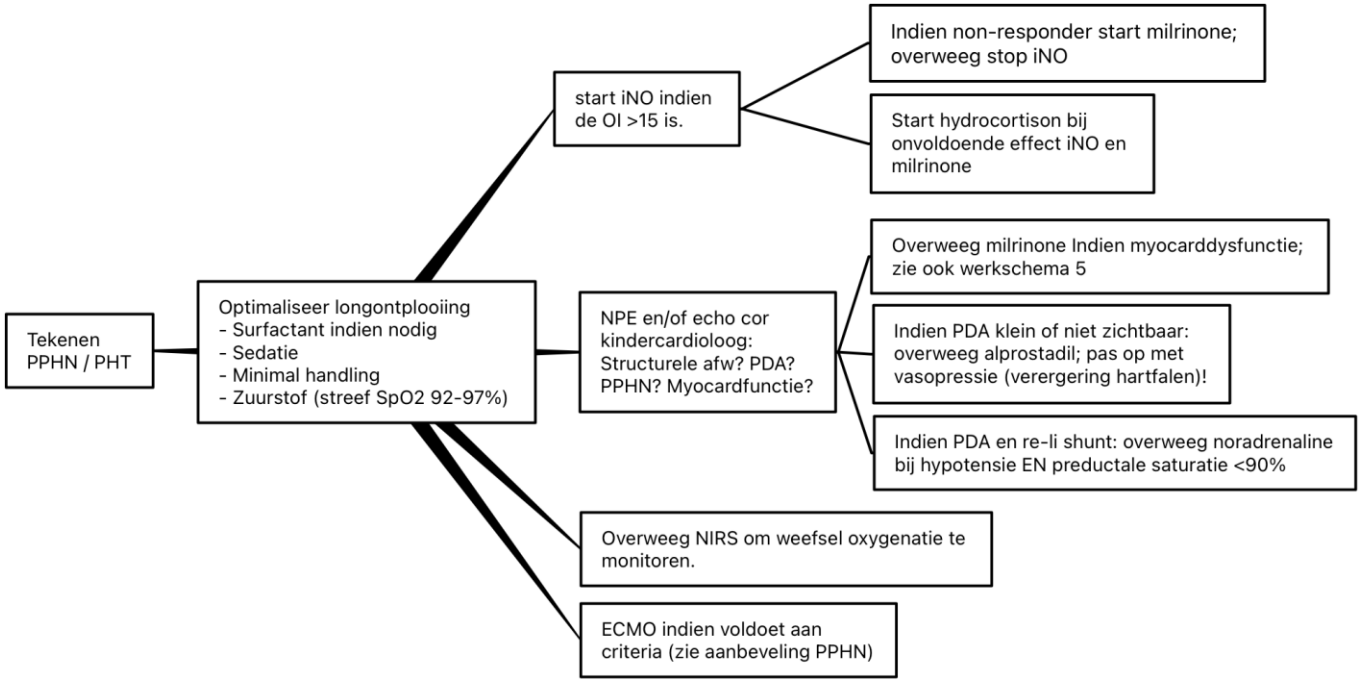
Achtergrond

De eerste stap bestaat uit het optimaliseren van de pulmonale situatie (open long, evt surfactant, optimaliseer pH, pO_2 en pCO_2 conform WLAN PPHN protocol).
Circulatoire insufficiëntie kan zowel veroorzaakt worden door de PPHN (met of zonder hartfalen) als in het kader van het onderliggend ziektebeeld (sepsis, NEC, asfyxie etc).
Hoeksteen van de behandeling is afterloadreductie van het rechterventrikel door verlaging van de pulmonale vaatweerstand (iNO). Bij hoge pulmonale vaatweerstand kan rechterventrikelfalen optreden met secundair compressie van het linkerventrikel door dilatatie van de rechterkamer. De preload van de linkerkamer wordt op deze wijze verminderd met als gevolg een lage systemische bloedflow. Verhogen van de systeemvatweerstand met als doel verbetering van de oxygenatie is alleen zinvol (en veilig!) wanneer er een PDA is met rechts-links shunt is en beide ventrikels voldoende functioneren. Indien de ductus gesloten of klein blijkt, is het te overwegen om de ductus weer te openen met alprostadil om afterload reductie van het rechterventrikel te bewerkstelligen. Echocardiografie (NPE of door kindercardioloog) is in deze situatie dan ook een conditio sine qua non omdat geobjectiveerd moet worden of het hart structureel normaal is!
Voor vasopressie wordt bij voorkeur noradrenaline gebruikt vanwege het farmacodynamisch profiel (minder chronotroop dan dopamine en adrenaline en zo minder myocardiaal zuurstofverbruik en minste effect op pulmonale vaatweerstand). In de literatuur wordt steeds meer milrinone gebruikt vanwege inotropie, lusitropie (verbetering diastolische functie), het verlagen van de pulmonale (en systemische) vaatweerstand en ontbreken van chronotrope activiteit. Veelal verhoogt milrinone de bloeddruk door decompressie van de ventrikels. Dobutamine wordt steeds minder gebruikt door het uitgesproken chronotrope effect.

Middelen

Vasopressie:	noradrenaline
inotropie:	milrinone (dobutamine)
Steroiden:	hydrocortison
vasopressie + inotropie:	adrenaline
openen ductus:	alprostadil (tevens pulmonale vasodilatatie!)

Werkschema 3:



4: Asfyxie

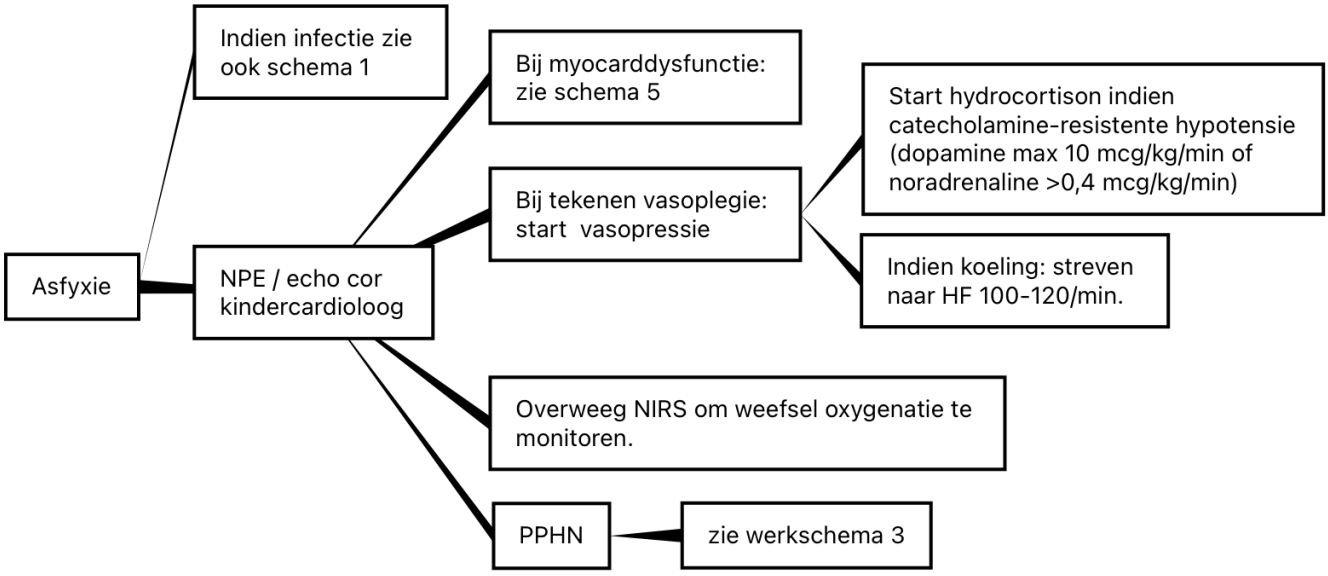
Achtergrond

Voor achtergrond zie asfyxie- / koelingsprotocol (link). De hemodynamische problematiek van de ernstig asfyctische neonaat uit zich in vier verschillende patronen: 1. Myocardiale dysfunctie door zuurstoftekort; 2. PPHN; 3. Vasoplegie door autonome dysregulatie (denk ook aan infectie!) en 4. Myocardiale dysfunctie door koeling en sedatie. De noodzaak van behandeling van de eerste 3 mechanismen is niet controversieel; punt 4 is een bekend fenomeen waarvan niet helder is of, en zo ja, hoe dit behandeld moet worden. In het algemeen is het belangrijk om te streven naar voldoende perfusie om de orgaanperfusie te herstellen. Daarnaast dient altijd de balans tussen zuurstofaanbod en –behoefte ingeschat (of gemeten door middel van bijvoorbeeld NIRS) te worden. Myocardiale dysfunctie kan daarnaast veroorzaakt worden door maternale diabetes dan wel metabole / syndromale problematiek. De hartfunctie kan dus een belangrijke parameter zijn in de behandeling van deze patiënten en echocardiografie in een vroeg stadium is zinvol. Behandeling van myocardiale dysfunctie gaat in overleg met de kindercardioloog. (zie ook schema 5). In het acute stadium wanneer echocardiografie niet direct beschikbaar is, kan pragmatisch met een lage dosis dobutamine (tot 5 mcg/kg/min) gestart worden, zeker als de hartfrequentie verlaagd is door koeling. Let op dat de hartfrequentie niet > 120/minuut komt. Maak zsm alsnog een echocardiogram!

Middelen

Vasopressie	noradrenaline; dopamine
inotropie:	dobutamine, milrinone
vasopressie + inotropie:	adrenaline
Steroiden:	hydrocortison

Werkschema 4:



5: Myocarddysfunctie (hypertrofisch of gedilateerd)

Achtergrond

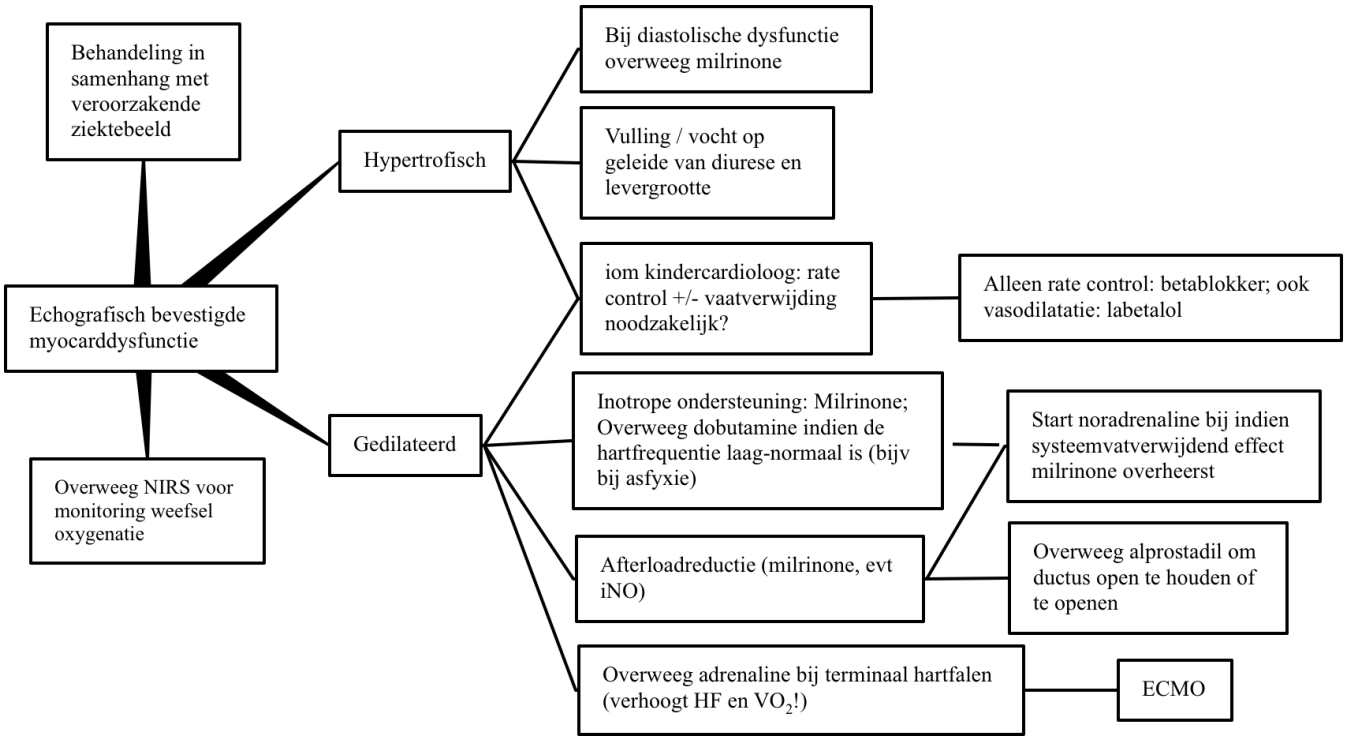
Echografisch worden twee fenotypen onderscheiden: gepaard gaande met hypertrofie danwel dilatatie van de hartspier. Myocarddysfunctie met hypertrofie wordt in volgorde van frequentie het meest gezien bij: maternale diabetes (gravidarum) met insuline; TTTS; postnatale steroiden; congenitale hartafwijkingen (outflowtract obstructie); metabole en syndromale oorzaken. Myocarddysfunctie met dilatatie wordt gezien bij perinatale asfyxie, sepsis, ernstige foetale anemie, ritmestoornissen, SLE, metabole en syndromale oorzaken en thyrotoxicose. Klinische tekenen van myocarddysfunctie zijn onrust, zweten, vergrote lever, verminderde of afwezige pulsaties, zachte cortonen en/of galopritme, lage (DCM) of juist hoge (HCM) voltages op het ECG, normo- of hypotensie met een verminderde polsdruk. Behandeling is gericht op bewaren of verbeteren van de cardiac output terwijl tegelijkertijd de zuurstofconsumptie van het hart zo laag mogelijk gehouden wordt. ‘Heart rate control’ kan daarom belangrijk zijn al dan niet met afterloadreductie door vaatverwijding (bij dilatatie, niet bij hypertrofie). Bij hypertrofe myocarddysfunctie staat diastolische dysfunctie op de voorgrond waarbij het hart (relatief) ondervuld is. Voldoende preload is dan ook belangrijk waarbij de balans soms precair is (cave backward failure). Soms wordt een PDE3-remmer gebruikt om de diastolische functie te ondersteunen / verbeteren. Bij gedilateerde myocarddysfunctie staat systolische dysfunctie op de voorgrond waarbij (over)vulling juist gevaarlijk kan zijn. De behandeling bestaat uit verlaging van de afterload eventueel in combinatie met de contractiliteit verhogen. Bij gebruik van een PDE3-remmer (milrinone, enoximone) is soms lage dosis noradrenaline nodig indien systemische vasodilatatie de overhand krijgt.

NB: Behandeling van myocardiale dysfunctie gaat in overleg met de kindercardioloog!

Middelen

Inotropie+ lusitropie:	milrinone (of enoximone)
Inotropie + chronotropie:	dobutamine; adrenaline
Rate control (HF↓):	betablokker
Vaatverwijding:	milrinone of enoximone;
Vaatverwijding + HF↓	labetalol.
Vasopressie:	noradrenaline
Steroiden:	hydrocortison

Werkschema 5:



6: VLBW en transitie

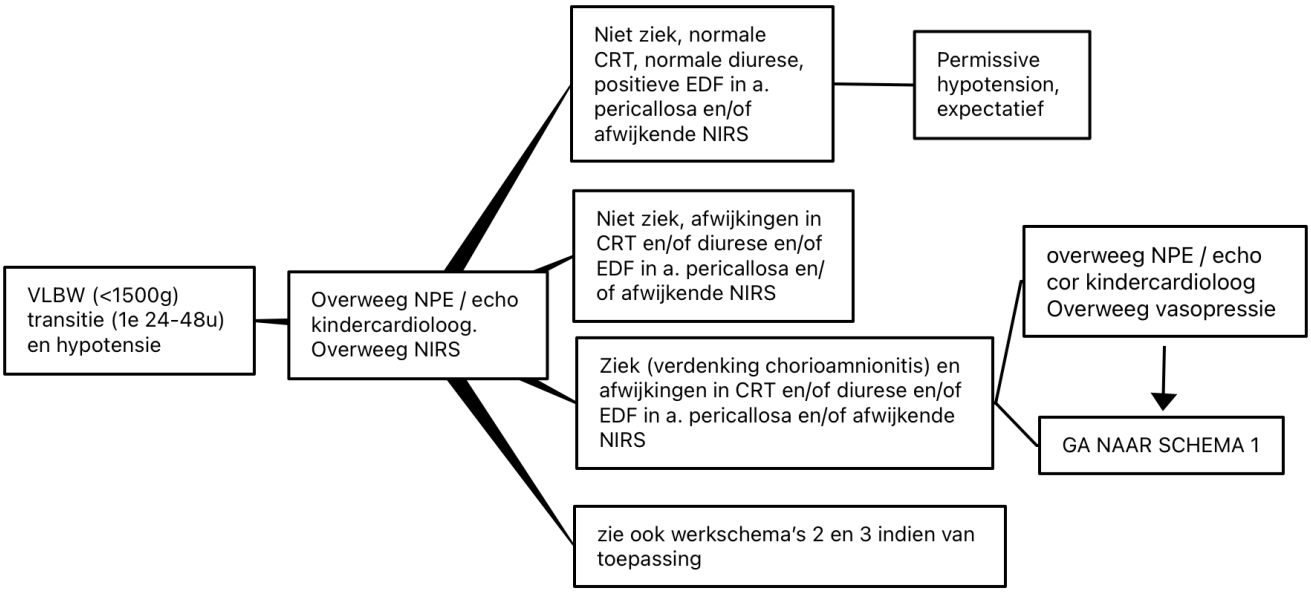
Achtergrond

Tijdens transitie zijn veranderingen in de hemodynamiek groot: de longvaatweerstand (PVR) daalt terwijl de systeemvaatweerstand (SVR) toeneemt door het afklemmen van de navelstreng en het verdwijnen van de placenta met een lage vaatweerstand . Deze veranderingen gaan langzamer naarmate de neonaat onrijper is (a termen uren tot dagen, extreem prematuren dagen tot weken). Een prematuur is bij opname veelal rozerood (nog lage SVR) en na 24 uur is de kleur normaal gesproken bleek roze (door toename in SVR). Er zijn meerdere factoren die dit proces kunnen verstoren. Hemodynamische problemen kunnen zowel optreden op niveau van het hart (systolische en diastolische dysfunctie, vertraagde adaptatie) als op vaatweerstandniveau (PPHN, distributieve shock door persisterend lage SVR of infectie) en bijnierniveau (bijnierinsufficiëntie door langdurige intra-uteriene stress / hypoxie bij ernstige IUGR). Indien besloten wordt te behandelen met vasoactieve medicatie wordt verwezen naar de betreffende werkschema's (met name 1 en 3).

Middelen

Vasopressie:	noradrenaline; dopamine; vasopressine
inotropie:	milrinone; dobutamine
Steroiden:	hydrocortison

Werkschema 6:



7. Bloeddruk

Achtergrond

Er zijn meerdere artikelen die referentiewaarden van de bloeddruk bij (premature) neonaten gepubliceerd hebben [17-19]. Zoals in het voorgaande hoofdstuk wordt vermeld is bloeddruk slechts 1 variabele in de vergelijking: $BP \approx CO \times SVR$. Daarnaast weten we dat in het biologische regelsysteem van de mens de bloeddruk continu fluctueert al naar gelang de behoefte van het lichaam waarbij fluctuaties tot 15% niet ongewoon zijn. Varen op de bloeddruk als absolute indicator voor de hemodynamische toestand van de patiënt is dan ook niet aan te raden; de bloeddruk speelt uiteraard wel een rol in de context van een volledige hemodynamische beoordeling die naast de monitorparameters variabelen uit NPE / echocardiografie en/of NIRS registratie bevat. De mean bloeddruk wordt veelal gebruikt als trendmonitoring. Daarnaast is de polsdruk een interessante parameter waarbij een wijde polsdruk ($P_{systolisch} > 2x\ P_{diastolisch}$) indicatief kan zijn voor een PDA of perifere vasodilatatie. Een smalle polsdruk ($P_{diastolisch} > 3/4\ P_{diastolisch}$) kan juist een indicatie zijn van matige myocardiale functie.

Onderstaande tabel geeft een overzichtelijke samenvatting van de referentiewaarden zoals gepubliceerd in de literatuur om houvast te geven wat (waarschijnlijk) “normaal” is voor de zwangerschapsduur en postnatale leeftijd.

Tabel 1: Bloeddrukgrenzen zoals gerapporteerd in de literatuur [17-19].

AD	%	Leeftijd																			
		1h			12h			1d			2d			3d			7d			30d		
		s	d	m	s	d	m	s	d	m	s	d	m	s	d	m	s	d	m	s	d	m
23-25 wk	95	44	32	36	52	36	42	55	38	44	57	39	45	58	39	46	61	41	48			
	50	32	23	27	40	27	33	43	28	34	45	29	36	46	30	37	49	31	39			
	5	20	13	17	28	17	23	30	18	25	33	19	26	34	20	27	37	21	29			
26-28 wk	90							46	29	35	46	32	37	48	33	38	53	39	45	65	49	56
	50							42	26	32	42	28	33	44	29	34	50	35	41	62	42	49
	10							38	23	29	38	24	29	40	25	30	47	31	37	59	35	42
29-32 wk	90							54	38	43	56	39	45	59	40	47	67	44	51	75	53	60
	50							48	32	38	51	34	40	53	35	42	60	40	47	71	48	56
	10							42	26	33	46	29	35	47	30	37	53	36	43	67	43	52
33-36 wk	90							61	40	47	62	42	48	64	43	50	70	45	53	76	55	61
	50							56	36	43	58	38	45	59	39	46	65	41	49	72	50	57
	10							51	32	39	54	34	41	54	35	42	60	37	45	68	45	53
≥37 wk	90							67	45	52	70	46	54	71	47	54	76	51	58	82	54	63
	50							63	40	48	64	41	49	65	42	50	71	46	54	77	50	59
	10							57	35	44	58	37	45	59	37	46	66	41	50	72	46	55

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. 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.

7. 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.

8. 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.

9. 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.

10. Groves AM, Singh Y, Dempsey E, et al. Introduction to neonatologist-performed echocardiography. *Pediatr Res* 2018; **84**(Suppl 1): 1-12.

11. 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.

12. 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.

13. 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.

14. 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.

15. Hyttel-Sorensen S, Greisen G, Als-Nielsen B, Gluud C. Cerebral near-infrared spectroscopy monitoring for prevention of brain injury in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; **9**: CD011506.

16. van der Laan ME, Schat TE, Olthuis AJ, Boezen HM, Bos AF, Kooi EM. The Association between Multisite Near-Infrared Spectroscopy and Routine Hemodynamic Measurements in Relation to Short-Term Outcome in Preterms with Clinical Sepsis. *Neonatology* 2015; **108**(4): 297-304.

17. 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.

18. Pejovic B, Peco-Antic A, Marinkovic-Eric J. Blood pressure in non-critically ill preterm and full-term neonates. *Pediatr Nephrol* 2007; **22**(2): 249-57.

19. Zubrow AB, Hulman S, Kushner H, Falkner B. Determinants of blood pressure in infants admitted to neonatal intensive care units: a prospective multicenter study. Philadelphia Neonatal Blood Pressure Study Group. *J Perinatol* 1995; **15**(6): 470-9.