

17.02.2005

Surfactanttherapie des neonatalen Atemnotsyndroms - RDS des Frühgeborenen

1. Definition:

Das RDS des Frühgeborenen (neonatales Atemnotsyndrom, primäres Surfactantmangelsyndrom) ist pathophysiologisch charakterisiert durch einen primären Surfactantmangel in einer strukturell unreifen Lunge. Daraus resultiert ein typisches klinisches Erscheinungsbild mit Tachy- und/oder Dyspnoe, expiratorischem Stöhnen sowie erhöhtem Sauerstoffbedarf (1).

2. Pathophysiologie:

Der Eckpfeiler der Pathophysiologie des RDS Frühgeborener ist ein primärer Surfactantmangel. Dieser führt zum Nicht-Öffnen bzw. Kollabieren von Alveolen, sie können nur durch unphysiologisch hohe pulmonale Eröffnungs- bzw. Beatmungsdrücke belüftet werden. Daraus resultieren Epithelläsionen im Bereich der terminalen Atemwege sowie der primitiven Alveolen (terminale Sacculi). 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 Inaktivierung von Surfactant. Eine begleitende pulmonale Hypertension unterschiedlichen Ausmaßes beeinträchtigt weiter den Gasaustausch. Sekundäre inflammatorische Reaktionen können den Krankheitsverlauf zusätzlich komplizieren ebenso wie begleitende infektiöse Komplikationen, z.B. Pneumonien u.a. durch Streptokokken der Gruppe B (2).

3. Diagnostik:

Die typische klinische Symptomatik des RDS setzt sich zusammen aus Tachypnoe, Einziehungen, expiratorischem Stöhnen bei Frühgeborenen >30 Schwangerschaftswochen. Bei sehr unreifen Frühgeborenen ist die Klinik unspezifischer bzw. erfolgen therapeutische Interventionen zu einem früheren Zeitpunkt, so dass das klinische Bild nicht voll ausgeprägt wird. Das schwere RDS ist durch eine homogene Verschattung beider Lungen charakterisiert, die radiologisch gebräuchliche Einteilung der Schweregrade I bis IV wurde von Couchard (3) in die Literatur eingeführt.

4. Therapie:

Beim Versagen konventioneller Atemunterstützung, wie Sauerstoffapplikation und nasopharyngealem oder binasalem CPAP, oder wenn primär aufgrund einer unmittelbar postnatal auftretenden respiratorischen Insuffizienz bei einem unreifen Frühgeborenen eine Intubation und maschinelle Beatmung indiziert ist, sollte eine intratracheale Surfactantapplikation eingeleitet werden. Allgemein gültige Kriterien zur Indikation der intratrachealen Surfactantapplikation gibt es bislang nicht. In klinisch kontrollierten Studien wurden verschiedene Therapieansätze prospektiv untersucht:

a) Zeitpunkt der Therapie:

- Prophylaktische oder frühe Surfactantapplikation (unmittelbar postnatal bis 60 Min. postnatal).
- Interventionsbehandlung (Rescue-Behandlung) bei klinischen und radiologischen

Zeichen

des RDS (in der Regel > 1 – 2 h postnatal).

Eine Metaanalyse zur Wirksamkeit der prophylaktischen (innerhalb der ersten 60 Lebensminuten) im Vergleich zur Interventionsbehandlung mit Surfactant zeigte eine Überlegenheit des früheren Behandlungszeitpunktes hinsichtlich der Variablen pulmonales Luftlecksyndrom (Pneumothorax u.a.) und Überleben ohne bronchopulmonale Dysplasie (4).

Evidenzniveau 1a

Kritisch muss hier angemerkt werden, dass die 8 in die Metaanalyse einbezogenen Studien eine deutlich niedrigere Rate antenatal applizierter Kortikosteroide aufweisen, als dies derzeit in der Bundesrepublik Deutschland der Fall ist. Die Häufigkeit antenataler Kortikosteroidtherapie lag in 6 der 8 in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien zwischen 14 – 50 % absolut, im Mittel bei rund 25 % (4).

Eine multizentrische Studie aus der Bundesrepublik Deutschland mit einer Rate von rund 80% antenatal applizierter Steroide konnte bei Frühgeborenen eines Gestationsalters zwischen 27 und 32 Wochen keinen Unterschied in den Variablen Mortalität, Beatmungsdauer und bronchopulmonale Dysplasie beim Vergleich der

frühen Surfactantapplikation (< 1h postnatal) zur Interventionsbehandlung nachweisen (5). Ähnliche Daten wurden in einer Studie aus den Niederlanden bei Untersuchungen eines porcinen Surfactant bei Frühgeborenen mit RDS publiziert (6).

Nach dem derzeitigen Stand der Kenntnisse soll eine frühe Surfactantapplikation, besonders bei Frühgeborenen < 27 Schwangerschaftswochen durchgeführt werden. Bei weniger unreifen Frühgeborenen, die keine antenatalen Kortikosteroide erhalten hatten und bei denen eine Intubations- und Beatmungsbedürftigkeit besteht, ist dies ebenfalls angezeigt.

Evidenzniveau 2 a.

Bei Frühgeborenen eines Gestationsalters zwischen 27 und 32 Schwangerschaftswochen ist die Interventionsbehandlung der frühen prophylaktischen Surfactant-Applikation in den relevanten neonatalen Behandlungsergebnissen gleichwertig (5).

Evidenzniveau 1b.

Bei Frühgeborenen eines Geburtsgewichts > 1250 g und eines Gestationsalters ≤ 36 Schwangerschaftswochen konnten keine Vorteile einer elektiven Intubation und Surfactantapplikation bei einem $FiO_2 \geq 0,4$ im Vergleich zu lokalen Therapiestandards nachgewiesen werden (7).

Evidenzniveau 1 b

Als Indikation für eine Surfactanttherapie im Rahmen einer Interventionsbehandlung war in der Mehrzahl der Studien eine inspiratorische Sauerstoffkonzentration von $\geq 40\%$ bei klinischen und/oder radiologischen Zeichen des RDS gewählt worden.

b) Wahl des Surfactantpräparats:

Klinisch kontrollierte Studien zum Vergleich der Wirksamkeit natürlicher Surfactantpräparationen (isoliert aus Rinder- oder Schweinelungen) mit den synthetischen, proteinfreien Präparationen zeigten eine Überlegenheit der natürlichen Surfactantpräparationen hinsichtlich der Überlebensrate, der initialen Verbesserung des Gasaustausches sowie der Häufigkeit des pulmonalen Luftlecksyndroms (8).

Evidenzniveau 1a.

c) Dosierung von natürlichen Surfactantpräparaten:

Klinisch kontrollierte Studien zum Vergleich von 50 versus 100 mg/kg Körpergewicht (KG) wurden mit einem bovinen Surfactantpräparat bzw. 100 versus 200 mg/kg KG mit einem porcinen Surfactantpräparat bei Frühgeborenen mit RDS durchgeführt (9, 10). 100 mg/kg KG waren hinsichtlich des Gasaustausches der niedrigeren Dosis von 50 mg/kg des bovinen Surfactant überlegen (8). 200 mg/kg des porcinen Surfactant ergaben keinen Vorteil gegenüber der Dosis von 100 mg/kg KG. Als Initialdosis sind daher gegenwärtig 100 mg/kg KG allgemein akzeptiert.

Evidenzniveau 1b.

Seitens der Hersteller werden Initialdosen zwischen 50 und 100 mg/kg Körpergewicht empfohlen.

Folgeapplikationen bei einem unzureichenden Therapieeffekt sollten bei einem inspiratorischen Sauerstoffbedarf von > 40-60% rund 8 Stunden oder später nach erster Surfactantapplikation vorgenommen werden. Die hierfür untersuchten Dosen lagen zwischen 50 und 100 mg/kg Körpergewicht intratracheal. Die beiden in die Metaanalyse aufgenommenen Studien aus den 90-iger Jahren setzten bis zu 3 Folgeapplikationen in einer Dosierung von 100 mg/kg KG natürlicher Surfactantpräparationen ein. Neben einer signifikanten Verbesserung des Gasaustausches war die Häufigkeit des Pneumothorax in der Gruppe mit Folgeapplikationen reduziert (Evidenzniveau 1b). Ein deutlicher Trend zu einer reduzierten Mortalität wurde in der Gruppe mit Folgeapplikationen beschrieben (11).

Evidenzniveau 1b.

Eine im Jahr 2000 publizierte US-amerikanische Studie ergab bei der Analyse eines sekundären Zielkriteriums, dass die Mortalität Frühgeborener um relativ 12% geringer war, wenn die Folgeapplikation bei einem inspiratorischen Sauerstoffbedarf von > 30% im Vergleich zu einem Sauerstoffbedarf von > 40% beim komplizierten RDS erfolgt war (12).

Evidenzniveau 1b.

d) Applikationsmodus von Surfactant beim RDS:

Surfactant wird intratracheal über eine in den Tubus eingeführte Sonde oder über einen doppellumigen Tubus bzw. über eine Absaugvorrichtung fraktioniert als Bolus appliziert. Für die Verwendung eines Doppellumentubus konnten keinerlei Nachteile im Vergleich zur zuvor als Standard geltenden Applikationsform über eine in den Tubus eingeführte Applikationssonde nachgewiesen werden (13).

Tierexperimentelle Studien über alternative Surfactantapplikationsformen wie langsame Infusion über rund 45 Minuten (14) oder die Vernebelung von Surfactant bei Frühgeborenen mit RDS (15), sollten aufgrund verminderter bzw. fehlender Effekte nicht als Standardtherapie eingeführt werden. Systematische klinisch kontrollierte Studien hierzu fehlen bislang.

e) Kombination von intratrachealem Surfactant und CPAP

Eine Metaanalyse von 4 Studien zur Kombination von früher intratrachealer Surfactantapplikation mit unmittelbar nachfolgender CPAP-Atemhilfe (InSurE) verglichen mit konventioneller Surfactantapplikation im Sinne der Interventionsbehandlung und Beatmung ergab keinen Vorteil des InSurE-Ansatzes (16).

5. Beatmung nach Surfactant:

Die Surfactantgabe ändert die Lungenmechanik und den Gasaustausch abrupt. Daher sollen die Beatmungsdrücke sowie In- und Expirationszeiten rasch an die veränderte Lungenmechanik angepasst werden, insbesondere zur Vermeidung einer Lungenüberblähung durch inadäquat hohen PEEP bzw. zu kurze Expirationszeiten sowie einer Überbeatmung (Hypokapnie) mit der Gefahr einer zerebralen Hypoxie. Die Veränderungen der Lungenmechanik resultieren aus Erhöhung der funktionellen Residualkapazität durch Distension bereits eröffneter Gasaustauscheinheiten und Rekrutierung bislang atelektatischer Einheiten (17).

Die inspiratorische Sauerstoffkonzentration ist nach Surfactantgabe zu reduzieren, um den Sauerstoffpartialdruck im angestrebten Bereich zu halten.

6. Surfactant und antenatale Kortikosteroide:

Additive Effekte von antenatal applizierten Kortikosteroiden (vorwiegend Betamethason) und Surfactant zur Prävention bzw. Therapie des Atemnotsyndroms sind sowohl in klinisch kontrollierten als auch in Beobachtungsstudien belegt (18, 19).

Bei der isolierten Betrachtung der Effekte antenataler Kortikosteroide bei sehr unreifen Frühgeborenen konnte in einer jüngst publizierten Metaanalyse ein um 50 Relativprozent vermindertes Mortalitäts- und RDS-Risiko nachgewiesen werden (20).

Evidenzniveau 1a.

7. Behandlung:

Die Surfactanttherapie ist ein Teil der komplexen Betreuungsmodalität von Risikoschwangeren und -frühgeborenen und sollte daher nur an dafür ausgewiesenen Zentren vorgenommen werden (21).

Postambel:

Systematische, klinisch kontrollierte Studien über den Einsatz von Surfactant bei extrem unreifen Frühgeborenen an der Grenze der Überlebensfähigkeit (22 – 24 Schwangerschaftswochen) liegen bislang nicht vor. Aufgrund der in diesem Entwicklungsstadium ausgeprägten anatomischen und biochemischen Unreife der Lunge erscheint ein großzügiger Einsatz von Surfactant sinnvoll.

Literatur

1. Jobe A. Respiratory distress syndrome--new therapeutic approaches to a complex pathophysiology. *Adv Pediatr* 1983;30:93-130.
2. Stark AR, Frantz ID 3rd. Respiratory distress syndrome. *Pediatr Clin North Am* 1986; 33: 533-44
3. Couchard M, Polge J, Bomsel F. Maladie des membranes hyalines. Diagnostic et surveillance radiologiques. Traitement, complications. Etude radioclinique de 589 cas. *Ann Radiol* 1974;17:669-683.
4. Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.

5. Gortner L, Wauer RR, Hammer H, Stock GJ, Heitmann F, Reiter HL, et al. Early versus late surfactant treatment in preterm infants of 27 to 32 weeks' gestational age: a multicenter controlled clinical trial. *Pediatrics* 1998;102:1153-60.
6. Egberts J, de Winter JP, Sedin G, de Kleine MJ, Broberger U, van Bel F, et al. Comparison of prophylaxis and rescue treatment with Curosurf in neonates less than 30 weeks' gestation: a randomized trial. *Pediatrics* 1993;92:768-74.
7. Escobado MB, Gunkel JH, Kennedy KA, Schattuck KE et al Texas Neonatal Research Group. Early surfactant for neonates with mild to moderate respiratory distress syndrome: A multicenter, randomized trial. *J Pediatrics* 2004;144:804-8
8. Milligan DW, Ainsworth SB. Animal-derived or synthetic surfactant for the treatment of neonatal respiratory distress syndrome: a review. *Acta Paediatr Suppl* 2001;90:25-7.
9. Gortner L, Pohlandt F, Bartmann P, Bernsau U, Porz F, Hellwege HH, et al. High-dose versus low-dose bovine surfactant treatment in very premature infants. *Acta Paediatr* 1994;83:135-41.
10. Halliday HL, Tarnow-Mordi WO, Corcoran JD, Patterson CC. Multicentre randomised trial comparing high and low dose surfactant regimens for the treatment of respiratory distress syndrome (the Curosurf 4 trial). *Arch Dis Child* 1993;69:276-80.
11. Soll RF. Multiple versus single dose natural surfactant extract for severe neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000141.
12. Kattwinkel J, Bloom BT, Delmore P, Glick C, Brown D, Lopez S, et al. High-versus low-threshold surfactant retreatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2000;106:282-8.
13. Zola EM, Gunkel JH, Chan RK, Lim MO, Knox I, Feldman BH, et al. Comparison of three dosing procedures for administration of bovine surfactant to neonates with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1993;122:453-9.
14. Segerer H, van Gelder W, Angenent FW, van Woerkens LJ, Curstedt T, Obladen M, et al. Pulmonary distribution and efficacy of exogenous surfactant in lung-lavaged rabbits are influenced by the instillation technique. *Pediatr Res* 1993;34:490-4.
15. Berggren E, Liljedahl M, Winbladh B et al. Pilot study of nebulized surfactant therapy for neonatal respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr.* 2000, 89: 460-4
16. Stevens TP, Blennow , Soll RF. 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.* 2004; (3): CD003063
17. Dinger J, Topfer A, Schaller P, Schwarze R. Functional residual capacity and compliance of the respiratory system after surfactant treatment in premature infants with severe respiratory distress syndrome. *Eur J Pediatr* 2002;161:485-90.

18. Kari MA, Hallman M, Eronen M, Teramo K, Virtanen M, Koivisto M, et al. Prenatal dexamethasone treatment in conjunction with rescue therapy of human surfactant: a randomized placebo-controlled multicenter study. *Pediatrics* 1994;93:730-6.
19. Jobe AH, Mitchell BR, Gunkel JH. Beneficial effects of the combined use of prenatal corticosteroids and postnatal surfactant on preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:508-13.
20. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000: CD 000065
21. Barrington KJ. Surfactant replacement therapy for respiratory distress syndrome. *American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn. Pediatrics* 1999;103:684-5.

Verfahren zur Konsensbildung:

Erarbeitet von L. Gortner und konsentiert von einer Delphi-Konferenz mit 28 Teilnehmern, die vom Vorstand der GNPI einberufen worden war.

Erstellungsdatum:

17. 2. 2005

Nächste Überprüfung geplant:

Februar 2008