

Lungfunktionen kan förbättras hos för tidigt födda barn

Surfaktantbehandling och CPAP minskar behovet av respiratorvård

Måttligt till svårt »Respiratory Distress Syndrome» (RDS) hos för tidigt födda barn har under det senaste årtiondet rutinmässigt behandlats med surfaktant i kombination med respiratorbehandling. De första erfarenheterna från Stockholmsområdet av att ge dessa barn surfaktant under en kortvarig intubation utan påföljande respiratorvård rapporteras. Behandlingen var i elva fall av tolv framgångsrik på så sätt att barnen sedan kunde upprätthålla adekvat gasutbyte med hjälp av enbart kontinuerligt positivt övertryck (CPAP).

Metoden både minskar behovet av mekanisk övertrycksventilation och gör det möjligt att i ökad utsträckning vårda barnen på förlossningssjukhuset. Därmed undviks också transporter till enhet med neonatal intensivvård.

Frekvensen och svårighetsgraden av »respiratory distress syndrome» (RDS) hos mycket för tidigt födda barn har minskat betydligt under det senaste årtiondet. Orsakerna till detta finns till stor del i en förbättrad mödrhälsovård och induktion av fosterlungmognad med kortikosteroider vid hotande förtidsbörd.

Trots detta är morbiditeten i »respiratory distress syndrome» fortsatt hög hos för tidigt (< 33 fullgångna veckor)

och mycket för tidigt (< 28 fullgångna veckor) födda barn.

Sjukdomen innebär i sina svåraste former en ökad risk för pulmonella komplikationer som pneumotorax och bronkopulmonell dysplasi (BPD), för cerebrala skador som intraventrikulär blödning och periventrikulär leukomaceli, och för ögonskador (»retinopathy of prematurity», ROP).

Surfaktantbrist

RDS orsakas av en brist på surfaktant i det omogna barnets lungor [1]. Sjukdomen har normalt ett förlopp som löper över fyra till sex dagar. Vid etablerat RDS är idag gängse behandling tidigt insättande av kontinuerligt positivt luftvägstryck (CPAP), förhöjd syrgashalt i inandningsluften och, när detta inte är tillräckligt, respiratorvård. Sedan början av 1990-talet finns också exogent surfaktant att tillgå för behandling av de svåraste fallen.

Hittills ges surfaktant endast till intuberade och respiratorvårdade barn, i Sverige oftast som livräddande insats, s k »rescue»-behandling. Stora internationella multicenterstudier och metaanalyser talar för att tidig intervention, »profylax», har en större effekt på slutmått som mortalitet och frekvens av pneumotorax och BPD [2, 3].

Internationella erfarenheter

I neonatologkretsar har man länge diskuterat alternativa behandlingsstrategier med surfaktant vid RDS. Det fanns för några år sedan förhoppningar om att nebuliserat surfaktant skulle kunna tillföras utan intubation. En dansk studie [4] och en preliminär

Författare

MATS BLENNOW

med dr, överläkare, enheten för pediatrik, barnkliniken, Huddinge sjukhus

BALDVIN JONSSON

med dr, biträdande överläkare, institutionen för kvinnors och barns hälsa, Astrid Lindgrens Barnkliniker, Stockholm

ANDERS DAHLSTRÖM

biträdande överläkare, Sachsska barnsjukhuset, institutionen Södersjukhuset, Stockholm

IHSAN SARMAN

med dr, överläkare, enheten för pediatrik, barnkliniken, Huddinge sjukhus

KAJSA BOHLIN

leg läkare, forskarstuderande, barnkliniken, Huddinge sjukhus

BENGT ROBERTSON

docent, överläkare, enheten för experimentell perinatal patologi, institutionen för kvinnors och barns hälsa, Karolinska sjukhuset, Stockholm.

svensk multicenterstudie har dock inte kunnat visa någon positiv effekt.

I Danmark har man under de senaste åren utvecklat ett anorlunda administrationsätt. Efter sedering med morfin intuberas barnet oralt under pågående nasal CPAP-behandling. Efter klinisk kontroll av tubläget ges surfaktant via en kateter som förs ned till i höjd med carina. Direkt efter administrationen av surfaktant ges barnet naloxon och extuberas. Med denna behandlingsstrategi har man i Danmark visat ett starkt reducerat behov av respiratorvård [5].

Vi vill här rapportera våra preliminära erfarenheter av ett liknande förfaringssätt tillämpat i Stockholm under januari–augusti 1998. Vi kallar behandlingen för INSURE (INtubation-SURfaktant-Extubation).

Material och metod

INSURE övervägs hos barn som uppfyller följande inklusionskriterier:

Figur 1. Formel för uträkning av a/A-kvot.

$$\text{a/A-kvot beräknas enligt formeln}$$
$$\frac{\text{PaO}_2}{95 \times \text{FiO}_2 - \text{PaCO}_2}$$

där PaO₂ är det arteriella partialtrycket för syre mätt i kPa, FiO₂ är det fraktionella syrgasinnehållet i inandningsluften och PaCO₂ är det arteriella partialtrycket för koldioxid mätt i kPa.

- Gestationsålder < 33 fullgångna veckor.
- Kliniska och radiologiska tecken till RDS.
- Ökande syrgasberoende.
- Typisk röntgenbild med fingranulära infiltrat, låg lufthalt och luftbronkogram.
- Tillgång till artärkateter för terapi-kontroll.
- Arteriell/alveolär syrgaskvot (a/A-kvot) (Figur 1) understigande 0,22. (Denna kvot motsvarar ett behov av syrgas i inandningsluften på 40–55 procent vid normala blodgasnivåer av syrgas och koldioxid.)

- Teofyllamin 8–10 mg/kg.
- Sederling med 0,15–0,20 mg/kg morfin.
- Oral intubering med 2,5–3,0 mm tub.
- Klinisk kontroll av tubläge: bröstkorgrörelser? andningsljud? stigande saturation?
- Surfaktant (100 mg/kg Curosurf).
- Naloxon (Narcanti) 0,1 mg/kg intramuskulärt och 0,05 mg/kg intravenöst.
- Extubation till fortsatt CPAP-vård.

Figur 2. INSURE-behandling som den använts i denna studie.

Dessa barn har behandlats enligt det protokoll för INSURE som vi anpassat efter den danska modellen (Figur 2). Hela proceduren från intubation till extubation har tagit mellan fyra och sex minuter i samtliga fall.

Tolv barn

Med början den 1 januari 1998 har nio barn på Huddinge sjukhus, ett på Sachsska barnsjukhuset och två barn på Karolinska sjukhuset behandlats. Barnen har alla haft en gestationsålder < 30 fullgångna veckor. Basdata och förhållanden kring behandlingen framgår av Tabell I.

Vid Huddinge sjukhus har metoden sedan införandet använts konsekvent för barn med RDS, a/A-kvot under 0,22 och där graviditetens längden överstigit 27 veckor. Vi har jämfört behovet av transport från Huddinge sjukhus till region-

klinik (Karolinska sjukhuset) för respiratorvård av barn som uppfyllde inklusionskriterierna under perioden januari–augusti 1998 med motsvarande grupp barn födda januari–augusti 1997.

Barnen har kontrollerats enligt våra sedvanliga kliniska rutiner för barn födda för tidigt. Förekomsten av BPD definieras som syrgasbehov och typiska lungröntgenfynd vid 36 veckors postmenstruell ålder. Alla barn födda före 33 fullbordade graviditetsveckor undersöks från 4 veckors ålder av ögonläkare med frågeställning ROP. Ultraljudsundersökning av hjärnan görs hos alla underburna barn med RDS vid 1–3 och 5–7 dagars ålder.

Fallbeskrivning

I den aktuella graviditeten, som var moderns tredje, konstaterades tvillingar

i samband med den ultraljudsundersökning som gjordes i graviditetsvecka 17. Graviditeten var okomplicerad fram till vecka 28 plus tre dagar, då modern sökte för en mindre vaginal blödning. Denna upphörde snabbt, och induktion av fosterlungmognad ansågs inte indicerad. Kvinnan återkom fyra dagar senare med förnyad blödning. Man fann en buktande hinnblåsa och livmoderhalsen öppen för 8 cm. I detta läge valde man att förlösa modern med akut kejsarsnitt.

Tvillingarna, två pojkar, som vägde 1 380 (tvilling 1) respektive 1 420 (tvilling 2) gram var bägge omgäende vitala och erhöill fullgoda Apgar-poäng. Behandling med CPAP inleddes direkt på operationsavdelningen, och efter transport till neonatalavdelningen inlades navelartärkatetrar för blodgasmonitorering och medicinering.

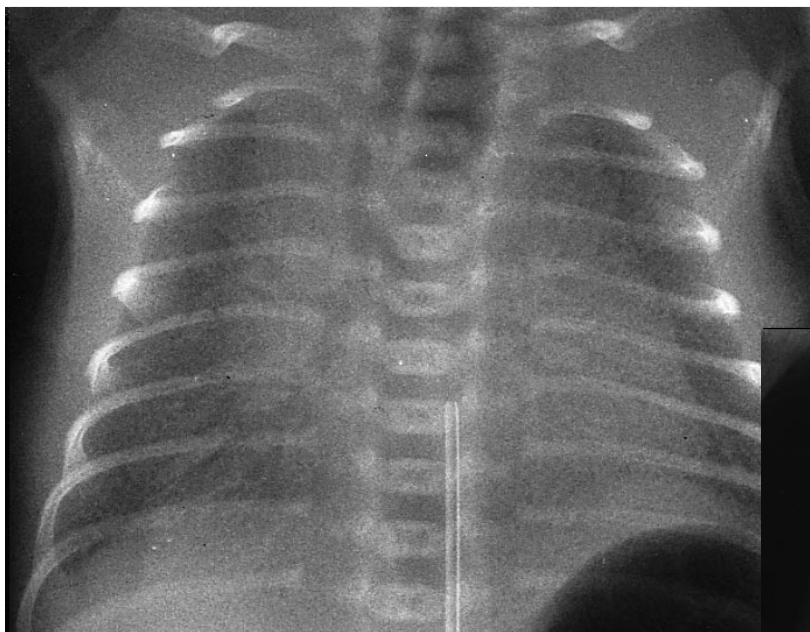
Pojkarna utvecklade med början vid 5–10 minuters ålder andningssymtom i form av interkostala indragningar, takypné och grunting. Lungröntgen visade vid en (tvilling 2) (Figur 3a) respektive två (tvilling 1) timmars ålder bild som vid RDS; goda kateterlägen. Initialt krävde bägge barnen 30 procent syrgas.

Syrgasbehovet steg under de första levnadstimmarna; tvilling 2 hade en något snabbare sjukdomsprogress. Vid 4,5 timmars ålder, då han behandlades med ett CPAP-tryck på 5 cm H₂O, hade hans a/A-kvot sjunkit från initiala 0,30 till 0,21. Efter sederling med morfin 0,15 mg/kg intubades han oralt, och 120 mg surfaktant (Curosurf, 80 mg/ml) gavs via endotrakealtuben.

Tabell I. Basdata kring de tolv patienterna.

Gestationsålder, veckor-dagar	Födelsevikt, gram	Förlossning	Antenatala steroider antal doser	Behandlingsålder, timmar post partum	Före insure, a/A-kvot	Syrgashalt, procent	Efter insure, a/A-kvot	Syrgashalt, procent	CPAP-behandling, dygn
26+6	730	Akut kejsarsnitt, tidig vattenavgång	2	4	0,21	45	0,45	21	22
27+3	1 050	Vaginal, blödning	1	9,5	0,17	54	0,40	27	33
27+6	825	Akut kejsarsnitt, preeklampsi	1	9,5	0,15	60	0,70	26	10
28+3	1 075	Akut kejsarsnitt, preeklampsi	3	51	0,19	45	0,48	28	23
28+4	1 235	Akut kejsarsnitt, preeklampsi	2	4	0,18	52	0,41	30	4
28+4	1 015	Akut kejsarsnitt, preeklampsi och moderkaksavlossning	3	17	0,13	65	0,53	25	20
29+0	1 110	Akut kejsarsnitt på grund av moderkaksavlossning	–	9	0,19	49	0,55	28	5
29+0	1 380	Akut kejsarsnitt på grund av moderkaksavlossning	–	9	0,21	45	0,39	24	14
29+0	1 420	Akut kejsarsnitt på grund av moderkaksavlossning	–	4,5	0,21	60	0,40	25	18
29+1	1 280	Elektivt kejsarsnitt, trillingar	2	28	0,11	80	0,39	32	22
29+5	1 640	Vaginal, tidig vattenavgång	3	6	0,12	60	0,46	30	7
29+5	1 530	Vaginal, vattenavgång	–	13 (ny dos vid 36 timmar)	0,10 0,22	70 45	0,29 0,38	38 35	18
medel 28+4	medel 1 190			medel 14	medel 0,17		medel 0,46		medel 16

ANNONS



Figur 3. Ovan lungröntgen (frontalbild) hos tvilling 2 (patient 9) före INSURE. Bilden visar fingrigranulära infiltrat, sänkt lufthalt.

Sidoprojektion.



Samtidigt med surfaktant gavs intra-venöst 0,075 mg och intramuskulärt 0,15 mg naloxon (Narcanti 0,4 mg/ml). Pojken extuberades omedelbart därefter.

Den närmaste halvtimmen hade han enstaka apnéepisoder, som vid två tillfällen krävde tre till fyra andetag med NeoPuff ventilator. Omedelbart efter proceduren kunde syrgashalten i inandningsluften minskas från 60 till 25 procent, och CPAP-trycket kunde sänkas till 4 cm H₂O. a/A-kvoten 1,5 timmar efter behandlingen hade förbättrats till 0,40; efter 3,5 timmar till 0,62. Lungröntgenbilden visade en påtagligt förbättrad lufthalt efter behandlingen (Figur 3b).

Tvillingbrodern hade vid 9 timmars ålder en kvot som understeg inklusionsgränsen. Han behandlades enligt INSURE med ett mycket likartat svar.

RESULTAT

Nio av de tolv barnen behandlades enligt INSURE före 12 timmars ålder. Samtliga tolv barn förbättrades markant timmarna efter behandlingen; a/A-kvoten steg i genomsnitt från 0,17±0,04 till 0,46±0,12 (medel±SD, P<0,001, t-test,

parade observationer). Under de närmast följande timmarna följde en försämring hos elva av de tolv barnen, men hos endast tre understeg a/A-kvoten ånyo 0,22 (Figur 4).

De nio barn som behandlades inom 12 timmars ålder klarade sig samtliga utan påföljande respiratorvård. Hos ett av barnen, som behandlades vid 28 timmars ålder, krävdes efter en initial markant förbättring intubering tretton timmar senare och därefter två dygns respiratorvård. Hos de elva barn som ej behövde respiratorvård föreföll effekten av tillförd surfaktant vara mer bestående än vad som vanligen ses efter motsvarande behandling av respiratorvårdade barn.

Vid Huddinge sjukhus föddes under den aktuella tidsperioden (januari–augusti 1998) tolv barn som uppfyllde inklusionskriterierna efter en graviditetslängd mellan 27 och 33 veckor. Åtta av dessa behandlades enligt INSURE. De fyra övriga transporterades till vår regionala intensivvårdsavdelning (Karolinska sjukhuset) för respiratorvård. För tre av dessa barn krävdes intubation direkt i samband med födelsen; vi valde för säkerhets skull att inte extubera barnen. Det fjärde barnet föddes under

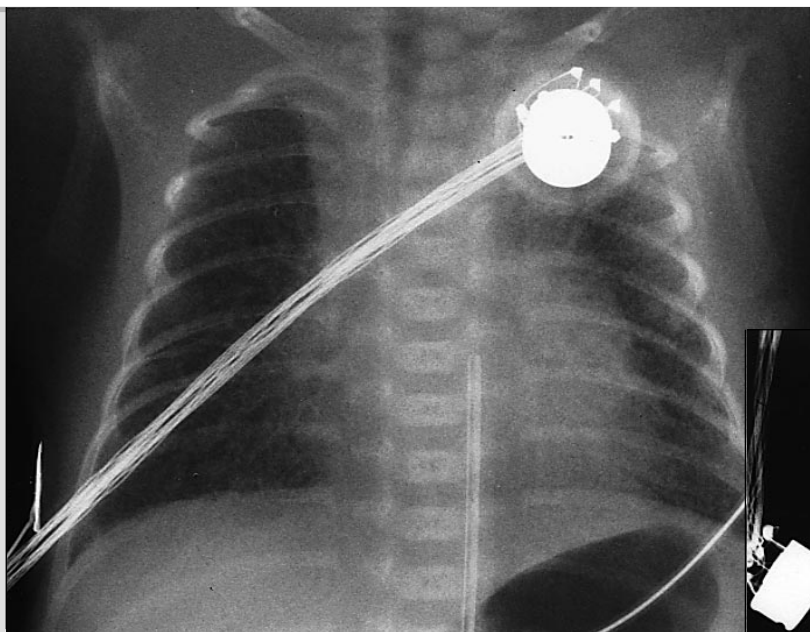
jourtid, då intubationskompetent neonatolog inte fanns att tillgå.

Under motsvarande tidsperiod 1997 föddes likaså tolv barn som uppfyllde inklusionskriterierna. Av dessa krävde nio barn transport till regional intensivvårdsenhet och respiratorvård. Barnen som föddes 1998 var mindre avseende gestationsålder (28,3±1,0 veckor versus 30,0±1,3 veckor, P < 0,01), men skillnaden i födelsevikt var inte signifikant (1 190±290g versus 1 350±325g).

Barnen är ännu för unga för att man säkert skall kunna utvärdera långtidsresultaten. Tre av dem behövde låga halter syrgas vid 28 dygns ålder, två behövde syrgas vid 36 veckors postmenstruell ålder. Bägge dessa skrevs dock hem vid fullgången tid utan extra syrgas. Ett barn hade en mindre (grad 1) subependymal blödning vid ultraljudsundersökning av hjärnan vid 3 dagars ålder. Denna blödning hade resorberats utan andra synliga avvikelser vid kontroll en vecka senare. Inget av barnen utvecklade behandlingskrävande ROP.

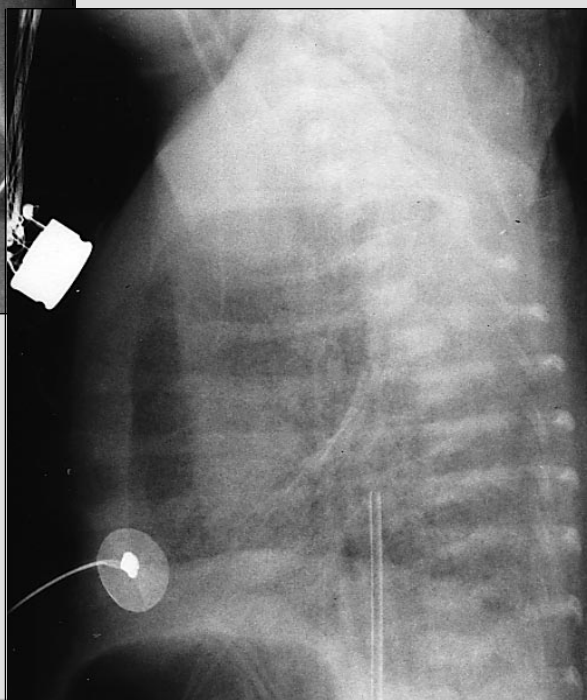
DISKUSSION

Vi har anammat metoden INSURE för behandling av RDS efter de danska



Röntgenbilden av samma barn två timmar efter behandlingen. Lufthalten har förbättrats påtagligt, liksom infiltraten.

Sidoprojektion.



principer som publicerats av Verder och medarbetare [5]. I våra händer klarade sig elva av tolv barn som behandlats enligt dessa kriterier utan respiratorvård. Dock förtjänar det att påpekas att våra patienter kommer ur en selekterad population, där vi i möjligaste mån transporterar mödrar med hotande förtidsbörd före 27 fullgångna graviditetsveckor till Karolinska sjukhuset för förlossning.

Lars Victorin och medarbetare rapporterade 1991 för första gången gynnsam effekt av surfaktantbehandling vid RDS utan respiratorvård, då i ett utvecklingsland utan tillgång till vare sig respiratorer eller CPAP [6]. I denna rapport inkluderades endast relativt mogna barn med födelsevikt över 1,5 kg. I vår serie ingår mer omogna barn; den yngste föddes efter endast 26 graviditetsveckor och sex dagar, och hade födelsevikt på 760 gram.

I den nu rapporterade serien behövde endast ett av barnen respiratorvård i det fortsatta förloppet. Denne pojke erhöll behandling sent efter förlossningen, vid 28 timmars ålder. Denna relativt sena behandling kan ha bidragit till att bildandet av hyalina membran hade fortskridit längre än hos de övriga bar-

nen. Detta stämmer i princip med data från en nyligen slutförd ny dansk multicenterstudie, där barn som erhöll »tidig» intervention – definierad som a/A-kvot < 0,36 – signifikant oftare klarade sig utan respiratorvård än barn som erhöll »sen» intervention (a/A-kvot < 0,22) [7].

En annan bidragande faktor kan vara att intubationen av denne pojke var mycket komplicerad. Också i de danska multicenterstudierna framkom att en svår intubation signifikant försämrade resultatet av surfaktantbehandlingen.

Vi valde vid införandet av INSURE-metoden att använda den striktare gränsen a/A-kvot < 0,22. Våra erfarenheter som redovisas här med denna gräns för behandlingen är goda, vilket framgår av jämförelsen mellan barn födda före och efter metodens införande vid Huddinge sjukhus. Även om jämförelsen sker med historiska kontroller förefaller det som om de danska erfarenheterna är väl reproducerbara. Vi tror att det är klokt att tills vidare avstå från INSURE-metoden hos barn som kräver intubation direkt efter födelsen.

Ett av barnen erhöll ytterligare en INSURE-behandling ett dygn efter den första dosen. Detta förfaringsätt är

dock inte utprövat än. Vi manar därför till försiktighet om detta övervägs.

Apnéer

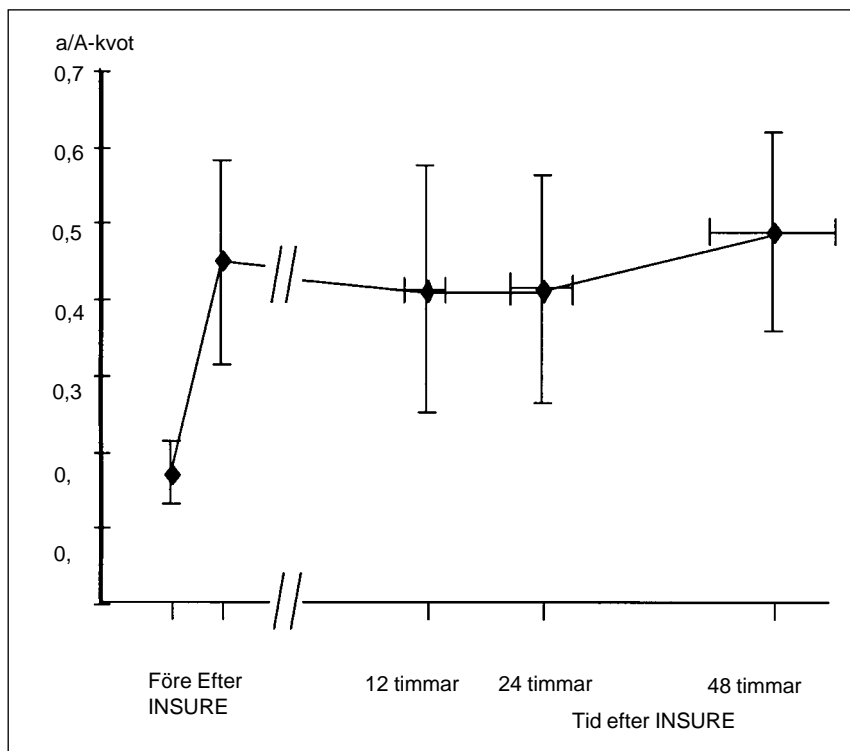
Vi observerade i början av denna patientserie att barnen ofta hade besvär med apnéer under de närmaste timmarna efter behandlingen. Detta ledde till att vi i de tio senaste fallen valde att stimulera barnens andning med en laddningsdos av teofyllamin (8–10 mg/kg intravenöst) före INSURE-proceduren.

De danska pionjärerna på området har på senare tid valt att sedera barnen med pentobarbital i stället för med morfin. Man har på så sätt kommit ifrån problemet med apnéer [Gorm Greisen, pers medd, 1998]. Vi har hittills endast begränsad erfarenhet av denna modifierade behandlingsteknik, och kan därför ej ge någon generell rekommendation.

Många positiva effekter

Möjligheten att med hjälp av INSURE klara mycket för tidigt födda barn utan respiratorvård kan ha ett flertal positiva effekter. Vi vet idag att kronisk lungsjukdom (BPD) är ett restillstånd efter RDS som drabbar så gott som enbart mekaniskt ventilerade underburna barn.

Av våra tolv barn uppfyllde två kri-



Figur 4. a/A-kvot hos patienterna före, direkt efter, samt 12, 24 och 48 timmar efter behandlingen. Värdena är medelvärden, spridningsmåttan anger ± 1 SD (i x-led avseende tiden för provtagningen).

teriet för BPD i och med att de behövde extra syrgas vid 36 veckors postmenstruell ålder. Syrgasbehandlingen kunde för dessa två sättas ut vid 37 respektive 40 veckors postmenstruell ålder. De skrevs hem vid fullgången tid och har i fortsättningen haft okomplicerade förlopp.

Mekanisk övertrycksventilation påverkar också hemodynamiken på ett negativt sätt, och om respiratorvård kan undvikas skulle sannolikt frekvensen av ischemiska skador och blödningar i centrala nervsystemet kunna minskas. Av våra tolv behandlade barn hade ett barn vid den första ultraljudsundersökningen en mindre subependymal blödning, som vid den andra undersökningen en vecka senare hade resorberats. Inget av barnen utvecklade ultraljudsfynd som vid periventrikulär leukomaciaci.

Bra alternativ för mindre enheter

Idag bedrivs neonatal intensivvård med respiratorbehandling vid ett tjugotal sjukhus i landet. I utredningen »Intensivvård av nyfödda barn» drog Socialstyrelsen [8] slutsatsen att detta sannolikt är för många enheter för att optimera denna tekniskt sett mycket komplicerade vård. Man rekommenderade därför ett årligt födelseunderlag på 8 000–10 000 barn för neonatalavdelningar med fullt utbyggd intensivvård.

Vid enheter med 4 000–5 000 förlossningar per år föreslog utredarna att respiratorvård skulle bedrivas i begränsad omfattning.

Vi tror att INSURE-metoden vid dessa enheter i många fall skulle kunna vara ett alternativ, och att en kombination av CPAP och tidig surfaktantbehandling kunde göra det möjligt för även små underburna barn att stanna kvar med sin mor på förlossningssjukhuset. I Danmark har man med denna teknik lyckats reducera behovet av respiratorvård med mellan en tredjedel och hälften; våra här redovisade erfarenheter pekar i samma riktning.

Ekonomiska fördelar

Även ekonomiskt innebär metoden stora potentiella besparingar. En dos surfaktant för ett barn som väger 1,2 kg (Curosurf 120 mg) kostar idag 4 516 kronor. Detta motsvarar ungefär kostnaden för ambulanstransporten mellan Huddinge sjukhus/Sachska barnsjukhuset och Karolinska sjukhuset, den intensivvårdsenhet dit vi skickar våra respiratorkrävande barn. Till detta kommer den högre vårdkostnaden för ett barn på intensivvårdsavdelning, samt frekventare provtagning och röntgenkontroller. På kostnadssidan finns dessutom återtransporten till hemsjukhuset efter avslutad respiratorvård.

Vi observerade också att effekten av den givna dosen surfaktant var påtagligt långvarig med denna behandlingsteknik. Detta förtjänar att utredas ytterligare; vi planerar att i djurförsök jämföra surfaktants farmakokinetiska egenska-

per vid spontanandning respektive respiratorbehandling.

Sammanfattningsvis står det klart att INSURE-metoden erbjuder såväl sjukvårdsmässiga som ekonomiska fördelar. Det skall dock understrykas att den kräver stor erfarenhet hos personalen.

Referenser

1. Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am J Dis Child* 1959; 97: 517-23.
2. Egberts J, Brand R, Walti H, Bevilacqua G, Bréart G, Gardini F. Mortality, severe respiratory distress syndrome, and chronic lung disease of the newborn are reduced more after prophylactic than after therapeutic administration of the surfactant Curosurf. *Pediatrics* 1997; 100:E4.
3. Soll RF, McQueen MC. Respiratory distress syndrome. In: Sinclair JC, Brachen MB. *Effective care of the newborn infant*. Oxford: Oxford University Press, 1992: 325-58.
4. Arroe M, Pedersen-Bjergaard L, Albertsen P, Bode S, Greisen G, Jonsbo F et al. Inhalation of aerosolized surfactant (Exosurf) to neonates treated with nasal continuous positive airway pressure. *Prenatal and Neonatal Medicine* 1998; 3: 346-52.
5. Verder H, Robertson B, Greisen G, Ebbesen F, Albertsen P, Lundstrom K et al. Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1994; 331: 1051-5.
6. Victorin LH, Deverajan LV, Curstedt T, Robertson B. Surfactant replacement in spontaneously breathing babies with hyaline membrane disease – a pilot study. *Biol Neonate* 1990; 58: 121-6.
7. Verder H, Albertsen P, Ebbesen P, Greisen G, Robertson B. Surfactant and nasal-CPAP before 30 weeks of gestation. *Pediatr Res* 1997; 42: 414A.
8. Socialstyrelsen. Intensivvård av nyfödda barn. Rapport 1997:10.

Summary

Lung function in premature infants can be improved; Surfactant therapy and CPAP reduce the need of respiratory support

Mats Blennow et al

Läkartidningen 1999; 96: 1571-6.

Randomised trials have shown exogenous surfactant therapy to reduce mortality and morbidity among very low birthweight (VLBW) infants with respiratory distress syndrome (RDS). Surfactant therapy is normally given to infants on mechanical ventilation. In the Stockholm area, 12 VLBW infants born after 27–30 gestational weeks and suffering from RDS were recently treated using the INSURE (Intubation-SURfactant-Extubation) approach – i.e., surfactant therapy during brief intubation, immediately followed by extubation and continuous positive airway pressure (CPAP) treatment. The treatment was successful in all 12 cases, the mean (\pm SD) a/A ratio increasing significantly from 0.17 ± 0.04 before the INSURE procedure to 0.46 (0.12 after ($P < 0.001$)). Only one infant later needed mechanical ventilation for RDS.

Correspondence: Dr Mats Blennow, Dept of Paediatrics, Huddinge Sjukhus, SE-141 86 Huddinge, Sweden.