

Bijlagen bij richtlijn Bronchopulmonale dysplasie (BPD)

december 2020

Colofon

BIJLAGEN BIJ CONCEPTRICHTLIJN BRONCHOPULMONALE DYSPLASIE (BPD)

© 2020

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Mercatorlaan 1200

3528 BL Utrecht

088 282 3306

nvk@nvk.nl

www.nvk.nl

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Inhoudsopgave

Module 1 Diagnose BPD	6
Module 2 Antenatale steroïden	7
Zoekstrategie	7
Figuur Antenatale steroïden	7
Summary of findings.....	9
Grade evidence profile	15
Module 3 Profylactisch antibiotica bij gebroken vliezen	28
Zoekstrategie	28
Figuur Profylactisch antibiotica bij gebroken vliezen	28
Summary of findings.....	30
Grade evidence profile	31
Module 4 Verlengde inflatie, NCPAP/PEEP, restrictief O₂	32
Zoekstrategie	32
Figuur Verlengde inflatie, NCPAP/PEEP, restrictief O ₂	32
Summary of findings.....	34
Grade evidence profile	38
Module 5 ENCPAP versus primair intuberen	44
Zoekstrategie	44
Figuur ENCPAP versus primair intuberen	44
Summary of findings.....	46
Grade evidence profile	48
Module 6 Effect beademingsstrategie en –modaliteit op BPD	52
Zoekstrategie	52
Figuur Effect beademingsstrategie en -modaliteit op BPD	53
Summary of findings.....	55
Grade evidence profile	60
Module 7 Non-invasief beademen versus invasief en CPAP	71
Zoekstrategie	71
Figuur Non-invasief beademen versus invasief en CPAP	71
Summary of findings.....	73
Grade evidence profile	75
Module 8 Surfactant	80
Zoekstrategie	80
Figuur Surfactant	80
Summary of findings.....	82
Grade evidence profile	96
Module 9 Optimale zuurstofsaturatie	123
Zoekstrategie	123
Figuur Optimale zuurstofsaturatie	123
Summary of findings.....	125
Grade evidence profile	127
Module 10 Medicamenteuze behandeling apneus	130
Zoekstrategie	130
Figuur Medicamenteuze behandeling apneus	130
Summary of findings.....	132
Grade evidence profile	136
Module 11 Vitamine A	145
Zoekstrategie	145

Figuur Vitamine A	145
Summary of findings.....	147
Grade evidence profile	149
Module 12 Behandeling PDA	152
Zoekstrategie.....	152
Figuur Behandeling PDA.....	152
Summary of findings.....	154
Grade evidence profile	158
Module 13 Antibiotische behandeling van ureaplasma.....	163
Zoekstrategie.....	163
Figuur Antibiotische behandeling van ureaplasma	163
Summary of findings.....	165
Grade evidence profile	168
Module 14 Inhalatie NO	175
Zoekstrategie.....	175
Figuur Inhalatie NO	175
Summary of findings.....	177
Grade evidence profile	179
Module 15 Toedienen vocht	183
Zoekstrategie.....	183
Figuur Toedienen vocht.....	183
Summary of findings.....	185
Grade evidence profile	186
Module 16 Toedienen diuretica.....	187
Zoekstrategie.....	187
Figuur Toedienen diuretica	187
Summary of findings.....	189
Grade evidence profile	192
Module 17 Bronchusverwijdende medicatie.....	196
Zoekstrategie.....	196
Figuur Brochusverwijdende medicatie.....	197
Summary of findings.....	199
Grade evidence profile.....	201
Module 18 Corticosteroiden	203
Zoekstrategie.....	203
Figuur Corticosteroiden.....	203
Summary of findings.....	205
Grade evidence profile	227
Module 19 Optimale respiratoire ondersteuning	276
Zoekstrategie.....	276
Figuur Saturatietarget	276
Summary of findings.....	278
Grade evidence profile	288
Module 20 Antibiotica profylaxe	298
Zoekstrategie.....	298
Module 21 Vaccinaties	299
Zoekstrategie.....	299
Figuur Immunisaties	299
Summary of findings.....	301
Grade evidence profile	302
Module 22 Vroege interventieprogramma's	303
Zoekstrategie.....	303

Figuur Vroege interventieprogramma's	303
Summary of findings.....	305
Grade evidence profile	308
Module 23 Begeleiding ouders	311
Rapportage kwalitatief onderzoek BPD	311
Figuur Begeleiding ouders.....	326
Module 24 Pulmonale follow-up	328
Zoekstrategie	328
Figuur Pulmonale follow-up	328

Module 1 Diagnose BPD

Uitgangsvraag Hoe dient de diagnose BPD gesteld en geregistreerd te worden in Nederland?

Voor het beantwoorden van de uitgangsvraag behorende bij deze module werd een aantal studies gebruikt die onderzoek of consensus beschreef over het stellen van de diagnose BPD. Er werd geen systematische search gedaan en ook niet beoordeeld met GRADE. Derhalve zijn er geen grade evidence profile of summary of findings.

Module 2 Antenatale steroïden

Uitgangsvraag Geeft een eenmalige of herhaalde kuur prenatale steroïden een verlaging van het risico op BPD bij prematuren?

Zoekstrategie

Medline zoekstrategie (geen limitaties):

"antenatal steroid"

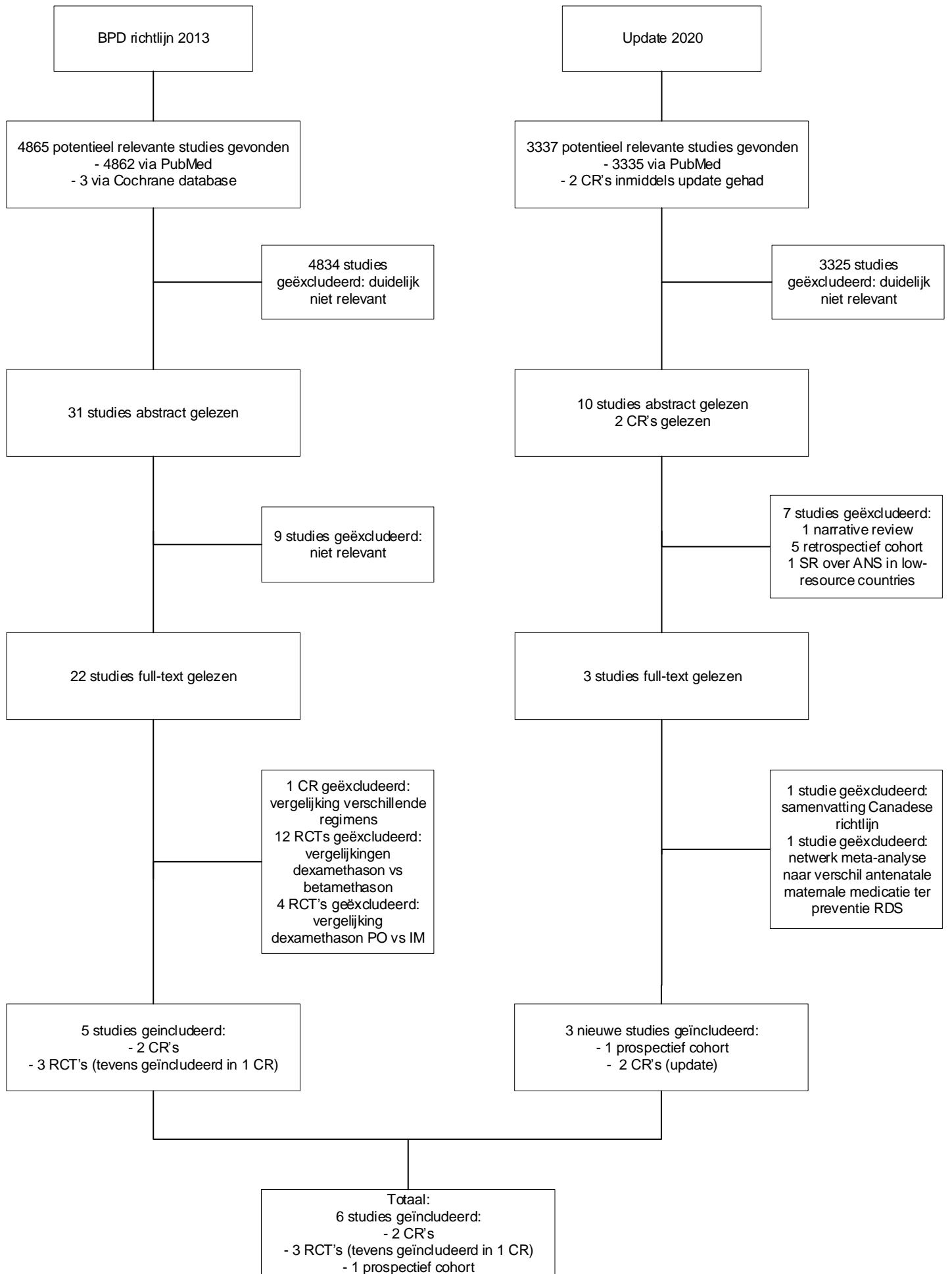
AND

"neonatal chronic lung disease OR bronchopulmonary dysplasia OR chronic lung disease of prematurity".

Search details: ((neonatal[All Fields] AND chronic[All Fields] AND ("lung diseases"[MeSH Terms] OR ("lung"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "lung diseases"[All Fields]) OR "lung diseases"[All Fields] OR ("lung"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "lung disease"[All Fields])) OR ("bronchopulmonary dysplasia"[MeSH Terms] OR ("bronchopulmonary"[All Fields] AND "dysplasia"[All Fields]) OR "bronchopulmonary dysplasia"[All Fields]) OR ("bronchopulmonary dysplasia"[MeSH Terms] OR ("bronchopulmonary"[All Fields] AND "dysplasia"[All Fields]) OR "bronchopulmonary dysplasia"[All Fields]) OR ("chronic"[All Fields] AND "lung"[All Fields] AND "disease"[All Fields] AND "prematurity"[All Fields]) OR "chronic lung disease of prematurity"[All Fields])) AND ("antenatal steroid"[MeSH Terms] OR "antenatal steroid"[All Fields])

Figuur Antenatale steroïden

Zie de volgende pagina.



Summary of findings

Vraagstelling Corticosteroïden versus placebo of geen behandeling voor versnellen foetale longrijping voor vrouwen met verhoogd risico op premature geboorte.

Patiënten of populatie Versnellen foetale longrijping voor vrouwen met verhoogd risico op premature geboorte.

Interventie Corticosteroïden.

Controle Placebo of geen behandeling.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met placebo of geen behandeling	Risico met corticosteroïden				
Mortaliteit - studies met inclusie < 35 0/7 weken	Studie populatie		RR 0.67 (0.57 tot 0.79)	3855 (20 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	
	159 per 1.000	106 per 1.000 (90 tot 125)				
	Moderate					
	128 per 1.000	86 per 1.000 (73 tot 101)				
BPD - alle studies	Studie populatie		RR 0.86 (0.42 tot 1.79)	818 (6 RCTs)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{a,b,c}	
	123 per 1.000	106 per 1.000 (52 tot 221)				
	Moderate					
	138 per 1.000	119 per 1.000 (58 tot 247)				
IVH - studies met inclusie < 35 0/7 weken	Studie populatie		RR 0.54 (0.42 tot 0.68)	2639 (13 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,c}	
	120 per 1.000	65 per 1.000 (50 tot 81)				
	Moderate					
	123 per 1.000	66 per 1.000 (52 tot 84)				
Sepsis in 1e 48 uur postpartum - alle studies	Studie populatie		RR 0.60 (0.41 tot 0.88)	1753 (8 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,c}	
	73 per 1.000	44 per 1.000 (30 tot 65)				
	Moderate					
	53 per 1.000	32 per 1.000 (22 tot 47)				
Bewezen infectie tijdens NICU opname - alle studies	Studie populatie		RR 0.77 (0.55 tot 1.08)	5707 (13 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,d}	
	58 per 1.000	45 per 1.000 (32 tot 63)				
	Moderate					

	75 per 1.000	58 per 1.000 (41 tot 81)				
Necrotiserende enterocolitis - alle studies	Studie populatie		RR 0.50 (0.32 tot 0.78)	4702 (10 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,c}	
	23 per 1.000	11 per 1.000 (7 tot 18)				
	Moderate					
	68 per 1.000	34 per 1.000 (22 tot 53)				
Neurodevelopmental delay - alle studies	Studie populatie		RR 0.64 (0.14 tot 2.98)	82 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,d}	
	94 per 1.000	60 per 1.000 (13 tot 279)				
	Moderate					
	94 per 1.000	60 per 1.000 (13 tot 280)				
Visual impairment - alle studies	Studie populatie		RR 0.55 (0.24 tot 1.23)	166 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,d}	
	167 per 1.000	92 per 1.000 (40 tot 205)				
	Moderate					
	165 per 1.000	91 per 1.000 (40 tot 203)				
Hearing impairment - alle studies	Studie populatie		RR 0.64 (0.04 tot 9.87)	166 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,d}	
	15 per 1.000	10 per 1.000 (1 tot 150)				
	Moderate					
	16 per 1.000	10 per 1.000 (1 tot 158)				
Developmental delay op kinderleeftijd - alle studies	Studie populatie		RR 0.49 (0.24 tot 1.00)	518 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,d}	
	75 per 1.000	37 per 1.000 (18 tot 75)				
	Moderate					
	131 per 1.000	64 per 1.000 (31 tot 131)				
Intellectual impairment - alle studies	Studie populatie		RR 0.86 (0.44 tot 1.69)	778 (3 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,d}	
	46 per 1.000	40 per 1.000 (20 tot 78)				
	Moderate					
	35 per 1.000	30 per 1.000 (15 tot 59)				
	Studie populatie					

Cerebral palsy - alle studies	68 per 1.000	41 per 1.000 (23 tot 70)	RR 0.60 (0.34 tot 1.03)	904 (5 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,d}
	Moderate				
	59 per 1.000	35 per 1.000 (20 tot 61)			

Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95% BI).
CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explanations

- a. Follow-up not complete, unclear or no blinding of randomisation.
- b. I²>60
- c. Number of events < 300
- d. Number of events < 300 and wide CI

Vraagstelling Rescue-kuur versus eenmalige kuur voor versnellen van foetale longrijping voor vrouwen met verhoogd risico op premature geboorte.

Patiënten of populatie Versnellen van foetale longrijping voor vrouwen met verhoogd risico op premature geboorte.

Interventie Rescue-kuur.

Controle Eenmalige kuur.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met eenmalige kuur	Risico met rescue kuur				
Mortality	Studie populatie		RR 1.45 (0.64 tot 3.28)	737 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	
	24 per 1.000	35 per 1.000 (16 tot 80)				
	Moderate					
	18 per 1.000	26 per 1.000 (12 tot 59)				
BPD	Studie populatie		RR 1.27 (0.83 tot 1.95)	649 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	
	103 per 1.000	131 per 1.000 (86 tot 201)				
	Moderate					
	103 per 1.000	131 per 1.000 (85 tot 201)				
RDS	Studie populatie					

	549 per 1.000	450 per 1.000 (390 tot 521)	RR 0.82 (0.71 tot 0.95)	735 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b	
	Moderate					
	564 per 1.000	462 per 1.000 (400 tot 536)				
Surfactant	Studie populatie		RR 0.88 (0.74 tot 1.04)	735 (3 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{b,c}	
	457 per 1.000	402 per 1.000 (338 tot 475)				
	Moderate					
	539 per 1.000	474 per 1.000 (399 tot 561)				
Ventilator	Studie populatie		RR 0.90 (0.78 tot 1.04)	723 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b	
	518 per 1.000	466 per 1.000 (404 tot 539)				
	Moderate					
	521 per 1.000	469 per 1.000 (406 tot 542)				
Mortality or BPD	Studie populatie		RR 1.29 (0.89 tot 1.86)	654 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	
	130 per 1.000	167 per 1.000 (115 tot 241)				
	Moderate					
	102 per 1.000	132 per 1.000 (91 tot 190)				

Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95% BI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explanations

a. Number of events < 300 and wide CI

b. I²>60%

c. Wide CI

Vraagstelling Herhaalde kuren corticosteroiden versus eenmalige kuur voor versnellen van foetale longrijping voor vrouwen met verhoogd risico op premature geboorte.

Patiënten of populatie Versnellen van foetale longrijping voor vrouwen met verhoogd risico op premature geboorte.

Interventie Herhaalde kuren corticosteroiden.

Controle Eenmalige kuur.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met eenmalige kuur	Risico met herhaalde kuren corticosteroiden				
Neonatale mortaliteit	Studie populatie		RR 0.91 (0.62 tot 1.34)	2713 (7 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	
	38 per 1.000	35 per 1.000 (24 tot 51)				
	Moderate					
	21 per 1.000	19 per 1.000 (13 tot 28)				
BPD	Studie populatie		RR 1.06 (0.87 tot 1.30)	5393 (8 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b	
	63 per 1.000	67 per 1.000 (55 tot 82)				
	Moderate					
	78 per 1.000	83 per 1.000 (68 tot 101)				
Respiratory distress syndrome - In all babies	Studie populatie		RR 0.83 (0.75 tot 0.91)	3206 (8 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	
	352 per 1.000	293 per 1.000 (264 tot 321)				
	Moderate					
	352 per 1.000	292 per 1.000 (264 tot 320)				
Mortality or BPD	Studie populatie		RR 0.99 (0.83 tot 1.19)	2601 (7 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	
	150 per 1.000	149 per 1.000 (125 tot 179)				
	Moderate					
	164 per 1.000	162 per 1.000 (136 tot 195)				
IVH graad 3/4	Studie populatie		RR 1.13 (0.69 tot 1.86)	4819 (6 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	
	12 per 1.000	13 per 1.000 (8 tot 22)				
	Moderate					
	14 per 1.000	16 per 1.000 (10 tot 26)				

PVL	Studie populatie		RR 0.77 (0.43 tot 1.37)	4888 (7 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a
	11 per 1.000	8 per 1.000 (5 tot 15)			
	Moderate				
Bewezen infectie tijdens NICU opname	Studie populatie		RR 1.00 (0.83 tot 1.20)	5002 (6 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HOOG
	82 per 1.000	82 per 1.000 (68 tot 99)			
	Moderate				
Necrotiserende enterocolitis	Studie populatie		RR 0.74 (0.51 tot 1.08)	5394 (8 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a
	22 per 1.000	17 per 1.000 (11 tot 24)			
	Moderate				
ROP	Studie populatie		RR 1.02 (0.81 tot 1.28)	4883 (7 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a
	56 per 1.000	57 per 1.000 (46 tot 72)			
	Moderate				
75 per 1.000	77 per 1.000 (61 tot 96)				

Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95% BI).
CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explanations

- a. Number of events < 300 and wide CI
- b. Wide CI

Grade evidence profile

Auteur(s) M van de Loo.

Vraagstelling Corticosteroiden versus placebo of geen behandeling voor versnellen foetale longrijping voor vrouwen met verhoogd risico op premature geboorte.

Literatuur: Roberts D, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017;3:CD004454.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Corticosteroiden	placebo of geen behandeling	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Mortaliteit - studies met inclusie < 35 0/7 weken												
20	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	206/1952 (10.6%)	302/1903 (15.9%)	RR 0.67 (0.57 tot 0.79)	52 minder per 1.000 (from 68 minder tot 33 minder)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
								12.8%		42 minder per 1.000 (from 55 minder tot 27 minder)		
BPD - alle studies												
6	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	ernstig ^b	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	48/413 (11.6%)	50/405 (12.3%)	RR 0.86 (0.42 tot 1.79)	17 minder per 1.000 (from 72 minder tot 98 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
								13.8%		19 minder per		

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Corticosteroiden	placebo of geen behandeling	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
										1.000 (from 80 minder tot 109 meer)		
IVH - studies met inclusie < 35 0/7 weken												
13	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	88/1342 (6.6%)	155/1297 (12.0%)	RR 0.54 (0.42 tot 0.68)	55 minder per 1.000 (from 69 minder tot 38 minder)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
								12.3%				
Sepsis in 1e 48 uur postpartum - alle studies												
8	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	39/881 (4.4%)	64/872 (7.3%)	RR 0.60 (0.41 tot 0.88)	29 minder per 1.000 (from 43 minder tot 9 minder)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
								5.3%				

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Corticosteroiden	placebo of geen behandeling	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
										minder tot 6 minder)		
Bewezen infectie tijdens NICU opname - alle studies												
13	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^d	niet gevonden	134/2870 (4.7%)	165/2837 (5.8%)	RR 0.77 (0.55 tot 1.08)	13 minder per 1.000 (from 26 minder tot 5 meer)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
								7.5%		17 minder per 1.000 (from 34 minder tot 6 meer)		
Necrotiserende enterocolitis - alle studies												
10	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	27/2380 (1.1%)	53/2322 (2.3%)	RR 0.50 (0.32 tot 0.78)	11 minder per 1.000 (from 16 minder tot 5 minder)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
								6.8%		34 minder per 1.000 (from 46 minder)		

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Corticosteroiden	placebo of geen behandeling	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
										tot 15 minder)		
Neurodevelopmental delay - alle studies												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig ^d	niet ernstig	ernstig ^d	niet gevonden	3/50 (6.0%)	3/32 (9.4%)	RR 0.64 (0.14 tot 2.98)	34 minder per 1.000 (from 81 minder tot 186 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
								9.4%		34 minder per 1.000 (from 81 minder tot 186 meer)		
Visual impairment - alle studies												
2	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^d	niet gevonden	9/100 (9.0%)	11/66 (16.7%)	RR 0.55 (0.24 tot 1.23)	75 minder per 1.000 (from 127 minder tot 38 meer)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
								16.5%		74 minder per 1.000 (from 125 minder)		

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Corticosteroiden	placebo of geen behandeling	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
										tot 38 meer)		
Hearing impairment - alle studies												
2	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^d	niet gevonden	1/100 (1.0%)	1/66 (1.5%)	RR 0.64 (0.04 tot 9.87)	5 minder per 1.000 (from 15 minder tot 134 meer)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
								1.6%		6 minder per 1.000 (from 15 minder tot 142 meer)		
Developmental delay op kinderleeftijd - alle studies												
2	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^d	niet gevonden	11/266 (4.1%)	19/252 (7.5%)	RR 0.49 (0.24 tot 1.00)	38 minder per 1.000 (from 57 minder tot 0 minder)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
								13.1%		67 minder per 1.000 (from 100 minder tot 0 minder)		
Intellectual impairment - alle studies												

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Corticosteroiden	placebo of geen behandeling	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
3	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^d	niet gevonden	16/409 (3.9%)	17/369 (4.6%)	RR 0.86 (0.44 tot 1.69)	6 minder per 1.000 (from 26 minder tot 32 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
								3.5%		5 minder per 1.000 (from 20 minder tot 24 meer)		
Cerebral palsy - alle studies												
5	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^d	niet gevonden	20/490 (4.1%)	28/414 (6.8%)	RR 0.60 (0.34 tot 1.03)	27 minder per 1.000 (from 45 minder tot 2 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
								5.9%		24 minder per 1.000 (from 39 minder tot 2 meer)		

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. Follow-up not complete, unclear or no blinding of randomisation.
- b. I²>60.
- c. Number of events <300.

d. Number of events <300 and wide CI.

Auteur(s) M van de Loo.

Vraagstelling Rescue kuur versus eenmalige kuur voor versnellen van foetale longrijping voor vrouwen met verhoogd risico op premature geboorte.

Literatuur Garite TJ, Kurtzman J, Maurel K, et al. Impact of a 'rescue course' of antenatal corticosteroids: a multicenter randomized placebo-controlled trial. Am J Obstet Gynecol. 2009;200(3):248-249.

McEvoy C, Schilling D, Peters D, et al. Respiratory compliance in preterm infants after a single rescue course of antenatal steroids: a randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol. 2010;202(6):544-549.

Peltoniemi OM, Kari MA, Tammela O, et al. Randomized trial of a single repeat dose of prenatal betamethasone treatment in imminent preterm birth. Pediatrics. 2007;119(2):290-298.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	rescue kuur	eenmalige kuur	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Mortality												
3	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	13/366 (3.6%)	9/371 (2.4%)	RR 1.45 (0.64 tot 3.28)	11 meer per 1.000 (from 9 minder tot 55 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
								1.8%		8 meer per 1.000 (from 6 minder tot 41 meer)		
BPD												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	42/319 (13.2%)	34/330 (10.3%)	RR 1.27 (0.83 tot 1.95)	28 meer per 1.000 (from 18 minder tot 98 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
								10.3%		28 meer per 1.000 (from 18 minder tot 98 meer)		
RDS												
3	gerandomiseerde trials	niet ernstig	ernstig ^b	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	164/365 (44.9%)	203/370 (54.9%)	RR 0.82 (0.71)	99 minder per 1.000	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	rescue kuur	eenmalige kuur	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
									tot 0.95)	(from 159 minder tot 27 minder)		
								56.4%		102 minder per 1.000 (from 164 minder tot 28 minder)		
Surfactant												
3	gerandomiseerde trials	niet ernstig	ernstig ^b	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	147/365 (40.3%)	169/370 (45.7%)	RR 0.88 (0.74 tot 1.04)	55 minder per 1.000 (from 119 minder tot 18 meer)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
								53.9%		65 minder per 1.000 (from 140 minder tot 22 meer)		
Ventilator												
3	gerandomiseerde trials	niet ernstig	ernstig ^b	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	167/360 (46.4%)	188/363 (51.8%)	RR 0.90 (0.78 tot 1.04)	52 minder per 1.000 (from 114 minder tot 21 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
								52.1%		52 minder per 1.000 (from 115 minder tot 21 meer)		
Mortality or BPD												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	54/322 (16.8%)	43/332 (13.0%)	RR 1.29 (0.89 tot 1.86)	38 meer per 1.000 (from 14 minder tot 111 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	rescue kuur	eenmalige kuur	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
								10.2%		30 meer per 1.000 (from 11 minder tot 88 meer)		

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. Number of events < 300 and wide CI
- b. I²>60%
- c. Wide CI

Auteur(s) M van de Loo.

Vraagstelling Herhaalde kuren corticosteroiden versus eenmalige kuur voor versnellen van foetale longrijping voor vrouwen met verhoogd risico op premature geboorte.

Literatuur Crowther CA, McKinlay CJD, Middleton P, et al. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015;7:CD003935.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	herhaalde kuren corticosteroiden	eenmalige kuur	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Neonatale mortaliteit												
7	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	47/1352 (3.5%)	52/1361 (3.8%)	RR 0.91 (0.62 tot 1.34)	3 minder per 1.000 (from 15 minder tot 13 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
								2.1%		2 minder per 1.000 (from 8 minder tot 7 meer)		

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	herhaalde kuren corticosteroiden	eenmalige kuur	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
BPD												
8	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	181/2709 (6.7%)	170/2684 (6.3%)	RR 1.06 (0.87 tot 1.30)	4 meer per 1.000 (from 8 minder tot 19 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
								7.8%		5 meer per 1.000 (from 10 minder tot 23 meer)		
Respiratory distress syndrome - In all babies												
8	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	463/1603 (28.9%)	565/1603 (35.2%)	RR 0.83 (0.75 tot 0.91)	60 minder per 1.000 (from 88 minder tot 32 minder)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	BELANGRIJK
								35.2%		60 minder per 1.000 (from 88 minder tot 32 minder)		
Mortality or BPD												
7	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	194/1296 (15.0%)	196/1305 (15.0%)	RR 0.99 (0.83)	2 minder per 1.000	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	herhaalde kuren corticosteroiden	eenmalige kuur	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
								16.4%	tot 1.19)	(from 26 minder tot 29 meer)		
										2 minder per 1.000 (from 28 minder tot 31 meer)		
IVH graad 3/4												
6	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	32/2419 (1.3%)	28/2400 (1.2%)	RR 1.13 (0.69 tot 1.86)	2 meer per 1.000 (from 4 minder tot 10 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
								1.4%		2 meer per 1.000 (from 4 minder tot 12 meer)		
PVL												
7	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	20/2453 (0.8%)	26/2435 (1.1%)	RR 0.77 (0.43 tot 1.37)	2 minder per 1.000 (from 6 minder tot 4 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
								0.9%		2 minder per		

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	herhaalde kuren corticosteroiden	eenmalige kuur	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
										1.000 (from 5 minder tot 3 meer)		
Bewezen infectie tijdens NICU opname												
6	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	207/2513 (8.2%)	205/2489 (8.2%)	RR 1.00 (0.83 tot 1.20)	0 minder per 1.000 (from 14 minder tot 16 meer)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	BELANGRIJK
								7.7%				
Necrotiserende enterocolitis												
8	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	45/2709 (1.7%)	60/2685 (2.2%)	RR 0.74 (0.51 tot 1.08)	6 minder per 1.000 (from 11 minder tot 2 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
								3.1%				
ROP												

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	herhaalde kuren corticosteroiden	eenmalige kuur	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
7	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	140/2446 (5.7%)	137/2437 (5.6%)	RR 1.02 (0.81 tot 1.28)	1 meer per 1.000 (from 11 minder tot 16 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
								7.5%		2 meer per 1.000 (from 14 minder tot 21 meer)		

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. Number of events < 300 and wide CI
- b. Wide CI

Module 3 Profylactisch antibiotica bij gebroken vliezen

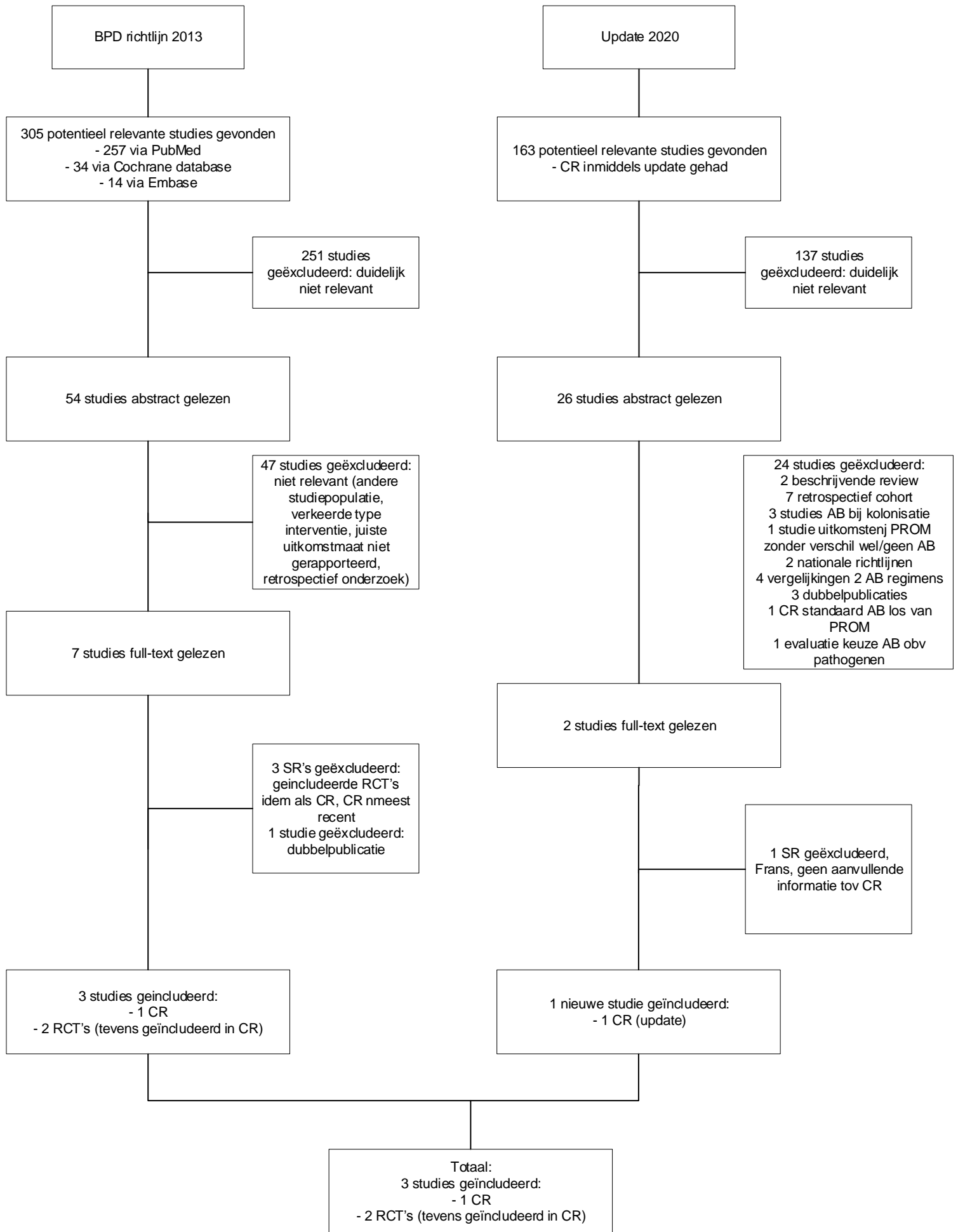
Uitgangsvraag Reduceert behandeling met profylactisch antibiotica bij vrouwen met PPROM het risico op BPD?

Zoekstrategie

("fetal membranes, premature rupture"[MeSH Terms] OR ("fetal"[All Fields] AND "membranes"[All Fields] AND "premature"[All Fields] AND "rupture"[All Fields]) OR "premature rupture fetal membranes"[All Fields] OR ("premature"[All Fields] AND "rupture"[All Fields] AND "membranes"[All Fields]) OR "premature rupture membranes"[All Fields]) And "Anti-Bacterial Agents"[Mesh] or "Antibiotic Prophylaxis"[Mesh] AND "infant mortality"[MeSH Terms] OR neonatal mortality[Text Word] or "bronchopulmonary dysplasia"[MeSH Terms] OR bronchopulmonary dysplasia[Text Word]
((("fetal membranes, premature rupture"[MeSH Terms] OR ("fetal"[All Fields] AND "membranes"[All Fields] AND "premature"[All Fields] AND "rupture"[All Fields]) OR "premature rupture fetal membranes"[All Fields] OR ("premature"[All Fields] AND "rupture"[All Fields] AND "membranes"[All Fields]) OR "premature rupture membranes"[All Fields])) AND ("Anti-Bacterial Agents"[Mesh] OR "Antibiotic Prophylaxis"[Mesh]))
("fetal membranes, premature rupture"[MeSH Terms] OR ("fetal"[All Fields] AND "membranes"[All Fields] AND "premature"[All Fields] AND "rupture"[All Fields]) OR "premature rupture fetal membranes"[All Fields] OR ("premature"[All Fields] AND "rupture"[All Fields] AND "membranes"[All Fields]) OR "premature rupture membranes"[All Fields]) AND ("Anti-Bacterial Agents"[Mesh] OR "Antibiotic Prophylaxis"[Mesh]) AND ("infant mortality"[MeSH Terms] OR neonatal mortality[Text Word] OR "bronchopulmonary dysplasia"[MeSH Terms] OR bronchopulmonary dysplasia[Text Word])

Figuur Profylactisch antibiotica bij gebroken vliezen

Zie de volgende pagina.



BPD richtlijn 2013

Update 2020

305 potentieel relevante studies gevonden
- 257 via PubMed
- 34 via Cochrane database
- 14 via Embase

163 potentieel relevante studies gevonden
- CR inmiddels update gehad

251 studies geëxcludeerd: duidelijk niet relevant

137 studies geëxcludeerd: duidelijk niet relevant

54 studies abstract gelezen

26 studies abstract gelezen

47 studies geëxcludeerd: niet relevant (andere studiepopulatie, verkeerde type interventie, juiste uitkomstmaat niet gerapporteerd, retrospectief onderzoek)

24 studies geëxcludeerd:
2 beschrijvende review
7 retrospectief cohort
3 studies AB bij kolonisatie
1 studie uitkomstenj PROM zonder verschil wel/geen AB
2 nationale richtlijnen
4 vergelijkingen 2 AB regimens
3 dubbelpublicaties
1 CR standaard AB los van PROM
1 evaluatie keuze AB obv pathogenen

7 studies full-text gelezen

2 studies full-text gelezen

3 SR's geëxcludeerd: geïncludeerde RCT's idem als CR, CR nmeest recent
1 studie geëxcludeerd: dubbelpublicatie

1 SR geëxcludeerd, Frans, geen aanvullende informatie tov CR

3 studies geïncludeerd:
- 1 CR
- 2 RCT's (tevens geïncludeerd in CR)

1 nieuwe studie geïncludeerd:
- 1 CR (update)

Totaal:
3 studies geïncludeerd:
- 1 CR
- 2 RCT's (tevens geïncludeerd in CR)

Summary of findings

Vraagstelling Antibiotica versus placebo voor prematuur gebroken vliezen in het kader van preventie van BPD.

Patiënten of populatie Prematuur gebroken vliezen in het kader van preventie van BPD.

Interventie Antibiotica.

Controle Placebo.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met placebo	Risico met antibiotica				
Perinatale mortaliteit/mortaliteit voor ontslag - ieder antibioticum versus placebo	69 per 1.000	65 per 1.000 (53 tot 79)	RR 0.93 (0.76 tot 1.14)	6301 (12 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	
Zuurstofbehoefte > 36 weken PML - ieder antibioticum versus placebo	62 per 1.000	56 per 1.000 (43 tot 73)	RR 0.91 (0.70 tot 1.17)	4809 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	
Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het relatieve effect van de interventie (en het 95% BI). CI: Confidence interval; RR: Risk ratio						
GRADE Working Group grades of evidence High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect						

Explanations

- deze ene studie betreft zwangere vrouwen met PROM bij AD < 37 weken en niet < 32 weken. Alleen vrouwen waarbij niet om een andere reden al antibiotica werden gestart zijn geïncludeerd. Van de 3584 deelnemers in de antibiotica-groep waren 1766 met AD >32 weken, van de 1225 deelnemers in de placebo-groep waren 592 met AD >32 weken.
- wijd BI.

Grade evidence profile

Auteur(s) A Sprij, M van de Loo.

Vraagstelling Antibiotica versus placebo voor prematuur gebroken vliezen in het kader van preventie van BPD.

Literatuur Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013;12.

Aantal studies	Studieopzet	Certainty assessment					Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
		Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	antibiotica	placebo	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Perinatale mortaliteit/mortaliteit voor ontslag - ieder antibioticum versus placebo												
12	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	276/4315 (6.4%)	138/1986 (6.9%)	RR 0.93 (0.76 tot 1.14)	5 minder per 1.000 (from 17 minder tot 10 meer)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL
Zuurstofbehoefte > 36 weken PML - ieder antibioticum versus placebo												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	ernstig ^b	niet gevonden	202/3584 (5.6%)	76/1225 (6.2%)	RR 0.91 (0.70 tot 1.17)	6 minder per 1.000 (from 19 minder tot 11 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- deze ene studie betreft zwangere vrouwen met PROM bij AD < 37 weken en niet < 32 weken. Alleen vrouwen waarbij niet om een andere reden al antibiotica werden gestart zijn geïncludeerd. Van de 3584 deelnemers in de antibiotica-groep waren 1766 met AD >32 weken, van de 1225 deelnemers in de placebo-groep waren 592 met AD >32 weken.
- wijd BI.

Module 4 Verlengde inflatie, NCPAP/PEEP, restrictief O₂

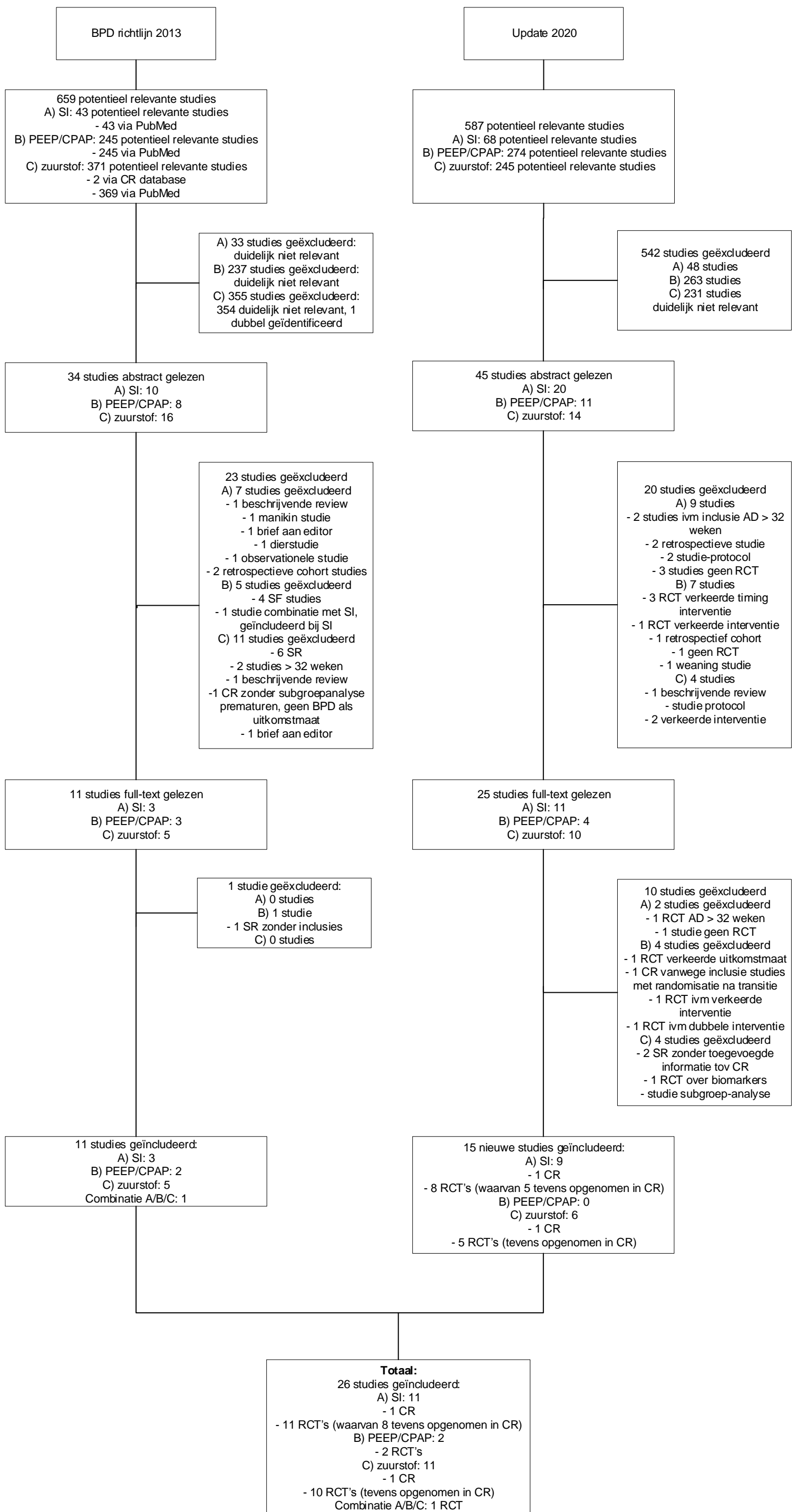
Uitgangsvraag Reduceert het gebruik van een sustained inflation en/of NCPAP/PEEP, en/of restrictief O₂-gebruik bij de opvang (transitie) van een premature pasgeborene het risico op BPD?

Zoekstrategie

a)	sustained inflation
Medline zoekstrategie: (filter: birth-23 months) prolonged inflation OR sustained inflation	
(prolonged[All Fields] AND ("inflation, economic"[MeSH Terms] OR ("inflation"[All Fields] AND "economic"[All Fields]) OR "economic inflation"[All Fields] OR "inflation"[All Fields])) OR (sustained[All Fields] AND ("inflation, economic"[MeSH Terms] OR ("inflation"[All Fields] AND "economic"[All Fields]) OR "economic inflation"[All Fields] OR "inflation"[All Fields])) AND "infant"[MeSH Terms]	
b)	PEEP/CPAP
zoekstrategie: (filter: birth-23 months, RCT and systematic reviews)	
(positive end expiratory pressure OR PEEP) OR (continuous positive airway pressure OR CPAP) AND (resuscitation OR birth)	
("positive-pressure respiration"[MeSH Terms] OR ("positive-pressure"[All Fields] AND "respiration"[All Fields]) OR "positive-pressure respiration"[All Fields] OR ("positive"[All Fields] AND "end"[All Fields] AND "expiratory"[All Fields] AND "pressure"[All Fields]) OR "positive end expiratory pressure"[All Fields]) OR ("positive-pressure respiration"[MeSH Terms] OR ("positive-pressure"[All Fields] AND "respiration"[All Fields]) OR "positive- pressure respiration"[All Fields] OR "peep"[All Fields]) AND "infant"[MeSH Terms]	
OR	
("continuous positive airway pressure"[MeSH Terms] OR ("continuous"[All Fields] AND "positive"[All Fields] AND "airway"[All Fields] AND "pressure"[All Fields]) OR "continuous positive airway pressure"[All Fields]) OR CPAP[All Fields] AND "infant"[MeSH Terms]	
AND	
("resuscitation"[MeSH Terms] OR "resuscitation"[All Fields]) OR ("parturition"[MeSH Terms] OR "parturition"[All Fields] OR "birth"[All Fields]) AND "infant"[MeSH Terms]	
c)	restrictief oxygen
zoekstrategie: (filter: birth-23 months, RCT and systematic reviews) oxygen AND resuscitation	
("oxygen"[MeSH Terms] OR "oxygen"[All Fields]) AND "infant"[MeSH Terms]	
AND	
("resuscitation"[MeSH Terms] OR "resuscitation"[All Fields]) AND "infant"[MeSH Terms]	
d)	a and b and c

Figuur Verlengde inflatie, NCPAP/PEEP, restrictief O₂

Zie de volgende pagina.



Summary of findings

PICO 4a

Vraagstelling Verlengde inflatie versus standaard inflaties voor transitiebegeleiding bij premature pasgeborenen met een verhoogd risico op BPD.

Patiënten of populatie Transitiebegeleiding bij premature pasgeborenen met een verhoogd risico op BPD.

Interventie Verlengde inflatie.

Controle Standaard inflaties.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met standaard inflaties	Risico met verlengde inflatie				
Overlijden tijdens opname	121 per 1.000	145 per 1.000 (112 tot 190)	RR 1.20 (0.92 tot 1.57)	1333 (9 RCTs)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{a,b}	
BPD	323 per 1.000	300 per 1.000 (258 tot 352)	RR 0.93 (0.80 tot 1.09)	1269 (8 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^c	

Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95% BI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

- 6 trials unblinded; 2 prematuur gestopte studies;
- total events < 300 and CI van ARR >0.25;
- 6 unblinded studies, 2 prematuur gestopte studies en 2 studies onduidelijk methodologie.

PICO 4b

Vraagstelling PEEP/CPAP versus geen PEEP/CPAP voor transitiebegeleiding van premature pasgeborenen met verhoogd risico op BPD.

Patiënten of populatie Transitiebegeleiding van premature pasgeborenen met verhoogd risico op BPD.

Interventie PEEP/CPAP.

Controle Geen PEEP/CPAP.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met geen PEEP/CPAP	Risico met PEEP/CPAP				
Overlijden tijdens opname	136 per 1.000	176 per 1.000 (89 tot 349)	RR 1.29 (0.65 tot 2.56)	184 (2 RCTs)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{a,b,c,d}	

BPD	284 per 1.000	324 per 1.000 (207 tot 503)	RR 1.14 (0.73 tot 1.77)	184 (2 RCTs)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{a,c,d}
Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het relatieve effect van de interventie (en het 95% BI). CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.					
GRADE Working Group grades of evidence					
High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.					
Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.					
Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.					
Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.					

Explanations

- interventie en uitkomst niet geblindeerd;
- I²>60%;
- laag aantal events;
- wijd BI.

PICO 4c

Vraagstelling Restrictief zuurstof (FiO₂ <0,4) versus ruim zuurstof (FiO₂ ≥0,4) voor transitiebegeleiding van premature pasgeborenen met verhoogd risico op BPD.

Patiënten of populatie Transitiebegeleiding van premature pasgeborenen met verhoogd risico op BPD.

Interventie Restrictief zuurstof (FiO₂ <0,4).

Controle Ruim zuurstof (FiO₂ ≥0,4).

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met ruim zuurstof (FiO ₂ ≥ 0,4)	Risico met restrictief zuurstof (FiO ₂ < 0,4)				
Mortaliteit tijdens opname	76 per 1.000	80 per 1.000 (52 tot 124)	RR 1.05 (0.68 tot 1.63)	914 (10 RCTs)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{a,b}	
BPD bij 36 weken PML	269 per 1.000	244 per 1.000 (193 tot 306)	RR 0.91 (0.72 tot 1.14)	862 (9 RCTs)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{a,b}	
Mortaliteit bij follow up (> 18 maanden)	87 per 1.000	87 per 1.000 (52 tot 149)	RR 1.00 (0.59 tot 1.70)	540 (3 RCTs)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{a,b,c}	
Neurodevelopmental handicap	255 per 1.000	257 per 1.000 (186 tot 354)	RR 1.01 (0.73 tot 1.39)	423 (3 RCTs)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{a,b}	
Overlijden of ernstige handicap (> 18 maanden)	257 per 1.000	283 per 1.000 (211 tot 376)	RR 1.10 (0.82 tot 1.46)	491 (2 RCTs)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{a,b}	
Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het relatieve effect van de interventie (en het 95% BI). CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.						
GRADE Working Group grades of evidence						

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

- a. studies niet geblindeerd;
- b. Total events < 300 and CI ARR > 0.25;
- c. I2>60%.

PICO 4d Combinatie PICO 4a, 4b en 4c

Vraagstelling Verlengde inflatie en PEEP/CPAP versus geen verlengde inflatie en geen PEEP/CPAP voor transitiebegeleiding van premature pasgeborenen met verhoogd risico op BPD.

Patiënten of populatie Transitiebegeleiding van premature pasgeborenen met verhoogd risico op BPD.

Interventie Verlengde inflatie en PEEP/CPAP.

Controle Geen verlengde inflatie en geen PEEP/CPAP.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met geen verlengde inflatie en geen PEEP/CPAP	Risico met verlengde inflatie en PEEP/CPAP				
Mortaliteit tijdens opname	39 per 1.000	19 per 1.000 (3 tot 103)	RR 0.50 (0.09 tot 2.64)	207 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b,c}	
BPD bij 36 weken PML	184 per 1.000	87 per 1.000 (41 tot 183)	RR 0.47 (0.22 tot 0.99)	207 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b,c}	
IVH graad 3-4	29 per 1.000	67 per 1.000 (18 tot 253)	RR 2.31 (0.61 tot 8.69)	207 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b,c}	
PVL (> graad 1)	49 per 1.000	19 per 1.000 (4 tot 97)	RR 0.40 (0.08 tot 2.00)	207 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b,c}	
ROP	10 per 1.000	3 per 1.000 (0 tot 78)	RR 0.33 (0.01 tot 8.01)	207 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b,c}	
Pneumothorax	68 per 1.000	10 per 1.000 (1 tot 77)	RR 0.14 (0.02 tot 1.13)	207 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b,c}	

Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95% BI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

- a. interventie niet geblindeerd en op meer vlakken verschillend tussen beide groepen;
- b. laag aantal events;
- c. wijd BI.

Grade evidence profile

PICO 4a

Auteur(s) W Onland.

Vraagstelling Verlengde inflatie versus standaard inflaties voor transitiebegeleiding bij premature pasgeborenen met een verhoogd risico op BPD.

Literatuur Bruschetti M, O'Donnell CPF, Davis PG, et al. Sustained versus standard inflations during neonatal resuscitation to prevent mortality and improve respiratory outcomes. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017;7.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	verlengde inflatie	standaard inflaties	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Overlijden tijdens opname												
9	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^b	niet gevonden	94/640 (14.7%)	84/693 (12.1%)	RR 1.20 (0.92 tot 1.57)	24 meer per 1.000 (from 10 minder tot 69 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
BPD												
8	gerandomiseerde trials	ernstig ^c	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	190/609 (31.2%)	213/660 (32.3%)	RR 0.93 (0.80 tot 1.09)	23 minder per 1.000 (from 65 minder tot 29 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- 6 trials unblinded; 2 prematuur gestopte studies;
- total events < 300 and CI van ARR >0.25
- 6 unblinded studies, 2 prematuur gestopte studies en 2 studies onduidelijk methodologie

PICO 4b

Auteur(s) A te Pas.

Vraagstelling PEEP/CPAP versus geen PEEP/CPAP voor transitiebegeleiding van premature pasgeborenen met verhoogd risico op BPD.

Literatuur Finer NN, Carlo WA, Duara S, et al. Delivery room continuous positive airway pressure/positive end-expiratory pressure in extremely low birth weight infants: a feasibility trial. Pediatrics. 2004;114(3):651-7.
 Dawson JA, Schmolzer GM, Kamlin CO, et al. Oxygenation with T-piece versus self-inflating bag for ventilation of extremely preterm infants at birth: a randomized controlled trial. J Pediatr. 2011;158(6):912-8.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	PEEP/CPAP	geen PEEP/CPAP	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Overlijden tijdens opname												
2	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	ernstig ^b	niet ernstig	zeer ernstig ^{c,d}	niet gevonden	17/96 (17.7%)	12/88 (13.6%)	RR 1.29 (0.65 tot 2.56)	40 meer per 1.000 (from 48 minder tot 213 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
BPD												
2	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^{c,d}	niet gevonden	31/96 (32.3%)	25/88 (28.4%)	RR 1.14 (0.73 tot 1.77)	40 meer per 1.000 (from 77 minder tot 219 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. interventie en uitkomst niet geblindeerd
- b. I²>60%
- c. laag aantal events
- d. wijd BI

PICO 4c

Auteur(s) W Onland.

Vraagstelling Restrictief zuurstof (FiO₂ <0,4) versus ruim zuurstof (FiO₂ ≥0,4) voor transitiebegeleiding van premature pasgeborenen met verhoogd risico op BPD.

Literatuur Lui K, Jones LJ, Foster JP, et al. Lower versus higher oxygen concentrations titrated to target oxygen saturations during resuscitation of preterm infants at birth. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018;5.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	restrictief zuurstof (FiO ₂ < 0,4)	ruim zuurstof (FiO ₂ ≥ 0,4)	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Mortaliteit tijdens opname												
10	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^b	niet gevonden	37/455 (8.1%)	35/459 (7.6%)	RR 1.05 (0.68 tot 1.63)	4 meer per 1.000 (from 24 minder tot 48 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
BPD bij 36 weken PML												
9	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^b	niet gevonden	105/430 (24.4%)	116/432 (26.9%)	RR 0.91 (0.72 tot 1.14)	24 minder per 1.000 (from 75 minder tot 38 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Mortaliteit bij follow up (> 18 maanden)												
3	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	ernstig ^c	niet ernstig	zeer ernstig ^b	niet gevonden	25/277 (9.0%)	23/263 (8.7%)	RR 1.00 (0.59 tot 1.70)	0 minder per 1.000 (from 36 minder tot 61 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Neurodevelopmental handicap												

3	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^b	niet gevonden	54/211 (25.6%)	54/212 (25.5%)	RR 1.01 (0.73 tot 1.39)	3 meer per 1.000 (from 69 minder tot 99 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Overlijden of ernstige handicap (> 18 maanden)												
2	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^b	niet gevonden	69/250 (27.6%)	62/241 (25.7%)	RR 1.10 (0.82 tot 1.46)	26 meer per 1.000 (from 46 minder tot 118 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. studies niet geblindeerd
- b. Total events < 300 and CI ARR > 0.25
- c. I²>60%

PICO 4d Combinatie PICO 4a, 4b en 4c.

Auteur(s) AB te Pas.

Vraagstelling Verlengde inflatie en PEEP/CPAP versus geen verlengde inflatie en geen PEEP/CPAP voor transitiebegeleiding van premature pasgeborenen met verhoogd risico op BPD.

Literatuur te Pas AB, Walther FJ. A randomized, controlled trial of delivery-room respiratory management in very preterm infants. *Pediatrics*. 2007;120(2):322-9.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	verlengde inflatie en PEEP/CPAP	geen verlengde inflatie en geen PEEP/CPAP	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Mortaliteit tijdens opname												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{b,c}	niet gevonden	2/104 (1.9%)	4/103 (3.9%)	RR 0.50 (0.09 tot 2.64)	19 minder per 1.000 (from 35)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL

										minder tot 64 meer)		
BPD bij 36 weken PML												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{b,c}	niet gevonden	9/104 (8.7%)	19/103 (18.4%)	RR 0.47 (0.22 tot 0.99)	98 minder per 1.000 (from 144 minder tot 2 minder)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
IVH graad 3-4												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{b,c}	niet gevonden	7/104 (6.7%)	3/103 (2.9%)	RR 2.31 (0.61 tot 8.69)	38 meer per 1.000 (from 11 minder tot 224 meer)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
PVL (> graad 1)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{b,c}	niet gevonden	2/104 (1.9%)	5/103 (4.9%)	RR 0.40 (0.08 tot 2.00)	29 minder per 1.000 (from 45 minder tot 49 meer)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
ROP												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{b,c}	niet gevonden	0/104 (0.0%)	1/103 (1.0%)	RR 0.33 (0.01 tot 8.01)	7 minder per 1.000 (from 10 minder tot 68 meer)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
Pneumothorax												

1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{b,c}	niet gevonden	1/104 (1.0%)	7/103 (6.8%)	RR 0.14 (0.02 tot 1.13)	58 minder per 1.000 (from 67 minder tot 9 meer)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
---	------------------------	----------------------	--------------	--------------	------------------------	---------------	-----------------	-----------------	-----------------------------------	-----------------------------------------------------------	--------------	------------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. interventie niet geblindeerd en op meer vlakken verschillend tussen beide groepen
- b. laag aantal events
- c. wijd BI

Module 5 ENCPAP versus primair intuberen

Uitgangsvraag Reduceert ENCPAP, met zo nodig op indicatie (rescue-)surfactant in vergelijking met primair intuberen, al dan niet met profylactisch surfactant, het risico op BPD?

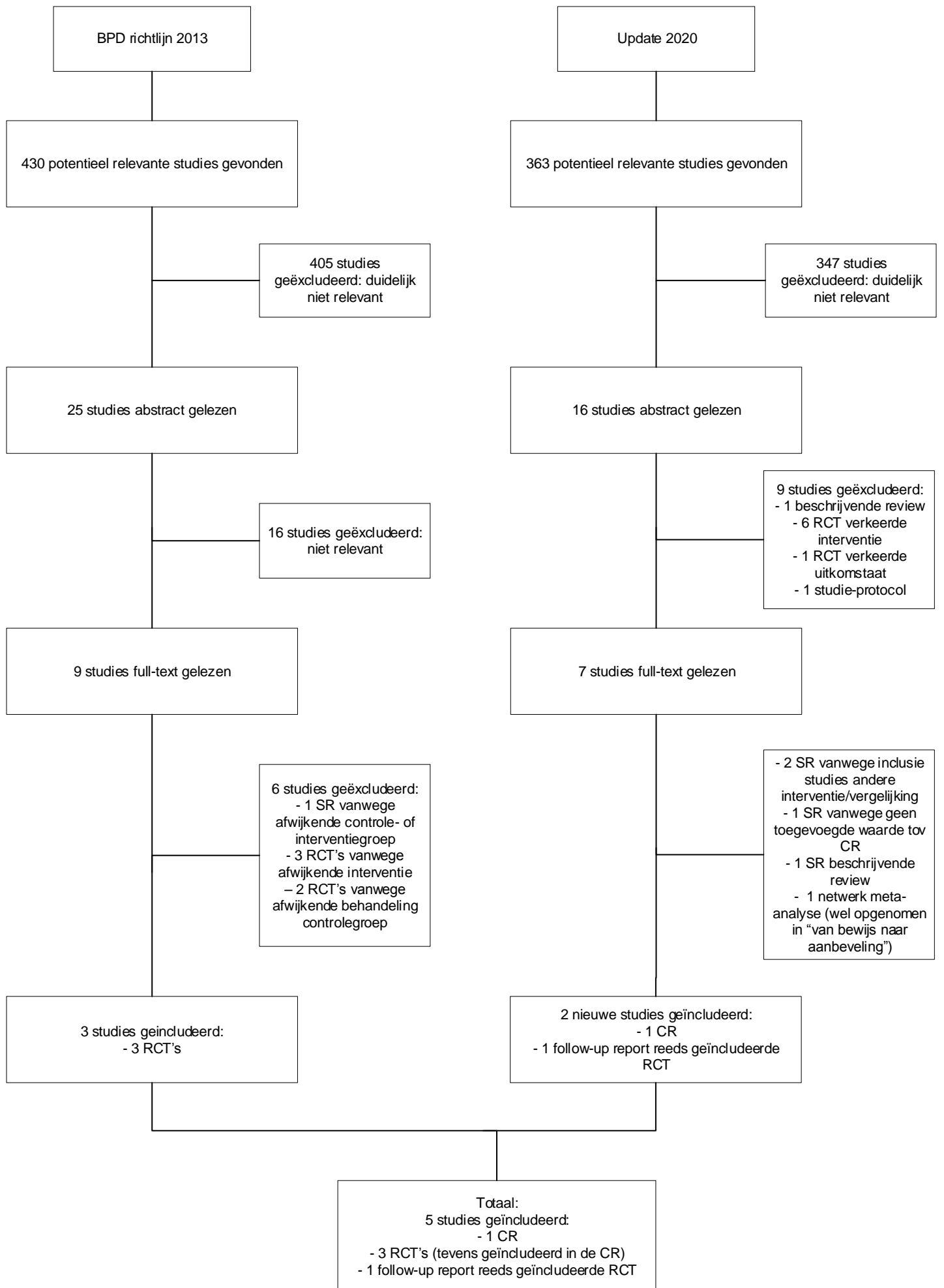
Zoekstrategie

zoekstrategie meta-analyses
((("positive pressure respiration"[MeSH Terms] OR (("continuous"[All Fields] AND ("distending"[All Fields] or "positive airway"[All Fields]) AND "pressure"[All Fields]))) AND (("infant, newborn"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "newborn"[All Fields]) OR "newborn infant"[All Fields] OR "newborn"[All Fields] OR "neonate"[All Fields] OR "infant, low birth weight"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "low"[All Fields] AND "birth"[All Fields] AND "weight"[All Fields]) OR "low birth weight infant"[All Fields] OR ("low"[All Fields] AND "birth"[All Fields] AND "weight"[All Fields]) OR "low birth weight"[All Fields])) AND (((systematic review[tiab] OR review literature[mh] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR review[pt] OR systematic literature review[tiab] OR systematic literature review[tiab]) OR (meta analysis[pt] OR meta analysis[mh] OR meta analysis[tiab] OR metaanalysis[tiab] OR meta analyses[tiab]) OR (guidelin*[tiab] OR guideline[pt] OR evidence[tiab]) OR (Search AND "Cochrane Database Syst Rev"[Journal])) AND ((databases[mh] OR bibliography[tiab]) OR ((medline[tiab] OR embase[tiab] OR pubmed[tiab] OR cinahl[tiab] OR cochrane[tiab]) OR medline[mh] OR pubmed[mh]) OR (search*[tiab] OR handsearch*[tiab])))).
filter human and english/french/german

zoekstrategie RCT's
((("positive pressure respiration"[MeSH Terms] OR (("continuous"[All Fields] AND ("distending"[All Fields] or "positive airway"[All Fields]) AND "pressure"[All Fields]))) AND (("infant, newborn"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "newborn"[All Fields]) OR "newborn infant"[All Fields] OR "newborn"[All Fields] OR "neonate"[All Fields] OR "infant, low birth weight"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "low"[All Fields] AND "birth"[All Fields] AND "weight"[All Fields]) OR "low birth weight infant"[All Fields] OR ("low"[All Fields] AND "birth"[All Fields] AND "weight"[All Fields]) OR "low birth weight"[All Fields])) AND ((randomized controlled trial [pt] or controlled clinical trial [pt] or randomized [tiab] or placebo [tiab] or clinical trials as topic [mesh: noexp] or randomly [tiab] or trial [ti]) NOT (((systematic review[tiab] OR review literature[mh] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR review[pt] OR systematic literature review[tiab] OR systematic literature review[tiab]) OR (meta analysis[pt] OR meta analysis[mh] OR meta analysis[tiab] OR metaanalysis[tiab] OR meta analyses[tiab]) OR (guidelin*[tiab] OR guideline[pt] OR evidence[tiab]) OR (Search AND "Cochrane Database Syst Rev"[Journal])) AND ((databases[mh] OR bibliography[tiab]) OR ((medline[tiab] OR embase[tiab] OR pubmed[tiab] OR cinahl[tiab] OR cochrane[tiab]) OR medline[mh] OR pubmed[mh]) OR (search*[tiab] OR handsearch*[tiab])))).
filter human and englishfrench/german

Figuur ENCPAP versus primair intuberen

Zie de volgende pagina.



Summary of findings

Vraagstelling Early Nasal CPAP versus intubatie met of zonder surfactant voor preventie van BPD bij premature pasgeborenen.

Patiënten of populatie Preventie van BPD bij premature pasgeborenen.

Interventie ENCPAP.

Controle Intubatie met of zonder surfactant.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met intubatie met of zonder surfactant	Risico met Early Nasal CPAP				
BPD bij 36 weken PML	Studie populatie		RR 0.89 (0.80 tot 0.99)	2150 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	
	371 per 1.000	330 per 1.000 (297 tot 367)				
	Moderate					
	343 per 1.000	305 per 1.000 (274 tot 340)				
Neonatale mortaliteit	Studie populatie		RR 0.83 (0.66 tot 1.03)	2358 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b	
	125 per 1.000	104 per 1.000 (83 tot 129)				
	Moderate					
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 tot 0)				
Gecombineerde uitkomst dood/BPD	Studie populatie		RR 0.80 (0.81 tot 0.97)	2358 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	
	470 per 1.000	376 per 1.000 (380 tot 455)				
	Moderate					
	403 per 1.000	322 per 1.000 (326 tot 391)				
IVH graad 3-4 (IVH3-4)	Studie populatie		OR 1.09 (0.86 tot 1.39)	2301 (3 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	
	99 per 1.000	107 per 1.000 (86 tot 132)				
	Moderate					
	92 per 1.000	99 per 1.000 (80 tot 123)				
PVL (PVL)	Studie populatie		OR 0.83 (0.39 tot 1.79)	1020 (2 RCTs)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{a,b,c}	
	28 per 1.000	23 per 1.000 (11 tot 48)				
	Moderate					

	29 per 1.000	24 per 1.000 (12 tot 51)				
NEC (NEC)	Studie populatie		OR 1.19 (0.92 tot 1.55)	2331 (3 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	
	80 per 1.000	94 per 1.000 (74 tot 119)				
	Moderate					
	33 per 1.000	39 per 1.000 (30 tot 50)				
ROP graad 3-4 (ROP)	Studie populatie		OR 1.03 (0.77 tot 1.39)	1359 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	
	110 per 1.000	113 per 1.000 (87 tot 146)				
	Moderate					
	22 per 1.000	23 per 1.000 (17 tot 30)				
Pneumothorax	Studie populatie		RR 1.24 (0.91 tot 1.69)	2357 (3 RCTs)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{a,b,d}	
	58 per 1.000	71 per 1.000 (52 tot 97)				
	Moderate					
	32 per 1.000	40 per 1.000 (29 tot 54)				
NDI	91 per 1.000	105 per 1.000 (72 tot 155)	RR 1.16 (0.79 tot 1.71)	976 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	

Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95% BI).
CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **OR:** Odds ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

- a. **intervention is not blinded**
- b. **nr of events < 300**
- c. **wijd BI**
- d. **I2 > 60**

Grade evidence profile

Auteur(s) M van de Loo .

Vraagstelling Early Nasal CPAP versus intubatie met of zonder surfactant voor preventie van BPD bij premature pasgeborenen.

Literatuur Subramaniam P, Ho JJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;14(6).

Vaucher YE, Peralta-Carcelen M, Finer NN, et al. Neurodevelopmental outcomes in the early CPAP and pulse oximetry trial. *N Engl J Med.* 2012;367(26):2495-504.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Early Nasal CPAP	intubatie met of zonder surfactant	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
BPD bij 36 weken PML												
3	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	368/1099 (33.5%)	390/1051 (37.1%)	RR 0.89 (0.80 tot 0.99)	41 minder per 1.000 (from 74 minder tot 4 minder)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
								34.3%		38 minder per 1.000 (from 69 minder tot 3 minder)		
Neonatale mortaliteit												
3	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	123/1193 (10.3%)	146/1165 (12.5%)	RR 0.83 (0.66 tot 1.03)	21 minder per 1.000 (from 43 minder tot 4 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL

								0.0%		0 minder per 1.000 (from 0 minder tot 0 minder)		
Gecombineerde uitkomst dood/BPD												
3	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	495/1193 (41.5%)	547/1165 (47.0%)	RR 0.80 (0.81 tot 0.97)	94 minder per 1.000 (from 89 minder tot 14 minder)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
								40.3%		81 minder per 1.000 (from 77 minder tot 12 minder)		
IVH graad 3-4												
3	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	125/1167 (10.7%)	112/1134 (9.9%)	OR 1.09 (0.86 tot 1.39)	8 meer per 1.000 (from 13 minder tot 33 meer)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
								9.2%		7 meer per 1.000 (from 12 minder tot 31 meer)		
PVL												

2	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^{b,c}	niet gevonden	12/513 (2.3%)	14/507 (2.8%)	OR 0.83 (0.39 tot 1.79)	5 minder per 1.000 (from 17 minder tot 21 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	BELANGRIJK
								2.9%				
NEC												
3	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	113/1183 (9.6%)	92/1148 (8.0%)	OR 1.19 (0.92 tot 1.55)	14 meer per 1.000 (from 6 minder tot 39 meer)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
								3.3%				
ROP graad 3-4												
2	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	80/703 (11.4%)	72/656 (11.0%)	OR 1.03 (0.77 tot 1.39)	3 meer per 1.000 (from 23 minder tot 37 meer)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
								2.2%				

										(from 5 minder tot 8 meer)		
Pneumothorax												
3	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	ernstig ^d	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	85/1192 (7.1%)	67/1165 (5.8%)	RR 1.24 (0.91 tot 1.69)	14 meer per 1.000 (from 5 minder tot 40 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	BELANGRIJK
								3.2%		8 meer per 1.000 (from 3 minder tot 22 meer)		
NDI												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	55/503 (10.9%)	43/473 (9.1%)	RR 1.16 (0.79 tot 1.71)	15 meer per 1.000 (from 19 minder tot 65 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; OR: Odds ratio

Explanations

- a. intervention is not blinded
- b. nr of events < 300
- c. wijd BI
- d. I2 > 60

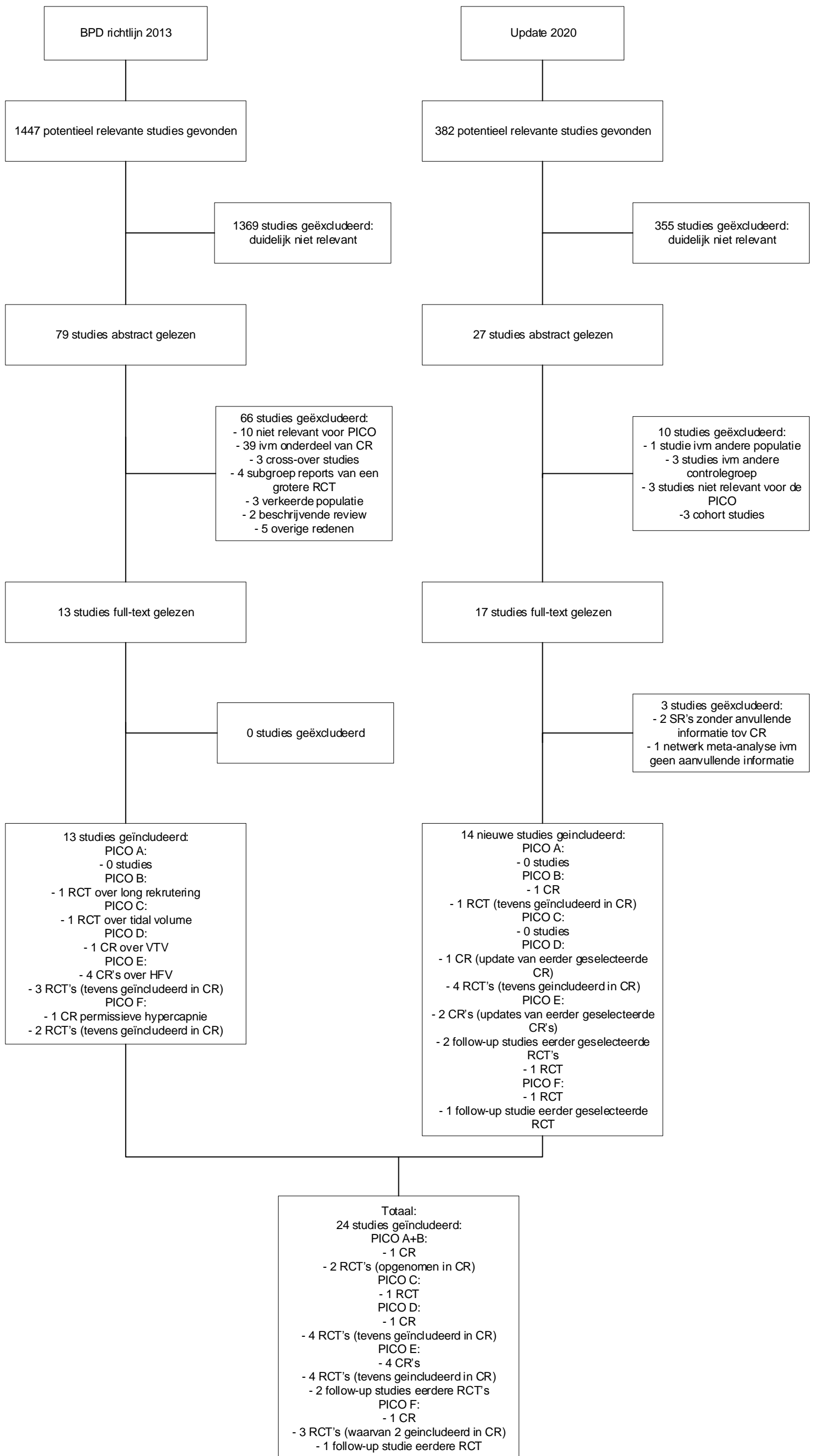
Module 6 Effect beademingsstrategie en –modaliteit op BPD

Uitgangsvraag Indien beademing noodzakelijk is bij prematuur geboren kinderen, kan het risico op BPD dan gereduceerd worden door het toepassen van een specifieke beademingsstrategie en/of modaliteit?

Zoekstrategie

<p>Medline zoekstrategie</p> <p>((systematic review[tiab] OR review literature[mh] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR review[pt] OR systematic literature review[tiab] OR systematic literature review[tiab]) OR (meta analysis[pt] OR meta analysis[mh] OR meta analysis[tiab] OR metaanalysis[tiab] OR meta analyses[tiab]) OR (guidelin*[tiab] OR guideline[pt] OR evidence[tiab]) OR (Search AND "Cochrane Database Syst Rev"[Journal])) AND ((databases[mh] OR bibliography[tiab]) OR ((medline[tiab] OR embase[tiab] OR pubmed[tiab] OR Bnahl[tiab] OR cochrane[tiab] OR medline[mh] OR pubmed[mh]) OR (search*[tiab] OR handsearch*[tiab]))</p> <p>OR</p> <p>randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]</p> <p>AND</p> <p>("lung"[MeSH Terms] OR "lung"[All Fields]) AND recruitment[All Fields] OR ("lung"[MeSH Terms] OR "lung"[All Fields]) AND recruitment[All Fields] AND maneuvers[All Fields] OR ("lung"[MeSH Terms] OR "lung"[All Fields]) AND recruitment[All Fields] AND maneuver[All Fields] OR (open[All Fields] AND ("lung"[MeSH Terms] OR "lung"[All Fields]) AND ("ventilation"[MeSH Terms] OR "ventilation"[All Fields] OR "respiration"[MeSH Terms] OR "respiration"[All Fields])) AND ("humans"[MeSH Terms] AND English[lang] AND "infant"[MeSH Terms])</p> <p>OR</p> <p>("positive-pressure respiration"[MeSH Terms] OR ("positive-pressure"[All Fields] AND "respiration"[All Fields]) OR "positive-pressure respiration"[All Fields] OR ("positive"[All Fields] AND "end"[All Fields] AND "expiratory"[All Fields] AND "pressure"[All Fields]) OR "positive end expiratory pressure"[All Fields] OR "positive-pressure respiration"[MeSH Terms] OR ("positive-pressure"[All Fields] AND "respiration"[All Fields]) OR "positive- pressure respiration"[All Fields] OR ("positive"[All Fields] AND "end"[All Fields] AND "expiratory"[All Fields] AND "pressure"[All Fields]) OR "positive end expiratory pressure"[All Fields] AND ("humans"[MeSH Terms] AND English[lang] AND "infant"[MeSH Terms])</p> <p>OR</p> <p>"tidal volume"[MeSH Terms] OR ("tidal"[All Fields] AND "volume"[All Fields]) OR "tidal volume"[All Fields] AND ("humans"[MeSH Terms] AND English[lang] AND "infant"[MeSH Terms])</p> <p>OR</p> <p>("ventilation"[MeSH Terms] OR "ventilation"[All Fields] OR "respiration"[MeSH Terms] OR "respiration"[All Fields]) AND modes[All Fields] OR ("respiration, artificial"[MeSH Terms] OR ("respiration"[All Fields] AND "artificial"[All Fields]) OR "artificial respiration"[All Fields] OR ("mechanical"[All Fields] AND "ventilation"[All Fields]) OR "mechanical ventilation"[All Fields]) AND modes[All Fields] OR ("respiration, artificial"[MeSH Terms] OR ("respiration"[All Fields] AND "artificial"[All Fields]) OR "artificial respiration"[All Fields] OR ("mechanical"[All Fields] AND "ventilation"[All Fields]) OR "mechanical ventilation"[All Fields]) AND mode[All Fields] AND ("humans"[MeSH Terms] AND English[lang] AND "infant"[MeSH Terms])</p> <p>OR</p> <p>"high-frequency ventilation"[MeSH Terms] OR ("high-frequency"[All Fields] AND "ventilation"[All Fields]) OR "high-frequency ventilation"[All Fields] OR ("high"[All Fields] AND "frequency"[All Fields] AND "ventilation"[All Fields]) OR "high frequency ventilation"[All Fields] OR high-frequency[All Fields] AND oscillations[All Fields] OR "high-frequency ventilation"[MeSH Terms] OR ("high-frequency"[All Fields] AND "ventilation"[All Fields]) OR "high-frequency ventilation"[All Fields] OR ("high"[All Fields] AND "frequency"[All Fields] AND "ventilation"[All Fields]) OR "high frequency ventilation"[All Fields] AND ("humans"[MeSH Terms] AND English[lang] AND "infant"[MeSH Terms])</p> <p>OR</p> <p>(volume[All Fields] AND controlled[All Fields] AND ("ventilation"[MeSH Terms] OR "ventilation"[All Fields] OR "respiration"[MeSH Terms] OR "respiration"[All Fields])) OR (volume[All Fields] AND ("prevention and control"[Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "control"[All Fields] OR "control groups"[MeSH Terms] OR ("control"[All Fields] AND "groups"[All Fields]) OR "control groups"[All Fields]) AND ("ventilation"[MeSH Terms] OR "ventilation"[All Fields] OR "respiration"[MeSH Terms] OR "respiration"[All Fields])) AND ("humans"[MeSH Terms] AND English[lang] AND "infant"[MeSH Terms])</p> <p>OR</p> <p>(permissive[All Fields] AND ("hypercapnia"[MeSH Terms] OR "hypercapnia"[All Fields])) AND ("humans"[MeSH Terms] AND English[lang] AND "infant, newborn"[MeSH Terms])</p>

Figuur Effect beademingsstrategie en -modaliteit op BPD
Zie de volgende pagina.



Summary of findings

PICO 6a en 6b

Vraagstelling Longrekrutering versus standaard zorg voor individualiseren optimale PEEP bij premature pasgeborenen die conventioneel worden beademd vanwege RDS of BPD.

Patiënten of populatie Individualiseren optimale PEEP bij premature pasgeborenen die conventioneel worden beademd vanwege RDS of BPD.

Interventie Longrekrutering.

Controle Standaard zorg.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met standaard zorg	Risico met longrekrutering				
Mortaliteit tijdens opname	91 per 1.000	91 per 1.000 (15 tot 525)	RR 1.00 (0.17 tot 5.77)	44 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b,c}	
BPD	136 per 1.000	34 per 1.000 (4 tot 282)	RR 0.25 (0.03 tot 2.07)	44 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b,c}	

Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95% BI).
CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

- No blinding intervention
- No blinding outcome BPD
- Minder dan 300 events

PICO 6d

Vraagstelling Volume-targeted ventilation (VTV) compared to pressure-limited ventilation (PLV) in premature pasgeborenen.

Patiënten of populatie Premature pasgeborenen.

Interventie Volume-targeted ventilation (VTV).

Controle Pressure-limited ventilation (PLV).

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met pressure-limited ventilation (PLV)	Risico met Volume-targeted ventilation (VTV)				

Mortaliteit tijdens opname	163 per 1.000	122 per 1.000 (86 tot 175)	RR 0.75 (0.53 tot 1.07)	771 (11 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b,c}
Mortaliteit tijdens opname - "strict studies"	183 per 1.000	110 per 1.000 (57 tot 210)	RR 0.60 (0.31 tot 1.15)	220 (4 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b,c}
Mortaliteit tijdens opname - "hybrid studies"	156 per 1.000	129 per 1.000 (86 tot 194)	RR 0.83 (0.55 tot 1.25)	551 (7 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b,c}
Overlijden of BPD bij PML 36 weken	458 per 1.000	334 per 1.000 (270 tot 408)	RR 0.73 (0.59 tot 0.89)	584 (8 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b,d}
Overlijden of BPD bij PML 36 weken - "strict studies"	500 per 1.000	340 per 1.000 (250 tot 470)	RR 0.68 (0.50 tot 0.94)	220 (4 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b,d}
Overlijden of BPD bij PML 36 weken - "hybrid studies"	434 per 1.000	330 per 1.000 (252 tot 430)	RR 0.76 (0.58 tot 0.99)	364 (4 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b,d}
PVL	71 per 1.000	32 per 1.000 (15 tot 69)	RR 0.45 (0.21 tot 0.98)	508 (7 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b,d}
PVL - "strict studies"	68 per 1.000	36 per 1.000 (12 tot 112)	RR 0.53 (0.17 tot 1.65)	218 (4 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b,c,d,e}
PVL - "hybrid studies"	72 per 1.000	29 per 1.000 (10 tot 83)	RR 0.40 (0.14 tot 1.14)	290 (3 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b,c,d}
IVH graad 3-4	184 per 1.000	0 per 1.000 (0 tot 0)	Niet te berekenen	712 (10 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b,d}
IVH graad 3-4 - "strict studies"	107 per 1.000	0 per 1.000 (0 tot 0)	Niet te berekenen	218 (4 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b,d}
IVH graad 3-4 - "hybrid studies"	217 per 1.000	0 per 1.000 (0 tot 0)	Niet te berekenen	494 (6 RCTs)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{a,b,d,f,g}
IVH graad 3-4 of PVL	164 per 1.000	77 per 1.000 (44 tot 131)	RR 0.47 (0.27 tot 0.80)	441 (6 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b,d}
IVH graad 3-4 of PVL - "strict studies"	175 per 1.000	89 per 1.000 (44 tot 180)	RR 0.51 (0.25 tot 1.03)	218 (4 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b,c,d}
IVH graad 3-4 of PVL - "hybrid studies"	153 per 1.000	64 per 1.000 (29 tot 147)	RR 0.42 (0.19 tot 0.96)	223 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b,d}
BPD bij 36 weken PML in overlevers	346 per 1.000	235 per 1.000 (183 tot 301)	RR 0.68 (0.53 tot 0.87)	620 (9 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b,d}
BPD bij 36 weken in overlevers - "strict studies"	388 per 1.000	291 per 1.000 (202 tot 416)	RR 0.75 (0.52 tot 1.07)	218 (4 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b,c,d}
BPD bij 36 weken in overlevers - "hybrid studies"	323 per 1.000	207 per 1.000 (149 tot 287)	RR 0.64 (0.46 tot 0.89)	402 (5 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b,d}
Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het relatieve effect van de interventie (en het 95% BI). CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.					
GRADE Working Group grades of evidence					

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

- a. No blinding intervention
- b. less than 300 events
- c. RR 95% <0.75
- d. No blinding of outcome assessment
- e. RR 95% >1.25
- f. I2 >50%
- g. P < 0.05 for heterogeneity

PICO 6e

Vraagstelling HFOV versus conventionele beademing voor acute respiratoire insufficiëntie bij premature pasgeborenen.

Patiënten of populatie Acute respiratoire insufficiëntie bij premature pasgeborenen.

Interventie HFOV.

Controle Conventionele beademing.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met conventionele beademing	Risico met HFOV				
Mortaliteit bij 36-37 weken PML of ontslag	168 per 1.000	158 per 1.000 (136 tot 183)	RR 0.94 (0.81 tot 1.09)	3353 (18 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG a,b	
BPD bij 36-37 weken PML of ontslag in overlevers	348 per 1.000	303 per 1.000 (271 tot 334)	RR 0.87 (0.78 tot 0.96)	2806 (18 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG a,c,d,e	
Overlijden of BPD bij 36-37 weken PML of ontslag	453 per 1.000	408 per 1.000 (381 tot 439)	RR 0.90 (0.84 tot 0.97)	3353 (18 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG a,c,d,e	
IVH graad 3-4	141 per 1.000	155 per 1.000 (134 tot 179)	RR 1.10 (0.95 tot 1.27)	4093 (19 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG a,c,f	
PVL	59 per 1.000	61 per 1.000 (48 tot 78)	RR 1.03 (0.81 tot 1.31)	3983 (17 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG a,b,c,f	
ROP (≥ graad 2) in overlevers	209 per 1.000	170 per 1.000 (147 tot 195)	RR 0.81 (0.70 tot 0.93)	2781 (12 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG a,b,c	
<p>Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het relatieve effect van de interventie (en het 95% BI). CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.</p>						
<p>GRADE Working Group grades of evidence High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.</p>						

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

- a. No blinding intervention
- b. less than 300 events
- c. No blinding of outcome assessment
- d. I2 >50%
- e. p < 0.05 for heterogeneity
- f. RR 95% CI >1.25

PICO 6f

Vraagstelling Permissieve hypercapnie versus normocapnie voor de preventie van morbiditeit en mortaliteit bij invasief beademde pasgeborenen.

Patiënten of populatie De preventie van morbiditeit en mortaliteit bij invasief beademde pasgeborenen.

Interventie Permissieve hypercapnie.

Controle Normocapnie.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met normocapnie	Risico met permissieve hypercapnie				
Mortaliteit tijdens opname	184 per 1.000	195 per 1.000 (119 tot 320)	RR 1.06 (0.65 tot 1.74)	269 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG a,b,c,d	
BPD bij 6 weken PML bij overlevers	322 per 1.000	325 per 1.000 (258 tot 406)	RR 1.01 (0.80 tot 1.26)	580 (4 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG a,b,c,e	
Overlijden of BPD (bij 36 weken PML)	420 per 1.000	445 per 1.000 (378 tot 524)	RR 1.06 (0.90 tot 1.25)	693 (4 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG a,c,e	
IVH graad 3-4	175 per 1.000	177 per 1.000 (128 tot 244)	RR 1.01 (0.73 tot 1.39)	693 (4 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG a,b,c,d,e	
PVL	73 per 1.000	90 per 1.000 (53 tot 152)	RR 1.23 (0.73 tot 2.09)	628 (3 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG a,b,c,d,e	
ROP ≥ graad 2	40 per 1.000	42 per 1.000 (3 tot 629)	RR 1.04 (0.07 tot 15.73)	49 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAAG a,b,c,d,e	
CP	458 per 1.000	480 per 1.000 (380 tot 608)	RR 1.05 (0.83 tot 1.33)	297 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG a,b,c,e	
NDI of overlijden	584 per 1.000	643 per 1.000 (543 tot 760)	RR 1.10 (0.93 tot 1.30)	339 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG a,b,c,e	

MDI < 70 of overlijden	431 per 1.000	491 per 1.000 (392 tot 616)	RR 1.14 (0.91 tot 1.43)	352 (2 RCTs)	⊕○○○ ZEER LAAG a,b,c,e,f,g
<p>Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het relatieve effect van de interventie (en het 95% BI). CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.</p>					
<p>GRADE Working Group grades of evidence High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect. Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different. Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect. Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.</p>					

Explanations

- a. **Intervention not blinded**
- b. **RR 95% CI > 1.25**
- c. **less than 300 events**
- d. **RR 95% CI <0.75**
- e. **Outcome assessment not blinded**
- f. **I² > 50%**
- g. **P < 0.05 for heterogeneity**

Grade evidence profile

PICO 6a en 6b

Auteur(s) A van Kaam.

Vraagstelling Longrekrutering versus standaard zorg voor individualiseren optimale PEEP bij premature pasgeborenen die conventioneel worden beademd vanwege RDS of BPD.

Literatuur Bamat N, Fierro J, Wang Y, et al. Positive end-expiratory pressure for preterm infants requiring conventional mechanical ventilation for respiratory distress syndrome or bronchopulmonary dysplasia. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019;2.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	longrekrutering	standaard zorg	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Mortaliteit tijdens opname												
2	gerandomiseerde trials	ernstig _{a,b}	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	2/22 (9.1%)	2/22 (9.1%)	RR 1.00 (0.17 tot 5.77)	0 minder per 1.000 (from 75 minder tot 434 meer)	⊕⊕○○ LAAG	
BPD												
2	gerandomiseerde trials	ernstig _{a,b}	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	0/22 (0.0%)	3/22 (13.6%)	RR 0.25 (0.03 tot 2.07)	102 minder per 1.000 (from 132 minder tot 146 meer)	⊕⊕○○ LAAG	

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. No blinding intervention
- b. No blinding outcome BPD
- c. Minder dan 300 events

PICO 6d

Auteur(s) A van Kaam.

Vraagstelling Volume-targeted ventilation (VTV) compared to pressure-limited ventilation (PLV) in premature pasgeborenen.

Literatuur Klingenberg C, Wheeler KI, McCallion N, et al. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in neonates. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017;10.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Volume-targeted ventilation (VTV)	pressure-limited ventilation (PLV)	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Mortaliteit tijdens opname												
11	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{b,c}	niet gevonden	49/397 (12.3%)	61/374 (16.3%)	RR 0.75 (0.53 tot 1.07)	41 minder per 1.000 (from 77 minder tot 11 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Mortaliteit tijdens opname - "strict studies"												
4	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{b,c}	niet gevonden	13/116 (11.2%)	19/104 (18.3%)	RR 0.60 (0.31 tot 1.15)	73 minder per 1.000 (from 126 minder tot 27 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Mortaliteit tijdens opname - "hybrid studies"												
7	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{b,c}	niet gevonden	36/281 (12.8%)	42/270 (15.6%)	RR 0.83 (0.55 tot 1.25)	26 minder per 1.000 (from 70 minder tot 39 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Overlijden of BPD bij PML 36 weken												

8	gerandomiseerde trials	ernstig ^{a,d}	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	99/298 (33.2%)	131/286 (45.8%)	RR 0.73 (0.59 tot 0.89)	124 minder per 1.000 (from 188 minder tot 50 minder)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Overlijden of BPD bij PML 36 weken - "strict studies"												
4	gerandomiseerde trials	ernstig ^{a,d}	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	39/116 (33.6%)	52/104 (50.0%)	RR 0.68 (0.50 tot 0.94)	160 minder per 1.000 (from 250 minder tot 30 minder)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Overlijden of BPD bij PML 36 weken - "hybrid studies"												
4	gerandomiseerde trials	ernstig ^{a,d}	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	60/182 (33.0%)	79/182 (43.4%)	RR 0.76 (0.58 tot 0.99)	104 minder per 1.000 (from 182 minder tot 4 minder)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
PVL												
7	gerandomiseerde trials	ernstig ^{a,d}	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	8/267 (3.0%)	17/241 (7.1%)	RR 0.45 (0.21 tot 0.98)	39 minder per 1.000 (from 56 minder tot 1 minder)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
PVL - "strict studies"												

4	gerandomiseerde trials	ernstig ^{a,d}	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{b,c,e}	niet gevonden	4/115 (3.5%)	7/103 (6.8%)	RR 0.53 (0.17 tot 1.65)	32 minder per 1.000 (from 56 minder tot 44 meer)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
PVL - "hybrid studies"												
3	gerandomiseerde trials	ernstig ^{a,d}	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{b,c}	niet gevonden	4/152 (2.6%)	10/138 (7.2%)	RR 0.40 (0.14 tot 1.14)	43 minder per 1.000 (from 62 minder tot 10 meer)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
IVH graad 3-4												
10	gerandomiseerde trials	ernstig ^{a,d}	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	36/369 (9.8%)	63/343 (18.4%)	Niet te berekenen	90 meer per 1.000 (from 40 meer tot 140 meer)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
IVH graad 3-4 - "strict studies"												
4	gerandomiseerde trials	ernstig ^{a,d}	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	6/115 (5.2%)	11/103 (10.7%)	Niet te berekenen	50 meer per 1.000 (from 20 minder tot 130 meer)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
IVH graad 3-4 - "hybrid studies"												
6	gerandomiseerde trials	ernstig ^{a,d}	ernstig ^{f,g}	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	30/254 (11.8%)	52/240 (21.7%)	Niet te berekenen	100 meer per 1.000 (from 40 meer tot	⊕○○○ ZEER LAAG	BELANGRIJK

										170 meer)		
IVH graad 3-4 of PVL												
6	gerandomiseerde trials	ernstig ^{a,d}	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	17/227 (7.5%)	35/214 (16.4%)	RR 0.47 (0.27 tot 0.80)	87 minder per 1.000 (from 119 minder tot 33 minder)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
IVH graad 3-4 of PVL - "strict studies"												
4	gerandomiseerde trials	ernstig ^{a,d}	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{b,c}	niet gevonden	10/115 (8.7%)	18/103 (17.5%)	RR 0.51 (0.25 tot 1.03)	86 minder per 1.000 (from 131 minder tot 5 meer)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
IVH graad 3-4 of PVL - "hybrid studies"												
2	gerandomiseerde trials	ernstig ^{a,d}	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	7/112 (6.3%)	17/111 (15.3%)	RR 0.42 (0.19 tot 0.96)	89 minder per 1.000 (from 124 minder tot 6 minder)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
BPD bij 36 weken PML in overlevers												
9	gerandomiseerde trials	ernstig ^{a,d}	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	74/325 (22.8%)	102/295 (34.6%)	RR 0.68 (0.53 tot 0.87)	111 minder per 1.000 (from 163 minder)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL

										tot 45 minder)		
BPD bij 36 weken in overlevers - "strict studies"												
4	gerandomiseerde trials	ernstig ^{a,d}	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{b,c}	niet gevonden	32/115 (27.8%)	40/103 (38.8%)	RR 0.75 (0.52 tot 1.07)	97 minder per 1.000 (from 186 minder tot 27 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
BPD bij 36 weken in overlevers - "hybrid studies"												
5	gerandomiseerde trials	ernstig ^{a,d}	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	42/210 (20.0%)	62/192 (32.3%)	RR 0.64 (0.46 tot 0.89)	116 minder per 1.000 (from 174 minder tot 36 minder)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. No blinding intervention
- b. less than 300 events
- c. RR 95% <0.75
- d. No blinding of outcome assessment
- e. RR 95% >1.25
- f. I2 >50%
- g. P < 0.05 for heterogeneity

PICO 6e

Auteur(s) A van Kaam.

Vraagstelling HFOV versus conventionele beademing voor acute respiratoire insufficiëntie bij premature pasgeborenen.

Literatuur Cools F, Offringa M, Askie LM. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015;3.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	HFOV	conventionele beademing	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Mortaliteit bij 36-37 weken PML of ontslag												
18	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	266/1671 (15.9%)	282/1682 (16.8%)	RR 0.94 (0.81 tot 1.09)	10 minder per 1.000 (from 32 minder tot 15 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
BPD bij 36-37 weken PML of ontslag in overlevers												
18	gerandomiseerde trials	ernstig ^{a,c}	ernstig ^{d,e}	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	424/1401 (30.3%)	489/1405 (34.8%)	RR 0.87 (0.78 tot 0.96)	45 minder per 1.000 (from 77 minder tot 14 minder)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
Overlijden of BPD bij 36-37 weken PML of ontslag												
18	gerandomiseerde trials	ernstig ^{a,c}	ernstig ^{d,e}	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	684/1671 (40.9%)	762/1682 (45.3%)	RR 0.90 (0.84 tot 0.97)	45 minder per 1.000 (from 72 minder tot 14 minder)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
IVH graad 3-4												
19	gerandomiseerde trials	ernstig ^{a,c}	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^f	niet gevonden	313/2031 (15.4%)	290/2062 (14.1%)	RR 1.10 (0.95 tot 1.26)	14 meer per 1.000	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK

									tot 1.27)	1.000 (from 7 minder tot 38 meer)		
PVL												
17	gerandomiseerde trials	ernstig _{a,c}	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{b,f}	niet gevonden	120/1973 (6.1%)	119/2010 (5.9%)	RR 1.03 (0.81 tot 1.31)	2 meer per 1.000 (from 11 minder tot 18 meer)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
ROP (≥ graad 2) in overlevers												
12	gerandomiseerde trials	ernstig _{a,c}	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	232/1381 (16.8%)	293/1400 (20.9%)	RR 0.81 (0.70 tot 0.93)	40 minder per 1.000 (from 63 minder tot 15 minder)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. No blinding intervention
- b. less than 300 events
- c. No blinding of outcome assessment
- d. I² >50%
- e. p < 0.05 for heterogeneity
- f. RR 95% CI >1.25

PICO 6f

Auteur(s) A van Kaam.

Vraagstelling Permissieve hypercapnie versus normocapnie voor de preventie van morbiditeit en mortaliteit bij invasief beademde pasgeborenen.

Literatuur Woodgate PG, Davies MW. Permissive hypercapnia for the prevention of morbidity and mortality in mechanically ventilated newborn infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2001;2.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	permissieve hypercapnie	normocapnie	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Mortaliteit tijdens opname												
2	gerandomiseerde trials	ernstig _{a,b}	niet ernstig	niet ernstig	ernstig _{b,c,d}	niet gevonden	26/133 (19.5%)	25/136 (18.4%)	RR 1.06 (0.65 tot 1.74)	11 meer per 1.000 (from 64 minder tot 136 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
BPD bij 6 weken PML bij overlevers												
4	gerandomiseerde trials	ernstig _{a,e}	niet ernstig	niet ernstig	ernstig _{b,c}	niet gevonden	91/282 (32.3%)	96/298 (32.2%)	RR 1.01 (0.80 tot 1.26)	3 meer per 1.000 (from 64 minder tot 84 meer)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
Overlijden of BPD (bij 36 weken PML)												
4	gerandomiseerde trials	ernstig _{a,e}	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	154/345 (44.6%)	146/348 (42.0%)	RR 1.06 (0.90 tot 1.25)	25 meer per 1.000 (from 42 minder tot 105 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
IVH graad 3-4												
4	gerandomiseerde trials	ernstig _{a,e}	niet ernstig	niet ernstig	ernstig _{b,c,d}	niet gevonden	61/345 (17.7%)	61/348 (17.5%)	RR 1.01 (0.73 tot 1.39)	2 meer per 1.000 (from 47 minder tot 51 meer)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK

										tot 68 meer)		
PVL												
3	gerandomiseerde trials	ernstig _{a,e}	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{b,c,d}	niet gevonden	28/312 (9.0%)	23/316 (7.3%)	RR 1.23 (0.73 tot 2.09)	17 meer per 1.000 (from 20 minder tot 79 meer)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
ROP ≥ graad 2												
1	gerandomiseerde trials	ernstig _{a,e}	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{b,c,d}	niet gevonden	1/24 (4.2%)	1/25 (4.0%)	RR 1.04 (0.07 tot 15.73)	2 meer per 1.000 (from 37 minder tot 589 meer)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
CP												
2	gerandomiseerde trials	ernstig _{a,e}	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{b,c}	niet gevonden	70/144 (48.6%)	70/153 (45.8%)	RR 1.05 (0.83 tot 1.33)	23 meer per 1.000 (from 78 minder tot 151 meer)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
NDI of overlijden												
2	gerandomiseerde trials	ernstig _{a,e}	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{b,c}	niet gevonden	112/173 (64.7%)	97/166 (58.4%)	RR 1.10 (0.93 tot 1.30)	58 meer per 1.000 (from 41 minder tot 175 meer)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
MDI < 70 of overlijden												
2	gerandomiseerde trials	ernstig _{a,e}	ernstig ^{f,g}	niet ernstig	ernstig ^{b,c}	niet gevonden	88/178 (49.4%)	75/174 (43.1%)	RR 1.14 (0.91 tot 1.43)	60 meer per 1.000 (from 39 minder	⊕○○○ ZEER LAAG	BELANGRIJK

											tot 185 meer)		
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	------------------	--	--

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. Intervention not blinded
- b. RR 95% CI > 1.25
- c. less than 300 events
- d. RR 95% CI <0.75
- e. Outcome assessment not blinded
- f. I² > 50%
- g. P < 0.05 for heterogeneity

Module 7 Non-invasief beademen versus invasief en CPAP

Uitgangsvraag Reduceert non-invasieve beademing, in vergelijking met invasieve beademing en in vergelijking met CPAP, het risico op BPD?

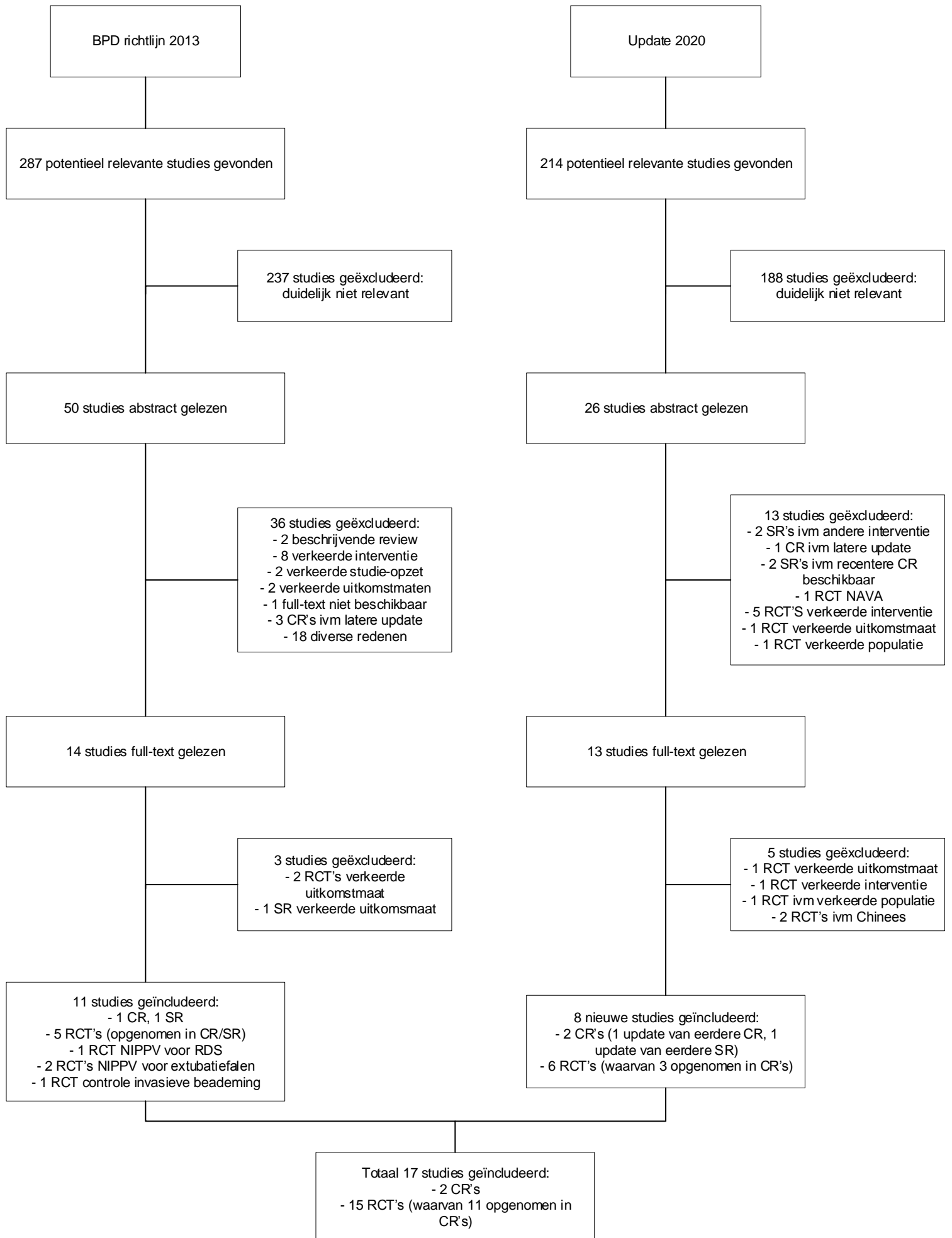
Zoekstrategie

Zoekstrategie RCTs
((("Continuous Positive Airway Pressure"[Mesh]) AND "Infant, Newborn"[Mesh]) AND "Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR (nasal AND ventilation AND ("Infant, Newborn"[Mesh]) AND "Randomized Controlled Trial" [Publication Type])

Zoekstrategie SRs
((("nose"[MeSH Terms] OR "nose"[All Fields] OR "nasal"[All Fields]) AND ("ventilation"[MeSH Terms] OR "ventilation"[All Fields] OR "respiration"[MeSH Terms] OR "respiration"[All Fields]) AND "Infant, Newborn"[Mesh])) NOT (nasal AND ventilation AND ("Infant, Newborn"[Mesh]) AND "Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) NOT ("Models, Animal"[Mesh]) AND systematic review

Figuur Non-invasief beademen versus invasief en CPAP

Zie de volgende pagina.



Summary of findings

Vraagstelling NIPPV versus NCPAP voor RDS bij premature pasgeborenen at risk voor BPD.

Patiënten of populatie RDS bij premature pasgeborenen at risk voor BPD.

Interventie NIPPV.

Controle NCPAP.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met NCPAP	Risico met NIPPV				
BPD bij 36 weken PML	169 per 1.000	122 per 1.000 (91 tot 163)	RR 0.72 (0.54 tot 0.96)	1099 (10 RCTs)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{a,b,c}	
Mortaliteit tijdens studie	78 per 1.000	59 per 1.000 (40 tot 87)	RR 0.75 (0.51 tot 1.11)	1261 (11 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^b	
Respiratoire insufficiëntie - noodzaak tot intubatie	297 per 1.000	214 per 1.000 (178 tot 258)	RR 0.72 (0.60 tot 0.87)	1150 (10 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	
Pneumothorax	35 per 1.000	31 per 1.000 (18 tot 55)	RR 0.89 (0.51 tot 1.58)	1261 (11 RCTs)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{a,b,c}	
Ernstige IVH (graad III/IV)	37 per 1.000	46 per 1.000 (19 tot 110)	RR 1.26 (0.53 tot 3.01)	430 (4 RCTs)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{a,b,c}	
NEC (≥ Bell's stadium 2)	55 per 1.000	37 per 1.000 (19 tot 72)	RR 0.67 (0.34 tot 1.31)	718 (7 RCTs)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{a,b,c}	
ROP (≥ stadium 3)	63 per 1.000	94 per 1.000 (41 tot 215)	RR 1.50 (0.65 tot 3.44)	245 (2 RCTs)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{a,b,c}	
<p>Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het relatieve effect van de interventie (en het 95% BI). CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.</p>						
<p>GRADE Working Group grades of evidence</p> <p>High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.</p> <p>Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.</p> <p>Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.</p> <p>Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.</p>						

Explanations

- interventie niet geblindeerd
- aantal events < 300
- wijd BI

Vraagstelling NIPPV versus NCPAP voor voorkomen van extubatie falen bij premature pasgeborenen.

Patiënten of populatie Voorkomen van extubatie falen bij premature pasgeborenen.

Interventie NIPPV.

Controle NCPAP.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met NCPAP	Risico met NIPPV				
BPD bij 36 weken PML	338 per 1.000	314 per 1.000 (270 tot 368)	RR 0.93 (0.80 tot 1.09)	1241 (7 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	
Overlijden voor ontslag	97 per 1.000	68 per 1.000 (48 tot 96)	RR 0.70 (0.49 tot 0.99)	1338 (7 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b	
Respiratoir falen na detubatie	394 per 1.000	272 per 1.000 (236 tot 311)	RR 0.69 (0.60 tot 0.79)	1604 (12 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,c}	
Noodzaak tot herintubatie	378 per 1.000	280 per 1.000 (242 tot 322)	RR 0.74 (0.64 tot 0.85)	1474 (10 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	
Gastro-intestinale perforatie	56 per 1.000	52 per 1.000 (33 tot 82)	RR 0.94 (0.60 tot 1.48)	1239 (7 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	
NEC	108 per 1.000	94 per 1.000 (69 tot 129)	RR 0.87 (0.64 tot 1.19)	1387 (8 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	
Pneumothorax	59 per 1.000	27 per 1.000 (16 tot 47)	RR 0.46 (0.27 tot 0.79)	1330 (7 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	
Opnameduur (dagen)	The mean opnameduur (dagen) was 0	MD 2.77 hoger (0.04 hoger tot 5.51 hoger)	-	238 (4 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	
<p>Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het relatieve effect van de interventie (en het 95% BI). CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference.</p>						
<p>GRADE Working Group grades of evidence High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect. Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different. Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect. Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.</p>						

Explanations

- a. interventie niet geblindeerd
- b. wijd BI
- c. I2 > 60%

Grade evidence profile

Auteur(s) M van de Loo.

Vraagstelling NIPPV versus NCPAP voor RDS bij premature pasgeborenen at risk voor BPD.

Literatuur Lemyre B, Laughon M, Bose C, et al. Early nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus early nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016;12.

Oncel MY, Arayici S, Uras N, et al. Nasal continuous positive airway pressure versus nasal intermittent positive-pressure ventilation within the minimally invasive surfactant therapy approach in preterm infants: a randomised controlled trial. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2016;101(4):F323-8.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	NIPPV	NCPAP	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
BPD bij 36 weken PML												
10	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^{b,c}	niet gevonden	67/550 (12.2%)	93/549 (16.9%)	RR 0.72 (0.54 tot 0.96)	47 minder per 1.000 (from 78 minder tot 7 minder)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Mortaliteit tijdens studie												
11	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^b	niet gevonden	37/624 (5.9%)	50/637 (7.8%)	RR 0.75 (0.51 tot 1.11)	20 minder per 1.000 (from 38 minder tot 9 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Respiratoire insufficiëntie - noodzaak tot intubatie												
10	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	125/570 (21.9%)	172/580 (29.7%)	RR 0.72 (0.60 tot 0.87)	83 minder per 1.000 (from 119 minder)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK

										tot 39 minder)		
Pneumothorax												
11	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^{b,c}	niet gevonden	19/624 (3.0%)	22/637 (3.5%)	RR 0.89 (0.51 tot 1.58)	4 minder per 1.000 (from 17 minder tot 20 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	BELANGRIJK
Ernstige IVH (graad III/IV)												
4	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^{b,c}	niet gevonden	10/211 (4.7%)	8/219 (3.7%)	RR 1.26 (0.53 tot 3.01)	9 meer per 1.000 (from 17 minder tot 73 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	BELANGRIJK
NEC (≥ Bell's stadium 2)												
7	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^{b,c}	niet gevonden	13/355 (3.7%)	20/363 (5.5%)	RR 0.67 (0.34 tot 1.31)	18 minder per 1.000 (from 36 minder tot 17 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	BELANGRIJK
ROP (≥ stadium 3)												
2	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^{b,c}	niet gevonden	11/117 (9.4%)	8/128 (6.3%)	RR 1.50 (0.65 tot 3.44)	31 meer per 1.000 (from 22 minder tot 153 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	BELANGRIJK

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. interventie niet geblindeerd
- b. aantal events < 300
- c. wijd BI

Auteur(s) M van de Loo

Vraagstelling NIPPV versus NCPAP voor voorkomen van extubatie falen bij premature pasgeborenen

Literatuur Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG, et al. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017;2.

Ribeiro SNS, Fontes MJF, Bhandari V, et al. Noninvasive Ventilation in Newborns \leq 1,500 g after Tracheal Extubation: Randomized Clinical Trial. J Perinatol. 2017;34(12):1190-1198.

Komatsu DF, Diniz EM, Ferraro AA, et al. Randomized controlled trial comparing nasal intermittent positive pressure ventilation and nasal continuous positive airway pressure in premature infants after tracheal extubation. Rev Assoc Med Bras (1992). 2016;62(6):568-574.

Aantal studies	Studieopzet	Certainty assessment					Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
		Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	NIPPV	NCPAP	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
BPD bij 36 weken PML												
7	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	199/616 (32.3%)	211/625 (33.8%)	RR 0.93 (0.80 tot 1.09)	24 minder per 1.000 (from 68 minder tot 30 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Overlijden voor ontslag												
7	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	47/659 (7.1%)	66/679 (9.7%)	RR 0.70 (0.49 tot 0.99)	29 minder per 1.000 (from 50 minder tot 1 minder)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Respiratoir falen na detubatie												
12	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	ernstig ^c	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	217/796 (27.3%)	318/808 (39.4%)	RR 0.69 (0.60 tot 0.79)	122 minder per 1.000 (from 157 minder tot 83 minder)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK

Noodzaak tot herintubatie												
10	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	205/726 (28.2%)	283/748 (37.8%)	RR 0.74 (0.64 tot 0.85)	98 minder per 1.000 (from 136 minder tot 57 minder)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
Gastro-intestinale perforatie												
7	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	33/609 (5.4%)	35/630 (5.6%)	RR 0.94 (0.60 tot 1.48)	3 minder per 1.000 (from 22 minder tot 27 meer)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
NEC												
8	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	67/686 (9.8%)	76/701 (10.8%)	RR 0.87 (0.64 tot 1.19)	14 minder per 1.000 (from 39 minder tot 21 meer)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
Pneumothorax												
7	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^d	niet gevonden	18/654 (2.8%)	40/676 (5.9%)	RR 0.46 (0.27 tot 0.79)	32 minder per 1.000 (from 43 minder tot 12 minder)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
Opnameduur (dagen)												
4	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	122	116	-	MD 2.77 hoger (0.04)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK

											hoger tot 5.51 hoger)		
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	-----------------------------	--	--

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

Explanations

- a. interventie niet geblindeerd
- b. wijd BI
- c. I² > 60%
- d. laag aantal events

Module 8 Surfactant

Uitgangsvragen

- Geeft een behandeling met exogeen surfactant een reductie van BPD, mortaliteit of een combinatie van deze uitkomsten bij prematuur geboren kinderen met een risico op (profylaxe) of vastgestelde (rescue-)RDS?
- Is het effect op deze uitkomsten afhankelijk van het surfactantpreparaat (synthetisch of dierlijk), de dosering (een of meer), het tijdstip van toediening (profylactisch, vroeg of laat) en/of het al dan niet continueren van kunstmatige beademing na toediening en/of het al dan niet gebruiken van een katheter om de surfactant toe te dienen tijdens spontane ademhaling?

Zoekstrategie

Medline zoekstrategie (systematic review):

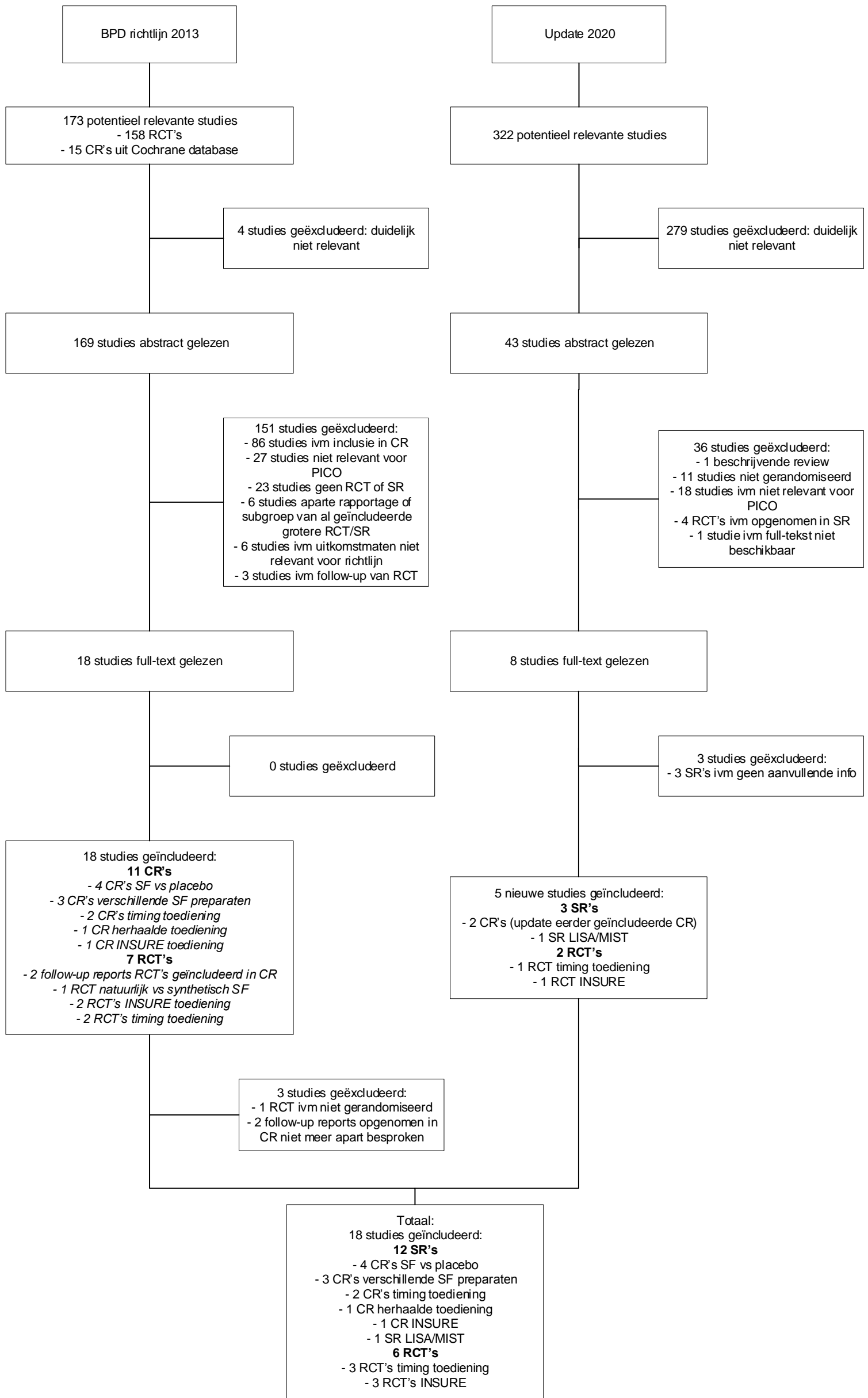
```
"surface-active agents"[MeSH Terms] OR ("surface-active"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "surface-active agents"[All Fields] OR "surfactant"[All Fields] OR "surface-active agents"[Pharmacological Action] OR "pulmonary surfactants"[MeSH Terms] OR ("pulmonary"[All Fields] AND "surfactants"[All Fields]) OR "pulmonary surfactants"[All Fields] OR "pulmonary surfactants"[Pharmacological Action] AND ("humans"[MeSH Terms] AND English[lang] AND "infant"[MeSH Terms])
AND
((systematic review[tiab] OR review literature[23] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR review[pt] OR systematic literature review[tiab] OR systematic literature review[tiab]) OR (meta analysis[pt] OR meta analysis[23] OR meta analysis[tiab] OR metaanalysis[tiab] OR meta analyses[tiab]) OR (guidelin*[tiab] OR guideline[pt] OR evidence[tiab]) OR (Search AND "Cochrane Database Syst Rev"[Journal])) AND ((databases[23] OR bibliography[tiab]) OR ((medline[tiab] OR embase[tiab] OR pubmed[tiab] OR BInahl[tiab] OR cochrane[tiab]) OR medline[23] OR pubmed[23]) OR (search*[tiab] OR handsearch*[tiab]))
```

Medline zoekstrategie (randomized controlled trials):

```
"surface-active agents"[MeSH Terms] OR ("surface-active"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "surface-active agents"[All Fields] OR "surfactant"[All Fields] OR "surface-active agents"[Pharmacological Action] OR "pulmonary surfactants"[MeSH Terms] OR ("pulmonary"[All Fields] AND "surfactants"[All Fields]) OR "pulmonary surfactants"[All Fields] OR "pulmonary surfactants"[Pharmacological Action] AND ("humans"[MeSH Terms] AND English[lang] AND "infant"[MeSH Terms])
AND
randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]
```

Figuur Surfactant

Zie de volgende pagina.



Summary of findings

Vraagstelling Dierlijk surfactant versus placebo voor behandeling van prematuren met RDS.

Patiënten of populatie Behandeling van prematuren met RDS.

Interventie Dierlijk surfactant.

Controle Placebo.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met placebo	Risico met dierlijk surfactant				
Mortaliteit	298 per 1.000	203 per 1.000 (170 tot 238)	RR 0.68 (0.57 tot 0.80)	1605 (13 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	
Mortaliteit voor ontslag	284 per 1.000	179 per 1.000 (125 tot 255)	RR 0.63 (0.44 tot 0.90)	421 (7 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	
NEC	43 per 1.000	49 per 1.000 (30 tot 79)	RR 1.13 (0.70 tot 1.82)	1346 (8 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^{a,b,c}	
Ernstige IVH	277 per 1.000	258 per 1.000 (219 tot 305)	RR 0.93 (0.79 tot 1.10)	1501 (10 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	
ROP	45 per 1.000	61 per 1.000 (10 tot 349)	RR 1.34 (0.23 tot 7.67)	89 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^{a,b,c}	
CP	207 per 1.000	182 per 1.000 (70 tot 470)	RR 0.88 (0.34 tot 2.27)	73 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^{a,b,c}	
Visuele handicap bij overlevers	26 per 1.000	10 per 1.000 (1 tot 91)	RR 0.38 (0.04 tot 3.44)	149 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^{a,b,c}	
Major neurodevelopmental disability bij overlevers	68 per 1.000	136 per 1.000 (35 tot 525)	RR 2.00 (0.52 tot 7.70)	101 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^{a,b,c}	

Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95% BI).
CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

- a. Events < 300
- b. CI < 0.75
- c. CI > 1.25

Vraagstelling Profylactische compared to selectieve surfactant toediening in prematuren met RDS.

Patiënten of populatie Prematuren met RDS.

Interventie Profylactische.

Controle Selectieve surfactant toediening.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met selectieve surfactant toediening	Risico met Profylactische				
Mortaliteit bij 36 weken PML of voor ontslag	171 per 1.000	135 per 1.000 (108 tot 171)	RR 0.79 (0.63 tot 1.00)	1458 (5 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	
Mortaliteit bij 36 weken PML of voor ontslag - studies zonder routinematige toediening van CPAP	227 per 1.000	164 per 1.000 (127 tot 212)	RR 0.72 (0.56 tot 0.93)	1030 (4 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b	
Mortaliteit bij 36 weken PML of voor ontslag - studies met routinematige toediening van CPAP	41 per 1.000	72 per 1.000 (32 tot 161)	RR 1.76 (0.79 tot 3.94)	428 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^{b,c,d}	
BPD	285 per 1.000	322 per 1.000 (285 tot 362)	RR 1.13 (1.00 tot 1.27)	2229 (7 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^e	
BPD - studies zonder routinematige toediening van CPAP	79 per 1.000	103 per 1.000 (61 tot 172)	RR 1.30 (0.77 tot 2.17)	558 (4 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{b,d,e}	
BPD - studies met routinematige toediening van CPAP	349 per 1.000	391 per 1.000 (345 tot 440)	RR 1.12 (0.99 tot 1.26)	1671 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^e	
BPD of overlijden	426 per 1.000	482 per 1.000 (435 tot 533)	RR 1.13 (1.02 tot 1.25)	1866 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^e	
BPD of overlijden - studies zonder routinematige toediening van CPAP	200 per 1.000	258 per 1.000 (134 tot 498)	RR 1.29 (0.67 tot 2.49)	122 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAAG ^{b,c,d,e}	
BPD of overlijden - studies met routinematige toediening van CPAP	442 per 1.000	495 per 1.000 (451 tot 548)	RR 1.12 (1.02 tot 1.24)	1744 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^e	
Ernstige IVH	109 per 1.000	94 per 1.000 (79 tot 112)	RR 0.86 (0.72 tot 1.02)	4506 (11 RCTs)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{b,c,e,f}	

Ernstige IVH - studies zonder routinematige toediening van CPAP	109 per 1.000	94 per 1.000 (76 tot 117)	RR 0.87 (0.70 tot 1.08)	2656 (8 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{b,e}
Ernstige IVH - studies met routinematige toediening van CPAP	111 per 1.000	93 per 1.000 (71 tot 122)	RR 0.84 (0.64 tot 1.10)	1850 (3 RCTs)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{a,b,c,e}
ROP ≥ graad 2	69 per 1.000	67 per 1.000 (50 tot 88)	RR 0.97 (0.73 tot 1.28)	2817 (6 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{b,c,d,e}
ROP ≥ graad 2 - studies zonder routinematige toediening van CPAP	19 per 1.000	19 per 1.000 (9 tot 39)	RR 0.97 (0.46 tot 2.04)	1379 (3 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{b,c,d,e}
ROP ≥ graad 2 - studies met routinematige toediening van CPAP	117 per 1.000	113 per 1.000 (84 tot 152)	RR 0.97 (0.72 tot 1.30)	1438 (3 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{b,c,d,e}
PVL	27 per 1.000	33 per 1.000 (20 tot 55)	RR 1.23 (0.75 tot 2.01)	2000 (5 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{b,e}
PVL - studies zonder routinematige toediening van CPAP	31 per 1.000	40 per 1.000 (23 tot 66)	RR 1.29 (0.76 tot 2.16)	1604 (4 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{b,d,e}
PVL - studies met routinematige toediening van CPAP	15 per 1.000	10 per 1.000 (2 tot 62)	RR 0.72 (0.12 tot 4.28)	396 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAAG ^{b,c,d,e}

Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95% BI).
CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

- a. I2 >60%
- b. Events < 300
- c. CI<0.75
- d. CI>1.25
- e. No blinding intervention and outcome
- f. P<0.05

Vraagstelling Synthetisch surfactant versus controle voor premature pasgeborenen met RDS.

Patiënten of populatie Premature pasgeborenen met RDS.

Interventie Synthetisch surfactant.

Controle Controle.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met controle	Risico met synthetisch surfactant				
Mortaliteit voor ontslag	213 per 1.000	168 per 1.000 (145 tot 196)	RR 0.79 (0.68 tot 0.92)	2352 (6 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	
Mortaliteit bij leeftijd 1 jaar	211 per 1.000	168 per 1.000 (145 tot 198)	RR 0.80 (0.69 tot 0.94)	2224 (4 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	
NEC	19 per 1.000	25 per 1.000 (14 tot 43)	RR 1.32 (0.76 tot 2.29)	2328 (5 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^{a,c}	
Ernstige IVH	81 per 1.000	68 per 1.000 (51 tot 91)	RR 0.84 (0.63 tot 1.12)	2328 (5 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^{a,d}	
Ernstige ROP bij overlevenden die onderzocht zijn	120 per 1.000	87 per 1.000 (55 tot 140)	RR 0.73 (0.46 tot 1.17)	605 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^{a,d}	
CP bij overlevers die onderzocht zijn	96 per 1.000	73 per 1.000 (53 tot 101)	RR 0.76 (0.55 tot 1.05)	1557 (5 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^{a,d}	

Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95% BI).
CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

- a. Events < 300
- b. I2 30-60%
- c. CI > 1.25
- d. CI < 0.75

Vraagstelling Profylactisch synthetisch surfactant versus placebo voor premature pasgeborenen met RDS

Patiënten of populatie Premature pasgeborenen met RDS

Interventie Profylactisch synthetisch surfactant

Controle Placebo

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met placebo	Risico met profylactisch synthetisch surfactant				
Mortaliteit voor ontslag	356 per 1.000	306 per 1.000 (252 tot 370)	RR 0.86 (0.71 tot 1.04)	729 (5 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^{a,b}	
Mortaliteit bij leeftijd 1 jaar	326 per 1.000	271 per 1.000 (228 tot 320)	RR 0.83 (0.70 tot 0.98)	1046 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^c	
NEC	68 per 1.000	75 per 1.000 (53 tot 108)	RR 1.11 (0.78 tot 1.59)	1543 (7 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^{a,d}	
Ernstige IVH	126 per 1.000	128 per 1.000 (95 tot 174)	RR 1.01 (0.75 tot 1.38)	1117 (4 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^{a,d}	
Ernstige ROP	111 per 1.000	99 per 1.000 (64 tot 151)	RR 0.89 (0.58 tot 1.36)	645 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^{a,b,d}	
CP bij leeftijd 1-2 jaar	153 per 1.000	142 per 1.000 (98 tot 204)	RR 0.93 (0.64 tot 1.33)	670 (4 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^{a,b,d}	
Matig/ernstige CP	75 per 1.000	69 per 1.000 (40 tot 119)	RR 0.92 (0.53 tot 1.59)	670 (4 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^{a,b,d}	
<p>Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het relatieve effect van de interventie (en het 95% BI). CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.</p>						
<p>GRADE Working Group grades of evidence High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect. Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different. Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect. Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.</p>						

Explanations

- a. Events < 300
- b. CI<0.75
- c. I2 30-60%
- d. CI>1.25

Vraagstelling Dierlijk surfactant versus eiwit-vrij synthetisch surfactant voor premature pasgeborenen met RDS.

Patiënten of populatie Premature pasgeborenen met RDS.

Interventie Dierlijk surfactant.

Controle Eiwit-vrij synthetisch surfactant.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met eiwit-vrij synthetisch surfactant	Risico met dierlijk surfactant				
Mortaliteit	203 per 1.000	181 per 1.000 (160 tot 201)	RR 0.89 (0.79 tot 0.99)	5413 (13 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	
BPD	325 per 1.000	322 per 1.000 (296 tot 354)	RR 0.99 (0.91 tot 1.09)	4027 (8 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	
BPD of overlijden	473 per 1.000	459 per 1.000 (426 tot 492)	RR 0.97 (0.90 tot 1.04)	3332 (5 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	
IVH graad 3 of 4	115 per 1.000	124 per 1.000 (104 tot 146)	RR 1.08 (0.91 tot 1.27)	4241 (9 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b,c}	
<p>Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het relatieve effect van de interventie (en het 95% BI). CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.</p> <p>GRADE Working Group grades of evidence High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect. Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different. Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect. Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.</p>						

Explanations

- a. No blinding intervention
- b. Events < 300
- c. CI>1.25

Vraagstelling Eiwit-houdend synthetisch surfactant versus dierlijk surfactant voor premature pasgeborenen met RDS.

Patiënten of populatie Premature pasgeborenen met RDS.

Interventie Eiwit-houdend synthetisch surfactant.

Controle Dierlijk surfactant.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met dierlijk surfactant	Risico met eiwit-houdend synthetisch surfactant				
Mortaliteit bij 36 weken PML	Studie populatie		RR 0.81 (0.64 tot 1.03)	1028 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^{a,b}	
	238 per 1.000	193 per 1.000 (152 tot 245)				
	Moderate					
	225 per 1.000	182 per 1.000 (144 tot 232)				
BPD bij 36 weken PML	Studie populatie		RR 0.99 (0.84 tot 1.18)	1028 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	
	332 per 1.000	329 per 1.000 (279 tot 392)				
	Moderate					
	284 per 1.000	281 per 1.000 (239 tot 335)				
BPD of overlijden bij 36 weken PML	Studie populatie		RR 0.96 (0.82 tot 1.12)	1028 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	
	403 per 1.000	387 per 1.000 (331 tot 452)				
	Moderate					
	384 per 1.000	369 per 1.000 (315 tot 430)				
Ernstige IVH graad 3 en 4	Studie populatie		RR 1.52 (0.73 tot 3.13)	243 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,c}	
	89 per 1.000	135 per 1.000 (65 tot 278)				
	Moderate					
	89 per 1.000	135 per 1.000 (65 tot 279)				
PVL	Studie populatie		RR 0.79 (0.53 tot 1.19)	1028 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^{a,b}	
	99 per 1.000	79 per 1.000 (53 tot 118)				
	Moderate					
	97 per 1.000	77 per 1.000 (51 tot 115)				

Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95% BI).
CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

- a. Events <<<< 300
- b. RR < of > 0.25
- c. RR < en > 0.25

Vraagstelling Eiwit-houdend synthetisch surfactant versus eiwit-vrij synthetisch surfactant voor premature pasgeborenen met RDS.

Patiënten of populatie Premature pasgeborenen met RDS.

Interventie Eiwit-houdend synthetisch surfactant.

Controle Eiwit-vrij synthetisch surfactant.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met eiwit-vrij synthetisch surfactant	Risico met eiwit-houdend synthetisch surfactant				
Mortaliteit bij 36 weken PML	Studie populatie		RR 0.89 (0.71 tot 1.11)	1036 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^{a,b}	
	238 per 1.000	212 per 1.000 (169 tot 264)				
	Moderate					
	238 per 1.000	212 per 1.000 (169 tot 264)				
BPD bij 36 weken PML	Studie populatie		RR 0.89 (0.78 tot 1.03)	1036 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	
	450 per 1.000	400 per 1.000 (351 tot 463)				
	Moderate					
	450 per 1.000	401 per 1.000 (351 tot 464)				
BPD of overlijden bij 36 weken PML	Studie populatie		RR 0.88 (0.77 tot 1.01)	1036 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	
	462 per 1.000	406 per 1.000 (356 tot 466)				
	Moderate					

	462 per 1.000	407 per 1.000 (356 tot 467)				
PVL	Studie populatie		RR 0.80 (0.56 tot 1.15)	1036 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,c}	
	116 per 1.000	93 per 1.000 (65 tot 133)				
	Moderate					
	116 per 1.000	93 per 1.000 (65 tot 133)				
Ernstige IVH (graad 3 en 4)	Studie populatie		RR 0.99 (0.79 tot 1.25)	1036 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HOOG ^b	
	220 per 1.000	218 per 1.000 (174 tot 275)				
	Moderate					
	220 per 1.000	218 per 1.000 (174 tot 275)				
Doofheid bij 1 jaar bij overlevers die onderzocht zijn	Studie populatie		RR 1.30 (0.50 tot 3.38)	585 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAAG ^{c,d}	
	25 per 1.000	33 per 1.000 (13 tot 85)				
	Moderate					
	25 per 1.000	33 per 1.000 (13 tot 85)				
Blindheid bij 1 jaar bij overlevers die onderzocht zijn	Studie populatie		RR 0.73 (0.29 tot 1.82)	585 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAAG ^{c,d}	
	36 per 1.000	26 per 1.000 (10 tot 65)				
	Moderate					
	36 per 1.000	26 per 1.000 (10 tot 66)				

Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95% BI).
CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

- a. RR < 0.75 of > 1.25
- b. Events << 300
- c. events <<<<<300
- d. RR < 0.75 EN > 1.25

Vraagstelling Vroeg surfactant via INSURE versus selectief surfactant met beademing voor premature pasgeborenen met RDS..

Patiënten of populatie Premature pasgeborenen met RDS.

Interventie Vroeg surfactant via INSURE.

Controle Selectief surfactant met beademing.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met selectief surfactant met beademing	Risico met vroeg surfactant via INSURE				
Mortaliteit < 28 dagen	57 per 1.000	42 per 1.000 (22 tot 79)	RR 0.74 (0.39 tot 1.39)	674 (7 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^{a,b,c}	
BPD	463 per 1.000	403 per 1.000 (315 tot 509)	RR 0.87 (0.68 tot 1.10)	320 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b,d}	
Ernstige IVH (graad 3-4)	26 per 1.000	15 per 1.000 (5 tot 45)	RR 0.60 (0.20 tot 1.75)	636 (4 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b,c,d}	
PVL	12 per 1.000	4 per 1.000 (0 tot 36)	RR 0.32 (0.03 tot 3.02)	346 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b,c,d}	
<p>Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het relatieve effect van de interventie (en het 95% BI). CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.</p> <p>GRADE Working Group grades of evidence High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect. Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different. Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect. Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.</p>						

Explanations

- a. Events < 300
- b. CI<0.75
- c. CI>1.25
- d. No blinding intervention

Vraagstelling Profylactisch surfactant via INSURE versus selectief surfactant met beademing voor premature pasgeborenen met RDS.

Patiënten of populatie Premature pasgeborenen met RDS.

Interventie Profylactisch surfactant via INSURE.

Controle Selectief surfactant met beademing.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met selectief surfactant met beademing	Risico met Profylactisch surfactant via INSURE				
Mortaliteit bij 36 weken PML	40 per 1.000	69 per 1.000 (31 tot 155)	RR 1.72 (0.77 tot 3.85)	439 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^{a,b}	
BPD	265 per 1.000	212 per 1.000 (151 tot 299)	RR 0.80 (0.57 tot 1.13)	439 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,c,d}	
BPD of overlijden	305 per 1.000	284 per 1.000 (210 tot 378)	RR 0.93 (0.69 tot 1.24)	439 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,c}	
Ernstige IVH	28 per 1.000	39 per 1.000 (14 tot 110)	RR 1.41 (0.50 tot 4.00)	424 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b,c,d}	
PVL	15 per 1.000	29 per 1.000 (7 tot 116)	RR 2.02 (0.51 tot 7.97)	410 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b,c,d}	
Ernstige ROP	68 per 1.000	22 per 1.000 (7 tot 67)	RR 0.33 (0.11 tot 0.99)	372 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,c}	

Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95% BI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

- a. Events < 300
- b. CI>1.25
- c. No blinding intervention
- d. CI <0.75

Vraagstelling Surfactant via LISA/MIST versus surfactant bij endotracheale beademing voor ter preventie van BPD bij premature pasgeborenen.

Patiënten of populatie Ter preventie van BPD bij premature pasgeborenen.

Interventie Surfactant via LISA/MIST.

Controle Surfactant bij endotracheale beademing.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met surfactant bij endotracheale beademing	Risico met surfactant via LISA/MIST				
Mortaliteit	98 per 1.000	83 per 1.000 (55 tot 126)	RR 0.85 (0.56 tot 1.28)	895 (6 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^{a,b,c}	
BPD	172 per 1.000	124 per 1.000 (91 tot 168)	RR 0.72 (0.53 tot 0.98)	895 (6 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,d}	
BPD of overlijden	270 per 1.000	200 per 1.000 (159 tot 254)	RR 0.74 (0.59 tot 0.94)	895 (6 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,d}	
Ernstige IVH	112 per 1.000	77 per 1.000 (45 tot 131)	RR 0.69 (0.40 tot 1.17)	521 (3 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b,d}	
PVL	54 per 1.000	38 per 1.000 (17 tot 84)	RR 0.71 (0.32 tot 1.55)	521 (3 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b,c,d}	
Ernstige ROP	35 per 1.000	27 per 1.000 (10 tot 71)	RR 0.78 (0.30 tot 2.05)	521 (3 RCTs)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{a,b,c,d,e}	

Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95% BI).
CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

- a. Events < 300
- b. CI < 0.75
- c. CI > 1.25
- d. Blinding intervention and outcome
- e. I²>60 met p=0.05

Vraagstelling Vroege selectieve surfactant toediening versus latere selectieve surfactant toediening voor premature pasgeborenen met RDS.

Patiënten of populatie Premature pasgeborenen met RDS.

Interventie Vroege selectieve surfactant toediening.

Controle Latere selectieve surfactant toediening.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met latere selectieve surfactant toediening	Risico met vroege selectieve surfactant toediening				
Mortaliteit	236 per 1.000	198 per 1.000 (175 tot 224)	RR 0.84 (0.74 tot 0.95)	3577 (6 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	
Mortaliteit voor ontslag	272 per 1.000	239 per 1.000 (212 tot 269)	RR 0.88 (0.78 tot 0.99)	3157 (5 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	
BPD	111 per 1.000	77 per 1.000 (61 tot 97)	RR 0.69 (0.55 tot 0.87)	3050 (3 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	
BPD of overlijden bij 36 weken PML	355 per 1.000	294 per 1.000 (266 tot 323)	RR 0.83 (0.75 tot 0.91)	3050 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	
Ernstige IVH	168 per 1.000	161 per 1.000 (138 tot 188)	RR 0.96 (0.82 tot 1.12)	3050 (3 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	
PVL	136 per 1.000	20 per 1.000 (1 tot 372)	RR 0.15 (0.01 tot 2.73)	43 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b,c,d}	
ROP ≥ graad 3	17 per 1.000	18 per 1.000 (11 tot 30)	RR 1.05 (0.62 tot 1.78)	3050 (3 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b,c,d}	
Visuele beperking	200 per 1.000	182 per 1.000 (96 tot 340)	RR 0.91 (0.48 tot 1.70)	167 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b,c,d}	
Auditieve beperking	22 per 1.000	13 per 1.000 (1 tot 140)	RR 0.58 (0.05 tot 6.32)	167 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b,c,d}	

Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95% BI).
CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

- a. No blinding intervention and outcome
- b. Events < 300
- c. CI < 0.75

d. CI > 1.25

Vraagstelling Multipele doseringen versus enkele dosering surfactant voor voor premature pasgeborenen met RDS.

Patiënten of populatie Premature pasgeborenen met RDS.

Interventie Multipele doseringen.

Controle Enkele dosering surfactant.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met enkele dosering surfactant	Risico met multipele doseringen				
Mortaliteit	Studie populatie		RR 0.59 (0.44 tot 0.78)	1220 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	
	177 per 1.000	104 per 1.000 (78 tot 138)				
	Moderate					
	171 per 1.000	101 per 1.000 (75 tot 133)				
Ernstige IVH	Studie populatie		RR 0.96 (0.72 tot 1.29)	1220 (3 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	
	126 per 1.000	121 per 1.000 (91 tot 163)				
	Moderate					
	102 per 1.000	98 per 1.000 (73 tot 132)				

Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95% BI).
CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

a. Events < 300

b. RR incl. 1 en CI <0.75 en/of > 1.25

Grade evidence profile

Auteur(s) A van Kaam.

Vraagstelling Dierlijk surfactant versus placebo voor behandeling van prematuren met RDS.

Literatuur Seger N, Soll R. Animal derived surfactant extract for treatment of respiratory distress syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009;2.

Aantal studies	Studieopzet	Certainty assessment					Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
		Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	dierlijk surfactant	placebo	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Mortaliteit												
13	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	164/810 (20.2%)	237/795 (29.8%)	RR 0.68 (0.57 tot 0.80)	95 minder per 1.000 (from 128 minder tot 60 minder)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Mortaliteit voor ontslag												
7	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	37/206 (18.0%)	61/215 (28.4%)	RR 0.63 (0.44 tot 0.90)	105 minder per 1.000 (from 159 minder tot 28 minder)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
NEC												
8	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{a,b,c}	niet gevonden	33/678 (4.9%)	29/668 (4.3%)	RR 1.13 (0.70 tot 1.82)	6 meer per 1.000 (from 13 minder tot 36 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
Ernstige IVH												

10	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	195/758 (25.7%)	206/743 (27.7%)	RR 0.93 (0.79 tot 1.10)	19 minder per 1.000 (from 58 minder tot 28 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
ROP												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{a,b,c}	niet gevonden	3/45 (6.7%)	2/44 (4.5%)	RR 1.34 (0.23 tot 7.67)	15 meer per 1.000 (from 35 minder tot 303 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
CP												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{a,b,c}	niet gevonden	8/44 (18.2%)	6/29 (20.7%)	RR 0.88 (0.34 tot 2.27)	25 minder per 1.000 (from 137 minder tot 263 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
Visuele handicap bij overlevers												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{a,b,c}	niet gevonden	0/73 (0.0%)	2/76 (2.6%)	RR 0.38 (0.04 tot 3.44)	16 minder per 1.000 (from 25 minder tot 64 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
Major neurodevelopmental disability bij overlevers												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{a,b,c}	niet gevonden	7/57 (12.3%)	3/44 (6.8%)	RR 2.00 (0.52 tot 7.70)	68 meer per 1.000 (from 33	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK

										minder tot 457 meer)		
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	----------------------	--	--

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. Events < 300
- b. CI < 0.75
- c. CI > 1.25

Auteur(s) A van Kaam.

Vraagstelling Profylactische compared to selectieve surfactant toediening in prematuren met RDS.

Literatuur Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012;3.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Profylactische	selectieve surfactant toediening	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Mortaliteit bij 36 weken PML of voor ontslag												
5	gerandomiseerde trials	niet ernstig	ernstig ^a	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	101/728 (13.9%)	125/730 (17.1%)	RR 0.79 (0.63 tot 1.00)	36 minder per 1.000 (from 63 minder tot 0 minder)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Mortaliteit bij 36 weken PML of voor ontslag - studies zonder routinematige toediening van CPAP												
4	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	86/520 (16.5%)	116/510 (22.7%)	RR 0.72 (0.56 tot 0.93)	64 minder per 1.000 (from 100 minder tot 16 minder)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Mortaliteit bij 36 weken PML of voor ontslag - studies met routinematige toediening van CPAP												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{b,c,d}	niet gevonden	15/208 (7.2%)	9/220 (4.1%)	RR 1.76 (0.79)	31 meer per	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL

									tot 3.94)	1.000 (from 9 minder tot 120 meer)		
BPD												
7	gerandomiseerde trials	ernstig ^e	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	346/1104 (31.3%)	321/1125 (28.5%)	RR 1.13 (1.00 tot 1.27)	37 meer per 1.000 (from 0 minder tot 77 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
BPD - studies zonder routinematige toediening van CPAP												
4	gerandomiseerde trials	ernstig ^e	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{b,d}	niet gevonden	31/293 (10.6%)	21/265 (7.9%)	RR 1.30 (0.77 tot 2.17)	24 meer per 1.000 (from 18 minder tot 93 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
BPD - studies met routinematige toediening van CPAP												
3	gerandomiseerde trials	ernstig ^e	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	315/811 (38.8%)	300/860 (34.9%)	RR 1.12 (0.99 tot 1.26)	42 meer per 1.000 (from 3 minder tot 91 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
BPD of overlijden												
3	gerandomiseerde trials	ernstig ^e	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	445/923 (48.2%)	402/943 (42.6%)	RR 1.13 (1.02 tot 1.25)	55 meer per 1.000 (from 9 meer tot 107 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
BPD of overlijden - studies zonder routinematige toediening van CPAP												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^e	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{b,c,d}	niet gevonden	16/62 (25.8%)	12/60 (20.0%)	RR 1.29 (0.67	58 meer per	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL

									tot 2.49)	1.000 (from 66 minder tot 298 meer)		
BPD of overlijden - studies met routinematige toediening van CPAP												
2	gerandomiseerde trials	ernstig ^e	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	429/861 (49.8%)	390/883 (44.2%)	RR 1.12 (1.02 tot 1.24)	53 meer per 1.000 (from 9 meer tot 106 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Ernstige IVH												
11	gerandomiseerde trials	ernstig ^e	ernstig ^f	niet ernstig	ernstig ^{b,c}	niet gevonden	212/2249 (9.4%)	247/2257 (10.9%)	RR 0.86 (0.72 tot 1.02)	15 minder per 1.000 (from 31 minder tot 2 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	BELANGRIJK
Ernstige IVH - studies zonder routinematige toediening van CPAP												
8	gerandomiseerde trials	ernstig ^e	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	127/1339 (9.5%)	143/1317 (10.9%)	RR 0.87 (0.70 tot 1.08)	14 minder per 1.000 (from 33 minder tot 9 meer)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
Ernstige IVH - studies met routinematige toediening van CPAP												
3	gerandomiseerde trials	ernstig ^e	ernstig ^a	niet ernstig	ernstig ^{b,c}	niet gevonden	85/910 (9.3%)	104/940 (11.1%)	RR 0.84 (0.64 tot 1.10)	18 minder per 1.000 (from 40 minder tot 11 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	BELANGRIJK

ROP ≥ graad 2												
6	gerandomiseerde trials	ernstig ^e	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{b,c,d}	niet gevonden	88/1433 (6.1%)	95/1384 (6.9%)	RR 0.97 (0.73 tot 1.28)	2 minder per 1.000 (from 19 minder tot 19 meer)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
ROP ≥ graad 2 - studies zonder routinematige toediening van CPAP												
3	gerandomiseerde trials	ernstig ^e	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{b,c,d}	niet gevonden	13/698 (1.9%)	13/681 (1.9%)	RR 0.97 (0.46 tot 2.04)	1 minder per 1.000 (from 10 minder tot 20 meer)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
ROP ≥ graad 2 - studies met routinematige toediening van CPAP												
3	gerandomiseerde trials	ernstig ^e	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{b,c,d}	niet gevonden	75/735 (10.2%)	82/703 (11.7%)	RR 0.97 (0.72 tot 1.30)	3 minder per 1.000 (from 33 minder tot 35 meer)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
PVL												
5	gerandomiseerde trials	ernstig ^e	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	35/1045 (3.3%)	26/955 (2.7%)	RR 1.23 (0.75 tot 2.01)	6 meer per 1.000 (from 7 minder tot 27 meer)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
PVL - studies zonder routinematige toediening van CPAP												
4	gerandomiseerde trials	ernstig ^e	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{b,d}	niet gevonden	33/855 (3.9%)	23/749 (3.1%)	RR 1.29 (0.76 tot 2.16)	9 meer per 1.000 (from 7 minder tot 36 meer)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK

PVL - studies met routinematige toediening van CPAP												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^e	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{b,c,d}	niet gevonden	2/190 (1.1%)	3/206 (1.5%)	RR 0.72 (0.12 tot 4.28)	4 minder per 1.000 (from 13 minder tot 48 meer)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. I² >60%
- b. Events < 300
- c. CI < 0.75
- d. CI > 1.25
- e. No blinding intervention and outcome
- f. P < 0.05

Auteur(s) A van Kaam.

Vraagstelling Synthetisch surfactant versus controle voor premature pasgeborenen met RDS.

Literatuur Soll R. Synthetic surfactant for respiratory distress syndrome in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 1998;3.

Aantal studies	Studieopzet	Certainty assessment					Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
		Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	synthetisch surfactant	controle	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Mortaliteit voor ontslag												
6	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	201/1174 (17.1%)	251/1178 (21.3%)	RR 0.79 (0.68 tot 0.92)	45 minder per 1.000 (from 68 minder tot 17 minder)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Mortaliteit bij leeftijd 1 jaar												
4	gerandomiseerde trials	niet ernstig	ernstig ^b	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	189/1108 (17.1%)	235/1116 (21.1%)	RR 0.80 (0.69 tot 0.94)	42 minder per 1.000 (from 65	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL

										minder tot 13 minder)		
NEC												
5	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{a,c}	niet gevonden	29/1161 (2.5%)	22/1167 (1.9%)	RR 1.32 (0.76 tot 2.29)	6 meer per 1.000 (from 5 minder tot 24 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
Ernstige IVH												
5	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{a,d}	niet gevonden	80/1161 (6.9%)	95/1167 (8.1%)	RR 0.84 (0.63 tot 1.12)	13 minder per 1.000 (from 30 minder tot 10 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
Ernstige ROP bij overlevenden die onderzocht zijn												
3	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{a,d}	niet gevonden	28/321 (8.7%)	34/284 (12.0%)	RR 0.73 (0.46 tot 1.17)	32 minder per 1.000 (from 65 minder tot 20 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
CP bij overlevers die onderzocht zijn												
5	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{a,d}	niet gevonden	58/790 (7.3%)	74/767 (9.6%)	RR 0.76 (0.55 tot 1.05)	23 minder per 1.000 (from 43 minder tot 5 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. Events < 300
- b. I2 30-60%
- c. CI > 1.25
- d. CI < 0.75

Auteur(s) A van Kaam.

Vraagstelling Profylactisch synthetisch surfactant versus placebo voor premature pasgeborenen met RDS.

Literatuur Soll R, Özek E. Prophylactic protein free synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2010;1.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	profylactisch synthetisch surfactant	placebo	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Mortaliteit voor ontslag												
5	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{a,b}	niet gevonden	113/369 (30.6%)	128/360 (35.6%)	RR 0.86 (0.71 tot 1.04)	50 minder per 1.000 (from 103 minder tot 14 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Mortaliteit bij leeftijd 1 jaar												
3	gerandomiseerde trials	niet ernstig	ernstig ^c	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	140/522 (26.8%)	171/524 (32.6%)	RR 0.83 (0.70 tot 0.98)	55 minder per 1.000 (from 98 minder tot 7 minder)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
NEC												
7	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{a,d}	niet gevonden	59/775 (7.6%)	52/768 (6.8%)	RR 1.11 (0.78 tot 1.59)	7 meer per 1.000 (from 15 minder)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK

											tot 40 meer)		
Ernstige IVH													
4	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{a,d}	niet gevonden	71/555 (12.8%)	71/562 (12.6%)	RR 1.01 (0.75 tot 1.38)	1 meer per 1.000 (from 32 minder tot 48 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK	
Ernstige ROP													
3	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{a,b,d}	niet gevonden	33/338 (9.8%)	34/307 (11.1%)	RR 0.89 (0.58 tot 1.36)	12 minder per 1.000 (from 47 minder tot 40 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK	
CP bij leeftijd 1-2 jaar													
4	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{a,b,d}	niet gevonden	49/350 (14.0%)	49/320 (15.3%)	RR 0.93 (0.64 tot 1.33)	11 minder per 1.000 (from 55 minder tot 51 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK	
Matig/ernstige CP													
4	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{a,b,d}	niet gevonden	24/350 (6.9%)	24/320 (7.5%)	RR 0.92 (0.53 tot 1.59)	6 minder per 1.000 (from 35 minder tot 44 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK	

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

a. Events < 300

b. CI<0.75

- c. I2 30-60%
d. CI>1.25

Auteur(s) A van Kaam.

Vraagstelling Dierlijk surfactant versus eiwit-vrij synthetisch surfactant voor premature pasgeborenen met RDS.

Literatuur Ardell S, Pfister RH, Soll R. Animal derived surfactant extract versus protein free synthetic surfactant for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015;8.

Aantal studies	Studieopzet	Certainty assessment					Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
		Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	dierlijk surfactant	eiwit-vrij synthetisch surfactant	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Mortaliteit												
13	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	444/2596 (17.1%)	572/2817 (20.3%)	RR 0.89 (0.79 tot 0.99)	22 minder per 1.000 (from 43 minder tot 2 minder)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL
BPD												
8	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	579/1896 (30.5%)	693/2131 (32.5%)	RR 0.99 (0.91 tot 1.09)	3 minder per 1.000 (from 29 minder tot 29 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
BPD of overlijden												
5	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	710/1541 (46.1%)	847/1791 (47.3%)	RR 0.97 (0.90 tot 1.04)	14 minder per 1.000 (from 47 minder tot 19 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
IVH graad 3 of 4												

9	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{b,c}	niet gevonden	265/2148 (12.3%)	240/2093 (11.5%)	RR 1.08 (0.91 tot 1.27)	9 meer per 1.000 (from 10 minder tot 31 meer)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
---	------------------------	----------------------	--------------	--------------	------------------------	---------------	------------------	------------------	-----------------------------------	---------------------------------------------------------	--------------	------------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. No blinding intervention
- b. Events < 300
- c. CI>1.25

Auteur(s) A van Kaam.

Vraagstelling Eiwit-houdend synthetisch surfactant versus dierlijk surfactant voor premature pasgeborenen met RDS.

Literatuur Pfister RH, Soll R, Wiswell TE. Protein containing synthetic surfactant versus animal derived surfactant extract for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007;4.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	eiwit-houdend synthetisch surfactant	dierlijk surfactant	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Mortaliteit bij 36 weken PML												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{a,b}	niet gevonden	130/646 (20.1%)	91/382 (23.8%)	RR 0.81 (0.64 tot 1.03)	45 minder per 1.000 (from 86 minder tot 7 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
								22.5%		43 minder per 1.000 (from 81 minder tot 7 meer)		

BPD bij 36 weken PML												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	235/646 (36.4%)	127/382 (33.2%)	RR 0.99 (0.84 tot 1.18)	3 minder per 1.000 (from 53 minder tot 60 meer)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL
								28.4%		3 minder per 1.000 (from 45 minder tot 51 meer)		
BPD of overlijden bij 36 weken PML												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	256/646 (39.6%)	154/382 (40.3%)	RR 0.96 (0.82 tot 1.12)	16 minder per 1.000 (from 73 minder tot 48 meer)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL
								38.4%		15 minder per 1.000 (from 69 minder tot 46 meer)		
Ernstige IVH graad 3 en 4												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^{a,c}	niet gevonden	16/119 (13.4%)	11/124 (8.9%)	RR 1.52 (0.73 tot 3.13)	46 meer per 1.000 (from 24 minder tot 189 meer)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK

								8.9%		46 meer per 1.000 (from 24 minder tot 190 meer)		
PVL												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{a,b}	niet gevonden	54/646 (8.4%)	38/382 (9.9%)	RR 0.79 (0.53 tot 1.19)	21 minder per 1.000 (from 47 minder tot 19 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
								9.7%		20 minder per 1.000 (from 46 minder tot 18 meer)		

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. Events <<<< 300
- b. RR < of > 0.25
- c. RR < en > 0.25

Auteur(s) A van Kaam.

Vraagstelling Eiwit-houdend synthetisch surfactant versus eiwit-vrij synthetisch surfactant voor premature pasgeborenen met RDS.

Literatuur Pfister RH, Soll R, Wiswell TE. Protein-containing synthetic surfactant versus protein-free synthetic surfactant for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009;4.

Aantal studies	Studieopzet	Certainty assessment					Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
		Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	eiwit-houdend synthetisch surfactant	eiwit-vrij synthetisch surfactant	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Mortaliteit bij 36 weken PML												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{a,b}	niet gevonden	111/527 (21.1%)	121/509 (23.8%)	RR 0.89 (0.71 tot 1.11)	26 minder per 1.000 (from 69 minder tot 26 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
							23.8%	26 minder per 1.000 (from 69 minder tot 26 meer)				
BPD bij 36 weken PML												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	212/527 (40.2%)	229/509 (45.0%)	RR 0.89 (0.78 tot 1.03)	49 minder per 1.000 (from 99 minder tot 13 meer)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL
							45.0%	49 minder per 1.000				

											(from 99 minder tot 14 meer)		
BPD of overlijden bij 36 weken PML													
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	214/527 (40.6%)	235/509 (46.2%)	RR 0.88 (0.77 tot 1.01)	55 minder per 1.000 (from 106 minder tot 5 meer)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL	
								46.2%					55 minder per 1.000 (from 106 minder tot 5 meer)
PVL													
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^{a,c}	niet gevonden	49/527 (9.3%)	59/509 (11.6%)	RR 0.80 (0.56 tot 1.15)	23 minder per 1.000 (from 51 minder tot 17 meer)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK	
								11.6%					23 minder per 1.000 (from 51 minder tot 17 meer)

Ernstige IVH (graad 3 en 4)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig ^b	niet gevonden	115/527 (21.8%)	112/509 (22.0%)	RR 0.99 (0.79 tot 1.25)	2 minder per 1.000 (from 46 minder tot 55 meer)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	BELANGRIJK
								22.0%		2 minder per 1.000 (from 46 minder tot 55 meer)		
Doofheid bij 1 jaar bij overlevers die onderzocht zijn												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^{c,d}	niet gevonden	10/306 (3.3%)	7/279 (2.5%)	RR 1.30 (0.50 tot 3.38)	8 meer per 1.000 (from 13 minder tot 60 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
								2.5%		8 meer per 1.000 (from 13 minder tot 60 meer)		
Blindheid bij 1 jaar bij overlevers die onderzocht zijn												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^{c,d}	niet gevonden	8/306 (2.6%)	10/279 (3.6%)	RR 0.73 (0.29 tot 1.82)	10 minder per 1.000 (from 25 minder tot 29 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL

								3.6%		10 minder per 1.000 (from 26 minder tot 30 meer)		
--	--	--	--	--	--	--	--	------	--	------------------------------------------------------------	--	--

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. RR < 0.75 of > 1.25
- b. Events << 300
- c. events <<<<<300
- d. RR < 0.75 EN > 1.25

Auteur(s) A van Kaam.

Vraagstelling Vroeg surfactant via INSURE versus selectief surfactant met beademing voor premature pasgeborenen met RDS.

Literatuur Stevens TP, Blennow M, Myers EH, et al. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007;4.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	vroeg surfactant via INSURE	selectief surfactant met beademing	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Mortaliteit < 28 dagen												
7	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{a,b,c}	niet gevonden	14/339 (4.1%)	19/335 (5.7%)	RR 0.74 (0.39 tot 1.39)	15 minder per 1.000 (from 35 minder tot 22 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
BPD												
2	gerandomiseerde trials	ernstig ^d	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{a,b}	niet gevonden	63/158 (39.9%)	75/162 (46.3%)	RR 0.87 (0.68 tot 1.10)	60 minder per 1.000 (from	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL

											148 minder tot 46 meer)		
Ernstige IVH (graad 3-4)													
4	gerandomiseerde trials	ernstig ^d	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{a,b,c}	niet gevonden	5/326 (1.5%)	8/310 (2.6%)	RR 0.60 (0.20 tot 1.75)	10 minder per 1.000 (from 21 minder tot 19 meer)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK	
PVL													
2	gerandomiseerde trials	ernstig ^d	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{a,b,c}	niet gevonden	0/176 (0.0%)	2/170 (1.2%)	RR 0.32 (0.03 tot 3.02)	8 minder per 1.000 (from 11 minder tot 24 meer)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK	

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. Events < 300
- b. CI<0.75
- c. CI>1.25
- d. No blinding intervention

Auteur(s) A van Kaam.

Vraagstelling Profylactisch surfactant via INSURE versus selectief surfactant met beademing voor premature pasgeborenen met RDS.

Literatuur Stevens TP, Blennow M, Myers EH, et al. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007;4.

Aantal studies	Studieopzet	Certainty assessment					Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
		Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Profylactisch surfactant via INSURE	selectief surfactant met beademing	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Mortaliteit bij 36 weken PML												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{a,b}	niet gevonden	15/216 (6.9%)	9/223 (4.0%)	RR 1.72 (0.77 tot 3.85)	29 meer per 1.000 (from 9 minder tot 115 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
BPD												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^c	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{a,d}	niet gevonden	46/216 (21.3%)	59/223 (26.5%)	RR 0.80 (0.57 tot 1.13)	53 minder per 1.000 (from 114 minder tot 34 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
BPD of overlijden												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^c	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	61/216 (28.2%)	68/223 (30.5%)	RR 0.93 (0.69 tot 1.24)	21 minder per 1.000 (from 95 minder tot 73 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Ernstige IVH												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^c	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{a,b,d}	niet gevonden	8/206 (3.9%)	6/218 (2.8%)	RR 1.41 (0.50)	11 meer per	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK

									tot 4.00)	1.000 (from 14 minder tot 83 meer)		
PVL												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^c	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{a,b,d}	niet gevonden	6/204 (2.9%)	3/206 (1.5%)	RR 2.02 (0.51 tot 7.97)	15 meer per 1.000 (from 7 minder tot 102 meer)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
Ernstige ROP												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^c	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	4/180 (2.2%)	13/192 (6.8%)	RR 0.33 (0.11 tot 0.99)	45 minder per 1.000 (from 60 minder tot 1 minder)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. Events < 300
- b. CI>1.25
- c. No blinding intervention
- d. CI <0.75

Auteur(s) A van Kaam.

Vraagstelling Surfactant via LISA/MIST versus surfactant bij endotracheale beademing voor ter preventie van BPD bij premature pasgeborenen.

Literatuur Aldana-Aguirre JC, Pinto M, Featherstone RM, et al. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2017;102(1):F17-F23.

Aantal studies	Studieopzet	Certainty assessment					Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
		Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	surfactant via LISA/MIST	surfactant bij endotracheale beademing	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Mortaliteit												
6	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{a,b,c}	niet gevonden	37/447 (8.3%)	44/448 (9.8%)	RR 0.85 (0.56 tot 1.28)	15 minder per 1.000 (from 43 minder tot 28 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
BPD												
6	gerandomiseerde trials	ernstig ^d	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	56/447 (12.5%)	77/448 (17.2%)	RR 0.72 (0.53 tot 0.98)	48 minder per 1.000 (from 81 minder tot 3 minder)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
BPD of overlijden												
6	gerandomiseerde trials	ernstig ^d	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	90/447 (20.1%)	121/448 (27.0%)	RR 0.74 (0.59 tot 0.94)	70 minder per 1.000 (from 111 minder tot 16 minder)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Ernstige IVH												
3	gerandomiseerde trials	ernstig ^d	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{a,b}	niet gevonden	20/262 (7.6%)	29/259 (11.2%)	RR 0.69 (0.40)	35 minder	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK

									tot 1.17)	per 1.000 (from 67 minder tot 19 meer)		
PVL												
3	gerandomiseerde trials	ernstig ^d	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{a,b,c}	niet gevonden	10/262 (3.8%)	14/259 (5.4%)	RR 0.71 (0.32 tot 1.55)	16 minder per 1.000 (from 37 minder tot 30 meer)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
Ernstige ROP												
3	gerandomiseerde trials	ernstig ^d	ernstig ^e	niet ernstig	ernstig ^{a,b,c}	niet gevonden	7/262 (2.7%)	9/259 (3.5%)	RR 0.78 (0.30 tot 2.05)	8 minder per 1.000 (from 24 minder tot 36 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	BELANGRIJK

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. Events < 300
- b. CI < 0.75
- c. CI > 1.25
- d. Blinding intervention and outcome
- e. I2>60 met p=0.05

Auteur(s) A van Kaam.

Vraagstelling Vroege selectieve surfactant toediening versus latere selectieve surfactant toediening voor premature pasgeborenen met RDS.

Literatuur Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012;11.

Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Certainty assessment				Andere factoren	Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
			Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid			vroege selectieve surfactant toediening	latere selectieve surfactant toediening	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Mortaliteit													
6	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	353/1782 (19.8%)	424/1795 (23.6%)	RR 0.84 (0.74 tot 0.95)	38 minder per 1.000 (from 61 minder tot 12 minder)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL	
Mortaliteit voor ontslag													
5	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	376/1570 (23.9%)	431/1587 (27.2%)	RR 0.88 (0.78 tot 0.99)	33 minder per 1.000 (from 60 minder tot 3 minder)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL	
BPD													
3	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	117/1519 (7.7%)	170/1531 (11.1%)	RR 0.69 (0.55 tot 0.87)	34 minder per 1.000 (from 50 minder tot 14 minder)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL	
BPD of overlijden bij 36 weken PML													
3	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	447/1519 (29.4%)	543/1531 (35.5%)	RR 0.83 (0.75)	60 minder	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL	

									tot 0.91)	per 1.000 (from 89 minder tot 32 minder)		
Ernstige IVH												
3	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	245/1519 (16.1%)	257/1531 (16.8%)	RR 0.96 (0.82 tot 1.12)	7 minder per 1.000 (from 30 minder tot 20 meer)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
PVL												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{b,c,d}	niet gevonden	0/21 (0.0%)	3/22 (13.6%)	RR 0.15 (0.01 tot 2.73)	116 minder per 1.000 (from 135 minder tot 236 meer)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
ROP ≥ graad 3												
3	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{b,c,d}	niet gevonden	27/1519 (1.8%)	26/1531 (1.7%)	RR 1.05 (0.62 tot 1.78)	1 meer per 1.000 (from 6 minder tot 13 meer)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
Visuele beperking												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{b,c,d}	niet gevonden	14/77 (18.2%)	18/90 (20.0%)	RR 0.91 (0.48 tot 1.70)	18 minder per 1.000 (from 104 minder	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK

										tot 140 meer)		
Auditieve beperking												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{b,c,d}	niet gevonden	1/77 (1.3%)	2/90 (2.2%)	RR 0.58 (0.05 tot 6.32)	9 minder per 1.000 (from 21 minder tot 118 meer)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. No blinding intervention and outcome
- b. Events < 300
- c. CI < 0.75
- d. CI > 1.25

Auteur(s) A van Kaam.

Vraagstelling Multiple doseringen versus enkele dosering surfactant voor voor premature pasgeborenen met RDS.

Literatuur Soll R, Özek E. Multiple versus single doses of exogenous surfactant for the prevention or treatment of neonatal respiratory distress syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009;1.

Aantal studies	Studieopzet	Certainty assessment					Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
		Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	multiple doseringen	enkele dosering surfactant	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Mortaliteit												
3	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	63/610 (10.3%)	108/610 (17.7%)	RR 0.59 (0.44 tot 0.78)	73 minder per 1.000 (from 99 minder tot 39 minder)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
								17.1%		70 minder per 1.000 (from 96		

											minder tot 38 minder)		
Ernstige IVH													
3	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^{a,b}	niet gevonden	73/610 (12.0%)	77/610 (12.6%)	RR 0.96 (0.72 tot 1.29)	5 minder per 1.000 (from 35 minder tot 37 meer)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK	
								10.2%		4 minder per 1.000 (from 29 minder tot 30 meer)			

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

a. a.Events < 300

b. RR incl. 1 en CI <0.75 en/of > 1.25

Module 9 Optimale zuurstofsaturatie

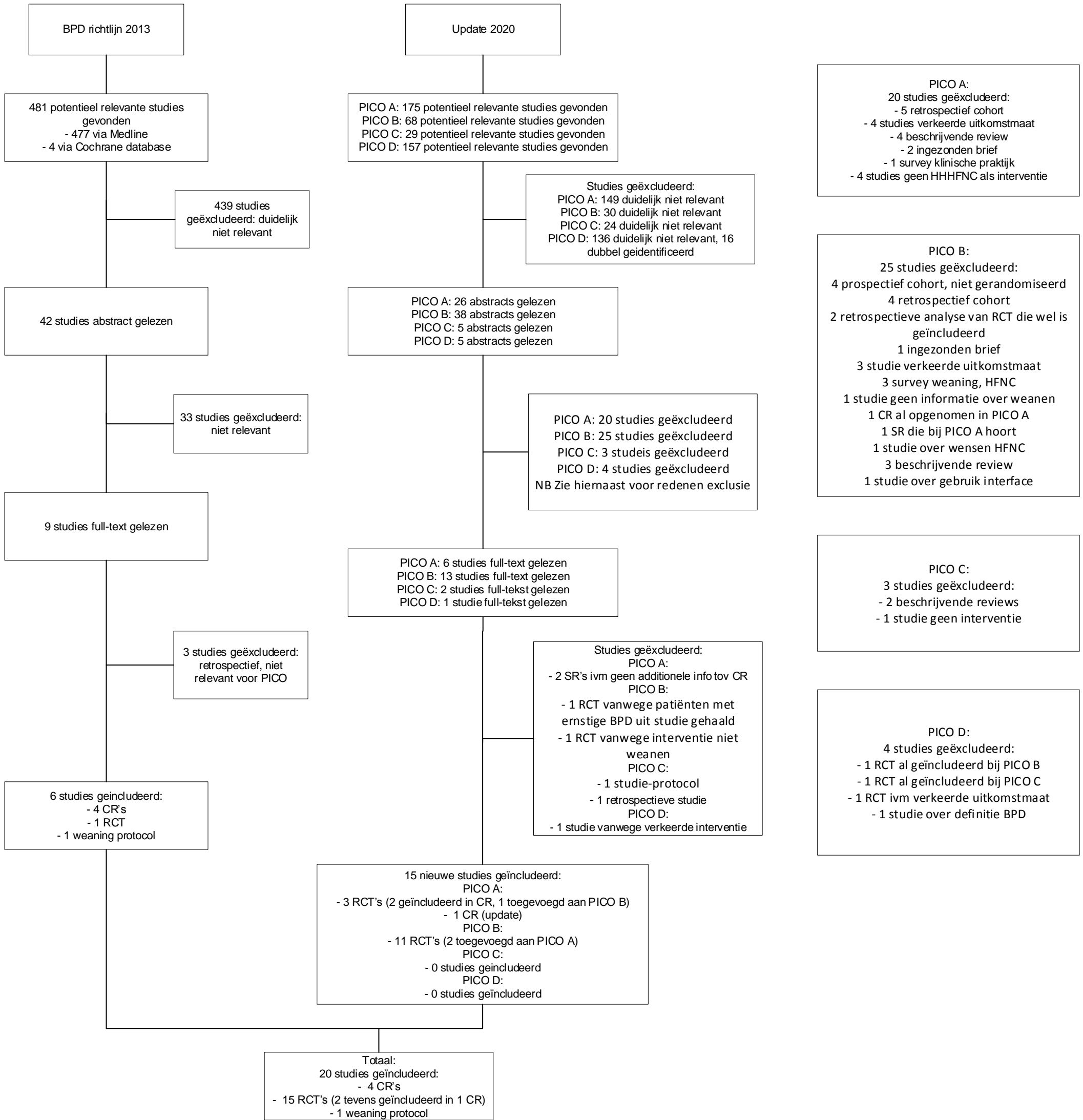
Uitgangsvraag Is er een optimale zuurstofsaturatietarget in het kader van preventie van BPD?

Zoekstrategie

```
((("oxygen"[MeSH Terms] OR "oxygen"[All Fields]) OR ("oximetry"[MeSH Terms] OR "oximetry"[All Fields] OR ("oxygen"[All Fields] AND "saturation"[All Fields]) OR "oxygen saturation"[All Fields]) OR ("hypoxia"[MeSH Terms] OR "hypoxia"[All Fields]) OR target[All Fields] OR ("hyperoxia"[MeSH Terms] OR "hyperoxia"[All Fields]))
AND
("retinopathy of prematurity"[MeSH Terms] OR ("retinopathy"[All Fields] AND "prematurity"[All Fields]) OR "retinopathy of prematurity"[All Fields]) OR ("retinopathy of prematurity"[MeSH Terms] OR ("retinopathy"[All Fields] AND "prematurity"[All Fields]) OR "retinopathy of prematurity"[All Fields] OR ("retrolental"[All Fields] AND "fibroplasia"[All Fields]) OR "retrolental fibroplasia"[All Fields]) OR bronchopulmonary dysplasia)
AND
Clinical Trial[ptyp] AND ("2012/04/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]))
AND
(preterm[All Fields] OR ("premature birth"[MeSH Terms] OR ("premature"[All Fields] AND "birth"[All Fields]) OR "premature birth"[All Fields] OR "premature"[All Fields]) OR ("infant, low birth weight"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "low"[All Fields] AND "birth"[All Fields] AND "weight"[All Fields]) OR "low birth weight infant"[All Fields] OR ("low"[All Fields] AND "birth"[All Fields] AND "weight"[All Fields]) OR "low birth weight"[All Fields]) OR ("infant, very low birth weight"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "low"[All Fields] AND "birth"[All Fields] AND "weight"[All Fields]) OR "very low birth weight infant"[All Fields] OR "vlbw"[All Fields]) OR LBW[All Fields] OR preterm[All Fields])
```

Figuur Optimale zuurstofsaturatie

Zie de volgende pagina.



Summary of findings

Vraagstelling Lagere compared to hogere zuurstofsaturatietargets in premature pasgeborenen.

Patiënten of populatie Premature pasgeborenen.

Interventie Lagere zuurstofsaturatietargets.

Controle Hogere zuurstofsaturatietargets.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met hogere zuurstofsaturatietargets	Risico met lagere				
Overlijden bij 36 weken PML	144 per 1.000	170 per 1.000 (150 tot 193)	RR 1.18 (1.04 tot 1.34)	4958 (5 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	
Overlijden of BPD bij 36 weken PML	522 per 1.000	490 per 1.000 (464 tot 516)	RR 0.94 (0.89 tot 0.99)	4958 (5 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	
BPD bij 36 weken PML	442 per 1.000	384 per 1.000 (358 tot 415)	RR 0.87 (0.81 tot 0.94)	4175 (5 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	
NEC	90 per 1.000	112 per 1.000 (95 tot 133)	RR 1.24 (1.05 tot 1.47)	4929 (5 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	
Ernstige ROP (verschillende definities)	148 per 1.000	106 per 1.000 (90 tot 125)	RR 0.72 (0.61 tot 0.85)	4089 (5 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	
Mortaliteit tijdens opname	160 per 1.000	186 per 1.000 (165 tot 210)	RR 1.16 (1.03 tot 1.31)	4958 (5 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	
Mortaliteit bij 18-24 maanden PML	171 per 1.000	199 per 1.000 (176 tot 224)	RR 1.16 (1.03 tot 1.31)	4873 (5 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	
Overlijden of ernstige handicap bij 18-24 maanden PML (verschillende definities)	408 per 1.000	436 per 1.000 (408 tot 465)	RR 1.07 (1.00 tot 1.14)	4751 (5 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	
Ernstige handicap bij 18-24 maanden PML (verschillende definities)	280 per 1.000	291 per 1.000 (263 tot 319)	RR 1.04 (0.94 tot 1.14)	3864 (5 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	
CP met GMFCS niveau ≥ 2 bij 18-24 maanden PML	54 per 1.000	55 per 1.000 (43 tot 72)	RR 1.02 (0.79 tot 1.32)	3877 (5 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^b	

Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95% BI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

- a. I2 is 69%, milde heterogeneity
- b. totale aantal events < 300 en ARR > 0.25

Grade evidence profile

Auteur(s) W Onland.

Vraagstelling Lagere compared to hogere zuurstofsaturatietargets in premature pasgeborenen.

Literatuur Askie LM, Darlow BA, Davis PG, et al. Effects of targeting lower versus higher arterial oxygen saturations on death or disability in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017;4.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importante
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	lagere	hogere zuurstofsaturatietargets	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Overlijden bij 36 weken PML												
5	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	421/2477 (17.0%)	358/2481 (14.4%)	RR 1.18 (1.04 tot 1.34)	26 meer per 1.000 (from 6 meer tot 49 meer)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL
Overlijden of BPD bij 36 weken PML												
5	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	1209/2477 (48.8%)	1294/2481 (52.2%)	RR 0.94 (0.89 tot 0.99)	31 minder per 1.000 (from 57 minder tot 5 minder)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL
BPD bij 36 weken PML												
5	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	788/2057 (38.3%)	936/2118 (44.2%)	RR 0.87 (0.81 tot 0.94)	57 minder per 1.000 (from 84 minder tot 27 minder)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL
NEC												

5	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	277/2464 (11.2%)	223/2465 (9.0%)	RR 1.24 (1.05 tot 1.47)	22 meer per 1.000 (from 5 meer tot 43 meer)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	BELANGRIJK
Ernstige ROP (verschillende definities)												
5	gerandomiseerde trials	niet ernstig	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	214/2022 (10.6%)	305/2067 (14.8%)	RR 0.72 (0.61 tot 0.85)	41 minder per 1.000 (from 58 minder tot 22 minder)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
Mortaliteit tijdens opname												
5	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	460/2477 (18.6%)	397/2481 (16.0%)	RR 1.16 (1.03 tot 1.31)	26 meer per 1.000 (from 5 meer tot 50 meer)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL
Mortaliteit bij 18-24 maanden PML												
5	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	484/2433 (19.9%)	418/2440 (17.1%)	RR 1.16 (1.03 tot 1.31)	27 meer per 1.000 (from 5 meer tot 53 meer)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL
Overlijden of ernstige handicap bij 18-24 maanden PML (verschillende definities)												
5	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	1040/2379 (43.7%)	967/2372 (40.8%)	RR 1.07 (1.00 tot 1.14)	29 meer per 1.000 (from 0 minder tot 57 meer)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL

Ernstige handicap bij 18-24 maanden PML (verschillende definities)												
5	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	556/1902 (29.2%)	549/1962 (28.0%)	RR 1.04 (0.94 tot 1.14)	11 meer per 1.000 (from 17 minder tot 39 meer)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL
CP met GMFCS niveau ≥ 2 bij 18-24 maanden PML												
5	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^b	niet gevonden	106/1910 (5.5%)	107/1967 (5.4%)	RR 1.02 (0.79 tot 1.32)	1 meer per 1.000 (from 11 minder tot 17 meer)	⊕⊕○ ○ LAAG	CRUCIAAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. I² is 69%, milde heterogeneity
- b. totale aantal events < 300 en ARR > 0.2

Module 10 Medicamenteuze behandeling apneus

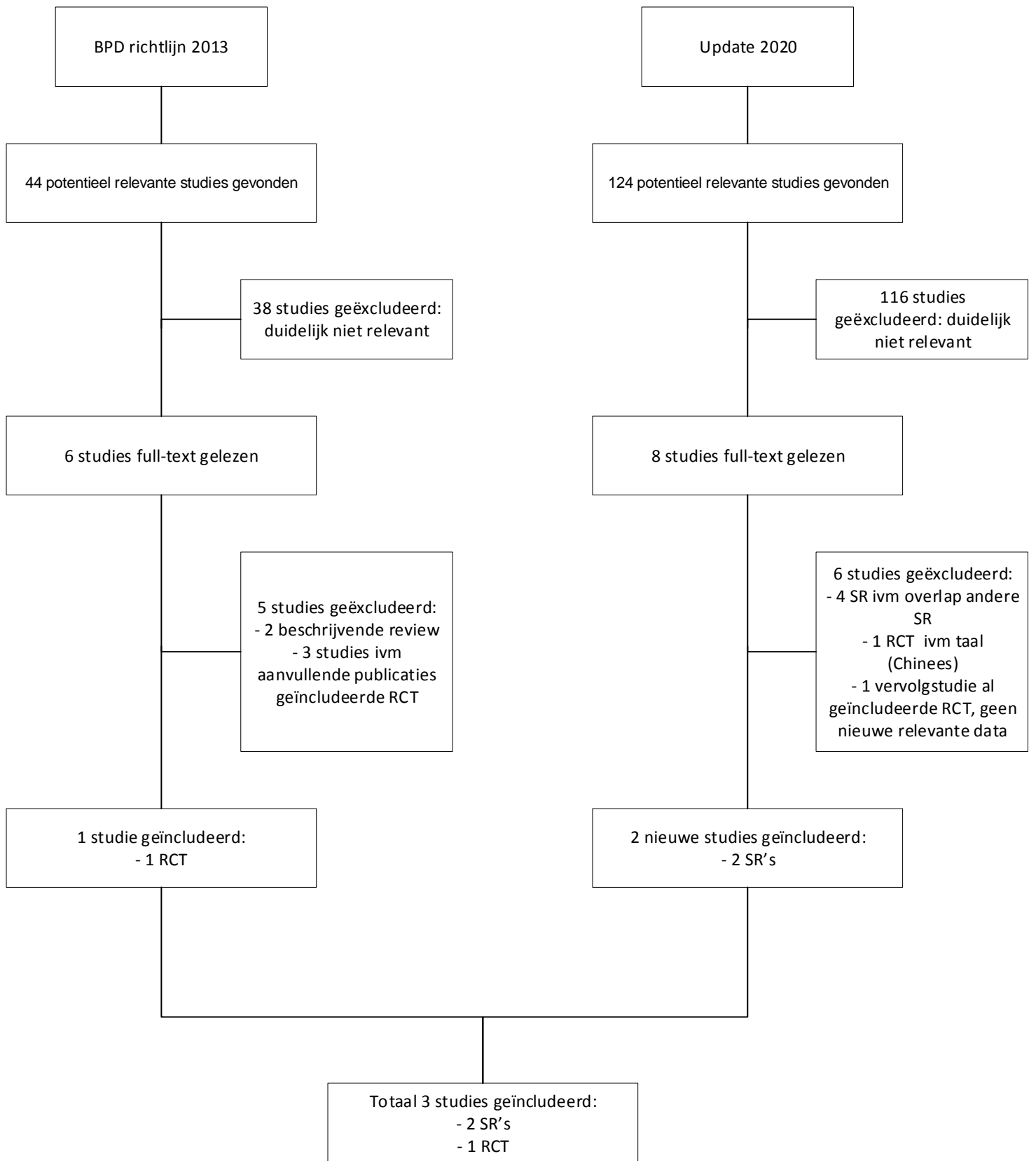
Uitgangsvraag Geeft medicamenteuze behandeling van apneus bij prematuren (theophylline, coffeïne, doxapram) een reductie van het risico op BPD?

Zoekstrategie

((neonatal[All Fields] AND chronic[All Fields] AND ("lung diseases"[MeSH Terms] OR ("lung"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "lung diseases"[All Fields] OR ("lung"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "lung disease"[All Fields])) OR ("bronchopulmonary dysplasia"[MeSH Terms] OR ("bronchopulmonary"[All Fields] AND "dysplasia"[All Fields]) OR "bronchopulmonary dysplasia"[All Fields]) OR ("bronchopulmonary dysplasia"[MeSH Terms] OR ("bronchopulmonary"[All Fields] AND "dysplasia"[All Fields]) OR "bronchopulmonary dysplasia"[All Fields]) OR ("chronic"[All Fields] AND "lung"[All Fields] AND "disease"[All Fields] AND "prematurity"[All Fields]) OR "chronic lung disease of prematurity"[All Fields])) AND (("drug therapy"[Subheading] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "drug therapy"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR ("caffeine"[MeSH Terms] OR "caffeine"[All Fields]) OR (coffeine[All Fields]) OR (dopram[All Fields]) OR ("doxapram"[MeSH Terms] OR "doxapram"[All Fields]) OR ("theophylline"[MeSH Terms] OR "theophylline"[All Fields]) OR ("xanthines"[MeSH Terms] OR "xanthines"[All Fields] OR "xanthine"[All Fields] OR "xanthine"[MeSH Terms])) AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb]))
((neonatal[All Fields] AND chronic[All Fields] AND ("lung diseases"[MeSH Terms] OR ("lung"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "lung diseases"[All Fields] OR ("lung"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "lung disease"[All Fields])) OR ("bronchopulmonary dysplasia"[MeSH Terms] OR ("bronchopulmonary"[All Fields] AND "dysplasia"[All Fields]) OR "bronchopulmonary dysplasia"[All Fields]) OR ("bronchopulmonary dysplasia"[MeSH Terms] OR ("bronchopulmonary"[All Fields] AND "dysplasia"[All Fields]) OR "bronchopulmonary dysplasia"[All Fields]) OR ("chronic"[All Fields] AND "lung"[All Fields] AND "disease"[All Fields] AND "prematurity"[All Fields]) OR "chronic lung disease of prematurity"[All Fields])) AND (("drug therapy"[Subheading] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "drug therapy"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR ("caffeine"[MeSH Terms] OR "caffeine"[All Fields]) OR (coffeine[All Fields]) OR (dopram[All Fields]) OR ("doxapram"[MeSH Terms] OR "doxapram"[All Fields]) OR ("theophylline"[MeSH Terms] OR "theophylline"[All Fields]) OR ("xanthines"[MeSH Terms] OR "xanthines"[All Fields] OR "xanthine"[All Fields] OR "xanthine"[MeSH Terms])) AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb]))

Figuur Medicamenteuze behandeling apneus

Zie de volgende pagina.



Summary of findings

Vraagstelling Medicamenteuze behandeling (coffeïne, theophylline, doxapram) versus placebo of geen behandeling voor apneus van prematuriteit bij premature pasgeborenen met verhoogd risico op BPD.

Patiënten of populatie Apneus van prematuriteit bij premature pasgeborenen met verhoogd risico op BPD.

Interventie Medicamenteuze behandeling (coffeïne, theophylline, doxapram).

Controle Placebo of geen behandeling.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met placebo of geen behandeling	Risico met medicamenteuze behandeling (coffeïne, theophylline, doxapram)				
BPD	447 per 1.000	341 per 1.000 (296 tot 387)	OR 0.64 (0.52 tot 0.78)	2006 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	
Mortaliteit tijdens opname	55 per 1.000	53 per 1.000 (36 tot 77)	OR 0.96 (0.64 tot 1.44)	2006 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	
ROP	362 per 1.000	333 per 1.000 (284 tot 384)	OR 0.88 (0.70 tot 1.10)	2006 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	
NEC	67 per 1.000	63 per 1.000 (45 tot 88)	OR 0.94 (0.65 tot 1.34)	2006 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	
Overlijden of handicap op leeftijd 18-21 maanden	462 per 1.000	405 per 1.000 (359 tot 452)	OR 0.79 (0.65 tot 0.96)	1869 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	
CP op leeftijd 18-21 maanden	73 per 1.000	45 per 1.000 (30 tot 66)	OR 0.59 (0.39 tot 0.89)	1810 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^{a,b}	
Cognitieve ontwikkelingsachterstand op leeftijd 18-21 maanden	383 per 1.000	340 per 1.000 (294 tot 388)	OR 0.83 (0.67 tot 1.02)	1725 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b	
Ernstig gehoorsverlies op leeftijd 18-21 maanden	24 per 1.000	20 per 1.000 (11 tot 37)	OR 0.81 (0.43 tot 1.55)	1814 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^{a,b}	
Bilateraal blind op leeftijd 18-21 maanden	9 per 1.000	7 per 1.000 (2 tot 20)	OR 0.79 (0.27 tot 2.31)	1816 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^{a,b}	
Overlijden of handicap op leeftijd 5 jaar	248 per 1.000	221 per 1.000 (181 tot 264)	OR 0.86 (0.67 tot 1.09)	1640 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	
Motorische beperking op leeftijd 5 jaar	27 per 1.000	17 per 1.000 (9 tot 35)	OR 0.63 (0.31 tot 1.28)	1576 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^{a,b}	
Cognitieve beperking op leeftijd 5 jaar	51 per 1.000	56 per 1.000 (35 tot 88)	OR 1.11 (0.68 tot 1.80)	1518 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^{a,b}	

Ernstig gehoorsverlies op leeftijd 5 jaar	32 per 1.000	30 per 1.000 (17 tot 52)	OR 0.91 (0.51 tot 1.64)	1571 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^{a,b}
Bilateraal blind op leeftijd 5 jaar	9 per 1.000	10 per 1.000 (3 tot 27)	OR 1.04 (0.35 tot 3.02)	1555 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^{a,b}
Functionele beperking op leeftijd 11 jaar	376 per 1.000	317 per 1.000 (262 tot 378)	OR 0.77 (0.59 tot 1.01)	920 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^{a,b}
Motorische beperking op leeftijd 11 jaar	275 per 1.000	198 per 1.000 (154 tot 250)	OR 0.65 (0.48 tot 0.88)	930 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^{a,b}
Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het relatieve effect van de interventie (en het 95% BI). CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.					
GRADE Working Group grades of evidence High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect. Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different. Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect. Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.					

Explanations

- a. low event rate
- b. wide confidence interval

Vraagstelling Hoge dosis coffeïne versus lage dosis coffeïne voor apneus van prematuriteit bij premature pasgeborenen met verhoogd risico op BPD.

Patiënten of populatie Apneus van prematuriteit bij premature pasgeborenen met verhoogd risico op BPD.

Interventie Hoge dosis coffeïne.

Controle Lage dosis coffeïne.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met lage dosis coffeïne	Risico met hoge dosis coffeïne				
BPD bij 36 weken PML	331 per 1.000	252 per 1.000 (199 tot 318)	RR 0.76 (0.60 tot 0.96)	645 (4 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b,c}	
Mortaliteit tijdens opname	98 per 1.000	83 per 1.000 (52 tot 135)	RR 0.85 (0.53 tot 1.38)	645 (4 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b,c}	
Ernstige handicap (CP, blind of doof)	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 tot 0)	RR 0.63 (0.28 tot 1.39)	(1 RCT)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b,c}	
IVH graad 3-4	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 tot 0)	RR 1.41 (0.71 tot 2.79)	(4 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b,c}	
PVL	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 tot 0)	RR 1.33 (0.48 tot 3.70)	(2 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b,c}	
NEC	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 tot 0)	RR 0.78 (0.39 tot 1.55)	(4 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b,c}	

ROP	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 tot 0)	RR 0.57 (0.27 tot 1.20)	(3 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b,c}
Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het relatieve effect van de interventie (en het 95% BI). CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.					
GRADE Working Group grades of evidence High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect. Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different. Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect. Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.					

Explanations

- a. unclear allocation concealment
- b. low number of events
- c. wide confidence interval

Vraagstelling Vroeg starten van coffeïne versus laat starten van coffeïne voor apneus van prematuriteit bij premature pasgeborenen met verhoogd risico op BPD.

Patiënten of populatie Apneus van prematuriteit bij premature pasgeborenen met verhoogd risico op BPD.

Setting RCT's.

Interventie Vroeg starten van coffeïne.

Controle Laat starten van coffeïne.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met laat starten van coffeïne	Risico met vroeg starten van coffeïne				
BPD	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 tot 0)	RR 0.67 (0.56 tot 0.81)	(2 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b,c,d}	
Mortaliteit	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 tot 0)	RR 1.00 (0.86 tot 1.17)	(2 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b,c,d}	
Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het relatieve effect van de interventie (en het 95% BI). CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.						
GRADE Working Group grades of evidence High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect. Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different. Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect. Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.						

Explanations

- a. unclear allocation concealment in 1 RCT

- b. unclear blinding in 1 RCT
- c. laag aantal events
- d. wijde CI's

Vraagstelling Vroeg starten van coffeïne versus laat starten van coffeïne voor apneus van prematuriteit bij premature pasgeborenen met verhoogd risico op BPD.

Patiënten of populatie Apneus van prematuriteit bij premature pasgeborenen met verhoogd risico op BPD.

Setting Cohortstudies.

Interventie Vroeg starten van coffeïne.

Controle Laat starten van coffeïne.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met laat starten van coffeïne	Risico met vroeg starten van coffeïne				
BPD	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 tot 0)	RR 0.80 (0.66 tot 0.96)	(5 observationele studies)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{a,b}	
Mortaliteit	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 tot 0)	RR 1.16 (1.02 tot 1.32)	(3 observationele studies)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{a,c}	
BPD en mortaliteit	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 tot 0)	RR 0.84 (0.73 tot 0.95)	(4 observationele studies)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{a,b}	
NEC	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 tot 0)	RR 1.03 (0.90 tot 1.18)	(5 observationele studies)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{a,c}	
ROP	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 tot 0)	RR 0.85 (0.83 tot 0.88)	(5 observationele studies)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{a,c}	

Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95% BI).
CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

- a. niet gerandomiseerd
- b. heterogeniteit
- c. wijde CI's

Grade evidence profile

Auteur(s) Moniek van de Loo.

Vraagstelling Medicamenteuze behandeling (coffeïne, theophylline, doxapram) versus placebo of geen behandeling voor apneus van prematuriteit bij premature pasgeborenen met verhoogd risico op BPD.

Literatuur Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. NEJM. 2006;354:2112-21.
 Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Long-term effects of Caffeine therapy for apnea of prematurity. NEJM. 2007;357:1893-1902.
 Schmidt B, Anderson P, Doyle LW, et al. Survival without disability to age 5 years after neonatal Caffeine therapy for apnea of prematurity. JAMA. 2012;307: 275-282.
 Schmidt B, Roberts RS, Anderson PJ, et al. Academic Performance, Motor Function, and Behavior 11 Years After Neonatal Caffeine Citrate Therapy for Apnea of Prematurity: An 11-Year Follow-up of the CAP Randomized Clinical Trial. JAMA Pediatr. 2017;171(6):564-572.

Aantal studies	Studieopzet	Certainty assessment					Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
		Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	medicamenteuze behandeling (coffeïne, theophylline, doxapram)	placebo of geen behandeling	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
BPD												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	350/1006 (34.8%)	447/1000 (44.7%)	OR 0.64 (0.52 tot 0.78)	106 minder per 1.000 (from 151 minder tot 60 minder)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL
Mortaliteit tijdens opname												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	52/1006 (5.2%)	55/1000 (5.5%)	OR 0.96 (0.64 tot 1.44)	2 minder per 1.000 (from 19 minder tot 22 meer)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL
ROP												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	322/1006 (32.0%)	362/1000 (36.2%)	OR 0.88 (0.70)	29 minder per	⊕⊕⊕⊕ HOOG	BELANGRIJK

									tot 1.10)	1.000 (from 78 minder tot 22 meer)		
NEC												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	63/1006 (6.3%)	67/1000 (6.7%)	OR 0.94 (0.65 tot 1.34)	4 minder per 1.000 (from 22 minder tot 21 meer)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	BELANGRIJK
Overlijden of handicap op leeftijd 18-21 maanden												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	377/937 (40.2%)	431/932 (46.2%)	OR 0.79 (0.65 tot 0.96)	58 minder per 1.000 (from 104 minder tot 10 minder)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL
CP op leeftijd 18-21 maanden												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{a,b}	niet gevonden	40/909 (4.4%)	66/901 (7.3%)	OR 0.59 (0.39 tot 0.89)	29 minder per 1.000 (from 43 minder tot 8 minder)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Cognitieve ontwikkelingsachterstand op leeftijd 18-21 maanden												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	293/867 (33.8%)	329/858 (38.3%)	OR 0.83 (0.67 tot 1.02)	43 minder per 1.000 (from 89 minder)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL

										tot 5 meer)		
Ernstig gehoorsverlies op leeftijd 18-21 maanden												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{a,b}	niet gevonden	17/909 (1.9%)	22/905 (2.4%)	OR 0.81 (0.43 tot 1.55)	5 minder per 1.000 (from 14 minder tot 13 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Bilateraal blind op leeftijd 18-21 maanden												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{a,b}	niet gevonden	6/911 (0.7%)	8/905 (0.9%)	OR 0.79 (0.27 tot 2.31)	2 minder per 1.000 (from 6 minder tot 11 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Overlijden of handicap op leeftijd 5 jaar												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	176/833 (21.1%)	200/807 (24.8%)	OR 0.86 (0.67 tot 1.09)	27 minder per 1.000 (from 67 minder tot 16 meer)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL
Motorische beperking op leeftijd 5 jaar												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{a,b}	niet gevonden	13/803 (1.6%)	21/773 (2.7%)	OR 0.63 (0.31 tot 1.28)	10 minder per 1.000 (from 19 minder tot 7 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Cognitieve beperking op leeftijd 5 jaar												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{a,b}	niet gevonden	38/768 (4.9%)	38/750 (5.1%)	OR 1.11 (0.68	5 meer per 1.000	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL

									tot 1.80)	(from 16 minder tot 37 meer)		
Ernstig gehoorsverlies op leeftijd 5 jaar												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{a,b}	niet gevonden	22/798 (2.8%)	25/773 (3.2%)	OR 0.91 (0.51 tot 1.64)	3 minder per 1.000 (from 16 minder tot 20 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Bilateraal blind op leeftijd 5 jaar												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{a,b}	niet gevonden	7/792 (0.9%)	7/763 (0.9%)	OR 1.04 (0.35 tot 3.02)	0 minder per 1.000 (from 6 minder tot 18 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Functionele beperking op leeftijd 11 jaar												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{a,b}	niet gevonden	145/457 (31.7%)	174/463 (37.6%)	OR 0.77 (0.59 tot 1.01)	59 minder per 1.000 (from 114 minder tot 2 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	
Motorische beperking op leeftijd 11 jaar												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{a,b}	niet gevonden	90/457 (19.7%)	130/473 (27.5%)	OR 0.65 (0.48 tot 0.88)	77 minder per 1.000 (from 121 minder tot 25 minder)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

Explanations

a. low event rate

b. wide confidence interval

Auteur(s) M van de Loo.

Vraagstelling Hoge dosis coffeïne versus lage dosis coffeïne voor apneus van prematuriteit bij premature pasgeborenen met verhoogd risico op BPD.

Literatuur Brattström P, Russo C, Ley D, et al. High-versus low-dose caffeine in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. Acta Paediatr. 2019;108(3):401-410. doi: 10.1111/apa.14586. Epub 2018 Oct 30. Review.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	hoge dosis coffeïne	lage dosis coffeïne	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
BPD bij 36 weken PML												
4	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{b,c}	niet gevonden	80/319 (25.1%)	108/326 (33.1%)	RR 0.76 (0.60 tot 0.96)	80 minder per 1.000 (from 133 minder tot 13 minder)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Mortaliteit tijdens opname												
4	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{b,c}	niet gevonden	27/319 (8.5%)	32/326 (9.8%)	RR 0.85 (0.53 tot 1.38)	15 minder per 1.000 (from 46 minder tot 37 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Ernstige handicap (CP, blind of doof)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{b,c}	niet gevonden			RR 0.63 (0.28 tot 1.39)	1 minder per 1.000 (from 1 minder)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL

											tot 0 minder)			
IVH graad 3-4														
4	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{b,c}	niet gevonden					RR 1.41 (0.71 tot 2.79)	1 minder per 1.000 (from 3 minder tot 1 minder)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
PVL														
2	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{b,c}	niet gevonden					RR 1.33 (0.48 tot 3.70)	1 minder per 1.000 (from 4 minder tot 0 minder)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
NEC														
4	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{b,c}	niet gevonden					RR 0.78 (0.39 tot 1.55)	1 minder per 1.000 (from 2 minder tot 0 minder)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
ROP														
3	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{b,c}	niet gevonden					RR 0.57 (0.27 tot 1.20)	1 minder per 1.000 (from 1 minder tot 0 minder)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. unclear allocation concealment
- b. low number of events
- c. wide confidence interval

Auteur(s) M van de Loo.

Vraagstelling Vroeg starten van coffeïne versus laat starten van coffeïne voor apneus van prematuriteit bij premature pasgeborenen met verhoogd risico op BPD.

Setting RCT's.

Literatuur Kua KP, Lee SW. Systematic review and meta-analysis of clinical outcomes of early caffeine therapy in preterm neonates. Br J Clin Pharmacol. 2017;83(1):180-191. doi: 10.1111/bcp.13089. Epub 2016 Sep 30. Review.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	vroeg starten van coffeïne	laat starten van coffeïne	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
BPD												
2	gerandomiseerde trials	ernstig _{a,b}	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{c,d}	niet gevonden			RR 0.67 (0.56 tot 0.81)	1 minder per 1.000 (from 1 minder tot 1 minder)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Mortaliteit												
2	gerandomiseerde trials	ernstig _{a,b}	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{c,d}	niet gevonden			RR 1.00 (0.86 tot 1.17)	1 minder per 1.000 (from 1 minder tot 1 minder)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. unclear allocation concealment in 1 RCT
- b. unclear blinding in 1 RCT
- c. laag aantal events
- d. wijde CI's

Auteur(s) M van de Loo.

Vraagstelling Vroeg starten van coffeïne versus laat starten van coffeïne voor apneus van prematuriteit bij premature pasgeborenen met verhoogd risico op BPD.

Setting Cohortstudies.

Literatuur Kua KP, Lee SW. Systematic review and meta-analysis of clinical outcomes of early caffeine therapy in preterm neonates. Br J Clin Pharmacol. 2017;83(1):180-191. doi: 10.1111/bcp.13089. Epub 2016 Sep 30. Review.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	vroeg starten van coffeïne	laat starten van coffeïne	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
BPD												
5	observationale studies	zeer ernstig ^a	ernstig ^b	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	0/0	0/0	RR 0.80 (0.66 tot 0.96)	1 minder per 1.000 (from 1 minder tot 1 minder)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Mortaliteit												
3	observationale studies	zeer ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden			RR 1.16 (1.02 tot 1.32)	1 minder per 1.000 (from 1 minder tot 1 minder)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
BPD en mortaliteit												
4	observationale studies	zeer ernstig ^a	ernstig ^b	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden			RR 0.84 (0.73 tot 0.95)	1 minder per 1.000 (from 1 minder tot 1 minder)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
NEC												
5	observationale studies	zeer ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden			RR 1.03 (0.90 tot 1.18)	1 minder per 1.000	⊕○○○ ZEER LAAG	BELANGRIJK

										(from 1 minder tot 1 minder)		
ROP												
5	observationale studies	zeer ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden			RR 0.85 (0.83 tot 0.88)	1 minder per 1.000 (from 1 minder tot 1 minder)	⊕○○○ ZEER LAAG	BELANGRIJK

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. niet gerandomiseerd
- b. heterogeniteit
- c. wijde CI's

Module 11 Vitamine A

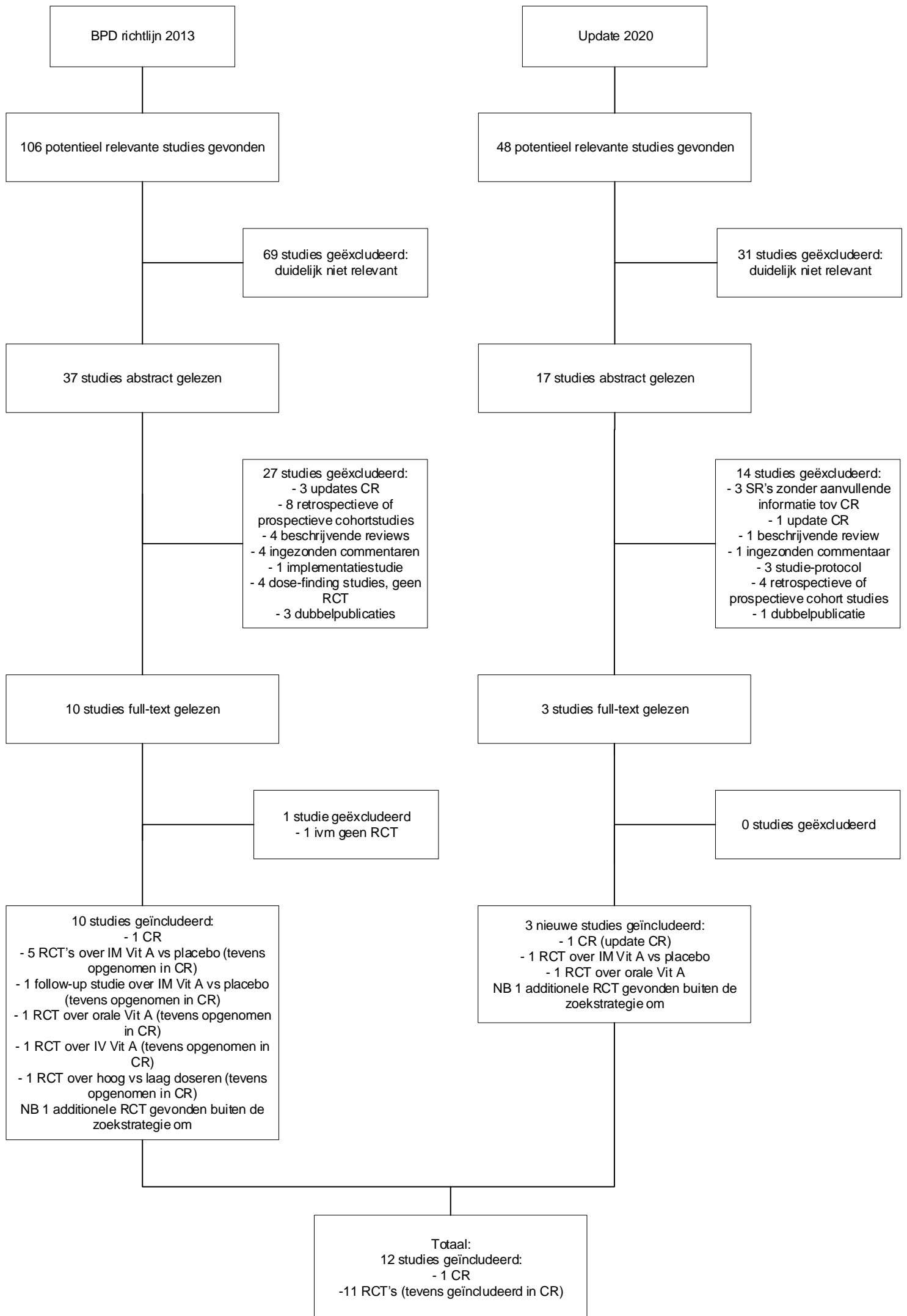
Uitgangsvraag Geeft het toedienen van vitamine A aan premature neonaten een reductie van het risico op BPD? En zo ja, wat is dan de optimale dosering?

Zoekstrategie

Medline zoekstrategie (geen limitaties):
"vitamin A" AND "neonatal chronic lung disease OR bronchopulmonary dysplasia OR chronic lung disease of prematurity".
Search details: ((neonatal[All Fields] AND chronic[All Fields] AND ("lung diseases"[MeSH Terms] OR ("lung"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "lung diseases"[All Fields] OR ("lung"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "lung disease"[All Fields])) OR ("bronchopulmonary dysplasia"[MeSH Terms] OR ("bronchopulmonary"[All Fields] AND "dysplasia"[All Fields]) OR "bronchopulmonary dysplasia"[All Fields]) OR ("bronchopulmonary dysplasia"[MeSH Terms] OR ("bronchopulmonary"[All Fields] AND "dysplasia"[All Fields]) OR "bronchopulmonary dysplasia"[All Fields]) OR ("chronic"[All Fields] AND "lung"[All Fields] AND "disease"[All Fields] AND "prematurity"[All Fields]) OR "chronic lung disease of prematurity"[All Fields])) AND ("vitamin a"[MeSH Terms] OR "vitamin a"[All Fields])

Figuur Vitamine A

Zie de volgende pagina.



Summary of findings

Vraagstelling Suppletie van vitamine A versus geen suppletie voor preventie van BPD bij premature pasgeborenen.

Patiënten of populatie Preventie van BPD bij premature pasgeborenen.

Interventie Suppletie van vitamine A.

Controle Geen suppletie.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met geen suppletie	Risico met suppletie van vitamine A				
Mortaliteit voor 36 weken PML - Suppletie IM injectie	133 per 1.000	141 per 1.000 (102 tot 194)	RR 1.06 (0.77 tot 1.46)	935 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	
Mortaliteit voor 36 weken PML - Suppletie oraal	377 per 1.000	324 per 1.000 (211 tot 501)	RR 0.86 (0.56 tot 1.33)	154 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	
BPD bij 36 weken PML bij overlevers - Suppletie IM injectie	505 per 1.000	429 per 1.000 (373 tot 494)	RR 0.85 (0.74 tot 0.98)	886 (4 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	
BPD bij 36 weken PML bij overlevers - Suppletie oraal	455 per 1.000	346 per 1.000 (177 tot 683)	RR 0.76 (0.39 tot 1.50)	362 (2 RCTs)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{a,c,d}	
Mortaliteit of BPD - Suppletie IM injectie	584 per 1.000	525 per 1.000 (467 tot 590)	RR 0.90 (0.80 tot 1.01)	935 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	
Mortaliteit of BPD - Suppletie oraal	857 per 1.000	840 per 1.000 (737 tot 960)	RR 0.98 (0.86 tot 1.12)	154 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	
Mortaliteit voor 18-22 maanden - Suppletie IM injectie	189 per 1.000	180 per 1.000 (134 tot 240)	RR 0.95 (0.71 tot 1.27)	807 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^{a,e}	
Neurodevelopmental impairment bij 18-22 maanden - Suppletie IM injectie	481 per 1.000	428 per 1.000 (356 tot 520)	RR 0.89 (0.74 tot 1.08)	538 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^{a,e}	
Mortaliteit of neurodevelopmental impairment bij 18-22 maanden - Suppletie IM injectie	596 per 1.000	549 per 1.000 (483 tot 626)	RR 0.92 (0.81 tot 1.05)	687 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^{a,e}	
Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het relatieve effect van de interventie (en het 95% BI). CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.						
GRADE Working Group grades of evidence						
High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.						

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

- a. **Number of events < 300**
- b. **Sun 2019 did not report timing of death, not included in review**
- c. **risk of bias Sun 2019 unclear**
- d. **statistical heterogeneity between trials**
- e. **only one study reported long term outcome**

Grade evidence profile

Auteur(s) W Onland.

Vraagstelling Suppletie van vitamine A versus geen suppletie voor preventie van BPD bij premature pasgeborenen.

Literatuur Darlow BA, Graham PJ, Rojas-Reyes MX. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short- and long-term morbidity in very low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016;8.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	suppletie van vitamine A	geen suppletie	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Mortaliteit voor 36 weken PML - Suppletie IM injectie												
3	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	67/469 (14.3%)	62/466 (13.3%)	RR 1.06 (0.77 tot 1.46)	8 meer per 1.000 (from 31 minder tot 61 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Mortaliteit voor 36 weken PML - Suppletie oraal												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	publication bias strongly suspected ^b	25/77 (32.5%)	29/77 (37.7%)	RR 0.86 (0.56 tot 1.33)	53 minder per 1.000 (from 166 minder tot 124 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
BPD bij 36 weken PML bij overlevers - Suppletie IM injectie												
4	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	190/442 (43.0%)	224/444 (50.5%)	RR 0.85 (0.74 tot 0.98)	76 minder per 1.000 (from 131 minder tot 10 minder)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL
BPD bij 36 weken PML bij overlevers - Suppletie oraal												

2	gerandomiseerde trials	ernstig ^c	ernstig ^d	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	65/184 (35.3%)	81/178 (45.5%)	RR 0.76 (0.39 tot 1.50)	109 minder per 1.000 (from 278 minder tot 228 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Mortaliteit of BPD - Suppletie IM injectie												
3	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	248/469 (52.9%)	272/466 (58.4%)	RR 0.90 (0.80 tot 1.01)	58 minder per 1.000 (from 117 minder tot 6 meer)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL
Mortaliteit of BPD - Suppletie oraal												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	publication bias strongly suspected ^b	65/77 (84.4%)	66/77 (85.7%)	RR 0.98 (0.86 tot 1.12)	17 minder per 1.000 (from 120 minder tot 103 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Mortaliteit voor 18-22 maanden - Suppletie IM injectie												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig ^e	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	73/405 (18.0%)	76/402 (18.9%)	RR 0.95 (0.71 tot 1.27)	9 minder per 1.000 (from 55 minder tot 51 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
Neurodevelopmental impairment bij 18-22 maanden - Suppletie IM injectie												

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig ^e	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	117/272 (43.0%)	128/266 (48.1%)	RR 0.89 (0.74 tot 1.08)	53 minder per 1.000 (from 125 minder tot 38 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
Mortaliteit of neurodevelopmental impairment bij 18-22 maanden - Suppletie IM injectie												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig ^e	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	190/345 (55.1%)	204/342 (59.6%)	RR 0.92 (0.81 tot 1.05)	48 minder per 1.000 (from 113 minder tot 30 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. Number of events < 300
- b. Sun 2019 did not report timing of death, not included in review
- c. risk of bias Sun 2019 unclear
- d. statistical heterogeneity between trials
- e. only one study reported long term outcome

Module 12 Behandeling PDA

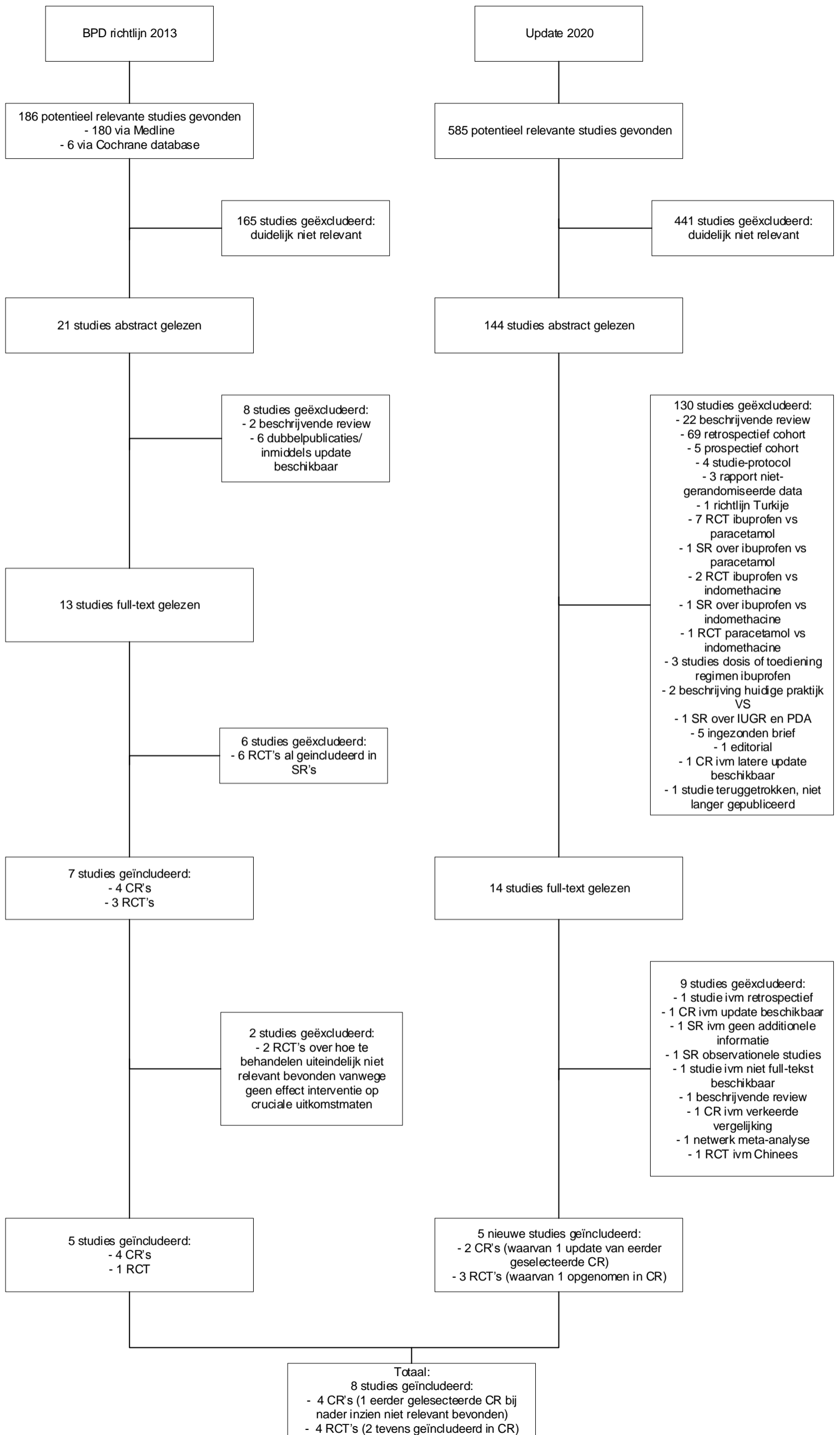
Uitgangsvraag Geeft behandeling van een PDA een reductie van de incidentie van BPD? En zo ja, wanneer en hoe (medicamenteus/chirurgisch) moet worden behandeld?

Zoekstrategie

```
("Ductus Arteriosus, Patent"[Mesh] OR "Ductus Arteriosus"[Mesh] OR ("ductus"[All Fields] AND "arteriosus"[All Fields]) OR "ductus arteriosus"[All Fields]) AND (("ibuprofen"[MeSH Terms] OR "ibuprofen"[All Fields]) OR ("indomethacin"[MeSH Terms] OR "indomethacin"[All Fields]) OR ("acetaminophen"[MeSH Terms] OR "acetaminophen"[All Fields] OR "paracetamol"[All Fields]) OR "therapy"[Subheading] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR treatment[Text Word]) AND ("mortality"[Subheading] OR "mortality"[MeSH Terms] OR mortality[Text Word] OR "bronchopulmonary dysplasia"[MeSH Terms] OR bronchopulmonary dysplasia[Text Word])
```

Figuur Behandeling PDA

Zie de volgende pagina.



Summary of findings

Vraagstelling Profylactisch indomethacine versus controle voor premature pasgeborenen.

Patiënten of populatie Premature pasgeborenen.

Interventie Profylactisch indomethacine.

Controle Controle.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met controle	Risico met profylactisch indomethacine				
Mortaliteit voor ontslag	162 per 1.000	133 per 1.000 (107 tot 167)	RR 0.82 (0.66 tot 1.03)	1659 (18 RCTs)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{a,b,c}	
BPD bij 36 weken PML	417 per 1.000	434 per 1.000 (380 tot 501)	RR 1.04 (0.91 tot 1.20)	1091 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{b,d}	
<p>Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het relatieve effect van de interventie (en het 95% BI). CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.</p> <p>GRADE Working Group grades of evidence High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect. Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different. Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect. Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.</p>						

Explanations

- a. unblinded intervention
- b. underpowered study, large difference in effect
- c. Events < 300 and ARR > 0.25
- d. ARR > 0.25 in 95% BI

Vraagstelling Ibuprofen (IV of oraal) versus placebo or geen behandeling voor preventie van PDA bij premature pasgeboren.

Patiënten of populatie Preventie van PDA bij premature pasgeboren.

Interventie Ibuprofen (IV of oraal).

Controle Placebo or geen behandeling.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met placebo or geen behandeling	Risico met ibuprofen (IV of oraal)				
Mortaliteit tijdens opname	142 per 1.000	127 per 1.000 (88 tot 184)	RR 0.90 (0.62 tot 1.30)	700 (4 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	

Mortaliteit voor 36 weken PML	288 per 1.000	276 per 1.000 (161 tot 478)	RR 0.96 (0.56 tot 1.66)	131 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAAG ^{b,c}
BPD bij 36 weken PML	345 per 1.000	366 per 1.000 (307 tot 435)	RR 1.06 (0.89 tot 1.26)	817 (5 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{b,d}

Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95% BI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

- random sequence generation onduidelijk in 2 studies; performance bias and detection bias hoog in 1 studie
- Events < 300 and ARR > 0.25
- 1 studie, niet te beoordelen
- performance bias and detection bias hoog in 2 studies, selectief rapporteren onduidelijk alle studies

Vraagstelling Profylactische toediening van paracetamol (oraal or IV) versus placebo (IV) of geen interventie voor PDA bij premature pasgeborenen.

Patiënten of populatie PDA bij premature pasgeborenen.

Interventie Profylactische toediening van paracetamol (oraal or IV).

Controle Placebo (IV) of geen interventie.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met placebo (IV) of geen interventie	Risico met profylactische toediening van paracetamol (oraal or IV)				
Mortaliteit	49 per 1.000	17 per 1.000 (2 tot 156)	RR 0.35 (0.04 tot 3.20)	80 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^a	
BPD bij 36 weken PML	40 per 1.000	14 per 1.000 (1 tot 338)	RR 0.36 (0.02 tot 8.45)	48 (1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{a,b}	

Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95% BI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

- a. Events < 300 and ARR>0.25
- b. 1 studie, niet te beoordelen

Vraagstelling Profylactische ductus ligatie versus controle voor premature pasgeborenen.

Patiënten of populatie Premature pasgeborenen.

Interventie Profylactische ductus ligatie.

Controle Controle.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met controle	Risico met profylactische ductus ligatie				
Mortaliteit binnen 28 dagen na geboorte	455 per 1.000	400 per 1.000 (241 tot 659)	RR 0.88 (0.53 tot 1.45)	84 (1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{a,b,c}	
BPD	583 per 1.000	624 per 1.000 (397 tot 986)	RR 1.07 (0.68 tot 1.69)	48 (1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{a,b,c}	

Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95% BI).
CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

- a. ongeblindeerde studie
- b. 1 studie, geen conclusie mogelijk
- c. events < 300 and ARR> 0,25

Vraagstelling Ibuprofen versus placebo voor de behandeling van PDA bij premature pasgeborenen.

Patiënten of populatie De behandeling van PDA bij premature pasgeborenen.

Interventie Ibuprofen.

Controle Placebo.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met placebo	Risico met ibuprofen				
Mortaliteit	147 per 1.000	118 per 1.000 (50 tot 279)	RR 0.80 (0.34 tot 1.90)	136 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	
BPD bij 36 weken PML	923 per 1.000	914 per 1.000 (812 tot 1.000)	RR 0.99 (0.88 tot 1.11)	98 (1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{a,b,c}	

Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95% BI).
CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

- a. 1 studie niet te beoordelen
- b. Events < 300 and ARR > 0,25
- c. unclear selective reporting

Grade evidence profile

Auteur(s) E Jansen en W Onland.

Vraagstelling Profylactisch indomethacine versus controle voor premature pasgeborenen.

Literatuur Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2010;7.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	profylactisch indomethacine	controle	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Mortaliteit voor ontslag												
18	gerandomiseerde trials	zeer ernstig ^{a,b}	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	109/815 (13.4%)	137/844 (16.2%)	RR 0.82 (0.66 tot 1.03)	29 minder per 1.000 (from 55 minder tot 5 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
BPD bij 36 weken PML												
2	gerandomiseerde trials	ernstig ^b	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^d	niet gevonden	236/540 (43.7%)	230/551 (41.7%)	RR 1.04 (0.91 tot 1.20)	17 meer per 1.000 (from 38 minder tot 83 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. unblinded intervention
- b. underpowered study, large difference in effect
- c. Events < 300 and ARR > 0.25
- d. ARR > 0.25 in 95% BI

Auteur(s) E Jansen en W Onland.

Vraagstelling Ibuprofen (IV of oraal) versus placebo or geen behandeling voor preventie van PDA bij premature pasgeboren.

Literatuur Ohlsson A, Shah SS. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020;1.

Aantal studies	Studieopzet	Certainty assessment					Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
		Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	ibuprofen (IV of oraal)	placebo or geen behandeling	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Mortaliteit tijdens opname												
4	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	44/347 (12.7%)	50/353 (14.2%)	RR 0.90 (0.62 tot 1.30)	14 minder per 1.000 (from 54 minder tot 42 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Mortaliteit voor 36 weken PML												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	ernstig ^c	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	18/65 (27.7%)	19/66 (28.8%)	RR 0.96 (0.56 tot 1.66)	12 minder per 1.000 (from 127 minder tot 190 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
BPD bij 36 weken PML												
5	gerandomiseerde trials	ernstig ^d	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	148/406 (36.5%)	142/411 (34.5%)	RR 1.06 (0.89 tot 1.26)	21 meer per 1.000 (from 38 minder tot 90 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

a. random sequence generation onduidelijk in 2 studies; performance bias and detection bias hoog in 1 studie

b. Events < 300 and ARR > 0.25

- c. 1 studie, niet te beoordelen
d. performance bias and detection bias hoog in 2 studies, selectief rapporteren onduidelijk alle studies

Auteur(s) E Jansen en W Onland.

Vraagstelling Profylactische toediening van paracetamol (oraal or IV) versus placebo (IV) of geen interventie voor PDA bij premature pasgeborenen.

Literatuur Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020;1.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	profylactische toediening van paracetamol (oraal or IV)	placebo (IV) of geen interventie	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Mortaliteit												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^a	niet gevonden	0/39 (0.0%)	2/41 (4.9%)	RR 0.35 (0.04 tot 3.20)	32 minder per 1.000 (from 47 minder tot 107 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
BPD bij 36 weken PML												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	ernstig ^b	niet ernstig	zeer ernstig ^a	niet gevonden	0/23 (0.0%)	1/25 (4.0%)	RR 0.36 (0.02 tot 8.45)	26 minder per 1.000 (from 39 minder tot 298 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. Events < 300 and ARR>0.25
b. 1 studie, niet te beoordelen

Auteur(s) E Jansen en W Onland.

Vraagstelling Profylactische ductus ligatie versus controle voor premature pasgeborenen.

Literatuur Mosalli R, AlFaleh K. Prophylactic surgical ligation of patent ductus arteriosus for prevention of mortality and morbidity in extremely low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008;1.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	profylactische ductus ligatie	controle	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Mortaliteit binnen 28 dagen na geboorte												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	ernstig ^b	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	16/40 (40.0%)	20/44 (45.5%)	RR 0.88 (0.53 tot 1.45)	55 minder per 1.000 (from 214 minder tot 205 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
BPD												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	ernstig ^b	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	15/24 (62.5%)	14/24 (58.3%)	RR 1.07 (0.68 tot 1.69)	41 meer per 1.000 (from 187 minder tot 402 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. ongeblindeerde studie
- b. 1 studie, geen conclusie mogelijk
- c. events < 300 and ARR > 0,25

Auteur(s) E Jansen en W Onland.

Vraagstelling Ibuprofen versus placebo voor de behandeling van PDA bij premature pasgeborenen.

Literatuur Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020;2.

Aantal studies	Studieopzet	Certainty assessment					Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
		Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	ibuprofen	placebo	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Mortaliteit												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	ernstig ^a	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	8/68 (11.8%)	10/68 (14.7%)	RR 0.80 (0.34 tot 1.90)	29 minder per 1.000 (from 97 minder tot 132 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
BPD bij 36 weken PML												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^c	ernstig ^a	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	42/46 (91.3%)	48/52 (92.3%)	RR 0.99 (0.88 tot 1.11)	9 minder per 1.000 (from 111 minder tot 102 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. 1 studie niet te beoordelen
- b. Events < 300 and ARR > 0,25
- c. unclear selective reporting

Module 13 Antibiotische behandeling van ureaplasma

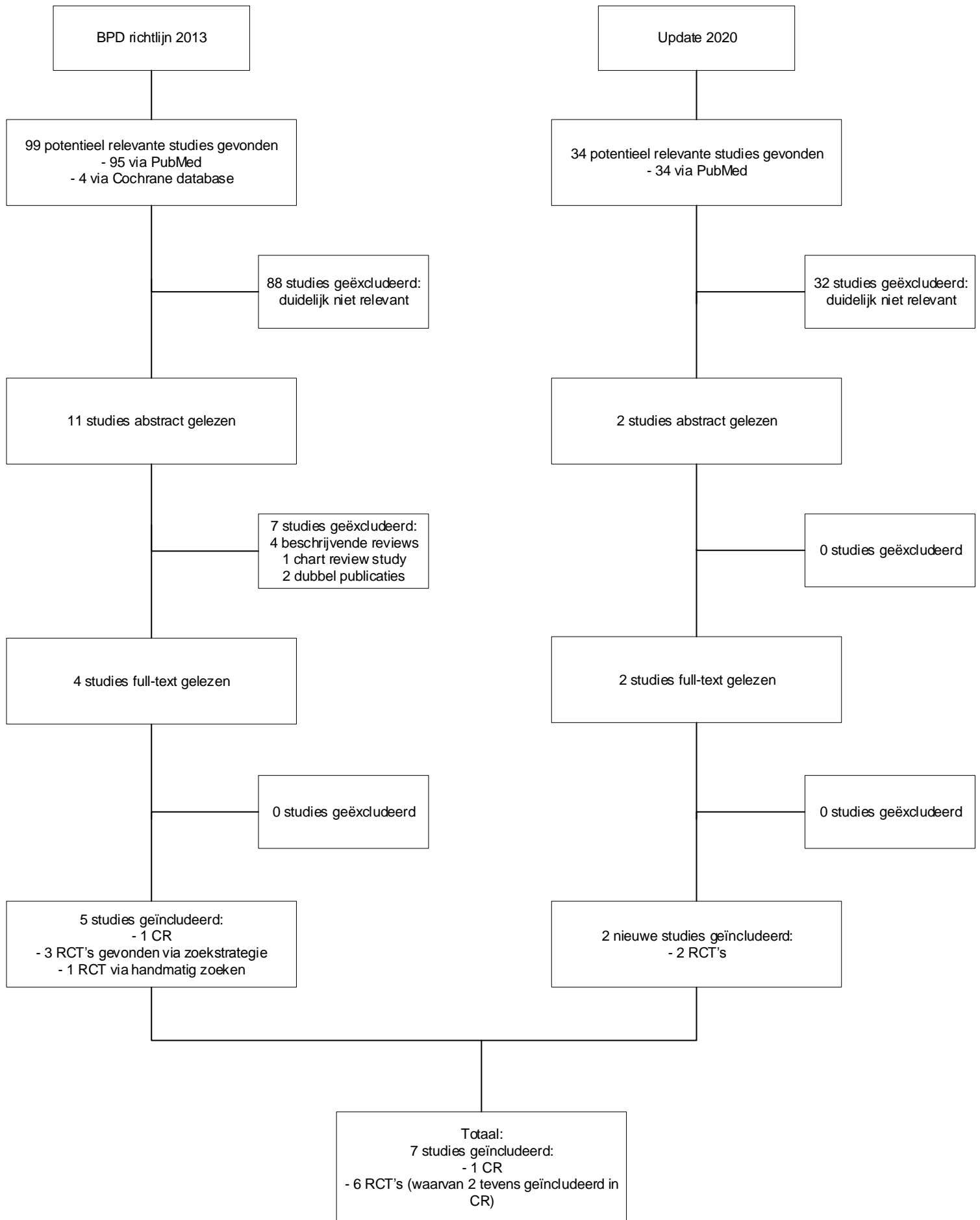
Uitgangsvraag Leidt de antibiotische behandeling van infectie/kolonisatie met ureaplasma bij premature neonaten met een zwangerschapsduur <32 weken tot een reductie van het risico op BPD?

Zoekstrategie

```
(chronic[All Fields] AND "lung diseases"[MeSH Terms] OR ("lung"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "lung diseases"[All Fields] OR ("lung"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "lung disease"[All Fields]) OR ("bronchopulmonary dysplasia"[MeSH Terms] OR ("bronchopulmonary"[All Fields] AND "dysplasia"[All Fields]) OR "bronchopulmonary dysplasia"[All Fields]) OR ("bronchopulmonary dysplasia"[MeSH Terms] OR ("bronchopulmonary"[All Fields] AND "dysplasia"[All Fields]) OR "bronchopulmonary dysplasia"[All Fields]) OR ("chronic"[All Fields] AND "lung"[All Fields] AND "disease"[All Fields] AND "prematurity"[All Fields]) OR "chronic lung disease of prematurity"[All Fields])
AND
(("macrolides"[MeSH Terms] OR "macrolides"[All Fields]) OR ("erythromycin"[MeSH Terms] OR "erythromycin"[All Fields]) OR ("azithromycin"[MeSH Terms] OR "azithromycin"[All Fields]) OR ("clarithromycin"[MeSH Terms] OR "clarithromycin"[All Fields]) OR ("roxithromycin"[MeSH Terms] OR "roxithromycin"[All Fields]) OR ("troleandomycin"[MeSH Terms] OR "troleandomycin"[All Fields])) AND Clinical Trial[ptyp] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]) troleandomycin"[All Fields]))
AND
(Clinical Trial[ptyp] AND "infant"[MeSH Terms])
```

Figuur Antibiotische behandeling van ureaplasma

Zie de volgende pagina.



Summary of findings

Vraagstelling Prophylactic macrolid versus placebo in babies at risk for U. Urealyticum colonization or infection voor the prevention of bronchopulmonary dysplasia in intubated preterm infants at risk for, or colonized or infected with Ureaplasma urealyticum.

Patiënten of populatie The prevention of bronchopulmonary dysplasia in intubated preterm infants at risk for, or colonized or infected with Ureaplasma urealyticum.

Interventie Prophylactic macrolide.

Controle Placebo in babies at risk for U. Urealyticum colonization or infection.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met placebo in babies at risk for U. Urealyticum colonization or infection	Risico met Prophylactic macrolid				
Bronchopulmonary dysplasia	521 per 1.000	463 per 1.000 (396 tot 541)	RR 0.89 (0.76 tot 1.04)	394 (4 RCTs)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{a,b,c}	
Bronchopulmonary dysplasia - Erythromycin	268 per 1.000	384 per 1.000 (199 tot 740)	RR 1.43 (0.74 tot 2.76)	75 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAAG ^{c,d}	
Bronchopulmonary dysplasia - Azithromycin	588 per 1.000	488 per 1.000 (418 tot 571)	RR 0.83 (0.71 tot 0.97)	319 (3 RCTs)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{a,b,c}	
Mortality at 36 weeks PMA	177 per 1.000	165 per 1.000 (111 tot 241)	RR 0.93 (0.63 tot 1.36)	478 (4 RCTs)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{a,b,c}	
Mortality at 36 weeks PMA - Erythromycin	195 per 1.000	117 per 1.000 (39 tot 357)	RR 0.60 (0.20 tot 1.83)	75 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAAG ^{c,d}	
Mortality at 36 weeks PMA - Azithromycin	173 per 1.000	173 per 1.000 (114 tot 260)	RR 1.00 (0.66 tot 1.50)	403 (3 RCTs)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{a,b,c}	
Mortality or bronchopulmonary dysplasia	628 per 1.000	559 per 1.000 (496 tot 635)	RR 0.89 (0.79 tot 1.01)	438 (4 RCTs)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{a,b,c}	
Mortality or bronchopulmonary dysplasia - Erythromycin	463 per 1.000	500 per 1.000 (310 tot 802)	RR 1.08 (0.67 tot 1.73)	75 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAAG ^{c,d}	
Mortality or bronchopulmonary	667 per 1.000	573 per 1.000 (513 tot 647)	RR 0.86 (0.77 tot 0.97)	363 (3 RCTs)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{a,b,c}	

dysplasia - Azithromycin					
<p>Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het relatieve effect van de interventie (en het 95% BI). CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.</p> <p>GRADE Working Group grades of evidence High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect. Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different. Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect. Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.</p>					

Explanations

- a. attrition bias in all studies, reporting bias in several and not blinding in Gharehbarghi and Lyon
- b. different dosing and timing of therapy
- c. < 300 events
- d. unclear or methodology flawed

Vraagstelling Erythromycin versus placebo in U. Urealyticum culture positive babies voor the prevention of bronchopulmonary dysplasia in intubated preterm infants at risk for, or colonized or infected with Ureaplasma urealyticum.

Patiënten of populatie The prevention of bronchopulmonary dysplasia in intubated preterm infants at risk for, or colonized or infected with Ureaplasma urealyticum.

Interventie Erythromycin.

Controle Placebo in U. Urealyticum culture positive babies.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met placebo in U. Urealyticum culture positive babies	Risico met Erythromycin				
Bronchopulmonary dysplasia	611 per 1.000	379 per 1.000 (281 tot 507)	RR 0.62 (0.46 tot 0.83)	172 (3 RCTs)	⊕○○○ ZEER LAAG a,b,c	
Bronchopulmonary dysplasia - Erythromycin	714 per 1.000	643 per 1.000 (386 tot 1.000)	RR 0.90 (0.54 tot 1.50)	28 (1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG a,c	
Bronchopulmonary dysplasia - Clarithromycin	364 per 1.000	29 per 1.000 (4 tot 207)	RR 0.08 (0.01 tot 0.57)	68 (1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG a,c	
Bronchopulmonary dysplasia - Azithromycin	767 per 1.000	576 per 1.000 (414 tot 806)	RR 0.75 (0.54 tot 1.05)	76 (1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG a,c	

Mortality	138 per 1.000	116 per 1.000 (54 tot 250)	RR 0.84 (0.39 tot 1.81)	178 (3 RCTs)	⊕○○○ ZEER LAAG a,b,c
Mortality - Erythromycin	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 tot 0)	Niet te berekenen	28 (1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG a,c
Mortality - Clarithromycin	108 per 1.000	54 per 1.000 (11 tot 277)	RR 0.50 (0.10 tot 2.56)	74 (1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG a,c
Mortality - Azithromycin	209 per 1.000	211 per 1.000 (88 tot 511)	RR 1.01 (0.42 tot 2.44)	76 (1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG a,c
Mortality or bronchopulmonary dysplasia	723 per 1.000	477 per 1.000 (383 tot 593)	RR 0.66 (0.53 tot 0.82)	178 (3 RCTs)	⊕○○○ ZEER LAAG a,b,c
Mortality or bronchopulmonary dysplasia - Erythromycin	714 per 1.000	643 per 1.000 (386 tot 1.000)	RR 0.90 (0.54 tot 1.50)	28 (1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG a,c
Mortality or bronchopulmonary dysplasia - Clarithromycin	432 per 1.000	82 per 1.000 (26 tot 255)	RR 0.19 (0.06 tot 0.59)	74 (1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG a,c
Mortality or bronchopulmonary dysplasia - Azithromycin	977 per 1.000	791 per 1.000 (654 tot 947)	RR 0.81 (0.67 tot 0.97)	76 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,d}
Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het relatieve effect van de interventie (en het 95% BI). CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.					
GRADE Working Group grades of evidence High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect. Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different. Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect. Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.					

Explanations

- a. attrition bias and reporting bias in all studies, Ozdemir study not blinded
- b. different antibiotics used
- c. < 300 events and ARR>0.25
- d. < 300 events

Grade evidence profile

Auteur(s) W Onland.

Vraagstelling Prophylactic macrolid versus placebo in babies at risk for U. Urealyticum colonization or infection voor the prevention of bronchopulmonary dysplasia in intubated preterm infants at risk for, or colonized or infected with Ureaplasma urealyticum.

Literatuur Mabanta CG, Pryhuber GS, Weinberg GA, et al. Macrolides for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in intubated preterm infants at risk for, or colonized or infected with Ureaplasma urealyticum. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2003;4.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Prophylactic macrolid	placebo in babies at risk for U. Urealyticum colonization or infection	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Bronchopulmonary dysplasia												
4	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	ernstig ^b	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	94/200 (47.0%)	101/194 (52.1%)	RR 0.89 (0.76 tot 1.04)	57 minder per 1.000 (from 125 minder tot 21 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	
Bronchopulmonary dysplasia - Erythromycin												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^d	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	13/34 (38.2%)	11/41 (26.8%)	RR 1.43 (0.74 tot 2.76)	115 meer per 1.000 (from 70 minder tot 472 meer)	⊕⊕○○ LAAG	
Bronchopulmonary dysplasia - Azithromycin												
3	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	ernstig ^b	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	81/166 (48.8%)	90/153 (58.8%)	RR 0.83 (0.71 tot 0.97)	100 minder per 1.000 (from 171	⊕○○○ ZEER LAAG	

										minder tot 18 minder)		
Mortality at 36 weeks PMA												
4	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	ernstig ^b	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	37/235 (15.7%)	43/243 (17.7%)	RR 0.93 (0.63 tot 1.36)	12 minder per 1.000 (from 65 minder tot 64 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	
Mortality at 36 weeks PMA - Erythromycin												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^d	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	4/34 (11.8%)	8/41 (19.5%)	RR 0.60 (0.20 tot 1.83)	78 minder per 1.000 (from 156 minder tot 162 meer)	⊕⊕○○ LAAG	
Mortality at 36 weeks PMA - Azithromycin												
3	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	ernstig ^b	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	33/201 (16.4%)	35/202 (17.3%)	RR 1.00 (0.66 tot 1.50)	0 minder per 1.000 (from 59 minder tot 87 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	
Mortality or bronchopulmonary dysplasia												
4	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	ernstig ^b	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	123/220 (55.9%)	137/218 (62.8%)	RR 0.89 (0.79 tot 1.01)	69 minder per 1.000 (from 132 minder tot 6 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	

Mortality or bronchopulmonary dysplasia - Erythromycin												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^d	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	17/34 (50.0%)	19/41 (46.3%)	RR 1.08 (0.67 tot 1.73)	37 meer per 1.000 (from 153 minder tot 338 meer)	⊕⊕○○ LAAG	
Mortality or bronchopulmonary dysplasia - Azithromycin												
3	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	ernstig ^b	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	106/186 (57.0%)	118/177 (66.7%)	RR 0.86 (0.77 tot 0.97)	93 minder per 1.000 (from 153 minder tot 20 minder)	⊕○○○ ZEER LAAG	

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. attrition bias in all studies, reporting bias in several and not blinding in Gharehbarghi and Lyon
- b. different dosing and timing of therapy
- c. < 300 events
- d. unclear or methodology flawed

Auteur(s) W Onland.

Vraagstelling Erythromycin versus placebo in U. Urealyticum culture positive babies voor the prevention of bronchopulmonary dysplasia in intubated preterm infants at risk for, or colonized or infected with Ureaplasma urealyticum.

Literatuur Mabanta CG, Pryhuber GS, Weinberg GA, et al. Macrolides for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in intubated preterm infants at risk for, or colonized or infected with Ureaplasma urealyticum.[Cochrane Database of Systematic Reviews. 2003;4.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Erythromycin	placebo in U. Urealyticum culture positive babies	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Bronchopulmonary dysplasia												
3	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	ernstig ^b	niet ernstig	zeer ernstig ^c	niet gevonden	29/82 (35.4%)	55/90 (61.1%)	RR 0.62 (0.46 tot 0.83)	232 minder per 1.000 (from 330 minder tot 104 minder)	⊕○○○ ZEER LAAG	
Bronchopulmonary dysplasia - Erythromycin												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^c	niet gevonden	9/14 (64.3%)	10/14 (71.4%)	RR 0.90 (0.54 tot 1.50)	71 minder per 1.000 (from 329 minder tot 357 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	
Bronchopulmonary dysplasia - Clarithromycin												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^c	niet gevonden	1/35 (2.9%)	12/33 (36.4%)	RR 0.08 (0.01 tot 0.57)	335 minder per 1.000 (from 360)	⊕○○○ ZEER LAAG	

										minder tot 156 minder)		
Bronchopulmonary dysplasia - Azithromycin												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^c	niet gevonden	19/33 (57.6%)	33/43 (76.7%)	RR 0.75 (0.54 tot 1.05)	192 minder per 1.000 (from 353 minder tot 38 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	
Mortality												
3	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	ernstig ^b	niet ernstig	zeer ernstig ^c	niet gevonden	9/84 (10.7%)	13/94 (13.8%)	RR 0.84 (0.39 tot 1.81)	22 minder per 1.000 (from 84 minder tot 112 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	
Mortality - Erythromycin												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig ^c	niet ernstig	zeer ernstig ^c	niet gevonden	0/14 (0.0%)	0/14 (0.0%)	Niet te berekenen		⊕○○○ ZEER LAAG	
Mortality - Clarithromycin												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^c	niet gevonden	2/37 (5.4%)	4/37 (10.8%)	RR 0.50 (0.10 tot 2.56)	54 minder per 1.000 (from 97 minder tot 169 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	
Mortality - Azithromycin												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^c	niet gevonden	7/33 (21.2%)	9/43 (20.9%)	RR 1.01 (0.42 tot 2.44)	2 meer per 1.000 (from	⊕○○○ ZEER LAAG	

										121 minder tot 301 meer)		
Mortality or bronchopulmonary dysplasia												
3	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	ernstig ^b	niet ernstig	zeer ernstig ^c	niet gevonden	38/84 (45.2%)	68/94 (72.3%)	RR 0.66 (0.53 tot 0.82)	246 minder per 1.000 (from 340 minder tot 130 minder)	⊕○○○ ZEER LAAG	
Mortality or bronchopulmonary dysplasia - Erythromycin												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^c	niet gevonden	9/14 (64.3%)	10/14 (71.4%)	RR 0.90 (0.54 tot 1.50)	71 minder per 1.000 (from 329 minder tot 357 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	
Mortality or bronchopulmonary dysplasia - Clarithromycin												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^c	niet gevonden	3/37 (8.1%)	16/37 (43.2%)	RR 0.19 (0.06 tot 0.59)	350 minder per 1.000 (from 406 minder tot 177 minder)	⊕○○○ ZEER LAAG	
Mortality or bronchopulmonary dysplasia - Azithromycin												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^d	niet gevonden	26/33 (78.8%)	42/43 (97.7%)	RR 0.81 (0.67 tot 0.97)	186 minder per 1.000 (from	⊕⊕○○ LAAG	

											322 minder tot 29 minder)		
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	------------------------------------	--	--

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. attrition bias and reporting bias in all studies, Ozdemir study not blinded
- b. different antibiotics used
- c. < 300 events and ARR>0.25
- d. < 300 events

Module 14 Inhalatie NO

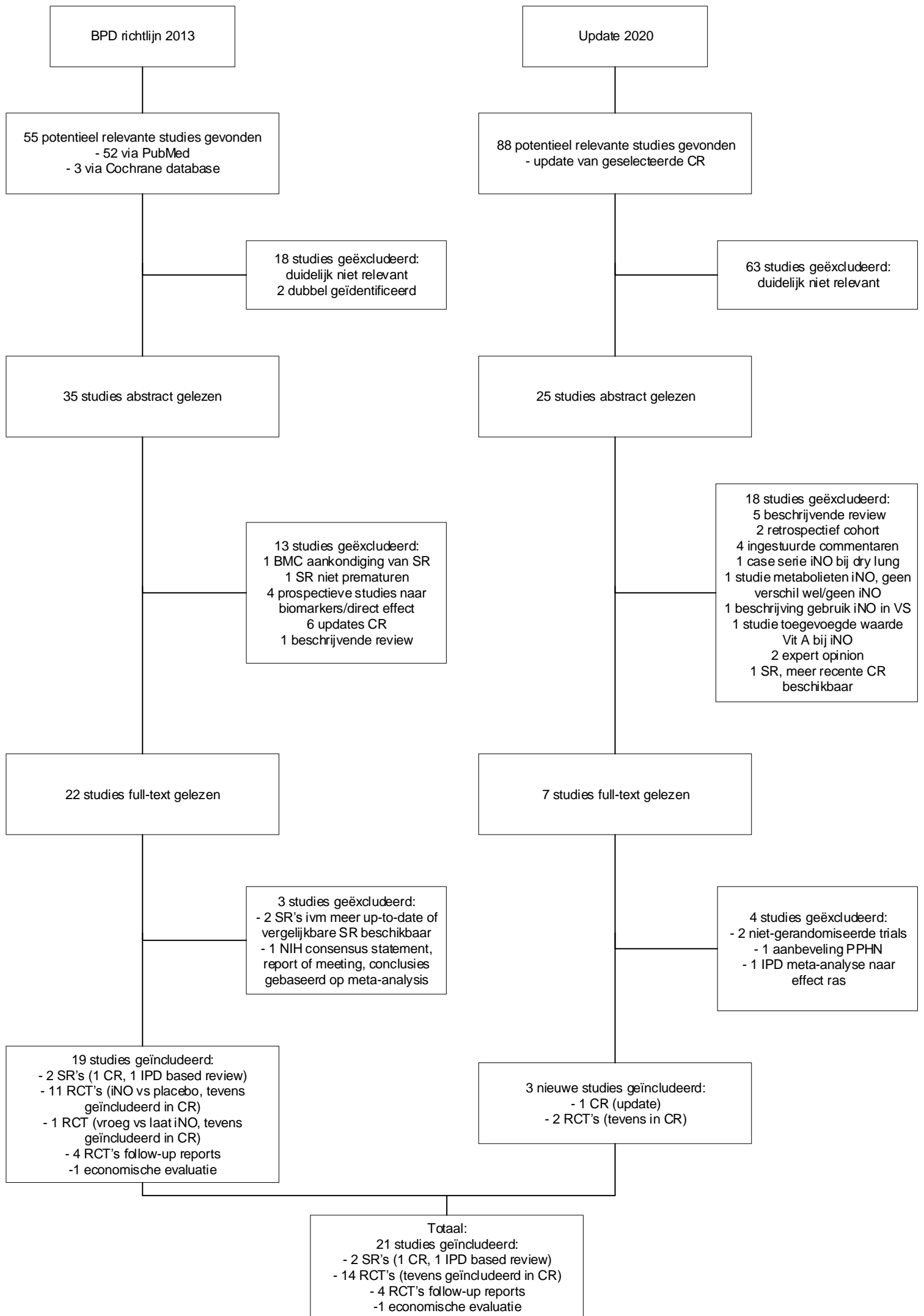
Uitgangsvraag Geeft het toedienen van iNO aan premature neonaten een reductie van het risico op BPD?

Zoekstrategie

Medline zoekstrategie
Filters: birth-23 months, systematic reviews, randomized controlled trials, from 01/01/1995.
nitric oxide AND bronchopulmonary dysplasia OR chronic lung disease
("nitric oxide"[MeSH Terms] OR ("nitric"[All Fields] AND "oxide"[All Fields]) OR "nitric oxide"[All Fields]) AND ("1995/01/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT])
AND
("bronchopulmonary dysplasia"[MeSH Terms] OR ("bronchopulmonary"[All Fields] AND "dysplasia"[All Fields]) OR "bronchopulmonary dysplasia"[All Fields]) OR (chronic[All Fields] AND ("lung diseases"[MeSH Terms] OR ("lung"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "lung diseases"[All Fields] OR ("lung"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "lung disease"[All Fields]))

Figuur Inhalatie NO

Zie de volgende pagina.



Summary of findings

Vraagstelling Inhaled nitric oxide versus control voor respiratoir falen bij premature pasgeborenen.

Patiënten of populatie Respiratoir falen bij premature pasgeborenen.

Interventie Inhaled nitric oxide.

Controle Control.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met control	Risico met Inhaled nitric oxide				
Overlijden voor ontslag - Studies met inclusie vòr 3 dagen vanwege oxygenatie criteria	394 per 1.000	402 per 1.000 (351 tot 465)	RR 1.02 (0.89 tot 1.18)	1066 (10 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	
Overlijden voor ontslag - Studies met inclusie na 3 dagen ivm verhoogd risico op BPD	83 per 1.000	98 per 1.000 (67 tot 141)	RR 1.18 (0.81 tot 1.71)	1075 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b	
Overlijden voor ontslag - Studies met routine toepassen van iNO bij beademde patiënten	170 per 1.000	153 per 1.000 (126 tot 187)	RR 0.90 (0.74 tot 1.10)	1924 (4 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^c	
Overlijden voor 36 weken PMA - Studies met inclusie vòr 3 dagen vanwege oxygenatie criteria	419 per 1.000	373 per 1.000 (302 tot 465)	RR 0.89 (0.72 tot 1.11)	458 (5 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b	
Overlijden voor 36 weken PMA - Studies met inclusie na 3 dagen ivm verhoogd risico op BPD	90 per 1.000	120 per 1.000 (73 tot 198)	RR 1.33 (0.81 tot 2.20)	493 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{b,d}	
Overlijden voor 36 weken PMA - Studies met routine toepassen van iNO bij beademde patiënten	94 per 1.000	124 per 1.000 (85 tot 178)	RR 1.31 (0.90 tot 1.89)	924 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b	
BPD bij overlevenden bij 36 weken PMA - Studies met inclusie vòr 3 dagen vanwege oxygenatie criteria	466 per 1.000	415 per 1.000 (354 tot 485)	RR 0.89 (0.76 tot 1.04)	681 (8 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^e	
BPD bij overlevenden bij 36 weken PMA - Studies	640 per 1.000	583 per 1.000 (531 tot 647)	RR 0.91 (0.83 tot 1.01)	990 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	

met inclusie na 3 dagen ivm verhoogd risico op BPD						
BPD bij overlevenden bij 36 weken PMA - Studies met routine toepassen van iNO bij beademde patiënten	416 per 1.000	395 per 1.000 (353 tot 437)	RR 0.95 (0.85 tot 1.05)	1782 (4 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	
Overlijden of BPD bij 36 weken PMA - Studies met inclusie vòòr 3 dagen vanwege oxygenatie criteria	743 per 1.000	698 per 1.000 (646 tot 750)	RR 0.94 (0.87 tot 1.01)	958 (8 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^f	
Overlijden of BPD bij 36 weken PMA - Studies met inclusie na 3 dagen ivm verhoogd risico op BPD	667 per 1.000	614 per 1.000 (567 tot 674)	RR 0.92 (0.85 tot 1.01)	1075 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^c	
Overlijden of BPD bij 36 weken PMA - Studies met routine toepassen van iNO bij beademde patiënten	548 per 1.000	515 per 1.000 (477 tot 559)	RR 0.94 (0.87 tot 1.02)	1924 (4 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	
Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het relatieve effect van de interventie (en het 95% BI). CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.						
GRADE Working Group grades of evidence High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect. Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different. Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect. Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.						

Explanations

- a. in 5 van de 10 studies interventie en uitkomst niet geblindeerd, 2 van de 10 studies andere bias, 1 studie onduidelijke "allocation concealment"
- b. wijd CI en laag aantal events
- c. heterogeniteit
- d. in 1 studie interventie en uitkomst niet geblindeerd, studie voortijdig beëindigd vanwege hogere incidentie van primaire uitkomstmaat dan verwacht
- e. Alle studies hebben risk of bias. 7 van de 8 studies waren niet geblindeerd, bij 5 studies was onduidelijkheid over selectief rapporteren of andere bias. In 1 studie was "allocation concealment" onduidelijk.
- f. in 4 van de 8 studies interventie en uitkomst niet geblindeerd, 2 van de 8 studies andere bias, 1 studie onduidelijke "allocation concealment"

Grade evidence profile

Auteur(s) M van de Loo.

Vraagstelling Inhaled nitric oxide versus control voor respiratoir falen bij premature pasgeborenen.

Literatuur Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017;1:CD000509.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Inhaled nitric oxide	control	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Overlijden voor ontslag - Studies met inclusie vòòr 3 dagen vanwege oxygenatie criteria												
10	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	216/528 (40.9%)	212/538 (39.4%)	RR 1.02 (0.89 tot 1.18)	8 meer per 1.000 (from 43 minder tot 71 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Overlijden voor ontslag - Studies met inclusie na 3 dagen ivm verhoogd risico op BPD												
3	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	52/543 (9.6%)	44/532 (8.3%)	RR 1.18 (0.81 tot 1.71)	15 meer per 1.000 (from 16 minder tot 59 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Overlijden voor ontslag - Studies met routine toepassen van iNO bij beademde patiënten												
4	gerandomiseerde trials	niet ernstig	ernstig ^c	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	149/961 (15.5%)	164/963 (17.0%)	RR 0.90 (0.74 tot 1.10)	17 minder per 1.000 (from 44 minder tot 17 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Overlijden voor 36 weken PMA - Studies met inclusie vòòr 3 dagen vanwege oxygenatie criteria												
5	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	87/224 (38.8%)	98/234 (41.9%)	RR 0.89 (0.72 tot 1.11)	46 minder per 1.000	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL

										(from 117 minder tot 46 meer)		
Overlijden voor 36 weken PMA - Studies met inclusie na 3 dagen ivm verhoogd risico op BPD												
2	gerandomiseerde trials	ernstig ^d	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	29/249 (11.6%)	22/244 (9.0%)	RR 1.33 (0.81 tot 2.20)	30 meer per 1.000 (from 17 minder tot 108 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Overlijden voor 36 weken PMA - Studies met routine toepassen van iNO bij beademde patiënten												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	57/458 (12.4%)	44/466 (9.4%)	RR 1.31 (0.90 tot 1.89)	29 meer per 1.000 (from 9 minder tot 84 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
BPD bij overlevenden bij 36 weken PMA - Studies met inclusie vòòr 3 dagen vanwege oxygenatie criteria												
8	gerandomiseerde trials	ernstig ^e	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	139/329 (42.2%)	164/352 (46.6%)	RR 0.89 (0.76 tot 1.04)	51 minder per 1.000 (from 112 minder tot 19 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
BPD bij overlevenden bij 36 weken PMA - Studies met inclusie na 3 dagen ivm verhoogd risico op BPD												
3	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	289/498 (58.0%)	315/492 (64.0%)	RR 0.91 (0.83 tot 1.01)	58 minder per 1.000 (from 109 minder	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL

											tot 6 meer)		
BPD bij overlevenden bij 36 weken PMA - Studies met routine toepassen van iNO bij beademde patiënten													
4	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	352/885 (39.8%)	373/897 (41.6%)	RR 0.95 (0.85 tot 1.05)	21 minder per 1.000 (from 62 minder tot 21 meer)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL	
Overlijden of BPD bij 36 weken PMA - Studies met inclusie vòòr 3 dagen vanwege oxygenatie criteria													
8	gerandomiseerde trials	ernstig f	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	337/476 (70.8%)	358/482 (74.3%)	RR 0.94 (0.87 tot 1.01)	45 minder per 1.000 (from 97 minder tot 7 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL	
Overlijden of BPD bij 36 weken PMA - Studies met inclusie na 3 dagen ivm verhoogd risico op BPD													
3	gerandomiseerde trials	niet ernstig	ernstig ^c	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	334/543 (61.5%)	355/532 (66.7%)	RR 0.92 (0.85 tot 1.01)	53 minder per 1.000 (from 100 minder tot 7 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL	
Overlijden of BPD bij 36 weken PMA - Studies met routine toepassen van iNO bij beademde patiënten													
4	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	497/963 (51.6%)	527/961 (54.8%)	RR 0.94 (0.87 tot 1.02)	33 minder per 1.000 (from 71 minder tot 11 meer)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL	

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. in 5 van de 10 studies interventie en uitkomst niet geblindeerd, 2 van de 10 studies andere bias, 1 studie onduidelijke "allocation concealment"
- b. wijd CI en laag aantal events
- c. heterogeniteit
- d. in 1 studie interventie en uitkomst niet geblindeerd, studie voortijdig beëindigd vanwege hogere incidentie van primaire uitkomstmaat dan verwacht
- e. Alle studies hebben risk of bias. 7 van de 8 studies waren niet geblindeerd, bij 5 studies was onduidelijkheid over selectief rapporteren of andere bias. In 1 studie was "allocation concealment" onduidelijk.
- f. in 4 van de 8 studies interventie en uitkomst niet geblindeerd, 2 van de 8 studies andere bias, 1 studie onduidelijke "allocation concealment"

Module 15 Toedienen vocht

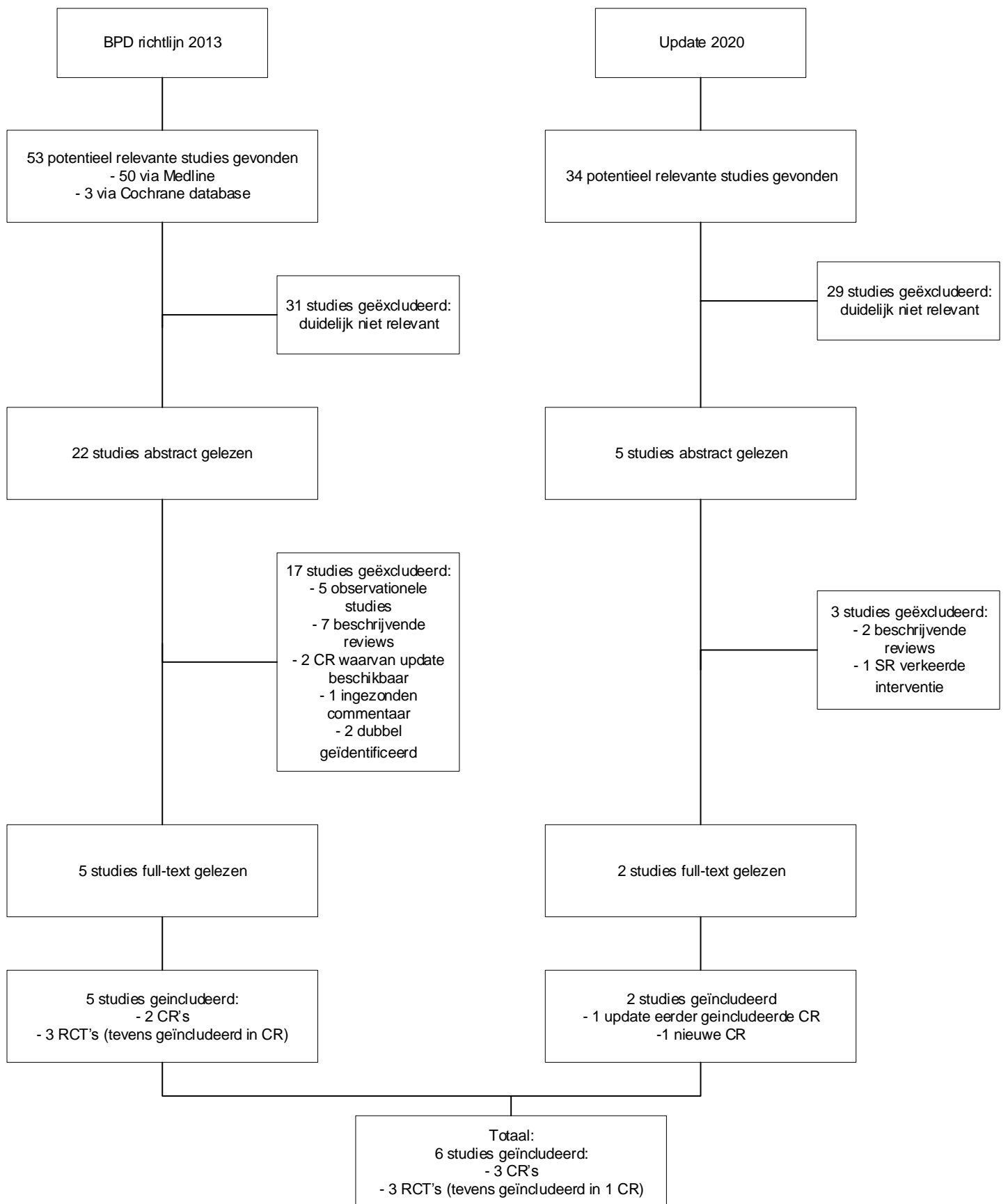
Uitgangsvraag Is het toedienen van een hogere versus lagere hoeveelheid vocht van invloed op het risico op BPD en/of de klachten/morbiditeit bij prematuren met een zich ontwikkelende dan wel vastgestelde BPD?

Zoekstrategie

```
(chronic[All Fields] AND "lung diseases"[MeSH Terms] OR ("lung"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "lung diseases"[All Fields] OR ("lung"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "lung disease"[All Fields]) OR ("bronchopulmonary dysplasia"[MeSH Terms] OR ("bronchopulmonary"[All Fields] AND "dysplasia"[All Fields]) OR "bronchopulmonary dysplasia"[All Fields]) OR ("bronchopulmonary dysplasia"[MeSH Terms] OR ("bronchopulmonary"[All Fields] AND "dysplasia"[All Fields]) OR "bronchopulmonary dysplasia"[All Fields]) OR ("chronic"[All Fields] AND "lung"[All Fields] AND "disease"[All Fields] AND "prematurity"[All Fields]) OR "chronic lung disease of prematurity"[All Fields])
AND
("drinking"[MeSH Terms] OR "drinking"[All Fields] OR "alcohol drinking"[MeSH Terms] OR ("alcohol"[All Fields] AND "drinking"[All Fields]) OR "alcohol drinking"[All Fields]) OR ("fluid therapy"[MeSH Terms] OR ("fluid"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "fluid therapy"[All Fields]) OR ("hydrotherapy"[MeSH Terms] OR "hydrotherapy"[All Fields] OR ("water"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "water therapy"[All Fields]) OR ("drinking"[MeSH Terms] OR "drinking"[All Fields] OR ("water"[All Fields] AND "intake"[All Fields]) OR "water intake"[All Fields]) OR (fluid[All Fields] AND intake[All Fields]) OR (fluid[All Fields] AND restriction[All Fields])
AND
(Clinical Trial[ptyp] AND "infant"[MeSH Terms])
```

Figuur Toedienen vocht

Zie de volgende pagina.



Summary of findings

Vraagstelling Vochtbeperking versus normale / ruime vochtintake voor voorkomen van (klachten van) BPD bij premature pasgeborenen.

Patiënten of populatie Voorkomen van (klachten van) BPD bij premature pasgeborenen.

Interventie Vochtbeperking.

Controle Normale / ruime vochtintake.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met normale / ruime vochtintake	Risico met vochtbeperking				
BPD bij 36 weken PML	262 per 1.000	249 per 1.000 (149 tot 419)	RR 0.95 (0.57 tot 1.60)	168 (1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{a,b}	
Overlijden	148 per 1.000	120 per 1.000 (80 tot 182)	RR 0.81 (0.54 tot 1.23)	582 (5 RCTs)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{a,b,c}	
<p>Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het relatieve effect van de interventie (en het 95% BI). CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.</p> <p>GRADE Working Group grades of evidence High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect. Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different. Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect. Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.</p>						

Explanations

- a. unblinded intervention and assessment
- b. events < 300 and ARR > 0.25 CI
- c. clinical heterogeneity of intervention

Grade evidence profile

Auteur(s) W Onland.

Vraagstelling Vochtbeperking versus normale / ruime vochtintake voor voorkomen van (klachten van) BPD bij premature pasgeborenen.

Literatuur Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014;12.

Aantal studies	Studieopzet	Certainty assessment					Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
		Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	vochtbeperking	normale / ruime vochtintake	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
BPD bij 36 weken PML												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^b	niet gevonden	21/84 (25.0%)	22/84 (26.2%)	RR 0.95 (0.57 tot 1.60)	13 minder per 1.000 (from 113 minder tot 157 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Overlijden												
5	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	ernstig ^c	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	35/291 (12.0%)	43/291 (14.8%)	RR 0.81 (0.54 tot 1.23)	28 minder per 1.000 (from 68 minder tot 34 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. unblinded intervention and assessment
- b. events < 300 and ARR > 0.25 CI
- c. clinical heterogeneity of intervention

Module 16 Toedienen diuretica

Uitgangsvraag Geeft het toedienen van diuretica een reductie van het risico op BPD en/of de klachten/morbiditeit bij prematuren met een zich ontwikkelende of vastgestelde BPD? En zo ja, wat is de invloed van timing, dosis, duur en middel?

Zoekstrategie

Medline via OvidSP 117

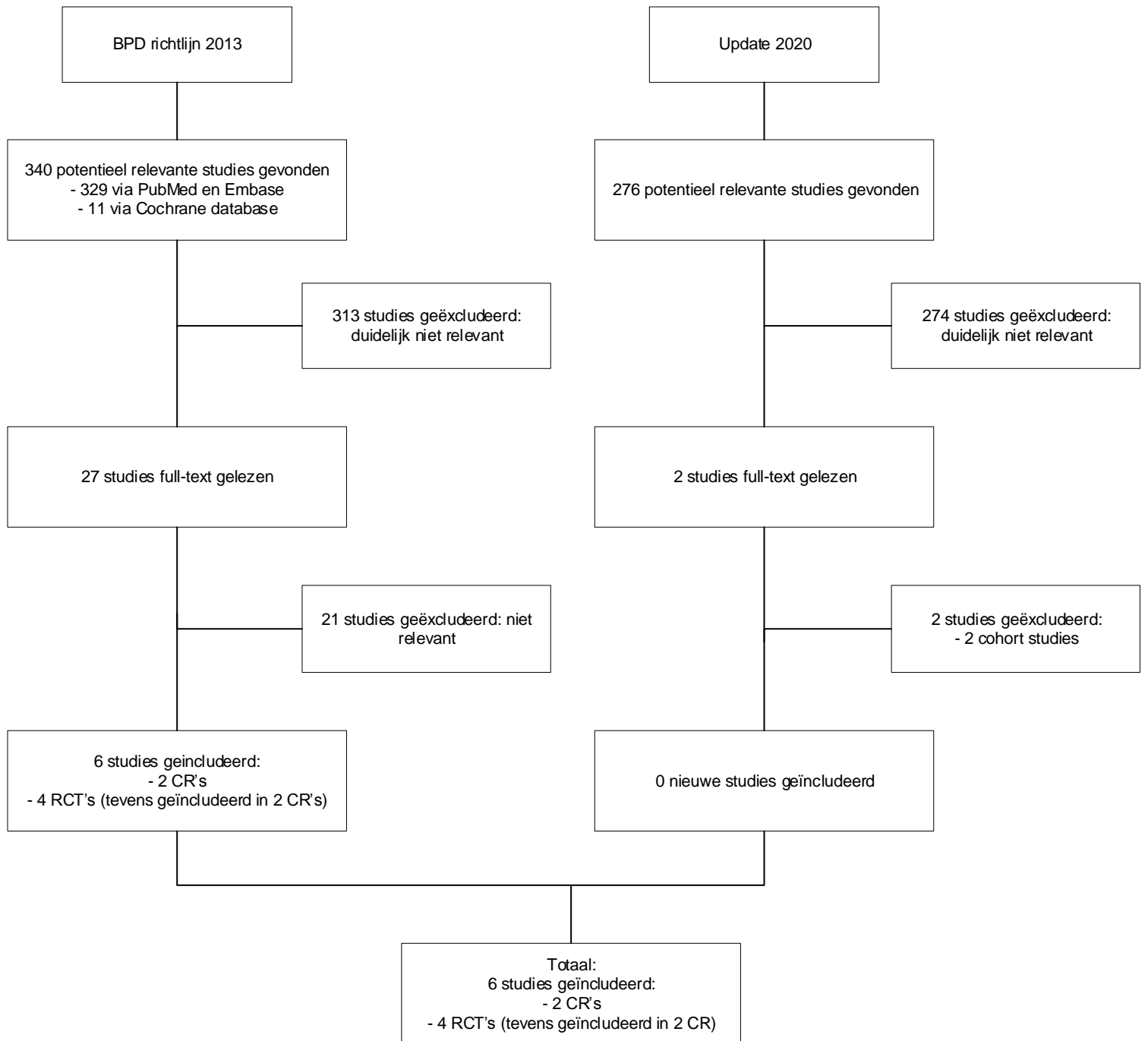
```
(Bronchopulmonary Dysplasia/) OR (((bronchopulmonar* OR lung) adj2 dysplasi*).tw. ) OR ((chronic adj2 lung adj2 disease adj2 prematur*).tw. ) AND (exp Diuretics/ OR Diuretic*.tw. OR Acetazolamide.tw. OR Amiloride.tw. OR hydrochlorothiazide drug combination.tw. OR atrial natriuretic factor prohormone.tw. OR azosemid.tw. OR Bendroflumethiazide.tw. OR Bumetanide.tw. OR Chlorothiazide.tw. OR Chlorthalidone.tw. OR Clopamide.tw. OR cycletanide.tw. OR Cyclopenthiazide.tw. OR cyclothiazide.tw. OR E 2078.tw. OR efonidipine.tw. OR Ethacrynic Acid.tw. OR ethanolamine O-sulfate.tw. OR Ethoxzolamide.tw. OR etozolin.tw. OR fenquizone.tw. OR Furosemide.tw. OR Hydrochlorothiazide.tw. OR Hydroflumethiazide.tw. OR ibopamine.tw. OR indanone.tw. OR Indapamide.tw. OR Isosorbide.tw. OR Mannitol.tw. OR Mefruside.tw. OR Methazolamide.tw. OR Methyclothiazide.tw. OR Metolazone.tw. OR MK 473.tw. OR Muzolimine.tw. OR ozolinone.tw. OR piretanide.tw. OR Polythiazide.tw. OR Potassium Citrate.tw. OR spiradoline.tw. OR Spironolactone.tw. OR Ticrynafen.tw. OR tifuladom.tw. OR torsemide.tw. OR traxanox.tw. OR Triamterene.tw. OR Trichlormethiazide.tw. OR U 37883A.tw. OR U 69593.tw. OR Xipamide.tw. ) AND ((dutch or english).la. ) NOT (exp animals/ NOT humans/)
```

Embase 318

```
('lung Dysplasia'/exp) OR (((bronchopulmonar* OR lung) NEAR/2 dysplasi*):ab,ti ) OR (('chronic lung disease' NEAR/2 prematur*):ab,ti) AND ('diuretic agent'/syn OR Diuretic*:ab,ti) AND ([english]/lim OR [dutch]/lim) NOT ([animals]/lim NOT [humans]/lim)
```

Figuur Toedienen diuretica

Zie de volgende pagina.



Summary of findings

Vraagstelling IV of orale furosemide versus placebo voor premature pasgeborenen met (zich ontwikkelende) BPD.

Patiënten of populatie Premature pasgeborenen met (zich ontwikkelende) BPD.

Interventie IV of orale furosemide.

Controle Placebo.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met placebo	Risico met IV of orale furosemide				
Onmogelijkheid tot extuberen na 1 week	Studie populatie		RR 0.53 (0.17 tot 1.68)	13 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	
	750 per 1.000	398 per 1.000 (128 tot 1.000)				
	Moderate					
Onmogelijkheid tot afbouwen beademingsvoorwaarden of tot extuberen binnen 1 week	Studie populatie		RR 0.12 (0.01 tot 1.69)	13 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	
	750 per 1.000	90 per 1.000 (8 tot 1.000)				
	Moderate					
				<p>Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het relatieve effect van de interventie (en het 95% BI). CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.</p> <p>GRADE Working Group grades of evidence High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect. Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different. Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect. Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.</p>		

Explanations

- a. surrogate marker for duration of mechanical ventilation
- b. total number of events < 300

Vraagstelling Thiazide met spironolacton versus placebo voor premature pasgeborenen met (zich ontwikkelende) BPD.

Patiënten of populatie Premature pasgeborenen met (zich ontwikkelende) BPD.

Interventie Thiazide met spironolacton.

Controle Placebo.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met placebo	Risico met thiazide met spironolacton				
Mortaliteit voor ontslag	Studie populatie		RR 0.30 (0.09 tot 0.93)	77 (2 RCTs)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{a,b,c}	
	222 per 1.000	67 per 1.000 (20 tot 207)				
	Moderate					
	267 per 1.000	80 per 1.000 (24 tot 248)				
Mortaliteit tijdens opname - niet geïntubeerde patiënten	Studie populatie		niet gepoold	43 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^c	
	niet gepoold	niet gepoold				
	Moderate					
	niet gepoold	niet gepoold				
Mortaliteit tijdens opname - geïntubeerde patiënten	Studie populatie		RR 0.30 (0.09 tot 0.93)	34 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,c}	
	533 per 1.000	160 per 1.000 (48 tot 496)				
	Moderate					
	533 per 1.000	160 per 1.000 (48 tot 496)				
Onmogelijkheid tot extuberen na 8 weken behandeling	Studie populatie		RR 0.46 (0.19 tot 1.11)	33 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAAG ^{d,e}	
	571 per 1.000	263 per 1.000 (109 tot 634)				
	Moderate					
	571 per 1.000	263 per 1.000 (108 tot 634)				
<p>Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het relatieve effect van de interventie (en het 95% BI). CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.</p>						
<p>GRADE Working Group grades of evidence High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect. Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different. Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect. Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.</p>						

Explanations

a. no complete follow-up

- b. Different population (intubated versus non-intubated)
- c. total number of events < 300
- d. surrogate marker for duration of ventilation
- e. total number of events < 300 and CI includes both 1,0 and 0,75

Vraagstelling Thiazide met spironolacton versus thiazide alleen voor premature pasgeborenen met (zich ontwikkelende) BPD.

Patiënten of populatie Premature pasgeborenen met (zich ontwikkelende) BPD.

Interventie Thiazide met spironolacton.

Controle Thiazide alleen.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met thiazide alleen	Risico met thiazide met spironolacton				
Onmogelijkheid tot extuberen na 2 weken	Studie populatie		RR 0.36 (0.09 tot 1.51)	6 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	
	1.000 per 1.000	360 per 1.000 (90 tot 1.000)				
	Moderate					
	1.000 per 1.000	360 per 1.000 (90 tot 1.000)				
<p>Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het relatieve effect van de interventie (en het 95% BI). CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.</p> <p>GRADE Working Group grades of evidence High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect. Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different. Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect. Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.</p>						

Explanations

- a. surrogate marker for duration of mechanical ventilation
- b. total number of events < 300 and CI includes both no effect and significant effect

Grade evidence profile

Auteur(s) A Kroon.

Vraagstelling IV or orale furosemide versus placebo voor premature pasgeborenen met (zich ontwikkelende) BPD.

Literatuur Stewart A, Brion LP. Intravenous or enteral loop diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011;3.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	IV or orale furosemide	placebo	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Onmogelijkheid tot extuberen na 1 week												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	ernstig ^b	niet gevonden	2/5 (40.0%)	6/8 (75.0%)	RR 0.53 (0.17 tot 1.68)	353 minder per 1.000 (from 622 minder tot 510 meer)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
								75.0%		353 minder per 1.000 (from 622 minder tot 510 meer)		
Onmogelijkheid tot afbouwen beademingsvoorwaarden of tot extuberen binnen 1 week												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	ernstig ^b	niet gevonden	0/5 (0.0%)	6/8 (75.0%)	RR 0.12 (0.01 tot 1.69)	660 minder per 1.000 (from 742 minder tot 518 meer)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
								75.0%		660 minder		

												per 1.000 (from 742 minder tot 518 meer)		
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	------------------------------------------------------------	--	--

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. surrogate marker for duration of mechanical ventilation
- b. total number of events < 300

Auteur(s) A Kroon.

Vraagstelling Thiazide met spironolacton versus placebo voor premature pasgeborenen met (zich ontwikkelende) BPD.

Literatuur Stewart A, Brion LP, Ambrosio-Perez I. Diuretics acting on the distal renal tubule for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011;3.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	thiazide met spironolacton	placebo	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Mortaliteit voor ontslag												
2	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	ernstig ^b	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	3/41 (7.3%)	8/36 (22.2%)	RR 0.30 (0.09 tot 0.93)	156 minder per 1.000 (from 202 minder tot 16 minder)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
								26.7%		187 minder per 1.000 (from 243 minder tot 19 minder)		
Mortaliteit tijdens opname - niet geïntubeerde patiënten												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	0/22 (0.0%)	0/21 (0.0%)	niet gepoold	see comment	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL

								0.0%		niet gepoold		
Mortaliteit tijdens opname - geïntubeerde patiënten												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	3/19 (15.8%)	8/15 (53.3%)	RR 0.30 (0.09 tot 0.93)	373 minder per 1.000 (from 485 minder tot 37 minder)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
								53.3%		373 minder per 1.000 (from 485 minder tot 37 minder)		
Onmogelijkheid tot extuberen na 8 weken behandeling												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^d	ernstig ^e	niet gevonden	5/19 (26.3%)	8/14 (57.1%)	RR 0.46 (0.19 tot 1.11)	309 minder per 1.000 (from 463 minder tot 63 meer)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
								57.1%		308 minder per 1.000 (from 463 minder tot 63 meer)		

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. no complete follow-up
- b. Different population (intubated versus non-intubated)

- c. total number of events < 300
- d. surrogate marker for duration of ventilation
- e. total number of events < 300 and CI includes both 1,0 and 0,75

Auteur(s) A Kroon.

Vraagstelling Thiazide met spironolacton versus thiazide alleen voor premature pasgeborenen met (zich ontwikkelende) BPD.

Literatuur Stewart A, Brion LP, Ambrosio-Perez I. Diuretics acting on the distal renal tubule for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011;3.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	thiazide met spironolacton	thiazide alleen	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Onmogelijkheid tot extuberen na 2 weken												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	ernstig ^b	niet gevonden	1/4 (25.0%)	2/2 (100.0%)	RR 0.36 (0.09 tot 1.51)	640 minder per 1.000 (from 910 minder tot 510 meer)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
								100.0%		640 minder per 1.000 (from 910 minder tot 510 meer)		

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. surrogate marker for duration of mechanical ventilation
- total number of events < 300 and CI includes both no effect and significant effect

Module 17 Bronchusverwijdende medicatie

Uitgangsvraag Geeft bronchusverwijdende medicatie (beta-agonisten, anticholinergica) een reductie van BPD en/of de klachten/morbiditeit bij prematuren met een zich ontwikkelende of vastgestelde BPD?

Zoekstrategie

Search Cochrane review/ CENTRAL
Bronchopulmonary dysplasia and salbutamol or ipratropiumbromide and newborn and preterm in Cochrane Central Register of Controlled Trials.

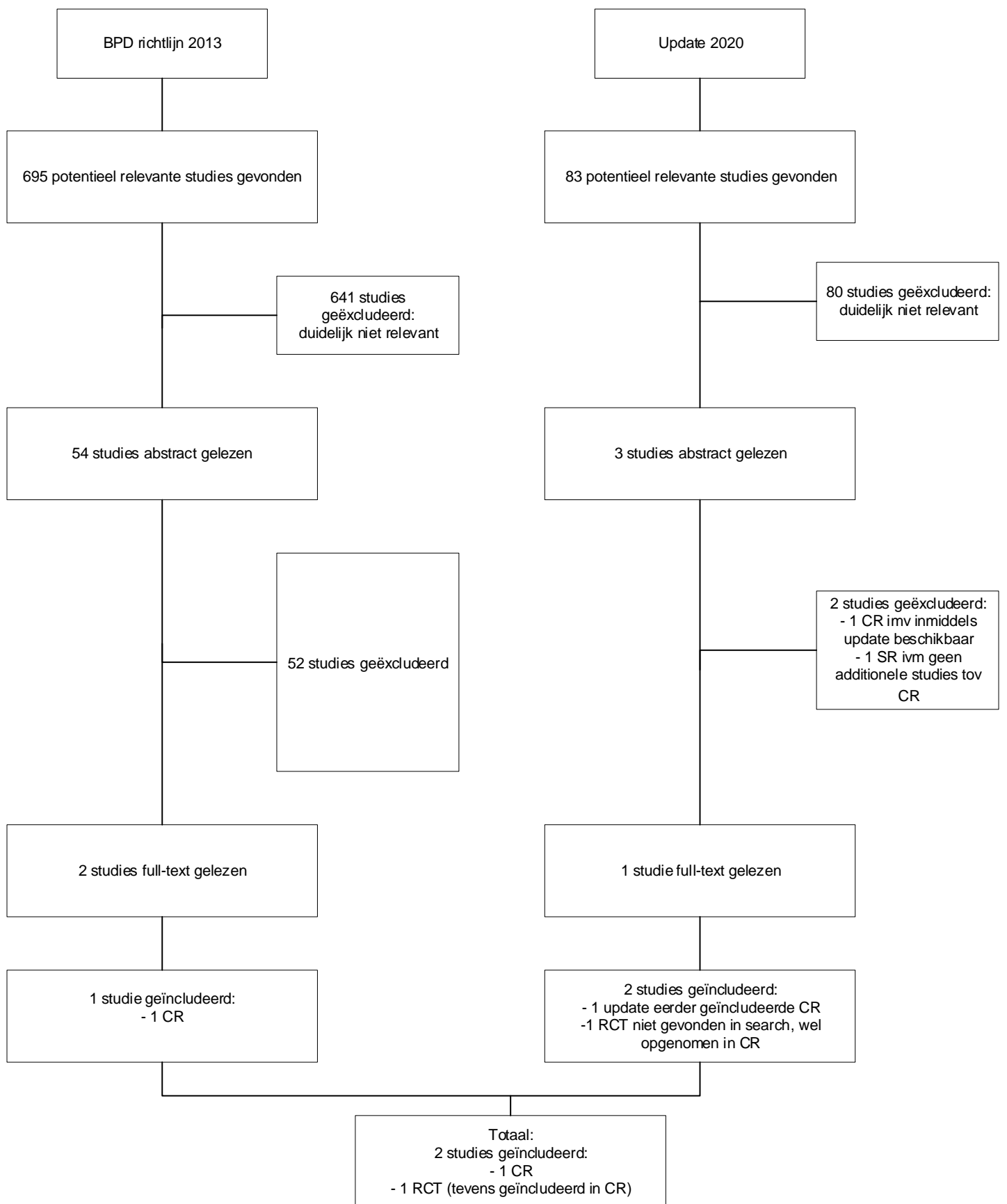
Search Medline
Eerst oriënterende search:
Search premature infant AND ("albuterol"[MeSH Terms] OR "albuterol"[All Fields] OR "salbutamol"[All Fields]) OR bronchodilating[All Fields] OR ("ipratropium"[MeSH Terms] OR "ipratropium"[All Fields]) AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR "randomised controlled trial"[All Fields] OR "randomized controlled trial"[All Fields]) AND (hasabstract[text] AND "humans"[MeSH Terms] AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND English[lang] AND "infant"[MeSH Terms])
Later 'volgens voorschrift en met zoektermen zoals in de cochrane' (("review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms] OR "review"[All Fields]) OR ("review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms] OR "review literature"[All Fields]) OR ("classification"[MeSH Terms] OR "classification"[All Fields] OR "systematic"[All Fields]) AND ("review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms] OR "literature review"[All Fields]) OR ("meta-analysis"[Publication Type] OR "meta-analysis as topic"[MeSH Terms] OR "meta-analysis"[All Fields]) OR ("meta- analysis as topic"[MeSH Terms] OR ("meta-analysis"[All Fields] AND "topic"[All Fields]) OR "meta-analysis as topic"[All Fields] OR "metaanalysis"[All Fields]) OR ("meta- analysis"[Publication Type] OR "meta-analysis as topic"[MeSH Terms] OR "meta- analyses"[All Fields]) OR ("guideline"[Publication Type] OR "guidelines as topic"[MeSH Terms] OR "guideline"[All Fields]) OR evidence[All Fields] OR ("Cochrane Database Syst Rev"[Journal] OR ("cochrane"[All Fields] AND "database"[All Fields] AND "syst"[All Fields] AND "rev"[All Fields]) OR "cochrane database syst rev"[All Fields]) AND ("bronchopulmonary dysplasia"[MeSH Terms] OR ("bronchopulmonary"[All Fields] AND "dysplasia"[All Fields]) OR "bronchopulmonary dysplasia"[All Fields]) OR ("chronic disease"[MeSH Terms] OR ("chronic"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "chronic disease"[All Fields]) OR ("lung diseases"[MeSH Terms] OR ("lung"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "lung diseases"[All Fields]) OR (chronic[All Fields] AND ("lung diseases"[MeSH Terms] OR ("lung"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "lung diseases"[All Fields]) OR ("lung"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "lung disease"[All Fields]) OR BPD[All Fields] OR CLD[All Fields]) AND (("bronchodilator agents"[MeSH Terms] OR ("bronchodilator"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "bronchodilator agents"[All Fields] OR "bronchodilator agents"[Pharmacological Action]) OR ("adrenergic agents"[MeSH Terms] OR ("adrenergic"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "adrenergic agents"[All Fields] OR "adrenergic agents"[Pharmacological Action]) OR ("cholinergic antagonists"[MeSH Terms] OR ("cholinergic"[All Fields] AND "antagonists"[All Fields]) OR "cholinergic antagonists"[All Fields] OR ("anticholinergic"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "anticholinergic agents"[All Fields] OR "cholinergic antagonists"[Pharmacological Action])
OR ("albuterol"[MeSH Terms] OR "albuterol"[All Fields]) OR ("aminophylline"[MeSH Terms] OR "aminophylline"[All Fields]) OR ("atropine"[MeSH Terms] OR "atropine"[All Fields]) OR ("clenbuterol"[MeSH Terms] OR "clenbuterol"[All Fields]) OR ("cromakalim"[MeSH Terms] OR "cromakalim"[All Fields]) OR ("ephedrine"[MeSH Terms] OR "ephedrine"[All Fields]) OR ("epinephrine"[MeSH Terms] OR "epinephrine"[All Fields]) OR ("fenoterol"[MeSH Terms] OR "fenoterol"[All Fields]) OR ("hexoprenaline"[MeSH Terms] OR "hexoprenaline"[All Fields]) OR ("ipratropium"[MeSH Terms] OR "ipratropium"[All Fields]) OR ("isoetharine"[MeSH Terms] OR "isoetharine"[All Fields]) OR ("isoproterenol"[MeSH Terms] OR "isoproterenol"[All Fields]) OR ("metaproterenol"[MeSH Terms] OR "metaproterenol"[All Fields]) OR "orciprenaline"[All Fields]) OR ("procaterol"[MeSH Terms] OR "procaterol"[All Fields]) OR ("terbutaline"[MeSH Terms] OR "terbutaline"[All Fields]) OR ("theophylline"[MeSH Terms] OR "theophylline"[All Fields]) OR ("tretoquinoal"[MeSH Terms] OR "tretoquinoal"[All Fields]) OR ("albuterol"[MeSH Terms] OR "albuterol"[All Fields] OR "salbutamol"[All Fields]) AND (hasabstract[text] AND "humans"[MeSH Terms] AND English[lang] AND "infant"[MeSH Terms])
Later toegevoegd:
(#11) AND ("infant, newborn"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "newborn"[All Fields]) OR "newborn infant"[All Fields]) OR ("newborn"[All Fields] AND "infant"[All Fields]) OR preterm[All Fields] OR premature[All Fields]) AND (hasabstract[text] AND "humans"[MeSH Terms] AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp]) AND English[lang] AND "infant"[MeSH Terms])

Search embase

(bronchodilating AND agent) OR (adrenergic AND ('receptor'/exp OR receptor) AND stimulating AND agent) OR 'albuterol'/exp OR albuterol OR 'clenbuterol'/exp OR clenbuterol OR 'fenoterol'/exp OR fenoterol OR 'salbutamol'/exp OR salbutamol OR 'terbutaline'/exp OR terbutaline OR 'isoetharine'/exp OR isoetharine OR 'isoproterenol'/exp OR isoproterenol AND ('lung'/exp OR lung AND ('dysplasia'/exp OR dysplasia) OR bronchopulmonary AND ('dysplasia'/exp OR dysplasia) OR bpd OR cld OR 'chronic lung disease'/exp OR 'chronic lung disease') AND (evidence AND based AND ('medicine'/exp OR medicine) OR clinical AND trial OR multicenter AND ('study'/exp OR study) OR clinical AND trial OR rct OR rcts OR random OR 'meta analysis'/exp OR 'meta analysis' OR meta AND ('analysis'/exp OR analysis) OR multicenter) AND ('newborn'/exp OR newborn OR 'neonate'/exp OR neonate OR neonatal) Limits newborn infant <birth to 1 year>

[Figuur Brochusverwijdende medicatie](#)

Zie de volgende pagina.



Summary of findings

Vraagstelling Salbutamol versus placebo voor de preventie en/of behandeling van BPD.

Patiënten of populatie De preventie en/of behandeling van BPD.

Interventie Salbutamol.

Controle Placebo.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met placebo	Risico met salbutamol				
Mortaliteit	128 per 1.000	138 per 1.000 (64 tot 295)	RR 1.08 (0.50 tot 2.31)	173 (1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{a,b,c}	
Beademingsduur (dagen)	The mean beademingsduur (dagen) was 0	MD 1.63 lager (5.63 lager tot 2.37 hoger)	-	173 (1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{a,c,d}	
Duur van zuurstoftoediening (dagen)	The mean duur van zuurstoftoediening (dagen) was 0	MD 2.82 lager (11.91 lager tot 6.27 hoger)	-	173 (1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{a,c,d}	

Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95% BI).
CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **MD:** Mean difference.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

- Outcome not blinded. 178 infants randomized, results reported of 173 infants. No informed consent of 5 infants.
- Total number of events is less than 300 and 95% CI around the pooled estimate of effect includes both 1) no effect and 2) appreciable benefit or appreciable harm.
- Medication and the spacer devices were supplied by pharmaceutical industries.
- 95% CI around pooled estimate of effect

Vraagstelling Aminophylline versus placebo of geen interventie voor de preventie en/of behandeling van BPD.

Patiënten of populatie De preventie en/of behandeling van BPD.

Interventie Aminophylline.

Controle Placebo of geen interventie.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met placebo of geen interventie	Risico met aminophylline				
Mortaliteit	38 per 1.000	115 per 1.000 (13 tot 1.000)	RR 3.00 (0.33 tot 26.99)	52 (1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{a,b}	
BPD bij 36 weken PML	38 per 1.000	13 per 1.000 (0 tot 301)	RR 0.33 (0.01 tot 7.82)	52 (1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{a,b}	
Overlijden of BPD bij 36 weken PML	77 per 1.000	115 per 1.000 (21 tot 635)	RR 1.50 (0.27 tot 8.25)	52 (1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{a,b}	
<p>Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het relatieve effect van de interventie (en het 95% BI). CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.</p>						
<p>GRADE Working Group grades of evidence High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect. Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different. Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect. Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.</p>						

Explanations

a. quasi randomized, not blinded, 52 of 73 participants reported

b. Total number of events is less than 300 and 95% CI around the pooled estimate of effect includes both 1) no effect and 2) appreciable benefit or appreciable harm.

Grade evidence profile

Auteur(s) W Onland.

Vraagstelling Salbutamol versus placebo voor de preventie en/of behandeling van BPD.

Literatuur Ng G, da Silva O, Ohlsson A. Bronchodilators for the prevention and treatment of chronic lung disease in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016;12.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	salbutamol	placebo	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Mortaliteit												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	publication bias strongly suspected ^c	12/87 (13.8%)	11/86 (12.8%)	RR 1.08 (0.50 tot 2.31)	10 meer per 1.000 (from 64 minder tot 168 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Beademingsduur (dagen)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^d	publication bias strongly suspected ^c	87	86	-	MD 1.63 lager (5.63 lager tot 2.37 hoger)	⊕○○○ ZEER LAAG	BELANGRIJK
Duur van zuurstoftoediening (dagen)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^d	publication bias strongly suspected ^c	87	86	-	MD 2.82 lager (11.91 lager tot 6.27 hoger)	⊕○○○ ZEER LAAG	BELANGRIJK

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

Explanations

- Outcome not blinded. 178 infants randomized, results reported of 173 infants. No informed consent of 5 infants.
- Total number of events is less than 300 and 95% CI around the pooled estimate of effect includes both 1) no effect and 2) appreciable benefit or appreciable harm.
- Medication and the spacer devices were supplied by pharmaceutical industries.
- 95% CI around pooled estimate of effect

Auteur(s) W Onland.

Vraagstelling Aminophylline versus placebo of geen interventie voor de preventie en/of behandeling van BPD.

Literatuur Ng G, da Silva O, Ohlsson A. Bronchodilators for the prevention and treatment of chronic lung disease in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016;12.

Aantal studies	Studieopzet	Certainty assessment					Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
		Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	aminophylline	placebo of geen interventie	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Mortaliteit												
1	gerandomiseerde trials	zeer ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	3/26 (11.5%)	1/26 (3.8%)	RR 3.00 (0.33 tot 26.99)	77 meer per 1.000 (from 26 minder tot 1.000 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
BPD bij 36 weken PML												
1	gerandomiseerde trials	zeer ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	0/26 (0.0%)	1/26 (3.8%)	RR 0.33 (0.01 tot 7.82)	26 minder per 1.000 (from 38 minder tot 262 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Overlijden van BPD bij 36 weken PML												
1	gerandomiseerde trials	zeer ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	3/26 (11.5%)	2/26 (7.7%)	RR 1.50 (0.27 tot 8.25)	38 meer per 1.000 (from 56 minder tot 558 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

a. quasi randomized, not blinded, 52 of 73 participants reported

b. Total number of events is less than 300 and 95% CI around the pooled estimate of effect includes both 1) no effect and 2) appreciable benefit or appreciable harm.

Module 18 Corticosteroiden

Uitgangsvraag Geven corticosteroiden een reductie van het risico op BPD en/of klachten/morbiditeit bij prematuren met een zich ontwikkelende of vastgestelde BPD?

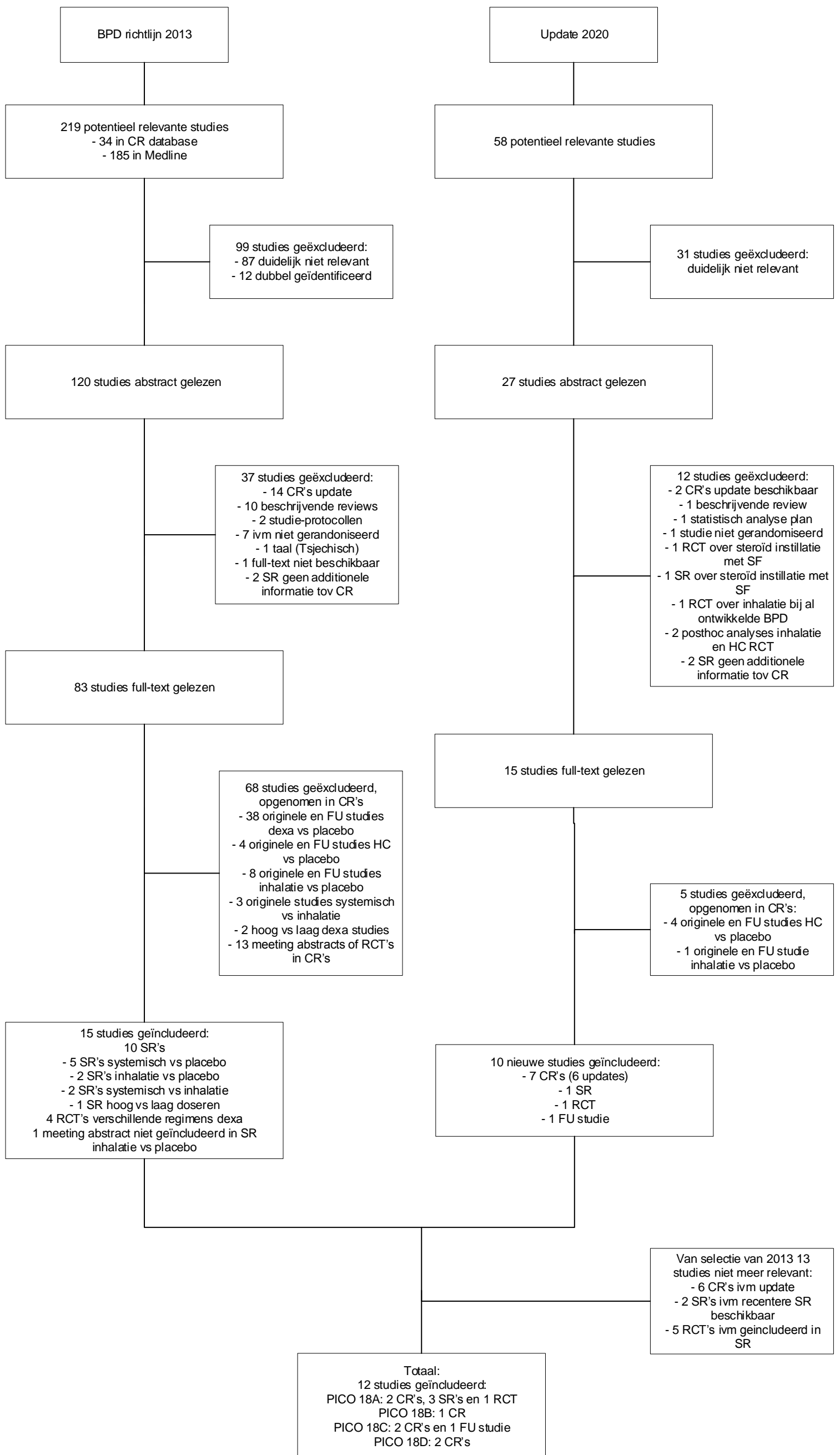
Subvraag: Welke toedieningsvorm (systemisch of inhalatie), dosis, timing en middel?

Zoekstrategie

Medline zoekstrategie (limits RCT/systematic review):
"adrenal cortex hormones or dexamethasone or betamethasone or hydrocortisone or steroids or corticosteroids"
Search details: ("adrenal cortex hormones"[MeSH Terms] OR ("adrenal"[All Fields] AND "cortex"[All Fields] AND "hormones"[All Fields]) OR "adrenal cortex hormones"[All Fields] OR "adrenal cortex hormones"[Pharmacological Action]) OR ("dexamethasone"[MeSH Terms] OR "dexamethasone"[All Fields]) OR ("betamethasone"[MeSH Terms] OR "betamethasone"[All Fields]) OR ("hydrocortisone"[MeSH Terms] OR "hydrocortisone"[All Fields]) OR ("steroids"[MeSH Terms] OR "steroids"[All Fields]) OR ("adrenal cortex hormones"[MeSH Terms] OR "adrenal"[All Fields] AND "cortex"[All Fields] AND "hormones"[All Fields]) OR "adrenal cortex hormones"[All Fields] OR "corticosteroids"[All Fields] OR "adrenal cortex hormones"[Pharmacological Action])
AND
"neonatal chronic lung disease OR bronchopulmonary dysplasia OR chronic lung disease of prematurity".
Search details: ((neonatal[All Fields] AND chronic[All Fields] AND ("lung diseases"[MeSH Terms] OR ("lung"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "lung diseases"[All Fields] OR ("lung"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "lung disease"[All Fields])) OR ("bronchopulmonary dysplasia"[MeSH Terms] OR ("bronchopulmonary"[All Fields] AND "dysplasia"[All Fields]) OR "bronchopulmonary dysplasia"[All Fields]) OR ("bronchopulmonary dysplasia"[MeSH Terms] OR ("bronchopulmonary"[All Fields] AND "dysplasia"[All Fields]) OR "bronchopulmonary dysplasia"[All Fields]) OR ("chronic"[All Fields] AND "lung"[All Fields] AND "disease"[All Fields] AND "prematurity"[All Fields]) OR "chronic lung disease of prematurity"[All Fields]))
AND
(Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb])

Figuur Corticosteroiden

Zie de volgende pagina.



Summary of findings

Vraagstelling Vroege systemische corticosteroïden versus placebo voor preventie van mortaliteit bij premature pasgeborenen.

Patiënten of populatie Preventie van mortaliteit bij premature pasgeborenen.

Interventie Vroege systemische corticosteroïden.

Controle Placebo.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met placebo	Risico met vroege systemische corticosteroïden				
Mortaliteit bij 36 weken PML	211 per 1.000	213 per 1.000 (188 tot 241)	RR 1.01 (0.89 tot 1.14)	3733 (20 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	
Mortaliteit bij 36 weken - Dexamethason	220 per 1.000	238 per 1.000 (207 tot 275)	RR 1.08 (0.94 tot 1.25)	2487 (14 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	
Mortaliteit bij 36 weken - Hydrocortison	194 per 1.000	161 per 1.000 (126 tot 205)	RR 0.83 (0.65 tot 1.06)	1246 (6 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	
Mortaliteit tot ontslag uit ziekenhuis	224 per 1.000	212 per 1.000 (190 tot 239)	RR 0.95 (0.85 tot 1.07)	4273 (30 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b	
Mortaliteit tot ontslag uit ziekenhuis - Dexamethason	225 per 1.000	232 per 1.000 (203 tot 266)	RR 1.03 (0.90 tot 1.18)	2840 (19 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	
Mortaliteit tot ontslag uit ziekenhuis - Hydrocortison	220 per 1.000	176 per 1.000 (143 tot 216)	RR 0.80 (0.65 tot 0.98)	1433 (11 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	

Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95% BI).
CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

a. Total events < 300

b. assymetric funnelplot, especially hydrocortisone studies

Vraagstelling Vroege systemische corticosteroiden versus placebo voor preventie van BPD bij premature pasgeborenen.

Patiënten of populatie Preventie van BPD bij premature pasgeborenen.

Interventie Vroege systemische corticosteroiden.

Controle Placebo.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met placebo	Risico met vroege systemische corticosteroiden				
BPD - 36 weken PML	322 per 1.000	254 per 1.000 (232 tot 280)	RR 0.79 (0.72 tot 0.87)	3929 (24 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	
BPD - 36 weken PML - Dexamethason	289 per 1.000	205 per 1.000 (179 tot 234)	RR 0.71 (0.62 tot 0.81)	2584 (16 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	
BPD 36 weken PML - Hydrocortison	385 per 1.000	351 per 1.000 (308 tot 405)	RR 0.91 (0.80 tot 1.05)	1345 (8 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	

Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95% BI).
CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence
High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

a. assymetrical funnelplot for outcome

Vraagstelling Vroege systemische corticosteroiden versus placebo voor preventie van dood of BPD bij premature pasgeborenen.

Patiënten of populatie Preventie van dood of BPD bij premature pasgeborenen.

Interventie Vroege systemische corticosteroiden.

Controle Placebo.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met placebo	Risico met vroege systemische corticosteroiden				
Dood of BPD bij 36 weken PML	531 per 1.000	467 per 1.000 (441 tot 494)	RR 0.88 (0.83 tot 0.93)	3960 (25 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	
Dood of BPD bij 36 weken PML - Dexamethason	505 per 1.000	439 per 1.000 (404 tot 475)	RR 0.87 (0.80 tot 0.94)	2581 (16 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	

Dood of BPD bij 36 weken PML - Hydrocortison	579 per 1.000	521 per 1.000 (475 tot 573)	RR 0.90 (0.82 tot 0.99)	1379 (9 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a
Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het relatieve effect van de interventie (en het 95% BI). CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.					
GRADE Working Group grades of evidence					
High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.					
Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.					
Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.					
Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.					

Explanations

a. asymmetrical funnel plot

Vraagstelling Vroege systemische corticosteroïden versus placebo voor preventie van complicaties tijdens primaire opname bij premature pasgeborenen.

Patiënten of populatie Preventie van complicaties tijdens primaire opname bij premature pasgeborenen.

Interventie Vroege systemische corticosteroïden.

Controle Placebo.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met placebo	Risico met vroege systemische corticosteroïden				
Infectie	286 per 1.000	300 per 1.000 (275 tot 329)	RR 1.05 (0.96 tot 1.15)	4101 (25 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	
Infectie - Dexamethason	255 per 1.000	260 per 1.000 (232 tot 293)	RR 1.02 (0.91 tot 1.15)	2821 (18 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	
Infectie - Hydrocortison	353 per 1.000	382 per 1.000 (332 tot 442)	RR 1.08 (0.94 tot 1.25)	1280 (7 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	
Hyperglycemie	323 per 1.000	429 per 1.000 (387 tot 475)	RR 1.33 (1.20 tot 1.47)	2167 (13 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	
Hyperglycemie - Dexamethason	319 per 1.000	431 per 1.000 (386 tot 475)	RR 1.35 (1.21 tot 1.49)	2117 (12 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	
Hyperglycemie - Hydrocortison	480 per 1.000	442 per 1.000 (240 tot 802)	RR 0.92 (0.50 tot 1.67)	50 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b	
Hypertensie	117 per 1.000	217 per 1.000 (180 tot 260)	RR 1.85 (1.54 tot 2.22)	1993 (11 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	
Hypertensie - Dexamethason	119 per 1.000	219 per 1.000 (182 tot 263)	RR 1.84 (1.53 tot 2.21)	1943 (10 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	
Hypertensie - Hydrocortison	40 per 1.000	120 per 1.000 (13 tot 1.000)	RR 3.00 (0.33 tot 26.92)	50 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b	

Hypertrofische cardiomyopathie	120 per 1.000	520 per 1.000 (168 tot 1.000)	RR 4.33 (1.40 tot 13.37)	50 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b	
Ernstige IVH	158 per 1.000	152 per 1.000 (131 tot 176)	RR 0.96 (0.83 tot 1.11)	4103 (26 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	
Ernstige IVH - Dexamethason	162 per 1.000	155 per 1.000 (131 tot 184)	RR 0.96 (0.81 tot 1.14)	2736 (17 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	
Ernstige IVH - Hydrocortison	152 per 1.000	144 per 1.000 (112 tot 186)	RR 0.95 (0.74 tot 1.23)	1367 (9 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b	
PVL	50 per 1.000	53 per 1.000 (39 tot 72)	RR 1.07 (0.78 tot 1.46)	2807 (15 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b	
PVL - Dexamethason	57 per 1.000	70 per 1.000 (48 tot 103)	RR 1.23 (0.84 tot 1.81)	1514 (8 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b	
PVL - Hydrocortison	41 per 1.000	33 per 1.000 (19 tot 58)	RR 0.81 (0.46 tot 1.40)	1293 (7 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b	
NEC	87 per 1.000	78 per 1.000 (64 tot 97)	RR 0.90 (0.74 tot 1.11)	4050 (25 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b	
NEC - Dexamethason	93 per 1.000	82 per 1.000 (64 tot 105)	RR 0.88 (0.69 tot 1.13)	2661 (15 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b	
NEC - Hydrocortison	77 per 1.000	73 per 1.000 (51 tot 105)	RR 0.95 (0.66 tot 1.37)	1389 (10 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b	
Gastro-intestinale bloeding	58 per 1.000	108 per 1.000 (78 tot 148)	RR 1.86 (1.35 tot 2.55)	1816 (12 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b	
Gastro-intestinale bloeding - Dexamethason	59 per 1.000	110 per 1.000 (80 tot 152)	RR 1.87 (1.35 tot 2.58)	1725 (10 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b	
Gastro-intestinale bloeding - Hydrocortison	43 per 1.000	67 per 1.000 (12 tot 380)	RR 1.53 (0.27 tot 8.74)	91 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b	
Gastro-intestinale perforatie	43 per 1.000	0 per 1.000 (0 tot 0)	Niet te berekenen	3040 (16 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^c	
Gastro-intestinale perforatie - Dexamethason	41 per 1.000	0 per 1.000 (0 tot 0)	Niet te berekenen	1936 (9 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^c	
Gastrointestinale perforatie - Hydrocortison	47 per 1.000	0 per 1.000 (0 tot 0)	Niet te berekenen	1104 (7 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^c	
Ernstige ROP	138 per 1.000	111 per 1.000 (91 tot 135)	RR 0.81 (0.66 tot 0.98)	2577 (14 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	
Ernstige ROP - Dexamethason	154 per 1.000	119 per 1.000 (93 tot 153)	RR 0.77 (0.60 tot 0.99)	1507 (8 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b	
Ernstige ROP - Hydrocortison	115 per 1.000	100 per 1.000 (72 tot 139)	RR 0.87 (0.63 tot 1.21)	1070 (6 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b	
Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het relatieve effect van de interventie (en het 95% BI). CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.						

GRADE Working Group grades of evidence
High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

- a. ARR > 0.25 upper and lower limit
- b. Total events < 300 and ARR > 0.25 upper and lower limit
- c. Total events < 300

Vraagstelling Vroege systemische corticosteroiden versus placebo voor preventie van nadelige lange termijn neurologische uitkomsten bij premature pasgeborenen.

Patiënten of populatie Preventie van nadelige lange termijn neurologische uitkomsten bij premature pasgeborenen.

Interventie Vroege systemische corticosteroiden.

Controle Placebo.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met placebo	Risico met vroege systemische corticosteroiden				
Bayley Mental Developmental Index (MDI) <-2 SD	224 per 1.000	224 per 1.000 (175 tot 289)	RR 1.00 (0.78 tot 1.29)	842 (3 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	
Ontwikkelingsachterstand (criteria niet gespecificeerd)	198 per 1.000	333 per 1.000 (214 tot 518)	RR 1.68 (1.08 tot 2.61)	248 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b	
Blindheid	11 per 1.000	22 per 1.000 (8 tot 60)	RR 2.01 (0.74 tot 5.50)	939 (8 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b	
Doofheid	11 per 1.000	13 per 1.000 (4 tot 38)	RR 1.14 (0.39 tot 3.37)	721 (8 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b	
CP	74 per 1.000	106 per 1.000 (79 tot 142)	RR 1.42 (1.06 tot 1.91)	1973 (13 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b	
CP - Dexamethason	89 per 1.000	156 per 1.000 (107 tot 227)	RR 1.75 (1.20 tot 2.55)	921 (7 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b	
CP - Hydrocortison	62 per 1.000	65 per 1.000 (41 tot 103)	RR 1.05 (0.66 tot 1.66)	1052 (6 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b	
Dood of CP	335 per 1.000	345 per 1.000 (305 tot 389)	RR 1.03 (0.91 tot 1.16)	1973 (13 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b	
Dood of CP - Dexamethason	383 per 1.000	448 per 1.000 (383 tot 525)	RR 1.17 (1.00 tot 1.37)	921 (7 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^c	

Dood of CP - Hydrocortison	295 per 1.000	254 per 1.000 (210 tot 310)	RR 0.86 (0.71 tot 1.05)	1052 (6 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b
Major neurosensory disability (variabele criteria)	165 per 1.000	179 per 1.000 (147 tot 220)	RR 1.08 (0.89 tot 1.33)	1703 (7 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b
Major neurosensory disability (variabele criteria) - Dexamethason	162 per 1.000	222 per 1.000 (167 tot 297)	RR 1.37 (1.03 tot 1.83)	772 (4 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b
Major neurosensory disability (variabele criteria) - Hydrocortison	168 per 1.000	144 per 1.000 (107 tot 191)	RR 0.86 (0.64 tot 1.14)	931 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b
Dood of major neurosensory disability (variabele criteria)	432 per 1.000	419 per 1.000 (376 tot 467)	RR 0.97 (0.87 tot 1.08)	1703 (7 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HOOG
Dood of major neurosensory disability (variabele criteria) - Dexamethason	471 per 1.000	532 per 1.000 (466 tot 612)	RR 1.13 (0.99 tot 1.30)	772 (4 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^c
Dood of major neurosensory disability (variabele criteria) - Hydrocortison	401 per 1.000	329 per 1.000 (277 tot 389)	RR 0.82 (0.69 tot 0.97)	931 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^c
Abnormaal neurologisch onderzoek (variabele criteria)	127 per 1.000	229 per 1.000 (168 tot 313)	RR 1.81 (1.33 tot 2.47)	829 (5 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b
Dood of abnormaal neurologisch onderzoek (variabele criteria)	419 per 1.000	516 per 1.000 (445 tot 595)	RR 1.23 (1.06 tot 1.42)	829 (5 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^c

Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95% BI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

- I2 test $\geq 60\%$
- Total events < 300 and ARR > 0.25 upper and lower limit
- ARR > 0.25 upper and lower limit

Vraagstelling Late systemische corticosteroiden versus placebo voor preventie van mortaliteit bij premature pasgeborenen.

Patiënten of populatie Preventie van mortaliteit bij premature pasgeborenen.

Interventie Late systemische corticosteroiden.

Controle Placebo.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met placebo	Risico met late systemische corticosteroiden				
Mortaliteit bij 36 weken PML	201 per 1.000	144 per 1.000 (104 tot 199)	RR 0.72 (0.52 tot 0.99)	731 (8 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	
Mortaliteit bij 36 weken - Dexamethason	144 per 1.000	105 per 1.000 (58 tot 194)	RR 0.73 (0.40 tot 1.35)	296 (6 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	
Mortaliteit bij 36 weken - Hydrocortison	238 per 1.000	169 per 1.000 (116 tot 247)	RR 0.71 (0.49 tot 1.04)	435 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b	
Mortaliteit tot ontslag uit ziekenhuis	205 per 1.000	164 per 1.000 (131 tot 203)	RR 0.80 (0.64 tot 0.99)	1406 (20 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	
Mortaliteit tot ontslag uit ziekenhuis - Dexamethason	166 per 1.000	141 per 1.000 (106 tot 186)	RR 0.85 (0.64 tot 1.12)	971 (18 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	
Mortaliteit tot ontslag uit ziekenhuis - Hydrocortison	287 per 1.000	212 per 1.000 (152 tot 296)	RR 0.74 (0.53 tot 1.03)	435 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b	

Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95% BI).
CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

- a. Open label use of steroids modulates this outcome
- b. Total events < 300 and ARR > 0.25 in upper and lower limit

Vraagstelling Late systemische corticosteroiden versus placebo voor preventie van BPD bij premature pasgeborenen.

Patiënten of populatie Preventie van BPD bij premature pasgeborenen.

Interventie Late systemische corticosteroiden.

Controle Placebo.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met placebo	Risico met late systemische corticosteroiden				
BPD bij 36 weken PML	585 per 1.000	515 per 1.000 (462 tot 574)	RR 0.88 (0.79 tot 0.98)	951 (12 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HOOG ^a	
BPD bij 36 weken PML - Dexamethason	647 per 1.000	472 per 1.000 (408 tot 550)	RR 0.73 (0.63 tot 0.85)	516 (10 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^{a,b,c}	
BPD bij 36 weken PML - Hydrocortison	516 per 1.000	567 per 1.000 (474 tot 676)	RR 1.10 (0.92 tot 1.31)	435 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^d	
Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het relatieve effect van de interventie (en het 95% BI). CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.						
GRADE Working Group grades of evidence High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect. Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different. Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect. Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.						

Explanations

- a. asymmetrical funnel plot
- b. Open label modulates effect
- c. Total events < 300
- d. Total events < 300 and ARR > 0.25 in upper and lower limit

Vraagstelling Late systemische corticosteroiden versus placebo voor preventie van dood of BPD bij premature pasgeborenen.

Patiënten of populatie Preventie van dood of BPD bij premature pasgeborenen.

Interventie Late systemische corticosteroiden.

Controle Placebo.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met placebo	Risico met late systemische corticosteroiden				
Dood of BPD bij 36 weken PML	762 per 1.000	640 per 1.000 (594 tot 701)	RR 0.84 (0.78 tot 0.92)	951 (12 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	

Dood of BPD bij 36 weken PML - Dexamethason	770 per 1.000	562 per 1.000 (500 tot 639)	RR 0.73 (0.65 tot 0.83)	516 (10 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	
Dood of BPD bij 36 weken PML - Hydrocortison	753 per 1.000	738 per 1.000 (663 tot 821)	RR 0.98 (0.88 tot 1.09)	435 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	
Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het relatieve effect van de interventie (en het 95% BI). CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.						
GRADE Working Group grades of evidence						
High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.						
Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.						
Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.						
Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.						

Vraagstelling Late systemische corticosteroiden versus placebo voor preventie van complicaties tijdens primaire opname bij premature pasgeborenen.

Patiënten of populatie Preventie van complicaties tijdens primaire opname bij premature pasgeborenen.

Interventie Late systemische corticosteroiden.

Controle Placebo.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met placebo	Risico met late systemische corticosteroiden				
Infectie	338 per 1.000	351 per 1.000 (308 tot 395)	RR 1.04 (0.91 tot 1.17)	1720 (19 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	
Infectie - Dexamethason	259 per 1.000	300 per 1.000 (254 tot 357)	RR 1.16 (0.98 tot 1.38)	1285 (17 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	
Infectie - Hydrocortison	565 per 1.000	492 per 1.000 (412 tot 588)	RR 0.87 (0.73 tot 1.04)	435 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b	
Hyperglycemie	171 per 1.000	272 per 1.000 (229 tot 325)	RR 1.59 (1.34 tot 1.90)	1662 (18 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	
Hyperglycemie - Dexamethason	188 per 1.000	288 per 1.000 (237 tot 350)	RR 1.53 (1.26 tot 1.86)	1227 (16 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b	
Hyperglycemie - Hydrocortison	126 per 1.000	232 per 1.000 (154 tot 348)	RR 1.85 (1.23 tot 2.77)	435 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b	
Hypertensie	52 per 1.000	90 per 1.000 (64 tot 126)	RR 1.72 (1.23 tot 2.42)	1606 (16 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b	
Hypertensie - Dexamethason	27 per 1.000	73 per 1.000 (43 tot 123)	RR 2.66 (1.58 tot 4.49)	1171 (14 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b	
Hypertensie - Hydrocortison	117 per 1.000	128 per 1.000 (82 tot 202)	RR 1.10 (0.70 tot 1.73)	435 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b	

NEC	61 per 1.000	58 per 1.000 (38 tot 87)	RR 0.95 (0.63 tot 1.42)	1387 (10 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b
NEC - Dexamethason	44 per 1.000	43 per 1.000 (24 tot 76)	RR 0.98 (0.56 tot 1.73)	952 (8 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b
NEC - Hydrocortison	99 per 1.000	90 per 1.000 (50 tot 161)	RR 0.91 (0.51 tot 1.63)	435 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b
Gastro-intestinale bloeding	80 per 1.000	107 per 1.000 (78 tot 147)	RR 1.33 (0.97 tot 1.83)	1363 (8 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b
Gastro-intestinale bloeding - Dexamethason	95 per 1.000	131 per 1.000 (94 tot 184)	RR 1.38 (0.99 tot 1.93)	992 (7 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b
Gastro-intestinale bloeding - Hydrocortison	42 per 1.000	44 per 1.000 (17 tot 115)	RR 1.05 (0.40 tot 2.74)	371 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b
Gastro-intestinale perforatie	37 per 1.000	25 per 1.000 (10 tot 63)	RR 0.67 (0.26 tot 1.70)	530 (4 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b
Gastro-intestinale perforatie - Dexamethason	21 per 1.000	8 per 1.000 (0 tot 168)	RR 0.36 (0.02 tot 8.05)	95 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b
Gastro-intestinale perforatie - Hydrocortison	40 per 1.000	29 per 1.000 (11 tot 77)	RR 0.72 (0.27 tot 1.92)	435 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b
Ernstige ROP	231 per 1.000	293 per 1.000 (238 tot 365)	RR 1.27 (1.03 tot 1.58)	929 (13 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b
Ernstige ROP - Dexamethason	238 per 1.000	329 per 1.000 (255 tot 426)	RR 1.38 (1.07 tot 1.79)	558 (12 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b
Ernstige ROP - Hydrocortison	221 per 1.000	243 per 1.000 (168 tot 351)	RR 1.10 (0.76 tot 1.59)	371 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b
Hypertrofische cardiomyopathie	67 per 1.000	186 per 1.000 (89 tot 386)	RR 2.76 (1.33 tot 5.74)	238 (4 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b
Ernstige IVH	58 per 1.000	28 per 1.000 (13 tot 59)	RR 0.48 (0.22 tot 1.03)	618 (6 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b
Ernstige IVH - Dexamethason	122 per 1.000	54 per 1.000 (23 tot 124)	RR 0.44 (0.19 tot 1.02)	247 (5 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b
Ernstige IVH - Hydrocortison	16 per 1.000	11 per 1.000 (2 tot 65)	RR 0.70 (0.12 tot 4.14)	371 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b

Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95% BI).
CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

- a. ARR > 0.25 in upper and lower limit
- b. Total events < 300 and ARR > 0.25 in upper and lower limit

Vraagstelling Late systemische corticosteroïden versus placebo voor preventie van nadelige lange termijn neurologische uitkomsten bij premature pasgeborenen.

Patiënten of populatie Preventie van nadelige lange termijn neurologische uitkomsten bij premature pasgeborenen.

Interventie Late systemische corticosteroïden.

Controle Placebo.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met placebo	Risico met late systemische corticosteroïden				
Bayley Mental Developmental Index (MDI) < -2 SD	150 per 1.000	122 per 1.000 (71 tot 207)	RR 0.81 (0.47 tot 1.38)	333 (7 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	
Blindheid	26 per 1.000	20 per 1.000 (9 tot 45)	RR 0.78 (0.35 tot 1.73)	784 (13 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	
Doofheid	43 per 1.000	23 per 1.000 (10 tot 57)	RR 0.54 (0.22 tot 1.32)	565 (8 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	
CP - Leeftijd 1 tot 3 jaar	120 per 1.000	132 per 1.000 (95 tot 185)	RR 1.10 (0.79 tot 1.54)	940 (15 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	
CP - Laatst gerapporteerde leeftijd	114 per 1.000	132 per 1.000 (94 tot 187)	RR 1.16 (0.82 tot 1.64)	919 (16 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^{a,b}	
Dood of CP - Leeftijd 1 tot 3 jaar	333 per 1.000	309 per 1.000 (256 tot 373)	RR 0.93 (0.77 tot 1.12)	940 (15 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HOOG ^{c,d}	
Dood of CP - Laatst gerapporteerde leeftijd	318 per 1.000	302 per 1.000 (248 tot 366)	RR 0.95 (0.78 tot 1.15)	919 (16 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HOOG ^{a,d}	
Major neurosensory disability (variabele criteria)	181 per 1.000	208 per 1.000 (156 tot 279)	RR 1.15 (0.86 tot 1.54)	719 (9 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	
Dood of major neurosensory disability (variabele criteria)	402 per 1.000	410 per 1.000 (346 tot 487)	RR 1.02 (0.86 tot 1.21)	719 (9 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	
Abnormaal neurologisch onderzoek (variabele criteria)	165 per 1.000	299 per 1.000 (173 tot 513)	RR 1.81 (1.05 tot 3.11)	200 (4 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	
Dood of abnormaal neurologisch onderzoek (variabele criteria)	443 per 1.000	426 per 1.000 (315 tot 581)	RR 0.96 (0.71 tot 1.31)	200 (4 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	
Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het relatieve effect van de interventie (en het 95% BI). CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.						
GRADE Working Group grades of evidence						

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

- a. Total events < 300 and ARR > 0.25 in upper and lower limit
- b. Open label steroids and cumulative dose used modulate this outcome
- c. ARR > 0.25 in upper and lower limit
- d. Cumulative dose modulates this outcome

Vraagstelling Lagere versus hogere cumulatieve dosering dexamethason voor preventie van BPD bij premature pasgeborenen.

Patiënten of populatie Preventie van BPD bij premature pasgeborenen.

Interventie Lagere.

Controle Hogere cumulatieve dosering dexamethasone.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met hogere cumulatieve dosering dexamethason	Risico met lagere				
Dood of BPD bij 36 weken PML	362 per 1.000	394 per 1.000 (297 tot 521)	RR 1.09 (0.82 tot 1.44)	209 (6 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b,c}	
Dood of BPD bij 36 weken PML - Matige versus hoge cumulatieve dosering	655 per 1.000	884 per 1.000 (655 tot 1.000)	RR 1.35 (1.00 tot 1.82)	55 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,c}	
Dood of BPD bij 36 weken PML - Lage versus matige cumulatieve dosering	250 per 1.000	208 per 1.000 (125 tot 350)	RR 0.83 (0.50 tot 1.40)	154 (4 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{c,d}	
Mortaliteit bij 36 weken PML	75 per 1.000	64 per 1.000 (29 tot 144)	RR 0.85 (0.38 tot 1.92)	265 (7 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b,c}	
Mortaliteit bij 36 weken PML - Matige versus hoge cumulatieve dosering	70 per 1.000	107 per 1.000 (36 tot 319)	RR 1.53 (0.51 tot 4.55)	111 (3 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,c}	
Mortaliteit bij 36 weken PML - Lage versus matige cumulatieve dosering	79 per 1.000	34 per 1.000 (9 tot 129)	RR 0.43 (0.11 tot 1.63)	154 (4 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{c,d}	
Mortaliteit bij ontslag uit ziekenhuis	105 per 1.000	105 per 1.000 (55 tot 201)	RR 1.00 (0.52 tot 1.91)	265 (7 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b,c}	

Mortaliteit bij ontslag uit ziekenhuis - Matige versus hoge cumulatieve dosering	140 per 1.000	208 per 1.000 (95 tot 453)	RR 1.48 (0.68 tot 3.23)	111 (3 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,c}
Mortaliteit bij ontslag uit ziekenhuis - Lage versus matige cumulatieve dosering	79 per 1.000	34 per 1.000 (9 tot 129)	RR 0.43 (0.11 tot 1.63)	154 (4 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{c,d}
BPD bij 36 weken PML	286 per 1.000	371 per 1.000 (266 tot 520)	RR 1.30 (0.93 tot 1.82)	209 (6 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b,c,d}
BPD bij 36 weken PML - Matige versus hoge cumulatieve dosering	517 per 1.000	776 per 1.000 (522 tot 1.000)	RR 1.50 (1.01 tot 2.22)	55 (2 RCTs)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{a,c,e}
BPD bij 36 weken PML - Lage versus matige cumulatieve dosering	197 per 1.000	221 per 1.000 (128 tot 385)	RR 1.12 (0.65 tot 1.95)	154 (4 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{c,d}
Dood of CP	169 per 1.000	213 per 1.000 (110 tot 416)	RR 1.26 (0.65 tot 2.46)	134 (3 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b,d}
Dood of CP - Matige versus hoge cumulatieve dosering	308 per 1.000	668 per 1.000 (268 tot 1.000)	RR 2.17 (0.87 tot 5.37)	25 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,c}
Dood of CP - Lage versus matige cumulatieve dosering	135 per 1.000	105 per 1.000 (38 tot 293)	RR 0.78 (0.28 tot 2.18)	109 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{c,d,f}
Bayley MDI < 2 SD	138 per 1.000	145 per 1.000 (65 tot 328)	RR 1.05 (0.47 tot 2.37)	134 (3 RCTs)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{b,c,g,h}
Bayley MDI < 2 SD - Matige versus hoge cumulatieve dosering	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 tot 0)	RR 9.69 (0.58 tot 163.02)	25 (1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{c,e,h}
Bayley MDI < 2 SD - Lage versus matige cumulatieve dosering	173 per 1.000	106 per 1.000 (40 tot 277)	RR 0.61 (0.23 tot 1.60)	109 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{c,g}
Abnormale neurologische ontwikkeling bij overlevers die beoordeeld zijn (variabele definities)	130 per 1.000	325 per 1.000 (127 tot 832)	RR 2.49 (0.97 tot 6.38)	89 (3 RCTs)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{b,c,g,h}
Abnormale neurologische ontwikkeling bij overlevers die beoordeeld zijn (variabele definities) - Matige versus hoge cumulatieve dosering	27 per 1.000	225 per 1.000 (44 tot 1.000)	RR 8.33 (1.63 tot 42.48)	74 (2 RCTs)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{c,e,h}
Abnormale neurologische ontwikkeling bij overlevers die	556 per 1.000	167 per 1.000 (28 tot 1.000)	RR 0.30 (0.05 tot 1.97)	15 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAAG ^{c,g}

beoordeeld zijn (variabele definities) - Lage versus matige cumulatieve dosering						
Dood of abnormale neurologische ontwikkeling (variabele definities)	220 per 1.000	405 per 1.000 (213 tot 770)	RR 1.84 (0.97 tot 3.50)	97 (3 RCTs)	⊕○○○ ZEER LAAG b,c,g,h	
Dood of abnormale neurologische ontwikkeling (variabele definities) - Matige versus hoge cumulatieve dosering	122 per 1.000	411 per 1.000 (173 tot 974)	RR 3.37 (1.42 tot 7.99)	81 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG c,h	
Dood of abnormale neurologische ontwikkeling (variabele definities) - Lage versus matige cumulatieve dosering	667 per 1.000	287 per 1.000 (80 tot 1.000)	RR 0.43 (0.12 tot 1.51)	16 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAAG c,g	
Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het relatieve effect van de interventie (en het 95% BI). CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.						
GRADE Working Group grades of evidence High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect. Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different. Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect. Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.						

Explanations

- a. In the study by DeMartini selection, attrition and reporting bias could not be ruled out
- b. Two ranges of cumulative dose investigated: high versus moderate, and moderate versus low
- c. Total events < 300 and ARR > 0.25 in upper and lower limit
- d. Ramanathan methodology could not be assessed, Durand not blinded, Malloy and McEvoy attrition bias. Malloy study was terminated prematurely
- e. Study Marr et al not published yet
- f. Study by Durand had performance and detection bias, McEvoy study had attrition bias
- g. Attrition bias was detected in the study by Malloy
- h. In the study by Marr, selection, attrition and reporting bias could not be ruled out

Vraagstelling Latere versus vroegere start van dexamethason behandeling voor preventie van BPD bij premature pasgeborenen.

Patiënten of populatie Preventie van BPD bij premature pasgeborenen.

Interventie Latere.

Controle Vroegere start van dexamethason behandeling.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met vroegere start van dexamethason behandeling	Risico met latere				
Dood of BPD bij 36 weken PML	476 per 1.000	505 per 1.000 (414 tot 614)	RR 1.06 (0.87 tot 1.29)	391 (3 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	
Dood of BPD bij 36 weken PML - Matig vroege versus vroege start	476 per 1.000	505 per 1.000 (414 tot 614)	RR 1.06 (0.87 tot 1.29)	391 (3 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	
Mortaliteit bij 36 weken PML	164 per 1.000	153 per 1.000 (112 tot 210)	RR 0.93 (0.68 tot 1.28)	762 (4 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	
Mortaliteit bij 36 weken PML - Late versus matig vroege start	93 per 1.000	137 per 1.000 (78 tot 245)	RR 1.47 (0.83 tot 2.62)	371 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b	
Mortaliteit bij 36 weken PML - Matig vroege versus vroege start	233 per 1.000	170 per 1.000 (114 tot 249)	RR 0.73 (0.49 tot 1.07)	391 (3 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	
Mortaliteit voor ontslag uit ziekenhuis	175 per 1.000	170 per 1.000 (126 tot 230)	RR 0.97 (0.72 tot 1.31)	762 (4 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	
Mortaliteit voor ontslag uit ziekenhuis - Late versus matig vroege start	93 per 1.000	137 per 1.000 (78 tot 245)	RR 1.47 (0.83 tot 2.62)	371 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b	
Mortaliteit voor ontslag uit ziekenhuis - Matig vroege versus vroege start	254 per 1.000	203 per 1.000 (142 tot 290)	RR 0.80 (0.56 tot 1.14)	391 (3 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	
BPD bij 36 weken PML	450 per 1.000	500 per 1.000 (437 tot 576)	RR 1.11 (0.97 tot 1.28)	762 (4 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,c}	
BPD bij 36 weken PML - Late versus matig vroege start	665 per 1.000	671 per 1.000 (585 tot 778)	RR 1.01 (0.88 tot 1.17)	371 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b	
BPD bij 36 weken PML - Matig vroege versus vroege start	243 per 1.000	336 per 1.000 (246 tot 462)	RR 1.38 (1.01 tot 1.90)	391 (3 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	
CP bij overlevers die beoordeeld zijn	83 per 1.000	162 per 1.000 (36 tot 738)	RR 1.95 (0.43 tot 8.86)	61 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b	

CP bij overlevers die beoordeeld zijn - Matig vroege versus vroege start	83 per 1.000	162 per 1.000 (36 tot 738)	RR 1.95 (0.43 tot 8.86)	61 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAAG ^{b,d}
Dood of CP	412 per 1.000	461 per 1.000 (280 tot 758)	RR 1.12 (0.68 tot 1.84)	86 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAAG ^{b,d}
Dood of CP - Matig vroege versus vroege start	412 per 1.000	461 per 1.000 (280 tot 758)	RR 1.12 (0.68 tot 1.84)	86 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAAG ^{b,d}
Abnormale neurologische ontwikkeling bij overlevers die beoordeeld zijn (variabele definities)	279 per 1.000	296 per 1.000 (184 tot 472)	RR 1.06 (0.66 tot 1.69)	155 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{b,e}
Abnormale neurologische ontwikkeling bij overlevers die beoordeeld zijn (variabele definities) - Matig vroege versus vroege start	279 per 1.000	296 per 1.000 (184 tot 472)	RR 1.06 (0.66 tot 1.69)	155 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{b,e}
Dood of abnormale neurologische ontwikkeling (variabele definities)	507 per 1.000	441 per 1.000 (319 tot 613)	RR 0.87 (0.63 tot 1.21)	167 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{b,e}
Dood of abnormale neurologische ontwikkeling (variabele definities) - Matig vroege versus vroege start	507 per 1.000	441 per 1.000 (319 tot 613)	RR 0.87 (0.63 tot 1.21)	167 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b

Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95% BI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

- Performance and detection bias in study by Bloomfield, Merz and Halliday
- Total events < 300 and ARR > 0.25 in upper and lower limits
- ARR > 0.25 in upper and lower limits
- Performance and detection bias in study by Halliday
- Performance and detection bias in study by Bloomfield and Halliday

Vraagstelling Pulse versus continue dexamethason behandeling voor preventie van BPD bij premature pasgeborenen.

Patiënten of populatie Preventie van BPD bij premature pasgeborenen.

Interventie Pulse.

Controle Continue dexamethason behandeling.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met continue dexamethason behandeling	Risico met pulse				
Dood of BPD bij 36 weken PML	390 per 1.000	538 per 1.000 (398 tot 733)	RR 1.38 (1.02 tot 1.88)	197 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	
Mortaliteit bij 36 weken PML	50 per 1.000	102 per 1.000 (36 tot 289)	RR 2.04 (0.72 tot 5.78)	197 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	
Mortaliteit voor ontslag uit ziekenhuis	50 per 1.000	102 per 1.000 (36 tot 289)	RR 2.04 (0.72 tot 5.78)	197 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	
BPD bij 36 weken PML	340 per 1.000	439 per 1.000 (306 tot 622)	RR 1.29 (0.90 tot 1.83)	197 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	
Abnormale neurologische ontwikkeling bij overlevers die beoordeeld zijn (variabele definities)	531 per 1.000	468 per 1.000 (287 tot 765)	RR 0.88 (0.54 tot 1.44)	64 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAAG ^{b,c}	
Dood of abnormale neurologische ontwikkeling (variabele definities)	459 per 1.000	565 per 1.000 (363 tot 882)	RR 1.23 (0.79 tot 1.92)	76 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAAG ^{b,c}	
Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het relatieve effect van de interventie (en het 95% BI). CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.						
GRADE Working Group grades of evidence High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect. Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different. Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect. Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.						

Explanations

- a. Performance and detection bias in Bloomfield study
- b. Total events < 300 and ARR > 0.25 in upper and lower limits
- c. Barkemeyer could not provide long-term outcomes

Vraagstelling Individueel op maat gemaakt versus continu afbouwschema dexamethason voor preventie van BPD bij premature pasgeborenen.

Patiënten of populatie Preventie van BPD bij premature pasgeborenen.

Interventie Individueel op maat gemaakt.

Controle Continu afbouwschema dexamethason.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met continu afbouwschema dexamethason	Risico met individueel op maat gemaakt				
Dood of BPD bij 36 weken PML	472 per 1.000	552 per 1.000 (392 tot 783)	RR 1.17 (0.83 tot 1.66)	109 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	
Mortaliteit bij 36 weken PML	113 per 1.000	161 per 1.000 (62 tot 412)	RR 1.42 (0.55 tot 3.64)	109 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	
Mortaliteit bij ontslag uit ziekenhuis	113 per 1.000	178 per 1.000 (71 tot 444)	RR 1.57 (0.63 tot 3.92)	109 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	
BPD bij 36 weken PML	358 per 1.000	391 per 1.000 (244 tot 631)	RR 1.09 (0.68 tot 1.76)	109 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	
Abnormale neurologische ontwikkeling bij overlevers beoordeeld (variabele definities)	488 per 1.000	435 per 1.000 (278 tot 684)	RR 0.89 (0.57 tot 1.40)	87 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	
Dood of abnormale neurologische ontwikkeling (variabele definities)	472 per 1.000	552 per 1.000 (382 tot 802)	RR 1.17 (0.81 tot 1.70)	109 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	
Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het relatieve effect van de interventie (en het 95% BI). CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.						
GRADE Working Group grades of evidence High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect. Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different. Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect. Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.						

Explanations

- a. Performance and detection bias in Odd and Bloomfield studies
- b. Total events < 300 and ARR > 0.25 in upper and lower limits

Vraagstelling Vroege inhalatie corticosteroiden versus placebo voor preventie van BPD bij premature pasgeborenen.

Patiënten of populatie Preventie van BPD bij premature pasgeborenen.

Interventie Vroege inhalatie corticosteroiden.

Controle Placebo.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met placebo	Risico met vroege inhalatie corticosteroiden				
Mortaliteit bij ontslag uit het ziekenhuis	75 per 1.000	114 per 1.000 (55 tot 234)	RR 1.52 (0.74 tot 3.13)	297 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	
Dood bij 36 weken PML	135 per 1.000	0 per 1.000 (0 tot 0)	Niet te berekenen	1285 (6 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	
BPD bij 36 weken PML	267 per 1.000	203 per 1.000 (166 tot 246)	RR 0.76 (0.62 tot 0.92)	1285 (6 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,c}	
Dood of BPD bij 36 weken PML	403 per 1.000	346 per 1.000 (302 tot 398)	RR 0.86 (0.75 tot 0.99)	1285 (6 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	
Dood bij 18 maanden PML	131 per 1.000	181 per 1.000 (135 tot 241)	RR 1.38 (1.03 tot 1.84)	1024 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,d}	
Dood of neurologische beperking bij 18 maanden PML	530 per 1.000	535 per 1.000 (477 tot 604)	RR 1.01 (0.90 tot 1.14)	956 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a	

Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95% BI).
CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

- a. Risk of bias assessed as unclear because of lack of blinding of intervention and outcome assessment and unclear allocation concealment, except study by Bassler 2015. None of the studies were registered, except Bassler 2015.
- b. Total events < 300 and ARR > 0.25 in upper and lower limit
- c. ARR > 0.25 in upper and lower limit
- d. Total events < 300

Vraagstelling Late inhalatie corticosteroiden versus placebo voor preventie van BPD bij premature pasgeborenen.

Patiënten of populatie Preventie van BPD bij premature pasgeborenen.

Interventie Late inhalatie corticosteroiden.

Controle Placebo.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met placebo	Risico met late inhalatie corticosteroiden				
Gecombineerde uitkomstmaat mortaliteit of BPD bij 36 weken PML	667 per 1.000	733 per 1.000 (493 tot 1.000)	RR 1.10 (0.74 tot 1.63)	30 (1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG a,b,c	
Gecombineerde uitkomstmaat mortaliteit of BPD bij 36 weken PML - Beademde pasgeborenen	800 per 1.000	992 per 1.000 (696 tot 1.000)	RR 1.24 (0.87 tot 1.75)	20 (1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG a,b,c	
Gecombineerde uitkomstmaat mortaliteit of BPD bij 36 weken PML - Niet-beademde pasgeborenen	400 per 1.000	200 per 1.000 (24 tot 1.000)	RR 0.50 (0.06 tot 3.91)	10 (1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG a,b,c	
Mortaliteit bij 36 weken PML	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 tot 0)	RR 3.00 (0.35 tot 25.78)	61 (3 RCTs)	⊕○○○ ZEER LAAG a,b,c,d	
Mortaliteit bij 36 weken PML - Beademde pasgeborenen	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 tot 0)	RR 3.00 (0.35 tot 25.78)	51 (3 RCTs)	⊕○○○ ZEER LAAG a,b,c,d	
Mortaliteit bij 36 weken PML - Niet-beademde pasgeborenen	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 tot 0)	Niet te berekenen	10 (1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG a,b,c	
Mortaliteit bij ontslag uit het ziekenhuis	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 tot 0)	RR 3.00 (0.35 tot 25.78)	53 (3 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG a,b	
Mortaliteit bij ontslag uit het ziekenhuis - Beademde pasgeborenen	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 tot 0)	RR 3.00 (0.35 tot 25.78)	43 (3 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG a,b	
Mortaliteit bij ontslag uit het ziekenhuis - Niet-beademde pasgeborenen	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 tot 0)	Niet te berekenen	10 (1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG a,b,c	
BPD bij 36 weken PML	600 per 1.000	600 per 1.000 (354 tot 1.000)	RR 1.00 (0.59 tot 1.70)	30 (1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG a,b,c	

BPD bij 36 weken PML - Beademde pasgeborenen	700 per 1.000	798 per 1.000 (483 tot 1.000)	RR 1.14 (0.69 tot 1.90)	20 (1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG a,b,c
BPD bij 36 weken PML - Niet-beademde pasgeborenen	400 per 1.000	200 per 1.000 (24 tot 1.000)	RR 0.50 (0.06 tot 3.91)	10 (1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG a,b,c

Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95% BI).
CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

- In most trials allocation concealment was unclear
- Total events < 300 and ARR > 0.25 in upper and lower limit
- Only one trial was able to provide data for this outcome for ventilated and non-ventilated infants separately
- Difference in effect estimates might be explained by inclusion of both ventilated and non-ventilated infants

Vraagstelling Vroege inhalatie corticosteroïden versus systemische corticosteroïden voor preventie van BPD bij beademde premature pasgeborenen.

Patiënten of populatie Preventie van BPD bij beademde premature pasgeborenen.

Interventie Vroege inhalatie corticosteroïden.

Controle Systemische corticosteroïden.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met systemische corticosteroïden	Risico met vroege inhalatie corticosteroïden				
Dood of BPD bij 36 weken PML	526 per 1.000	573 per 1.000 (463 tot 710)	RR 1.09 (0.88 tot 1.35)	278 (1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG a,b	
BPD bij 36 weken PML	237 per 1.000	344 per 1.000 (235 tot 500)	RR 1.45 (0.99 tot 2.11)	278 (1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG a,b	
Dood bij 36 weken PML	271 per 1.000	225 per 1.000 (152 tot 333)	RR 0.83 (0.56 tot 1.23)	294 (2 RCTs)	⊕○○○ ZEER LAAG a,b	

Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95% BI).
CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence
High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

- a. Random sequence generation, allocation concealment unclear and intervention not blinded
- b. Total events < 300 and ARR > 0.25 in upper and lower limit

Vraagstelling Late inhalatie corticosteroiden versus systemische corticosteroiden voor de behandeling van BPD bij beademde premature pasgeborenen.

Patiënten of populatie De behandeling van BPD bij beademde premature pasgeborenen.

Interventie Late inhalatie corticosteroiden.

Controle Systemische corticosteroiden.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met systemische corticosteroiden	Risico met late inhalatie corticosteroiden				
Dood of BPD bij 36 weken PML	638 per 1.000	645 per 1.000 (562 tot 747)	RR 1.01 (0.88 tot 1.17)	370 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	
BPD bij 36 weken PML	422 per 1.000	456 per 1.000 (371 tot 557)	RR 1.08 (0.88 tot 1.32)	429 (3 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	
Dood bij 36 weken PML	186 per 1.000	185 per 1.000 (121 tot 285)	RR 0.99 (0.65 tot 1.53)	370 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	

Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95% BI).
CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence
High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

- a. study by Halliday was not blinded in all sites. Only small proportion infants recieved actual therapy by design
- b. Total events < 300 and ARR upper and lower limit > 0.25

Grade evidence profile

Auteur(s) W Onland.

Vraagstelling Vroege systemische corticosteroïden versus placebo voor preventie van mortaliteit bij premature pasgeborenen.

Literatuur Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, et al. Early (<8 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017;10.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	vroege systemische corticosteroïden	placebo	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Mortaliteit bij 36 weken PML												
20	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	397/1867 (21.3%)	394/1866 (21.1%)	RR 1.01 (0.89 tot 1.14)	2 meer per 1.000 (from 23 minder tot 30 meer)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL
Mortaliteit bij 36 weken - Dexamethason												
14	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	298/1251 (23.8%)	272/1236 (22.0%)	RR 1.08 (0.94 tot 1.25)	18 meer per 1.000 (from 13 minder tot 55 meer)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL
Mortaliteit bij 36 weken - Hydrocortison												
6	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	publication bias strongly suspected ^b	99/616 (16.1%)	122/630 (19.4%)	RR 0.83 (0.65 tot 1.06)	33 minder per 1.000 (from 68 minder tot 12 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Mortaliteit tot ontslag uit ziekenhuis												
30	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	publication bias strongly suspected ^b	458/2144 (21.4%)	476/2129 (22.4%)	RR 0.95 (0.85 tot 1.07)	11 minder per 1.000	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL

										(from 34 minder tot 16 meer)		
Mortaliteit tot ontslag uit ziekenhuis - Dexamethason												
19	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	334/1437 (23.2%)	316/1403 (22.5%)	RR 1.03 (0.90 tot 1.18)	7 meer per 1.000 (from 23 minder tot 41 meer)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL
Mortaliteit tot ontslag uit ziekenhuis - Hydrocortison												
11	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	publication bias strongly suspected ^b	124/707 (17.5%)	160/726 (22.0%)	RR 0.80 (0.65 tot 0.98)	44 minder per 1.000 (from 77 minder tot 4 minder)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. Total events < 300
- b. assymetric funnelplot, especially hydrocortisone studies

Auteur(s) W Onland.

Vraagstelling Vroege systemische corticosteroiden versus placebo voor preventie van BPD bij premature pasgeborenen.

Literatuur Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, et al. Early (<8 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017;10.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	vroege systemische corticosteroiden	placebo	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
BPD - 36 weken PML												
24	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	publication bias strongly suspected ^a	498/1964 (25.4%)	633/1965 (32.2%)	RR 0.79 (0.72 tot 0.87)	68 minder per 1.000 (from 90 minder tot 42 minder)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
BPD - 36 weken PML - Dexamethason												
16	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	strong association	263/1299 (20.2%)	371/1285 (28.9%)	RR 0.71 (0.62 tot 0.81)	84 minder per 1.000 (from 110 minder tot 55 minder)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL
BPD 36 weken PML - Hydrocortison												
8	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	publication bias strongly suspected ^a	235/665 (35.3%)	262/680 (38.5%)	RR 0.91 (0.80 tot 1.05)	35 minder per 1.000 (from 77 minder tot 19 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

a. assymetrical funnelplot for outcome

Auteur(s) W Onland.

Vraagstelling Vroege systemische corticosteroiden versus placebo voor preventie van dood of BPD bij premature pasgeborenen.

Literatuur Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, et al. Early (<8 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017;10.

Aantal studies	Studieopzet	Certainty assessment					Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
		Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	vroege systemische corticosteroiden	placebo	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Dood of BPD bij 36 weken PML												
25	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	publication bias strongly suspected ^a	921/1979 (46.5%)	1052/1981 (53.1%)	RR 0.88 (0.83 tot 0.93)	64 minder per 1.000 (from 90 minder tot 37 minder)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Dood of BPD bij 36 weken PML - Dexamethason												
16	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	publication bias strongly suspected ^a	566/1298 (43.6%)	648/1283 (50.5%)	RR 0.87 (0.80 tot 0.94)	66 minder per 1.000 (from 101 minder tot 30 minder)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Dood of BPD bij 36 weken PML - Hydrocortison												
9	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	publication bias strongly suspected ^a	355/681 (52.1%)	404/698 (57.9%)	RR 0.90 (0.82 tot 0.99)	58 minder per 1.000 (from 104 minder tot 6 minder)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

a. asymmetrical funnel plot

Auteur(s) W Onland.

Vraagstelling Vroege systemische corticosteroiden versus placebo voor preventie van complicaties tijdens primaire opname bij premature pasgeborenen.

Literatuur Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, et al. Early (<8 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017;10.

Aantal studies	Studieopzet	Certainty assessment					Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
		Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	vroege systemische corticosteroiden	placebo	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Infectie												
25	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	616/2059 (29.9%)	584/2042 (28.6%)	RR 1.05 (0.96 tot 1.15)	14 meer per 1.000 (from 11 minder tot 43 meer)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	NIET BELANGRIJK
Infectie - Dexamethason												
18	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	373/1427 (26.1%)	355/1394 (25.5%)	RR 1.02 (0.91 tot 1.15)	5 meer per 1.000 (from 23 minder tot 38 meer)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	NIET BELANGRIJK
Infectie - Hydrocortison												
7	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	243/632 (38.4%)	229/648 (35.3%)	RR 1.08 (0.94 tot 1.25)	28 meer per 1.000 (from 21 minder tot 88 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	NIET BELANGRIJK
Hyperglycemie												
13	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	469/1092 (42.9%)	347/1075 (32.3%)	RR 1.33 (1.20 tot 1.47)	107 meer per 1.000	⊕⊕⊕○ REDELIJK	NIET BELANGRIJK

										(from 65 meer tot 152 meer)		
Hyperglycemie - Dexamethason												
12	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	458/1067 (42.9%)	335/1050 (31.9%)	RR 1.35 (1.21 tot 1.49)	112 meer per 1.000 (from 67 meer tot 156 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	NIET BELANGRIJK
Hyperglycemie - Hydrocortison												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	11/25 (44.0%)	12/25 (48.0%)	RR 0.92 (0.50 tot 1.67)	38 minder per 1.000 (from 240 minder tot 322 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	NIET BELANGRIJK
Hypertensie												
11	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	214/1003 (21.3%)	116/990 (11.7%)	RR 1.85 (1.54 tot 2.22)	100 meer per 1.000 (from 63 meer tot 143 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	NIET BELANGRIJK
Hypertensie - Dexamethason												
10	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	211/978 (21.6%)	115/965 (11.9%)	RR 1.84 (1.53 tot 2.21)	100 meer per 1.000 (from 63 meer tot	⊕⊕⊕○ REDELIJK	NIET BELANGRIJK

										144 meer)		
Hypertensie - Hydrocortison												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	3/25 (12.0%)	1/25 (4.0%)	RR 3.00 (0.33 tot 26.92)	80 meer per 1.000 (from 27 minder tot 1.000 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	NIET BELANGRIJK
Hypertrofische cardiomyopathie												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	13/25 (52.0%)	3/25 (12.0%)	RR 4.33 (1.40 tot 13.37)	400 meer per 1.000 (from 48 meer tot 1.000 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	NIET BELANGRIJK
Ernstige IVH												
26	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	311/2056 (15.1%)	324/2047 (15.8%)	RR 0.96 (0.83 tot 1.11)	6 minder per 1.000 (from 27 minder tot 17 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
Ernstige IVH - Dexamethason												
17	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	214/1382 (15.5%)	219/1354 (16.2%)	RR 0.96 (0.81 tot 1.14)	6 minder per 1.000 (from 31 minder tot 23 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
Ernstige IVH - Hydrocortison												
9	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	97/674 (14.4%)	105/693 (15.2%)	RR 0.95 (0.74 tot 1.23)	8 minder per 1.000 (from 39	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK

										minder tot 35 meer)		
PVL												
15	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	77/1416 (5.4%)	69/1391 (5.0%)	RR 1.07 (0.78 tot 1.46)	3 meer per 1.000 (from 11 minder tot 23 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
PVL - Dexamethason												
8	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	56/778 (7.2%)	42/736 (5.7%)	RR 1.23 (0.84 tot 1.81)	13 meer per 1.000 (from 9 minder tot 46 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
PVL - Hydrocortison												
7	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	21/638 (3.3%)	27/655 (4.1%)	RR 0.81 (0.46 tot 1.40)	8 minder per 1.000 (from 22 minder tot 16 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
NEC												
25	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	160/2030 (7.9%)	176/2020 (8.7%)	RR 0.90 (0.74 tot 1.11)	9 minder per 1.000 (from 23 minder tot 10 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
NEC - Dexamethason												
15	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	110/1345 (8.2%)	122/1316 (9.3%)	RR 0.88 (0.69 tot 1.13)	11 minder per 1.000	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK

										(from 29 minder tot 12 meer)		
NEC - Hydrocortison												
10	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	50/685 (7.3%)	54/704 (7.7%)	RR 0.95 (0.66 tot 1.37)	4 minder per 1.000 (from 26 minder tot 28 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
Gastro-intestinale bloeding												
12	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	101/921 (11.0%)	52/895 (5.8%)	RR 1.86 (1.35 tot 2.55)	50 meer per 1.000 (from 20 meer tot 90 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
Gastro-intestinale bloeding - Dexamethason												
10	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	98/876 (11.2%)	50/849 (5.9%)	RR 1.87 (1.35 tot 2.58)	51 meer per 1.000 (from 21 meer tot 93 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
Gastro-intestinale bloeding - Hydrocortison												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	3/45 (6.7%)	2/46 (4.3%)	RR 1.53 (0.27 tot 8.74)	23 meer per 1.000 (from 32 minder tot 337 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
Gastro-intestinale perforatie												
16	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	114/1513 (7.5%)	66/1527 (4.3%)	Niet te berekenen	30 minder per 1.000 (from 50	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK

										minder tot 20 minder)		
Gastro-intestinale perforatie - Dexamethason												
9	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	70/968 (7.2%)	40/968 (4.1%)	Niet te berekenen	30 minder per 1.000 (from 50 minder tot 10 minder)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
Gastrointestinale perforatie - Hydrocortison												
7	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	44/545 (8.1%)	26/559 (4.7%)	Niet te berekenen	30 minder per 1.000 (from 60 minder tot 0 minder)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
Ernstige ROP												
14	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	144/1291 (11.2%)	177/1286 (13.8%)	RR 0.81 (0.66 tot 0.98)	26 minder per 1.000 (from 47 minder tot 3 minder)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
Ernstige ROP - Dexamethason												
8	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	90/762 (11.8%)	115/745 (15.4%)	RR 0.77 (0.60 tot 0.99)	36 minder per 1.000 (from 62 minder tot 2 minder)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
Ernstige ROP - Hydrocortison												

6	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	54/529 (10.2%)	62/541 (11.5%)	RR 0.87 (0.63 tot 1.21)	15 minder per 1.000 (from 42 minder tot 24 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
---	------------------------	--------------	--------------	--------------	----------------------	---------------	----------------	----------------	-----------------------------------	------------------------------------------------------------	------------------	------------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. ARR > 0.25 upper and lower limit
- b. Total events < 300 and ARR > 0.25 upper and lower limit
- c. Total events < 300

Auteur(s) W Onland.

Vraagstelling Vroege systemische corticosteroïden versus placebo voor preventie van nadelige lange termijn neurologische uitkomsten bij premature pasgeborenen.

Literatuur Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, et al. Early (<8 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017;10.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	vroege systemische corticosteroïden	placebo	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Bayley Mental Developmental Index (MDI) <-2 SD												
3	gerandomiseerde trials	niet ernstig	ernstig ^a	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	95/423 (22.5%)	94/419 (22.4%)	RR 1.00 (0.78 tot 1.29)	0 minder per 1.000 (from 49 minder tot 65 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Ontwikkelingsachterstand (criteria niet gespecificeerd)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	44/132 (33.3%)	23/116 (19.8%)	RR 1.68 (1.08 tot 2.61)	135 meer per 1.000 (from 16 meer tot	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL

										319 meer)		
Blindheid												
8	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	11/478 (2.3%)	5/461 (1.1%)	RR 2.01 (0.74 tot 5.50)	11 meer per 1.000 (from 3 minder tot 49 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Doofheid												
8	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	5/368 (1.4%)	4/353 (1.1%)	RR 1.14 (0.39 tot 3.37)	2 meer per 1.000 (from 7 minder tot 27 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
CP												
13	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	110/992 (11.1%)	73/981 (7.4%)	RR 1.42 (1.06 tot 1.91)	31 meer per 1.000 (from 4 meer tot 68 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
CP - Dexamethason												
7	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	75/472 (15.9%)	40/449 (8.9%)	RR 1.75 (1.20 tot 2.55)	67 meer per 1.000 (from 18 meer tot 138 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
CP - Hydrocortison												
6	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	35/520 (6.7%)	33/532 (6.2%)	RR 1.05 (0.66 tot 1.66)	3 meer per 1.000 (from 21 minder	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL

										tot 41 meer)		
Dood of CP												
13	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	345/992 (34.8%)	329/981 (33.5%)	RR 1.03 (0.91 tot 1.16)	10 meer per 1.000 (from 30 minder tot 54 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Dood of CP - Dexamethason												
7	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	212/472 (44.9%)	172/449 (38.3%)	RR 1.17 (1.00 tot 1.37)	65 meer per 1.000 (from 0 minder tot 142 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Dood of CP - Hydrocortison												
6	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	133/520 (25.6%)	157/532 (29.5%)	RR 0.86 (0.71 tot 1.05)	41 minder per 1.000 (from 86 minder tot 15 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Major neurosensory disability (variabele criteria)												
7	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	154/856 (18.0%)	140/847 (16.5%)	RR 1.08 (0.89 tot 1.33)	13 meer per 1.000 (from 18 minder tot 55 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Major neurosensory disability (variabele criteria) - Dexamethason												
4	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	87/396 (22.0%)	61/376 (16.2%)	RR 1.37 (1.03 tot 1.83)	60 meer per 1.000 (from 5	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL

										meer tot 135 meer)		
Major neurosensory disability (variabele criteria) - Hydrocortison												
3	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	67/460 (14.6%)	79/471 (16.8%)	RR 0.86 (0.64 tot 1.14)	23 minder per 1.000 (from 60 minder tot 23 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Dood of major neurosensory disability (variabele criteria)												
7	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	361/856 (42.2%)	366/847 (43.2%)	RR 0.97 (0.87 tot 1.08)	13 minder per 1.000 (from 56 minder tot 35 meer)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL
Dood of major neurosensory disability (variabele criteria) - Dexamethason												
4	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	209/396 (52.8%)	177/376 (47.1%)	RR 1.13 (0.99 tot 1.30)	61 meer per 1.000 (from 5 minder tot 141 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Dood of major neurosensory disability (variabele criteria) - Hydrocortison												
3	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	152/460 (33.0%)	189/471 (40.1%)	RR 0.82 (0.69 tot 0.97)	72 minder per 1.000 (from 124 minder tot 12 minder)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Abnormaal neurologisch onderzoek (variabele criteria)												

5	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	98/426 (23.0%)	51/403 (12.7%)	RR 1.81 (1.33 tot 2.47)	103 meer per 1.000 (from 42 meer tot 186 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Dood of abnormaal neurologisch onderzoek (variabele criteria)												
5	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	219/426 (51.4%)	169/403 (41.9%)	RR 1.23 (1.06 tot 1.42)	96 meer per 1.000 (from 25 meer tot 176 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. I2 test >= 60%
- b. Total events < 300 and ARR > 0.25 upper and lower limit
- c. ARR > 0.25 upper and lower limit

Auteur(s) W Onland.

Vraagstelling Late systemische corticosteroiden versus placebo voor preventie van mortaliteit bij premature pasgeborenen

Literatuur Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, et al. Late (>7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017;10.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	late systemische corticosteroiden	placebo	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Mortaliteit bij 36 weken PML												
8	gerandomiseerde trials	niet ernstig	ernstig ^a	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	52/362 (14.4%)	74/369 (20.1%)	RR 0.72 (0.52 tot 0.99)	56 minder per 1.000 (from 96 minder tot 2 minder)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL

Mortaliteit bij 36 weken - Dexamethason												
6	gerandomiseerde trials	niet ernstig	ernstig ^a	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	16/150 (10.7%)	21/146 (14.4%)	RR 0.73 (0.40 tot 1.35)	39 minder per 1.000 (from 86 minder tot 50 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Mortaliteit bij 36 weken - Hydrocortison												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	36/212 (17.0%)	53/223 (23.8%)	RR 0.71 (0.49 tot 1.04)	69 minder per 1.000 (from 121 minder tot 10 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Mortaliteit tot ontslag uit ziekenhuis												
20	gerandomiseerde trials	niet ernstig	ernstig ^a	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	117/702 (16.7%)	144/704 (20.5%)	RR 0.80 (0.64 tot 0.99)	41 minder per 1.000 (from 74 minder tot 2 minder)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Mortaliteit tot ontslag uit ziekenhuis - Dexamethason												
18	gerandomiseerde trials	niet ernstig	ernstig ^a	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	72/490 (14.7%)	80/481 (16.6%)	RR 0.85 (0.64 tot 1.12)	25 minder per 1.000 (from 60 minder tot 20 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Mortaliteit tot ontslag uit ziekenhuis - Hydrocortison												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	45/212 (21.2%)	64/223 (28.7%)	RR 0.74 (0.53)	75 minder	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL

										tot 1.03)	per 1.000 (from 135 minder tot 9 meer)		
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--------------	------------------------------------------------------------------	--	--

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

a. Open label use of steroids modulates this outcome

b. Total events < 300 and ARR > 0.25 in upper and lower limit

Auteur(s) W Onland.

Vraagstelling Late systemische corticosteroiden versus placebo voor preventie van BPD bij premature pasgeborenen.

Literatuur Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, et al. Late (>7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017;10.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	late systemische corticosteroiden	placebo	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
BPD bij 36 weken PML												
12	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	publication bias strongly suspected strong association ^a	243/476 (51.1%)	278/475 (58.5%)	RR 0.88 (0.79 tot 0.98)	70 minder per 1.000 (from 123 minder tot 12 minder)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	
BPD bij 36 weken PML - Dexamethason												
10	gerandomiseerde trials	niet ernstig	ernstig ^b	niet ernstig	ernstig ^c	publication bias strongly suspected strong association dosis-	123/264 (46.6%)	163/252 (64.7%)	RR 0.73 (0.63 tot 0.85)	175 minder per 1.000 (from 239 minder)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL

						response relatie ^a				tot 97 minder)		
BPD bij 36 weken PML - Hydrocortison												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^d	niet gevonden	120/212 (56.6%)	115/223 (51.6%)	RR 1.10 (0.92 tot 1.31)	52 meer per 1.000 (from 41 minder tot 160 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. asymmetrical funnel plot
- b. Open label modulates effect
- c. Total events < 300
- d. Total events < 300 and ARR > 0.25 in upper and lower limit

Auteur(s) W Onland.

Vraagstelling Late systemische corticosteroïden versus placebo voor preventie van dood of BPD bij premature pasgeborenen.

Literatuur Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, et al. Late (>7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017;10.

Aantal studies	Studieopzet	Certainty assessment					Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
		Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	late systemische corticosteroïden	placebo	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Dood of BPD bij 36 weken PML												
12	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	strong association dosis- response relatie	304/476 (63.9%)	362/475 (76.2%)	RR 0.84 (0.78 tot 0.92)	122 minder per 1.000 (from 168 minder tot 61 minder)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	
Dood of BPD bij 36 weken PML - Dexamethason												
10	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	strong association dosis-	148/264 (56.1%)	194/252 (77.0%)	RR 0.73 (0.65	208 minder per	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL

						response relatie			tot 0.83)	1.000 (from 269 minder tot 131 minder)		
Dood of BPD bij 36 weken PML - Hydrocortison												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	156/212 (73.6%)	168/223 (75.3%)	RR 0.98 (0.88 tot 1.09)	15 minder per 1.000 (from 90 minder tot 68 meer)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Auteur(s) W Onland.

Vraagstelling Late systemische corticosteroïden versus placebo voor preventie van complicaties tijdens primaire opname bij premature pasgeborenen.

Literatuur Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, et al. Late (>7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017;10.

Aantal studies	Studieopzet	Certainty assessment					Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
		Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	late systemische corticosteroïden	placebo	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Infectie												
19	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	298/856 (34.8%)	292/864 (33.8%)	RR 1.04 (0.91 tot 1.17)	14 meer per 1.000 (from 30 minder tot 57 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
Infectie - Dexamethason												
17	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	194/644 (30.1%)	166/641 (25.9%)	RR 1.16 (0.98 tot 1.38)	41 meer per 1.000 (from 5 minder)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK

										tot 98 meer)		
Infectie - Hydrocortison												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	104/212 (49.1%)	126/223 (56.5%)	RR 0.87 (0.73 tot 1.04)	73 minder per 1.000 (from 153 minder tot 23 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
Hyperglycemie												
18	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	226/827 (27.3%)	143/835 (17.1%)	RR 1.59 (1.34 tot 1.90)	101 meer per 1.000 (from 58 meer tot 154 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	NIET BELANGRIJK
Hyperglycemie - Dexamethason												
16	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	177/615 (28.8%)	115/612 (18.8%)	RR 1.53 (1.26 tot 1.86)	100 meer per 1.000 (from 49 meer tot 162 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	NIET BELANGRIJK
Hyperglycemie - Hydrocortison												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	49/212 (23.1%)	28/223 (12.6%)	RR 1.85 (1.23 tot 2.77)	107 meer per 1.000 (from 29 meer tot 222 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	NIET BELANGRIJK
Hypertensie												

16	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	68/799 (8.5%)	42/807 (5.2%)	RR 1.72 (1.23 tot 2.42)	37 meer per 1.000 (from 12 meer tot 74 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	NIET BELANGRIJK
Hypertensie - Dexamethason												
14	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	41/587 (7.0%)	16/584 (2.7%)	RR 2.66 (1.58 tot 4.49)	45 meer per 1.000 (from 16 meer tot 96 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	NIET BELANGRIJK
Hypertensie - Hydrocortison												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	27/212 (12.7%)	26/223 (11.7%)	RR 1.10 (0.70 tot 1.73)	12 meer per 1.000 (from 35 minder tot 85 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	NIET BELANGRIJK
NEC												
10	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	39/683 (5.7%)	43/704 (6.1%)	RR 0.95 (0.63 tot 1.42)	3 minder per 1.000 (from 23 minder tot 26 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
NEC - Dexamethason												
8	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	20/471 (4.2%)	21/481 (4.4%)	RR 0.98 (0.56 tot 1.73)	1 minder per 1.000 (from 19 minder tot 32 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
NEC - Hydrocortison												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	19/212 (9.0%)	22/223 (9.9%)	RR 0.91 (0.51)	9 minder per	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK

									tot 1.63)	1.000 (from 48 minder tot 62 meer)		
Gastro-intestinale bloeding												
8	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	70/679 (10.3%)	55/684 (8.0%)	RR 1.33 (0.97 tot 1.83)	27 meer per 1.000 (from 2 minder tot 67 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
Gastro-intestinale bloeding - Dexamethason												
7	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	62/498 (12.4%)	47/494 (9.5%)	RR 1.38 (0.99 tot 1.93)	36 meer per 1.000 (from 1 minder tot 88 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
Gastro-intestinale bloeding - Hydrocortison												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	8/181 (4.4%)	8/190 (4.2%)	RR 1.05 (0.40 tot 2.74)	2 meer per 1.000 (from 25 minder tot 73 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
Gastro-intestinale perforatie												
4	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	6/259 (2.3%)	10/271 (3.7%)	RR 0.67 (0.26 tot 1.70)	12 minder per 1.000 (from 27 minder tot 26 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
Gastro-intestinale perforatie - Dexamethason												

2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	0/47 (0.0%)	1/48 (2.1%)	RR 0.36 (0.02 tot 8.05)	13 minder per 1.000 (from 20 minder tot 147 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
Gastro-intestinale perforatie - Hydrocortison												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	6/212 (2.8%)	9/223 (4.0%)	RR 0.72 (0.27 tot 1.92)	11 minder per 1.000 (from 29 minder tot 37 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
Ernstige ROP												
13	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	137/466 (29.4%)	107/463 (23.1%)	RR 1.27 (1.03 tot 1.58)	62 meer per 1.000 (from 7 meer tot 134 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
Ernstige ROP - Dexamethason												
12	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	93/285 (32.6%)	65/273 (23.8%)	RR 1.38 (1.07 tot 1.79)	90 meer per 1.000 (from 17 meer tot 188 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
Ernstige ROP - Hydrocortison												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	44/181 (24.3%)	42/190 (22.1%)	RR 1.10 (0.76 tot 1.59)	22 meer per 1.000 (from 53 minder)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK

											tot 130 meer)		
Hypertrofische cardiomyopathie													
4	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	23/119 (19.3%)	8/119 (6.7%)	RR 2.76 (1.33 tot 5.74)	118 meer per 1.000 (from 22 meer tot 319 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	NIET BELANGRIJK	
Ernstige IVH													
6	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	8/305 (2.6%)	18/313 (5.8%)	RR 0.48 (0.22 tot 1.03)	30 minder per 1.000 (from 45 minder tot 2 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK	
Ernstige IVH - Dexamethason													
5	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	6/124 (4.8%)	15/123 (12.2%)	RR 0.44 (0.19 tot 1.02)	68 minder per 1.000 (from 99 minder tot 2 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK	
Ernstige IVH - Hydrocortison													
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	2/181 (1.1%)	3/190 (1.6%)	RR 0.70 (0.12 tot 4.14)	5 minder per 1.000 (from 14 minder tot 50 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK	

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

a. ARR > 0.25 in upper and lower limit

b. Total events < 300 and ARR > 0.25 in upper and lower limit

Auteur(s) W Onland.

Vraagstelling Late systemische corticosteroiden versus placebo voor preventie van nadelige lange termijn neurologische uitkomsten bij premature pasgeborenen.

Literatuur Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, et al. Late (>7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017;10.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	late systemische corticosteroiden	placebo	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Bayley Mental Developmental Index (MDI) < -2 SD												
7	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	22/173 (12.7%)	24/160 (15.0%)	RR 0.81 (0.47 tot 1.38)	28 minder per 1.000 (from 80 minder tot 57 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Blindheid												
13	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	8/396 (2.0%)	10/388 (2.6%)	RR 0.78 (0.35 tot 1.73)	6 minder per 1.000 (from 17 minder tot 19 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Doofheid												
8	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	6/289 (2.1%)	12/276 (4.3%)	RR 0.54 (0.22 tot 1.32)	20 minder per 1.000 (from 34 minder tot 14 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
CP - Leeftijd 1 tot 3 jaar												

15	gerandomiseerde trials	niet ernstig	ernstig ^b	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	64/474 (13.5%)	56/466 (12.0%)	RR 1.10 (0.79 tot 1.54)	12 meer per 1.000 (from 25 minder tot 65 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
CP - Laatste gerapporteerde leeftijd												
16	gerandomiseerde trials	niet ernstig	ernstig ^b	niet ernstig	ernstig ^a	dosis-response relatie	61/463 (13.2%)	52/456 (11.4%)	RR 1.16 (0.82 tot 1.64)	18 meer per 1.000 (from 21 minder tot 73 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Dood of CP - Leeftijd 1 tot 3 jaar												
15	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^c	dosis-response relatie ^d	150/474 (31.6%)	155/466 (33.3%)	RR 0.93 (0.77 tot 1.12)	23 minder per 1.000 (from 77 minder tot 40 meer)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL
Dood of CP - Laatste gerapporteerde leeftijd												
16	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	dosis-response relatie ^d	142/463 (30.7%)	145/456 (31.8%)	RR 0.95 (0.78 tot 1.15)	16 minder per 1.000 (from 70 minder tot 48 meer)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL
Major neurosensory disability (variabele criteria)												
9	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	76/366 (20.8%)	64/353 (18.1%)	RR 1.15 (0.86 tot 1.54)	27 meer per 1.000 (from 25 minder)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL

										tot 98 meer)		
Dood of major neurosensory disability (variabele criteria)												
9	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	152/366 (41.5%)	142/353 (40.2%)	RR 1.02 (0.86 tot 1.21)	8 meer per 1.000 (from 56 minder tot 84 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Abnormaal neurologisch onderzoek (variabele criteria)												
4	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	28/103 (27.2%)	16/97 (16.5%)	RR 1.81 (1.05 tot 3.11)	134 meer per 1.000 (from 8 meer tot 348 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Dood of abnormaal neurologisch onderzoek (variabele criteria)												
4	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	45/103 (43.7%)	43/97 (44.3%)	RR 0.96 (0.71 tot 1.31)	18 minder per 1.000 (from 129 minder tot 137 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. Total events < 300 and ARR > 0.25 in upper and lower limit
- b. Open label steroids and cumulative dose used modulate this outcome
- c. ARR > 0.25 in upper and lower limit
- d. Cumulative dose modulates this outcome

Auteur(s) W Onland.

Vraagstelling Lagere versus hogere cumulatieve dosering dexamethason voor preventie van BPD bij premature pasgeborenen.

Literatuur Onland W, De Jaegere APMC, Offringa M, et al. Systemic corticosteroid regimens for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017;1.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	lagere	hogere cumulatieve dosering dexamethason	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Dood of BPD bij 36 weken PML												
6	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	ernstig ^b	niet ernstig	ernstig ^c	dosis-response relatie	39/104 (37.5%)	38/105 (36.2%)	RR 1.09 (0.82 tot 1.44)	33 meer per 1.000 (from 65 minder tot 159 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Dood of BPD bij 36 weken PML - Matige versus hoge cumulatieve dosering												
2	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	23/26 (88.5%)	19/29 (65.5%)	RR 1.35 (1.00 tot 1.82)	229 meer per 1.000 (from 0 minder tot 537 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Dood of BPD bij 36 weken PML - Lage versus matige cumulatieve dosering												
4	gerandomiseerde trials	ernstig ^d	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	16/78 (20.5%)	19/76 (25.0%)	RR 0.83 (0.50 tot 1.40)	43 minder per 1.000 (from 125 minder tot 100 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Mortaliteit bij 36 weken PML												

7	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	ernstig ^b	niet ernstig	ernstig ^c	dosis-response relatie	8/132 (6.1%)	10/133 (7.5%)	RR 0.85 (0.38 tot 1.92)	11 minder per 1.000 (from 47 minder tot 69 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Mortaliteit bij 36 weken PML - Matige versus hoge cumulatieve dosering												
3	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	6/54 (11.1%)	4/57 (7.0%)	RR 1.53 (0.51 tot 4.55)	37 meer per 1.000 (from 34 minder tot 249 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Mortaliteit bij 36 weken PML - Lage versus matige cumulatieve dosering												
4	gerandomiseerde trials	ernstig ^d	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	2/78 (2.6%)	6/76 (7.9%)	RR 0.43 (0.11 tot 1.63)	45 minder per 1.000 (from 70 minder tot 50 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Mortaliteit bij ontslag uit ziekenhuis												
7	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	ernstig ^b	niet ernstig	ernstig ^c	dosis-response relatie	13/132 (9.8%)	14/133 (10.5%)	RR 1.00 (0.52 tot 1.91)	0 minder per 1.000 (from 51 minder tot 96 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Mortaliteit bij ontslag uit ziekenhuis - Matige versus hoge cumulatieve dosering												
3	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	11/54 (20.4%)	8/57 (14.0%)	RR 1.48 (0.68 tot 3.23)	67 meer per 1.000 (from 45 minder	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL

											tot 313 meer)		
Mortaliteit bij ontslag uit ziekenhuis - Lage versus matige cumulatieve dosering													
4	gerandomiseerde trials	ernstig ^d	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	2/78 (2.6%)	6/76 (7.9%)	RR 0.43 (0.11 tot 1.63)	45 minder per 1.000 (from 70 minder tot 50 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL	
BPD bij 36 weken PML													
6	gerandomiseerde trials	ernstig ^{a,d}	ernstig ^b	niet ernstig	ernstig ^c	dosis- response relatie	37/104 (35.6%)	30/105 (28.6%)	RR 1.30 (0.93 tot 1.82)	86 meer per 1.000 (from 20 minder tot 234 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL	
BPD bij 36 weken PML - Matige versus hoge cumulatieve dosering													
2	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^c	publication bias strongly suspected ^e	20/26 (76.9%)	15/29 (51.7%)	RR 1.50 (1.01 tot 2.22)	259 meer per 1.000 (from 5 meer tot 631 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL	
BPD bij 36 weken PML - Lage versus matige cumulatieve dosering													
4	gerandomiseerde trials	ernstig ^d	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	17/78 (21.8%)	15/76 (19.7%)	RR 1.12 (0.65 tot 1.95)	24 meer per 1.000 (from 69 minder tot 188 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL	
Dood of CP													
3	gerandomiseerde trials	ernstig ^{a,d}	ernstig ^b	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	14/69 (20.3%)	11/65 (16.9%)	RR 1.26 (0.65	44 meer per 1.000	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL	

										tot 2.46)	(from 59 minder tot 247 meer)		
Dood of CP - Matige versus hoge cumulatieve dosering													
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	8/12 (66.7%)	4/13 (30.8%)	RR 2.17 (0.87 tot 5.37)	360 meer per 1.000 (from 40 minder tot 1.000 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL	
Dood of CP - Lage versus matige cumulatieve dosering													
2	gerandomiseerde trials	ernstig ^{d,f}	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	6/57 (10.5%)	7/52 (13.5%)	RR 0.78 (0.28 tot 2.18)	30 minder per 1.000 (from 97 minder tot 159 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL	
Bayley MDI < 2 SD													
3	gerandomiseerde trials	ernstig ^{g,h}	ernstig ^b	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	10/69 (14.5%)	9/65 (13.8%)	RR 1.05 (0.47 tot 2.37)	7 meer per 1.000 (from 73 minder tot 190 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL	
Bayley MDI < 2 SD - Matige versus hoge cumulatieve dosering													
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^h	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^c	publication bias strongly suspected ^e	4/12 (33.3%)	0/13 (0.0%)	RR 9.69 (0.58 tot 163.02)	0 minder per 1.000 (from 0 minder tot 0 minder)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL	
Bayley MDI < 2 SD - Lage versus matige cumulatieve dosering													

2	gerandomiseerde trials	ernstig ^g	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	6/57 (10.5%)	9/52 (17.3%)	RR 0.61 (0.23 tot 1.60)	68 minder per 1.000 (from 133 minder tot 104 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Abnormale neurologische ontwikkeling bij overlevers die beoordeeld zijn (variabele definities)												
3	gerandomiseerde trials	ernstig ^{g,h}	ernstig ^b	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	13/43 (30.2%)	6/46 (13.0%)	RR 2.49 (0.97 tot 6.38)	194 meer per 1.000 (from 4 minder tot 702 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Abnormale neurologische ontwikkeling bij overlevers die beoordeeld zijn (variabele definities) - Matige versus hoge cumulatieve dosering												
2	gerandomiseerde trials	ernstig ^h	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^c	publication bias strongly suspected ^e	12/37 (32.4%)	1/37 (2.7%)	RR 8.33 (1.63 tot 42.48)	198 meer per 1.000 (from 17 meer tot 1.000 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Abnormale neurologische ontwikkeling bij overlevers die beoordeeld zijn (variabele definities) - Lage versus matige cumulatieve dosering												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^g	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	1/6 (16.7%)	5/9 (55.6%)	RR 0.30 (0.05 tot 1.97)	389 minder per 1.000 (from 528 minder tot 539 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Dood of abnormale neurologische ontwikkeling (variabele definities)												
3	gerandomiseerde trials	ernstig ^{g,h}	ernstig ^b	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	18/47 (38.3%)	11/50 (22.0%)	RR 1.84 (0.97)	185 meer	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL

									tot 3.50)	per 1.000 (from 7 minder tot 550 meer)		
Dood of abnormale neurologische ontwikkeling (variabele definities) - Matige versus hoge cumulatieve dosering												
2	gerandomiseerde trials	ernstig ^h	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	16/40 (40.0%)	5/41 (12.2%)	RR 3.37 (1.42 tot 7.99)	289 meer per 1.000 (from 51 meer tot 852 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Dood of abnormale neurologische ontwikkeling (variabele definities) - Lage versus matige cumulatieve dosering												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^g	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	2/7 (28.6%)	6/9 (66.7%)	RR 0.43 (0.12 tot 1.51)	380 minder per 1.000 (from 587 minder tot 340 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. In the study by DeMartini selection, attrition and reporting bias could not be ruled out
- b. Two ranges of cumulative dose investigated: high versus moderate, and moderate versus low
- c. Total events < 300 and ARR > 0.25 in upper and lower limit
- d. Ramanathan methodology could not be assessed, Durand not blinded, Malloy and McEvoy attrition bias. Malloy study was terminated prematurely
- e. Study Marr et al not published yet
- f. Study by Durand had performance and detection bias, McEvoy study had attrition bias
- g. Attrition bias was detected in the study by Malloy
- h. In the study by Marr, selection, attrition and reporting bias could not be ruled out

Auteur(s) W Onland.

Vraagstelling Latere versus vroegere start van dexamethason behandeling voor preventie van BPD bij premature pasgeborenen.

Literatuur Onland W, De Jaegere APMC, Offringa M, et al. Systemic corticosteroid regimens for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017;1.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	latere	vroegere start van dexamethason behandeling	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Dood of BPD bij 36 weken PML												
3	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	103/202 (51.0%)	90/189 (47.6%)	RR 1.06 (0.87 tot 1.29)	29 meer per 1.000 (from 62 minder tot 138 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Dood of BPD bij 36 weken PML - Matig vroege versus vroege start												
3	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	103/202 (51.0%)	90/189 (47.6%)	RR 1.06 (0.87 tot 1.29)	29 meer per 1.000 (from 62 minder tot 138 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Mortaliteit bij 36 weken PML												
4	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	61/391 (15.6%)	61/371 (16.4%)	RR 0.93 (0.68 tot 1.28)	12 minder per 1.000 (from 53 minder tot 46 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Mortaliteit bij 36 weken PML - Late versus matig vroege start												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	26/189 (13.8%)	17/182 (9.3%)	RR 1.47 (0.83 tot 2.62)	44 meer per 1.000 (from 16	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL

										minder tot 151 meer)		
Mortaliteit bij 36 weken PML - Matig vroege versus vroege start												
3	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	35/202 (17.3%)	44/189 (23.3%)	RR 0.73 (0.49 tot 1.07)	63 minder per 1.000 (from 119 minder tot 16 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Mortaliteit voor ontslag uit ziekenhuis												
4	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	68/391 (17.4%)	65/371 (17.5%)	RR 0.97 (0.72 tot 1.31)	5 minder per 1.000 (from 49 minder tot 54 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Mortaliteit voor ontslag uit ziekenhuis - Late versus matig vroege start												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	26/189 (13.8%)	17/182 (9.3%)	RR 1.47 (0.83 tot 2.62)	44 meer per 1.000 (from 16 minder tot 151 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Mortaliteit voor ontslag uit ziekenhuis - Matig vroege versus vroege start												
3	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	42/202 (20.8%)	48/189 (25.4%)	RR 0.80 (0.56 tot 1.14)	51 minder per 1.000 (from 112 minder tot 36 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
BPD bij 36 weken PML												

4	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	195/391 (49.9%)	167/371 (45.0%)	RR 1.11 (0.97 tot 1.28)	50 meer per 1.000 (from 14 minder tot 126 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
BPD bij 36 weken PML - Late versus matig vroege start												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	127/189 (67.2%)	121/182 (66.5%)	RR 1.01 (0.88 tot 1.17)	7 meer per 1.000 (from 80 minder tot 113 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
BPD bij 36 weken PML - Matig vroege versus vroege start												
3	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	68/202 (33.7%)	46/189 (24.3%)	RR 1.38 (1.01 tot 1.90)	92 meer per 1.000 (from 2 meer tot 219 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
CP bij overlevers die beoordeeld zijn												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	6/37 (16.2%)	2/24 (8.3%)	RR 1.95 (0.43 tot 8.86)	79 meer per 1.000 (from 48 minder tot 655 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
CP bij overlevers die beoordeeld zijn - Matig vroege versus vroege start												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^d	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	6/37 (16.2%)	2/24 (8.3%)	RR 1.95 (0.43 tot 8.86)	79 meer per 1.000 (from 48 minder tot 655 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Dood of CP												

1	gerandomiseerde trials	ernstig ^d	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	24/52 (46.2%)	14/34 (41.2%)	RR 1.12 (0.68 tot 1.84)	49 meer per 1.000 (from 132 minder tot 346 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Dood of CP - Matig vroege versus vroege start												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^d	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	24/52 (46.2%)	14/34 (41.2%)	RR 1.12 (0.68 tot 1.84)	49 meer per 1.000 (from 132 minder tot 346 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Abnormale neurologische ontwikkeling bij overlevers die beoordeeld zijn (variabele definities)												
2	gerandomiseerde trials	ernstig ^e	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	22/87 (25.3%)	19/68 (27.9%)	RR 1.06 (0.66 tot 1.69)	17 meer per 1.000 (from 95 minder tot 193 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Abnormale neurologische ontwikkeling bij overlevers die beoordeeld zijn (variabele definities) - Matig vroege versus vroege start												
2	gerandomiseerde trials	ernstig ^e	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	22/87 (25.3%)	19/68 (27.9%)	RR 1.06 (0.66 tot 1.69)	17 meer per 1.000 (from 95 minder tot 193 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Dood of abnormale neurologische ontwikkeling (variabele definities)												
2	gerandomiseerde trials	ernstig ^e	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	40/92 (43.5%)	38/75 (50.7%)	RR 0.87 (0.63 tot 1.21)	66 minder per 1.000 (from 187)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL

										minder tot 106 meer)		
Dood of abnormale neurologische ontwikkeling (variabele definities) - Matig vroege versus vroege start												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	40/92 (43.5%)	38/75 (50.7%)	RR 0.87 (0.63 tot 1.21)	66 minder per 1.000 (from 187 minder tot 106 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- Performance and detection bias in study by Bloomfield, Merz and Halliday
- Total events < 300 and ARR > 0.25 in upper and lower limits
- ARR > 0.25 in upper and lower limits
- Performance and detection bias in study by Halliday
- Performance and detection bias in study by Bloomfield and Halliday

Auteur(s) W Onland.

Vraagstelling Pulse versus continue dexamethason behandeling voor preventie van BPD bij premature pasgeborenen.

Literatuur Onland W, De Jaegere APMC, Offringa M, et al. Systemic corticosteroid regimens for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017;1.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	pulse	continue dexamethason behandeling	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Dood of BPD bij 36 weken PML												
2	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	52/97 (53.6%)	39/100 (39.0%)	RR 1.38 (1.02 tot 1.88)	148 meer per 1.000 (from 8 meer tot 343 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Mortaliteit bij 36 weken PML												

2	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	10/97 (10.3%)	5/100 (5.0%)	RR 2.04 (0.72 tot 5.78)	52 meer per 1.000 (from 14 minder tot 239 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Mortaliteit voor ontslag uit ziekenhuis												
2	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	10/97 (10.3%)	5/100 (5.0%)	RR 2.04 (0.72 tot 5.78)	52 meer per 1.000 (from 14 minder tot 239 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
BPD bij 36 weken PML												
2	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	42/97 (43.3%)	34/100 (34.0%)	RR 1.29 (0.90 tot 1.83)	99 meer per 1.000 (from 34 minder tot 282 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Abnormale neurologische ontwikkeling bij overlevers die beoordeeld zijn (variabele definities)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	publication bias strongly suspected ^c	15/32 (46.9%)	17/32 (53.1%)	RR 0.88 (0.54 tot 1.44)	64 minder per 1.000 (from 244 minder tot 234 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Dood of abnormale neurologische ontwikkeling (variabele definities)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	publication bias strongly suspected ^c	22/39 (56.4%)	17/37 (45.9%)	RR 1.23 (0.79 tot 1.92)	106 meer per 1.000 (from 96 minder tot 198 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL

											tot 423 meer)		
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	------------------	--	--

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. Performance and detection bias in Bloomfield study
- b. Total events < 300 and ARR > 0.25 in upper and lower limits
- c. Barkemeyer could not provide long-term outcomes

Auteur(s) W Onland.

Vraagstelling Individueel op maat gemaakt versus continu afbouwschema dexamethason voor preventie van BPD bij premature pasgeborenen.

Literatuur Onland W, De Jaegere APMC, Ofringa M, et al. Systemic corticosteroid regimens for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017;1.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	individueel op maat gemaakt	continu afbouwschema dexamethason	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Dood of BPD bij 36 weken PML												
2	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	31/56 (55.4%)	25/53 (47.2%)	RR 1.17 (0.83 tot 1.66)	80 meer per 1.000 (from 80 minder tot 311 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Mortaliteit bij 36 weken PML												
2	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	9/56 (16.1%)	6/53 (11.3%)	RR 1.42 (0.55 tot 3.64)	48 meer per 1.000 (from 51 minder tot 299 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Mortaliteit bij ontslag uit ziekenhuis												
2	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	10/56 (17.9%)	6/53 (11.3%)	RR 1.57 (0.63 tot 3.92)	65 meer per 1.000 (from 42 minder tot 311 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL

											tot 331 meer)		
BPD bij 36 weken PML													
2	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	22/56 (39.3%)	19/53 (35.8%)	RR 1.09 (0.68 tot 1.76)	32 meer per 1.000 (from 115 minder tot 272 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL	
Abnormale neurologische ontwikkeling bij overlevers beoordeeld (variabele definities)													
2	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	19/44 (43.2%)	21/43 (48.8%)	RR 0.89 (0.57 tot 1.40)	54 minder per 1.000 (from 210 minder tot 195 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL	
Dood of abnormale neurologische ontwikkeling (variabele definities)													
2	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	31/56 (55.4%)	25/53 (47.2%)	RR 1.17 (0.81 tot 1.70)	80 meer per 1.000 (from 90 minder tot 330 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL	

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. Performance and detection bias in Odd and Bloomfield studies
- b. Total events < 300 and ARR > 0.25 in upper and lower limits

Auteur(s) W Onland.

Vraagstelling Vroege inhalatie corticosteroiden versus placebo voor preventie van BPD bij premature pasgeborenen.

Literatuur Shah VS, Ohlsson A, Halliday HL, et al. Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in very low birth weight preterm neonates. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017;1.

Aantal studies	Studieopzet	Certainty assessment					Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
		Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	vroege inhalatie corticosteroiden	placebo	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Mortaliteit bij ontslag uit het ziekenhuis												
2	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	17/150 (11.3%)	11/147 (7.5%)	RR 1.52 (0.74 tot 3.13)	39 meer per 1.000 (from 19 minder tot 159 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Dood bij 36 weken PML												
6	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	95/649 (14.6%)	86/636 (13.5%)	Niet te berekenen	10 minder per 1.000 (from 50 minder tot 30 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
BPD bij 36 weken PML												
6	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	132/649 (20.3%)	170/636 (26.7%)	RR 0.76 (0.62 tot 0.92)	64 minder per 1.000 (from 102 minder tot 21 minder)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Dood of BPD bij 36 weken PML												
6	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	227/649 (35.0%)	256/636 (40.3%)	RR 0.86 (0.75 tot 0.99)	56 minder per 1.000	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL

										(from 101 minder tot 4 minder)		
Dood bij 18 maanden PML												
2	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^d	niet gevonden	94/520 (18.1%)	66/504 (13.1%)	RR 1.38 (1.03 tot 1.84)	50 meer per 1.000 (from 4 meer tot 110 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Dood of neurologische beperking bij 18 maanden PML												
2	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	260/486 (53.5%)	249/470 (53.0%)	RR 1.01 (0.90 tot 1.14)	5 meer per 1.000 (from 53 minder tot 74 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. Risk of bias assessed as unclear because of lack of blinding of intervention and outcome assessment and unclear allocation concealment, except study by Bassler 2015. None of the studies were registered, except Bassler 2015.
- b. Total events < 300 and ARR > 0.25 in upper and lower limit
- c. ARR > 0.25 in upper and lower limit
- d. Total events < 300

Auteur(s) W Onland.

Vraagstelling Late inhalatie corticosteroiden versus placebo voor preventie van BPD bij premature pasgeborenen.

Literatuur Onland W, Offringa M, van Kaam A. Late (≥ 7 days) inhalation corticosteroids to reduce bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017; Issue 8.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	late inhalatie corticosteroiden	placebo	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Gecombineerde uitkomstmaat mortaliteit of BPD bij 36 weken PML												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	publication bias strongly suspected ^c	11/15 (73.3%)	10/15 (66.7%)	RR 1.10 (0.74 tot 1.63)	67 meer per 1.000 (from 173 minder tot 420 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Gecombineerde uitkomstmaat mortaliteit of BPD bij 36 weken PML - Beademde pasgeborenen												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	publication bias strongly suspected ^c	10/10 (100.0%)	8/10 (80.0%)	RR 1.24 (0.87 tot 1.75)	192 meer per 1.000 (from 104 minder tot 600 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Gecombineerde uitkomstmaat mortaliteit of BPD bij 36 weken PML - Niet-beademde pasgeborenen												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	publication bias strongly suspected ^c	1/5 (20.0%)	2/5 (40.0%)	RR 0.50 (0.06 tot 3.91)	200 minder per 1.000 (from 376 minder tot 1.000 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Mortaliteit bij 36 weken PML												

3	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	ernstig ^d	niet ernstig	ernstig ^b	publication bias strongly suspected ^c	2/30 (6.7%)	0/31 (0.0%)	RR 3.00 (0.35 tot 25.78)	0 minder per 1.000 (from 0 minder tot 0 minder)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Mortaliteit bij 36 weken PML - Beademde pasgeborenen												
3	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	ernstig ^d	niet ernstig	ernstig ^b	publication bias strongly suspected ^c	2/25 (8.0%)	0/26 (0.0%)	RR 3.00 (0.35 tot 25.78)	0 minder per 1.000 (from 0 minder tot 0 minder)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Mortaliteit bij 36 weken PML - Niet-beademde pasgeborenen												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	publication bias strongly suspected ^c	0/5 (0.0%)	0/5 (0.0%)	Niet te berekenen		⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Mortaliteit bij ontslag uit het ziekenhuis												
3	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	2/26 (7.7%)	0/27 (0.0%)	RR 3.00 (0.35 tot 25.78)	0 minder per 1.000 (from 0 minder tot 0 minder)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Mortaliteit bij ontslag uit het ziekenhuis - Beademde pasgeborenen												
3	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	2/21 (9.5%)	0/22 (0.0%)	RR 3.00 (0.35 tot 25.78)	0 minder per 1.000 (from 0 minder tot 0 minder)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Mortaliteit bij ontslag uit het ziekenhuis - Niet-beademde pasgeborenen												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	publication bias	0/5 (0.0%)	0/5 (0.0%)	Niet te berekenen		⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL

						strongly suspected ^c							
BPD bij 36 weken PML													
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	publication bias strongly suspected ^c	9/15 (60.0%)	9/15 (60.0%)	RR 1.00 (0.59 tot 1.70)	0 minder per 1.000 (from 246 minder tot 420 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL	
BPD bij 36 weken PML - Beademde pasgeborenen													
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	publication bias strongly suspected ^c	8/10 (80.0%)	7/10 (70.0%)	RR 1.14 (0.69 tot 1.90)	98 meer per 1.000 (from 217 minder tot 630 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL	
BPD bij 36 weken PML - Niet-beademde pasgeborenen													
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	publication bias strongly suspected ^c	1/5 (20.0%)	2/5 (40.0%)	RR 0.50 (0.06 tot 3.91)	200 minder per 1.000 (from 376 minder tot 1.000 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL	

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- In most trials allocation concealment was unclear
- Total events < 300 and ARR > 0.25 in upper and lower limit
- Only one trial was able to provide data for this outcome for ventilated and non-ventilated infants separately
- Difference in effect estimates might be explained by inclusion of both ventilated and non-ventilated infants

Auteur(s) W Onland.

Vraagstelling Vroege inhalatie corticosteroiden versus systemische corticosteroiden voor preventie van BPD bij beademde premature pasgeborenen.

Literatuur Shah SS, Ohlsson A, Halliday HL, et al. Inhaled versus systemic corticosteroids for preventing bronchopulmonary dysplasia in ventilated very low birth weight preterm neonates. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017;10.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importante
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	vroege inhalatie corticosteroiden	systemische corticosteroiden	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Dood of BPD bij 36 weken PML												
1	gerandomiseerde trials	zeer ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	82/143 (57.3%)	71/135 (52.6%)	RR 1.09 (0.88 tot 1.35)	47 meer per 1.000 (from 63 minder tot 184 meer)	⊕○○ ○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
BPD bij 36 weken PML												
1	gerandomiseerde trials	zeer ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	49/143 (34.3%)	32/135 (23.7%)	RR 1.45 (0.99 tot 2.11)	107 meer per 1.000 (from 2 minder tot 263 meer)	⊕○○ ○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Dood bij 36 weken PML												
2	gerandomiseerde trials	zeer ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	34/150 (22.7%)	39/144 (27.1%)	RR 0.83 (0.56 tot 1.23)	46 minder per 1.000 (from 119 minder tot 62 meer)	⊕○○ ○ ZEER LAAG	CRUCIAAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

a. Random sequence generation, allocation concealment unclear and intervention not blinded

b. Total events < 300 and ARR > 0.25 in upper and lower limit

Auteur(s) W Onland.

Vraagstelling Late inhalatie corticosteroiden versus systemische corticosteroiden voor de behandeling van BPD bij beademde premature pasgeborenen.

Literatuur Shah SS, Ohlsson A, Halliday HL, et al. Inhaled versus systemic corticosteroids for the treatment of bronchopulmonary dysplasia in ventilated very low birth weight preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017;10.

Aantal studies	Studieopzet	Certainty assessment					Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importante
		Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	late inhalatie corticosteroiden	systemische corticosteroiden	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Dood of BPD bij 36 weken PML												
2	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	132/193 (68.4%)	113/177 (63.8%)	RR 1.01 (0.88 tot 1.17)	6 meer per 1.000 (from 77 minder tot 109 meer)	⊕⊕○ ○ LAAG	CRUCIAAL
BPD bij 36 weken PML												
3	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	115/237 (48.5%)	81/192 (42.2%)	RR 1.08 (0.88 tot 1.32)	34 meer per 1.000 (from 51 minder tot 135 meer)	⊕⊕○ ○ LAAG	CRUCIAAL
Dood bij 36 weken PML												
2	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	32/193 (16.6%)	33/177 (18.6%)	RR 0.99 (0.65 tot 1.53)	2 minder per 1.000 (from 65 minder tot 99 meer)	⊕⊕○ ○ LAAG	CRUCIAAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

a. study by Halliday was not blinded in all sites. Only small proportion infants received actual therapy by design

b. Total events < 300 and ARR upper and lower limit > 0.25

Module 19 Optimale respiratoire ondersteuning

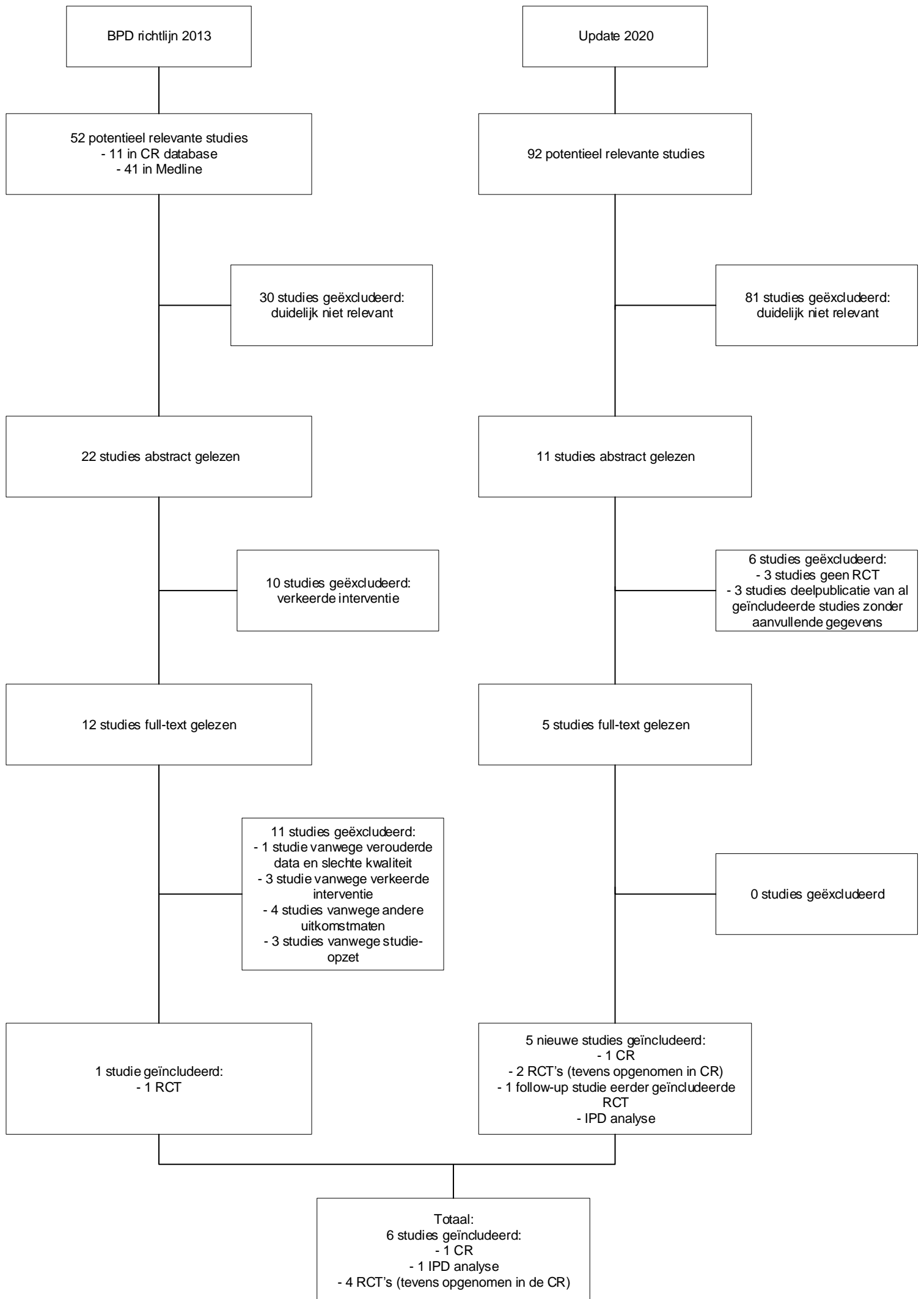
Uitgangsvraag Wat is de optimale respiratoire ondersteuning voor kinderen met BPD (na de eerste fase) en wat is de optimale manier om dit te monitoren en te weanen?

Zoekstrategie

HFNF vs CPAP
SEARCH: ("Continuous Positive Airway Pressure"[Mesh] OR "high flow nasal cannula"[All fields]) AND ((neonatal[All Fields] AND chronic[All Fields] AND ("lung diseases"[MeSH Terms] OR ("lung"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "lung diseases"[All Fields] OR ("lung"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "lung disease"[All Fields])) OR ("bronchopulmonary dysplasia"[MeSH Terms] OR ("bronchopulmonary"[All Fields] AND "dysplasia"[All Fields]) OR "bronchopulmonary dysplasia"[All Fields]) OR ("bronchopulmonary dysplasia"[MeSH Terms] OR ("bronchopulmonary"[All Fields] AND "dysplasia"[All Fields]) OR "bronchopulmonary dysplasia"[All Fields] OR ("chronic"[All Fields] AND "lung"[All Fields] AND "disease"[All Fields] AND "prematurity"[All Fields]) OR "chronic lung disease of prematurity"[All Fields]))
PICO 2 SEARCH:
("Continuous Positive Airway Pressure"[Mesh] AND "Infant,newborn" [Mesh] AND "weaning" [All fields])
PICO 3
"Oxygen Inhalation Therapy"[Mesh] AND "Infant,newborn" [Mesh] AND "Weaning" [All fields]
PICO 4
"Oxygen Inhalation Therapy"[Mesh] AND "Infant, Newborn"[Mesh] Limits RCT and SR
"Oxygen Inhalation Therapy"[Mesh] AND "Infant, Newborn"[Mesh] AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb])
(low[All Fields] AND flow[All Fields] AND ("oxygen"[MeSH Terms] OR "oxygen"[All Fields])) AND "Infant, Newborn"[Mesh] AND ((neonatal[All Fields] AND chronic[All Fields] AND ("lung diseases"[MeSH Terms] OR ("lung"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "lung diseases"[All Fields] OR ("lung"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "lung disease"[All Fields])) OR ("bronchopulmonary dysplasia"[MeSH Terms] OR ("bronchopulmonary"[All Fields] AND "dysplasia"[All Fields]) OR "bronchopulmonary dysplasia"[All Fields]) OR ("bronchopulmonary dysplasia"[MeSH Terms] OR ("bronchopulmonary"[All Fields] AND "dysplasia"[All Fields]) OR "bronchopulmonary dysplasia"[All Fields] OR ("chronic"[All Fields] AND "lung"[All Fields] AND "disease"[All Fields] AND "prematurity"[All Fields]) OR "chronic lung disease of prematurity"[All Fields]))
(low[All Fields] AND flow[All Fields] AND ("oxygen"[MeSH Terms] OR "oxygen"[All Fields])) AND "Infant, Newborn"[Mesh] AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb])

Figuur Saturatietarget

Zie de volgende pagina.



Summary of findings

PICO 19a

Vraagstelling High flow nasal cannula versus CPAP voor respiratoire ondersteuning in premature pasgeborenen.

Patiënten of populatie Respiratoire ondersteuning in premature pasgeborenen.

Interventie High flow nasal cannula.

Controle CPAP.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met CPAP	Risico met high flow nasal cannula				
Extubatie falen (noodzaak tot herintubatie)	204 per 1.000	246 per 1.000 (193 tot 315)	RR 1.21 (0.95 tot 1.55)	786 (6 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	
BPD	249 per 1.000	239 per 1.000 (194 tot 294)	RR 0.96 (0.78 tot 1.18)	893 (5 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^a	
Mortaliteit	50 per 1.000	39 per 1.000 (22 tot 68)	RR 0.77 (0.43 tot 1.36)	896 (5 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	

Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95% BI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

- a. Geen blinding van interventie en uitkomst
- b. laag aantal events

PICO 19b

Vraagstelling Direct staken versus geleidelijk afbouwen PEEP voor weanen CPAP bij premature pasgeborenen.

Patiënten of populatie Weanen CPAP bij premature pasgeborenen.

Interventie Direct staken.

Controle Geleidelijk afbouwen PEEP.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met geleidelijk afbouwen PEEP	Risico met direct staken				
Groei	The mean groei was 0 g/kg/dag	MD 0.1 g/kg/dag minder (1.4 minder tot 1.2 meer)	-	354 (1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG a,b,c	
BPD bij AD 28-31 weken	48 per 1.000	1 per 1.000 (-2 tot 3)	RD 0.02 (-0.04 tot 0.07)	296 (1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG a,b,c	
BPD bij AD < 28 weken	333 per 1.000	-7 per 1.000 (-100 tot 83)	RD -0.02 (-0.30 tot 0.25)	58 (1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG a,b,c	

Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95% BI).
CI: Confidence interval; **MD:** Mean difference.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

- a. interventie niet geblindeerd
- b. laag aantal events
- c. wijd BI

Vraagstelling Direct staken versus geleidelijk afbouwen PEEP voor weanen CPAP bij premature pasgeborenen.

Patiënten of populatie Weanen CPAP bij premature pasgeborenen.

Interventie Direct staken.

Controle Geleidelijk afbouwen PEEP.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met geleidelijk afbouwen PEEP	Risico met direct staken				
Succesvol weanen 1e poging	667 per 1.000	0 per 1.000 (0 tot 0)	Niet te berekenen	68 (1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG a,b,c	
CPAP-duur in dagen	The mean cPAP-duur in dagen was 0	0 (0 tot 0)	-	68 (1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG a,b,c	
Opnameduur	The mean opnameduur was 0	mean 0 (0 tot 0)	-	68 (1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG a,b,c	

Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95% BI).
CI: Confidence interval.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

- a. interventie niet geblindeerd
- b. laag aantal events
- c. wijd BI

Vraagstelling Uitbreiden van tijd zonder CPAP versus afbouwen PEEP voor weanen CPAP bij premature pasgeborenen.

Patiënten of populatie Weanen CPAP bij premature pasgeborenen.

Interventie Uitbreiden van tijd zonder CPAP.

Controle Afbouwen PEEP.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met afbouwen PEEP	Risico met uitbreiden van tijd zonder CPAP				
Succesvol weanen bij 1e poging	750 per 1.000	0 per 1.000 (0 tot 0)	Niet te berekenen	80 (1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG a,b,c	
BPD	350 per 1.000	0 per 1.000 (0 tot 0)	Niet te berekenen	80 (1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG a,b,c	
<p>Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het relatieve effect van de interventie (en het 95% BI). CI: Confidence interval.</p> <p>GRADE Working Group grades of evidence High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect. Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different. Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect. Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.</p>						

Explanations

- a. interventie niet geblindeerd
- b. laag aantal events
- c. wijd BI

Vraagstelling Uitbreiden tijd zonder CPAP met low flow versus CPAP continueren tot over op low flow voor weanen CPAP bij premature pasgeborenen.

Patiënten of populatie Weanen CPAP bij premature pasgeborenen.

Interventie Uitbreiden tijd zonder CPAP met low flow.

Controle CPAP continueren tot over op low flow.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met CPAP continueren tot over op low flow	Risico met uitbreiden tijd zonder CPAP met low flow				
Succesvol staken van CPAP	412 per 1.000	0 per 1.000 (0 tot 0)	Niet te berekenen	30 (1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG a,b,c	
BPD	353 per 1.000	0 per 1.000 (0 tot 0)	Niet te berekenen	30 (1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG a,b,c	
<p>Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het relatieve effect van de interventie (en het 95% BI). CI: Confidence interval.</p> <p>GRADE Working Group grades of evidence High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect. Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different. Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect. Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.</p>						

Explanations

- a. interventie niet geblindeerd
- b. laag aantal events
- c. wijd BI

Vraagstelling Geleidelijk afbouwen PEEP versus staken CPAP en over op HFNC voor weanen CPAP bij premature pasgeborenen.

Patiënten of populatie Weanen CPAP bij premature pasgeborenen.

Interventie Geleidelijk afbouwen PEEP.

Controle Staken CPAP en over op HFNC.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met staken CPAP en over op HFNC	Risico met geleidelijk afbouwen PEEP				
Tijd tot staken CPAP dan wel HFNC	The mean tijd tot staken CPAP dan wel HFNC was 0 dagen	median 0 dagen (0 tot 0)	-	101 (1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG a,b,c	
BPD - matig en ernstig	216 per 1.000	0 per 1.000 (0 tot 0)	Niet te berekenen	101 (1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG a,b,c	
<p>Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het relatieve effect van de interventie (en het 95% BI). CI: Confidence interval.</p> <p>GRADE Working Group grades of evidence High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect. Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different. Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect. Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.</p>						

Explanations

- a. interventie niet geblindeerd
- b. laag aantal events
- c. wijd BI

Vraagstelling Direct staken van CPAP al dan niet met HFNC versus uitbreiden van tijd zonder CPAP al dan niet met HFNC voor weanen CPAP bij premature pasgeborenen.

Patiënten of populatie Weanen CPAP bij premature pasgeborenen.

Interventie Direct staken van CPAP al dan niet met HFNC.

Controle Uitbreiden van tijd zonder CPAP al dan niet met HFNC.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met uitbreiden van tijd zonder CPAP al dan niet met HFNC	Risico met direct staken van CPAP al dan niet met HFNC				
BPD	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 tot 0)	Niet te berekenen	(1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG a,b,c	
Duur van CPAP / HFNC / zuurstof	The mean duur van CPAP / HFNC / zuurstof was 0	0 (0 tot 0)	-	(1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG a,b,c	
Opnameduur	The mean opnameduur was 0	0 (0 tot 0)	-	(1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG a,b,c	

Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95% BI).
CI: Confidence interval.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

- a. interventie niet geblindeerd
- b. laag aantal events
- c. wijd BI

Vraagstelling Direct staken van CPAP naar geen ondersteuning versus direct staken van CPAP naar low flow voor weanen van CPAP bij premature pasgeborenen.

Patiënten of populatie Weanen van CPAP bij premature pasgeborenen.

Interventie Direct staken van CPAP naar geen ondersteuning.

Controle Direct staken van CPAP naar low flow.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met direct staken van CPAP naar low flow	Risico met direct staken van CPAP naar geen ondersteuning				
Falen van CPAP weanen	410 per 1.000	0 per 1.000 (0 tot 0)	Niet te berekenen	78 (1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG a,b,c	
<p>Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het relatieve effect van de interventie (en het 95% BI). CI: Confidence interval.</p> <p>GRADE Working Group grades of evidence High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect. Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different. Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect. Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.</p>						

Explanations

- a. interventie niet geblindeerd
- b. laag aantal events
- c. wijd BI

Vraagstelling Direct staken van CPAP versus uitbreiden van tijd zonder CPAP voor weanen CPAP bij premature pasgeborenen.

Patiënten of populatie Weanen CPAP bij premature pasgeborenen.

Interventie Direct staken van CPAP.

Controle Uitbreiden van tijd zonder CPAP.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met uitbreiden van tijd zonder CPAP	Risico met direct staken van CPAP				
Succes weanen CPAP bij 1e poging	429 per 1.000	0 per 1.000 (0 tot 0)	Niet te berekenen	56 (1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG a,b,c	
Groei	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 tot 0)	Niet te berekenen	(1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG a,b,c	
Opnameduur	The mean opnameduur was 0	0 (0 tot 0)	-	(1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG a,b,c	
BPD	71 per 1.000	0 per 1.000 (0 tot 0)	Niet te berekenen	56 (1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG a,b,c	
<p>Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het relatieve effect van de interventie (en het 95% BI). CI: Confidence interval.</p> <p>GRADE Working Group grades of evidence High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect. Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different. Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect. Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.</p>						

Explanations

- a. interventie niet geblindeerd
- b. laag aantal events
- c. wijd BI

Vraagstelling Direct staken van CPAP versus uitbreiden van tijd zonder CPAP al dan niet met low flow voor weanen CPAP bij premature pasgeborenen.

Patiënten of populatie Weanen CPAP bij premature pasgeborenen.

Interventie Direct staken van CPAP.

Controle Uitbreiden van tijd zonder CPAP al dan niet met low flow.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met uitbreiden van tijd zonder CPAP al dan niet met low flow	Risico met direct staken van CPAP				
Duur van weanen	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 tot 0)	Niet te berekenen	(1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG a,b,c	
CPAP duur	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 tot 0)	Niet te berekenen	(1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG a,b,c	
BPD	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 tot 0)	Niet te berekenen	(1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG a,b,c	

Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95% BI).
CI: Confidence interval.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

- a. interventie niet geblindeerd
- b. laag aantal events
- c. wijd BI

Grade evidence profile

PICO 19a

Auteur(s) M van de Loo.

Vraagstelling High flow nasal cannula versus CPAP voor respiratoire ondersteuning in premature pasgeborenen.

Literatuur Wilkinson D, Andersen C, O'Donnell CPF, et al. High flow nasal cannula for respiratory support in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016;2.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	high flow nasal cannula	CPAP	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Extubatie falen (noodzaak tot herintubatie)												
6	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	95/388 (24.5%)	81/398 (20.4%)	RR 1.21 (0.95 tot 1.55)	43 meer per 1.000 (from 10 minder tot 112 meer)	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
BPD												
5	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig	niet gevonden	106/439 (24.1%)	113/454 (24.9%)	RR 0.96 (0.78 tot 1.18)	10 minder per 1.000 (from 55 minder tot 45 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Mortaliteit												
5	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	17/439 (3.9%)	23/457 (5.0%)	RR 0.77 (0.43 tot 1.36)	12 minder per 1.000 (from 29 minder tot 18 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. Geen blinding van interventie en uitkomst
- b. laag aantal events

PICO 19b

Auteur(s) M van de Loo.

Vraagstelling Direct staken versus geleidelijk afbouwen PEEP voor weanen CPAP bij premature pasgeborenen.

Literatuur Jensen CF, Sellmer A, Ebbesen F, et al. Sudden vs Pressure Wean From Nasal Continuous Positive Airway Pressure in Infants Born Before 32 Weeks of Gestation: A Randomized Clinical Trial. JAMA Pediatr. 2018;172(9):824-831.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	direct staken	geleidelijk afbouwen PEEP	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Groei												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^{b,c}	niet gevonden	177	177	-	MD 0.1 g/kg/dag minder (1.4 minder tot 1.2 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	NIET BELANGRIJK
BPD bij AD 28-31 weken												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^{b,c}	niet gevonden	10/149 (6.7%)	7/147 (4.8%)	RD 0.02 (-0.04 tot 0.07)	-- per 1.000 (from -- tot --)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
BPD bij AD < 28 weken												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^{b,c}	niet gevonden	9/28 (32.1%)	10/30 (33.3%)	RD -0.02 (-0.30 tot 0.25)	-- per 1.000 (from -- tot --)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

Explanations

- a. interventie niet geblindeerd
- b. laag aantal events
- c. wijd BI

Auteur(s) M van de Loo.

Vraagstelling Direct staken versus geleidelijk afbouwen PEEP voor weanen CPAP bij premature pasgeborenen.

Literatuur Amatya S, Macomber M, Bhutada A, et al. Sudden versus gradual pressure wean from Nasal CPAP in preterm infants: a randomized controlled trial. J Perinatol. 2017;37(6):662-667.

Aantal studies	Studieopzet	Certainty assessment					Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
		Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	direct staken	geleidelijk afbouwen PEEP	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Succesvol weanen 1e poging												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^{b,c}	niet gevonden	14/35 (40.0%)	22/33 (66.7%)	Niet te berekenen		⊕○○○ ZEER LAAG	NIET BELANGRIJK
CPAP-duur in dagen												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^{b,c}	niet gevonden	35	33	-	0 (0 tot 0)	⊕○○○ ZEER LAAG	NIET BELANGRIJK
Opnameduur												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^{b,c}	niet gevonden	35	33	-	mean 0 (0 tot 0)	⊕○○○ ZEER LAAG	NIET BELANGRIJK

CI: Confidence interval

Explanations

- a. interventie niet geblindeerd
- b. laag aantal events
- c. wijd BI

Auteur(s) M van de Loo.

Vraagstelling Uitbreiden van tijd zonder CPAP versus afbouwen PEEP voor weanen CPAP bij premature pasgeborenen.

Literatuur Eze N, Murphy D, Dhar V, et al. Comparison of sprinting vs non-sprinting to wean nasal continuous positive airway pressure off in very preterm infants. J Perinatol. 2018;38(2):164-168.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	uitbreiden van tijd zonder CPAP	afbouwen PEEP	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Succesvol weanen bij 1e poging												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^{b,c}	niet gevonden	31/40 (77.5%)	30/40 (75.0%)	Niet te berekenen		⊕○○○ ZEER LAAG	NIET BELANGRIJK
BPD												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^{b,c}	niet gevonden	11/40 (27.5%)	14/40 (35.0%)	Niet te berekenen		⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL

CI: Confidence interval

Explanations

- a. interventie niet geblindeerd
- b. laag aantal events
- c. wijd BI

Auteur(s) M van de Loo.

Vraagstelling Uitbreiden tijd zonder CPAP met low flow versus CPAP continueren tot over op low flow voor weanen CPAP bij premature pasgeborenen.

Literatuur Nair V, Swarnam K, Rabi Y, et al. Effect of Nasal Continuous Positive Airway Pressure (NCPAP) Cycling and Continuous NCPAP on Successful Weaning: A Randomized Controlled Trial. Indian J Pediatr. 2015;82(9):787-93.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	uitbreiden tijd zonder CPAP met low flow	CPAP continueren tot over op low flow	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Succesvol staken van CPAP												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^{b,c}	niet gevonden	4/13 (30.8%)	7/17 (41.2%)	Niet te berekenen		⊕○○○ ZEER LAAG	NIET BELANGRIJK
BPD												

1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^{b,c}	niet gevonden	8/13 (61.5%)	6/17 (35.3%)	Niet te berekenen		⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
---	------------------------	----------------------	--------------	--------------	-----------------------------	---------------	--------------	--------------	-------------------	--	----------------------	----------

CI: Confidence interval

Explanations

- a. interventie niet geblindeerd
- b. laag aantal events
- c. wijd BI

Auteur(s) M van de Loo.

Vraagstelling Uitbreiden tijd zonder CPAP met low flow versus CPAP continueren tot over op low flow voor weanen CPAP bij premature pasgeborenen.

Literatuur Nair V, Swarnam K, Rabi Y, et al. Effect of Nasal Continuous Positive Airway Pressure (NCPAP) Cycling and Continuous NCPAP on Successful Weaning: A Randomized Controlled Trial. Indian J Pediatr. 2015;82(9):787-93.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	uitbreiden tijd zonder CPAP met low flow	CPAP continueren tot over op low flow	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Succesvol staken van CPAP												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^{b,c}	niet gevonden	4/13 (30.8%)	7/17 (41.2%)	Niet te berekenen		⊕○○○ ZEER LAAG	NIET BELANGRIJK
BPD												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^{b,c}	niet gevonden	8/13 (61.5%)	6/17 (35.3%)	Niet te berekenen		⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL

CI: Confidence interval

Explanations

- a. interventie niet geblindeerd
- b. laag aantal events
- c. wijd BI

Auteur(s) M van de Loo.

Vraagstelling Geleidelijk afbouwen PEEP versus staken CPAP en over op HFNC voor weanen CPAP bij premature pasgeborenen.

Literatuur Soonsawad S, Tongswang N, Nuntnarunit P. Heated Humidified High-Flow Nasal Cannula for Weaning from Continuous Positive Airway Pressure in Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial. *Neonatology*. 2016;110(3):204-9.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	geleidelijk afbouwen PEEP	staken CPAP en over op HFNC	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Tijd tot staken CPAP dan wel HFNC												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^{b,c}	niet gevonden	50	51	-	median 0 dagen (0 tot 0)	⊕○○○ ZEER LAAG	NIET BELANGRIJK
BPD - matig en ernstig												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^{b,c}	niet gevonden	11/50 (22.0%)	11/51 (21.6%)	Niet te berekenen		⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL

CI: Confidence interval

Explanations

- a. interventie niet geblindeerd
- b. laag aantal events
- c. wijd BI

Auteur(s) M van de Loo.

Vraagstelling Direct staken van CPAP al dan niet met HFNC versus uitbreiden van tijd zonder CPAP al dan niet met HFNC voor weanen CPAP bij premature pasgeborenen.

Literatuur Tang J, Reid S, Lutz T, et al. Randomised controlled trial of weaning strategies for preterm infants on nasal continuous positive airway pressure. BMC Pediatr. 2015;15:147.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	direct staken van CPAP al dan niet met HFNC	uitbreiden van tijd zonder CPAP al dan niet met HFNC	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
BPD												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^{b,c}	niet gevonden			Niet te berekenen		⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Duur van CPAP / HFNC / zuurstof												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^{b,c}	niet gevonden			-	0 (0 tot 0)	⊕○○○ ZEER LAAG	NIET BELANGRIJK
Opnameduur												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^{b,c}	niet gevonden			-	0 (0 tot 0)	⊕○○○ ZEER LAAG	NIET BELANGRIJK

CI: Confidence interval

Explanations

- a. interventie niet geblindeerd
- b. laag aantal events
- c. wijd BI

Auteur(s) M van de Loo.

Vraagstelling Direct staken van CPAP naar geen ondersteuning versus direct staken van CPAP naar low flow voor weanen van CPAP bij premature pasgeborenen.

Literatuur O'Donnell SM, Curry SJ, Buggy NA, et al. The NOFLO trial: low-flow nasal prongs therapy in weaning nasal continuous positive airway pressure in preterm infants. J Pediatr. 2013;163(1):79-83.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	direct staken van CPAP naar geen ondersteuning	direct staken van CPAP naar low flow	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Falen van CPAP weanen												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^{b,c}	niet gevonden	12/39 (30.8%)	16/39 (41.0%)	Niet te berekenen		⊕○○○ ZEER LAAG	NIET BELANGRIJK

CI: Confidence interval

Explanations

- a. interventie niet geblindeerd
- b. laag aantal events
- c. wijd BI

Auteur(s) M van de Loo.

Vraagstelling Direct staken van CPAP versus uitbreiden van tijd zonder CPAP voor weanen CPAP bij premature pasgeborenen.

Literatuur Rastogi S, Wong W, Gupta A, et al. Gradual versus sudden weaning from nasal CPAP in preterm infants: a pilot randomized controlled trial. Respir Care. 2013;58(3):511-6.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	direct staken van CPAP	uitbreiden van tijd zonder CPAP	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Succes weanen CPAP bij 1e poging												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^{b,c}	niet gevonden	13/28 (46.4%)	12/28 (42.9%)	Niet te berekenen		⊕○○○ ZEER LAAG	NIET BELANGRIJK
Groei												

1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^{b,c}	niet gevonden			Niet te berekenen		⊕○○○ ZEER LAAG	NIET BELANGRIJK
Opnameduur												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^{b,c}	niet gevonden			-	0 (0 tot 0)	⊕○○○ ZEER LAAG	NIET BELANGRIJK
BPD												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^{b,c}	niet gevonden	1/28 (3.6%)	2/28 (7.1%)	Niet te berekenen		⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL

CI: Confidence interval

Explanations

- a. interventie niet geblindeerd
- b. laag aantal events
- c. wijd BI

Auteur(s) M van de Loo.

Vraagstelling Direct staken van CPAP versus uitbreiden van tijd zonder CPAP al dan niet met low flow voor weanen CPAP bij premature pasgeborenen.

Literatuur Todd DA, Wright A, Broom M, et al. Methods of weaning preterm babies <30 weeks gestation off CPAP: a multicentre randomised controlled trial. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2012;97(4):F236-40.

Aantal studies	Studieopzet	Certainty assessment					Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
		Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	direct staken van CPAP	uitbreiden van tijd zonder CPAP al dan niet met low flow	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Door van weanen												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^{b,c}	niet gevonden			Niet te berekenen		⊕○○○ ZEER LAAG	NIET BELANGRIJK
CPAP duur												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^{b,c}	niet gevonden			Niet te berekenen		⊕○○○ ZEER LAAG	NIET BELANGRIJK
BPD												

1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^{b,c}	niet gevonden			Niet te berekenen		⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
---	------------------------	----------------------	--------------	--------------	-----------------------------	---------------	--	--	-------------------	--	----------------------	----------

CI: Confidence interval

Explanations

- a. interventie niet geblindeerd
- b. laag aantal events
- c. wijd BI

Module 20 Antibiotica profylaxe

Uitgangsvraag Is het geven van antibiotica profylaxe bij kinderen met BPD zinvol ter preventie van infecties/ziekenhuisopnames?

Subvraag Middel, dosis, duur?

Er kon geen relevante literatuur gevonden worden. Bij de update van de search in 2019 kon wederom geen relevante literatuur gevonden worden. Er is een systematische search gedaan, maar bij gebrek aan literatuur kon er niet beoordeeld worden met GRADE. Derhalve zijn er geen grade evidence profile of summary of findings.

Zoekstrategie

Infant AND antibiotic prophylaxis
("infant"[MeSH Terms] OR "infant"[All Fields]) AND ("antibiotic prophylaxis"[MeSH Terms] OR ("antibiotic"[All Fields] AND "prophylaxis"[All Fields]) OR "antibiotic prophylaxis"[All Fields]) AND Randomized Controlled Trial[ptyp]

Antibiotic prophylaxis AND premature
("antibiotic prophylaxis"[MeSH Terms] OR ("antibiotic"[All Fields] AND "prophylaxis"[All Fields]) OR "antibiotic prophylaxis"[All Fields]) AND premature[All Fields] AND ("humans"[MeSH Terms] AND systematic[sb] AND English[lang])

Premature infant AND antibiotic prophylaxis
("infant, premature"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "premature"[All Fields]) OR "premature infant"[All Fields] OR ("premature"[All Fields] AND "infant"[All Fields])) AND ("antibiotic prophylaxis"[MeSH Terms] OR ("antibiotic"[All Fields] AND "prophylaxis"[All Fields]) OR "antibiotic prophylaxis"[All Fields]) AND Review[ptyp]

Antibiotic prophylaxis AND chronic lung disease
("antibiotic prophylaxis"[MeSH Terms] OR ("antibiotic"[All Fields] AND "prophylaxis"[All Fields]) OR "antibiotic prophylaxis"[All Fields]) AND (chronic[All Fields] AND ("lung diseases"[MeSH Terms] OR ("lung"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "lung diseases"[All Fields] OR ("lung"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "lung disease"[All Fields])) AND ("humans"[MeSH Terms] AND systematic[sb] AND English[lang])

Antibiotic prophylaxis AND broncho pulmonary dysplasia
antibiotic prophylaxis[All Fields] AND broncho pulmonary dysplasia[All Fields] AND (Humans[Mesh] AND English[lang])

Bronchopulmonary dysplasia AND antibiotic prophylaxis
("bronchopulmonary dysplasia"[MeSH Terms] OR ("bronchopulmonary"[All Fields] AND "dysplasia"[All Fields]) OR "bronchopulmonary dysplasia"[All Fields]) AND ("antibiotic prophylaxis"[MeSH Terms] OR ("antibiotic"[All Fields] AND "prophylaxis"[All Fields]) OR "antibiotic prophylaxis"[All Fields])

Module 21 Vaccinaties

- 5 **Uitgangsvraag** Zijn actieve en passieve immunisatie (respiratoir syncytieel virus (RSV), influenza) van invloed op de lange termijnuitkomsten (longfunctie, morbiditeit, ziekenhuisopname) van patiënten met vastgestelde BPD?

Zoekstrategie

Influenza
Medline zoekstrategie (geen limitaties!):
"influenza" AND "neonatal chronic lung disease OR bronchopulmonary dysplasia OR chronic lung disease of prematurity".
Search details: ("influenza, human"[MeSH Terms] OR ("influenza"[All Fields] AND "human"[All Fields]) OR "human influenza"[All Fields] OR "influenza"[All Fields]) AND ((neonatal[All Fields] AND chronic[All Fields] AND ("lung diseases"[MeSH Terms] OR ("lung"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "lung diseases"[All Fields] OR ("lung"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "lung disease"[All Fields])) OR ("bronchopulmonary dysplasia"[MeSH Terms] OR ("bronchopulmonary"[All Fields] AND "dysplasia"[All Fields]) OR "bronchopulmonary dysplasia"[All Fields] OR ("bronchopulmonary dysplasia"[MeSH Terms] OR ("bronchopulmonary"[All Fields] AND "dysplasia"[All Fields]) OR "bronchopulmonary dysplasia"[All Fields] OR ("chronic"[All Fields] AND "lung"[All Fields] AND "disease"[All Fields] AND "prematurity"[All Fields]) OR "chronic lung disease of prematurity"[All Fields]))

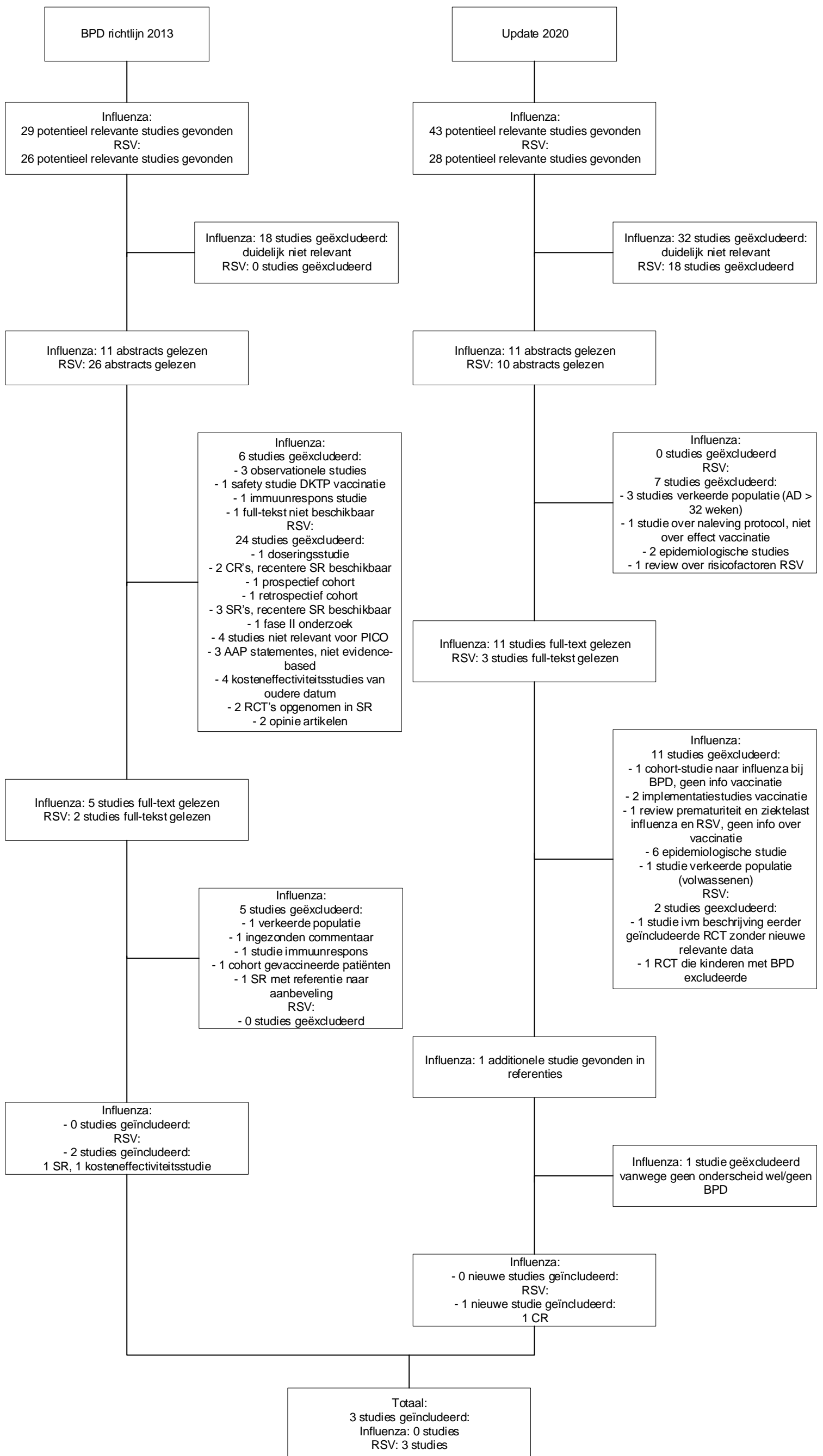
10

RSV
Medline zoekstrategie:
RSV immunisation AND infant limit review RSV immunisation AND chronic lung disease RSV immunisation AND BPD
RSV immunisation AND infants
RSV prophylaxis AND infants limit RCT (37 hits) RSV prophylaxis AND infants limit SR (30 hits)

Figuur Immunisaties

Zie de volgende pagina.

15



Summary of findings

Vraagstelling Passieve immunoprofylaxe versus placebo voor preventie van opname vanwege RSV-infectie.

Patiënten of populatie Preventie van opname vanwege RSV-infectie.

Interventie Passieve immunoprofylaxe.

Controle Placebo.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met placebo	Risico met passieve immunoprofylaxe				
Opname vanwege RSV-infectie	Studie populatie		RR 0.58 (0.41 tot 0.82)	1068 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}	
	145 per 1.000	84 per 1.000 (59 tot 119)				
	Moderate					
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 tot 0)				
<p>Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het relatieve effect van de interventie (en het 95% BI). CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.</p> <p>GRADE Working Group grades of evidence High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect. Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different. Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect. Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.</p>						

Explanations

- a. 1 study: randomization 2:1
- b. Number of events <300.

Grade evidence profile

Auteur(s) Leonie Venmans.

Vraagstelling Passieve immunoprofylaxe versus placebo voor preventie van opname vanwege RSV-infectie.

Literatuur Pons JM, Tebé C, Paladio N, et al. Meta-analysis of passive immunoprophylaxis in paediatric patients at risk of severe RSV infection. Acta Paediatr. 2011;100(3):324-9.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	passieve immunoprofylaxe	placebo	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Opname vanwege RSV-infectie												
2	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	53/653 (8.1%)	60/415 (14.5%)	RR 0.58 (0.41 tot 0.82)	61 minder per 1.000 (from 85 minder tot 26 minder)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
								0.0%		0 minder per 1.000 (from 0 minder tot 0 minder)		

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

a. 1 study: randomization 2:1

b. Number of events <300.

Module 22 Vroege interventieprogramma's

Uitgangsvraag Zijn vroege interventieprogramma's voor premature neonaten van invloed op de ontwikkeling van kinderen met BPD?

Zoekstrategie

```
((infant, premature[MeSH]
OR
preterm*[tiab]
OR
premature*[tiab])) AND (early intervention (education)[MeSH]
OR
development program[tiab]
OR
development therapy[tiab])
```

Figuur Vroege interventieprogramma's

Zie de volgende pagina.

BPD richtlijn 2020

383 potentieel relevante studies gevonden

295 studies geëxcludeerd:
- 2 dubbel geïdentificeerd
- 293 duidelijk niet relevant

88 studies abstract gelezen

62 studies geëxcludeerd:
- 14 studies vanwege andere uitkomstmaat
- 7 studies vanwege interventie tijdens opname
- 23 studies vanwege opzet of geen interventie
- 5 studies vanwege andere populatie
- 3 studies vanwege taal (Japans, Hebreeuws, Frans)
- 3 studies vanwege studie-protocol, geen data
- 2 studies vanwege beschrijvende review
- 3 studies vanwege ingestuurd commentaar op ander artikel

26 studies full-text gelezen

5 studies geëxcludeerd:
- 2 studies vanwege SR die is opgenomen in meta-review
- 2 studies vanwege SR minder recent dan CR
- 1 studie vanwege interventie > jaar na ontslag

21 studies geïncludeerd:
- 1 CR
- 1 meta-review van SR's
- 19 RCT's/vervolgstudies (opgenomen in de CR, 1 RCT en 3 vervolgstudies apart besproken)

Summary of findings

Vraagstelling Vroege interventieprogramma's versus standaard follow-up voor premature pasgeborenen.

Patiënten of populatie Premature pasgeborenen.

Interventie Vroege interventieprogramma's.

Controle Standaard follow-up.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met standaard follow-up	Risico met vroege interventieprogramma's				
Cognitive outcome at infancy - DQ (Bayley and Griffiths)	-	SMD 0.32 hoger (0.16 hoger tot 0.47 hoger)	-	2372 (16 RCTs)	⊕○○○ ZEER LAAG a,b,c,d,e	
Cognitive outcome at preschool age - IQ (Stanford-Binet, McCarthy, Bayley)	-	SMD 0.43 hoger (0.32 hoger tot 0.54 hoger)	-	1436 (8 RCTs)	⊕○○○ ZEER LAAG a,b,c,e	
Cognitive outcome at school age - IQ (WISC, Kaufmann)	-	SMD 0.18 hoger (0.08 lager tot 0.43 hoger)	-	1372 (5 RCTs)	⊕○○○ ZEER LAAG b,d,e,f	
Motor outcome at infancy (BSID PDI, Griffiths Locomotor)	-	SMD 0.1 hoger (0.01 hoger tot 0.19 hoger)	-	1895 (12 RCTs)	⊕○○○ ZEER LAAG a,b,e	
Motor outcome at preschool age	-	SMD 0.08 hoger (0.16 lager tot 0.32 hoger)	-	264 (3 RCTs)	⊕○○○ ZEER LAAG a,b,e,g	
Motor outcome at school age (Griffiths Locomotor)	-	SMD 0.18 lager (0.47 lager tot 0.11 hoger)	-	185 (2 RCTs)	⊕○○○ ZEER LAAG b,e,g	
Motor outcome at school age (low score on Movement ABC)	378 per 1.000	423 per 1.000 (329 tot 544)	RR 1.12 (0.87 tot 1.44)	333 (2 RCTs)	⊕○○○ ZEER LAAG b,e,g	
Rate of cerebral palsy	79 per 1.000	65 per 1.000 (41 tot 100)	RR 0.82 (0.52 tot 1.27)	985 (7 RCTs)	⊕○○○ ZEER LAAG b,e,f,h	
Cognitive outcome at infant age DQ (BSID-MDI, Griffiths GCI) - 28 to < 32 weeks	-	SMD 0.09 hoger (0.25 lager tot 0.43 hoger)	-	153 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAAG ^{b,g}	
Cognitive outcome at infant age DQ (BSID-MDI, Griffiths GCI) - < 28 weeks	-	SMD 0.39 hoger (0.06 lager tot 0.83 hoger)	-	87 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAAG ^{b,g}	

Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95% BI).
CI: Confidence interval; **SMD:** Standardised mean difference; **RR:** Risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence
High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

- a. in deel van de studies geen of onduidelijke allocation concealment
- b. deelnemers en uitvoerders interventie niet geblindeerd, meestal beoordelaar van uitkomstmaat wel geblindeerd
- c. incomplete follow-up bij deel van de studies
- d. heterogeniteit
- e. interventieprogramma's allemaal verschillend
- f. wijd CI
- g. weinig events, wijd CI
- h. incomplete follow-up bij deel van de studies, 1 studie voortijdig gestopt waardoor zeer lage follow-up

Vraagstelling IBAIP versus standaard follow-up voor prematuren met BPD?

Patiënten of populatie Prematuren met BPD?

Interventie IBAIP.

Controle Standaard follow-up.

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% CI)		Relatief effect (95% CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met standaard follow-up	Risico met IBAIP				
MDI bij kinderen met BPD - 24 maanden	The mean MDI bij kinderen met BPD - 24 maanden was 0	mean 15.5 hoger (0.37 hoger tot 30.63 hoger)	-	30 (1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG a,b,c	
PDI bij kinderen met BPD - 24 maanden	The mean PDI bij kinderen met BPD - 24 maanden was 0	mean 20.2 hoger (9.51 hoger tot 30.89 hoger)	-	27 (1 RCT)	⊕○○○ ZEER LAAG a,b,c	

Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95% BI).

CI: Confidence interval

GRADE Working Group grades of evidence
High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explanations

- a. ouders en fysiotherapeut niet geblindeerd, beoordelaar uitkomst wel
- b. laag aantal patiënten
- c. wijd BI

Grade evidence profile

Auteur(s) M van de Loo.

Vraagstelling Vroege interventieprogramma's versus standaard follow-up voor premature pasgeborenen.

Literatuur Spittle A, Orton J, Anderson PJ, et al. Early developmental intervention programmes provided post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairment in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015;11:CD005495.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importante
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	vroege interventieprogramma's	standaard follow-up	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Cognitive outcome at infancy - DQ (Bayley and Griffiths)												
16	gerandomiseerde trials	zeer ernstig ^{a,b,c}	ernstig ^d	ernstig ^e	niet ernstig	niet gevonden	1152	1220	-	SMD 0.32 hoger (0.16 hoger tot 0.47 hoger)	⊕○○ ○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Cognitive outcome at preschool age - IQ (Stanford-Binet, McCarthy, Bayley)												
8	gerandomiseerde trials	zeer ernstig ^{a,b,c}	niet ernstig	ernstig ^e	niet ernstig	niet gevonden	619	817	-	SMD 0.43 hoger (0.32 hoger tot 0.54 hoger)	⊕○○ ○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Cognitive outcome at school age - IQ (WISC, Kaufmann)												
5	gerandomiseerde trials	ernstig ^b	ernstig ^d	ernstig ^e	ernstig ^f	niet gevonden	619	753	-	SMD 0.18 hoger (0.08 lager tot 0.43 hoger)	⊕○○ ○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Motor outcome at infancy (BSID PDI, Griffiths Locomotor)												
12	gerandomiseerde trials	zeer ernstig ^{a,b}	niet ernstig	ernstig ^e	niet ernstig	niet gevonden	872	1023	-	SMD 0.1 hoger (0.01 hoger)	⊕○○ ○ ZEER LAAG	CRUCIAAL

											tot 0.19 hoger)		
Motor outcome at preschool age													
3	gerandomiseerde trials	zeer ernstig ^{a,b}	niet ernstig	ernstig ^e	ernstig ^g	niet gevonden	133	131	-	SMD 0.08 hoger (0.16 lager tot 0.32 hoger)	⊕○○ ○ ZEER LAAG	CRUCIAAL	
Motor outcome at school age (Griffiths Locomotor)													
2	gerandomiseerde trials	ernstig ^b	niet ernstig	ernstig ^e	ernstig ^g	niet gevonden	97	88	-	SMD 0.18 lager (0.47 lager tot 0.11 hoger)	⊕○○ ○ ZEER LAAG	CRUCIAAL	
Motor outcome at school age (low score on Movement ABC)													
2	gerandomiseerde trials	ernstig ^b	niet ernstig	ernstig ^e	ernstig ^g	niet gevonden	91/198 (46.0%)	51/135 (37.8%)	RR 1.12 (0.87 tot 1.44)	45 meer per 1.000 (from 49 minder tot 166 meer)	⊕○○ ○ ZEER LAAG		
Rate of cerebral palsy													
7	gerandomiseerde trials	zeer ernstig ^{b,h}	niet ernstig	ernstig ^e	ernstig ^f	niet gevonden	38/580 (6.6%)	32/405 (7.9%)	RR 0.82 (0.52 tot 1.27)	14 minder per 1.000 (from 38 minder tot 21 meer)	⊕○○ ○ ZEER LAAG	CRUCIAAL	
Cognitive outcome at infant age DQ (BSID-MDI, Griffiths GCI) - 28 to < 32 weeks													
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^b	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^g	niet gevonden	104	49	-	SMD 0.09 hoger (0.25	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL	

											lager tot 0.43 hoger)		
Cognitive outcome at infant age DQ (BSID-MDI, Griffiths GCI) - < 28 weeks													
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^b	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^g	niet gevonden	58	29	-	SMD 0.39 hoger (0.06 lager tot 0.83 hoger)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL	

CI: Confidence interval; SMD: Standardised mean difference; RR: Risk ratio

Explanations

- a. in deel van de studies geen of onduidelijke allocation concealment
- b. deelnemers en uitvoerders interventie niet geblindeerd, meestal beoordelaar van uitkomstmaat wel geblindeerd
- c. incomplete follow-up bij deel van de studies
- d. heterogeniteit
- e. interventieprogramma's allemaal verschillend
- f. wijd CI
- g. weinig events, wijd CI
- h. incomplete follow-up bij deel van de studies, 1 studie voortijdig gestopt waardoor zeer lage follow-up

Module 23 Begeleiding ouders

Uitgangsvraag Wat is de optimale begeleiding van ouders van kinderen met BPD?

Voor het beantwoorden van de uitgangsvraag behorende bij deze module werd een aantal studies gebruikt die onderzoek of consensus beschreef over de begeleiding van ouders. Er werd een beperkte systematische search gedaan en niet beoordeeld met GRADE. Derhalve zijn er geen grade evidence profile of summary of findings.

[Rapportage kwalitatief onderzoek BPD](#)

Zie de volgende pagina's.

RAPPORTAGE

KWALITATIEF ONDERZOEK BPD

JANUARI 2019

DOOR PEPPERCORN IN OPDRACHT VAN HET LONGFONDS

Achtergrond

“Bronchopulmonale Dysplasie (BPD) is een chronische ziekte van de longen die kan ontstaan bij kinderen die te vroeg geboren zijn. Het is een ziekte die vaak samengaat met achterblijvende ontwikkeling en ontsteking van de longen. Kinderen met BPD hebben een minder goede longfunctie waardoor ze vaak lang hulp nodig hebben bij de ademhaling. In de eerste levensjaren hebben kinderen met BPD vaker klachten van benauwdheid, piepen en ‘volzitten’. Ze moeten ook vaker worden opgenomen vanwege luchtweginfecties.

Een kind kan ernstige of minder ernstige BPD hebben. De mate van ernst bepaalt mede hoeveel klachten kinderen met BPD hebben en hoe lang het duurt voordat deze klachten minder worden. Ook op de langere termijn blijken kinderen met BPD een slechtere longfunctie te hebben en sneller vermoeid te raken bij inspanning. Daarnaast komen bij kinderen met BPD ook vaker problemen voor met de motorische ontwikkeling.”

Bovenstaande tekst is afkomstig uit de ‘Patiëntenversie richtlijn BPD’, die is gebaseerd op de richtlijn die de Nederlandse Vereniging van Kinderartsen in 2013 heeft uitgebracht. Deze richtlijn moet worden herzien. Hiervoor is een werkgroep opgericht die onder andere bestaat uit kinderartsen, het Longfonds en de Vereniging van Ouders van Couveusekinderen (VOC).

In het kader hiervan heeft het Longfonds (i.s.m. bovengenoemde partijen) behoefte aan het patiëntenperspectief. Er is behoefte aan inzicht in waar ouders van kinderen BPD tegenaan lopen in de zorg: wat ervaren zij als knelpunten en wat zien zij als verbeterpunten in de zorg?

Doel

Het Longfonds heeft Peppercorn gevraagd om onder ouders van kinderen met BPD de ervaringen en behoeften met betrekking tot de zorg rondom BPD te inventariseren. Deze inventarisatie dient vervolgens als input voor de werkgroep die is ingesteld om de nieuwe richtlijn BPD op te stellen.

Opzet: focusgroep en diepte-interviews met ouders

Peppercorn heeft op 15 december 2018 een focusgroep van 2 uur gehouden met 3 ouders van kinderen met BPD (er hadden zich 5 ouders aangemeld voor de focusgroep). Daarnaast zijn in december en januari 3 telefonische diepte-interviews van gemiddeld 1 uur gehouden. In totaal hebben we 6 ouders (allen vrouw) gesproken. Alle kinderen zijn vanaf 2013 geboren. Het ziektebeeld van de kinderen varieerde van milde tot ernstige BPD. De respondenten zijn (via zorgverleners) geworven door het Longfonds en ontvingen een VVV-bon voor hun deelname. Voorafgaand aan de gesprekken is in overleg met het Longfonds, VOC en één van de kinderartsen uit de richtlijnwerkgroep een checklist opgesteld. De gesprekken waren open van aard, waarbij aangesloten is bij het antwoordpatroon van respondenten.

Leeswijzer

In deze rapportage zijn de belangrijkste bevindingen weergegeven. Het onderzoek is kwalitatief en kleinschalig van aard, dat betekent dat de inzichten richtinggevend zijn.

In het rapport zijn *quotes* opgenomen om meer gevoel te krijgen bij de resultaten.

INZICHTEN

A. DIAGNOSEFASE

1. Sommige ouders verwachten de diagnose BPD, voor anderen is deze onverwacht

- Sommige ouders hebben voorafgaand aan de diagnose (enkeling zelfs voor de bevalling) over de mogelijkheid op BPD gehoord. Enkeling hebben zelf de diagnose BPD gesteld, nog voordat ze de arts gesproken hebben. *“Ik had in een boekje over wat een prematuur kan oplopen gelezen over BPD. Ik heb toen zelf de richtlijn gevonden, geconstateerd dat sprake was van ernstige BPD en ben daarmee naar de arts gegaan.”*
- Andere ouders zijn juist verrast door de diagnose BPD. *“Ik had niet eerder over BPD gehoord. Ze hadden mij al eerder kunnen vertellen over de mogelijkheid van BPD, want mijn kind kreeg intensieve beademing.”*, *“De diagnose lichte BPD kwam pas een keer vlak voor het ontslag, toen wij vroegen waarom ons kind langer deed over flesjes en langer beademing kreeg dan andere kinderen. We kregen verder geen uitleg en moesten het daarmee doen. Misschien kwam het door de snelle overplaatsing...”*

2. Voor een deel van de ouders is BPD één van de vele zorgen en diagnoses

- Op het moment dat BPD wordt gediagnosticeerd, is BPD voor ouders vaak niet het enige dat speelt. Ouders hebben grote zorgen over hun te vroeg geboren kind en alles wat daarbij komt kijken. De diagnose BPD kan dan naar de achtergrond worden gedrukt, bijvoorbeeld door (op dat moment) ernstiger diagnoses. Ouders hebben hierdoor (onbedoeld) minder aandacht voor de diagnose BPD. *“BPD kwam in het artsengesprek ter sprake, maar er kwam zoveel ter sprake... Onze aandacht ging vooral uit naar de hersenbloeding waar ons kind op dat moment last van had.”*

3. Slechts enkele ouders herinneren zich de zuurstofreductietest en weten wat het is

- Ouders refereren wat betreft het tot stand komen van de diagnose BPD vooral aan het aantal dagen/weken dat hun kind zuurstof heeft gekregen. Het merendeel van de ondervraagde ouders is niet of nauwelijks op de hoogte van de zuurstofreductietest en dat het doel van de test is om de ernst van BPD te bepalen.
- Enkele ouders herinneren zich een test waarbij ‘rond de 35 weken’ de zuurstofbehoefte werd gemeten. Er is ook een ouder die aangaf dat de test was aangekondigd, maar uiteindelijk niet nodig was. Daarnaast weten sommige ouders niet meer zeker of (en hoe) de zuurstofreductietest is gedaan. Mogelijk speelt hierbij mee dat de test al enige tijd geleden is gedaan en/of dat deze test in die periode één van de vele testen was. *“Ik heb geen idee meer hoe ze dat vastgesteld hebben.”*, *“De reductietest hoefde uiteindelijk niet, want het probleem was duidelijk, mijn kind had nog steeds forse dips.”*

4. Ouders verwachten dat ‘mild, matig en ernstig’ een indicatie is voor het verloop van de ziekte. Het is verwarrend voor ouders als het werkelijke verloop niet overeenkomt.

- Ouders verwachten dat de aanduiding ‘mild, matig of ernstig’ een indicatie is voor de ernst van de klachten/het verloop van de ziekte. Maar dit blijkt niet altijd het geval. Voor ouders is dit verwarrend, zij hebben het gevoel op het verkeerde spoor te zijn gezet.
- Indien ouders de indicatie ‘ernstig’ meekrijgen en daarbij bovendien een negatief vooruitzicht krijgen, dan gaan zij een lastige periode door. Als de ziekte dan mild verloopt zorgt dit voor enige opluchting. *“De diagnose was ernstige BPD en dat was erg lastig voor ons, gezien de mogelijkheid van altijd zuurstof en kans op overlijden, maar het gaat gelukkig goed. Mijn kind heeft nauwelijks medicatie en in de afgelopen jaren hebben we één ziekenhuisopname gehad.”*

- Indien ouders de indicatie ‘mild’ meekrijgen, maar hun kind keer op keer in het ziekenhuis belandt, dan lijken ouders hier min of meer door overvallen. Dit hadden zij niet verwacht. *“Mijn zoon had diagnose milde BPD, maar een zeer ernstig verloop, we zijn heel veel in het ziekenhuis geweest.”*

5. Een duidelijke prognose ontbreekt en biedt ouders dus weinig houvast

- Artsen zijn terughoudend in het afgeven van een duidelijke prognose, omdat het verloop van de ziekte per kind verschillend is. Ouders hebben hier begrip voor, maar ervaren hierdoor weinig houvast ten aanzien van het verloop van de ziekte. *“De arts zei gewoon dat het kan zijn dat je kind er overheen groeit.”*, *“Het valt gewoon niet te voorspellen, dus dan moeten we het daar mee doen.”*, *“We kregen te horen dat een ziekenhuisopname te verwachten is, maar dat de vraag is ‘wanneer’.”*, *“Die onzekerheid over de toekomst, dat voelt vervelend.”*
- Overigens willen ouders dat zorgverleners eerlijk zijn over de prognose. Dit betekent dat als er geen duidelijke prognose is, dat zij dit dan ook willen horen in plaats van een prognose die uiteindelijk niet overeenkomt met de werkelijkheid. *“Mijn kind heeft ernstige BPD, de arts zei dat het wel mee zou vallen, maar na een ernstige longontsteking zitten we nu in een heel andere situatie.”*

6. Voor meer houvast over wat ze kunnen verwachten gaan ouders het internet op

- Om meer te weten te komen over BPD, gaan ouders googelen. Ze zoeken bijvoorbeeld op de bekende gezondheidswebsites. Enkele ouders hebben de website van de VOC en/of het Longfonds geraadpleegd. *“Ik heb Thuisarts en Longfonds bekeken, geen vage fora.”*
- Via het internet vinden ouders enige informatie over wat zij kunnen verwachten bij een kind met BPD. Men stuit echter als snel op ‘dezelfde standaardstukjes’ informatie. Ouders (die daar behoefte aan hebben) vinden weinig resultaten die op wetenschappelijk onderzoek gebaseerd zijn. Een enkeling is in de zoektocht de Richtlijn tegengekomen.
- In het begin lijken ouders enige houvast te vinden in de informatie op de website van de VOC, maar over oudere kinderen kunnen ze minder makkelijk iets vinden. *“De website ‘couveuse ouders’ biedt in het begin wat informatie over de toekomst, niet heel uitgebreid, maar wel helder. De informatie die ik daar vond hielp een beetje in de onzekere periode. Je wil weten wat BPD betekent en waar je rekening mee moet houden.”*

B. BEHANDELFASE: ZORGINSTANTIES EN ZORGVERLENERS

7. Ouders willen serieus worden genomen door zorgverleners: zij kennen hun kind

- Ouders herkennen afwijkend gedrag van hun kind en willen dat er door zorgverleners naar hen wordt geluisterd. Ouders doen gedurende de tijd steeds meer kennis op over het gedrag van hun kind met BPD. Ze leren de eerste signalen en het patroon bij verslechtering te herkennen. Ouders willen dat zorgverleners hen serieus nemen op het moment dat zij deze specifieke kennis over hun kind (dus niet zozeer over de ziekte BPD) inbrengen. *“In het begin weet je als ouder niks en de artsen weten alles, later herken je de eerste signalen dat het slechter gaat.”*, *“Soms gedraagt mijn kind zich door alle aandacht in het ziekenhuis minder ziek, maar heb ik aan het gedrag thuis al gezien dat het weer de verkeerde kant opgaat. Dan wil ik niet eerst afwachten tot het nog slechter gaat, maar gelijk handelen.”*
- Ouders willen invloed kunnen uitoefenen op het behandelplan wanneer dit volgens hun ideeën en observaties nodig is. Ouders hebben soms het gevoel dat zij niet serieus worden genomen en dat zij moeten ‘vechten’ voor het starten, aanpassen of beëindigen van een behandeling. *“Ik zag dat mijn kind onrustig werd van flow en wilde ervan af, maar dat was erg moeilijk en ik werd gewaarschuwd dat mijn kind kon terugvallen. Toch deden ze het en toen mocht mijn kind ineens de volgende dag van de monitor... Vervelend om er tegenaan te moeten duwen, voelde me niet serieus genomen en er werd me een naar gevoel gegeven.”*

8. Ouders willen vaste zorgverleners: geeft vertrouwen, werkt stress verlagend

- Ouders hebben het gevoel meer grip te hebben als ze een vaste arts en bij voorkeur ook vaste verpleegkundige hebben. Ze hoeven dan niet steeds alles opnieuw uit te leggen en men is er zeker van dat de zorgverlener op de hoogte is van de situatie van het kind. Indien de vaste arts niet beschikbaar is, dan voelen ouders vertrouwen als duidelijk wordt dat de arts daadwerkelijk het dossier van hun kind heeft doorgenomen. *“Wij hadden een keer een arts, die we maar zelden te spreken kregen, want alles verliep via de verpleegkundige, dat was heel vervelend.”*, *“Jammer dat je na neonatologie weer andere gezichten ziet op de kinderafdeling.”*, *“Het is fijn om vertrouwde gezichten te zien, dat werkt stress verlagend.”*
- Ouders vinden het ook prettig om een vaste kinderarts te hebben, omdat ze daarmee goed kunnen overleggen. *“Ik mag altijd direct mailen of bellen met mijn kinderarts en ze belt ook altijd terug. Dat is heel fijn. Je kan overleggen of het nodig is om langs te komen of niet. Je moet erg op je gevoel leren vertrouwen en bij twijfel is het contact fijn. Je weet dat je ergens terecht kunt waar je serieus wordt genomen.”*, *“Het is makkelijk als je bij een arts terecht kan waar je alles mee hebt meegemaakt.”*, *“Het is heel prettig om het nummer van de kinderarts te hebben en dat het OK is om te bellen als je denkt dat het nodig is. Dat het niet gek is als ik bel, dat is fijn om te weten.”*

9. Spoedeisende zorg: snelle, korte lijnen met vaste zorgverleners geven vertrouwen

- De ouders die we gesproken hebben, hebben (in meer of mindere mate) te maken gehad met spoedeisende ziekenhuisopnames naar aanleiding van luchtweginfecties/longontstekingen. Diverse ouders hebben voor spoedeisende situaties een plan op maat, dat is vastgelegd in het dossier. Sommigen hebben daar zelf op moeten aandringen.
- Het is voor ouders in spoedeisende gevallen heel belangrijk dat zij snel en direct contact hebben met de arts, dus niet eerst via de eerste hulp, huisarts of huisartsenpost hoeven. Ouders willen voorkomen dat hun kind tussen zieke mensen (infectiegevaar) zit te wachten en dat meerdere zorgverleners hun kind zien. Dit kost alleen maar tijd, want uiteindelijk wordt men toch naar de arts doorgestuurd. Bovendien hebben deze zorgverleners weinig kennis van BPD en onvoldoende beeld van hun kind. *“Wij mogen direct de kinderarts bellen, dat is ons bij de laatste opname ook weer gezegd. Het nadeel van de huisarts is dat deze geen beeld van het kind heeft.”*, *“Bij de spoedeisende hulp zit je eerst 1,5 uur te wachten tussen zieke mensen, dat moet je echt voorkomen. En je moet ook voorkomen dat elke zorgverlener, zoals de coassistent, de artsassistent, etc. er zijn plasje erover moet doen.”*

Overplaatsingen

10. Ouders ervaren grote verschillen tussen de afdelingen van ziekenhuizen

- NICU: zeer deskundige zorgverleners en een-op-een-zorg geven ouders vertrouwen, waardoor ze even kunnen loslaten en zelf kunnen bijkomen. Daarnaast worden ouders betrokken bij de zorg, zij voelen zich onderdeel van het team. *“NICU voelt als een tweede thuis, we hadden daar het volste vertrouwen in de zorgverleners.”*, *“Er werd ons gezegd: jullie zijn de ouders, dus als jullie dingen zien die wij niet zien, meldt het ons.”*
- Neonatologie: ouders vinden de overgang naar de neonatologie groot (zeker als men hiervoor ook naar ander ziekenhuis moet). Zorgverleners hebben volgens ouders een lager kennisniveau dan op de NICU. Daarnaast zien ouders nu meerdere verschillende zorgverleners aan het bed van hun kind en mogen ouders zelf minder vaak bij het kind zijn. Ouders vinden het op deze afdeling moeilijker om hun kind achter te laten.
- Kinderafdeling: ouders ervaren verschillen in kennisniveau en informatievoorziening tussen zorgverleners. *“De ene verpleegkundige zegt dit en de andere dat.”*, *“Ik kreeg ook het idee dat de verpleegkundigen minder bekend waren met BPD.”* Maar ouders vinden het prettig dat zij nu 24/7 bij hun kind kunnen zijn. Ouders kunnen op deze afdeling meer dingen zelf doen (en

in de gaten houden), dit geeft een gevoel van rust en controle. *“Als er geen tijd was om de medicatie rustig te geven, dan kon ik dat doen.”*

11. Proces rondom overplaatsing naar een ander ziekenhuis kan volgens ouders beter

- De overplaatsing naar een ander ziekenhuis verloopt soms heel plotseling, waardoor ouders onvoldoende zijn voorbereid. *“Het was voor ons een schok dat we ineens naar een ander ziekenhuis moesten.”*, *“Eerst zou de overplaatsing de volgende dag zijn en toen was het ineens nog dezelfde ochtend.”* Ouders moeten dan snel beslissingen nemen en handelen: wel/niet mee in ambulance, wel/niet aanwezig zijn bij de aankomst van het kind in het nieuwe ziekenhuis, organisatie van spullen (liggen nog in het oude ziekenhuis), organisatie van het gezinsleven thuis (zoals de opvang van de andere kinderen).
- Ouders hebben het als prettig ervaren wanneer er een verpleegkundige uit het oude ziekenhuis meegang voor de installatie en overdracht in het nieuwe ziekenhuis. *“Er ging een verpleegkundige mee vanuit de NICU tot aan het bed van het nieuwe ziekenhuis. Ze heeft de zuurstof geïnstalleerd. Dat was prettig, want je kent in het nieuwe ziekenhuis verder niemand en zij kennen mijn kind niet.”*
- Enkele ouders hebben de overdracht gelezen of zelf een ouderoverdracht geschreven. Dit draagt bij aan het vertrouwen dat het nieuwe ziekenhuis goed geïnformeerd is. *“Het is een fijn idee dat het ziekenhuis volledig is geïnformeerd doordat je zelf hebt meegeschreven.”*

12. Er zijn verschillen in behandelplan tussen ziekenhuizen, regie is belangrijk

- Ouders die van het ene naar het andere ziekenhuis zijn overgeplaatst, merken dat er verschillen zijn in beleid. *“In het ene ziekenhuis gaven ze bepaalde medicatie en in het andere ziekenhuis wilden ze dat er direct mee gestopt werd.”*
- Ouders hebben het gevoel dat ze regie moeten houden. Sommige ouders willen graag de controle houden, anderen willen dat eigenlijk liever niet. *“Verschillende ziekenhuizen en zorgverleners hebben zich er in de afgelopen jaren mee bemoeid, de ouder moet regie houden.”*, *“Liever wil ik niet de regie hebben, dat zou me veel zorgen schelen...”*

C. BEHANDELFASE: THUIS

Overgang van ziekenhuis naar huis

13. De overgang naar huis kan groot zijn, zeker indien men medische apparatuur meekrijgt: ‘dan begint het pas’

- Ouders die thuis zuurstof moe(s)ten geven en monitoren, geven aan dat de overgang vanuit het ziekenhuis erg groot is. Wat betreft de apparatuur voor sondevoeding hebben we tijdens dit onderzoek weinig input verkregen.
- Men komt vaak uitgeput uit de ziekenhuissituatie en moet dan de zuurstofapparatuur installeren en met de apparatuur leren omgaan. De uitleg door het ziekenhuis en/of de leverancier wordt door de vermoeidheid niet altijd goed verwerkt. Men voelt zich onvoldoende voorbereid en moet veel zelf uitvinden. Daar komt nog bij dat er nog veel meer op ouders afkomt, zoals omgang met bezoek, overige medicatie, etc. Alles bij elkaar zorgt dit voor stress. *“Het is me allemaal wel uitgelegd, maar ik was bij thuiskomst doodop. Het lukte me niet om het allemaal op te nemen.”*, *“De leverancier heeft het me wel uitgelegd, maar je geheugen heeft een optater gekregen.”*, *“Ik probeerde het allemaal op te schrijven, maar moest toch nog veel zelf uitvinden. Ik kreeg ook wel een mapje met informatie mee, maar dat was niet specifiek genoeg.”*, *“Er is als je thuis bent zoveel aan de hand, je bent moe en dan begint het eigenlijk allemaal pas. Dan sta je er thuis alleen voor, zonder dat je je echt hebt kunnen voorbereiden. Ik ben niet goed begeleid.”*

- Het helpt ouders als zij al in het ziekenhuis met de apparatuur kunnen oefenen en thuis nog enige begeleiding krijgen bij de omgang met de apparatuur.
- De aanwezigheid van Thuiszorg en/of kinderverpleegkundige ontlasten de ouders eveneens. *“Er komt nu nog een kinderverpleegkundige aan huis, dat helpt.”*
- Het lijkt er overigens op dat de organisatie rondom medische apparatuur, contacten leveranciers, indicatiestelling thuiszorg, etc. niet overal hetzelfde is geregeld. De ene ouder moet hier zelf achteraan, bij de andere ouder worden deze zaken vanuit het ziekenhuis geregeld. Mogelijk is hierin verschil wanneer men na de initiële ziekenhuisopname of na een heropname met zuurstof naar huis gaat. *“Ik wist niet dat ik recht had op Thuiszorg en moest zelf achter de indicatiestelling aan.”*, *“Het ziekenhuis heeft alles geregeld, ook de zuurstof, het stond thuis al klaar.”*

Ervaringen en knelpunten omtrent specifieke medische handelingen en medicatie in thuisituatie
Per medische handeling/medicatie zijn ervaringen en knelpunten weergegeven. De opsomming is niet compleet, omdat er beperkte tijd was om het onderwerp te bespreken en we een beperkt aantal ouders hebben gesproken.

Zuurstof	<ul style="list-style-type: none"> • Het steeds (keihard) afgaan van het alarm zorgt voor stress. Het alarm gaat ook af als dit eigenlijk niet nodig is. Hierdoor slaapt men slecht. <i>“Alarm saturatie levert stress op binnen het gezin.”</i>, <i>“Het alarm gaat ook ’s nachts keihard af bij elke beweging, dan zit je rechtop in je bed.”</i> • Het ook lastig om de monitor overall mee naartoe te nemen (bijv. winkel). • Plakkertjes laten regelmatig los. <i>“Die plakkertjes deden we al snel zelf.”</i> • Beperkte bewegingsvrijheid. <i>“Als je weg wil moet je zelf flesjes laden. Je hebt maar recht op 2 flesjes dus dan kan je maximaal 3 uur weg.”</i> • De lengte van de zuurstoflijn is beperkt, waardoor men de lijn steeds af- en aan moet koppelen. • Artsverklaring nodig voor extra zuurstoffles.
Voeding	<ul style="list-style-type: none"> • Kan veel stress opleveren en veel tijd kosten. <i>“Mijn kind drinkt bijna niets zelf, ik ben de hele dag met sondevoedingen bezig.”</i> • Het slangetje van de sondevoeding schiet wel eens los. Sommige ouders kunnen die zelf terugplaatsen, andere ouders niet. • Handig zelf voeding kunnen bestellen en snelle levering. • Geen van de ouders die feedback gaven op ‘voeding’ hebben een eettraining aangeboden gekregen.
RS Profylaxe vaccinatie	<ul style="list-style-type: none"> • Op aanraden van de kinderarts kiezen de ouders met kinderen tot 1-1,5 jaar voor RS-Profylaxe. Ouders weten dat het niet zeker is of de vaccinatie helpt, maar de gedachte is ‘baat het niet dan schaadt het niet’. <i>“De kinderarts heeft het voorgelegd en aangegeven dat ze niet zeker weten of het helpt. Er zijn geen ernstige bijwerkingen en mogelijk dat het in de R maanden helpt, dus laten we het maar doen.”</i> • Enkele ouders willen langer laten vaccineren, omdat het hen een veilig gevoel geeft. <i>“Ik had graag nog een jaar RS Profylaxe gegeven, ik vond het wel een prettig idee. Ik heb er wel om gevraagd, maar kreeg te horen dat het kind bij 2 jaar sterker is en de kans op RS kleiner en dat het bijna niet wordt gedaan.”</i>, <i>“Het tweede jaar was lastig en het derde en vierde jaar heb ik er echt moeite voor moeten doen, maar het was belangrijk want mijn kind ging bijna dood aan het verkoudheidsvirus.”</i> • Vaccinatie aan huis is prettig, dan hoeft men niet met het kind de deur uit. Echter het wegen wordt bij het consultatiebureau gedaan. <i>“Dat wilde ik</i>

	<p><i>niet, bij het consultatiebureau komt mijn kind in contact met andere (zieke of verkouden) kinderen. Uiteindelijk werd mijn kind ook thuis gewogen.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Enkele ouders geven aan dat hun kind de prikken erg vervelend vindt.
Puffer (Meestal Flixotide, Ventolin)	<ul style="list-style-type: none"> • Puffen is soms een strijd. • Jaarlijkse controle van inhalatietechniek en of het kind nog de juiste inhalator gebruikt, ontbreekt. Tijdens ziekenhuisopnames wordt wel meegekeken. <i>“Ik bel de apotheek voor herhaling, er is geen controle.”</i>

Leefstijladviezen

14. Ouders krijgen nauwelijks leefstijladviezen, men wordt vooral door ervaringen wijzer

- Ouders geven aan weinig leefstijladviezen te krijgen van zorgverleners. De adviezen die ze krijgen zijn voor de hand liggend, zoals: goed ventileren, niet roken, in het begin niet naar de kinderopvang. *“We hebben het wel met de arts over gehad dat opvang via een gastouder beter was dan regulier kinderopvang gezien het aantal kinderen, maar kinderopvang werd niet afgeraden. Op de website van het Longfonds zag ik later dat het voor de leeftijd van twee jaar niet verstandig is om je kind naar de opvang te brengen. Dat hadden ze me duidelijker kunnen vertellen. Daar zouden we dan rekening mee hebben gehouden.”*
- Ouders leren met name door de eigen ervaringen wat wel en niet werkt voor hun kind. *“We zijn bijvoorbeeld nog niet met zwembles begonnen. In de winter is de overgang van het warme zwembad naar de koude lucht te groot.”*
- Ouders hebben wel behoefte aan leefstijladviezen. Overigens hoeven die niet per se van zorgverleners af te komen, dat zou ook via andere ouders met kinderen met BPD kunnen. *“Ik ben wel benieuwd hoe andere ouders het allemaal aanpakken. Wat kan je wel en niet doen, je tast toch een beetje in het duister.”*
- Daarnaast geven ouders aan dat er behoefte is aan leefstijladviezen voor oudere kinderen met BPD. *“Voor de hele kleintjes weten ze wat wel en niet effectief is, maar voor de grotere kinderen niet.”*, *“Nu ons kind ouder is, lopen we tegen eetproblemen aan die volgens ons gerelateerd zijn aan BPD. Daar zou ik meer over willen weten.”*

Belangrijke zorgen van ouders in thuissituatie

15. Hygiëne is een grote zorg, vooral in het begin

- Zodra ouders met hun kind thuishkomen, is hygiëne is een grote zorg. Ouders hebben vooral zorgen over anderen die in aanraking met het kind komen of die (met een verkoudheid) in de buurt van hun kind komen. *“Ik was steeds bezig met hoe ik mijn kind bij andere mensen kon weghouden.”*, *“Je blijft zeggen dat ze eerst hun handen moeten wassen.”*, *“Ik had een button op de wandelwagen: heel lief, maar niet aanraken!”*, *“Ik ging met de regenkap op het OV in.”*, *“Kom niet binnen als je verkouden bent!”*, *“Als er al iemand niest...”*
- Onbekendheid met BPD en onbegrip uit de directe omgeving (familie en vrienden) kan voor stress zorgen als men zich tijdens een bezoek niet aan de hygiëneregels houdt. Als het met het kind beter lijkt te gaan, dan is de omgeving nog minder geneigd om zich aan de regels te houden. *“Ik kreeg zelfs ruzie met naasten over hoe wij het willen. Ze denken dat het goed gaat, omdat mijn kind van zuurstof is, maar wij ervaren nog veel angst voor luchtweginfecties.”*
- Verminderd contact met vrienden en familie, bijvoorbeeld doordat men niet meer op bezoek gaat wanneer er een ziek of verkouden kind in huis is, kan ook negatief gevolg zijn van de focus op hygiëne. *“Het stoot sommige vriendschappen af.”*, *“Het is lastig als je niet op bezoek komt omdat er een ziek kind is, dat wordt niet altijd begrepen.”*
- Als het kind ouder wordt en het goed gaat met het kind, dan krijgen ouders meer vertrouwen. Indien er sprake is van steeds terugkerende ziekenhuisopnames dan blijft de zorg om hygiëne echter groot. *“Bij de peuterschool moet je het steeds meer loslaten. Je wil ook dat je kind een normaal leven leidt en niet achter gaat lopen. Als het goed gaat krijg je meer vertrouwen.”*

16. Angst voor luchtweginfectie neemt toe tijdens R in de maand

- Ouders ervaren dat kinderen met BPD benauwd zijn en minder energie hebben. Ze zijn sneller en langduriger ziek. Als het weer omslaat, 'R in de maand', dan zijn ouders extra alert. Zeker ouders die al een ziekenhuisopname hebben meegemaakt zijn continu waakzaam. *"Als het weer omslaat en het kouder en vochtiger wordt, dan ben je continu waakzaam. Dan heb ik zorgen over hoe de eerste verkoudheid deze keer wordt doorstaan."*
- In deze periode van het jaar nemen ouders vaker en sneller contact op met hun zorgverlener.

17. Angst voor luchtweginfectie neemt toe als kind naar opvang of school gaan

- Als de kinderen naar de kinderopvang, peuterspeelzaal of basisschool gaan, is dat voor ouders een grote stap. Hun kind komt in contact met veel kinderen en er is bij ouders angst dat het een virus en vervolgens luchtweginfectie oploopt. *"Laatst hoorde ik van een moeder op school dat haar kind het RS-virus heeft en dat ze gewoon naar school was. Bij mij gingen direct alle alarmbellen af. We besloten ons kind toch gewoon naar school te laten gaan, dat is ook belangrijk en je kan niet alles voorkomen. Maar ik heb met de juf besproken dat ik dit soort dingen wil weten, zodat ik extra alert ben op verkoudheden bij mijn kind."*
- Ouders waarvan de kinderen naar het reguliere onderwijs gaan en waarmee het redelijk goed gaat, geven aan dat er geen specifieke aanpassingen zijn op school. *"Het heeft met name met gebrek aan energie te maken, er zijn verder niet echt aanpassingen."* Echter, wanneer een kind medische zorg behoeft, dan kan speciaal onderwijs nodig zijn.
- Wanneer het langere tijd goed gaat met het kind, dan neemt de (enigszins) angst af. *"Op de peuterschool gaat het goed en ik merk dat ik steeds minder angstig ben."*

18. Lastig om te bepalen wanneer men naar het ziekenhuis moet (vooral in het begin)

- Enkele ouders geven aan dat een stappenplan handig kan zijn om te bepalen wanneer men in actie moet komen: waar moet je op letten, wat moet je doen, wie bel je, wanneer neem je contact op, etc. *"We hebben een plan op maat: onderhoudsmedicatie Flixotide, als het erger wordt dan Ventolin en als het Ventolinschema niet werkt dan naar de kinderarts."*
- Wanneer het nieuwe ouders betreft (eerste kind), dan heeft men geen referentiekader (wat is normaal) en lijkt een stappenplan extra relevant.
- Wanneer het kind ouder wordt herkennen ouders specifieke gedragingen en 'hoestjes' van hun kind beter. *"Nu weet ik precies bij welk hoestje ik moet gaan opletten."*
- Overigens proberen ouders ook een ziekenhuisopname te vermijden, omdat men het kind niet aan andere ziektes wil blootstellen. *"Je wil eigenlijk ook niet naar het ziekenhuis, omdat daar weer meer kans is op infectie."*

19. Angst om kind aan anderen over te laten, zeker indien medische apparatuur

- Ouders vinden het lastig om de zorg voor hun kind aan anderen over te laten, zeker als er medische apparatuur in het geding is. *"Mijn familie staat klaar om me te helpen, maar ze weten niet hoe ze moeten handelen, hoe ze met de zuurstofapparatuur om moeten gaan."*
- Gespecialiseerde zorgverleners of familie met medische achtergrond kunnen ouders wel ontlasten. *"Na een aantal maanden kon mijn kind een nachtje bij mijn ouders logeren, omdat één van mijn ouders vroeger verpleegkundige was durfde ik het wel aan met zuurstof."*

20. Zorgen over ontwikkeling/groei

- Vanaf de vroeggeboorte maken ouders zich zorgen over de ontwikkeling en groei van hun kind. Voor ouders is het lastig om te bepalen in hoeverre achterblijvende groei en ontwikkeling met BPD samenhangt. *"Mijn kind blijft zowel cognitief als motorisch achter. Ik benoem het tijdens controles, maar krijg niet echt duidelijkheid of dit met BPD samenhangt."*

D. FOLLOW-UP, NAZORG

21. In de ogen van ouders wordt er met periodieke controles weinig gedaan

- De eerste 2 jaar krijgt het kind controles in verband met de vroeggeboorte. Er wordt met name naar de ontwikkeling van het kind gekeken.
- Ouders geven aan dat ze tijdens die follow-up onderzoeken meestal niet veel meer te weten komen dan ze al wisten (hoewel dit wel bevestigend kan werken) en dat er weinig met de resultaten wordt gedaan. *“Ik wist al dat mijn kind niet goed trappen kan lopen, maar wat doen ze daar vervolgens mee?”*
- Ouders gebruiken dergelijke controles ook om hun zorgen te uiten en vragen te stellen aan de arts, bijvoorbeeld of de (later ontstane) eetproblemen te maken hebben met BPD. Maar ze krijgen lang niet altijd antwoord en blijven ermee rondlopen. *“Als een ouder zorgen heeft dan mag daar best meer naar geluisterd worden. Ze kunnen dan best wat verder spitten om het kind verder te helpen.”*, *“Vaak stel ik dan ook vragen over BPD of vertel ik over mijn zorgen, maar dan kom je erachter dat zij het ook niet weten.”*

22. Tijdens periodieke controles in het ziekenhuis is er weinig aandacht voor longen/BPD

- Ouders geven aan dat er in de follow-up weinig specifieke aandacht is voor de longen en meer specifiek BPD. *“Ze luisteren bij de reguliere controles bij de kinderarts naar de longen en meer is het niet.”*, *“Het lijkt mij wel interessant als er een echte BPD follow-up is.”*
- Enerzijds vinden ouders dit logisch. Zij geven aan dat longfoto's herhalen geen zin heeft, omdat je daar geen wijzigingen in kan zien. En dat pas vanaf 4/5 jaar de longfunctie kan worden gemeten.
- Anderzijds zijn er ouders die aangeven dat er meer en langer aandacht voor de longen/BPD moet zijn. *“Follow-up tot 2 jaar bij vroeggeboorte, daarna wordt BPD behandeld als astma.”*, *“Ik denk dat een verwijzing naar een kinderlongarts nodig is, omdat die er mogelijk wel voor kan zorgen dat mijn kind zich beter gaat voelen, dat het lekkerder in zijn/haar vel zit.”*
- Slechts een enkeling geeft aan dat de longarts aanschuift bij de periodieke controles. *“De kinderlongarts schuift vaak aan bij de periodieke controles en luistert naar ons verhaal. Dat is prettig, dan hoeven we niet apart daarvoor nog eens naar het ziekenhuis.”*

E. PSYCHOLOGISCHE EN SOCIALE ASPECTEN

23. Psychische ondersteuning relevant voor verwerking bij deel ouders en kinderen, maar lijkt niet standaard te worden aangeboden

- Deel van de ouders geeft aan tijdens de NICU-fase veel te hebben gehad aan de (door het ziekenhuis aangeboden) gesprekken met de maatschappelijk werker. Ook het bijhouden van een dagboekje helpt een deel van de ouders in de verwerking op de kortere (van je afschrijven) en langere termijn (teruglezen).
- Ouders geven aan dat pas als het rustiger wordt de echte de klap komt. Men krijgt dan tijd om te reflecteren op alles wat er gebeurd is. Ook een ziekenhuisopname kan alles weer oproepen. Sommige ouders hebben voor de verwerking zelf een psycholoog ingeschakeld. Het lijkt erop dat psychische hulp in deze fase niet standaard wordt aangeboden door zorgverleners. *“Bij NICU had je regelmatig contact met de maatschappelijk werker, dat werd je aangeboden. Er werd gevraagd hoe het gaat in praktische zin en ook hoe het met jouzelf gaat. Dat mis ik na heropnames. Het wordt niet aangeboden. Hoe het met ons gaat heeft niemand gevraagd. Maar bij zo'n heropname gaan alle laatjes weer open. Die lange termijn begeleiding is denk ik wel nodig. Zelf heb ik hierdoor een burn-out gehad.”*
- Sommige ouders geven aan dat het moeilijk is om elkaar als partner te ondersteunen. Partners kunnen de gebeurtenissen anders ervaren en verwerken. Bovendien gaat er veel tijd en energie in de zorgen over het kind zitten, waardoor partners weinig tijd voor elkaar hebben.

- Ouders met oudere kinderen geven aan dat een ziekenhuisopname veel met het kind doet, doordat het beter beseft wat er gebeurt. Het kind kan bijvoorbeeld angstig zijn geworden voor ‘witte jassen’ of eenmaal thuis moeten wennen aan het feit dat het niet meer in het middelpunt staat. Dit kan thuis voor een onrustige periode zorgen. Ouders geven aan dat de impact op het kind nogal eens wordt onderschat en dat hier meer zorg aan kan worden besteed. Een kinderpsycholoog kan hierbij helpen. *“In het streekziekenhuis was er een kinderpsycholoog die keek hoe het met ons kind en het gezin ging.”*

24. Soms (tijdelijk) stoppen met werken

- Deel van de ouders, met name moeders, werkt (tijdelijk) niet, omdat dit niet te combineren valt met de zorg voor hun kind en het draaiende houden van het gezinsleven. *“Als mijn kind volgend jaar naar de basisschool gaat, dan ga ik weer eens over werk nadenken.”*
- Hierbij speelt mee dat ouders wordt aangeraden om in de eerste levensjaren kinderopvang te vermijden. Daarnaast is het lastig om de zorg aan anderen over te laten, zeker als er medische apparaten in huis zijn.

F. LOTGENOTENCONTACT

25. Lotgenotencontact kan veel voor ouders betekenen, zowel psychisch als praktisch

- Ouders vinden (hoewel de één meer dan de ander) dat contact met lotgenoten hen psychisch kan ondersteunen. Ouders zitten min of meer hetzelfde schuitje, waardoor ze elkaar beter begrijpen en het biedt hen de mogelijkheid om ‘van zich af te praten’. Enkelen geven aan dat lotgenotencontact vooral in het begin heel belangrijk is. *“Dan kan ik even klagen bij iemand die begrijpt waar ik het over heb, dat is prettig.”*, *“Gelukkig hadden we een ander stel leren kennen en kon ik daarmee bellen. Als ik dat niet had gehad dan had ik het nog zwaarder gehad. Lotgenotencontact is superbelangrijk.”*
- Lotgenotencontact biedt daarnaast praktische ondersteuning, doordat ouders van elkaar leren hoe ze bepaalde zaken kunnen aanpakken. Men kan tips & tricks uitwisselen, zodat men niet alles zelf hoeft uit te vinden. *“Bijvoorbeeld hoe doe jij een baby met zuurstof in bad?”*
- Het wordt soms ook prettig gevonden om ‘als moeders onderling’ bepaalde zaken te bespreken of contact te hebben met iemand doe op dat moment ook niet aan het werk is en de tijd heeft. *“Je staat er soms best alleen voor, je kan niet altijd je partner bellen of het ziekenhuis. Dan kan het prettig zijn om even contact te hebben met een moeder die ook een kind met BPD heeft.”*

26. Ouders met oudere kinderen vinden het moeilijker om lotgenoten te vinden

- Ouders met zeer jonge kinderen kunnen bijvoorbeeld via de NICU-afdeling of de website van de VOC in contact komen met lotgenoten.
- Enkele ouders met oudere kinderen geven aan dat zij het lastig vinden om met ouders van oudere kinderen met BPD in contact te komen, terwijl zij daar wel behoefte aan hebben. *“In mijn naaste omgeving vind ik geen ouders met BPD, maar ik ben heel erg op zoek naar andere mensen met ervaringen met een ouder kind. Dat helpt ook in de verwerking. Weten dat wat ik ervaar niet gek is.”*, *“Hoe ouder je kind, hoe minder je weet, Ik wil weten hoe pak je het op, hoe sla jij je erdoorheen?”*
- Ouders verwachten dat de behandelend arts een rol kan spelen in het koppelen van ouders.

G. INFORMATIEBEHOEFTE

27. Ouders hebben in eerste instantie behoefte aan medische informatie via de arts

- Ouders hebben in het begin met name behoefte aan informatie via de arts: een duidelijke uitleg over wat BPD is, de behandeling en de gevolgen/langetermijneffecten van BPD. Men wil deze informatie kunnen nalezen.

28. Ouders hebben daarnaast behoefte aan praktische informatie

- Naast medische informatie hebben ouders ook behoefte aan praktische informatie, zoals wat zijn de ervaringen van anderen en hoe pakken zij het aan? *“Met name ervaringen van andere ouders, dat zou voor mij echt iets toevoegen.”*
- Er is ook behoefte aan informatie die gebruikt kan worden om anderen te informeren over wat de ziekte inhoudt en waarom er maatregelen genomen moeten worden. *“Dat je anderen kan laten zien wat BPD is en echt kan laten zien waarom die hygiëne zo belangrijk is.”*
- Een centrale website waarop alle informatie over BPD bij elkaar staat, zorgt ervoor dat ouders minder naar informatie hoeven te zoeken en de betrouwbaarheid van de informatie beter kunnen inschatten. *“Ik zou zo’n website wel toejuichen: kennis en ervaringen delen en knappe koppen bij elkaar.”*
- Ouders merken op dat het belangrijk is dat aan de orde komt dat BPD ook mild kan verlopen in plaats van ‘alleen maar horrorverhalen’.
- Enkele ouders vinden een boekje over BPD handig en/of lokale informatiebijeenkomsten.

SAMENVATTING

A. Diagnosefase

De diagnose Bronchopulmonale Dysplasie (BPD) komt voor sommige ouders onverwacht, zij willen in een eerder stadium geïnformeerd worden over de kans op BPD. Daarnaast bestaat de kans dat de diagnose BPD (en de informatie daarover) in eerste instantie naar de achtergrond wordt gedrukt wanneer er op dat moment andere (belangrijkere) problemen zijn ten aanzien van de gezondheid van het te vroeg geboren kind.

Ouders refereren wat betreft het tot stand komen van de diagnose BPD vooral aan het aantal dagen/weken dat hun kind zuurstof heeft gekregen. De zuurstofreductietest (werking en doel) lijkt bij het merendeel van de ouders minder bekend (of men kan het zich niet goed herinneren). De mate van ernst van BPD (mild, matig, ernstig), zoals vastgesteld naar aanleiding van de zuurstofreductietest, vatten ouders op als een indicatie voor het verloop van de ziekte. Ook als de arts aangeeft dat er geen duidelijke prognose is. Ouders zijn nu eenmaal op zoek naar houvast en vinden deze dan in de aanduiding 'mild, matig of ernstig'. Wanneer de 'indicatie' niet overeenkomt met het werkelijke verloop dan is dit voor de ouders verwarrend.

B. Behandelfase: zorginstanties en zorgverleners

Ouders willen serieus worden genomen door zorgverleners, omdat zij afwijkend gedrag (de eerste signalen en het patroon van verslechtering) bij hun kind (in de loop van de tijd) goed herkennen. Ouders willen deze specifieke kennis over hun kind (dus niet zozeer de kennis over de ziekte BPD) inbrengen. Ouders ervaren soms dat er niet naar hen wordt geluisterd en dat zij moeten aandringen om een behandeling te starten, aanpassen of beëindigen.

Vaste zorgverleners bieden ouders vertrouwen, omdat deze zorgverleners goed op de hoogte zijn van de situatie van hun kind. De mogelijkheid om via een directe lijn met de vaste arts te kunnen overleggen wordt door ouders zeer gewaardeerd.

Bij spoedeisende gevallen hebben ouders behoefte aan snelle, korte lijnen met vaste zorgverleners. Ouders willen een plan op maat om tijdsverlies te voorkomen (niet eerst via huisartsenpost, SEH, etc.) en om te voorkomen dat hun kind tijdens het wachten tussen zieke mensen infecties oploopt.

Bij de overplaatsing naar andere afdelingen (NICU, neonatologie, kinderafdeling) of andere ziekenhuizen (academisch ziekenhuis, streekziekenhuis) ervaren ouders grote veranderingen. Men krijgt bijvoorbeeld te maken met andere zorgverleners (nieuwe gezichten, ander kennisniveau) en ander beleid (medicatie, bezoeken, etc.). Het helpt ouders als ze zich kunnen voorbereiden op de overplaatsing, ze kunnen meeschrijven aan de overdracht en als een voor hen bekende verpleegkundige meegaat bij de overdracht (en eventuele medische apparatuur installeert).

Doordat ouders (in de loop der jaren) met verschillende zorginstanties en zorgverleners te maken krijgen, hebben zij het gevoel de regie te moeten houden. Sommige ouders willen deze controlerende rol hebben, anderen liever niet (niet willen of niet kunnen).

C. Behandelfase: thuis

De overgang vanuit het ziekenhuis naar huis kan zeer groot zijn, vooral als men medische (zuurstof) apparatuur meekrijgt. Ouders hebben het gevoel dat het dan pas begint. Ze staan er nu alleen voor en moeten zich wegwijs maken in de apparatuur. Het helpt ouders als zij goed voorbereid zijn als zij

thuis komen: de apparatuur is al geïnstalleerd en men weet hoe de apparatuur werkt (bijvoorbeeld al geleerd in het ziekenhuis). Het helpt ook als ouders thuis nog enige begeleiding krijgen ten aanzien van de omgang met de apparatuur.

Het lijkt er overigens op dat de organisatie rondom medische apparatuur, contacten met leveranciers en indicatiestelling thuiszorg, etc. niet overal hetzelfde is geregeld. Soms worden zaken door ziekenhuis geregeld, soms moeten ouders hier zelf achteraan. Mogelijk is hierin verschil wanneer men na de initiële ziekenhuisopname of na een heropname met zuurstof naar huis gaat.

In dit onderzoek is kort stilgestaan bij de ervaringen en knelpunten ten aanzien van medicatie en medische handelingen in de thuissituatie. Als belangrijke aandachtspunten kwam naar voren dat:

- Het 'bij iedere beweging' afgaan van de zuurstofapparatuur zorgt bij ouders voor stress en weinig nachtrust. Bovendien is het lastig is om de monitor overal mee naar toe te nemen (bijv. bad, winkel).
- De RS Profylaxe vaccinatie geeft ouders een veiliger gevoel: 'baat het niet dan schaadt het niet.' Enkele ouders zouden de vaccinatie langer willen geven, vooral als het kind steeds erg ziek is in de wintermaanden.
- De jaarlijkse controle en inhalatie-instructie (inclusief de check of de inhalator nog bij het kind past) lijkt niet altijd plaats te vinden.

Ouders geven aan nauwelijks leefstijladviezen te krijgen van zorgverleners. De adviezen die ze krijgen zijn voor de hand liggend, zoals goed ventileren, niet roken, in het begin niet naar de kinderopvang. Ouders moeten hierdoor zelf veel uitvinden.

Belangrijke zorgen van ouders in de thuissituatie zijn:

- Hygiëne: vooral in het begin, daarna kan de sterke focus op hygiëne afnemen, mits het goed gaat met het kind.
- Angst voor luchtweginfectie: vooral als de R in de maand zit en als het kind in contact komt met andere kinderen (opvang, school).
- Bepalen wanneer men naar het ziekenhuis moet gaan: vooral in het begin is dit voor ouders lastig om te bepalen, later herkennen zij specifieke gedragingen en 'hoestjes' van hun kind beter. Een stappenplan kan ouders houvast bieden.
- Angst om kinderen aan anderen over te laten (vooral in het geval van medische apparatuur), waardoor ouders voortdurend belast zijn.
- Zorgen over ontwikkeling en groei: dit hangt mogelijk niet alleen met BPD samen, maar ook met de vroeggeboorte in zijn algemeenheid.
- Relatie met de omgeving: de focus op hygiëne en angst voor luchtweginfecties wordt niet altijd begrepen door de omgeving, waardoor er binnen de familie- en vriendenkring frictie kan ontstaan.

D. Follow-up, nazorg

In de ogen van ouders leveren de periodieke controles in het ziekenhuis weinig op: men leert weinig nieuws, er is weinig aandacht voor de longen en wanneer er zorgen worden geuit of vragen worden gesteld met betrekking tot BPD, krijgt men vaak geen (afdoende) antwoord.

E. Psychologische en sociale aspecten

Psychische ondersteuning is relevant voor de verwerking bij een deel van de ouders en kinderen. Tijdens de NICU-periode hebben ouders baat bij de gesprekken met de maatschappelijk werker, het bijhouden van een dagboek en het contact met (NICU)lotgenoten. Ouders geven aan dat de echte klap pas komt als het thuis rustiger wordt. Ook een ziekenhuisopname kan alles weer oproepen. Deel van de ouders heeft daarom zelf contact gezocht met een psycholoog. Het lijkt erop dat psychische

hulp in deze fase niet standaard wordt aangeboden door zorgverleners. Daarnaast geven ouders aan dat ook de partner of het kind baat kan hebben bij een psycholoog. Lotgenotencontact kan ouders ook helpen bij de verwerking.

Ouders (vooral moeders) stoppen (tijdelijk) met werken, omdat de zorg niet met werk te combineren valt.

F. Lotgenotencontact

Lotgenotencontact kan veel voor ouders betekenen, zowel in psychische als praktische zin. In het begin kunnen ouders via de NICU of Vereniging van Ouders van Couveusekinderen lotgenoten vinden, maar als kinderen ouder zijn dan vindt men het lastiger om lotgenoten te vinden. Ouders verwachten dat een arts ouders aan elkaar kan koppelen.

G. Informatiebehoefte

Ouders hebben in eerste instantie behoefte aan medische informatie via een arts: wat is BPD, de behandeling en prognose. Men wil deze informatie kunnen nalezen (op een rustiger moment). Daarnaast hebben ouders behoefte aan praktische informatie: wat zijn de ervaringen van anderen en hoe pakken zij het aan. Ook is er behoefte aan informatie die gebruikt kan worden om de omgeving uit te leggen wat de ziekte inhoudt en waarom bepaalde maatregelen noodzakelijk zijn.

Ouders zoeken momenteel op diverse websites naar informatie. Een betrouwbare website waarop alle informatie over BPD bij elkaar staat, zorgt ervoor dat ouders minder naar informatie hoeven te zoeken. Het is voor ouders belangrijk dat via de website duidelijk wordt dat BPD ook mild kan verlopen in plaats van 'alleen maar horrorverhalen'. Enkele ouders vinden een boekje over BPD handig en/of lokale informatiebijeenkomsten.

Figuur Begeleiding ouders
Zie de volgende pagina.

BPD richtlijn 2020

308 potentieel relevante studies gevonden

213 studies geëxcludeerd:
duidelijk niet relevant

95 studies abstract gelezen

89 studies geëxcludeerd:
- diverse redenen, oa SR's
opgenomen in meta-review

6 studies full-text gelezen

2 studies geëxcludeerd:
- 1 RCT ivm verkeerde
uitkomstmaten
- 1 RCT ivm beschrijvend cohort

4 studies geïnccludeerd:
- 1 meta-review van SR's
- 1 SR
- 2 RCT's

Module 24 Pulmonale follow-up

Uitgangsvraag Welke pulmonale follow-up is aangewezen bij kinderen en adolescenten met BPD? Overzicht over klachten, longfunctie, beeldvorming en complicaties bij kinderen en adolescenten met BPD.

De studies waarop de meta-analyses en systematische reviews gebaseerd zijn, zijn observationele studies. Er zijn geen interventies vergeleken. De GRADE-systematiek is in deze module daarom niet uitgevoerd. Derhalve zijn er geen grade evidence profile of summary of findings.

Zoekstrategie

BPD in combinatie met “symptoms (cough, wheeze, dyspnoea)”, “lung function (spirometry, lung volumes, FRC, diffusion capacity, FOT, MBW or LCI)”, “outcome”, “radiographic” (“Chest X-ray, CT-scan, MRI”)

Filters voor de aanwezigheid van abstracts, human studies, English.

Figuur Pulmonale follow-up

Zie de volgende pagina.

BPD richtlijn 2020

1944 potentieel relevante studies gevonden

Symptomen: 1211

Longfunctie: 317

Beeldvorming: 80

Uitkomst: 336

1883 studies geëxcludeerd:

Diverse redenen: neonatale
periode, therapeutische opties op
de NICU, preventieve strategieën

61 studies geïncludeerd:

Symptomen: 15 studies

Longfunctie: 36 studies

Beeldvorming: 14 studies

Uitkomst: 2 studies

NB: sommige studies zijn in > 1 vraagdeel
meegenomen