



**Universiteit  
Leiden**  
The Netherlands

**Physiological based CPAP for preterm infants at birth**  
Martherus, T.

**Citation**

Martherus, T. (2022, February 9). *Physiological based CPAP for preterm infants at birth*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3274208>

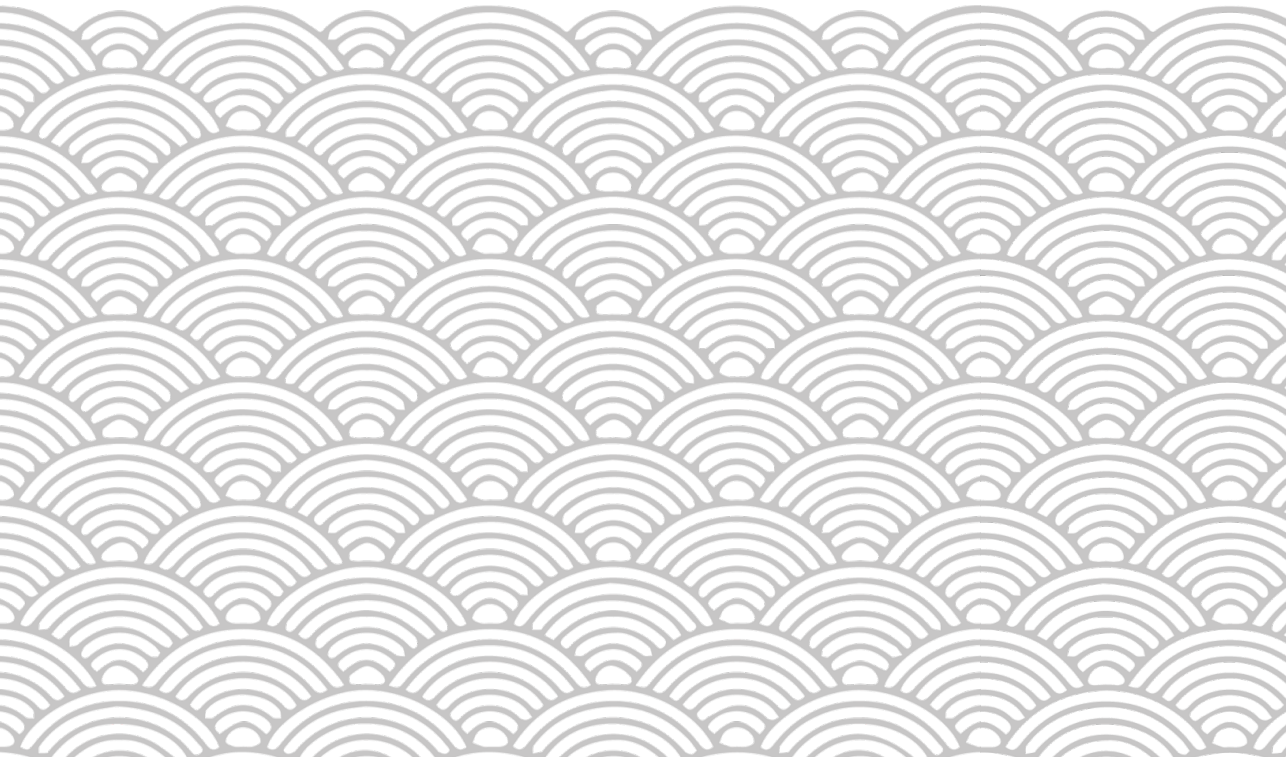
Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3274208>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

# Samenvatting



## Introductie

Kinderen die prematuur geboren worden, hebben bij geboorte moeite om de fysiologische veranderingen te vervaardigen die nodig zijn om te overleven (transitie van foetus naar neonaat). Derhalve krijgen de meeste in de opvangkamer direct na geboorte non-invasieve ademhalingsondersteuning, waarbij de focus ligt op het stimuleren en ondersteunen van de ademhaling (1). Recent is aangetoond dat de ademhaling gestimuleerd kan worden door repetitieve tactiele stimulatie, cafeïne en adequate oxygenatie (2-4). Er is echter nog geen onderzoek gedaan naar de manier om de ademhaling optimaal te ondersteunen en zo longaeratie te bevorderen (5).

Het creëren van longaeratie direct na geboorte wordt gedreven door een drukverschil dat ontstaat tijdens inspiratie tussen de longen en buitenlucht (transpulmonale druk gradiënt). Deze druk gradiënt kan verhoogd worden door de toepassing van een continue positieve luchtdruk (continuous positive airway pressure, CPAP). Momenteel krijgen prematuren 5-8 cmH<sub>2</sub>O CPAP direct na geboorte, maar er is er geen wetenschappelijk bewijs voor het gebruik van deze CPAP druk bij geboorte. Dit beleid in CPAP druk is afgeleid van wat op de neonatale intensive care unit gehanteerd wordt, echter zijn de fysiologische kenmerken van de longen direct na geboorte compleet anders dan wanneer het kind is opgenomen op de afdeling. Het is waarschijnlijk dat prematuren direct na de geboorte een ander CPAP beleid nodig om longaeratie te optimaliseren.

## Physiological-based CPAP

Onze verwachting was dat prematuren meer baat zouden hebben bij een CPAP beleid dat de fysiologische veranderingen rondom de geboorte in acht neemt. Tijdens physiological-based (PB)-CPAP wordt CPAP druk aangepast naar gelang van de functie die CPAP heeft tijdens verschillende fases van de pulmonale transitie. Direct na geboorte ligt de focus op het verplaatsen van longvocht vanuit de luchtwegen naar het omliggende interstitiele ruimte (longvochtklaring), zodat de longen gevuld worden met lucht (longaeratie). Hiervoor is initieel een hogere CPAP druk nodig om de relatief hoge weerstand van vocht in de luchtwegen te overwinnen (6-10). Nadat de luchtwegen luchthoudend zijn, daalt deze luchtwegweerstand en is een lagere CPAP druk voldoende om de longaeratie te behouden (6-14). Indien de CPAP druk wordt veranderd op geleide van fysiologische parameters, zal PB-CPAP geïndividualiseerd toegepast kunnen worden en zal de CPAP druk meer passend zijn bij iedere fase van de transitie.

In dit proefschrift beschrijven we de ontwikkeling van de PB-CPAP strategie. We evalueerden eerst de voor- en nadelen van PB-CPAP in dieronderzoeken, voordat het onderzocht werd in pasgeborenen. Onze hypothese was dat starten met een hogere CPAP druk de longaeratie zou verbeteren en dat nadelige effecten vermeden konden worden door de CPAP druk af te bouwen nadat longaeratie opgebouwd is.

## Welke CPAP drukken zijn optimaal voor PB-CPAP?

Op basis van onderzoek naar literatuur en bestaande data bepaalden wij welke CPAP drukken optimaal zouden zijn tijdens PB-CPAP.

In **Hoofdstuk 1** beschrijven we het literatuuronderzoek. Hier kwam naar voren dat er maar beperkt onderzoek is gedaan naar de effecten van CPAP drukken direct na geboorte, waarop besloten werd de zoekopdracht uit te breiden met de toepassing van positieve eind-expiratoire drukken (positive end-expiratory pressures; PEEP) drukken tijdens beademing. Eerder onderzoek bij geïntubeerde konijnen en schapen toonde dat het gebruik van 8-20 cmH<sub>2</sub>O CPAP/PEEP de longaeratie en oxygenatie verbeterde (10, 15-19) en dat de implementatie van 6-15 cmH<sub>2</sub>O PEEP bij premature pasgeborenen geboorte de incidentie van intubatie en ventilatie in de opvangkamer daalde in vergelijking met 4-5 cmH<sub>2</sub>O PEEP (20-22). Naast deze voordelen van hoge CPAP/PEEP drukken, werden er ook mogelijke nadelen gevonden. In geïntubeerde schapen, die reeds luchthoudende longen hadden, deed het toepassen van 8 cmH<sub>2</sub>O CPAP het risico op pneumothoraxen niet toenemen (15), echter zorgde 8-12 cmH<sub>2</sub>O PEEP wel voor verminderde longdoorbloeding (pulmonary blood flow; PBF) en nam de het aantal pneumothoraxen (klaplongen) toe (23-26). Retrospectieve studies naar het gebruik van 6-15 cmH<sub>2</sub>O CPAP bij premature pasgeborenen bij geboorte liet echter geen verhoogd risico op deze bijwerkingen zien (20-22). Op basis van alle data speculeerden we dat 15 cmH<sub>2</sub>O CPAP longvochtklaring en longaeratie zou bevorderen en niet zou leiden tot overexpansie van de longen, maar nadat longaeratie is bereikt een CPAP hoger dan 8 cmH<sub>2</sub>O wel tot negatieve effecten kan leiden.

In **Hoofdstuk 2** beschrijven we een retrospectief onderzoek, waarin twee verschillend gebruik van CPAP van twee NICU centra (5-8 cmH<sub>2</sub>O vs 12-35 cmH<sub>2</sub>O CPAP) werden vergeleken. In totaal werden 54 pasgeborenen geïnccludeerd die geboren waren bij 24-28 weken zwangerschapsduur, die werden gekoppeld op basis van zwangerschapsduur en geboortegewicht. In dit onderzoek had het gebruik van verschillende CPAP drukken geen effect had op de zuurstofsaturatie (SpO<sub>2</sub>). Wij veronderstellen dat dit komt doordat de larynx (het strottenhoofd) de doorstroming van de druk naar de longen verhindert en omdat de SpO<sub>2</sub> beïnvloed wordt door meerdere factoren. Toen het zuurstofgebruik (fraction of inspired oxygen; FiO<sub>2</sub>) toenam in het 5-8 cmH<sub>2</sub>O CPAP cohort, kregen de pasgeborenen in dit cohort een hogere SpO<sub>2</sub> in vergelijking met het 12-35 cmH<sub>2</sub>O CPAP cohort. Echter, bleef de SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> verhouding gelijk tussen de groepen. Deze ratio is voornamelijk afhankelijk van de CPAP druk en FiO<sub>2</sub>, daarom vermoedden wij dat 12-35 cmH<sub>2</sub>O CPAP zorgde voor betere longaeratie die voldoende was om te compenseren voor de hoge FiO<sub>2</sub> gebruik in de 5-8 cmH<sub>2</sub>O cohort. Daarnaast bleek dat in het 5-8 cmH<sub>2</sub>O CPAP cohort een hogere gemiddelde luchtdruk (mean airway pressure; MAP) werd gegenereerd; de meeste pasgeborenen hadden beademing (intermittent positive pressure ventilation; IPPV) nodig, die de MAP lieten toenemen tot ongeveer ~15 cmH<sub>2</sub>O. Ondanks de toepassing van verschillende drukken, hadden de pasgeborenen in de cohorten een vergelijkbare hartslag. Hieruit maakten wij op



dat het gebruik van 12-35 cmH<sub>2</sub>O CPAP niet zorgde tot overexpansie van de longen waarbij cardiovasculaire functie in het gedrang kwam. Desondanks lag het aantal pneumothoraxen gedurende de opnameperiode hoger in het 12-35 cmH<sub>2</sub>O CPAP cohort. Dit is waarschijnlijk geen weerspiegeling van enkel de CPAP drukken direct na geboorte, gezien de ontwikkeling van een pneumothorax door verschillende factoren wordt beïnvloed. Anderzijds benadrukt deze bevinding dat hoge CPAP drukken wel degelijk negatieve effecten kunnen hebben wanneer dit gecontinueerd wordt nadat de longen reeds luchthoudend zijn.

## Onze PB-CPAP strategie

De PB-CPAP strategie die onderzocht in dit proefschrift, is gebaseerd op basis van de kennis uit **Hoofdstuk 1 en 2**. Hieruit bleek dat 15 cmH<sub>2</sub>O de longaeratie zou verbeteren (15, 17, 18) en het tevens al vaker gegeven bleek te worden in de opvangkamer wanneer masker ventilatie werd toegepast. Daarom besloten we bij PB-CPAP benadering met deze CPAP druk initieel te beginnen. Om de negatieve effect van CPAP >8 cmH<sub>2</sub>O in luchthoudende longen (23-26) te voorkomen, wordt vervolgens de CPAP stapsgewijs afgebouwd wordt naar 8 cmH<sub>2</sub>O zodra de pasgeborene stabiel is.

## De effecten van PB-CPAP

In **Hoofdstuk 3** onderzochten we op het mogelijke voordeel van PB-CPAP, namelijk het verbeteren van de luchthoudendheid van de longen. In dit onderzoek werden premature konijnen (~26-28 weken zwangerschapsduur) in de eerste 10 minuten na geboorte ondersteund met 0, 5, 8, 12, 15 cmH<sub>2</sub>O CPAP of 15 cmH<sub>2</sub>O CPAP dat afgebouwd werd naar 5 of 8 cmH<sub>2</sub>O. Tijdens deze onderzoeksperiode werd de longaeratie gemeten middels fase-contrast röntgenbeeldvorming. Hieruit kwam naar voren dat 15 cmH<sub>2</sub>O CPAP de longaeratie verbeterd en ook de kans op apneu verminderd, maar was er geen long overexpansie zichtbaar. Daarnaast vonden we dat na longaeratie minimaal 8 cmH<sub>2</sub>O CPAP nodig is om de longaeratie en ademfrequentie te behouden.

In **Hoofdstuk 4** onderzochten we de potentiële nadelen van PB-CPAP. In dit onderzoek werden premature schapen ondersteund met 5 cmH<sub>2</sub>O CPAP, 15 cmH<sub>2</sub>O CPAP of PB-CPAP, terwijl cardiovasculaire parameters (zoals PBF) gemeten werden. Direct na de geboorte, is er een fysiologische stijging in PBF en hartslag die veroorzaakt worden door de longvochtklaring. Onze hypothese was dat wanneer 15 cmH<sub>2</sub>O voor long overexpansie zou zorgen, dit de fysiologische toename in PBF na geboorte zou dempen. We vonden echter dat het gebruik van 15 cmH<sub>2</sub>O CPAP zorgde voor juist een verhoogde toename in PBF en hartslag, wat waarschijnlijk komt door een verbeterde long aeratie. Daarnaast verbeterde 15 cmH<sub>2</sub>O CPAP de SpO<sub>2</sub> en hadden de lammeren in deze groep minder FiO<sub>2</sub> nodig. Toen de CPAP druk werd verlaagd als onderdeel van de PB-CPAP strategie, zorgde dit echter voor een toename van FiO<sub>2</sub>. Dit kan betekenen dat de CPAP druk te vroeg verlaagd werd. Schapen die ondersteund werden met 15 cmH<sub>2</sub>O CPAP kregen minder apneus, ademde sneller en hoefden minder vaak geïntubeerd te worden. Daarnaast hadden zij een hogere PBF en de bloeddruk in de arteria

brachialis (bovenarm arterie), zonder dat er enig effect was op de cerebrale (hersenen) doorbloeding en de bloeddruk in de vena jugularis (halsader). In post-mortem onderzoek werden geen pneumothoraxen aangetroffen in schapen die ondersteund waren met 15 cmH<sub>2</sub>O CPAP. Op basis daarvan besloten wij dat er geen tekenen waren van negatieve bijwerkingen zoals long overexpansie, verminderde cardiovasculaire functie of een hoger risico op hersenbloedingen. Het gebruik van 15 cmH<sub>2</sub>O CPAP lijkt geen negatieve gevolgen te hebben, doordat er een beschermingsmechanisme is waarbij de larynx reguleert hoeveel CPAP druk wordt doorgelaten naar de longen.

In **Hoofdstuk 5** beschrijven we een gerandomiseerde (loting) onderzoek, waarin de haalbaarheid en effectiviteit van PB-CPAP onderzocht werd in pasgeborenen. Pasgeborenen geboren tussen 24-30 weken zwangerschapsduur werden geïncludeerd en gerandomiseerd voor PB-CPAP of 5-8 cmH<sub>2</sub>O CPAP in de eerste 10 minuten na geboorte. PB-CPAP startte met 15 cmH<sub>2</sub>O, dat stapsgewijs afgebouwd werd naar 8 cmH<sub>2</sub>O op het moment dat pasgeborenen stabiel waren (gedefinieerd als spontane ademhaling, hartslag  $\geq 100$  bpm, SpO<sub>2</sub>  $\geq 85\%$  en FiO<sub>2</sub>  $\leq 0.4$ ). We streefden naar inclusie van 42 pasgeborenen, maar het onderzoek moest vroegtijdig worden stopgezet doordat de lage inclusiesnelheid implementatie van belangrijke veranderingen in de lokale richtlijnen zou tegenhouden. Op het moment dat dit onderzoek gestopt werd, waren er 31 pasgeborenen gerandomiseerd waarvan de data van 28 konden worden geanalyseerd (PB-CPAP n=8, 5-8 cmH<sub>2</sub>O n=20). De haalbaarheid van PB-CPAP werd beoordeeld door de naleving van het protocol te controleren en middels korte evaluaties met zorgverleners. Tijdens dit onderzoek werd er in beide groepen drie keer in geringe mate afgeweken van het protocol. Echter vonden de zorgverleners het huidige PB-CPAP protocol te complex. Met name de vele veranderingen in CPAP drukken en het combineren van vooraf vastgelegde evaluatiemomenten met standaard zorg, werden als moeilijk ervaren. Desondanks leek er sprake te zijn van positieve resultaten op gebied van effectiviteit. Pasgeborenen die ondersteund werden met PB-CPAP haalden sneller een hogere hartslag. Dit is passend bij een verbeterde long aeratie, wat kan verklaren dat de pasgeborenen die ondersteund werden met PB-CPAP minder lang beademing nodig hadden en drie minuten eerder klinisch stabiel waren. We vonden geen statistische verschillen in SpO<sub>2</sub>, FiO<sub>2</sub> of ademhalingsfrequentie. Alhoewel de korte termijn uitkomsten gelijk waren tussen de groepen, is het door het lage aantal geïncludeerde pasgeborenen niet mogelijk conclusies hieruit te trekken.

## Conclusie

De **Algemene discussie** geeft een overzicht van onze bevindingen over de haalbaarheid en effectiviteit van PB-CPAP. Dieronderzoeken wezen uit dat PB-CPAP de longaeratie verbeterd, zonder dat er tekenen zijn van cardiovasculaire bijwerkingen. In het onderzoek naar pasgeborenen zorgde de toepassing van PB-CPAP ook voor een hogere hartslag, kortere beademingsduur en het eerder stabiliseren van pasgeborenen. Ondanks dat PB-CPAP de SpO<sub>2</sub> verbeterde in premature schapen, was er geen effect van PB-CPAP op de SpO<sub>2</sub> en de FiO<sub>2</sub> in



premature pasgeborenen. Deze tegenstrijdige resultaten kunnen verklaard worden door het kleine aantal geïncludeerde pasgeborenen en het hoge FiO<sub>2</sub> gebruik. De onderzoeken in dit proefschrift gaven ook tegenstrijdige resultaten met betrekking tot de ademhalingsfrequentie. In premature schapen zorgde PB-CPAP voor hogere ademhalingsfrequentie, terwijl het in premature konijnen en pasgeborenen geen effect leek te hebben. Spontane ademhaling is afhankelijk van meerdere factoren, wat het aantonen van het werkelijke effect van de CPAP druk op de ademhaling bemoeilijkt.

Een belangrijke bevinding in dit proefschrift is dat het moment waarop de CPAP druk verlaagd wordt essentieel is. Enerzijds leidde een te vroege verlaging tot een toename van de FiO<sub>2</sub>, anderzijds liet een te late verlaging van de CPAP druk het risico op bijwerkingen toenemen. Doordat we hierin een balans zochten om de CPAP druk optimaal te verlagen, bestond onze PB-CPAP strategie uit vele evaluatie momenten en veranderingen in CPAP drukken. Uit het onderzoek met pasgeborenen bleek dat de huidige strategie te complex was geworden en moeilijk geïmplementeerd kan worden in de standaard zorg. Door PB-CPAP te automatiseren of te vereenvoudigen kan de haalbaarheid vergroot worden. Toekomstig onderzoek moet de juiste balans vinden tussen haalbaarheid en effectiviteit om PB-CPAP te verbeteren voordat het toegepast kan worden in de dagelijkse praktijk.

## Referenties

1. Dekker J, et al. Stimulating and maintaining spontaneous breathing during transition of preterm infants. *Pediatr Res*. 2019.
2. Dekker J, et al. Repetitive versus standard tactile stimulation of preterm infants at birth - A randomized controlled trial. *Resuscitation*. 2018;127:37-43.
3. Dekker J, et al. Caffeine to improve breathing effort of preterm infants at birth: a randomized controlled trial. *Pediatr Res*. 2017;82(2):290-6.
4. Dekker J, et al. The Effect of Initial High vs. Low FiO<sub>2</sub> on Breathing Effort in Preterm Infants at Birth: A Randomized Controlled Trial. *Front Pediatr*. 2019;7:504.
5. Dekker J, et al. Increasing Respiratory Effort With 100% Oxygen During Resuscitation of Preterm Rabbits at Birth. *Front Pediatr*. 2019;7:427.
6. Hooper SB, et al. Imaging lung aeration and lung liquid clearance at birth. *FASEB J*. 2007;21(12):3329-37.
7. Siew ML, et al. Inspiration regulates the rate and temporal pattern of lung liquid clearance and lung aeration at birth. *J Appl Physiol* (1985). 2009;106(6):1888-95.
8. Siew ML, et al. The role of lung inflation and sodium transport in airway liquid clearance during lung aeration in newborn rabbits. *Pediatr Res*. 2013;73(4Pt 1):443-9.
9. te Pas AB, et al. Effect of sustained inflation length on establishing functional residual capacity at birth in ventilated premature rabbits. *Pediatr Res*. 2009;66(3):295-300.
10. te Pas AB, et al. Establishing functional residual capacity at birth: the effect of sustained inflation and positive end-expiratory pressure in a preterm rabbit model. *Pediatr Res*. 2009;65(5):537-41.
11. Siew ML, et al. Surfactant increases the uniformity of lung aeration at birth in ventilated preterm rabbits. *Pediatr Res*. 2011;70(1):50-5.
12. Miserocchi G, et al. Pulmonary interstitial pressure in anesthetized paralyzed newborn rabbits. *J Appl Physiol* (1985). 1994;77(5):2260-8.
13. Bland RD, et al. Clearance of liquid from lungs of newborn rabbits. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1980;49(2):171-7.
14. Hooper SB, et al. Respiratory transition in the newborn: a three-phase process. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2016;101(3):F266-71.





