

Gäller för: Verksamhet AnOplva neonatal barn
Innehållsansvar: Anders Flisberg, (andfl), Överläkare
Godkänd av: Angela Hanson, (angha), Verksamhetschef

Giltig från: 2025-09-03

Giltig till: 2027-09-03

Persisterande pulmonell hypertension (PPHN) – vård och behandling vid neonatalavdelning

Förändringar sedan föregående version

Överlagd i ny mall

Innehållsförteckning

Definition:	1
Transition vid födseln.....	2
Patofysiologi PPHN	2
Etiologi	2
Utredning/ diagnostik	3
Monitorering.....	3
Behandling.....	4
Indikation iNO terapi.....	6
”Weaning” och utsättande av NO	6
Bilaga 1.....	11

Bakgrund och syfte

Definition:

PPHN är en störning i den normala fetala-neonatala cirkulatoriska transitionen med en ihållande hög pulmonell vaskulär resistens, hypoxemi och extrapulmonell hö-vä shunt över persisterande fetala kanaler (persisterande ductus arteriosus och persisterande foramen ovale)

Incidens: 2/1000 levande nyfödda

Transition vid födseln

För att övergång från fetal till extrauterin cirkulation skall fungera krävs att ett flertal cirkulatoriska förändringar inträffar efter barnets födelse

Lungexpansion och ökat syrepartialtryck spelar en avgörande roll för att trycket i lungkretsloppet ska sjunka efter födseln. Lungkärlsrelaxationen förmedlas bl. a via prostacyclin (PG I₂) och kväveoxid (NO) som produceras i endotelcellerna.

Genomblödningen i lungan ökar 8 gånger under normal fetoneonatal transition. Samtidigt sjunker den vaskulära pulmonella resistensen under systemiska nivåer vilket leder till reversering av flödet i ductus arteriosus och foramen ovale (till vä-hö shunt)

Patofysiologi PPHN

Om den respiratoriska omställningen uteblir eller är ofullständig kvarstår ett högt lungkärlstryck som leder till otillräcklig lungperfusion, shuntning av icke-syresatt blod över fetala shuntar och syresättningssvårigheter. Det resulterar i ojämn ventilation och perfusion (V/Q miss-match)

Det nyfödda barnets högerkammare kan ha svårt att kompensera för hög afterload vid PPHN. Det kan resultera i ytterligare försämrad cirkulation i lungkretsloppet med låga lungvensåterflöden och låg vänstersidig preload. Det tvingar i sin tur vänster kammare att kompensera genom ökad hjärtfrekvens och kontraktilitet för att bibehålla ett adekvat systemiskt blodtryck

Etiologi

Tre olika typer av avvikelser i den pulmonella cirkulationen anses ligga bakom PPHN hos nyfödda barn:

1. Underutveckling av vaskulär bädd leder till relativt stationär höjning av pulmonell kärlresistens. Detta ses vid:
Lunghypoplasi. Finns vid ett flertal tillstånd exempelvis diafragmabråck, congenital pulmonell malformation (cystic adenomatid) lunghypoplasi, renal agenesi, ACD (alveolar capillary dysplasia). Dessa tillstånd kännetecknas av viss adaptiv postnatal pulmonell vasodilatation men denna mekanism är begränsad. Mortalitetsrisken är hög i denna grupp
2. Störning av utveckling i lungkärlsbädd: Normalt utvecklade lungor men karakteristiskt tjocka muskellager i de pulmonella arteriolerna i lungkärlsbädden. Återgång till normal kärlbädd brukar inträffa 7-14 dagar efter födseln. Tillstånd associerade med denna typ av PPHN är överburenhet, mekoniumaspiration, ökad perfusion av fetal lunga som vid prematur stängning av ductus arteriosus (exempelvis orsakad av NSAID behandling) anses kunna predisponera till PPHN av denna typ. Vid dessa tillstånd svarar kärlbädden mindre än normalt på stimuli som normalt sänker PVR exempelvis ökad alveolär syrgastension och etablering av effektiv ventilation
3. Maladaptation Normalt utvecklad lungkärlsbädd. O gynnsamma tillstånd orsakar aktiv kärlkonstriktion och interfererar med normalt sjunkande PVR i lungkärlsbädden efter födseln. Exempel på sådana tillstånd: mekoniumaspiration (MAS), allvarlig hypoxi/acidosis, HIE infektioner/sepsis, surfaktantbrist (RDS), pneumoni, sepsis, hypoventilation, hyperviskositetssyndrom, hypotermi/hypotermibehandling och BPD

Övriga riskfaktorer: Downs syndrom, manligt kön, sectioförlossning, förlossning i <37 eller > 41 gestationsveckor och SGA

Maternella riskfaktorer: Dåligt inställd diabetes, NSAID (kontroversiellt se ovan), SSRI-preparat eller missbruk under graviditeten

Differentialdiagnoser:

Totalt anomalt mynnande lungvener, ductusberoende hjärtfel (kritisk coarctation, vänsterkammarrhypoplasi, avbruten aortabåge), primär påverkan av lungparenkym vid exempelvis; RDS, TTN, neonatal pneumoni, sepsis och alveolär dysplasi.

Symptom PPHN

- Otillräcklig saturation trots 100 % syrgas
- Cyanos och takypné
- Över 10 % differens mellan pre- och postduktal SaO₂
- Prominent andra hjärnton (S2) och systoliskt blåsljud till följd av tricuspidalisinsufficiens

Syftet med rutinen är att skapa en gemensam riktlinje för behandling av persisterande pulmonell hypertension i nyföddhetsperioden inom neonatalverksamheten vid SU

Utförande

Utredning/ diagnostik

1. Ekokardiografi
 - för att påvisa signifikant hö – vä shunt
 - uppskatta tryck i lungkretsloppet och för att utesluta hjärtfel
2. Röntgen cor/pulm
 - för att utesluta/bekräfta lungsjukdom och respiratorisk optimering
3. Ultraljud hjärna
 - för att utesluta IVH om ECMO behövs eller för att utesluta signifikanta venoarteriella shuntar som vid v. Galeni aneurysm
4. Arteriell blodgas

Monitorering

- Blodtryck – invasivt för kontinuerlig mätning
- Saturation – pre- och postduktalt hö arm samt någon fot
- Arteriella blodgaser (inkluderande acidosis) och transcutan (Tc) mätningar
- Blödningsstatus (iNO kan orsaka trombocyttdysfunktion, dessutom kan hypoxi leda till leverpåverkan och koagulationsrubbing)
- Blodvärde (polycytemi)
- Elektrolytstatus inkluderande calcium och magnesium
- UCG (ekokardiografi) vid behov för att monitorera hjärtfunktion och trycket i lungkretsloppet. Barnkardiologisk konsultation

Ekokardiografi (UCG)

Viktigt för att verifiera diagnosen PPHN och att utesluta andra hjärtfel. Målsättningen är att UCG alltid ska göras innan specifik behandling och före start av iNO. Om UCG inte är möjlig kan iNO/annan behandling startas på klinisk indikation i samråd med neonatal bakjour.

Pulmonell hypertension bedöms ekokardiografiskt med hjälp av följande parametrar:

1. Gradient över TI (tricuspidalisinsufficiens) eller PI (pulmonalisinsufficiens) för beräkning av systoliskt höger kammartryck/PAP (pulmonary artery pressure)
2. Flödesriktning i öppna fetala shuntar
3. Flödesprofil i PA (pulmonary artery), inklusive Vmax och accelerationstid

Systoliskt PAP = TI gradient (mmHg) + approximerat hö förmakstryck (normalt ca 3-5 mmHg)

Värdera hjärtpåverkan även genom förekomst av höger kammarhypertrofi/dilatation, avplanat kammarseptum (RV/LV), höger förmaksdilatation, dilaterad IVC (v cava inf) och myokardfunktion

Behandling

Optimera den kardiorespiratoriska situationen genom att:

1. Lab: Anemi, acidosis och elektrolyttrubbningar skall korrigeras. Undvik acidosis!
2. Kroppstemperatur: Kontrollera och eftersträva normotermi
3. Syrgas: Hypoxi leder till pulmonell vasokonstriktion och ska förhindras. Syrgas är en potent pulmonell vasodilatator. Håll saturationen mellan 95-97% genom adekvat syrgasadministration i första hand. Det finns risker med både för hög och för låg saturation. Undvik hyperoxi (preduktal $\text{PaO}_2 > 10,7$ kPa), vilket INTE resulterar i vidare vasodilatation men kan försämra iNO svar (NO inaktivering genom superoxid-anioner, superoxid-anion utlöst cGMP aktivering)
4. Respiratorbehandling: Optimera lungexpansion, rätt tubstorlek. Eftersträva pO_2 8-10.5 kPa och pCO_2 4,7-6,7 kPa. Sträva efter pH 7.3-7.4. HFOV i första hand, konventionell respirator kan övervägas vid lättare fall
5. Sederig: Påbörja snarast (irritabilitet, smärta ökar vaskulär resistens): morfin, midazolam och klonidin i första hand, muskelrelaxantia kan övervägas. Observera blodtrycket eftersom dessa läkemedel (midazolam, klonidin, muskelrelaxantia) kan leda till hypotension. OBS Minimal handling/stimulation av barnet
6. Surfaktant: Överväg vid PPHN där tillståndet kan vara associerat med påverkat lungparenkym; ex RDS, MAS, pneumoni eller vid annan situation med teoretisk ökad risk för surfaktantkonsumtion (studier visar reducerat behov av ECMO samt förbättrad syresättning vid PPHN sekundärt till lungparenkymssjukdom)
7. Cirkulation: Det är viktigt att ha adekvat systemiskt blodtryck för att minska hö-vä shunt, dessutom för att tillgodose tillräcklig organperfusion. Överväg volymsubstitution. Eftersträva blodtryck med medelblodtryck som 45-55 mmHg (eller högre om det behövs). Studier visar framförallt nytta av *Dopamin* - verkar genom dosberoende stimulering av dopaminerga, β -adrenerga, α -adrenerga och serotoninreceptorer. Har även renala och endokrina effekter via perifera receptorer.

Har effekt på kardiovaskulära funktioner som preload, myokardkontraktilitet och afterload men det är ökningen av myokardkontraktiliteten och ökning av perifer vaskulär resistens som är de viktigaste faktorerna bakom blodtrycksökningen. Dosering 5-15 mikrgr/kg/min. Man får oftast en omedelbar systolisk blodtrycksökning, i högre doser (>7.5 mikrgr/kg/min) aktiveras även β_1 -receptor i hjärtat (positiv inotropi och kronotropi). I mycket högre doser (>10 mikrgr/kg/min) kan en vasokonstriktiv effekt i lungkärl inte uteslutas.

Dobutamin ger framför allt en uttalad kardiell inotropi som kan vara värdefull om höger kammare sviktar till följd av PPHN. Överväg dobutamin för att öka kammarkontraktilitet baserad på UCG fynd
Dosering 5-15 mikrgr/kg/min

Noradrenalin (0.02-0.3 mikrgr/kg/min) påverkar nästan bara α -receptorer som ökar total perifer resistans, systoliskt och diastoliskt blodtryck. Vissa studier har visat en reduktion av pulmonella/systemiska trycket som kan förklaras av skillnad i täthet av α_1 -receptor i stora och lilla kretsloppet.

Hydrokortison (Solu-Cortef 2.5-5 mg/kg/dos), enbart som rescue behandling ffa i MAS. Höjer blodtrycket, särskilt vid stora kapillärläckage. OBS ta s-kortisolvärde innan behandling

Specifik pulmonell vasodilatation:

Inhalerad kväveoxid (iNO): minskar generellt behovet av ECMO. Effekten förmedlas genom ökad cGMP koncentration. iNO diffunderar från alveoler till lungans glatta kärlmuskulatur vilket resulterar i vasodilatation. iNO inaktiveras snabbt efter kontakt med blod (<3 sek) och ger mycket sällan systemiska effekter. iNO kan därför ses som en selektiv pulmonell vasodilatator

Godkänd indikation idag är barn >34 veckor. Rescue-NO kan i enstaka fall övervägas till mer omogna barn i tidigt skede associerad med hypoxemisk respiratorisk svikt med kvarstående PPHN efter adekvat optimering av lungvolym och cirkulation

(iNO kan vara effektivt hos prematura barn med svår hypoxemi där den primära orsaken grundar sig på PPHN fysiologi i första hand (speciellt om det är kopplat till PPRM och oligohydramnios)

Starta när OI > 25 (AHA guidelines 2015)

I studie där man jämförde behandlingsstart med iNO vid OI 15-25 med OI >25 sågs förbättring av syresättningen i gruppen med tidig start. Ingen signifikant skillnad sågs på behov av ECMO/mortalitet mellan grupperna.

Starta med 20 ppm. Effekten av iNO kommer vanligtvis snabbt och uttrycker sig i ett signifikant (>20%) förbättrat PaO₂ värde och mindre shuntning

Barn som inte svarat på iNO inom 4 timmar betraktas som non-responders. I dessa fall bör man utvärdera om NO behandling ska fortsätta

$$OI = \frac{MAP (cm H_2O) \times FiO_2 (\%)}{PaO_2 (kPa) \cdot 7,5}$$

Indikation iNO terapi

- Barn > 34 gestationsveckor med PPHN. Denna grupp patienter är den enda som är godkänd av FDA
- Prematura barn <34 veckor. Enstaka patient med konstaterad PPHN som sista utväg i samråd med medicinskt ansvarig (var god se ovan)
- Barn med hjärtmissbildning. Endast efter konsultation med barnkardiolog

Dosering

Hos barn som svarar på behandlingen uppnås oftast maximal förbättring vid 20 ppm NO. Denna dos kan alltid användas som startdos.

Mycket få barn som inte svarar på 20 ppm kommer att svara på doser upp till 80 ppm.

En högre dos än 20 ppm kan vara aktuell under kort tid då andra behandlingsalternativ eller transport för ECMO-behandling övervägs

Utvärdering av behandlingseffekt-testperiod

Effekt av NO kommer vanligtvis snabbt (inom 30–60 minuter)

Baserat på vad vi vet idag kommer svar alltid inom 4 timmar

Testperiodens längd bör också ta hänsyn till svårighetsgraden av barnets hypoxemi. Om denna är uttalad bör man utvärdera kontinuerligt och initiera ECMO kontakt innan 60 minuter från att NO-behandlingen påbörjades

Ett positivt svar på NO-behandling anser man vara en förbättring, inom 30–60 minuter (50 % av fallen), Hos dessa barn ses en förbättring av pO₂ värdet med 20 %

”Weaning” och utsättande av NO

Under behandling bör iNO koncentrationen justeras kontinuerligt ned till lägsta effektiva dos.

En successiv minskning av iNO minskar risk för ”rebound” vasokonstriktion

Krav för att starta nedtrappning av iNO är:

FiO₂ ≤ 0,6 och

PaO₂ ≥ 7.9 kPa och/eller

SpO₂ ≥ 90 %

Uttrappningsschema (var god se bilaga 1):

- Börja trappa ner iNO när syrgasbehovet vid FiO₂ på 0,6
- Sänk iNO med 5 ppm var 1-2:a timme tills behovet är nere på 5 ppm
- Sänk syrgasen stegvis om 2–4% varje timme till 40 %
- När iNO behovet är nere på 5 ppm kan minskning med 1 ppm var 1–2: a timme påbörjas. När iNO koncentrationen har minskats till 1 ppm och syrsättningen är stabil (FiO₂ < 0,4 med bra syresättning) kan ett utsättningsförsök av iNO göras. Var god se bilaga 1 för motsvarande algoritm
- För att förhindra eller minimera ”rebound” hypoxemi finns 2 strategier. Med dessa kan man ofta komma ned till utgångs FiO₂ behovet inom 60 minuter:

- öka syrgasen med 10–20% strax innan försök till utsättning av iNO görs
- öka FiO₂ om barnet blir hypoxiskt

Biverkningar

Methemoglobinemi. NO reagerar med hemoglobin och metHb bildas.

Methemoglobin kan inte bära O₂. Minimal risk för farligt höga värden vid iNO < 20 ppm.

Blödningstendens: NO påverkar trombocyttaggregation och ger förlängd blödningstid

Kliniska studier har inte kunnat påvisa ökad klinisk blödningsbenägenhet i NO gruppen

Monitorering

- Kontinuerlig mätning av iNO koncentration för att kontrollera önskad behandlingsnivå
- Kontinuerlig mätning av NO₂ koncentration. NO₂ får inte överstiga 0.5 ppm
- Methemoglobinkoncentration mäts i arteriell blodgas. Tillåten koncentration < 2 ppm

Inom EU rekommenderas man att sikta på NO₂ nivåer som är under 1,5 ppm under en 24-timmars period. NO nivåer på 25 ppm under 8 timmars pass är inom säkerhetsmarginal för personal. Mätningar av nivåer i omgivning anses inte vara meningsfulla om ventilation i rummet fungerar på normalstandard

Rekommenderad behandling av PPHN (Persisterande pulmonell hypertension) > 34 gestationsveckor

O₂ och understödjande behandling (BP inotropi etc.) var god se ovan.

Om barnet inte svarar på enbart syrgas utan behöver läggas i respirator är förstahandsbehandlingen alltid iNO. (Kontinuerlig diskussion för optimering av behandlingen av det individuella barnet bör föras med BarnIVA bakjour samt Barnkardiologansvarig).

Om otillräcklig effekt av iNO bör man överväga tilläggsbehandling

Följande preparat bör övervägas (kontakt bör tas med barnkardiolog/barnanestesiolog för diskussion om vilket farmaka som bör användas för att få optimal effekt i det enskilda fallet) Bäst evidens finns för de preparat som rekommenderas av American Heart Association (AHA), vilka är:

Sildenafil (PDE-5 hämmare) förmedlar effekt genom ökad cGMPkoncentration. Både enteral och parenteral administration har visats vara effektiv på fullgångna och prematura i akut och kronisk PPHN, kan användas både i akuta situationer och i längre terapeutiska intervaller. Den orala dosen är 1–3 mg/kg/dos var 6:e timme. Vid intravenös behandling startar man med en laddningsdos på 0,1 mg/kg på 30 min följt av underhållsdos på 0.03 mg/kg/h. Kan användas vid utfasning av iNO. Effekten har visats med peroral tillförsel innan det fanns intravenös. Peroral administrering bör vara förstahandsalternativ och i.v. bör väljas om peroral tillförsel är kontraindicerad eller peroralt upptag känns osäkert. Sildenafil kan även ges för att överbrygga NO när man tänker extubera barnet

Milrinon (PDE-3 hämmare): Preparatet förbättrar vänster kammarfunktion och minskar pulmonell venös hypertension (samt afterload). Dessutom har Milrinon en synergistisk effekt tillsammans med iNO. Dosen bör vara 0.5–1 mikrogr/kg/min iv. Notera: det kan orsaka perifer vasodilatation och systemiskt blodtrycksfall och skall därför användas med försiktighet under noggrann blodtrycksmonitorering!

Flolan, Iloprost, Beraprost (Prostacyclin (PGI₂): Effekten förmedlad genom ökad cAMP koncentration. Används oftast på ställen det inte finns möjlighet för iNO behandling. Väletablerad hos vuxna med akut pulmonell hypertension och god effekt har beskrivits hos nyfödda, dock bara i fall-serier, det saknas bevis från kliniska prövningar. Teoretiskt finns det plats för prostacyclin hos patienter med inadekvat iNO respons (AHA), och det har spekulerats om en synergistisk effekt mellan iNO och prostacyclin. Intravenös (Flolan= epoprostenol 5-20 nanogr/kg/min), inhalation (Iloprost 2-3 mikrogram/kg x 4-6(-8) ggr/d) och oral (Beraprost 1 mg/kg x 6ggr/d). Vid behov av dessa farmaka hos nyfödd bör ECMO behandling övervägas. Flolan har använts uteslutande intravenöst. Ilomedin som inhalation är sämre dokumenterat. Flolan kan övervägas om iNO är otillräckligt ensamt. Överväg ECMO i sådana situationer.

Preparat ovan bör användas i första hand vid PPHN. Andra tänkbara farmaka är följande:

Övriga tänkbara preparat-finns ingen rekommendation av AHA

1. Prostivas PGE₁: Bör användas i samråd med barnkardiolog. Kan övervägas för att hålla ductus öppen och avlasta en sviktande högerkammare/förbättra systemcirkulation.
2. Endothelin-receptorblockare: Det enda preparatet i substansgruppen som har använts i neonatal population är Bosentan (Tracleer) (1-2 mg/kg x 2 dagligen). Som icke-selektiv blockerare inhiberar den både endothelin-a (ET-a) och (ET-b) -receptorn som förmedlar motsatta effekter i kärlsystemet (ET-a vasoconstriction och ET-b vasodilatation). Det kan förklara den paradoxala effekten att Bosentan kan ge en försämring i början av terapin. En relativt vanlig biverkan är förhöjda transaminaser och leverinsufficiens. Hittills finns enbart fallbeskrivningar och två mindre RCTs i den neonatala patientpopulationen

Detta skulle kunna användas som tillägg till Sildenafil vid uttrappning av iNO

Om inget annat hjälper så ring ECMO teamet för konsultation

Indikation för ECMO brukar vara ett oxygenation index > 40

$$OI = \frac{MAP (cm H_2O) \times FiO_2 (\%)}{PaO_2 (kPa) \cdot 7,5}$$

www.medcalc.com/oxygen.html).

Kontakta ECMO jour på 08-123 780 50

Medvetet avsteg från rutinen dokumenteras i journalsystemet om rutinen är kopplad till patient. Övriga orsaker till avsteg från rutinen rapporteras i MedControl PRO.

Relaterad information

Uttrappningsschema finns som Bilaga 1

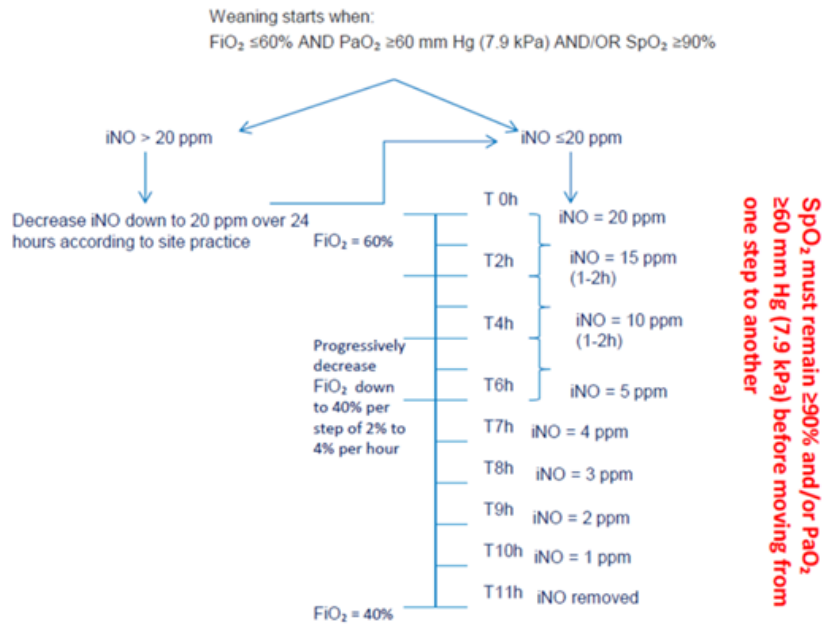
Källförteckning

1. Karolinska Universitetssjukhuset. Styrande lokalt document PPHN, Persisterande pulmonell hypertension, 2017
2. Kväveoxid (NO) behandling av nyfödda barn med svår andningssvikt och Persisterande pulmonell hypertension, 2016
3. Nair J et al. Update on PPHN: Mechanisms and treatment *Semin Perinatol* 2014 March 38(2): 78-9
4. Stark AR. Persistent pulmonary hypertension of the newborn, *UpToDate* 2108
5. Steinhorn RH. Advances In Neonatal Pulmonary Hypertension, *Neonatology* 2016;109:334-344
6. Fuloria M, Aschner JL. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 22(2017)220-226
7. Storme L et al. Pathophysiology of persistent pulmonary hypertension of the newborn: Impact of the perinatal environment. *Archives of Cardiovascular disease* (2013) 106, 169-177
8. Medical Policy: Inhaled Nitric Oxide in Newborns. *Harvard Pilgrim Healthcare*
9. Kelly LE, Ohlsson A, Shah PS. Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 Aug
10. Barrington KJ, Finer N. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 jan
11. Barrington KJ, Finer N. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 jan
12. Lotze A et al. Multicenter study of surfactant (beractant) use in the treatment of term infants with severe respiratory failure. *The journal of pediatrics*. 1998 Jan; 132(1):40-47
13. Kinsella JP et al. Randomized, multicenter trial of inhaled nitric oxide and high-frequency oscillatory ventilation in severe, persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr* 1997 Jul; 131(1 Pt 1):55-62.
14. George TN et al. The effect of inhaled nitric oxide therapy on bleeding time and platelet aggregation in neonates. *J Pediatr* 1998; 132: 731-734
15. Tanriverdi S et al. The effect of inhaled nitric oxide therapy on tromboelastogram in newborns with pulmonary hypertension. *Eur J Pediatr* (2014) 173:1381-1385
16. Jain A, McNamara PJ. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: Advances in diagnosis and treatment, *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* (2015), in press.
17. Jain A, McNamara PJ. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: physiology, hemodynamic assessment and novel therapies. *Curr Pediatr Rev* 2013;9:55e66.
18. Lipkin PH, Davidson D, Spivak L, Straube R, Rhines J, Chang CT. Neurodevelopmental and medical outcomes of persistent pulmonary hypertension in term newborns treated with nitric oxide. *J Pediatr* 2002;140:306e10.
19. Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD000399.
20. 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;21:217e22.

21. Ochikubo CG, Waffarn F, Turbow R, Kanakriyeh M. Echocardiographic evidence of improved hemodynamics during inhaled nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Cardiol* 1997;18:282e7.
22. Skinner JR, Hunter S, Hey EN. Haemodynamic features at presentation in persistent pulmonary hypertension of the newborn and outcome. *Archs Dis Childh Fetal Neonatal Ed* 1996;74:F26e32.
23. DiBlasi RM, Myers TR, Hess DR. Evidence-based clinical practice guideline: inhaled nitric oxide for neonates with acute hypoxic respiratory failure. *Resp Care* 2010;55:1717e45.
24. Jain A, Mohamed A, El-Khuffash A, Connelly KA, Dallaire F, Jankov RP, et al. A comprehensive echocardiographic protocol for assessing neonatal right ventricular dimensions and function in the transitional period: normative data and Z scores. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:1293e304.
25. Noori S, Seri I. Neonatal blood pressure support: the use of inotropes, lusitropes and other vasopressor agents. *Clin Perinatol* 2012;39:221e38.
26. Konduri GG, Vohr B, Robertson C, et al. Early inhaled nitric oxide therapy for term and near-term newborn infants with hypoxic respiratory failure: neurodevelopmental follow-up. *J Pediatr* 2007; 150:235.
27. Konduri GG et al. A randomized trial of early versus standard inhaled Nitric Oxide therapy in term and near-term newborn infant with hypoxic respiratory failure. *Pediatric* 2004;113:559
28. Findlay RD, Taeusch HW, Walther FJ. Surfactant replacement therapy for meconium aspiration syndrome. *Pediatrics* 1996; 97:48.
29. Dhillon R. The management of neonatal pulmonary hypertension. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012; 97:F223.
30. Lakshminrusimha S. and Saugstad OD. The fetal circulation, pathophysiology of hypoxemic respiratory failure and pulmonary hypertension in neonates, and the role of oxygen therapy. *J. Perinatol* 2016; 36: S3–S11
31. Lakshminrusimha S. Considerations in the management of hypoxemic respiratory failure and persistent pulmonary hypertension in term and late preterm neonates. *J. Perinatol* 2016; 36: S12–S19
32. Abman S et al. Pediatric Pulmonary Hypertension. Guidelines from American Heart Association, *Circulation*, Nov 24, 2015
33. Kinsella JP et al. Recommendations for the use of inhaled Nitric Oxide therapy in Premature Newborns with severe pulmonary hypertension. *J of Pediatrics* commentary Volume 170;312-314
34. Children: reaching a European consensus. *Intensive Care Medicine* (2004). <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-003-2122-3>.

Bilaga 1

Part A: Weaning from iNO



Information om handlingen

Handlingstyp: Rutin

Gäller för: Verksamhet AnOpIva neonatal barn

Innehållsansvar: Anders Flisberg, (andfl), Överläkare

Godkänd av: Angela Hanson, (angha), Verksamhetschef

Dokument-ID: SU9805-1593997-2170

Version: 3.0

Giltig från: 2025-09-03

Giltig till: 2027-09-03