

## Landelijke aanbeveling zuurstofsaturatiegrenzen bij neonaten

### Inleiding

Ieder mens heeft zuurstof nodig. Een tekort aan zuurstof kan leiden tot orgaanschade en overlijden. Het toedienen van extra zuurstof, bijvoorbeeld in het geval van respiratoire insufficiëntie, is al mogelijk sinds het begin van de vorige eeuw. Het doel hiervan is om hypoxie (zuurstoftekort op weefselniveau) te voorkomen.

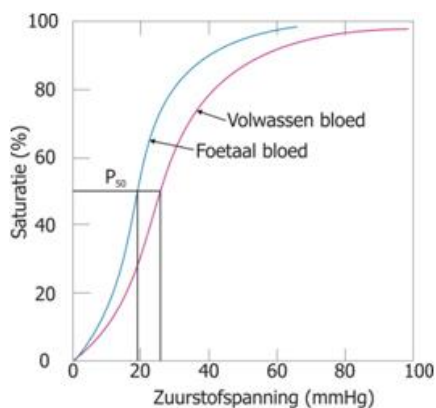
Het toedienen van extra zuurstof aan pasgeborenen heeft historisch gezien wisselend succes gekend. Initieel leidde deze mogelijkheid tot een verbeterde overleving. Al snel werd duidelijk dat extra zuurstof toediening ook risico's heeft, met name voor prematuren. Onder meer doordat de antioxidatieve mechanismen bij prematuren onrijp zijn, is de oxidatieve stress door zuurstoftoediening hoger, met celschade als gevolg. Een bekend risico van hyperoxie is prematurenretinopathie (ROP), wat al duidelijk werd in de jaren 40 en 50 van de vorige eeuw. Maar ook andere organen lijken zeer gevoelig te zijn voor hyperoxie. De ontwikkeling van technische hulpmiddelen, zoals perifere saturatiemeting (pulse oximetry, SpO<sub>2</sub>), heeft geleid tot een verbeterde monitoring van zuurstof toediening. Echter, het bepalen van de optimale saturatiegrenzen voor neonaten is tot op de dag van vandaag onderwerp van wetenschappelijk debat.

### Zuurstof in het bloed

Zuurstoftransport van de longen naar de weefsels geschiedt voornamelijk door hemoglobine. Meer dan 95% van de zuurstof in het bloed is gebonden aan hemoglobine, de rest is opgelost in plasma. De arteriële oxygenatie van hemoglobine wordt uitgedrukt als arteriële saturatie (SaO<sub>2</sub>). Dit wordt berekend door de concentratie geoxygeneerd hemoglobine te delen door de concentratie van totaal hemoglobine.

$$SaO_2 = [HbO_2] / ([HbO_2] + [Hb]).$$

De arteriële concentratie van zuurstof wordt bepaald als partiële zuurstofspanning (PaO<sub>2</sub>). De SaO<sub>2</sub> stijgt bij toenemende PaO<sub>2</sub> volgens een S-vormige curve, de zuurstof dissociatie curve.



De exacte positie van de zuurstof dissociatie curve kan variëren en is onder meer afhankelijk van pH, temperatuur, pCO<sub>2</sub> en de activiteit van het enzym DPG (2,3-diphosphoglycerate). Foetaal hemoglobine (HbF) heeft bovendien een verhoogde affiniteit voor zuurstof, waardoor de zuurstofdissociatie curve naar links verschuift.

### **Pulse oximetry**

SaO<sub>2</sub> kan direct gemeten worden met arteriële bloedgasanalyse. Pulse oximetry (SpO<sub>2</sub>) is ontwikkeld als een continue non-invasieve meetmethode van oxygenatie. De techniek is gebaseerd op de verschillen in licht absorptie spectra van oxyhemoglobine (HbO<sub>2</sub>) en deoxyhemoglobine (Hb). Er wordt gebruik gemaakt van (bijna-)rood licht, aangezien hemoglobine de belangrijkste bron van licht-absorptie is in dit spectrum.

Om de meting van SpO<sub>2</sub> mogelijk te maken, dient iedere saturatiemeter gekalibreerd te worden. Deze kalibratie gebeurt door metingen bij meerdere gezonde volwassen vrijwilligers voordat een saturatiemeter op de markt wordt gebracht. Op basis van deze metingen wordt het algoritme bepaald, waarmee uiteindelijk de SpO<sub>2</sub> wordt weergegeven in de klinische praktijk.

De accuraatheid van pulse oximetry wordt bepaald door het verschil tussen SpO<sub>2</sub> en SaO<sub>2</sub>. In het algemeen wordt door fabrikanten een accuraatheid geclaimd van 2% (reële waarde plus of min 2%). Studies wijzen uit dat die verschillen in metingen gemakkelijk kunnen oplopen tot 3-4%. Daarnaast is de correlatie tussen SpO<sub>2</sub> en SaO<sub>2</sub> in kritisch zieke patiënt relatief laag gebleken (r=0,6). Extra meetproblemen worden veroorzaakt door verminderde perfusie van de plaats waar SpO<sub>2</sub> gemeten wordt, wat met name het geval kan zijn bij kritisch zieke patiënten. Voor neonaten geldt daarnaast per definitie dat er een hoog HbF-gehalte is wat de meetfout van SpO<sub>2</sub> kan vergroten. Ook bewegingsartefacten zijn een bron van verstoorde SpO<sub>2</sub>-meting.

Ten aanzien van de meting van SpO<sub>2</sub> kan geconcludeerd worden dat het een bruikbare methode is om non-invasief oxygenatie van arterieel hemoglobine te meten, maar dat rekening gehouden moet worden met meetfouten van minimaal 2-4%. Voor neonaten zou deze meetfout zelfs groter kunnen zijn. Met name op de momenten dat de SaO<sub>2</sub> hoog is en de zuurstof dissociatie curve vlak, kunnen meetfouten van deze grootte klinisch van belang zijn.

### **Studies bij neonaten**

Om een antwoord te vinden op de vraag welke saturatiegrenzen voor neonaten optimaal zijn, hebben recent vijf grote trials plaatsgevonden. In deze studies (SUPPORT, BOOST II, COT) werden lage streefwaarden (SpO<sub>2</sub> 85-89%) vergeleken met hoge streefwaarden (SpO<sub>2</sub> 91-95%) bij prematuren <28 weken amenorroeduur. Op basis van de resultaten zijn twee systematische reviews geschreven. De conclusies van de trials en de reviews zijn niet eenduidig.

De getallen tonen een verhoogde korte termijn mortaliteit in de groep met lage grenzen en een verhoogde kans op NEC. Er is geen verschil in de gecombineerde uitkomstmaat overlijden of handicap op de leeftijd van 18 – 24 maanden. Verder is er een verhoogde kans op ROP in de groep met hoge grenzen. Deze verschillen gelden niet voor iedere studie afzonderlijk, maar wel voor de meta-analyses.

De studies zijn groot, multicenter en internationaal van opzet en er zijn veel patiënten geïncludeerd. De trials hebben ook enkele zwakke punten. Algoritmes om de SpO<sub>2</sub> te meten zijn halverwege veranderd. De werkelijk behaalde SpO<sub>2</sub>-waarden zijn anders dan de streefwaarden en liggen dicht bij elkaar dan gepland. Niet alle gerapporteerde uitkomstmaten waren vooraf vastgesteld.

Interpretaties van de uitkomsten van de studies variëren. Conclusie van de Europese meta-analyse is om inderdaad streefwaarden aan te houden van 91-95%, gezien de lagere mortaliteit. Conclusie van de andere (Amerikaanse) meta-analyse is dat de streefwaarden nog onduidelijk zijn en eigenlijk niet te definiëren.

### **Generaliseerbaarheid en praktische uitvoerbaarheid**

Alle recente RCT's zijn verricht bij extreem prematuren onder 28 weken. De uitkomsten zijn dus niet zonder meer te gebruiken bij oudere prematuren en a terme neonaten. Er is geen evidence based informatie beschikbaar voor deze groepen kinderen. Hyperoxie geeft ook bij a terme neonaten oxidatieve stress en dient daarom ook bij deze leeftijdsgroep vermeden te worden.

Verder is het niet bekend of saturatiegrenzen in speciale omstandigheden moeten worden aangepast, zoals bij vastgestelde BPD of ROP. De landelijke richtlijnen van de NVK geven hierover geen duidelijk advies. De landelijke BPD-richtlijn stelt dat hyperoxie voorkomen moet worden en dat saturatietargets van 85-89% worden afgeraden. De landelijke ROP-richtlijn adviseert streefwaarden van saturatie van 88-94% voor kinderen onder 32 weken.

Praktische uitvoerbaarheid is zeer belangrijk bij het vaststellen van SpO<sub>2</sub>-grenzen. Het zal moeilijker zijn om nauwe intervallen te handhaven. Daarnaast is uit veel onderzoeken gebleken dat op 'ondergrens-alarmen' sneller wordt gereageerd dan op 'bovengrens-alarmen'. Zorgverleners zijn dus meer geneigd om periodes van hyperoxie te accepteren dan periodes van hypoxie. Theoretisch zal daarom een nauwer interval leiden tot meer hyperoxie.

### **Beleid**

Concluderend kan gesteld worden dat er nog steeds geen definitieve consensus is over streefwaarden van SpO<sub>2</sub> bij neonaten. Ook is onduidelijk of deze waarden moeten variëren voor (extreem) prematuren en/of voor kinderen in speciale omstandigheden.

Wel kunnen enkele uitgangspunten worden benoemd bij het vaststellen van SpO<sub>2</sub> grenzen.

1. Bij het meten van SpO<sub>2</sub> dient rekening gehouden te worden met meetfouten van de apparatuur
2. Hyperoxie is schadelijk en dient voorkomen te worden
3. Een nauw interval is moeilijker te handhaven
4. Een nauw interval zal leiden tot meer periodes van hyperoxie

Hieruit voortvloeiend, en op basis van de internationale aanbevelingen, dient **de bovengrens van het SpO<sub>2</sub>-alarm voor prematuren niet hoger te zijn dan 93-95%**. Deze bovengrens moet streng gerespecteerd worden en hier moet naar gehandeld worden. De ondergrens van het SpO<sub>2</sub>-alarm voor prematuren moet hoger zijn dan 85% en wel zodanig dat een interval ontstaat dat werkbaar is. Deze **ondergrens kan dus variëren tussen 88 en 90%**.

A terme neonaten hebben onder fysiologische omstandigheden SpO<sub>2</sub>-waarden >93%. Er is geen internationale consensus over de ondergrens voor zuurstoftherapie. Ook voor a terme neonaten geldt dat hyperoxie voorkomen dient te worden. Logische **SpO<sub>2</sub>-grenzen zouden 92% voor de ondergrens en 96% voor de bovengrens kunnen zijn**, waarbij het interval werkbaar moet zijn en hyperoxie en hypoxie voorkomen worden.

## **# Bronvermelding\***

- SUPPORT study group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD neonatal research network, Carlo WA, Finer NN, Walsh MC, et al. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. N Eng J Med 2010;364:1959-69.

- BOOST II United Kingdom collaborative group, BOOST II Australian collaborative group, BOOST II New Zealand collaborative group, Stenson BJ, Tarnow-Mordi WO, Darlow BA, et al. Oxygen saturation and outcomes in preterm infants. *N Eng J Med* 2013;368:2094-104.
- Schmid B, Whyte RK, Asztalos EV, et al, Canadian Oxygen trial (COT) group. Effects of targeting higher vs lower arterial oxygen saturation on death or disability in extremely preterm infants: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;121:1684-94.
- Vaucher YE, Peralta-Carcalen M, Finer NN, et al. SUPPORT study group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD neonatal research network. Neurodevelopmental outcomes in the early CPAP and pulse oximetry trial. *N Eng J Med* 2012;367:2495-504.
- Darlow BA, Marschner SL, Donoghoe M, et al. benefits of oxygen saturation targeting-new Zealand (BOOST-NZ) collaborative group. Randomized controlled trial of oxygen saturation targets in very preterm infants: two year outcomes. *J Pediatr* 2014; e-pub ahead of print.
- Saugstad OD, Aune D. Optimal oxygenation of extremely low birth weight infants: a meta-analysis and systematic review of the oxygen saturation target studies. *Neonatology* 2014;105:55-63.
- Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants – 2013 update. *Neonatology* 2013;103:353-68.
- Nitzan M, Romem A, Koppel R. Pulse oximetry: fundamentals and technology update. *Medical Devices: Evidence and Research* 2014;7:231-239.
- Manja V, Lakshminrusimha S, Cook DJ. Oxygen saturation target range for extremely preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2015 Feb 9. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.3307. [Epub ahead of print]
- Sola A, Golombek SG, Montes Bueno MT, et al. Safe oxygen saturation targeting and monitoring in preterm infants: can we avoid hypoxia and hyperoxia? *Acta Paediatrica* 2014;103:1009-1018.
- Richtlijn *Prematurenretinopathie*. Nederlands Vereniging voor Kindergeneeskunde. Juli 1012.
- Richtlijn *Bronchopulmonale dysplasie*. Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde. December 2013.

## # Einde document

## # Afkortingen en definities

SpO<sub>2</sub>: zuurstofsaturatie, gemeten met pulse-oxymeter

ROP: retinopathy of prematurity

NEC: necrotiserende enterocolitis

BPD: bronchopulmonale dysplasia

IVH: intraventriculaire hemorragie

NO: stikstofoxide

## ***Huidige richtlijnen saturatiegrenzen neonaten Nederland***

<b>Centrum</b>	<b>Categorie</b>	<b>Streefwaarde</b>	<b>Alarmgrenzen</b>
<b>VU</b>	??		90-95
<b>Maastricht</b>	??		90-95
<b>Veldhoven</b>	<37 wkn		85-95
	>37 wkn		92-98
<b>Leiden</b>	<37 wkn		90-95
	>37 wkn		92-96
<b>Nijmegen</b>	<37 wkn	91-95	88-96
	>37 wkn	92-98	92-98
<b>AMC</b>	Alle		88-94
	BPD		90-95
	>37 wkn		92-98
<b>Rotterdam</b>	<37 wkn		89-95
	>37 wkn		92-96
<b>Zwolle</b>	Alle		85-95
	ROP, >36 wkn		92-98
<b>Groningen</b>	<32 wkn		88-92
	>32 wkn		88-95
<b>Utrecht</b>	<34 wkn		85-93
	>34 wkn		85-95
	ROP>2 preplus		92-98