

2016



## **Surfaktant for behandling av mekonium- aspirasjonssyndrom (MAS) hos barn født ved eller rett før termin**

Omtale av systematisk oversikt

<b>Tittel</b>	Surfaktant for behandling av mekoniumaspirasjonssyndrom (MAS) hos barn født ved eller rett før termin - omtale av en systematisk oversikt
<b>Institusjon</b>	Folkehelseinstituttet
<b>Ansvarlig</b>	Camilla Stoltenberg, <i>direktør</i>
<b>Forfattere</b>	Frønsdal, Katrine, <i>seniorforsker</i> Klingenberg, Claus, <i>professor</i> Hellström-Westas, Lena, <i>professor</i> Flodgren, Gerd Monika, <i>forsker</i> Fure, Brynjar, <i>forskningsleder</i> Östlund, Pernilla, <i>forsker</i> Liliemark, Jan, <i>avdelingsjef</i> Lusth Sjöberg, Madelene, <i>prosjektkoordinator</i> Nilsson, Mikael, <i>prosjektleder og prosjektansvarlig</i>
<b>ISBN</b>	978-82-8082-756-2
<b>Notat</b>	Omtale av systematisk oversikt
<b>Prosjektnummer</b>	933 (internasjonalt samarbeid)
<b>Publikasjonstype</b>	Notat
<b>Antall sider</b>	9
<b>Oppdragsgiver</b>	Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU)
<b>Sitering</b>	Frønsdal KB, Klingenberg C, Hellström-Westas L, Flodgren GM, Fure B, Östlund P, Liliemark J, Lusth Sjöberg M, Nilsson M. Surfactant for behandling av mekoniumsaspirasjons-syndrom (MAS) hos barn født ved eller rett før termin - omtale av en systematisk oversikt. Notat fra Folkehelseinstituttet 2016. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2016.

Vi vil takke professor Claus Klingenberg, Institutt for klinisk medisin, seksjonsoverlege, Universitetssykehuset Nord-Norge, Tromsø og professor Lena Hellström-Westas, overlege ved institusjon for kvinners og barns helse, Uppsala Universitet, for å ha bidratt med ekspertise i dette arbeidet. I tråd med SBUs reglement har de levert erklæring vedrørende mulige interessekonflikter og habilitet. Disse dokumentene er tilgjengelige ved henvendelse til SBU. SBU har bedømt at forholdene som det gjøres rede for er forenlige med krav om saklighet og upartiskhet.



---

# Sammendrag

Mekonium eller barnebek er det nyfødte barnets avføring. Det består av tarmsekret og nedsvelget fostervann som har samlet seg i tarmen i løpet av fosterperioden. Det hender at fosteret slipper ut mekonium i fostervannet (mekonium-avgang) før eller under fødselen. Når barnet tar sitt første åndedrag, kan mekonium komme inn i luftveiene og ned i lungene, der det kan forårsake et såkalt mekoniumaspirasjonsyndrom [1], forkortet MAS (se faktaboks 1 om MAS).

Surfaktant produseres i lungene og bidrar til å redusere overflatespenningen i lungenes alveoler slik at de ikke kollapser. Hvis mekonium kommer ned i lungene, kan det inaktivere surfaktant. Derfor benyttes surfaktant som behandling av nyfødte som har fått diagnostisert MAS (se faktaboks 2 om surfaktant).

Blant sine oppdrag formidler og kommenterer vår søsterorganisasjon i Sverige, Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU), utenlandske og internasjonale kunnskapsoppsummeringer (se «SBU Kommenterar» på [www.sbu.se](http://www.sbu.se)). I dette notatet har vi i samarbeid med SBU sammenfattet og kommentert en systematisk oversikt fra 2014 utarbeidet av The Cochrane Collaboration om effekten av behandling med surfaktant ved MAS hos for barn født ved eller like før termin [2].

Cochrane-oversikten av El Shahed og medforfattere har inkludert fire randomiserte kontrollerte studier (RCT) med til sammen 326 barn. Oversikten viser ingen statistisk signifikant effekt av surfaktant på dødelighet, antall tilfeller av pneumothorax (lungekollaps), kronisk lungesykdom, intraventrikulær blødning (hjerneblødning), behov for oksygentilførsel eller varighet av respiratorbehandling sammenlignet med placebo eller ingen behandling. Dokumentasjonsgrunnlaget er imidlertid meget usikkert, fordi de fire RCTene både har få deltakere og få hendelser. I følge forfatterne av oversikten kan surfaktant muligens redusere behovet for behandling i hjerte-lungemaskin (ECMO), men her er det også knyttet stor usikkerhet til effektestimatene.

## Mekoniumaspirasjons-syndrom (MAS)

### *Forekomst:*

Fostervannet er misfarget av mekonium i 10 til 20 % av alle svangerskap, avhengig av svangerskapslengde [1]. Trettifem % av barn født med misfarget fostervann har mekonium i pusterøret og opptil 55 % har røntgenforandringer, men bare 3 til 5 % utvikler MAS. I Europa antas forekomsten av alvorlig MAS å være 0,5-1 per 1000 [1].

### *Diagnose:*

Følgende kriterier skal være oppfylt for å stille diagnosen [1]:

- 1) Mekonium i fostervannet
- 2) Misfarget fostervann sugd fra luftveier
- 3) Varierende grad av respirasjonsbesvær
- 4) Fortetninger forenlig med aspirasjon vist på røntgenbilder av thorax (brystkassen)

I tillegg skal det ikke foreligge andre årsaker til respirasjonsbesværet.

Kriteriene er vesentlig de samme i Norge og Sverige [7].

### *Symptomer, klinikk og behandling:*

MAS er forårsaket av at barnet under stress får avgang av sin første avføring mens det fortsatt er i mors mage, eller under fødselen, og puster inn mekonium som kan gi lungeskade. De fleste nyfødte har lettere sykdom, og 80 % av lungebildene klarer opp innen 48 timer. Inntil 30 % trenger respiratorbehandling og inntil 25 % får pneumothorax. Tykk mekonium er forbundet med de mest alvorlige tilfellene av MAS. Ved tykk mekonium og livløst barn kan man forsøke å intubere barnet og suge i lufrøret (trakeal-suging) før oppstart av ventilasjon, men det er ikke alltid gjennomførbart. Ifølge norske anbefalinger, suger man øvre luftveier og tømmer magesekken hos vitale barn med tynnflytende mekonium, men kan unnlate trakeal-suging [1]. I de svenske retningslinjene påpekes det at man ikke burde gjøre dette rutinemessig på vitale barn, grunnet risiko for reflektorisk bradykardi (unormalt lav puls) og larynxspasme (samentrekning av lufrøret) [7]. Persisterende pulmonal hypertensjon hos nyfødte (PPHN) eller vedvarende forhøyet blodtrykk i lungene er hovedårsaken til død hos barn med MAS. Nyfødte med MAS og PPHN behandles vanligvis med pustemaskin (respirator), enten såkalt konvensjonell ventilasjon eller høy-frekvens ventilasjon. Oksygen tilføres i adekvat mengde for at barnet skal holde akseptabel oksygenmetning i blodet. Hvis det er vanskelig å holde god oksygenmetning, benyttes ofte kontinuerlig tilførsel av nitrogenoksid (NO)-gass til lungene. NO-gass kan forbedre oksygeneringen ved å utvide blodkar i lungene og dermed gi bedre oksygentilførsel til kroppen og mindre trykkbelastning for hjertet.

## Surfaktant

### *Beskrivelse og funksjon:*

Surfaktant er et stoff (sekret) som utskilles av lungeoverflatecellene, og som nedsetter overflatespenningen i luftblærene (alveolene), og dermed letter åndedrettet (respirasjon), og forhindrer at alveolene klapper sammen. Surfaktant er en blanding av proteiner og lipider (primært fosfolipidet lecitin) og produksjon av dette sekretet starter først i andre halvdel av fosterlivet.

### *Behandling av MAS med surfaktant:*

Mekonium kan inaktivere surfaktant hos barn som lider av MAS. Man antar derfor at tilførsel av surfaktant kan bidra til å kompensere for dette. Nyfødte som respirator-behandles på grunn av MAS gis vanligvis **surfaktant** i form av Curosurf (dose 100-200 mg/kg). Dosen gjentas inntil 4 ganger med 6-12 timers intervaller [1]. Et viktig mål med denne behandlingen er å redusere behovet for ytterligere intensivbehandling i form av "extracorporeal membrane oxygenation" (ECMO), altså at barnet må kobles til kunstig lungemaskin [2]. En annen metode som benytter surfaktant er såkalt surfaktant-lavage, hvor luftveiene skylles med fortynnet surfaktant [2].

---

# Beskrivelse av oversikten

---

## Inkluderte studier

---

Den systematiske oversikten har oppsummert resultatene fra fire randomiserte kontrollerte studier (RCT) som har undersøkt effekten av intratrakeal administrering av surfaktant versus placebo eller ingen terapi for behandling av MAS hos nyfødte [2]. RCTene er fra USA (2), Chile (1) og Kina (1) og de er publisert i tidsrommet 1996 - 2005. Studien fra Chile er kun publisert som et abstrakt på en kongress, og aldri som en full artikkel. Studiene inkluderer til sammen 326 barn født noe for tidlig eller ved fullendt graviditet. Intervensjonsgruppene i de ulike studiene var behandlet med surfaktant-ekstrakt fra storfe- eller griselunge. Kontrollgruppene hadde fått luft-placebo (en sprøyte med luft tilsatt i ventilasjonsluften på respiratoren) eller ingenting. Utfallsmålene er dødelighet, behov for ECMO, pneumothorax (lungekollaps), varighet av ventilasjonsstøtte (respiratorbehandling), oksygentilførsel og sykehusopphold, samt emfysem, luftlekkasje, kronisk lungesykdom og intraventrikulær blødning (hjerneblødning). Analysene i oversikten er gjennomført i henhold standarder satt av The Cochrane Neonatal Review Group [5].

---

## Resultat

---

### Dødelighet

Metaanalyse av de fire studiene (n=326) viste ingen statistisk signifikant forskjell mellom surfaktant-terapi og placebo eller ingen behandling. Relativ risiko (RR) er 0,98 med 95 % konfidensintervall (KI) mellom 0,41 og 2,39 (se faktaboks 3, for definisjon av effektestimater og statistiske begrep). Det var 9 dødsfall både i surfaktantgruppen (166 barn) og i kontrollgruppen (160 barn).

### Behov for behandling i hjerte-lungemaskin (ECMO)

Behov for ECMO var statistisk signifikant redusert ifølge metaanalyse av to studier (n=208). RR var 0,64 (95 % KI 0,46 til 0,91). Det var 33 barn som trengte ECMO i surfaktant-gruppen (107 barn), mens i kontrollgruppen (101 barn) var det 48 barn. Forfatterne oppgir "number needed to treat for an additional beneficial outcome" (NNTB) på 6 (95 % KI 3 til 25).

## **Sykehusopphold**

Én studie (n=40) rapporterte statistisk signifikant reduksjon av lengde på sykehusopphold hvor gjennomsnittsforskjellen var -8 dager (95 % KI -14 til -3 dager). I surfaktant-gruppen varte sykehusoppholdet i gjennomsnitt 16 dager versus 24 dager i kontroll-gruppen.

## **Øvrige utfall**

Det var ingen statistisk signifikante forskjeller for de andre utfallene som var målt. Disse gjaldt varighet av respiratorbehandling (tre studier, n=158), varighet av oksygentilførsel (to studier, n=97), pneumothorax (tre studier, n=269), emfysem (én studie, n=61), luftlekkasje (én studie, n=57), kronisk lungesykdom (én studie, n=168), behov for oksygen ved utskrivning (én studie, n=40) og intraventrikulær blødning (to studier, n=229), inkludert alvorlig intraventrikulær blødning (én studie, n=168).

---

## **Konklusjoner i følge forfatterne av oversikten**

---

- Forfatterne av den systematiske oversikten konkluderer med at surfaktant kanskje kan minske alvorligheten av respiratorisk sykdom hos barn med MAS og redusere antall barn med progressiv lungesvikt som har behov for ECMO.
- Videre påpeker forfatterne at det gjenstår å få avklart den relative effekten av surfaktant-terapi sammenlignet med eller i kombinasjon med andre metoder, som for eksempel inhalasjon av nitrogenoksid-gass, væskeventilasjon, surfaktant-lavage og høyfrekvent ventilasjon.

---

## **Behov for videre forskning**

---

Studiene som er inkludert i oversikten er små. Forfatterne påpeker at det er nødvendig med studier av høy kvalitet og studier der man undersøker effekten av surfaktant-terapi i forhold til andre behandlingsalternativer. Oversikten viser spesielt til behovet for å se nærmere på effekt av terapeutisk surfaktant-lavage og foreslår en tre-armet studie hvor den ene gruppen får surfaktant-administrering, den andre surfaktant-lavage og den tredje luft-placebo. Dessuten burde utfallene ikke bare måles i perioden rett etter fødselen ifølge forfatterne, men de kliniske langtidseffektene burde også undersøkes.

### Effektestimater og statistiske begrep

*Relativ risiko/risk ratio (RR):*

Forholdstall som angir hvor mye større sannsynlighet det er for en hendelse i én gruppe i forhold til en annen; 1 = ingen forskjell, <1 risiko i intervensjonsgruppen er lavere enn i kontrollgruppen, > 1 risiko med intervensjon er høyere enn i kontrollgruppen.

*Heterogenitet (I<sup>2</sup>):*

Heterogenitet refererer til variasjon mellom studier som ikke kan tilskrives tilfeldigheter, men som har sin årsak i at studiene faktisk er forskjellige. I metaanalyser måles heterogenitet ofte i form av et måltall som kalles I<sup>2</sup> (0 til 100 %). I<sup>2</sup> viser hvor mye av den totale variasjonen som ikke kan forklares av tilfeldige feil. Med stigende I<sup>2</sup> øker sjansen for at det er reelle forskjeller mellom de inkluderte studiene.

*Meta-analyse:*

Kvantitativ metode for å oppsummere resultatene av flere enkeltstudier. I en meta-analyse tallfester man den sammenlagte behandlingseffekten og dets konfidensintervall ved bruk av ulike statistiske metoder. Meta-analyser gjøres ofte for randomiserte kontrollerte studier med alternative intervensjoner.

*Number needed to treat (NNT):*

NNT er antallet personer som må behandles for at én av dem skal ha nytte av behandlingens gunstige effekt. NNT er den inverse av den absolutte risikoreduksjonen (ARR).  $NNT = 1/ARR$ .

---

# Kommentarer

---

## Generell vurdering av oversikten

---

Ved gjennomgang av originalrapporten benytter vi oss av en sjekklister for metodisk kvalitet for systematiske oversikter som heter AMSTAR [6]. Vurderingen ved hjelp av denne sjekklister viser at omfang og kvalitet av litteratursøk, utvelgelse av studier og dataekstraksjon fyller de definerte kvalitetskravene for en systematisk oversikt. Selv om forfatterne har undersøkt hver studie med hensyn til systematiske feil, foreligger det ingen beskrivelse av den samlede vitenskapelige kvaliteten på studiene. Forfatterne har heller ikke gjort noen form for gradering av effektestimaterne.

---

## Spesifikke kommentarer

---

### Usikkert forskningsgrunnlag

Aspirasjon av mekonium kan inaktivere det nyfødte barnets egen surfaktant produksjon, og dermed gi opphav til pustebeviser og lungesykdom. Det foreligger derfor et biologisk rasjonale bak tanken om å benytte ekstra tilførsel av surfaktant ved alvorlig MAS. Behandlingen har dessuten få alvorlige bivirkninger, og er enkel å gjennomføre. Forskningsunderlaget hittil er meget usikkert på grunn av statistisk underdimensjonerte studier med få deltagere for viktige utfallsmål som for eksempel død og pneumothorax. Ett av utfallsmålene, behov av ECMO-behandling, viser gunstig effekt med surfaktant i følge oversikten, det vil si redusert behov for ECMO, men estimatet er usikkert.

### Få studier

Det er ikke blitt gjort noen RCTer for å se på effekt av surfaktant hos nyfødte med MAS i løpet av de siste ti årene. Ifølge vårt eget søk i databasen for registrerte studier, har vi heller ikke funnet at det pågår eller er planlagt nye studier [3]. Det kan være ulike årsaker til dette, men i utgangspunktet er det et fåtall barn som får alvorlig MAS, noe som trolig vanskeliggjør rekruttering av mange nok deltakere til studiene.



Det er neppe realistisk å tro at det i fremtiden vil bli gjort studier der man sammenligner surfaktant med placebo ved MAS. Imidlertid kan det hende at forskjellige typer av surfaktant-tilførsel (bolus versus lavage) vil bli sammenlignet i fremtidig studier.

### **Andre studier som benytter surfaktant**

Oversikten inkluderer ikke studier som har benyttet lavage med fortynnet surfaktant, men det foreligger studier som har undersøkt dette. I 2013 ble det publisert en Cochrane-oversikt som kan tyde på at surfaktant-lavage har en gunstig effekt på dødelighet og behov for ECMO, men også her er det også stor usikkerhet rundt dokumentasjonsgrunnlaget [4].

---

### **Kvalitetsvurdering utført i oversikten**

---

Forfatterne har vurdert risiko for skjevheter i hver av studiene (se faktaboks 4 om risk of bias, RoB), men har ikke tatt stilling til den helhetlige vitenskapelige kvaliteten på studiene. Effektestimatene er heller ikke gradert (se faktaboks 5 om GRADE), hvilket bidrar til ytterligere usikkerhet rundt konklusjonene trukket på bakgrunn av evidensgrunnlaget.

Faktaboks 4

#### Risk of bias (RoB)

Risiko for skjevheter/systematiske feil eller «risk of bias» (RoB) i en studie bedømmes som enten lav, uklar eller høy. Vurdering av RoB tar for seg randomisering og skjult allokering (seleksjonsbias), blinding av deltaker og helsepersonell (performance bias), blinding av de som måler utfall (detection bias), håndtering av frafall/manglende data (attrition bias) og selektiv rapportering (reporting bias).

Faktaboks 5

#### GRADE

Vurdering om hvorvidt man tror at et effektestimat er nær den «sanne» effekten kan gjøres for eksempel ved bruk av GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), som er et anerkjent og mye benyttet verktøy for å vurdere kvaliteten på dokumentasjonen og styrken på anbefalinger [8]. I GRADE vurderes blant annet risiko for skjevheter på tvers av studiene, konsistens av effekt mellom studiene, samt presisjon og overførbarhet av effektestimatene. At ikke forfatterne har gjort en slik vurdering, vanskeliggjør tolkningen av resultatene i oversikten. Det gjør det også mer utfordrende å gi anbefalinger om eventuell endring av dagens praksis eller behov for videre forskning.

---

### **Lesetips og aktuelle lenker**

---

- <http://emedicine.medscape.com/article/974110-overview>
- <http://patient.info/doctor/meconium-aspiration>
- <http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-meconium-aspiration-syndrome>

---

# Referanser

1. Metodebok i nyfødtmedisin, Universitetssykehuset Nord-Norge; <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/metodebok-for-nyf%C3%B8dtmedisin/5-lungeproblemer/5.12-mekoniumaspirasjonssyndrom>
2. El Shahed AI, Dargaville PA, Ohlsson A, Soll R. Surfactant for meconium aspiration syndrome in term and late preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 12. Art. No.:CD002054. DOI: 10.1002/14651858.CD002054.pub3.
3. Database for registrerte kliniske studier: <https://clinicaltrials.gov/> (nettside besøkt november 2015)
4. Hahn S, Choi HJ, Soll R, Dargaville PA. Lung lavage for meconium aspiration syndrome in newborn infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 4. Art. No.:CD003486. DOI: 10.1002/14651858.CD003486.pub2
5. The Cochrane Neonatal Review Group (CNRG): <http://neonatal.cochrane.org/> (nettside besøkt november 2015)
6. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:10.
7. Lagercrantz H, Hellström-Westas L, Norman M. Neonatologi, Studentlitteratur AB, Svenska, 2015.
8. Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE): <http://www.gradeworkinggroup.org/> (nettside besøkt 2015)

[www.fhi.no](http://www.fhi.no)

Utgitt av Folkehelseinstituttet  
August 2016  
Postboks 4404 Nydalen  
NO-0403 Oslo  
Telefon: 21 07 70 00  
Rapporten lastes ned gratis fra  
Folkehelseinstituttets nettsider [www.fhi.no](http://www.fhi.no)