

## Surfactanttherapie des Atemnotsyndroms Frühgeborener (RDS)

### 1. Definition:

Das RDS (respiratory distress syndrome; Atemnotsyndrom des Frühgeborenen; Surfactantmangelsyndrom) ist charakterisiert durch einen primären Surfactantmangel in einer strukturell unreifen Lunge. Daraus resultiert ein typisches klinisches Erscheinungsbild mit Tachy- und/oder Dyspnoe (Einziehungen, Nasenflügeln), Zyanose sowie expiratorischem Stöhnen [21].

### 2. Pathophysiologie:

Die Pathophysiologie des RDS ist durch einen primären Surfactantmangel geprägt. Dieser führt zu einem unphysiologisch hohen pulmonalen Eröffnungs- bzw. Beatmungsdruck und damit zu Epithelläsionen im Bereich der terminalen Atemwege sowie der primitiven Alveolen (während der kanikulären Periode bis ca. 24 Schwangerschaftswochen Ductuli bzw. Sacculi, ab der sacculären Periode mit rund 24 Schwangerschaftswochen) [23, 41].

Der Austritt von Plasma aus dem vaskulären Kompartiment über das Interstitium in die Gasaustauschräume führt zu dem charakteristischen histologischen Bild der hyalinen Membranen und funktionell zu einer zusätzlichen Inaktivierung von Surfactant. Eine begleitende pulmonale Hypertension unterschiedlichen Ausmaßes kann den Gasaustausch zusätzlich beeinträchtigen.

### 3. Diagnostik:

Die klinische Diagnose des RDS kann durch eine Röntgenaufnahme des Thorax bestätigt werden, bei der nach wie vor eine Einteilung in die Schweregrade I bis IV vorgenommen wird [6, 9].

Eine konnatale B-Streptokokkenpneumonie kann zu den gleichen Röntgenveränderungen führen wie ein RDS durch Surfactantmangel [1].

Neben der korrekten Tubuslage sollte besonders auf pulmonale/kardiale Fehlbildungen oder Zeichen von extraalveolärer Luft (z.B. Pneumothorax, pulmonales interstitielles Emphysem) geachtet werden.

Bestimmungen der Oberflächenaktivität (oder auch eine Zählung von Lamellarkörperchen) aus Tracheal- oder Magensekret zur Voraussage eines RDS sind möglich [45], spielen aber in der Klinik bislang keine Rolle.

Die Ultraschalluntersuchung der Lunge wurde während der letzten Dekade als Ergänzung der radiologischen Diagnostik eingeführt. Hierbei konnten unter anderem die Differenzierung von transienter Tachypnoe und RDS sowie die Verlaufsprognose unter non-invasiver Beatmung zur Untersuchung der Therapiesteuerung beschrieben werden [33].

#### **4. Therapie:**

Beim Versagen primärer Therapiemaßnahmen wie der Applikation von Surfactant und in Kombination mit einem kontinuierlich positiven Atemwegsdruck (CPAP, siehe unten), oder wenn primär aufgrund der Unreife und oder Asphyxie mit resultierender postnataler respiratorischer Insuffizienz ein schweres RDS vorliegt, sollte eine Surfactantbehandlung nach Beginn einer invasiven Beatmung erfolgen.

In kontrollierten klinischen Studien wurden verschiedene Formen der Surfactantbehandlung untersucht:

##### **a) Zeitpunkt der Therapie mit Surfactant:**

Die Aussagen zum Zeitpunkt der Therapie beziehen sich im Wesentlichen auf Studien, welche vor mehr als einer Dekade durchgeführt wurden. Diese lassen sich untergliedern in

- Prophylaktische oder frühe Behandlung (ab Geburt bis zu 60 Minuten postnatal).
- Interventionsbehandlung ((Rescue-Behandlung) mehr als 1-2 Stunden postnatal bei klinischen und/oder radiologischen Zeichen des RDS).

Eine Metaanalyse der prophylaktischen im Vergleich zur Interventionsbehandlung zeigte eine Überlegenheit des früheren Behandlungszeitpunktes hinsichtlich der Variablen extraalveoläre Luft (u.a. Pneumothorax) und Überleben ohne bronchopulmonale Dysplasie (BPD) [37]. Kritisch muss hier angemerkt werden, dass in den acht in die Untersuchung einbezogenen Studien eine deutlich niedrigere Rate antenatal applizierter Kortikosteroide beschrieben wurde, als dies derzeit in Deutschland der Fall ist. Sechs von acht Studien der Metaanalyse berichten diese mit 14 - 50 %, im Mittel mit rund 25 % [37].

In einer multizentrischen Studie aus Deutschland mit einer Rate von rund 80 % pränatal applizierter Kortikosteroide konnte bei Frühgeborenen eines Gestationsalters von 27 bis 32 Wochen kein Unterschied in den Variablen Mortalität, Beatmungsdauer und BPD beim Vergleich der frühen Therapie (< 1 h postnatal) zur Interventionsbehandlung nachgewiesen werden [14].

Ob Frühgeborene < 27 Schwangerschaftswochen allein zum Zweck einer prophylaktischen Surfactantgabe intubiert werden sollten ist umstritten. In einer randomisierten Studie (COIN-Studie, [28]) an über 600 Frühgeborenen eines Gestationsalters von 25 bis 28 Schwangerschaftswochen konnte gezeigt werden, dass unter der Voraussetzung einer pränatalen Lungenreifeinduktion eine frühe CPAP-Versorgung bereits im Kreißaal zu ähnlichen Behandlungsergebnissen führte wie die Intubation im Kreißaal. Es ergab sich eine Tendenz zur Erhöhung der Rate von Kindern, die ohne BPD überlebten, in der CPAP-Gruppe. Da aber in dieser Gruppe eine erhöhte Pneumothoraxinzidenz beschrieben wurde und 46 % der primär CPAP-versorgten Kinder innerhalb der ersten fünf Lebenstage intubiert werden mussten, trägt diese Studie nur bedingt zur Klärung bei, zumal in der zur Intubation randomisierten Gruppe eine Surfactantapplikation nicht zwingend war.

Eine Metaanalyse, die auch die SUPPORT-Studie einschloss, zeigt, dass die Vermeidung einer endotrachealen mechanischen Beatmung zu einer signifikanten Erhöhung der Zahl sehr kleiner Frühgeborener führt, die ohne BPD überleben [8]. Zur Frage des Applikationsmodus siehe 4.c.

Auf dem derzeitigen Stand dieser Erkenntnisse sollte eine frühe Behandlung, besonders bei Frühgeborenen < 27 Schwangerschaftswochen sowie Frühgeborenen ohne antenatale Behandlung mit Kortikosteroiden, durchgeführt werden [37].

Bei Frühgeborenen eines Gestationsalters von 27 bis 32 Schwangerschaftswochen mit antenataler Kortikosteroidgabe ist die Interventionsbehandlung der frühen Therapie in den relevanten neonatalen Behandlungsergebnissen gleichwertig. Die Interventionsbehandlung vermeidet in dieser Gruppe eine Überbehandlung [37].

Die Indikation für die Surfactantapplikation im Rahmen einer Interventionsbehandlung war in der Mehrzahl der Studien bei einer inspiratorischen Sauerstoffkonzentration von  $\geq 40\%$  gegeben [37]. Die in die Metaanalyse eingegangenen Studien liegen ca. zwei

Dekaden zurück, daher ist der Wert für die heutige Therapie limitiert. In den European Consensus Guidelines wurde vorgeschlagen, die Grenze für die Interventionsbehandlung gestationsaltersabhängig zu definieren: für Kinder eines Gestationsalters  $\leq 26$  Wochen bei einer inspiratorischen Sauerstoffkonzentration von 30 %, für Kinder  $> 26$  Wochen bei 40 % [46]. Der Vorschlag der Autoren als Expertengruppe fußt auf Beobachtungsstudien. Kontrollierte klinische Studien mit der genannten Fragestellung wurden bislang nicht publiziert.

In einer jüngst publizierte Studie [16] wurde die intratracheale Surfactantgabe nach  $> 2$  Wochen postnatal an Frühgeborene untersucht, die nicht von der Beatmung entwöhnbar waren und mehr als 30 % inspiratorische Sauerstoffkonzentration benötigten. Es zeigte keine Verbesserung der danach folgenden Beatmungsdauer im Vergleich zur Placebogruppe als primäre Zielvariable. Ebenso war die Überlebensrate ohne BPD (36 Wochen; sekundäre Zielvariable) zwischen beiden Gruppen nicht unterschiedlich.

#### **b) Wahl des Surfactantpräparats:**

Die in Deutschland derzeit zur Verfügung stehenden Surfactantpräparate sind zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung seit rund 25 Jahren auf dem Markt. Es stehen derzeit das bovine Surfactantpräparat Alveofact® (Bovactant; alte Bezeichnung SF-R11) sowie die porcine Präparation Curosurf® (Poractant alfa) zur Verfügung.

Die bislang publizierten, teilweise nicht geblindeten klinischen Vergleichsstudien zwischen den verschiedenen Surfactantpräparaten tierischen Ursprungs [4, 34, 53] lassen bisher kein klares Urteil zu, da neben unterschiedlichen Präparaten auch verschiedene Dosierungen untersucht wurden. Darüber hinaus waren die applizierten Volumina der verschiedenen Präparationen different.

Die einzige bislang publizierte klinische Vergleichsstudie von Curosurf® versus Alveofact® zeigte keine systematische Differenz hinsichtlich erwünschter und unerwünschter Effekte zwischen beiden Präparaten bei einer Dosis von jeweils 100 mg/kg KG [32].

Kontrollierte klinische Studien zur Effizienz natürlicher Surfactantpräparationen verglichen mit synthetischen, proteinfreien Präparationen zeigten eine Überlegenheit der natürlichen aus Rinder- oder Schweinelungen gewonnenen Surfactantpräparationen hinsichtlich der Variablen Überlebensrate, der initialen Verbesserung des Gasaustausches sowie der Häufigkeit des Auftretens von extraalveolärer Luft [3]. Der

Vergleich eines synthetischen, proteinfreien zu einer synthetischen, proteinhaltigen Präparation zeigte keine systematischen Unterschieden in den relevanten Behandlungsdaten [29].

Zwei kontrollierte klinische Studien mit einer neu entwickelten Surfactantpräparation mit synthetischen Phospholipiden und einem Peptid aus 21 Aminosäuren (Surfaxin®; Lucinactant) im Vergleich zu natürlichen Surfactantpräparationen (Beractant und Poractant alfa) ergaben bei non-inferiority Testung (Nichtüberlegenheitstestung) hinsichtlich des primären Studienendpunkts Überleben ohne BPD keine Unterschiede [29]. Weitere Studien in Hochrisikokollektiven sind nötig, um die bisher in Deutschland nicht zugelassene Substanz Lucinactant hinsichtlich ihres Stellenwertes in der Neonatologie bewerten zu können.

In einer bislang nur als Abstract vorliegenden Studie [47] wurde ein rein synthetischer Surfactant mit künstlich hergestellten Surfactantprotein-B- und -C-Analoga (CHF 5633) mit Poractant alfa verglichen. In einer Untersuchung mittels des non-inferiority Ansatzes wurden keine Unterschiede gefunden. Diese Substanz ist bislang nicht zugelassen, weitere Studien zur Wertung sind notwendig.

### **c) Dosierung von natürlichen Surfactantpräparaten:**

Seitens der Hersteller werden in den Produktinformationen Initialdosen zwischen 50 und 200 mg/kg Körpergewicht (KG) empfohlen. Kontrollierte klinische Studien zum Vergleich von 50 versus 100 mg/kg KG wurden mit einem bovinen Surfactantpräparat (Bovactant) bzw. 100 versus 200 mg/kg KG mit einem porcinen Surfactantpräparat (Poractant alfa) bei Frühgeborenen mit RDS durchgeführt [13, 15]. 100 mg/kg KG waren hinsichtlich des Gasaustausches 50 mg/kg des bovinen Surfactant überlegen [13]. 200 mg/kg KG des porcinen Surfactant ergaben in einer randomisierten Studie keinen Vorteil gegenüber der Dosis von 100 mg/kg KG [15]. Als Initialdosis wird daher gegenwärtig 100 mg/kg KG Surfactant zur Behandlung des unkomplizierten RDS empfohlen [13, 15].

Diese Wertung berücksichtigt die Daten der großen europäischen randomisierten Studie [15] als prioritär gegenüber der retrospektiven US-amerikanischen Studie [34].

Bei Frühgeborenen mit schwerem Krankheitsverlauf, bei denen neben einem primären Surfactantmangel auch eine sekundäre Surfactantinaktivierung zu erwarten ist (z.B. Infektion, Schock), kann eine höhere initiale Surfactantdosis (z. B. 200 mg/kg KG) von Vorteil sein [21,46].

Ältere klinische Studien zeigen, dass Folgeapplikationen bei einem inspiratorischen Sauerstoffbedarf von > 30-60 % frühestens 6-8 Stunden nach erster Surfactantapplikation vorgenommen werden. Es ist hier aufgrund variabler Verläufe ein festes Schema vorzugeben nicht sinnvoll [46].

Die für Folgeapplikationen untersuchten Dosen lagen zwischen 50 und 100 mg/kg KG. Es wurde in der Mehrzahl der Studien bis zu 3 Folgeapplikationen gewählt. In einer europäischen multizentrischen Studie konnten ein verbesserter Gasaustausch und eine verminderte Mortalität bei Frühgeborenen mit Mehrfachapplikation nachgewiesen werden [43]. Nur in Ausnahmefällen sind kumulative Surfactantdosen von mehr als 300 mg/kg KG sinnvoll [15]. Eine Metaanalyse unter Einschluss weiterer Studien bestätigte die Resultate, indem eine verbesserte Oxygenierung, eine verminderte Pneumothoraxrate und ein Trend zu einer geringeren Mortalität nach Mehrfach- im Vergleich zur Einfachbehandlung nachgewiesen wurden [42].

Eine 2011 veröffentlichte Umfrage an 173 europäischen Frühgeborenen-Intensivstationen ergab eine Initialdosis von Poractant alfa von 100 mg/kg KG bei 58 % der Studienteilnehmer, während die 200 mg/kg KG Dosis von 39 % der Zentren angegeben wurde. In allen Zentren waren Folgeapplikationen zulässig [51]. Da gerade bei der frühen Behandlung im Kreißsaal nicht immer ein exaktes Geburtsgewicht vorliegt, wird häufig eine Ampulle á 100 bzw. 120 mg Phospholipide verabreicht, sodass dann häufig in der Realität Surfactantdosen von 120 bis 150 mg/kg KG in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht verabreicht werden.

Der Effekt einer einmaligen versus mehrfachen Gabe von Surfactant mittels des INSURE-Vorgehens (**I**ntubation, **S**urfactant, **E**xtubation; Näheres siehe unter 4.e) auf die Notwendigkeit einer folgenden maschinellen Beatmung wurde in einer klinischen Studie berichtet [7]. Es wurden hierbei keine Unterschiede zwischen beiden Behandlungsansätzen gefunden.

#### **d) Applikationsmodus von Surfactant beim RDS:**

Surfactant wird intratracheal über eine in den Trachealtubus eingeführte Sonde oder über einen doppellumigen Tubus als Bolus appliziert. Die früher durchgeführte Umlagerung in zwei oder vier Positionen während der Applikation ist nicht notwendig [54]. Bei der raschen Applikation über einen Doppellumentubus konnten keinerlei Nachteile im

Vergleich zur zuvor als Standard geltenden Applikationsform über eine in den Tubus eingeführte Sonde nachgewiesen werden [50].

Tierexperimentelle Daten belegen, dass alternative Surfactantapplikationsformen, z.B. als langsame Infusion über 60 Minuten, im Vergleich zur Standardapplikation den Gasaustausch unzureichend beeinflussen und eher zur Fehlverteilung von Surfactant führen [40].

Die Vernebelung von Surfactant ist bei inkonsistenten Studienresultaten mit bisher geringen Effekten auf den Gasaustausch zurzeit nicht als Alternative anzusehen [30]. Experimentelle Untersuchungen belegen, dass Effekte auf den Gasaustausch bei Vernebelung stark von der Technik der Aerosolgenerierung, Dauer der Applikation und der Dosis abhängig sind [19].

Auf alternative Applikationswege bei Kindern unter CPAP-Therapie wird unter 4.e eingegangen werden.

#### **e) Frühe Surfactant-Therapie in Kombination mit CPAP-Therapie:**

##### INSURE:

Die frühe Surfactant-Therapie mit kurzer mechanischer Beatmung (INSURE = **I**ntubation, **S**urfactant, **E**xtubation) und nachfolgendem Übergang auf CPAP im Vergleich zur selektiven Applikation von Surfactant und konventioneller maschineller Beatmung bei Frühgeborenen mit dem Risiko eines RDS bzw. mit manifestem RDS wurde in sechs kontrollierten klinischen Studien untersucht und in einer Metaanalyse aus dem Jahre 2008 aufgearbeitet.

Deren wichtigste Resultate sind eine Reduktion der Beatmungsdauer und der Pneumothoraxrate bzw. anderer Formen der extraalveolären Luft sowie einer Halbierung der BPD-Rate nach INSURE. Der Surfactantverbrauch war in der INSURE-Gruppe höher. Die Mortalität ist nach INSURE im Vergleich zur Standardtherapie unverändert [44]. Die Mehrzahl der in diesen Studien behandelten Kinder wies ein Gestationsalter > 28 Wochen auf.

Eine weitere Metaanalyse aus dem Jahre 2013 mit sieben einbezogenen Studien für Frühgeborene < 30 Schwangerschaftswochen ergab ebenfalls eine Reduktion der Variable Tod oder BPD ohne Veränderungen weiterer neonataler Komplikationen wie der Hirnblutung [8].

### LISA:

Die Surfactantgabe mittels einer dünnen Sonde an spontan atmenden Kinder mit CPAP-Unterstützung (**LISA** = **L**ess **I**nvasive **S**urfactant **A**dministration; **MIST** = **M**inimally **I**nvasive **S**urfactant **T**herapy) hat in den letzten Jahren in Deutschland rasche Verbreitung gefunden [18]. Mittlerweile wurden mehr als 1000 Kinder in sechs randomisierten Studien behandelt.

In Deutschland gibt es seit über 10 Jahren Erfahrung mit dieser Methode [27]. Auch die beiden größten randomisierten Studien stammen aus Deutschland [12, 26]. Durch LISA sank die Zahl von Kindern, die mit 72 Stunden noch beatmet wurden, im Vergleich zu Kontrollen mit Surfactanttherapie unter Beatmung.

In einer monozentrischen klinischen kontrollierten Studie aus der Türkei zeigte sich ein besseres Ergebnis nach der LISA im Vergleich zur INSURE-Methode hinsichtlich der primären Zielvariable invasive Beatmungsbedürftigkeit an Frühgeborenen eines Gestationsalters von < 32 Wochen. Die Rate der BPD (Definition mit 36 Wochen p.m.; sekundäre Zielvariable) war nach LISA halbiert [24].

Bei den zuvor genannten Daten der Gruppe des German Neonatal Networks wurden vom Grad der Unreife abhängige Effekte an insgesamt 211 Frühgeborenen eines Gestationsalters 26-28 Wochen beobachtet [12]. Eine Beobachtungsstudie an über 1.100 behandelten Frühgeborenen bestätigt die Effektivität der LISA-Methode in Hinblick auf die BPD-Rate und die Vermeidung der Beatmung. Es ergaben sich keine Nachteile u.a. hinsichtlich der Hirnblutungsrate [11]. Viele Details bezüglich der optimalen Technik (etwa der Frage der Analgesie, des optimalen Behandlungszeitpunktes und Katheters, sowie der Surfactantpräparation und Dosis unter anderem) sind aber nach wie vor ungeklärt.

Zwei jüngst publizierte Metaanalysen zeigen einen Vorteil der LISA-Methode im Vergleich zu INSURE und alleiniger CPAP Therapie hinsichtlich der Zielvariable BPD oder Tod ohne höhere Raten neonataler Komplikationen [20]. Eine weitere aktuelle Metanalyse zur Frage INSURE im Vergleich zur Applikation des Surfactant über eine dünne Sonde unter Einschluß einer Studie mit Beatmung über Larynxmaske ergab keine Unterschiede hinsichtlich relevanter Behandlungsergebnisse [2].

Einschränkungen zu den Aussagen INSURE versus LISA: Die Nachsorgedaten aus Vergleichsstudien INSURE versus LISA sowie der CPAP versus primären Beatmungsstrategien sind noch nicht komplett veröffentlicht. Ebenso waren die Beatmungsmodalitäten in den in die Metaanalysen einbezogenen Studien nicht standardisiert. Weiterhin finden sich Unterschiede in der Indikationsstellung zur Intubation bei Kindern unter primärer CPAP-Therapie sowie Indikation zur Surfactant-Therapie nach Intubation. Darüber hinaus kann beim Zielkriterium BPD die frühe Behandlung mit Koffein bei LISA als mögliche Einflussvariable angesehen werden. Es sind die Daten der Metaanalysen hierzu [8, 20] daher mit den genannten Einschränkungen zu interpretieren [5]. Die vorgebrachten Einschränkungen sollten an Zentren mit Erfahrung in der Anwendung der LISA Methode nicht deren Verwendung begrenzen, sondern eine zusammenfassende Wertung des aktuellen Sachstands darstellen.

#### **5. Beatmung nach Surfactant:**

Die Surfactantgabe ändert die Lungenmechanik und den Gasaustausch abrupt. Während die Änderung der Compliance eher langsam erfolgt, steigt die funktionelle Residualkapazität rasch an. Der sog. inadwertent PEEP bei kritisch kurzer Expirationsdauer kann zum Anstieg der funktionellen Residualkapazität beitragen [17]. Die Adaptation der in- und expiratorischen Beatmungsdrucke sowie der In- und Expirationszeiten an die veränderte Lungenmechanik ist nötig, insbesondere zur Vermeidung einer Lungenüberblähung durch inadäquat hohen Beatmungsdruck (PEEP/PIP) bzw. zu kurze Expirationszeiten [17]. Die veränderte Lungenmechanik während der Inspirationsperiode bedingt ebenso eine gegebenenfalls nötige Verlängerung der Inspirationszeit.

Die inspiratorische Sauerstoffkonzentration muss nach Surfactantgabe oft sehr rasch reduziert werden, um den Sauerstoffpartialdruck im angestrebten Bereich zu halten, desgleichen müssen die Veränderungen der Lungenmechanik, wie oben dargestellt, beachtet werden, um einen unerwünscht niedrigen Kohlendioxidpartialdruck und eine Lungenüberblähung mit dem Risiko eines Volutraumas zu vermeiden [38].

Beim Vergleich von Hochfrequenzoszillationsbeatmung (HFO) mit konventioneller Beatmung bei Frühgeborenen mit RDS wurde keine Überlegenheit der HFO-Beatmung hinsichtlich der Überlebensrate und relevanter neonataler Morbiditätsmarker nach Surfactanttherapie gefunden [48].

## **6. Surfactant und perinatale Kortikosteroide:**

Additive Effekte zur Prävention bzw. Therapie des RDS sind für antenatal applizierte Kortikosteroide (vorwiegend Betamethason) und Surfactant sowohl in kontrollierten klinischen als auch in Beobachtungsstudien belegt [22, 25].

Die kombinierte Anwendung antenatal applizierter Kortikosteroide und der postnatalen Surfactantgabe ist die medikamentöse Grundlage der perinatalen Medizin zur Prävention und Therapie des RDS [31, 46].

Bei der isolierten Betrachtung der Effekte antenataler Kortikosteroide bei sehr unreifen Frühgeborenen wurde in einer Metaanalyse ein um 30 % vermindertes Mortalitäts- und ein um rund 40 % vermindertes RDS-Risiko nach einmaliger Applikation nachgewiesen [36].

Zu Details hinsichtlich repetitiver Applikation sowie Effekte in definierten Subgruppen z.B mit SGA-Status sowie extremer Unreife wird auf die Leitlinie unter Federführung der DGGG verwiesen, welche in Entwicklung ist.

Die intratracheale Applikation einer Kombination von natürlichem Surfactant (Survanta®) und Budesonid im Rahmen der initialen postnatalen Therapie wurde an 265 beatmungsbedürftigen Frühgeborenen eines Geburtsgewichts von < 1.500 g in einer multizentrischen klinischen kontrollierten Studie untersucht [52]. Die Häufigkeit des Merkmals Tod oder BPD konnte signifikant durch die Intervention gesenkt werden (relatives Risiko 0,58; Konfidenzintervall 0,44 – 0,77 auf dem 95 % Konfidenzlevel). Für eine abschließende Wertung dieses Ansatzes sind weitere kontrollierte Studien nötig, denn auch in der Therapiegruppe wurde eine im Vergleich zu Deutschland hohe Rate der BPD beobachtet.

Alternative Substanzen wie etwa Ambroxol oder Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH) additiv zu antenatalen Kortikosteroiden haben sich als wenig effektiv bezüglich einer Lungenreifung erwiesen [10].

## **7. Unerwünschte Effekte der Surfactantbehandlung**

Zum Zeitpunkt der Abfassung der Leitlinie finden sich in PubMed über 5.000 Mitteilungen zur Surfactanttherapie im Neugeborenenalter, wobei wie oben dargelegt kontrollierte klinische Studien nur einen sehr geringen Anteil einnehmen.

Dennoch ist die Surfactantbehandlung des RDS bei Frühgeborenen mit über 5.000 in kontrollierten Studien eingeschlossenen Kindern eine der am besten untersuchten

Therapieformen in der Neonatologie. Diese Behandlung hat weltweit rasche Verbreitung gefunden, mittlerweile sind bereits über 3.000.000 Kinder behandelt worden. Es ist somit erst jetzt eine Größenordnung behandelter Patienten erreicht, bei der auch sehr seltene Nebenwirkungen erkennbar sein sollten.

Schwere Nebenwirkungen wurden bisher nicht beschrieben. Gelegentlich kommt es während der Applikation zu kurzen Abfällen der arteriellen Sauerstoffsättigung und/oder Bradykardien. Tubusobstruktionen wurden vereinzelt beschrieben.

In frühen klinischen Studien, die an sehr schwer kranken instabilen Frühgeborenen durchgeführt wurden, wurde ein kurzfristiger Blutdruckabfall, Veränderungen der zerebralen Blutflussgeschwindigkeiten [35] und eine EEG-Suppression berichtet. Die hämodynamischen Effekte der Surfactantapplikation sollten antizipiert werden, um insbesondere bei systemischer Hypotension eine weitere Verschlechterung unter anderem durch vermehrtes venöses Pooling zu verhindern.

Infektionen nach Applikation der Produkte aus Tierlungen und relevante Antikörperbildungen gegen deren Proteinkomponenten wurden bisher nicht beschrieben [46].

Einzelfälle von pulmonalen Hämorrhagien wurden berichtet [49]. Eine entsprechende Metaanalyse zeigt jedoch keine höheren Raten nach Surfactant im Vergleich zu unbehandelten Kontrollen [39].

#### **8. Surfactantbehandlung als Teil der Perinatalmedizin und Ausblick:**

Die Surfactanttherapie sollte an dafür ausgewiesenen Zentren mit entsprechender Expertise in der Diagnostik und Therapie pulmonaler Erkrankungen sehr unreifer Frühgeborener vorgenommen werden [31].

Für neu in die Therapie einzuführende Surfactantpräparationen und Applikationstechniken sind ebenso wie für die zuvor eingeführten Präparationen Nachsorgestudien nötig, um etwaige langfristige Effekte der Therapie auf Wachstum und Entwicklung nachzuweisen.

**Stand:**

1/2017

**Autoren:**

Prof. Dr. Ludwig Gortner (Homburg/Wien, GNPI) Ludwig.Gortner@uniklinikum-saarland.de

Prof. Dr. Egbert Herting (Lübeck, DGKJ) Egbert.Herting@uksh.de

**Literaturverzeichnis**

1. Ablow RC, Gross I, Effmann EL et al. (1977) The radiographic features of early onset Group B streptococcal neonatal sepsis. *Radiology* 124:771-777
2. Ali E, Abdel Wahed M, Alsalami Z et al. (2016) New modalities to deliver surfactant in premature infants: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 29:3519-3524
3. Ardell S, Pfister RH, Soll R (2015) Animal derived surfactant extract versus protein free synthetic surfactant for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 8:CD000144
4. Baroutis G, Kaleyias J, Liarou T et al. (2003) Comparison of three treatment regimens of natural surfactant preparations in neonatal respiratory distress syndrome. *Eur J Pediatr* 162:476-480
5. Blennow M, Bohlin K (2015) Surfactant and noninvasive ventilation. *Neonatology* 107:330-336
6. Couchard M, Polge J, Bomsel F (1974) [Hyaline membrane disease: diagnosis, radiologic surveillance, treatment and complications]. *Ann Radiol (Paris)* 17:669-683
7. Dani C, Corsini I, Bertini G et al. (2011) Effect of multiple INSURE procedures in extremely preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 24:1427-1431
8. Fischer HS, Bühler C (2013) Avoiding endotracheal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia: a meta-analysis. *Pediatrics* 132:e1351-1360
9. Giedion A, Haefliger H, Dangel P (1973) Acute pulmonary X-ray changes in hyaline membrane disease treated with artificial ventilation and positive end-expiratory pressure (PEP). *Pediatric Radiol* 1:145-152
10. Gonzalez Garay AG, Reveiz L, Velasco Hidalgo L et al. (2014) Ambroxol for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD009708
11. Göpel W, Kribs A, Härtel C et al. (2015) Less invasive surfactant administration is associated with improved pulmonary outcomes in spontaneously breathing preterm infants. *Acta Paediatr* 104:241-246
12. Göpel W, Kribs A, Ziegler A et al. (2011) Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 378:1627-1634
13. Gortner L, Pohlandt F, Bartmann P et al. (1994) High-dose versus low-dose bovine surfactant treatment in very premature infants. *Acta Paediatr* 83:135-141
14. Gortner L, Wauer RR, Hammer H et al. (1998) Early versus late surfactant treatment in preterm infants of 27 to 32 weeks' gestational age: a multicenter controlled clinical trial. *Pediatrics* 102:1153-1160
15. Halliday HL, Tarnow-Mordi WO, Corcoran JD et al. (1993) Multicentre randomised trial comparing high and low dose surfactant regimens for the treatment of respiratory distress syndrome (the Curosurf 4 trial). *Arch Dis Child* 69:276-280
16. Hascoet JM, Picaud JC, Ligi I et al. (2016) Late Surfactant Administration in Very Preterm Neonates With Prolonged Respiratory Distress and Pulmonary Outcome at 1 Year of Age: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* 170:365-372
17. Hentschel R, Brune T, Franke N et al. (2002) Sequential changes in compliance and resistance after bolus administration or slow infusion of surfactant in preterm infants. *Intensive Care Med* 28:622-628
18. Herting E (2013) Less invasive surfactant administration (LISA) - ways to deliver surfactant in spontaneously breathing infants. *Early Hum Dev* 89:875-880
19. Hutten MC, Kuypers E, Ophelders DR et al. (2015) Nebulization of Poractant alfa via a vibrating membrane nebulizer in spontaneously breathing preterm lambs with binasal continuous positive pressure ventilation. *Pediatr Res* 78:664-669

20. Isayama T, Iwami H, McDonald S et al. (2016) Association of Noninvasive Ventilation Strategies With Mortality and Bronchopulmonary Dysplasia Among Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 316:611-624
21. Jobe A (1983) Respiratory distress syndrome--new therapeutic approaches to a complex pathophysiology. *Adv Pediatr* 30:93-130
22. Jobe AH, Mitchell BR, Gunkel JH (1993) Beneficial effects of the combined use of prenatal corticosteroids and postnatal surfactant on preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 168:508-513
23. Joshi S, Kotecha S (2007) Lung growth and development. *Early Hum Dev* 83:789-794
24. Kanmaz HG, Erdeve Ö, Canpolat FE et al. (2013) Surfactant administration via thin catheter during spontaneous breathing: randomized controlled trial. *Pediatrics* 131:e502-509
25. Kari MA, Hallman M, Eronen M et al. (1994) Prenatal dexamethasone treatment in conjunction with rescue therapy of human surfactant: a randomized placebo-controlled multicenter study. *Pediatrics* 93:730-736
26. Kribs A, Roll C, Göpel W et al. (2015) Nonintubated Surfactant Application vs Conventional Therapy in Extremely Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* 169:723-730
27. Kribs A, Vierzig A, Hünseler C et al. (2008) Early surfactant in spontaneously breathing with nCPAP in ELBW infants--a single centre four year experience. *Acta Paediatr* 97:293-298
28. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW et al. (2008) Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med* 358:700-708
29. Pfister RH, Soll R, Wiswell TE (2009) Protein-containing synthetic surfactant versus protein-free synthetic surfactant for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*:CD006180
30. Pillow JJ, Minocchieri S (2012) Innovation in surfactant therapy II: surfactant administration by aerosolization. *Neonatology* 101:337-344
31. Polin RA, Carlo WA (2014) Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. *Pediatrics* 133:156-163
32. Proquitté H, Dushe T, Hammer H et al. (2007) Observational study to compare the clinical efficacy of the natural surfactants Alveofact and Curosurf in the treatment of respiratory distress syndrome in premature infants. *Respir Med* 101:169-176
33. Raimondi F, Migliaro F, Sodano A et al. (2014) Use of neonatal chest ultrasound to predict noninvasive ventilation failure. *Pediatrics* 134:e1089-1094
34. Ramanathan R, Rasmussen MR, Gerstmann DR et al. (2004) A randomized, multicenter masked comparison trial of poractant alfa (Curosurf) versus beractant (Survanta) in the treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. *Am J Perinatol* 21:109-119
35. Rey M, Segerer H, Kiessling C et al. (1994) Surfactant bolus instillation: effects of different doses on blood pressure and cerebral blood flow velocities. *Biol Neonate* 66:16-21
36. Roberts D, Dalziel S (2006) Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*:Cd004454
37. Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R (2012) Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 3:Cd000510
38. Schmölder GM, Kamlin CO, Dawson JA et al. (2011) Tidal volume delivery during surfactant administration in the delivery room. *Intensive Care Med* 37:1833-1839
39. Seger N, Soll R (2009) Animal derived surfactant extract for treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*:CD007836
40. Segerer H, Van Gelder W, Angenent FW et al. (1993) Pulmonary distribution and efficacy of exogenous surfactant in lung-lavaged rabbits are influenced by the instillation technique. *Pediatr Res* 34:490-494
41. Smith LJ, McKay KO, Van Asperen PP et al. (2010) Normal development of the lung and premature birth. *Paediatr Respir Rev* 11:135-142
42. Soll R, Özek E (2009) Multiple versus single doses of exogenous surfactant for the prevention or treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*:Cd000141
43. Speer CP, Robertson B, Curstedt T et al. (1992) Randomized European multicenter trial of surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome: single versus multiple doses of Curosurf. *Pediatrics* 89:13-20

44. Stevens TP, Harrington EW, Blennow M et al. (2007) 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 Syst Rev*:CD003063
45. Stichtenoth G, Walter G, Lange R et al. (2014) Surface tension of airway aspirates withdrawn during neonatal resuscitation reflects lung maturity. *Pediatr Pulmonol* 49:751-756
46. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G et al. (2016) European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2016 Update. *Neonatology* 111:107-125
47. Sweet DG, Turner M, Stranak Z et al. (2015) A first-in-human clinical study on the safety and efficacy of a new synthetic surfactant (CHF5633) in preterm infants with respiratory distress syndrome. In: In: Selected Abstracts of the 1st Congress of joint European Neonatal Societies (jENS 2015). *J Pediatr Neonat Individual Med*, Budapest (Hungary), p e040213
48. Thome UH, Carlo WA, Pohlandt F (2005) Ventilation strategies and outcome in randomised trials of high frequency ventilation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 90:F466-473
49. Toti P, Buonocore G, Rinaldi G et al. (1996) Pulmonary pathology in surfactant-treated preterm infants with respiratory distress syndrome: an autopsy study. *Biol Neonate* 70:21-28
50. Valls-I-Soler A, Lopez-Heredia J, Fernandez-Ruanova MB et al. (1997) A simplified surfactant dosing procedure in respiratory distress syndrome: the "side-hole" randomized study. *Spanish Surfactant Collaborative Group. Acta Paediatr* 86:747-751
51. Van Kaam AH, De Jaegere AP, Borensztajn D et al. (2011) Surfactant replacement therapy in preterm infants: a European survey. *Neonatology* 100:71-77
52. Yeh TF, Chen CM, Wu SY et al. (2016) Intratracheal Administration of Budesonide/Surfactant to Prevent Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 193:86-95
53. Zhang L, Cao HY, Zhao S et al. (2015) Effect of exogenous pulmonary surfactants on mortality rate in neonatal respiratory distress syndrome: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Pulm Pharmacol Ther* 34:46-54
54. Zola EM, Gunkel JH, Chan RK et al. (1993) Comparison of three dosing procedures for administration of bovine surfactant to neonates with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 122:453-459