

## Surfactant substitution in very small pretermatures

**Summary.** In addition to the established treatment of neonatal respiratory distress syndrome by oxygen supplementation, artificial ventilation and thermoneutrality, substitution of surfactant offers a new therapeutic perspective. Up to now, either artificial mixtures of surface active components or surfactant extracts from minced animal lungs, lung lavage fluid, or human amniotic fluid have been used in controlled trials of prophylactic and rescue surfactant treatment. Meta-analysis of controlled prevention trials including about 2,400 preterm infants shows decreased mortality (21% in controls, 9.5% in infants treated with natural preparations,  $p < 0.001$ ; 17% in controls, 11% in infants treated with artificial preparations,  $p < 0.001$ ) and fewer complications of artificial ventilation (pneumothorax: 24 vs. 7.2% with natural preparations,  $p < 0.001$ ; 20 vs. 15% with artificial preparations,  $p < 0.05$ ). In rescue studies on more than 1,900 preterm infants, natural surfactant preparations decreased complications of artificial ventilation such as pulmonary interstitial emphysema and pneumothorax (32 vs. 13%,  $p < 0.001$ ). Although the immediate effect of artificial preparations is mild, the incidence of pneumothorax also could be reduced (30 vs. 19%,  $p < 0.001$ ). Mortality could be reduced by 1/3 with natural (31 vs. 20%,  $p < 0.001$ ) and with artificial preparations (23 vs. 16%,  $p < 0.01$ ). The incidence of bronchopulmonary dysplasia and intracerebral hemorrhage, however, did not drop significantly. Severe adverse side effects of this treatment seem to be rare. There are, however, potential hazards of surfactant substitution. Its use should be restricted to fully staffed and equipped neonatal intensive care units.

**Key words:** Preterm infants – Respiratory distress syndrome – Surfactant substitution – Meta-Analysis of controlled trials.

**Zusammenfassung.** Neben der bewährten Behandlung mit Sauerstoff-

Monatsschr Kinderheilkd (1991) 139:2–15 © Springer-Verlag 1991

## Surfactantsubstitution beim sehr kleinen Frühgeborenen \*

M. Obladen und H. Segerer

Abteilung für Neonatologie, Kinderklinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Rudolf Virchow, Freie Universität Berlin

### Häufigkeit des Atemnotsyndroms

In der Bundesrepublik Deutschland erkranken derzeit 0,5–1% aller Neugeborenen an einem Atemnotsyndrom (RDS). Mit seinen Folgen ist es

\* Hauptreferat auf der 85. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde, 19. 9. 1989 in Ulm, aktualisiert 2. 11. 1990

zufuhr, künstlicher Beatmung und Thermoneutralpflege stellt die Substitution von Surfactant eine neue Therapiemöglichkeit des infantilen Atemnotsyndroms dar. Bisher eingesetzte Surfactantpräparate sind entweder künstliche Gemische von Surfactantkomponenten oder Extrakte aus Tierlungen bzw. menschlichem Fruchtwasser. Sie wurden in kontrollierten Studien zur Verhinderung oder zur Behandlung eines Atemnotsyndroms eingesetzt. Eine Metaanalyse kontrollierter Studien an etwa 2400 Frühgeborenen, bei denen künstlicher oder natürlicher Surfactant unmittelbar nach Geburt appliziert wurde, um ein Atemnotsyndrom zu verhindern („Präventionsstudien“), zeigt verminderte Sterblichkeitsraten (21% bei Kontrollkindern, 9,5% bei Kindern, die mit natürlichen Präparaten behandelt wurden,  $p < 0,001$ ; bzw. 17% bei Kontrollkindern, 11% bei Kindern, die mit künstlichen Präparaten behandelt wurden,  $p < 0,001$ ) und weniger Komplikationen der künstlichen Beatmung (Pneumothorax: 24 vs. 7,2%,  $p < 0,001$ , mit natürlichen, 20 vs. 15%,  $p < 0,05$ , mit künstlichen Präparaten). Kontrollierte „Interventionsstudien“ an über 1900 Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom

für die Hälfte der neonatalen Todesfälle verantwortlich.

Damit sterben in der Bundesrepublik jährlich etwa 1500 Neugeborene an dieser Erkrankung. Hinzu kommen gravierende Komplikationen – zerebrale Hypoxiefolgen, intraventrikuläre Blutungen, bronchopulmonale Dysplasie –, die Gesundheit und Entwicklung von mindestens ebensovielen Kindern beeinträchtigen.

ergaben eine drastische Verminderung von Komplikationen der künstlichen Beatmung wie interstitielles Lungenemphysem und Pneumothorax nach Behandlung mit einem natürlichen Präparat (32 vs. 13%,  $p < 0,001$ ). Obwohl künstliche Präparate nur einen geringen unmittelbaren Effekt zeigen, konnte mit ihnen ebenfalls die Pneumothoraxrate gesenkt werden (30 vs. 19%,  $p < 0,001$ ). Die Sterblichkeit wurde mit natürlichen (31 vs. 20%,  $p < 0,001$ ) und mit künstlichen Präparaten (23 vs. 16%,  $p < 0,01$ ) um etwa ein Drittel gesenkt. Die Häufigkeit von bronchopulmonaler Dysplasie und Hirnblutung änderte sich jedoch nicht wesentlich. – Schwerwiegende Nebenwirkungen dieser Behandlung scheinen selten zu sein. Allerdings sind potentielle Gefahren der Surfactantsubstitution erkennbar. Deshalb sollte ihre Anwendung vorerst auf Frühgeborene in Einrichtungen beschränkt bleiben, die über alle Möglichkeiten und Erfordernisse neonataler Intensivpflege verfügen.

**Schlüsselwörter:** Frühgeborene – Atemnotsyndrom – Surfactantsubstitution – Metaanalyse kontrollierter Studien.

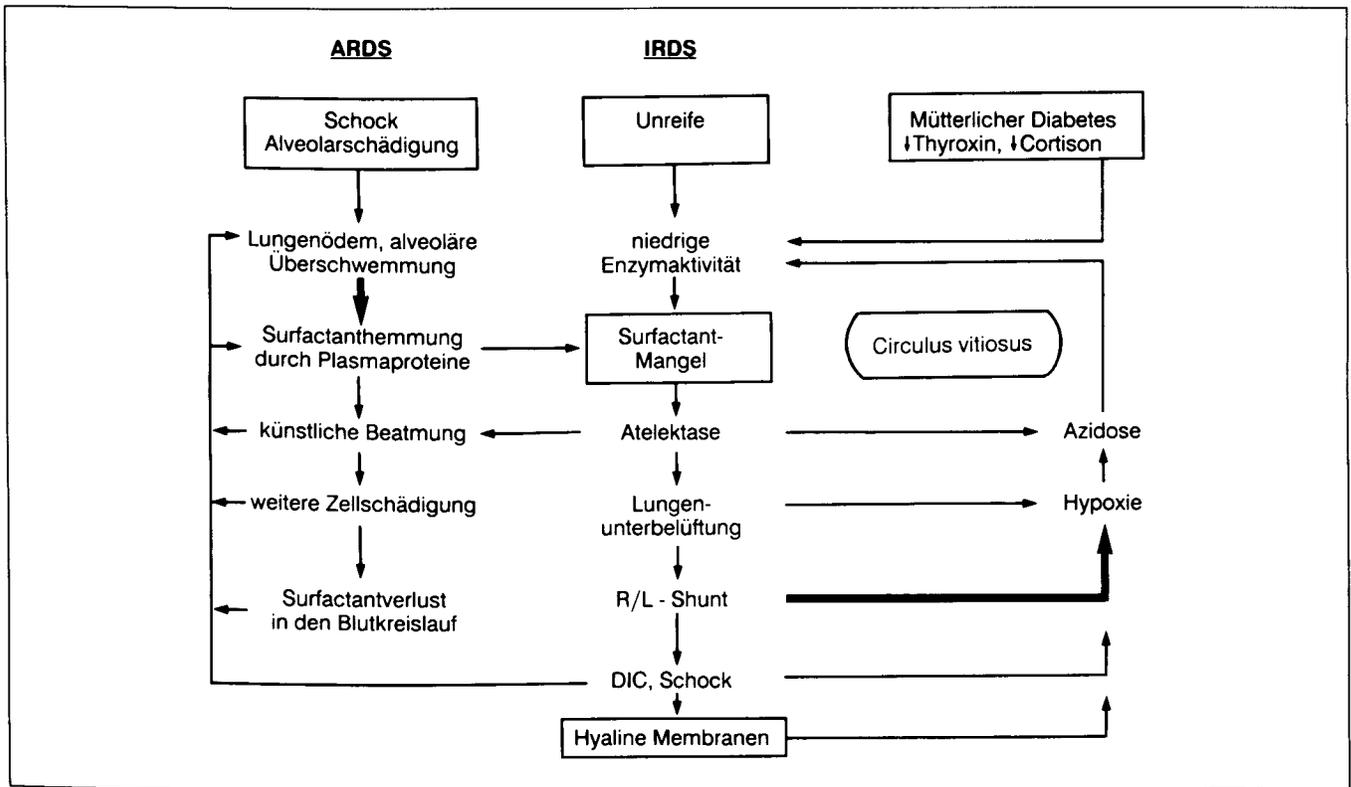


Abb. 1. Pathogenetische Mechanismen bei der Entstehung der neonatalen (IRDS) und adulten (ARDS) Form des Atemnotsyndroms. (R/L-Shunt = Rechts-Links-Shunt; DIC = disseminierte intravasale Gerinnung)

## Surfactantkomponenten

Für die normale Lungenfunktion ist an der alveolären Luft-Wasser-Grenzschicht ein Substanzgemisch notwendig, das die Oberflächenspannung des Flüssigkeitsfilms auf dem Epithel bei Expiration senkt und so einer Atelektasenbildung vorbeugt. Dieses Substanzgemisch wird als Surfactant bezeichnet, ein Begriff, der aus "surface-active agent" zusammengesetzt ist. Der oberflächenaktive Surfactantfilm besteht aus Lipiden (ca. 90%) und Proteinen (ca. 10%). 85% der Lipide sind polare Phospholipide; die wesentlichen Komponenten sind das doppelt gesättigte Dipalmitoyl-Phosphatidylcholin sowie Phosphatidylglycerol, -serin, -inositol, -äthanolamin und Sphingomyelin. Den größten Anteil der Surfactantproteine macht SP-A aus, ein Glykoprotein von 28–36 kDa, das wahrscheinlich die Adsorption von Phospholipiden an die Luft-Wasser-

Grenzfläche unterstützt und regulatorische Funktionen für Sekretion und Wiederaufnahme der Phospholipide durch Typ II-Pneumozyten ausübt [37]. Kleine, hydrophobe Proteolipide (SP-B, Molekulargewicht 15–18 bzw. SP-C, 4–8 kDa) erhöhen die Oberflächenaktivität der Phospholipide, scheinen aber auch an Wiederaufnahme und Abbau von Surfactantkomponenten beteiligt zu sein [78].

Die Funktion eines weiteren Surfactant-assoziierten Proteins ist noch unklar [55].

## Pathogenese des Atemnotsyndroms

Der Begriff des Atemnotsyndroms ist nicht auf das Neugeborenenalter beschränkt, wird aber nur auf Formen des Lungenversagens angewendet, die mit Störungen der Surfactantfunktion einhergehen.

Abbildung 1 illustriert die wichtigsten pathogenetischen Mechanismen der adulten und der neonatalen Form des Atemnotsyndroms. Beim adulten Atemnotsyndrom entsteht der Surfactantmangel infolge Inhibierung

durch Serumproteine, die in die Alveolen eindringen. Ursache des neonatalen Atemnotsyndroms ist der Surfactantmangel infolge Unreife der Enzymsysteme. Reifer Surfactant enthält Phosphatidylglycerol, das auch bei Geburtsasphyxie nur selten inaktiviert wird [32]. Der Surfactant des Frühgeborenen ohne Atemnotsyndrom enthält statt dessen Phosphatidylinositol. Fehlen beide Phospholipide im Surfactant, so resultiert ein schweres Atemnotsyndrom. Sowohl bei Surfactant-inhibition wie bei Surfactantmangel führt erhöhte Membranpermeabilität zur Bildung von hyalinen Membranen und interstitiellem Ödem. Letztlich sind alle Hauptfunktionen der Atmung gestört: die Ventilation ist vermindert, hoher Lungengefäßwiderstand führt zu Rechts-Links-Shunt und verminderter Lungenperfusion, die alveolokapilläre Diffusionsstrecke ist durch hyaline Membranen und Gewebedem verlängert.

Trotz mancher Gemeinsamkeiten zwischen adultem und neonatalem Atemnotsyndrom beschränken wir uns im folgenden auf die durch primären Surfactantmangel verursachte neonatale Form.

Tabelle 1. Ursprung und Zusammensetzung der Surfactantpräparate (oben: natürliche, unten: künstliche Präparate)

Präparat	Literatur-Nr.	Hersteller	Zusammensetzung	Phospholipide (%) <sup>a</sup>	Protein (%) <sup>a</sup>
Surfactant-TA <sup>®</sup>	24, 25	Tokyo Tanabe	Lipidextrakt aus Rinderlungengewebe	81-88	1
Survanta <sup>®</sup>	35, 56, 67	Ross/Abbott	+ Fett(säuren)anreicherung		
Calf-lung-surfactant-extract	23, 42, 62, 63		Lipidextrakt aus Rinder- oder Kälber-Lavage	90-95	1
Humaner Surfactant	33, 50	-	Extrakt aus menschlichem Fruchtwasser	80	5
Surfactant-CK <sup>®</sup>	40	Kyoto	Lipidextrakt aus Schweinelunge		
Curosurf <sup>®</sup>	11, 58	Chiesi	Lipidextrakt aus Schweinelunge	99	1
Alveofact <sup>®</sup>	15, 28	Thomae	Lipidextrakt aus Rinder-Lavage	99	1
ALEC <sup>b</sup>	52, 72	Britannica	Mischung aus DPPC:PG 7:3		
Phospholipide	21	-	DPPC:HDL 10,0:1,0		
Exosurf <sup>®</sup> pediatric	12, 19, 74, 75	Burroughs-Wellcome	DPPC:Hexadecanol:Tyloxapol 13,5:1,5:1		

<sup>a</sup> Differenz bis 100%: Andere Lipide

<sup>b</sup> "Artificial lung expanding compound"

## Geschichte der Surfactantsubstitution

Bereits 1947 hat Gruenwald die Idee eines therapeutischen Surfactantersetzes entwickelt [30].

Fünf Jahre, nachdem Avery und Mead den Surfactantmangel als Hauptursache des neonatalen Atemnotsyndroms erkannt hatten [1], führten 1964 Robillard et al. [59] und kurz danach Chu et al. [10] die ersten Substitutionsversuche mit der Surfactanthauptkomponente Dipalmitoyl-Phosphatidylcholin durch. Diese Substanz bildet jedoch bei Körpertemperatur keinen oberflächenaktiven Film. Außerdem wurden Ultraschallvernebler zur Applikation verwendet. Heute ist bekannt, daß Ultraschall die Oberflächenaktivität von Phospholipidstrukturen verändert [53]. Aus diesen Gründen wurde kein Behandlungserfolg erzielt.

Enhörning et al. [22] und Robertson et al. [57] benutzten in systematischen Experimenten natürliche Surfactantextrakte, die aus Tierlungen gewonnen wurden und neben den Phospholipiden auch Proteine enthielten. Jeder dieser Extrakte erwies sich sowohl in homologen wie in heterologen Atemnotsyndrom-Tiermodellen als wirksam.

Als erste behandelten Fujiwara et al. 1980 menschliche Frühgeborene, die an einem Atemnotsyndrom erkrankt waren, mit einem Lipidextrakt aus zerkleinerten Rinderlungen [24]. Sie beobachteten eine exzellente Verbesserung der Oxygenierung. Seitdem wurde eine Fülle von Thera-

piestudien unternommen und publiziert.

Derzeit sind mehrere deutsche Kinderkliniken an multizentrischen Surfactant-Substitutionsstudien beteiligt; zwei Surfactantpräparate sind kürzlich vom Bundesgesundheitsamt zum Einsatz bei Frühgeborenen zugelassen worden. Daher soll im folgenden dargestellt werden, welche Wirkungen dieser neuen Therapie gesichert sind, wo die Grenzen des gegenwärtigen Kenntnisstandes verlaufen, und mit welchen Problemen gerechnet werden muß.

## Surfactantpräparate

Tabelle 1 enthält eine Übersicht über die natürlichen und künstlichen Surfactants, die bislang an menschlichen Neugeborenen eingesetzt wurden. Alle Surfactantpräparationen tierischen Ursprungs werden durch Chloroform-Methanol-Extraktion aus zerkleinerten Lungen oder aus Tierlungen-Lavage gewonnen. Surfactant-TA<sup>®</sup> („TA“ steht für Tokyo-Akita, die Heimatstädte der Entwickler) und Survanta<sup>®</sup> sind mit Dipalmitoyl-Phosphatidylcholin, freien Fettsäuren sowie Neutralfetten angereichert. Calf-Lung-Surfactant-Extract und humaner Surfactant enthalten – ohne nachträgliche Anreicherung – unterschiedliche Beimischungen von Neutralfetten. Der Proteinanteil in Calf-Lung-Surfactant-Extract, in Curosurf<sup>®</sup> und in Alveofact<sup>®</sup> besteht aus niedrigmolekularen, hydrophoben Proteinen. – Im Gegensatz zu diesen

tierischen Präparationen wird humaner Surfactant aus menschlichem Fruchtwasser bei Kaiserschnittbindung reifer Neugeborener gewonnen; da kein Lipidextraktionsverfahren angewandt wird, enthält dieses humane Surfactantpräparat neben den lipophilen Proteinen auch das hydrophile Glykoprotein.

Künstliche Surfactantpräparate wurden mit dem Ziel entwickelt, eine potentielle Sensibilisierung der Patienten gegen Fremdeiweiße zu vermeiden und Rohstoffe zu verwenden, die industriell in unbegrenzten Mengen hergestellt werden können.

“Artificial lung expanding compound” ist ein Gemisch aus Dipalmitoyl-Phosphatidylcholin (DPPC) und Phosphatidyl-Glycerol im Verhältnis 7:3; Exosurf<sup>®</sup> Pediatric besteht ebenfalls aus DPPC, einem Detergens (Tyloxapol) und einem Alkohol (Hexadecanol), der die Ausbreitung von DPPC an der Wasser-Luft-Grenzfläche unterstützt.

Derzeit sind künstliche Surfactantpräparate in Entwicklung, die neben oberflächenaktiven Phospholipiden rekombinante humane Surfactantproteine enthalten.

## Surfactantsubstitution

Surfactantpräparate können auf zwei Weisen eingesetzt werden:

1. Zur *Prävention* eines Atemnotsyndroms;
2. zur Behandlung eines bereits bestehenden Atemnotsyndroms (*Intervention*).

Beide Vorgehensweisen sind sowohl mit natürlichen als auch mit künstlichen Präparaten in kontrollierten Studien angewandt worden.

## Kontrollierte Substitutionsstudien: Übersicht

Die folgende Übersicht stützt sich auf 29 kontrollierte, randomisierte und miteinander vergleichbare Studien aus den Jahren 1985–1990.

### Methode der statistischen Metaanalyse

Die Patientenzahlen der meisten randomisierten, kontrollierten Studien über Surfactantsubstitution sind klein; manche Studien kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen bezüglich Letalität und Komplikationen des Atemnotsyndroms. Das Ziel dieser Metaanalyse ist es, einige dieser Unsicherheiten zu beseitigen und zu zeigen, welche Wirkungen einer Surfactantsubstitution im allgemeinen erwartet werden kann.

In diese Metaanalyse wurden alle randomisierten, kontrollierten Sur-

factant-Substitutionsstudien aufgenommen, die bis Ende September 1990 publiziert und uns zugänglich waren; zwei Studien, die sich ausschließlich mit Frühgeborenen über 30 bis 36 Schwangerschaftswochen befaßten [16, 63], wurden nicht eingeschlossen. Die Studien wurden unterteilt in Untersuchungen mit künstlichen und natürlichen Präparaten sowie in Präventions- und Interventionsstudien. Für jeden Ergebnisparameter (Pneumothorax, Hirnblutung, Ductus arteriosus persistens, bronchopulmonale Dysplasie und Letalität) wurde die Ausgewogenheit der Studien für beide Behandlungs- (Prävention, Intervention) und Surfactantarten (künstliche, natürliche) überprüft [80] und für jeden Parameter bestätigt. Die Fallzahlen für jeden Parameter in den einzelnen Studien wurden addiert; zum Vergleich der Kontroll- und Surfactantbehandelten Patienten fand der  $\chi^2$ -Test mit Yates' Korrektur Anwendung. Das Konfidenzintervall (95% Vertrauensbereich) für die prozentuale Verminderung von Sterblichkeit und Komplikationen wurde gemäß den Regeln für eine Binomialverteilung errechnet [13]. – Konfidenzintervalle von Unterschieden geben auf der Grundlage

einer Stichprobe einen Wertebereich an, in dem der wahre Unterschied zwischen zwei Grundgesamtheiten mit der angegebenen Wahrscheinlichkeit (in der Regel 95%) liegt. Die Angabe von Vertrauensbereichen veranschaulicht den Unterschied gemessener Ergebnisse zwischen Gruppen deutlicher als die Resultate statistischer Hypothesentestung [26]. In den Abb. 2 bis 5 geben die in Klammer gesetzten Fallzahlen die Anzahl der Kinder an, auf die sich die prozentuale Häufigkeit bezieht; nicht in allen Einzelstudien wurden alle Parameter angegeben (vgl. Tabellen 3 und 5). Diese unterschiedlichen Fallzahlen erklären die unterschiedliche Weite des Vertrauensbereichs.

### Präventionsstudien

In diesen Studien (Tabelle 2) werden Frühgeborene mit hohem Risiko, ein Atemnotsyndrom zu entwickeln, unmittelbar nach Geburt mit Surfactant behandelt. Meist wurden Frühgeborene mit einem Gestationsalter unter 30 vollendeten Wochen in solche Studien aufgenommen.

Wenigstens 30% dieser Kinder werden bei prophylaktischer Surfactantsubstitution unnötig behandelt

Tabelle 2. Kontrollierte Präventionsstudien (oben: natürliche Surfactants, unten: künstliche Surfactants)

Autoren (Literatur-Nr.)	Präparat	Gesamtpatientenzahl	Gestationsalter <sup>a</sup> (Wochen)	Geburtsgewicht <sup>a</sup> (Gramm)	Reife Lunge ausgeschlossen	Dosis mg/kg	Wiederholung	Plazebo
Enhörning et al. [23]	Calf-lung-surfactant-extract	72	27,3	975	Nein	100	Nein	Nein
Shapiro et al. [62, 37]	Calf-lung-surfactant-extract	32	27,3	968	Nein	90/Kind	Nein	NaCl
Kwong et al. [42]	Calf-lung-surfactant-extract	27	26,5	933	Nein	90	Nein	NaCl
Merritt et al. [50]	Humaner Surfactant	60	26,7	951	Ja	60	Ja	Luft
Kendig et al. [39]	Calf-lung-surfactant-extract	65	27,8	1028	Nein	90/Kind	Nein	NaCl
Soll et al. [67]	Survanta <sup>*</sup>	156	27,6	1015	Nein	100	Nein	Luft
Shennan et al. (I) [63]	Calf-lung-surfactant-extract	56	27,4	980	Ja	90	Nein	Luft
Dunn [18]	Calf-lung-surfactant-extract	122	< 30	–	–	–	Ja	Luft
Ross Laboratories [45]	Survanta <sup>*</sup>	243	23–29	600–1250	Ja	100	Ja	Luft
Halliday et al. [31]	DPPC-HDL <sup>b</sup>	100	30,6	1540	Nein	33	Nein	Luft
10 centres study [72]	DPPE-PG <sup>c</sup>	308	27,6	1082	Nein	100/Kind <sup>d</sup>	Bis 3	NaCl
Morley et al. [52]	DPPE-PG <sup>c</sup>	327	29,8	1424	Nein	50–100/K. <sup>d</sup>	Bis 3	NaCl
US Exosurf [75]	Exosurf <sup>*</sup> pediatric	446	27,2	900	Ja	67,5	Nein	Luft
Corbet [12]	Exosurf <sup>*</sup> pediatric	385	–	700–1350	–	67,5	Nein	Luft

<sup>a</sup> Mittelwerte

<sup>b</sup> Dipalmitoyl-Phosphatidylcholin und High Density Lipoproteins

<sup>c</sup> Dipalmitoyl-Phosphatidylcholin und Phosphatidyl-Glycerol

<sup>d</sup> Erste Surfactantgabe in den Pharynx

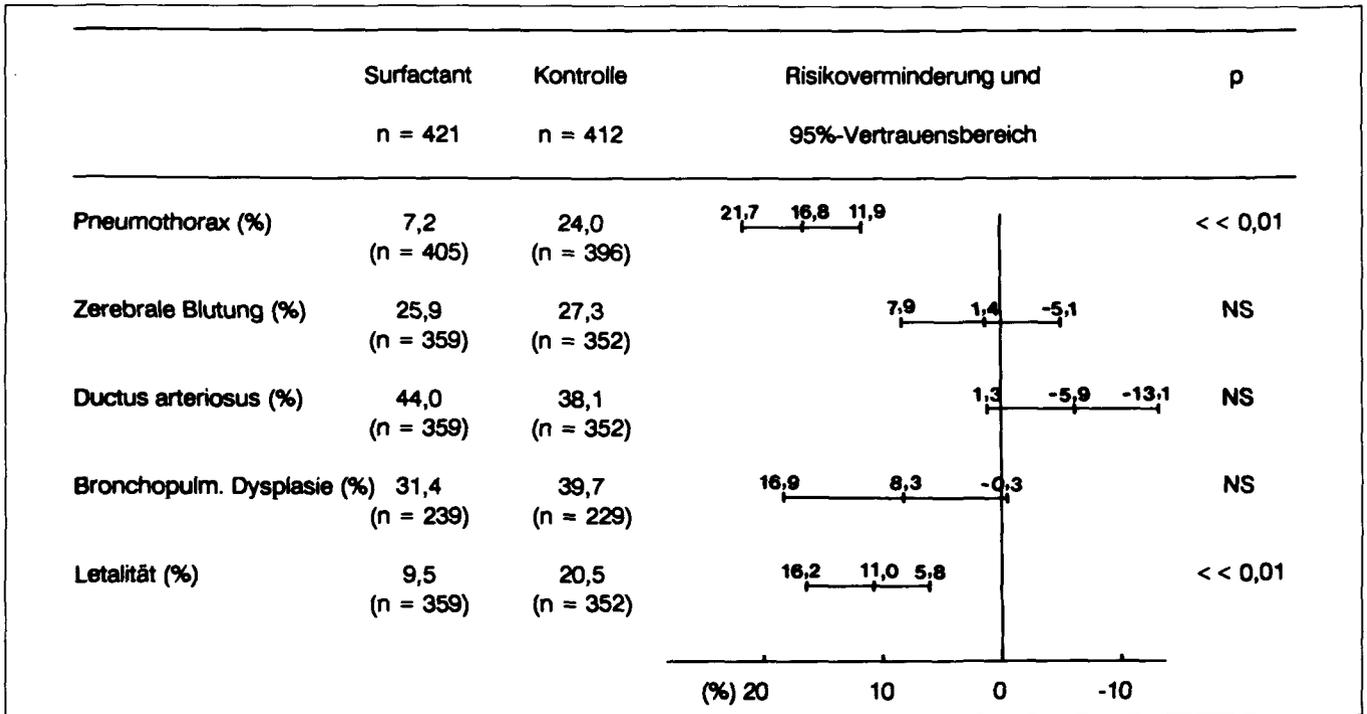


Abb. 2. Summarische Ergebnisse von 9 kontrollierten Präventionsstudien mit natürlichen Surfactant-Präparaten. (n = Fallzahl; p = Irrtumswahrscheinlichkeit; NS = nicht signifikant)

Risiko-Abwägung erforderlich; im Vergleich zur Interventionsbehandlung sind niedrigere Sterblichkeits- und Komplikationsraten zu erwarten.

Da Häufigkeit und Schweregrad des Atemnotsyndroms in den einzelnen Prophylaxestudien jedoch unterschiedlich definiert und klassifiziert wurden, ist ein Vergleich nicht möglich. Wir müssen uns daher auf den Vergleich von Komplikationsraten und Sterblichkeit beschränken (Tabelle 3).

[17, 23, 42], da sie auch ohne diese Maßnahme kein Atemnotsyndrom entwickelt hätten. Aus diesem Grund ist bei prophylaktischer Anwendung eine besonders sorgfältige Nutzen-

### Ergebnisse der Präventionsstudien

Trotz Surfactantsubstitution werden viele Frühgeborene ateminsuffizient.

In drei Studien mit natürlichem [23, 45, 50] und in einer mit syntheti-

Tabelle 3. Einzelergebnisse der kontrollierten Präventionsstudien (oben: natürliche, unten: künstliche Surfactants. Präparate und Studienaufbau siehe Tabelle 2)

Autor (Literatur-Nr.)	Patienten- zahl		Gestorben		Pneumothorax		Bronchopulmo- nale Dysplasie		Intra-/peri- ventrikuläre Blutung		Ductus arteriosus	
	S	K	S	K	S	K	S	K	S	K	S	K
Enhörning et al. [23]	39	33	1 <sup>b*</sup>	6 <sup>b*</sup>	6	11	22	22	11*	20	18	19
Shapiro et al. [62, 37]	16	16	3	5	-	-	5	5	4	2	4	2
Kwong et al. [42]	14	13	1 <sup>b</sup>	2 <sup>b</sup>	6	7	6	9	5	4	7	4
Merritt et al. [50]	31	29	5 <sup>b*</sup>	15 <sup>b</sup>	2*	7	5*	9	19	20	23	24
Kendig et al. [39]	34	31	8 <sup>b</sup>	8 <sup>b</sup>	2	7	12	11	8	5	9	5
Soll et al. [67]	76	80	4 <sup>b</sup>	7 <sup>b</sup>	2	9	12	19	18	15	22	20
Shennan et al. (I) [63]	29	27	3	1	1*	10	13	16	9	6	16	16
Dunn [18]	62	60	-	-	3*	19	-	-	-	-	-	-
Ross Laboratories [45]	120	123	9*	28	7*	25	-	-	19	24	59	44
Halliday et al. [31]	49	51	6 <sup>b</sup>	6 <sup>b</sup>	10	6	8	7	2	7	12	7
Ten centres study [72]	159	149	23 <sup>b*</sup>	40 <sup>b</sup>	42	44	51	50	25*	34*	42	34
Morley et al. [52]	163	164	12 <sup>b</sup>	21 <sup>b</sup>	29	33	17	22	13*	29	20	20
US Exosurf [75]	224	222	34 <sup>b</sup>	47 <sup>b</sup>	24	43	43	36	80	82	122	171
Corbet [12]	191	194	11 <sup>b</sup>	20 <sup>b</sup>	13	26	30	43	-	-	-	-

\* Signifikanter Unterschied

\* Periventrikuläre Blutungen

<sup>b</sup> Neonatale Mortalität

S = Surfactantgruppe; K = Kontrollgruppe; - = keine Angabe

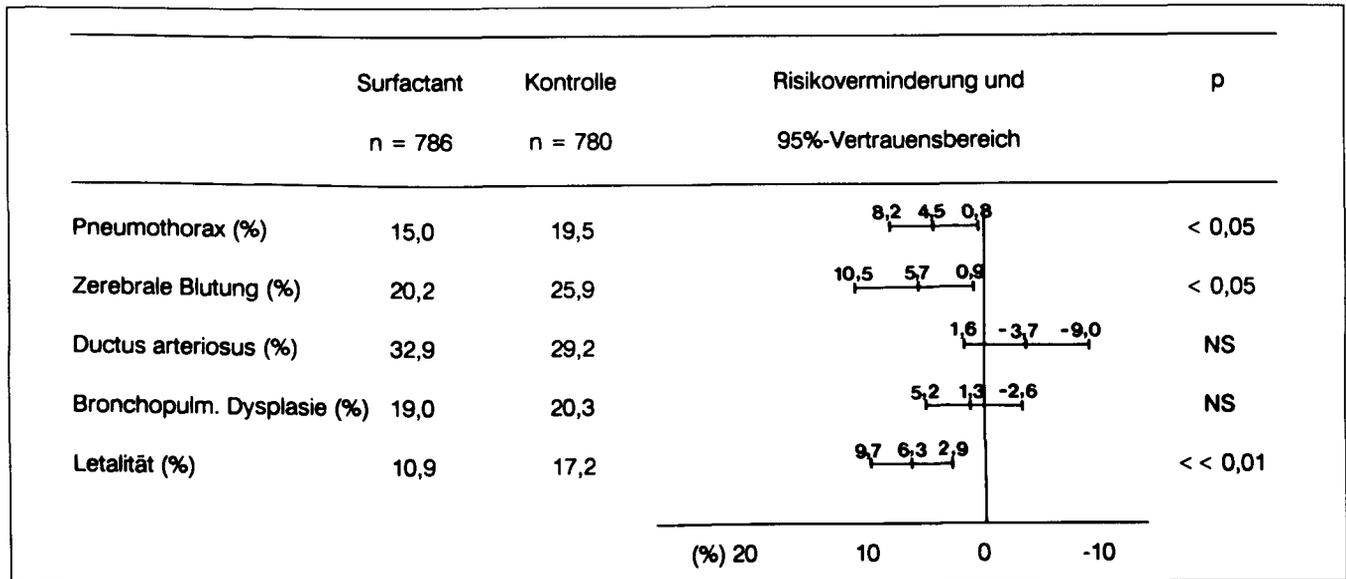


Abb. 3. Summarische Ergebnisse von 5 kontrollierten Präventionsstudien mit künstlichen Surfactant-Präparaten. (n = Fallzahl; p = Irrtumswahrscheinlichkeit; NS = nicht signifikant)

Mit künstlichen Surfactant-Präparaten (Abb. 3) können ebenfalls Sterblichkeit und Beatmungskomplikationen Frühgeborener gesenkt werden. Allerdings sind die Unterschiede zwischen Surfactant- und Kontrollpatienten weniger deutlich als in den Präventionsstudien mit natürlichen Präparaten, insbesondere sind Verminderung von Pneumothoraxrate und Letalität relativ geringer. Eine Aussage über Qualitätsunterschiede zwischen natürlichen und künstlichen Präparaten kann daraus jedoch nicht abgeleitet werden, da diese Unterschiede auch auf Verschiedenheiten in den untersuchten Patientenkollektiven zurückgeführt werden könnten.

### Interventionsstudien

In diesen Untersuchungen wird das Surfactantpräparat während der künstlichen Beatmung über eine Sonde durch den Trachealtubus instilliert, wenn klinische und röntgenologische Kriterien erfüllt sind, die für das Vorliegen eines Atemnotsyndroms sprechen.

Bei dieser Vorgehensweise liegt zwischen Geburt und Behandlung eine Phase künstlicher Beatmung, die infolge hoher Sauerstoffkonzentrationen und/oder hohem Druck bereits zu sekundären Lungenveränderungen führen kann. Deshalb und weil Frühgeborene ohne künstliche Beatmung ausgeschlossen werden, sind bei Interventionsstudien im Ver-

gleich zu Präventionsstudien höhere Sterblichkeits- und Komplikationsraten zu erwarten.

In Tabelle 4 sind durchschnittliches Gestationsalter, Geburtsgewicht und mittlerer Atemwegsdruck und arterio-alveolärer  $PO_2$ -Quotient als indirektes Maß für den Schweregrad des Atemnotsyndroms vor Surfactantsubstitution angegeben. Die Behandlung erfolgte fast immer vor Ablauf von 12 Lebensstunden; die Surfactantdosen variieren je nach Präparat. Einige Studien sahen die tracheale Instillation von physiologischer Kochsalzlösung als Placebo in der Kontrollgruppe vor.

### Ergebnisse der Interventionsstudien

Nach der Gabe von *natürlichem* Surfactant kommt es bei den meisten Kindern innerhalb weniger Minuten zu einem dramatischen Anstieg der Oxygenierung, der mehrere Stunden anhält und bei vielen Frühgeborenen permanent ist ("rapid response") (Abb. 7). Einige Kinder erleiden nach 12–36 Stunden einen Rückfall ("relapse") durch Inhibierung oder Inaktivierung des zugeführten Surfactant, möglicherweise in Kombination mit einem hämodynamisch wirksamen Ductus arteriosus [9]. Eine kleine Zahl von Kindern zeigt keine oder eine geringe Reaktion auf die Surfactantsubstitution ("non-responders").

Die Auflistung von Komplikationen und Sterblichkeitszahlen (Tabel-

schem Surfactant [72] fand sich bei den behandelten Kindern eine eindeutig verminderte Sterblichkeit.

Beatmungskomplikationen und Hirnblutungen konnten vereinzelt vermindert werden; die Inzidenz eines persistierenden Ductus arteriosus Botalli wurde in keiner Studie signifikant beeinflusst.

Die Metaanalyse (Abb. 2) der 9 vergleichbaren Studien mit natürlichen Surfactantpräparaten zeigt, daß die Letalität nach Surfactantsubstitution signifikant vermindert ist. Allerdings müssen entsprechend den Grenzen des Vertrauensbereichs zwischen 6 (100% : 16,2%) und 17 (100% : 5,8%) Frühgeborene behandelt werden, um *ein* zusätzliches Leben zu retten. Deutlicher ist die günstige Wirkung der Surfactantsubstitution auf die Pneumothoraxinzidenz: zwischen 5 und 8 Kinder müssen behandelt werden, um einen zusätzlichen Pneumothorax zu vermeiden. Da der 95%-Vertrauensbereich für die Verminderung beispielsweise der bronchopulmonalen Dysplasie negative Werte einschließt (bis -0,3%), ist die errechnete Risikoverminderung von 8,3% auf dem 5%-Irrtumswahrscheinlichkeitsniveau nicht signifikant.

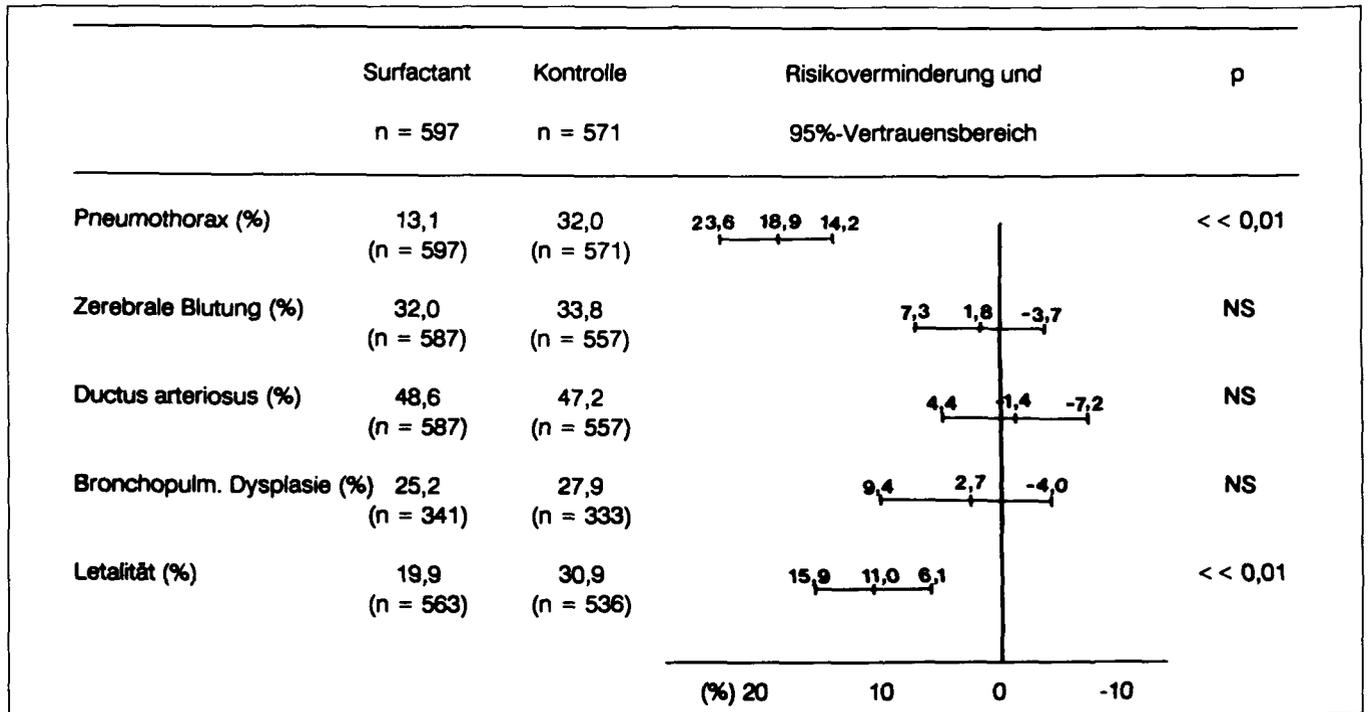


Abb. 4. Summarische Ergebnisse von 11 kontrollierten Interventionsstudien mit natürlichen Surfactant-Präparaten. (n = Fallzahl; p = Irrtumswahrscheinlichkeit; NS = nicht signifikant)

le 5) ergibt allerdings nur in einzelnen Studien [11, 56, 75a] eine signifikante Reduzierung der Letalität; werden Sterblichkeit und Entwicklung einer bronchopulmonalen Dysplasie zu-

sammengefaßt, so zeigen drei Einzelstudien [11, 28, 33] ein günstigeres Endergebnis der Surfactantbehandlung im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Die Metaanalyse (Abb. 4) bestätigt den Trend, der in Einzelstudien zu beobachten ist: nach Gabe von natürlichem Surfactant an Frühgeborene mit Atemnotsyndrom treten Pneumothoraces deutlich seltener auf, die Überlebensrate steigt signifikant.

Die Gabe künstlicher Surfactantpräparate führt zu weniger raschen Verbesserungen der Oxygenierung [51, 54]. Dennoch zeigen die bislang publizierten Ergebnisse kontrollierter Interventionsstudien insgesamt eine Verminderung von Komplikationen und Sterblichkeit (Tabelle 5, Abb. 5). Auch hier muß beim Vergleich mit den Ergebnissen der Interventionsstudien mit natürlichen Surfactantpräparaten auf mögliche Unterschiede

Tabelle 4. Kontrollierte Behandlungsstudien (oben: natürliche, unten: künstliche Surfactants)

Autoren	Präparat	Patientenzahl	Gestationsalter (Wochen)	Geburts-gewicht (Gramm)	a/APO <sub>2</sub>	MAP (cm H <sub>2</sub> O)	Alter bei Behandlung (h)	Dosis (mg/kg)	Wiederholung	Plazebo
Hallman et al. [33]	Humaner S.	45	27,1	1021	0,10	8	5,1	60	Ja	-
Gitlin et al. [27]	Surfact-TA	41	29,0	1221	0,25	12	6	100	Nein	NaCl
Raju et al. [56]	Surfact-TA	30	28,0	1109	0,16	12	5	100	Nein	NaCl
Fujiwara et al. [25]	Surfact-TA	91	28,9	1264	0,15	12	?	120	Nein	-
Lang et al. [43]	Humaner S.	24	27,4	938	-	-	5,6	75	Ja	-
Horbar et al. [34, 66]	Survanta <sup>®</sup>	104		750-1750 g	-	-	6	100	Nein	Luft
Horbar et al. [35]	Survanta <sup>®</sup>	159	28,3	1140	0,16	10	5,9	100	Nein	Luft
Collab. Europ. [11]	Curosulf	146	28,6	1217	0,10	14	8,5	200	Nein	-
Gortner et al. [28]	Alveofact <sup>®</sup>	69	27,8	1008	-	8	<1	50	Bis 3	-
Ross Laborat. [45]	Survanta <sup>®</sup>	400		600-1750 g	FiO <sub>2</sub>	≥ 0,40	-	100	Bis 4	Luft
Lang [44]	Humaner S.	59	27,1	927	0,12	8	4,8	70	Ja	Nein
Wilkinson et al. I [79]	DPPC-PG	32	-	-	-	-	-	-	-	-
Wilkinson et al. II [79]	DPPC-PG	24	-	-	-	-	-	-	-	-
US Exosurf [75a]	Exosurf <sup>®</sup>	419	28,8	1133	0,13	-	9,5	67,5	Bis 2	Luft
Canadian Exosurf [7]	Exosurf <sup>®</sup>	342		750-1249	-	-	-	67,5	Bis 2	Luft

a/APO<sub>2</sub> = arterio-alveoläre PO<sub>2</sub>-Ratio; MAP = mittlerer Atemwegsdruck; DPPC-PG = Dipalmitoyl-Phosphatidylcholin und Phosphatidyl-Glycerol; -- = keine Angabe

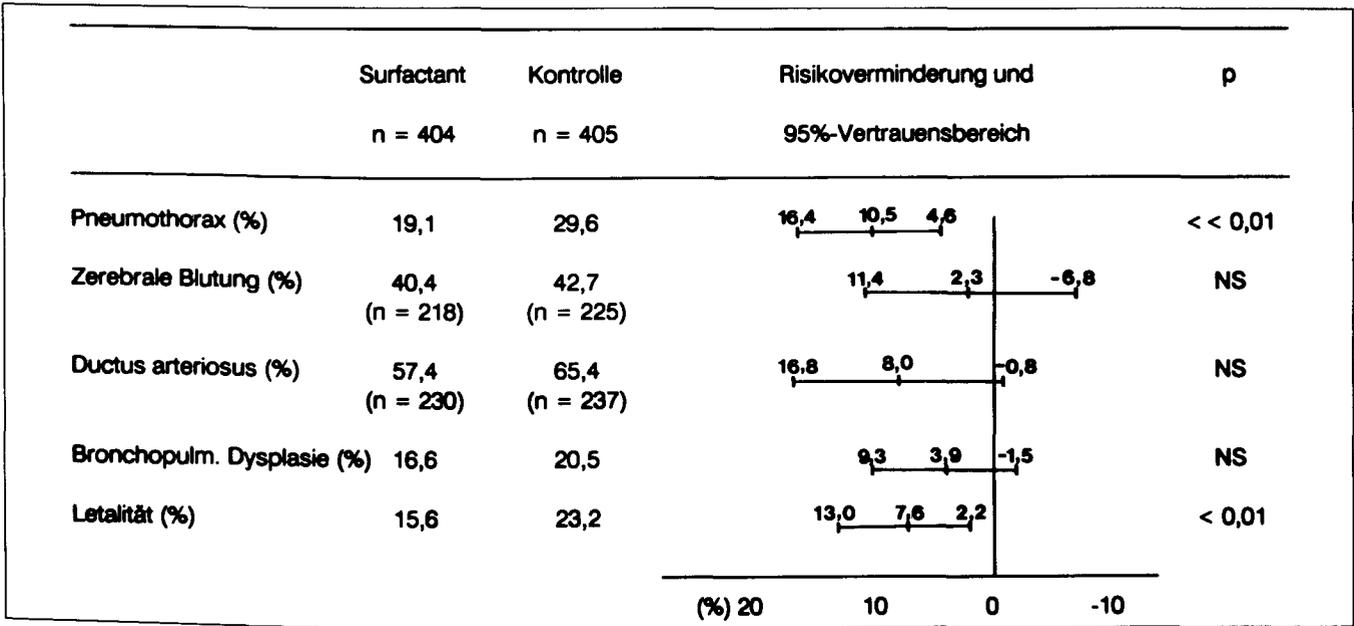


Abb. 5. Summarische Ergebnisse von 4 kontrollierten Interventionsstudien mit künstlichen Surfactant-Präparaten. (n = Fallzahl; p = Irrtumswahrscheinlichkeit; NS = nicht signifikant)

### Wirkungen und Nebenwirkungen der Surfactantsubstitution

#### Einfluß auf den Röntgenbefund

Thoraxröntgenaufnahmen zeigen eine deutliche Verbesserung der Lungentransparenz innerhalb weniger Stunden nach Surfactantgabe [21] (Abb. 6).

Radiologisch erkennbare Komplikationen des RDS – interstitielles Lungenemphysem, Pneumothorax oder Pneumomediastinum – werden in den meisten kontrollierten Studien nach Surfactantbehandlung seltener beobachtet; die Häufigkeit von Pneumothoraces in den einzelnen Studien gehen aus den Tabellen 3 und 5 hervor.

Soll et al. [65] berichten über asymmetrische Lungenveränderungen nach Surfactantsubstitution, die

de in den Patientenkollektiven und den Studiendesigns hingewiesen werden; beispielsweise wurden in einer Studie [75a] 83% der Frühgeborenen mit einem Gewicht zwischen 700 und 1350 g von der Surfactantbehandlung ausgeschlossen.

Tabelle 5. Ergebnisse der kontrollierten Interventionsstudien (oben: natürliche, unten: künstliche Surfactants)

Autoren (Literatur-Nr.)	Patientenzahl		Gestorben		Bronchopulmonale Dysplasie		Pneumothorax		Intra-/periventrikuläre Blutung		Ductus arteriosus	
	S	K	S	K	S	K	S	K	S	K	S	K
Hallman et al. [33]	22	23	3*	6*	3	8	1*	7	10	15	18	19
Gitlin et al. [27]	18	23	3	6	4	7	3*	13	9	11	8	9
Raju et al. [56]	17	13	2**	6*	9*	4	2*	6	7	8	12*	3
Fujiwara et al. [25]	50	41	6	8	5	10	3*	18	7	13	23	15
Lang et al. [43]	10	14	3	5	-	-	3	1	-	-	-	-
Horbar et al. [34, 66]	50	52	12	16	12	7	10	16	30*	16	21	22
Horbar et al. [35]	78	81	13*	14*	35	36	10*	30	19	20	32	39
Collab. European [11]	77	69	24*	35	12	18	14*	24	36	38	46	32
Gortner et al. [28]	34	35	< 8*	21 >	(Tod oder BPD)		3	5	12	11	9	14
Ross Laboratories [45]	211	189	37	54	-	-	19*	43	48	46	94	87
Lang [44]	28	31	9	16	5	3	10*	20	9	12	22	23
Wilkinson et al. I [79]	12	12	2	3	1	0	3	7	-	-	5	8
Wilkinson et al II [79]	12	12	3	2	1	0	5	4	1	2	9	6
US Exosurf [75a]	206	213	23**	50*	31	39	40*	62	87	94	118	141
Canadian Exosurf [7]	174	168	35*	39*	34*	44	29*	47	-	-	-	-

\* Signifikanter Unterschied    \* Neonatale Todesfälle    S = Surfactantgruppe; K = Kontrollgruppe; - = keine Angaben

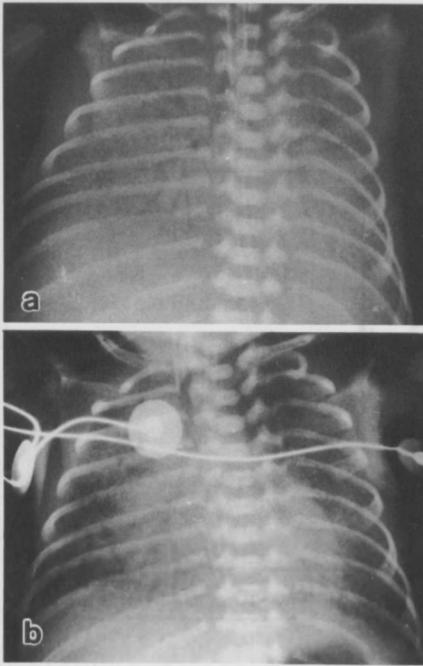


Abb. 6 a, b. Röntgenbefunde vor und nach Surfactant-Substitution. a Aufnahme im Alter von 2 Stunden: Atemnotsyndrom Grad 3; b 6 Stunden nach Substitution weitgehend normale Lungentransparenz

möglicherweise auf ungleiche Präparatverteilung in der Lunge zurückzuführen sind. Edwards et al. [21] stellten bei 3 von 18 Surfactant-behandelten Frühgeborenen 3 bis 4 Tage nach Substitution interstitielle Infiltrate ohne Hinweise für bakterielle oder virale Infektionen fest. Die Kinder zeigten keine Symptome; die radiologischen Veränderungen verschwanden nach 2 bis 6 Tagen.

### Einfluß auf die Lungenmechanik

Entgegen allen auf der Pathophysiologie des Atemnotsyndroms basierenden Erwartungen läßt sich während künstlicher Beatmung ein rascher Anstieg der Compliance des respiratorischen Systems nach Surfactant-substitution auch bei Kindern mit sofortiger Besserung der Oxygenierung nicht nachweisen (Abb. 7). Dies erklärt sich wahrscheinlich dadurch, daß durch nachweislich angehobene funktionelle Residualkapazität [20] der mittlere Bereich der Lungendehnbareit überschritten ist; die Compliancemessung erfolgt nun im oberen, flacheren Teil der S-förmigen Druck-Volumen-Kurve [14, 20, 48].

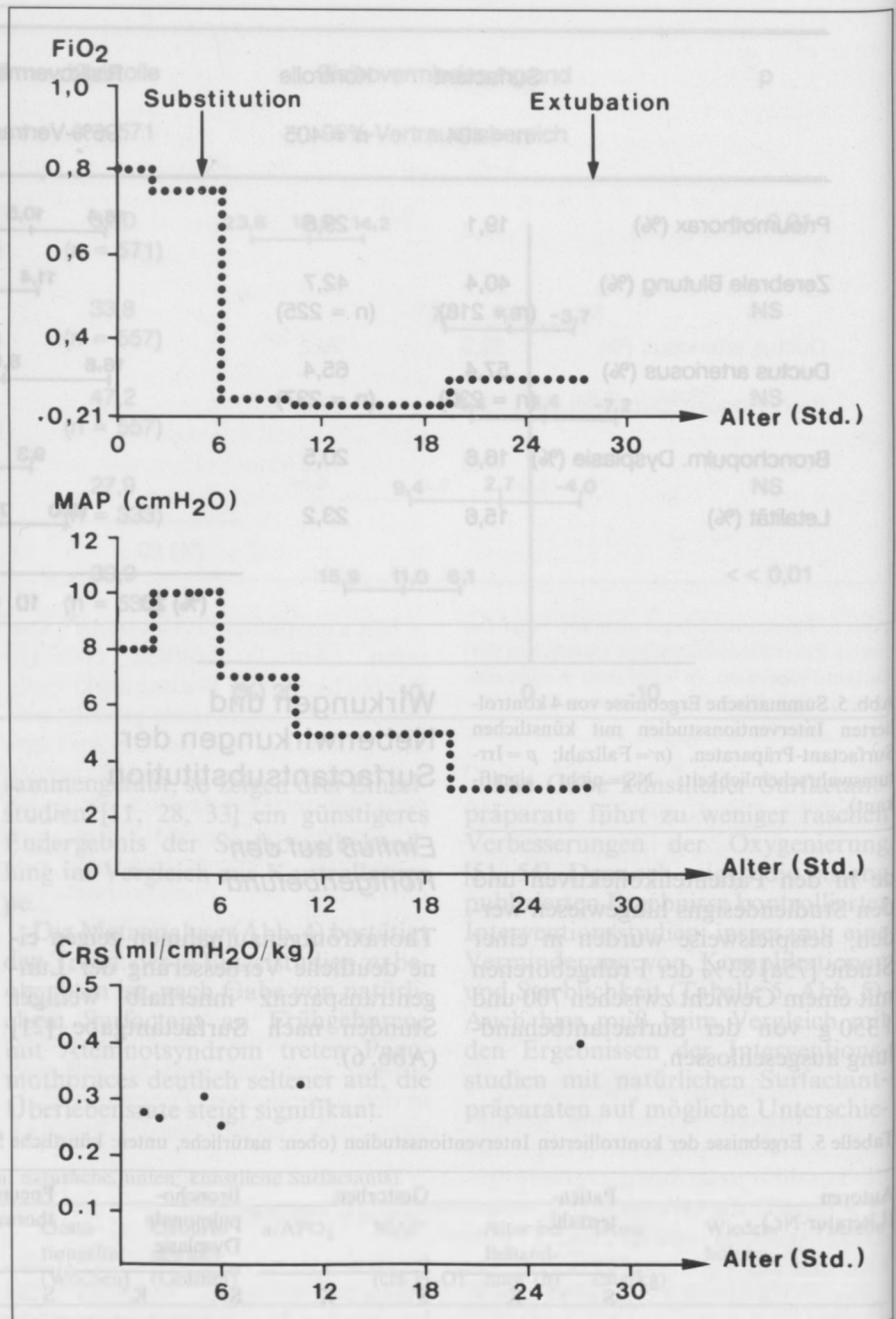


Abb. 7. Sauerstoffbedarf (FiO<sub>2</sub>), mittlerer Atemwegsdruck (MAP) und dynamische Compliance des respiratorischen Systems (C<sub>RS</sub>) vor und nach Gabe eines natürlichen Surfactantpräparats bei einem Frühgeborenen von 28 Schwangerschaftswochen mit Atemnotsyndrom Grad 3 nach klinischen und radiologischen Kriterien. – Rasche Besserung der Oxygenierung, langsamere Drucksenkung, verzögerter Anstieg der dynamischen Compliance

### Einfluß auf die Hämodynamik

Unmittelbar nach Surfactantsubstitution kann es zu einem kurzfristigen Abfall des Blutdrucks kommen [76]. Über den Einfluß einer intratrachealen Surfactantgabe auf die zerebrale Perfusion liegen unterschiedliche Be-

obachtungen vor. Während Vidyasagar und Shimada [76] einen vorübergehenden Abfall der zerebralen Blutflußgeschwindigkeiten beobachteten, fanden Jorch et al. [38] einen kurzzeitigen Anstieg dieser Geschwindigkeiten in Abhängigkeit von Erhöhungen der CO<sub>2</sub>-Spannung unmittelbar nach Substitution. – 15 Minuten nach der

Surfactantsubstitution konnten McCord et al. [49] keine eindeutigen Veränderungen zerebraler Blutflußgeschwindigkeiten im Vergleich zu Kontrollpatienten mehr nachweisen.

Eine Verbesserung der zerebralen Oxygenierung fand Svenningsen mit Hilfe der Near-Infrared-Spectroscopy [71].

In der ersten Substitutionsstudie bei Frühgeborenen berichteten Fujiwara et al. [24] über eine ungewöhnlich häufige Persistenz des *Ductus arteriosus Botalli* (9 von 10 Frühgeborenen). Dieser Befund ist jedoch in den meisten kontrollierten Behandlungsstudien nicht bestätigt worden. Nur die Curosurf®- und eine Survanta®-Studie [11, 27] zeigten tendenziell eine Vermehrung, eine andere Survanta®-Studie [56] eine signifikante Häufung des hämodynamisch wirksamen *Ductus arteriosus* nach Substitutionsbehandlung. Raju et al. [56] erklären diese Beobachtung mit dem Hinweis, daß einige Kinder der Kontrollgruppe bereits verstorben waren, bevor sie ein Alter erreicht hatten, in dem sich ein *Ductus arteriosus* gewöhnlich manifestiert.

Eine andere Erklärung sieht Robertson [58] in der raschen Verbesserung der alveolären Belüftung nach Substitution, die eine Verminderung des Lungengefäßwiderstands zur Folge hat und damit eine Zunahme des Links-Rechts-Shunts über den bei sehr unreifen Frühgeborenen meist offenen *Ductus arteriosus* erlaubt. Allerdings fanden McCord et al. in einer Dopplersonographischen Studie keine anhaltenden Veränderungen pulmonaler Blutflußgeschwindigkeiten nach Surfactantsubstitution [49].

### Einfluß auf Stoffwechselfparameter

Prostaglandine sind als fettlösliche Substanzen möglicherweise in einigen Surfactant-Präparaten enthalten. Im Tierversuch fanden sich nach Surfactanttherapie keine Veränderungen von Prostaglandin-E<sub>1</sub> (das zur Persistenz des *Ductus arteriosus* beiträgt). Der bei unbehandelten Kontrolltieren beobachtete Anstieg von Prostaglandin-F<sub>2α</sub> (das die pulmonale Vaso-

konstriktion verstärkt) blieb bei den Surfactantbehandelten Tieren aus [4].

Für Hypoxanthin und Elastase wird eine Mitwirkung bei der Pathogenese der bronchopulmonalen Dysplasie diskutiert. Die Freisetzung von Hypoxanthin steigt nach Surfactantsubstitution möglicherweise an [61]. Die Freisetzung von freier Elastase in die bronchoalveoläre Lavage wird durch Surfactantsubstitution nicht verhindert [47].

Im Tierversuch fand sich nach der Geburt ein Katecholamin-Anstieg, der bei Surfactantbehandlung ausblieb [46].

### Einfluß auf Immunabwehr

Sowohl nach Surfactantsubstitution als auch nach konventioneller Behandlung des Atemnotsyndroms treten innerhalb weniger Tage bis Wochen zirkulierende Surfactant-Anti-Surfactant-Immunkomplexe im Plasma auf [70], deren Bedeutung noch weitgehend unklar ist. Zumindest gegen die bovinen, hydrophoben Surfactantproteine, die in Surfactant TA® enthalten sind, konnten bis zum Alter von 6 Monaten keine spezifischen Antikörper im Serum behandelter Frühgeborener nachgewiesen werden [36]. Auch in einer weiteren Substitutionsstudie mit bovinem Surfactant (Alveofact®) stellten sich mit verschiedenen serologischen Testverfahren keine immunologischen Reaktionen infolge dieser Behandlung heraus [2]. Bos et al. [6] fanden jedoch Hinweise für eine spezifische Antikörperbildung nach Surfactantsubstitution. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist noch offen.

Theoretisch könnte eine Surfactantbehandlung die zelluläre Immunität beeinflussen: In einem Tiermodell der Surfactantsubstitution fand Röse [60] Veränderungen an pulmonalen Makrophagen, die sie veranlaßte, auf eine Störung der Phagozytose zu schließen. – Von Sherman et al. [64] wurden neugeborene Kaninchen nach intratrachealer Gabe von natürlichem Surfactant einem konzentrierten Aerosol von Streptokokken der Gruppe B ausgesetzt. Im Vergleich zu nichtsubstituierten Kon-

trolltieren fand sich eine verminderte Bakterieninaktivierung nach Phagozytose der Bakterien durch Makrophagen.

In klinischen Studien zeigte sich zumindest keine akute Verschlechterung, wenn Surfactant bei Frühgeborenen eingesetzt wurde, bei denen eine primär nicht erkannte konnatale Pneumonie bestand [29, 74] – eine Behandlungsempfehlung kann aus diesen Beobachtungen nicht abgeleitet werden.

Bei der Zusammenfassung mehrerer kontrollierter Studien mit einem natürlichen Rinderlungenpräparat zeigte sich eine von 10,7 auf 16,7% signifikant erhöhte Rate nosokomialer Sepsis in der Surfactantbehandelten Patientengruppe [45].

### Einfluß auf die endogene Surfactantbildung

Exogene Surfactantzufuhr beeinträchtigt die endogene Surfactantproduktion nicht [37]. Im Gegenteil, das in die Zelle aufgenommene Material wird nach Metabolisierung als Substrat für die De-novo-Synthese verwendet, wodurch sich eventuell die spät eintretende günstige Wirkung der künstlichen Surfactantsubstitute erklärt.

### Einfluß des Zeitpunkts der Behandlung

Für eine prophylaktische Gabe von Surfactant spricht theoretisch, daß sekundäre Lungenschäden infolge Sauerstoffzufuhr und Beatmungsdruck bei verzögerter Surfactantsubstitution vermieden werden könnten. Andererseits besteht die Gefahr, daß durch das Bemühen, Surfactant vor dem ersten Atemzug zu applizieren, die notwendige Reanimation des Frühgeborenen verzögert wird. Eine Vergleichsstudie zur Frage Prävention – Intervention [17] bei Frühgeborenen unter 30 Schwangerschaftswochen ergab zwar eine bessere Oxygenierung in der Prophylaxegruppe 24 und 48 Stunden nach Geburt, jedoch keine Unterschiede der Oxygenierung im Alter von einer Woche, keine Differenzen in der Häufigkeit von Beat-

mungskomplikationen, anderen Komplikationen der Frühgeburtlichkeit oder letalem Ausgang. In der Gruppe, die der Interventionsbehandlung zugeordnet worden war, entwickelten 29 von 60 Frühgeborenen kein Atemnotsyndrom und benötigten keine Surfactantbehandlung. Wir sehen daher keine Rechtfertigung für eine prophylaktische Behandlung, zumal Nebenwirkungen bei überflüssiger Behandlung allein durch die notwendige Intubation nicht ausgeschlossen werden können.

### Offene Fragen

Eine Reihe von Fragen zur Surfactanttherapie lassen sich derzeit nicht beantworten. Die wichtigste ist die Frage nach *Indikationen* und *Kontraindikationen*. Bei Frühgeborenen, die vor Ablauf von 30 Schwangerschaftswochen entbunden werden und ein schweres Atemnotsyndrom entwickeln, ist die Behandlung von Vorteil. Indikator der Schwere des RDS könnten Röntgenbefund, hoher Sauerstoffbedarf, erniedrigte Compliance oder verminderte Zeitkonstante als Maß für die Steifheit der Lunge sein. Das Körpergewicht als einziges Kriterium erscheint wenig geeignet, da hypotrophe Frühgeborene von 30 oder mehr vollendeten Schwangerschaftswochen mit a priori guter Prognose bei RDS überflüssigerweise behandelt werden.

Nach Shennan et al. [63] und Dunn et al. [16] scheint eine *Surfactantbehandlung von Frühgeborenen* mit einem Gestationsalter *über 30 Wochen* keinerlei Vorteile gegenüber der konventionellen Behandlung des Atemnotsyndroms zu zeigen: Bei insgesamt 56 surfactantbehandelten Kindern zeigte sich im Vergleich zu 36 Kontrollpatienten zwar eine signifikante Verbesserung der Oxygenierung während 48 Stunden nach Surfactanttherapie; es ergaben sich jedoch keine Unterschiede bezüglich Letalität, Komplikationen, Dauer der Beatmung oder Dauer der zusätzlichen Sauerstoffzufuhr. – Frühgeborene über 30 Wochen hatten bereits vor Einführung der Surfactanttherapie bei fehlerloser Behandlung eine gute Prognose.

*Keine Indikation* sehen wir bei anderen neonatalen Lungenerkrankungen außer dem infantilen Atemnotsyndrom (Lungenhypoplasie, PFC-Syndrom, Mekoniumaspirationssyndrom etc.), solange keine kontrollierten Studien zum Wert der Substitution bei diesen Krankheiten vorliegen. Einzelbeobachtungen weisen darauf hin, daß bei Frühgeborenen mit vermuteter Lungenhypoplasie durch Surfactantsubstitution keinerlei anhaltende Verbesserung der Oxygenierung zu erreichen ist [73]. In-vitro [69] und tierexperimentelle [3] Untersuchungen zeigten, daß Mekonium die Aktivität von Surfactant hemmt.

*Optimale Dosis.* Eine dosisbezogene Studie [41] ergab bei höheren Dosen eine bessere bzw. länger anhaltende Wirkung; allerdings muß bei hohen Dosen auch mit verstärkten Nebenwirkungen gerechnet werden. Während eine Surfactantmenge von 2 mg/kg theoretisch zum Auskleiden der Lunge mit einem monomolekularen Film ausreicht [10], sind anhaltende Therapieerfolge nach einmaliger interventioneller Gabe von den meisten Autoren erst mit 60 oder mehr mg/kg (abhängig vom verwendeten Präparat) erzielt worden.

Von vielen Untersuchern wurden bereits *wiederholte Surfactantgaben* eingesetzt, um einen anhaltenden Therapieeffekt zu erreichen (siehe Tabellen 1 und 3). Der Wert wiederholter Anwendungen im Vergleich zur einmaligen Gabe liegt in einer verminderten Pneumothorax- und Letalitätsrate, wie kürzlich gezeigt werden konnte [68].

*Beatmung nach Surfactantsubstitution.* Bei korrekt arbeitender transkutane  $PO_2$ -Elektrode ist die Senkung der  $FiO_2$  (fraction of inspired oxygen) meist die erste Reaktion; Hyperoxie-Spitzen sollten unbedingt vermieden werden. Sobald eine  $FiO_2$  unter 0,6 erreicht ist, senken wir auch den PEEP (positive end-expiratory pressure) allmählich, verkürzen die Inspirationszeit und vermindern schließlich – soweit es der aktuelle  $PCO_2$  zuläßt – den inspiratorischen Spitzendruck. Ziel dieser Maßnahmen ist, den mittleren Atemwegsdruck parallel zur  $FiO_2$  zu reduzie-

ren. Eine wenige Stunden nach der Surfactantsubstitution angefertigte Röntgenaufnahme hilft, ungewollte Überblähungen und zu rasche Drucksenkungen bei unvollständig entfalteter Lunge zu vermeiden.

Obwohl nach Surfactantsubstitution kein unmittelbarer Anstieg der dynamischen Compliance gemessen werden konnte [48], kann auf Grund theoretischer Überlegungen (siehe Abschnitt „Lungenmechanik“ [14, 20]) nicht ausgeschlossen werden, daß die Zufuhr von Surfactant eine Abnahme der Lungensteife beim Atemnotsyndrom bewirkt. Damit wäre eine Zunahme der Zeitkonstante verbunden [8]. Kurze Expirationszeiten ( $<0,5$  s), wie sie bei Hochfrequenz-Positivdruckbeatmung üblich sind, können daher nach Surfactantsubstitution zur Lungenüberblähung führen und müssen vermieden werden.

*Vergleich verschiedener Surfactantpräparate.* Über klinisch relevante Unterschiede zwischen den einzelnen Surfactants gibt es kaum Informationen, der Vergleich der einzelnen Studien ist durch unterschiedliche Bewertungskriterien erschwert. Bloom fand in einer relativ kleinen Studie Rindersurfactant wirksamer als menschlichen Surfactant [5]. Da bei allen bisher untersuchten Präparaten qualitativ ähnliche Wirkungen beobachtet wurden, sind zur Erkennung von quantitativen Unterschieden zwischen den einzelnen Surfactants Untersuchungen an relativ großen Patientenzahlen erforderlich.

### Problematik der Surfactantanwendung

Surfactant beseitigt nicht die Unreife, nicht einmal die vielfältigen Probleme der unreifen Lunge!

Insbesondere bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von weniger als 26 Wochen bestehen kaum Kenntnisse über Physiologie und Pathophysiologie der Organsysteme und wenig gesichertes Wissen über Ernährung, Immunstatus, zerebrale Perfusion und Besonderheiten bei Infektionserkrankungen. Vermehrtes Überleben extrem unreifer Frühge-

borener kann zum Auftreten von bisher unbekanntem Krankheitszuständen führen. Eine signifikante Verbesserung der Langzeitlebensqualität ist bisher nicht nachgewiesen.

## Schlußfolgerungen

Dank der Fortschritte von Geburtshilfe und Neonatologie ist die Prognose von Frühgeborenen nach Vollendung von 30 Wochen mit den konventionellen Behandlungsverfahren überwiegend günstig, sofern schwerwiegende Fehler vermieden werden.

Geblieben sind Probleme bei der Betreuung extrem unreifer Frühgeborener. Das Ergebnis unserer Bemühungen um diese kleinsten Kinder wird entscheidend beeinflusst von der Art der Geburtsleitung, der Erstversorgung, der Beatmungstechnik, der ständigen pflegerischen und ärztlichen Präsenz und Kompetenz. Die Surfactantsubstitution stellt in diesem Rahmen nur ein Mosaiksteinchen dar; weder das Problem des Atemnotsyndroms noch das der Frühgeburtlichkeit darf trotz dieser neuen therapeutischen Möglichkeit als gelöst betrachtet werden. Allerdings kann sie im genannten Rahmen wesentlich helfen, Frühgeborene am Leben zu erhalten, ohne durch diese Behandlung ein zusätzliches Risiko bleibender Beeinträchtigungen fürchten zu müssen [77].

## Literatur

- Avery ME, Mead J (1959) Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am J Dis Child* 97:517-523
- Bartmann P, Bamberger U, Pohlandt F, Gortner L (1988) Immunological reactions to bovine surfactant in preterm infants. *Pediatr Res* 24:261 A
- Berry DD, Block SM (1990) Surfactant inhibition following meconium aspiration in rabbits. *Pediatr Res* 27:296 A
- Bhat R, Maeta H, Vidyasagar D, Zikos E (1986) Prostaglandin ( $E_1$ ,  $F_{2\alpha}$ ) levels in surfactant treated and control hyaline membrane disease baboons. *Pediatr Res* 20:366 A
- Bloom BT (1988) Human surfactant and calf lung surfactant extract: Moderation of respiratory distress in preterm infants by a single prophylactic dose in a randomized and controlled trial. In: Lachmann B (ed) *Surfactant replacement therapy*, pp 150-157
- Bos AF, Bambang Oetomo S, de Ley L, Robertson B, Okken A (1990) Immune response after heterologous surfactant treatment of newborns with respiratory distress syndrome (RDS). *Pediatr Res* 28:293 A
- Canadian Exosurf Pediatric Study Group (1990) Effects of two rescue doses of Exosurf<sup>®</sup>. *Pediatrics* 146:1249-1249 gram infants. *Pediatr Res* 27:200 A
- Carlo WA, Martin RJ (1986) Principles of neonatal assisted ventilation. *Pediatr Clin North Am* 33:221-237
- Charon A, Taesch HW, Fitzgibbon CH, Smith GB, Treves ST, Phelps DS (1989) Factors associated with surfactant treatment response in infants with severe respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 83:348-354
- Chu J, Clements JA, Cotton EK, Klaus MH, Sweet AY, Tooley WH (1967) Neonatal pulmonary ischemia: clinical and physiological studies. *Pediatrics* 40:709-782
- Collaborative European Multicenter Study Group (1988) Surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome: an international randomized clinical trial. *Pediatrics* 82:683-691
- Corbet A, Bose C, Long W, Bose G, Garcia-Prats J, Lombardy L (1990) Effect of a single prophylactic dose of Exosurf Pediatric at birth in 700-1350 gram infants. *Pediatr Res* 27:298 A
- Daniel WW (1983) *Biostatistics: A foundation for analysis in the health sciences*, 3rd ed. Wiley, New York Chichester Brisbane, pp 134-135
- Davis JM, Veness-Meehan K, Notter RH, Bhutani VK, Kendig JW, Shapiro LD (1988) Changes in pulmonary mechanics after the administration of surfactant to infants with respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 319:476-479
- Disse B, Gortner L, Weller E, Eberhardt H, Ziegler H (1988) Efficacy and standardisation of SF-RI 1: A preparation from bovine lung surfactant. In: Lachmann B (ed) *Surfactant replacement therapy*, pp 37-41
- Dunn M, Shennan A, Possmayer F (1989) Single vs. multiple surfactant treatment in infants with RDS at 30-36 weeks gestation. *Pediatr Res* 25:213 A
- Dunn M, Shennan A, Possmayer F (1990) Bovine surfactant replacement therapy in infants less than 30 weeks' gestation - a randomized trial of prophylaxis versus treatment. *Pediatr Res* 27:204 A
- Dunn M, Shennan A, Possmayer F (1990) Bovine surfactant prophylaxis in infants less than 30 weeks' gestation - a randomized controlled trial employing a multiple dose protocol. *Pediatr Res* 27:204 A
- Durand DJ, Clyman RI, Heymann MA, Clements JA, Mauray F, Kitterman J, Ballard P (1985) Effects of a protein-free, synthetic surfactant on survival and pulmonary function in preterm lambs. *J Pediatr* 107:775-780
- Edberg KE, Ekström-Jodal B, Hallman M, Hjalmarson O, Sandberg, Silberberg A (1990) Immediate effects on lung function of instilled human surfactant in mechanically ventilated newborn infants with IRDS. *Acta Paediatr Scand* 79:750-755
- Edwards DK, Hilton SW, Merritt TA, Hallman M, Mannino F, Boynton BR (1985) Respiratory distress syndrome treated with human surfactant: radiographic findings. *Radiology* 157:329-334
- Enhörning G, Robertson B (1972) Lung expansion in the premature rabbit fetus after tracheal deposition of surfactant. *Pediatrics* 50:58-66
- Enhörning G, Shennan A, Possmayer F, Dunn M, Chen CP, Milligan J (1985) Prevention of neonatal respiratory distress syndrome by tracheal instillation of surfactant: a randomized clinical trial. *Pediatrics* 76:145-153
- Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Morita T, Watabe Y, Abe T (1980) Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. *Lancet* i:55-59
- Fujiwara T, Onishi M, Nanby H et al. (1987) Surfactant supplementation treatment of neonatal respiratory distress syndrome (RDS): results of a multifacility cooperative comparative control trial. *Shonika Rinsho* 40:549-568
- Gardner MJ, Altman DG (1986) Confidence intervals rather than p values: Estimation rather than hypothesis testing. *Br Med J* 292:746-750
- Gitlin JD, Soll RF, Parod RB, Horbar JD, Feldman HA, Lucey JF, Taesch HW (1987) Randomized controlled trial of exogenous surfactant for the treatment of hyaline membrane disease. *Pediatrics* 79:31-37
- Gortner L, Bernsau U, Hellwege HH, Hieronimi G, Jorch G, Reiter HL (1989) A multicenter randomized controlled clinical trial of bovine surfactant for prevention of respiratory distress syndrome. *Europ Respir J* 2 [Suppl 8]:763 A
- Gortner L, Pohlandt F, Bartmann P (1990) Wirkung eines bovinen Surfactant bei sehr kleinen Frühgeborenen mit konnataler Pneumonie. *Monatsschr Kinderheilkd* 138:274-278
- Gruenwald P (1947) Surface tension as a factor in the resistance of neonatal lungs to aeration. *Am J Obstet Gynecol* 53:996-1007
- Halliday HL, McClure G, Reid MMc, Lappin TRJ, Mehan C, Thomas PS (1984) Controlled trial of artificial surfactant to prevent respiratory distress syndrome. *Lancet* i:476-478
- Hallman M, Feldman B, Gluck L (1975) The absence of phosphatidylglycerol in surfactant. *Pediatr Res* 9:396 A
- Hallman M, Merritt TA, Jarvenpaa AL, Boynton B, Mannino F, Gluck L, Moore T, Edwards D (1985) Exogenous human surfactant for treatment of severe respiratory distress syndrome: A randomized prospective clinical trial. *J Pediatr* 106:963-969
- Horbar JD, Soll RF, Schachinger H, Kewitz G, Versmold HT, Lindner W, Duc G,

- Mieth D, Linderkamp O, Zilow EP, Lemburg P, von Loewenich V, Brand M, Minoli I, Moro G, Riegel KP, Roos R, Weiss L, Lucey JF (1990) A European multicenter randomized controlled trial of single dose surfactant therapy for idiopathic respiratory distress syndrome. *Eur J Pediatr* 149:416-423
35. Horbar JD, Soll RF, Sutherland J, Kotagal U, Philip AGS, Kessler DL, Little G, Edwards WH, Vidyasagar D, Raju TNK, Jobe AH, Ikegami M, Mullett MD, Myerberg DZ, McAuliffe TL, Lucey JF (1989) A multicenter randomized, placebo-controlled trial of surfactant therapy for respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 320:959-965
36. Hull WM, Whitsett JA (1988) Immunologic analysis of infants receiving Surfactant TA. *Pediatr Res* 23:411 A
37. Jobe A, Ikegami M (1987) State of the art: surfactant for the treatment of respiratory distress syndrome. *Am Rev Resp Dis* 136:1256-1275
38. Jorch G, Rabe H, Garbe M, Michel E, Gortner L (1989) Acute and protracted effects of intratracheal surfactant application on internal carotid blood flow velocity, blood pressure and carbon dioxide tension in very low birth weight infants. *Eur J Pediatr* 148:770-773
39. Kendig JW, Notter RH, Cox C, Aschner JL, Benn S, Bernstein RM, Hendricks-Munoz K, Maniscalco WM, Metlay LA, Phelps DL, Sinkin RA, Wood BP, Shapiro DL (1988) Surfactant replacement therapy at birth: final analysis of a clinical trial and comparisons with similar trials. *Pediatrics* 82:756-762
40. Kobayashi T, Kataoka H, Murakami S, Haruki S (1981) A case of idiopathic respiratory distress syndrome treated by newly developed surfactant (Surfactant CK). *J Jpn Med Soc Biol Interface* 12:1-6
41. Konishi M, Fujiwara T, Naito T, Takeuchi Y, Ogawa Y, Inikai K, Fujimura M, Nakamura H, Hashimoto T (1988) Surfactant replacement therapy in neonatal respiratory distress syndrome: A multi-centre, randomized clinical trial: comparison of high-versus low-dose of surfactant TA. *Eur J Pediatr* 147:20-25
42. Kwong M, Egan EA, Notter RH, Shapiro DL (1985) Double blind clinical trial of calf lung surfactant extract for the prevention of hyaline membrane disease in extremely premature infants. *Pediatrics* 76:585-592
43. Lang MJ, Rhodes PG, Reddy S, Kurth CG, Merritt TA, Hall RT (1988) Limitation of the effective use of human surfactant (HS) in established RDS. *Pediatr Res* 23:513 A
44. Lang MJ, Hall RT, Reddy NS, Kurth CG, Merritt TA (1990) A controlled trial of human surfactant replacement therapy for severe respiratory distress syndrome in very low birth weight infants. *J Pediatr* 116:295-300
45. Lucey J (1990) Surfactant replacement in IRDS. Neonatologie-Workshop, Gießen, 19.-22. Juli
46. Maeta H, Vidyasagar D, Raju T, Bhat R, Rosenthal I, Zikos E (1986) Catecholamine (catechols) responses in hyaline membrane disease (HMD) following surfactant therapy. *Pediatr Res* 20:414 A
47. Mahn G (1989) Bronchoalveolar activity and concentrations of elastase (E),  $\alpha$ 1-Proteinaseinhibitor ( $\alpha$ 1-PI) and E- $\alpha$ 1-PI in infants treated with single or multiple doses of Curosurf. 4th Workshop of Surfactant-Replacement, Göttingen, 25.-27. Mai
48. Mannino F, Merritt TA, Hallman M, Schneider H (1985) Surfactant treatment in neonates with RDS improves oxygenation without improving dynamic lung compliance. *Pediatr Res* 19:409 A
49. McCord B, Halliday HL, McClure G, Reid MMcC (1988) Changes in pulmonary and cerebral blood flow after surfactant treatment for severe respiratory distress syndrome. In: Lachmann B (ed) Surfactant replacement therapy, pp 195-200
50. Merritt TA, Hallman M, Bloom BT, Berry C, Benirschke K, Sahn D, Key T, Edwards D, Jarvenpaa AL, Pohjavuori M, Kankaanpaa K, Kunnas M, Paatero H, Rapola J, Jaaskelainen J (1986) Prophylactic treatment of very premature infants with human surfactant. *N Engl J Med* 315:785-790
51. Milner AD, Vyas H, Hopkin IE (1983) Effects of artificial surfactant on lung function and blood gases in idiopathic respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child* 58:458-460
52. Morley CJ, Greenough A, Miller NG, Gingham AD, Pool J, Wood S, South M, Davis JA, Vyas H (1988) Randomized trial of artificial surfactant (ALEC) given at birth to babies from 23 to 34 weeks gestation. *Early Hum Dev* 17:41-54
53. Obladen M, Brendlein F, Krempien B (1979) Surfactant substitution. *Eur J Pediatr* 131:219-228
54. Obladen M, Stevens P, Kattner E (1988) Rapid response of oxygenation, slow response of compliance after liposomal phospholipid substitution in respiratory distress syndrome. In: Lachmann B (ed) Surfactant replacement therapy, pp 168-180
55. Persson A, Chang D, Rust K, Moxley M, Longmore W, Crouch E (1989) Purification and biochemical characterization of CP4 (SP-D): a collagenous surfactant-associated protein. *Biochemistry* 28:6361-6367
56. Raju TNK, Vidyasagar D, Bhat R, Sobel D, McCulloch KM, Anderson M, Maeta H, Levy PS (1987) Double-blind controlled trial of single-dose treatment with bovine surfactant in severe hyaline membrane disease. *Lancet* i:651-656
57. Robertson B, Enhorning G (1974) The alveolar lining of the premature newborn rabbit after pharyngeal disposition of surfactant. *Lab Invest* 31:54-59
58. Robertson B (1987) Surfactant replacement: theory and practice. In: Walters DV, Strang LB, Geubelle F (eds) Physiology of the fetal and neonatal lung. MTB Press, Lancaster, pp 241-253
59. Robillard E, Alarie Y, Dagenais-Perusse P, Baril E, Guibeault A (1964) Microaerosol administration of synthetic dipalmitoyl lecithin in the respiratory distress syndrome: a preliminary report. *Can Med Assoc J* 90:55-57
60. Röse J (1989) Morphological findings in animal lungs after intratracheal surfactant instillation. *Res Perinatol* 2:106-111
61. Saugstad OD, Gloppstad K, Tubman TRJ (1989) Washing out of hypoxanthine in preterm babies with RDS treated with natural surfactant (Curosurf). *Pediatr Res* 26:511 A
62. Shapiro DL, Notter RH, Morin FC, Deluga KS, Golub LM, Sinkin RA, Weiss KI, Cox C (1985) Double-blind, randomized trial of a calf lung surfactant extract administered at birth to very premature infants for prevention of respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 76:593-599
63. Shennan AT, Dunn MS, Possmayer F (1988) CLSE experience in Canada. Ross Laboratories Special Conference, Washington, 11.-13. December
64. Sherman MP, D'Ambola JB, Aeberhard EE, Barrett CT (1988) Surfactant therapy of newborn rabbits impairs lung macrophage bactericidal activity. *J Appl Physiol* 65:137-145
65. Soll RF, Horbar JD, Griscom T, Barth RA, Lucey JF, Taeusch HW (1987) Radiographic findings associated with surfactant treatment. *Ped Res* 21:466 A
66. Soll RF (1988) An overview of surfactant therapy in preventing and treating respiratory distress syndrome. Ross Laboratories Special Conference, Washington, 11.-13. December
67. Soll RF, Horbar JD, Hoekstra R, Fangman J, Corbet A, Adams J, James LS, Schulz K, Oh W, Roberts JD, McAuliffe T, Lucey JF (1988) Preliminary report from the multicenter trial of single dose Surfactant<sup>®</sup> for prevention of respiratory distress syndrome. Ross Laboratories Special Conference, Washington, 11.-13. December
68. Speer CP, Curstedt T, Robertson B et al (1990) Randomized European multicenter trial of surfactant replacement in neonatal respiratory distress syndrome (RDS): single versus multiple doses of curosurf. *Pediatr Res* 28:281 A
69. Spitale P, Holm BA, Enhorning G (1990) Inhibition of surfactant activity by meconium. *Pediatr Res* 27:318 A
70. Strayer DS, Merritt TA, Lwebuga-Musasa J, Hallman M (1986) Surfactant-anti-surfactant immune complexes in infants with respiratory distress syndrome. *Am J Pathol* 122:353-362
71. Svenningsen N (1989) Cerebral function and oxygenation monitoring before and after surfactant endotracheal instillation. 4th Workshop of Surfactant-Replacement Göttingen, 25.-27. Mai

72. Ten Centre Study Group (1987) Ten centre trial of artificial surfactant (artificial lung expanding compound) in very premature babies. *Br Med J* 294:991-996
73. Tubman TRJ, Halliday HL (1990) Surfactant treatment for respiratory distress syndrome following prolonged rupture of membranes. *Eur J Pediatr* 149:727-729
74. U.S. and Canadian Exosurf Pediatric Study Group (1990) Effects of Exosurf® Pediatric on infants with occult congenital pneumonia. *Pediatr Res* 27:228 A
75. U.S. Exosurf Pediatric Study Group (1990) Effects of a single prophylactic dose of Exosurf® Pediatric in 446 700-1100 gram infants. *Pediatr Res* 27:228 A
- 75a. U.S. Exosurf Pediatric Study Group (1990) Effects of two rescue doses of Exosurf® Pediatric in 419 700-1350 gram infants. *Pediatr Res* 27:228 A
76. Vidyasagar D, Shimada S (1987) Pulmonary surfactant replacement in respiratory distress syndrome. *Clin Perinatol* 14:991-1015
77. Ware J, Taeusch HW, Soll RF, McCormick MC (1990) Health and developmental outcomes of a surfactant controlled trial: follow-up at 2 years. *Pediatrics* 85:1103-1107
78. Weaver TE, Whitsett JA (1988) Structure and function of pulmonary surfactant proteins. *Semin Perinatol* 12:213-220
79. Wilkinson A, Jenkins PA, Jeffrey JA (1985) Two controlled trials of dry artificial surfactant: early effects and later outcome in babies with surfactant deficiency. *Lancet* II:287-291
80. Zar JH (1984) *Biostatistical Analysis*, 2nd ed. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ, pp 67-68

Prof. Dr. M. Obladen  
Abteilung für Neonatologie  
Heubnerweg 6  
1000 Berlin 19  
Bundesrepublik Deutschland