

Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V04210322

Surfaktantbehandling af respiratorisk distress-syndrom

Henrik Verder¹, Christian Heiring² & Peter Schousboe¹

1) Børneafdelingen, Holbæk Hospital, 2) Afdeling for Intensiv Behandling af Nyfødte

og Mindre børn, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2021;183:V04210322

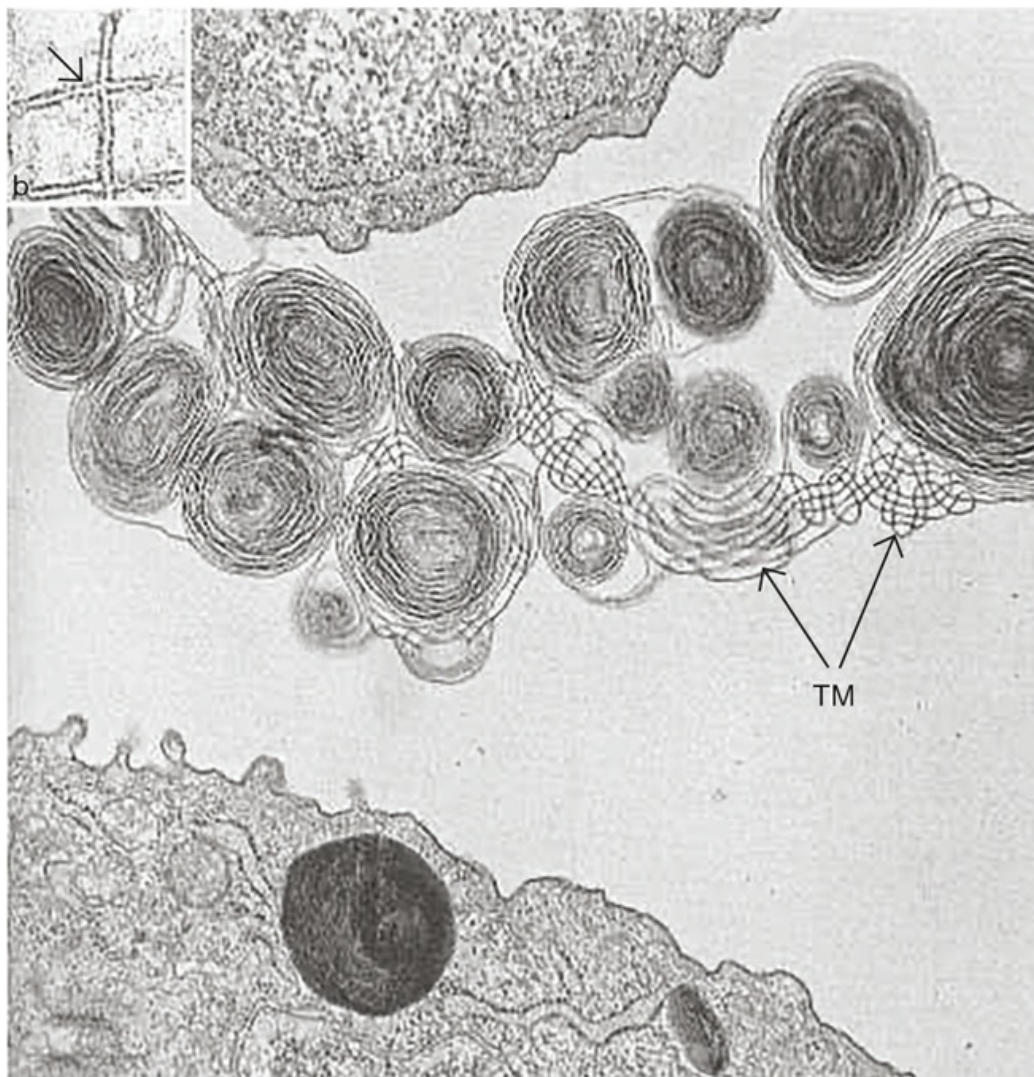
HOVEDBUDSKABER

- Lungesurfaktantindholdet er nedsat hos ca. halvdelen af præmature børn, som blive behandlet med continuous positive airway pressure.
- En metode til måling af surfaktantniveauet er derfor udviklet mhp. målrettet tidlig surfaktantbehandling.
- Behandlingsforsøg er i opstart for at vise, om metoden kan forbedre prognosen ved respiratorisk distress-syndrom.

Funktionen af det livsvigtige lungesurfaktantlag på alveoleoverfladerne er at nedsætte overfladespændingen i alveoler med lille diameter, idet overfladespændingen er defineret som den nødvendige kraft til at øge overfladen. På den måde kan lungerne åbnes ved fødslen og sikre optagelsen af ilt og udskillelsen af kuldioxid. En anden vigtig funktion er beskyttelse mod patologiske mikroorganismer på den store lungeoverflade. Lungesurfaktant er et lipoproteinkompleks, der produceres i type II-pneumocytterne og lagres i lamellar bodies (LB) (Figur 1).

Det kvantitativt dominerende og mest overfladeaktive molekyle i intakte og mature lunger er fosfolipidet dipalmitoylphosphatidylcholin (DPPC). Proteinerne udgør ca. 10%. De sikrer sammenhængen af surfaktantlaget, spredningen på lungeoverfladen og infektionsbeskyttelsen. I 1929 påviste *v. Neergaard* [2] eksistensen af lungesurfaktant ved målinger på hunde og diskuterede betydningen af substanserne for lungefunktionen hos nyfødte. Der gik mange år, før de næste forskningsresultater om lungesurfaktant forelå. I 1947 udførte *Gruenwald* [3] eksperimentelle målinger på lunger fra nyfødte døde børn og diskuterede den sandsynlige tilstedeværelse af overfladeaktive substanser på lungeoverfladerne uden kendskab til *v. Neergaards* arbejder. *Clements* [4] isolerede det overfladeaktive materiale fra rotter i 1957 og fandt, at overfladespændingen faldt til meget lave værdier ved kompression af materialet. Senere forfinede han metoden til måling af overfladespændingen, som stadig anvendes. I 1959 viste *Avery & Mead* [5], at respiratorisk distress-syndrom (RDS) var betinget af surfaktantmangel.

FIGUR 1 Elektronmikroskopi fra en rottelunge. Der ses lamellar bodies (LB), som er secerneret fra alveoleceller (pneumocytter type II) og tubular myelin (TM) i alveole. Når vejrtrækningen begynder, og LB udsættes for luft, åbner de sig som TM. Efterfølgende bliver TM spredt hurtigt som surfaktantlag over lungeoverfladen [1].



RESPIRATORISK DISTRESS-SYNDROM

RDS er den lungesygdom, man primært ser hos præmature børn i de første levedøgn. De kliniske hovedsymptomer er respiratorisk distress med central cyanose kombineret med acidose, hurtig respiration og knirken. I moderate og svære tilfælde progredierer tilstanden med lungeatelektaser og hypoksi. RDS er den hyppigste enkeltårsag til død og sequelae hos præmature børn, selv om mortaliteten er faldet meget i forbindelse med forbedret behandling.

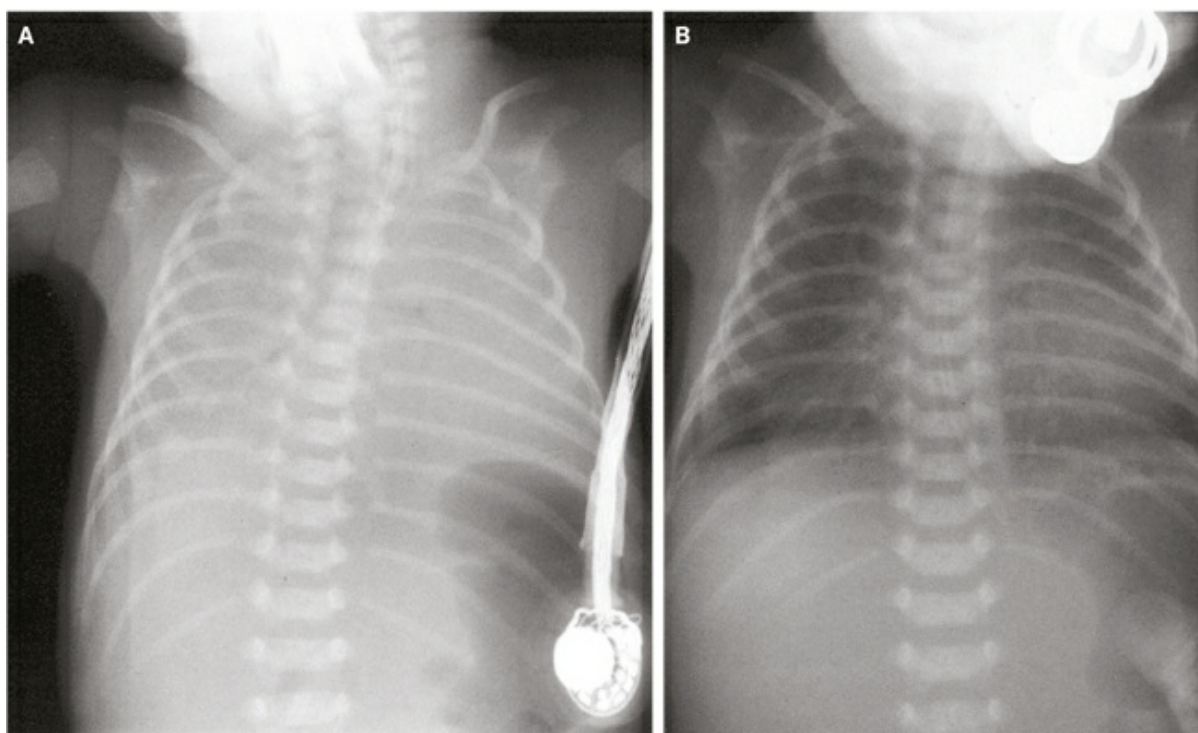
BEHANDLINGEN HISTORISK

I 1960'erne og tidligere kunne man kun behandle RDS med ilt og behandle acidosen. Den neonatale mortalitet for børn med fødselsvægt < 1.500 g, hvoraf de fleste havde RDS, var dengang 35-50%. Mekanisk ventilation (MV) til et nyfødt barn blev anvendt første gang i 1953, men var i mange år et ultimum refugium. Continuous positive airway pressure (CPAP)-behandling af RDS blev introduceret i 1968-1971 [6]. Da nyfødte er næseåndere, viste behandling med nasal (n)CPAP sig at være velegnet [7]. Effekten var overvældende, da mortaliteten blev mere end halveret, barotraumer blev undgået, og børnene kunne være vågne, hvilket sikrede bedre mor-barn-kontakt, observation og sygepleje.

I 1970'erne begyndte man globalt at analysere surfaktant i amnionvæske for at sikre fødsel af børn med begyndende intrauterin hypoksi og andre sygdomme på et optimalt tidspunkt, hvad angår lungematuritet. I 1974 blev en tyndtlagskromatografisk metode udviklet [8, 9] til bestemmelse af DPPC i et dansk pædiatrisk-obstetrisk samarbejde. De kliniske resultater var gode [10], men metoderne blev senere opgivet globalt pga. risiko for abort ved amniocentese og effektiviseret neonatal behandling.

I 1970'erne og 1980'erne blev respiratorerne forbedret så meget, at CPAP næsten blev glemt globalt, men ikke i Danmark [11] og på et enkelt center i USA (Columbia). Surfaktant blev givet første gang med succes i 1980 til et barn, som havde RDS og lå i respirator [12], og da nCPAP-behandling blev kombineret med surfaktantbehandling efterfulgt af tidlig ekstubation til nCPAP, den såkaldte intubation-surfaktant-ekstubation (INSURE)-metode, blev resultaterne yderligere forbedret. INSURE blev anvendt første gang globalt i 1989 i Holbæk og fulgt op af en pilotundersøgelse [13]. Undersøgelsen viste, at over halvdelen af svært syge børn med RDS, som blev behandlet med INSURE, kunne undgå MV og overleve med få sequelae. Effekten af INSURE er illustreret i **Figur 2** ved røntgen af thorax hos et barn med svær RDS før og efter surfaktantbehandling. Surfaktantbehandling af RDS blev indført i Danmark i 1989 og nedsatte hurtigt den neonatale mortalitet for børn med fødselsvægt \leq 1.500 g til ca. 10% [14], og en randomiseret undersøgelse viste, at børn, som havde moderat til svær RDS og blev behandlet med INSURE, havde højsignifikant bedre oxygenisering seks timer efter behandlingen og mindre behov for MV i den første leveuge [15]. Pga. disse undersøgelser blev nCPAP-behandling igen benyttet mere og mere globalt.

FIGUR 2 Røntgen af thorax hos et nyfødt barn med en fødselsvægt på 928 g og svær respiratorisk distress-syndrom, som blev behandlet med nasal continuous positive airway pressure (CPAP) hurtigt efter fødslen, tidlig surfaktantindgift ved intubation og hurtig ekstubation til nasal CPAP. **A.** En time efter fødslen. **B.** To timer efter surfaktantbehandling og tre timer efter fødslen.



BEHANDLINGEN I DAG

Hovedbehandlingen er ilt og tidlig nCPAP-behandling kombineret med tidlig målrettet surfaktantbehandling og i svære tilfælde MV. Centralisering af præmature fødsler har været væsentligt for prognosen for mødre og børn. Prænatalsteroidbehandling af mødre to døgn før fødslen accelererer børnenes surfaktantdannelse og forbedrer prognosen ved RDS. De fleste for tidligt fødte børn behøver ikke intubation ved fødslen og kan stabiliseres initialt med nCPAP-behandling. Hvis muligt undgås ventilation ved fødslen, da selv kortvarig ventilation med høje volumina kan destruere surfaktantlaget [16], bl.a. da de første vejtrækninger vanskeligt kan eftergøres. Høje ilttensioner undgås også, da hyperoksi medfører dannelse af skadelige frie radikaler. I dag er INSURE en af hovedmetoderne globalt til den primære behandling af RDS [17]. Curosurf, som er fremstillet af griselunger, er det eneste kommercielle surfaktantpræparat i Danmark og er mere effektivt end surfaktantpræparater produceret af kalvelunger. Bivirkningerne er sjældne, hvis behandlingen i forbindelse med indgift af surfaktant optimeres. F.eks. forebygges pneumothorax af tidlig surfaktantindgift, men øges hvis ventilations- og CPAP-trykket ikke nedsættes hurtigt efter behandlingen. Surfaktant kan gives som INSURE eller til ventilerede børn via tuben. Indgift af surfaktant via et tyndt kateter (less invasive surfactant administration) [18, 19] er en mulighed specielt til meget præmature børn. Denne metode blev for første gang anvendt i Holbæk i 1990 [13] og senere i Tyskland og globalt. Nebuliseret surfaktant er en kommende lovende administrationsform. Detaljerede retningslinjer for behandling af RDS er i de senere år udgivet af et europæisk ekspertpanel [20].

HURTIG TEST TIL FORUDSIGELSE AF LUNGEMATURITETEN

Et væsentligt dilemma er, at der kun hos omkring halvdelen af præmature nyfødte udvikles RDS i en grad, hvor nCPAP-behandling er utilstrækkelig og surfaktantbehandling nødvendig, og at effekten af surfaktantbehandling er signifikant bedre, jo tidligere man behandler [21]. Omvendt kræver surfaktantbehandling luftvejshåndtering, der ikke er uden risiko for børn, der ikke behøver behandlingen. Det vil derfor være en afgørende fordel, hvis en nem og hurtig metode til måling af lungemodenhed allerede ved fødslen kan bruges til forudsigelse af behovet for surfaktantbehandling [20]. Biomarkører for lungemodenhed, hvoraf lecitet DPPC er den vigtigste, kan måles i amnionvæske og ventrikelsekret umiddelbart efter fødslen. Der er udviklet flere brugbare metoder såsom mikroboblestabilitetstest [22] og tælling af LB [23, 24] til bestemmelse af lungematuriteten i væskerne, men begge metoder er tidskrævende laboratoriemetoder. Ligeledes er fortynding et problem, da amnionvæske og ventrikelsekret ud over at være produceret i lungerne til dels består af fosterurin. Fortynding omgås ved at bestemme lungematuriteten som lecitin-sphingomyelin(L/S)-ratioen, da koncentrationen af fosfolipidet sphingomyelin er relativt konstant i ventrikelsekret gennem graviditeten, hvorimod lecitinkoncentrationen øges med gestationsalderen [25]. En metode til måling af L/S-ratioen baseret på midt-infrarød spektroskopi, der i modsætning til andre metoder er meget hurtig, er blevet udviklet. Algoritmen er udviklet ved hjælp af machine learning ved måling på friske ventrikelsekreter samtidigt med referencemålinger ved hjælp af massespektroskopi [26]. Analysen foretages på få µl væske uden tilsætningsstoffer, og analysetiden er 8-10 min. Efterfølgende er metoden evalueret i et multicenterstudie med meget præmature børn, hvor sensitiviteten var 91% og specificitet 79% af L/S vedrørende prædiktionen af RDS [27]. Da alle præmature børn kort efter fødslen får en ventrikelsonde, kan ventrikelsekret nemt opsamles. Et point-of-care (POC)-spektrometer er udviklet, så undersøgelsen kan foretages bedside umiddelbart efter fødslen. For at afprøve metoden klinisk planlægges en dansk randomiseret undersøgelse, hvor nyfødte præmature randomiseres til behandling med surfaktant vejledt af L/S-ratiobestemmelse med POC-spektrometeret, eller surfaktantbehandling efter afdelingernes sædvanlige indikation dvs. $FiO_2 > 30\%$ [20].

AKUT RESPIRATORY DISTRESS-SYNDROM

Erhvervet surfaktantmangel i form af akut RDS (ARDS) ses i alle aldersgrupper ved aspiration, drukning, forgiftninger og lungeinfektioner, og surfaktantbehandling bør overvejes ved disse tilstande. Det kliniske billede ved COVID-19-infektion varierer fra asymptomatisk sygdom til svær respiratorisk distress med øget lungkapillærpermeabilitet, atelektaser og mistanke om surfaktantmangel. Et letter to the editor er publiceret vedrørende dette [28]. Surfaktantindholdet i trakealsekret måles ved DPPC-koncentrationen og ikke L/S-ratio. En dansk klinisk undersøgelse er startet med bestemmelse af surfaktantniveauet med POC-spektrometeret fra intuberede patienter, som har COVID-19, sammenholdt med surfaktantniveauet hos patienter, som er intuberede af anden årsag. Nebuliseret surfaktant ved COVID-19-infektion kan senere blive en mulighed [29].

ARTIFICIAL INTILLIGENS TIL FORUDSIGELSE AF BRONKOPULMONÆR DYSPLASI

Bronkopulmonær dysplasi (BPD) er en sygdom hos meget for tidlige fødte børn og medfører høj morbiditet også senere i livet. Symptomerne starter typisk et par uger efter fødslen ved øget iltbehov. BPD har en multifaktoriel ætiologi, hvor chorioamnionitis ofte er involveret. I et studie af præmature børn med gestationsalderen 24-31 uger er der vha. artificial intelligence (AI) udviklet en algoritme til forudsigelse af BPD ved fødslen ved at kombinere spektrale data fra ventrikelsekret med surfaktantbehandling tæt på fødslen som vigtigste kliniske data fulgt af fødselsvægt og gestationsalder [30]. Flere kliniske data var inkluderet i analyserne, men influerede ikke på forudsigelsen. Da BPD er en progressiv tilstand, er tidlig forudsigelse vigtig og vil muliggøre forskning

mhp. forebyggelse af sygdommen. Eksempelvis mindsker tidlig surfaktantbehandling forekomsten og sværhedsgraden [24] formentlig pga. mindsket risiko for MV og barotraumer hos patienterne med RDS. Ikke alle patienter med BPD har RDS, og tilstandene er to forskellige sygdomme [30].

NATIONALT OG INTERNATIONALT SAMARBEJDE

Samarbejdet mellem børnelæger og sygeplejersker har været væsentligt for de gode danske resultater, da fælles retningslinjer for behandling af præmature børn er udviklet over de sidste 30 år. Afgørende har også været, udviklingen af et multidisciplinært team af klinikere, biokemikere, cellebiologer, AI-ingeniører og matematikere.

Samarbejdspartnerne vedrørende surfaktantforskning har været fra Skandinavien, Storbritannien, Tyskland, Italien, flere andre europæiske lande, USA, Mexico, Brasilien og Kina. Samarbejdet med professor *Bengt Robertson* (& 2008) i Stockholm har været af afgørende betydning. Han sikrede, at Danmark fra 1989 fik adgang til Curosurf, før det var til salg, og at danske børnelæger fra starten kunne deltage i den første internationale samarbejdssgruppe vedrørende surfaktantforskning.

KONKLUSION

En metode til målrettet surfaktantadministration til nyfødte med RDS er udviklet og vil blive afprøvet i en dansk randomiseret undersøgelse. Det er endvidere påvist, at surfaktantindholdet kan måles hos patienter med COVID-19, hvor der er mistanke om surfaktantmangel i svære tilfælde.

Korrespondance *Henrik Verder*. E-mail: henrik.verder@dadlnet.dk

Antaget 23. august 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 1. november 2021

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2021;183:V04210322

SUMMARY

Surfactant therapy of respiratory distress syndrome

Henrik Verder, Christian Heiring & Peter Schousboe

Ugeskr Læger 2021;183:V04210322

This review gives a summary of the development of a method to measure lung surfactant on gastric aspirate at birth in premature infants with the purpose to treat respiratory distress syndrome early with targeted surfactant. Machine learning was used to create the algorithm, and a point-of-care spectrometer was constructed for use in the delivery room. The sensitivity was 91% and specificity 79% in a clinical trial. The same method was used to measure surfactant in tracheal fluid in patients with COVID-19 since lung surfactant may be diminished in these patients.

REFERENCER

1. Williams MC. Conversion of lamellar body membranes into tubular myelin in alveoli of fetal rat lungs. *J Cell Biol* 1997;72:260-77.
2. v. Neergaard K. Neue Auffassungen über einen Grundbegriff der Atemmechanik. *Z Gesamt Exp Med* 1929;66:373-94.
3. Gruenwald P. Surface tension as a factor in the resistance of neonatal lungs to aeration. *Am J Obstet Gynecol* 1947;53:996-1007.
4. Clements JA. Surface extensions of lung extracts. *Proc Soc Exp Biol Med* 1957;95:170-2.
5. Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am J Dis Child* 1959;97:517-23.
6. Gregory GA, Kitterman JA, Phibs RH et al. Treatment of idiopathic respiratory distress syndrome with continuous positive airway pressure. *N Engl J Med* 1971;283:1333-40.
7. Argostino R, Orzalesi M, Nodari S et al. Continuous positive airway pressure (CPAP by nasal cannula in the respiratory distress syndrome (RDS) of the newborn. *Pediatr Res* 1973;7:50.
8. Verder H, Clausen J. Assay of phospholipids in the amniotic fluid. *Clin Chim Acta* 1974;51:257-69.
9. Verder H. Prænatal bestemmelse af lungematuriteten og forebyggelse af idiopatisk respiratory distress syndrom. *Ugeskr Læger* 1980;142:3193-4.
10. Verder H, Felbo M, Fonseca G et al. Lecithin-sphingomyelin ratio in amniotic fluid for determination of the optimal time of termination of pregnancy. *Dan Med Bull* 1978;25:212-7.
11. Kamper J, Wulff K, Larsen C et al. Early treatment with nasal continuous positive airway pressure in very-low-birth-weights infants. *Acta Paediatr* 1993;82:193-7.
12. Fujiwara T, Maeta H, Chida S et al. Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. *Lancet* 1980;1:55-9.
13. Verder H, Agertoft L, Albertsen P et al. Surfaktantbehandling af nyfødte med respiratorisk distress-syndrom primært behandlet med nasal kontinuerligt positivt luftvejstryk. *Ugeskr Læger* 1992;154:2136-9.
14. Kroner J, Hjelt K, Nielsen JE et al. Den neonatale mortalitet, morbiditet og senfølger hos børn med fødselsvægt mindre end 1501 g eller svangerskabslængde mindre end fulde 31 uger, primært indlagt på et centralsygehus. *Ugeskr Læger* 1995;157:5707-11.
15. Verder H, Robertson B, Greisen G et al. Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1994;331:1051-5.
16. Björklund L, Ingimarsson J, Curstedt T et al. Manual ventilation with a few large breaths at birth compromises the therapeutic effect of subsequent surfactant replacement in immature lambs. *Pediatr Res* 1997;42:105-12.
17. Verder H. Nasal CPAP has become an indispensable part of the primary treatment of newborns with respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr* 2007;96:482-4.
18. Kribs A, Pillekamp F, Hunseler C et al. Early administration of surfactant in spontaneous breathing with nCPAP: feasibility and outcome in extremely premature infants (postmenstrual age \leq 27 weeks). *Paediatr Anaesth* 2007;17:364-9.
19. Herting E, Härtel C, Göpel W. Less invasive surfactant administration: best practices and unanswered questions. *Curr Opin Pediatr* 2020;32:228-34.
20. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome-2019 update. *Neonatology* 2019;115:432-50.
21. Verder H, Albertsen P, Ebbesen F et al. Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of less than 30 weeks' gestation. *Pediatrics* 1999;103:e24.
22. Verder H, Ebbesen F, Linderholm B et al. Prediction of respiratory distress syndrome by microbubble stability test on gastric aspirates in newborns of less than 32 weeks' gestation. *Acta Paediatr* 2003;92:728-33.
23. Verder H, Ebbesen F, Brandt J et al. Lamellar body counts on gastric aspirates for prediction of respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr* 2011;100:175-80.
24. Verder H, Ebbesen F, Fenger-Grøn J et al. Early surfactant guided by lamellar body counts on gastric aspirat in very preterm infants. *Neonatology* 2013;104:116-22.
25. Gluck L, Kulovich MV, Borer RC et al. Diagnosis of respiratory distress syndrome by amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1971;109:440-5.
26. Schousboe P, Verder H, Jessen T et al. Predicting respiratory distress syndrome at birth using fast test based on spectroscopy

- of gastric aspirates. 1. Biochemical part. *Acta Paediatr* 2020;109:280-4.
27. Heiring C, Verder H, Schousboe P et al. Predicting respiratory distress syndrome at birth using fast test based on spectroscopy of gastric aspirates. 2. Clinical part. *Acta Paediatr* 2020;109:285-90.
28. Schousboe P, Wiese L, Heiring C et al. Assessment of pulmonary surfactant in COVID-19 patients. *Critical Care* 2020;24:552.
29. DiBlasi RM, Kajimoto M, Poli JA et al. Breath-synchronized nebulized surfactant in a porcine model of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Explor* 2021;15:e0338.
30. Verder H, Heiring C, Ramanathan R et al. Bronchopulmonary dysplasia predicted at birth by artificial intelligence. *Acta Paediatr* 2021;110:503-9.