

## N3 aanbeveling revisie 2020 Surfactant

De aanbeveling werd ontwikkeld door HJ Niemarkt (Maxima Medisch centrum), S Mulder-de Tollenaar (Isala), A van Kaam en M van Loo (Amsterdamumc) in samenwerking met alle 9 Nederlandse NICU's met het doel meer eenheid van behandelingen tussen NICU's te krijgen. De aanbevelingen zijn deels gebaseerd op kennis uit wetenschappelijke studies (zie referenties), deels op de overeenkomsten tussen de bestaande protocollen en deels op kennis of ervaring waarover neonatologen/experts van die NICU's consensus hebben bereikt. Deze herziene versie bevat aanvullingen geaccordeerd per maart 2021.

NICU-Verpleegkundige: Liesbeth Melis, Verpleegkundige NICU en Ventilation Practitioner io.

### Doelgroep

Deze aanbeveling is bedoeld voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de intensive care zorg voor pasgeborenen met respiratoir distress syndroom of bij andere ziektebeelden waarbij surfactant inactivatie een rol speelt en behandeling met surfactant gegeven kan worden.

### Disclaimer

Landelijke Neonatologie Aanbevelingen mogen worden gebruikt door regionale ziekenhuizen onder de expliciete voorwaarde dat deze aanbevelingen zijn ontwikkeld VOOR en DOOR de NICU's. De werkgroep aanbevelingen sluit elke aansprakelijkheid uit wanneer informatie uit de aanbeveling niet correct, onvolledig of niet tijdig overkomt, evenals indien er schade ontstaat ten gevolge van de aanbevelingen en voor schade die ontstaat op moment dat de ontvanger de inhoud van de aanbevelingen zelfstandig hanteert binnen de eigen instelling of deze aan derden verstrekt.

## Samenvatting

### Kinderen met nRDS:

*Wijze van toediening:* bij adequate ademdrive en klinisch stabiel aan nCPAP via katheter (LISA); in alle andere gevallen via endotracheale tube

*Dosering:* endotracheale tube: 100-200 mg/kg, LISA: minimaal 150 mg/kg

*Tijdstip:* selectief, bij voorkeur binnen 2-3 uur na geboorte, herhalen indien nodig 6 uur na eerste gift tot de leeftijd van 72 uur

### Overige indicaties:

Meconium Aspiratie Syndroom (MAS): 100-150 mg/kg via endotracheale tube bij OI>15.

Effect pas na meerdere giften zichtbaar.

Acuut Respiratoir Distress Syndroom (ARDS)/ Congenitale Hernia Diafragmatica (CHD)/

Longbloeding: gezien gebrek aan bewijs alleen op individuele basis overwegen

## Afkortingen

|        |   |
|--------|---|
| nRDS   | Neonatal Respiratory Distress Syndrome  |
| nCPAP  | Continuous Positive Airway Pressure     |
| PEEP   | Positive Expiratory Airway Pressure     |
| LISA   | Less Invasive Surfactant Administration |
| MAS    | Meconium Aspiration Syndrome            |
| ARDS   | Acute Respiratory Distress Syndrome     |
| CHD    | Congenitale Hernia Diafragmatica        |
| MAP    | Mean Airway Pressure                    |
| IVH    | Intraventricular Hemorrhage             |
| INSURE | Intubate SURfactant Extubate            |
| PIE    | Pulmonaal Interstitieel Emfyseem        |
| ET     | Endo Tracheaal                          |

## Neonataal respiratoir distress syndroom (nRDS)

### Achtergrond informatie

Neonataal respiratoir distress syndroom (nRDS) is een ziektebeeld dat voornamelijk voorkomt bij premature pasgeborenen en wordt gekenmerkt door een tekort aan endogeen surfactant(1). De incidentie wordt geschat op 3-9% bij alle levend geboren. Bij kinderen geboren onder de 28 weken is dit percentage 80% (2) Risicofactoren voor de ontwikkeling van nRDS zijn (1, 2):

- Prematuriteit
- Mannelijk geslacht
- Blank ras
- Sectio caesarea
- Maternale diabetes

Factoren die de kans op nRDS verkleinen zijn:

- Antenatale corticosteroïden
- Foetale stress (o.a. foetale groeirestrictie)

### Symptomatologie

De typische presentatie van een pasgeborene met nRDS is tachypneu, dyspneu en cyanose in kamerlucht. De dyspneu is vaak meer uitgesproken dan de tachypneu en bestaat uit kreunen, neusvleugelen en inter- en subcostaal intrekken. Bij auscultatie van de longen is er sprake van verminderd ademgeruis en crepitaties. Deze verschijnselen ontstaan meestal in de eerste 6 uur post partum en hebben in de eerste 24 uur een progressief karakter (1).

## Behandeling

Sinds de jaren '80 is veel onderzoek gedaan naar de klinische effecten en de optimale behandelstrategie met exogeen surfactant. Naast gunstige korte termijn effecten, is het belangrijkste effect van behandeling een reductie in mortaliteit zonder een toename in morbiditeit. Het is belangrijk te vermelden dat dit gunstige effect van surfactant gebaseerd is op relatief oude studies waarbij de karakteristieken en de behandeling van de geïncubeerde patiënten en hun moeders duidelijk verschillen van de huidige populatie prematuur geboren kinderen (3, 4).

## Indicaties voor behandeling (nRDS)

Observationele studies tonen dat een zuurstof behoefte ( $FiO_2$ )  $>0.30$  in de eerste uren na geboorte bij prematuren een goede indicatie is voor falen van CPAP therapie bij nRDS (5-8).

Derhalve zijn de volgende indicaties voor surfactant behandeling van nRDS opgesteld:

### CPAP:

Zwangerschapsduur  $< 30$  weken:  $FiO_2 >0.30$  bij PEEP 6-8 cmH<sub>2</sub>O

Zwangerschapsduur 30-37 weken: klinisch beeld nRDS, zuurstofbehoefte  $FiO_2 >0.35$ .

### Beademing (geïntubeerde patiënt):

Zwangerschapsduur  $< 30$  weken: altijd vanwege grote a priori kans op nRDS en BPD, tenzij duidelijke andere oorzaak voor noodzaak beademing aanwijsbaar.

Zwangerschapsduur 30-37 weken:

- $MAP \times FiO_2 > 2.5$  EN
- Bij aanwijzingen voor nRDS op x-thorax

### Tijdstip van behandeling

Onderzoek bij geïntubeerde pasgeborenen met nRDS heeft uitgewezen dat het tijdstip na de geboorte waarop de eerste gift surfactant wordt toegediend een belangrijke determinant is voor het behandelresultaat. Daarbij maakt men onderscheid tussen profylactische en selectieve behandeling. Profylactische behandeling (surfactant toedienen ongeacht klinische tekenen van nRDS) vergeleken met vroeg selectieve (surfactant toedienen bij patiënten met tekenen nRDS) behandeling is geassocieerd met een hoger risico op overlijden of bronchopulmonale dysplasie (BPD) (9, 10). Echter deze studies zijn nog niet herhaald in het LISA tijdperk waarbij profylactisch LISA versus selectief LISA (op indicatie) vergeleken worden. Verder is aangetoond dat vroeg selectieve (<2-3 uur na geboorte) versus laat selectieve toediening leidt tot een lagere mortaliteit bij toediening via een endotracheale tube REF. Aangezien endogene surfactant behandeling binnen 48-72 uur op gang komt wordt surfactant behandeling later dan 72 uur na geboorte niet aanbevolen.

*Advies:* geef alleen selectieve surfactant behandeling. Indien de indicatie voor surfactant is gesteld, behandeling zo snel als mogelijk uitvoeren (streven binnen 2 uur).

### Wijze van surfactant toediening

Surfactant kan op verschillende wijze toegediend worden. De klassieke methode is via een endotracheale tube na intubatie van de patiënt. Aangezien mechanische invasieve beademing leidt tot een hoger risico op BPD (11-14), dient mechanische beademing zo veel mogelijk vermeden te worden. De twee methodes waarbij beademing zo veel mogelijk vermeden worden zijn:

- Less Invasive Surfactant Administration (LISA) is een methode, waarbij surfactant wordt toegediend via een dunne katheter. Hierbij wordt de patiënt met CPAP ondersteund terwijl hij/zij doorademt (15). Verschillende gerandomiseerde studies hebben aangetoond dat deze therapie tot een significante reductie in de noodzaak

tot mechanische beademing in de eerste 72 levensuur leidt (16-18). Tevens is LISA geassocieerd met minder complicaties van vroeggeboorte in prematuren met zwangerschapsduur <28 weken (met name IVH) (17). Meta-analyses tonen dat, vergeleken met surfactant na endotracheale intubatie, LISA een kleinere kans geeft op overlijden/BPD (risk ratio (RR)=0.75 (95% CI 0.59 to 0.94) (19, 20). LISA is vooral onderzocht bij patiënten met zwangerschapsduur <32 weken. Zie GRADE **tabel 1**.

- INSURE: INTubate SURfactant Extubate. Hierbij wordt patiënt geïntubeerd en na surfactant toediening zo spoedig mogelijk ge-extubeerd. Desnoods wordt sedatie die toegediend is bij intubatie, geantagoneerd om de ademdrive zo veel mogelijk te ondersteunen (21). In de praktijk blijkt dat na intubatie het vaak moeilijk is om tube snel te verwijderen en beademing te staken (22).

Van belang is om te vermelden dat LISA bij kinderen >32 weken niet onderzocht is, en het de vraag is of LISA hier leidt tot belangrijke betere uitkomsten. Daarnaast kan het wegens verzet lastiger zijn om bij groter kind LISA procedure toe te dienen wegens verzet.

*Advies:* op basis van de literatuur en conform Europese consensus richtlijn nRDS (2) heeft LISA de voorkeur als toedieningsmethode van surfactant bij prematuren met nRDS. Een alternatief is via INSURE met aandacht voor vlotte extubatie

## Preparaat

Op dit moment wordt uitsluitend dierlijk surfactant gebruikt omdat het een betere werking heeft dan de oude synthetische preparaten, die ook niet langer op de markt zijn (23). Recent onderzoek heeft laten zien dat een nieuwe generatie synthetische surfactant, met zowel synthetische lipiden als ook synthetische surfactant eiwit analogen, mogelijk vergelijkbare resultaten laten zien als de dierlijke preparaten (3). In Nederland wordt poractant alfa (Curosurf) gebruikt.

## Dosering

De fabrikant van poractant alfa adviseert om 200 mg/kg ET te geven en vervolggiften van 100 mg/kg ET. De onderzoeken om dit advies te onderbouwen zijn schaars. Cogo toont aan dat bij een poractant alfa dosis van 200 mg per kg, de halfwaardetijd van het hoofdbestanddeel van surfactant (Dipalmitoylphosphatidylcholine; DPPC) een langere halfwaardetijd heeft dan bij dosis van 100 mg/kg en redosing minder vaak noodzakelijk is (24). Een relatief kleine studie toont aan dat een eerste dosis van 200 mg/kg ET versus 100 mg/kg ET een lagere mortaliteit geeft bij 36 weken postmenstruele leeftijd (25). Deze resultaten zijn niet bevestigd in een grotere studie bij prematuren <28 weken en om die reden kan de hoge dosering van de eerste gift niet hard onderbouwd worden (26). Onderzoek naar 1 versus meerdere giften surfactant laat een lagere mortaliteit zien na herhaalde giften (27). Onduidelijk is hoeveel extra giften nodig zijn in het kader van deze uitkomstmaat. De optimale tijdsduur tussen de giften is niet goed onderzocht. Het kinderformularium adviseert een interval van 6-12 uur tussen twee giften.

*Less Invasive Surfactant Administration (LISA) specifiek:* er wordt gesuggereerd dat bij LISA een hogere dosering nodig is door potentieel verlies tijdens toedienen (reflux) en verlies in het toedieningssysteem als een maagsonde wordt gebruikt (ook na doorspuiten met lucht) (28, 29). Om die reden kan overwogen worden om een ruimere dosis te gebruiken bij LISA. Een recent retrospectief onderzoek laat zien dat bij LISA met een surfactant dosering van < 200 mg/kg, geassocieerd is met hogere kans op noodzaak tot beademing in eerste 72 levensuur, vergeleken met een dosis 200 mg/kg (aOR 4.3[1.4-13.2]p=0.01) (30). Men kan – met name bij veel spill van surfactant- ook overwogen om de vervolggift < 6 uur na de eerste gift toe te dienen.

*Advies:* Bij behandeling via een endotracheale tube doseren per ampul met dosering van 100-200 mg/kg. Herhalingsgift: 100 mg/kg. Bij LISA: doseren per ampul met een minimale dosering van 150 mg/kg, ook bij herhalingsgift.



### Complicaties surfactant therapie (31)

- Tube luchtwegobstructie met desaturatie, bradycardie en/of bloeddrukdaling
- Eenzijdige toediening met als gevolg air-leak
- Longbloeding

### Contra-indicaties surfactant therapie (31)

- Ziektebeelden die leiden tot eenzijdige verminderde luchthoudendheid zoals pneumothorax (voor drainage), pulmonaal interstitieel emfyseem (PIE), atelectase. De asymmetrie dient eerst behandeld te worden.
- Aanwezigheid longbloeding (relatieve contra-indicatie)
- Ernstige klinische instabiliteit

### LISA procedure (28)

#### Uitgangssituatie

Pasgeborene is gestabiliseerd aan CPAP/nIPPV.

IV-toegang gezekeerd.

Adequate ademdrive.

Klinisch of radiologisch geen aanwijzingen voor pneumothorax. Een thorax-foto is bij een duidelijk klinisch beeld niet noodzakelijk voor de 1<sup>e</sup> surfactant gift. Bij een 2<sup>e</sup> gift surfactant vanwege onvoldoende resultaat dient x-thorax overwogen worden.

Geen sterke verdenking op sepsis of circulatoire instabiliteit.

#### Vorbereiding

Korte evaluatie patiënt:

- Geen circulatoire instabiliteit
- Geen aanwijzingen pneumothorax (bij twijfel x-thorax)

Klaarleggen/zetten:

- LISA katheter (zie hieronder)
- Magill tang (voor eventuele noodintubatie)
- (video)Laryngoscoop
- Uitzuigslang (functionerend)
- Tube in juiste maat (voor evt intubatie)
- Surfactant (spuit en optreknaald zonder filter)
- Neopuff en crash-kar in buurt

Inmiddels zijn er meerdere katheters beschikbaar om LISA mee te verrichten:

- Navellijn of maagsonde 4F-5F (met markering op 1-1,5 cm <27 wk of 2 cm >27 wk)
- LisaCath (Chiesi) of SurfCath (Vygon)
- Neofact katheter (Lyomark)

### Premedicatie

Voorafgaand aan procedure overwegen

- Coffeine
- Atropine

Comfort/sedatie

Comfort tijdens een LISA procedure blijft een onderwerp van discussie. Laryngoscopie en intubatie zijn stressvolle en pijnlijke gebeurtenissen. Echter is het tijdens en na de procedure

noodzaak dat de patiënt blijft doorademen. Aangezien sedatieve medicatie vaak interfereert met spontane ademhaling wordt deze niet structureel toegepast tijdens de procedure. Het gebruik van non-farmacologische methoden zoals inbakeren, “facilitated tucking”, en gebruik van orale sucrose tijdens LISA zijn beschreven. Het gebruik van propofol tijdens LISA is beschreven in een RCT (32) waarbij propofol toediening tijdens LISA leidde tot lagere pijnscores, wel hadden patiënten na vaker positieve druk beademing nodig en hadden langer desaturaties <80%. Een advies over sedatie bij LISA kan derhalve niet gegeven worden.

#### Non-farmacologische ondersteuning

- Sucrose toediening 20% (0.2 ml/kg po)
- Facilitated tucking (hierbij wordt pasgeborene voorzichtig vastgehouden met armen en benen in gebogen positie, zgn foetus-houding)
- Voorzichtige laryngoscopie door ervaren professional.

#### Procedure

- Positioneer patiënt goed. Via maagsonde maag leegmaken
- Zorg voor saturaties binnen de target range
- Laryngoscopie waarbij CPAP/NIPPV gehandhaafd wordt
- Uitzuigen indien nodig
- Als stembanden gezien worden, wordt katheter aangegeven aan diegene die procedure verricht
- Bij sluiten stembanden voordat plaatsen katheter mogelijk is, trek katheter even terug en wacht tot ze weer opengaan
- Als stembanden niet in zicht gebracht kunnen worden, katheter niet geplaatst kan worden, bradycardie of diepe desaturatie optreedt, wordt procedure onderbroken.

Katheter en laryngoscoop worden uit larynx verwijderd en patiënt krijgt CPAP met gesloten mond.

- Breng katheter in tot gewenste diepte
  - 1-1,5 cm bij zwangerschapsduur <27 weken
  - 2 cm bij zwangerschapsduur >27 weken
- Als katheter geplaatst is, houd de katheter bij de lip en let op de positie van de katheter bij de lip (markeringen), houdt deze diepte aan tijdens de procedure
- Als katheter geplaatst is kan:
  - Laryngoscoop verwijderd worden en mond gesloten (voordeel behouden CPAP druk)
  - Laryngoscoop in situ gelaten en onder zicht surfactant toedienen (voordeel, surfactant reflux beoordelen)
- Sluit surfactant spuit aan op de katheter (bij maagsonde of navellijn kan dit eerder plaatsvinden) en dien de surfactant toe in 30 seconden tot 3 minuten, in kleine bolus toedieningen. Te snelle toediening kan leiden tot reflux van surfactant en verlies van surfactant in de maag.
- Als surfactant reflux of irregulaire ademhaling wordt gezien, moet de snelheid van toediening worden vertraagd.
- Bij significante reflux, stop procedure, houdt mond gesloten met CPAP ondersteuning en ondersteun spontane ademhaling. Op deze wijze kan een gedeelte van de surfactant met de ademhaling toch in de longen komen, zuig alleen uit als ondanks deze maatregelen patiënt instabiel blijft/wordt.
- Als alle surfactant is toegediend, spuit katheter door met lucht om zo mogelijk achterblijvende surfactant in katheter toe te dienen.
- Geef extra zuurstof indien nodig
- Geef alleen positieve druk beademing als patiënt apneus heeft is of bij langdurige desaturatie en/of bradycardie

- Reduceer  $FiO_2$  op geleide van saturaties
- Als er geen afbouw mogelijk is in  $FiO_2$ , katheter niet in juiste positie zat, of significante hoeveelheid spill is opgetreden, dient nieuwe toediening overwogen te worden.

### Falen Therapie/ re- LISA

De therapie heeft gefaald bij

- Persisterende  $O_2$  behoefte (<32 wk:  $FiO_2 >0.3$ ; PEEP  $\geq 6-8$  cm  $H_2O$  of >32wk:  $>0.35$ )
- Niet verbeterende of toenemende respiratoire distress
- Frequente apneus waarvoor interventie noodzakelijk

Bij falen van therapie kan gekozen worden om LISA te herhalen ofwel patiënt te intuberen en endotracheaal surfactant toe te dienen. De keuze is afhankelijk van de klinische toestand van de patiënt en inschatting van de neonatoloog.

Indien er sprake is van een knik in het klinisch beloop of er geen enkele verbetering in zuurstofbehoefte na LISA is, dient andere pathologie en nadere diagnostiek overwogen te worden (eventueel x-thorax verrichten).

### Surfactant therapie andere ziektebeelden

Er zijn verschillende ziektebeelden bij de a terme neonaat die gepaard gaan met surfactant inactivatie met als gevolg collaps van de alveoli en ernstige verstoring van de gaswisseling. In theorie zou ook bij deze groep patiënten exogeen surfactant tot verbetering van de longfunctie kunnen leiden. Echter de evidence rondom behandeling plaats van surfactant bij deze ziektebeeld is –in tegenstelling tot bij nRDS- beperkt. Een deel van het toegediende

surfactant zal mogelijk geïnactiveerd worden door het onderliggende ziekteproces en daarom dient men rekening te houden met frequentere en hogere doseringen (33, 34).

- Meconium aspiratie syndroom (MAS)

Bij MAS treedt surfactant inactivatie op door het in de long geaspireerd meconium en door eiwitlekage als gevolg van lokale inflammatie. Het aantal studies over de behandeling met surfactant bij MAS zijn schaars, maar tonen een verbetering van de longfunctie en een daling van aantal patiënten dat ECMO behandeling nodig heeft. Op basis van deze data lijkt het gebruik van exogeen surfactant bij a terme geboren kinderen met MAS gerechtvaardigd. Vroeg toedienen, in voldoende hoge dosering en frequent herhalen lijken belangrijke voorwaarden (35, 36).

- Indicatie voor surfactant: Oxygenatie index\* > 15
- Dosering: 100-150 mg/kg ET
- Aantal giften: tenminste 3 dosis, in intervallen van 6 uur (het grootste effect treedt pas na 3 giften op (36))

\* Oxygenatie index:  $(FiO_2 \times MAP)/PaO_2$ ; (PaO<sub>2</sub> en MAP in gelijke eenheden) ->

[www.medcacl.com](http://www.medcacl.com)

- ARDS (37), pneumonie(38) en long/luchtweg bloeding (41): voor deze ziektebeelden bestaat er een ratio voor behandeling met surfactant maar behoudens enkele case series is er geen solide bewijs dat surfactant therapie daadwerkelijk effect heeft. Behandeling vindt plaats op individuele afweging van de behandelend arts.

- Indicatie: geen standaard behandeling, louter op basis van individuele afweging met als doel korte termijn effect op long functie en gas wisseling
- Dosering: 100-150 mg/kg ET

- **Samenvatting resultaten:**

## LISA/MIST versus surfactant after intubation voor nRDS in preterm infants

**Patiënten of populatie:** nRDS in preterm infants

**Setting:** NICU

**Interventie:** LISA/MIST

**Controle:** surfactant after intubation

| Uitkomsten                        | Absolute effecten* (95% CI)            |                                       | Relatief effect (95% CI)          | Aantal deelnemers (studies) | Certainty of the evidence (GRADE) | Opmerkingen |
|-----------------------------------|--|---------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|-------------|
|                                   | Risico met surfactant after intubation | Risico met LISA/MIST                  |                                   |                             |                                   |             |
| Mortaliteit                       | 98 per 1.000                           | <b>83 per 1.000</b><br>(47 tot 149)   | <b>RR 0.85</b><br>(0.48 tot 1.52) | 895<br>(6 RCTs)             | ⊕⊕⊕○<br>REDELIJK <sup>a,b</sup>   |             |
| BPD                               | 172 per 1.000                          | <b>124 per 1.000</b><br>(91 tot 168)  | <b>RR 0.72</b><br>(0.53 tot 0.98) | 895<br>(6 RCTs)             | ⊕⊕○○<br>LAAG <sup>a,c</sup>       |             |
| BPD bij AD 36 weken in overlevers | 191 per 1.000                          | <b>137 per 1.000</b><br>(101 tot 185) | <b>RR 0.72</b><br>(0.53 tot 0.97) | 814<br>(6 RCTs)             | ⊕⊕○○<br>LAAG <sup>a,c</sup>       |             |
| BPD of mortaliteit                | 270 per 1.000                          | <b>200 per 1.000</b><br>(159 tot 254) | <b>RR 0.74</b><br>(0.59 tot 0.94) | 895<br>(6 RCTs)             | ⊕⊕○○<br>LAAG <sup>a,c</sup>       |             |

- **Samenvatting resultaten:**

---

## LISA/MIST versus surfactant after intubation voor nRDS in preterm infants

---

**Patiënten of populatie:** nRDS in preterm infants

**Setting:** NICU

**Interventie:** LISA/MIST

**Controle:** surfactant after intubation

| Uitkomsten                              | Absolute effecten* (95% CI)            |                                       | Relatief effect (95% CI)          | Aantal deelnemers (studies) | Certainty of the evidence (GRADE) | Opmerkingen |
|---|--|---------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|-------------|
|   | Risico met surfactant after intubation | Risico met LISA/MIST                  |                                   |                             |                                   |             |
| Invasieve beademing < 72 uur postpartum | 319 per 1.000                          | <b>226 per 1.000</b><br>(169 tot 306) | <b>RR 0.71</b><br>(0.53 tot 0.96) | 464<br>(4 RCTs)             | ⊕⊕○○<br>LAAG <sup>a,c</sup>       |             |
| Invasieve beademing tijdens NICU opname | 741 per 1.000                          | <b>489 per 1.000</b><br>(348 tot 689) | <b>RR 0.66</b><br>(0.47 tot 0.93) | 631<br>(3 RCTs)             | ⊕⊕○○<br>LAAG <sup>a,c</sup>       |             |

**Het risico in de interventie groep** (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95% BI).

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

---



- **Samenvatting resultaten:**

---

## LISA/MIST versus surfactant after intubation voor nRDS in preterm infants

---

**Patiënten of populatie:** nRDS in preterm infants

**Setting:** NICU

**Interventie:** LISA/MIST

**Controle:** surfactant after intubation

| Uitkomsten | Absolute effecten* (95% CI)            |                      | Relatief effect (95% CI) | Aantal deelnemers (studies) | Certainty of the evidence (GRADE) | Opmerkingen |
|------------|--|----------------------|--------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|-------------|
|            | Risico met surfactant after intubation | Risico met LISA/MIST |                          |                             |                                   |             |

### GRADE Working Group grades of evidence

**High certainty:** We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

**Moderate certainty:** We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

**Low certainty:** Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

**Very low certainty:** We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

---

## Explanations

a. Aantal events < 300

b. Wijd BI

c. interventie en uitkomst niet geblindeerd

## Referenties

1. Reuter S, Moser C, Baack M. Respiratory distress in the newborn. *Pediatrics in review* 2014; 35 10:417-28; quiz 29.
2. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Te Pas A, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update. *Neonatology* 2019; 115 4:432-50.
3. Niemarkt HJ, Hutten MC, Kramer BW. Surfactant for Respiratory Distress Syndrome: New Ideas on a Familiar Drug with Innovative Applications. *Neonatology* 2017; 111 4:408-14.
4. Verma RP. Respiratory distress syndrome of the newborn infant. *Obstetrical & gynecological survey* 1995; 50 7:542-55.
5. Dargaville PA, Aiyappan A, De Paoli AG, Dalton RG, Kuschel CA, Kamlin CO, et al. Continuous positive airway pressure failure in preterm infants: incidence, predictors and consequences. *Neonatology* 2013; 104 1:8-14.
6. De Jaegere AP, van der Lee JH, Cante C, van Kaam AH. Early prediction of nasal continuous positive airway pressure failure in preterm infants less than 30 weeks gestation. *Acta paediatrica* 2012; 101 4:374-9.
7. Fuchs H, Lindner W, Leiprecht A, Mandler MR, Hummler HD. Predictors of early nasal CPAP failure and effects of various intubation criteria on the rate of mechanical ventilation in preterm infants of <29 weeks gestational age. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition* 2011; 96 5:F343-7.
8. Polin RA, Carlo WA, Committee on F, Newborn, American Academy of P. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. *Pediatrics* 2014; 133 1:156-63.

9. Soll R, Ozek E. Prophylactic protein free synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *The Cochrane database of systematic reviews* 2010; 1:CD001079.
10. Yost CC, Soll RF. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews* 2000; 2:CD001456.
11. Fischer HS, Buhner C. Avoiding endotracheal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia: a meta-analysis. *Pediatrics* 2013; 132 5:e1351-60.
12. Isayama T, Iwami H, McDonald S, Beyene J. Association of Noninvasive Ventilation Strategies With Mortality and Bronchopulmonary Dysplasia Among Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama* 2016; 316 6:611-24.
13. Schmolzer GM, Kumar M, Pichler G, Aziz K, O'Reilly M, Cheung PY. Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2013; 347:f5980.
14. Jensen EA, DeMauro SB, Kornhauser M, Aghai ZH, Greenspan JS, Dysart KC. Effects of Multiple Ventilation Courses and Duration of Mechanical Ventilation on Respiratory Outcomes in Extremely Low-Birth-Weight Infants. *JAMA pediatrics* 2015; 169 11:1011-7.
15. Herting E, Hartel C, Gopel W. Less invasive surfactant administration (LISA): chances and limitations. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition* 2019; 104 6:F655-F9.
16. Kanmaz HG, Erdeve O, Canpolat FE, Mutlu B, Dilmen U. Surfactant administration via thin catheter during spontaneous breathing: randomized controlled trial. *Pediatrics* 2013; 131 2:e502-9.
17. Kribs A, Roll C, Gopel W, Wieg C, Groneck P, Laux R, et al. Nonintubated Surfactant Application vs Conventional Therapy in Extremely Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. *JAMA pediatrics* 2015; 169 8:723-30.

18. Gopel W, Kribs A, Ziegler A, Laux R, Hoehn T, Wieg C, et al. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2011; 378 9803:1627-34.
19. Aldana-Aguirre JC, Pinto M, Featherstone RM, Kumar M. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition* 2017; 102 1:F17-F23.
20. Isayama T, Chai-Adisaksopha C, McDonald SD. Noninvasive Ventilation With vs Without Early Surfactant to Prevent Chronic Lung Disease in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA pediatrics* 2015; 169 8:731-9.
21. Pfister RH, Soll RF. Initial respiratory support of preterm infants: the role of CPAP, the INSURE method, and noninvasive ventilation. *Clinics in perinatology* 2012; 39 3:459-81.
22. Brix N, Sellmer A, Jensen MS, Pedersen LV, Henriksen TB. Predictors for an unsuccessful INTubation-SURfactant-Extubation procedure: a cohort study. *BMC pediatrics* 2014; 14:155.
23. Soll RF, Blanco F. Natural surfactant extract versus synthetic surfactant for neonatal respiratory distress syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews* 2001; 2:CD000144.
24. Cogo PE, Facco M, Simonato M, De Luca D, De Terlizi F, Rizzotti U, et al. Pharmacokinetics and clinical predictors of surfactant redosing in respiratory distress syndrome. *Intensive care medicine* 2011; 37 3:510-7.
25. Ramanathan R, Rasmussen MR, Gerstmann DR, Finer N, Sekar K, North American Study G. A randomized, multicenter masked comparison trial of poractant alfa (Curosurf) versus beractant (Survanta) in the treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. *American journal of perinatology* 2004; 21 3:109-19.

26. Gortner L, Pohlandt F, Bartmann P, Bernsau U, Porz F, Hellwege HH, et al. High-dose versus low-dose bovine surfactant treatment in very premature infants. *Acta paediatrica* 1994; 83 2:135-41.
27. Soll R, Ozek E. Multiple versus single doses of exogenous surfactant for the prevention or treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews* 2009; 1:CD000141.
28. Vento M, Bohlin K, Herting E, Roehr CC, Dargaville PA. Surfactant Administration via Thin Catheter: A Practical Guide. *Neonatology* 2019; 116 3:211-26.
29. De Luca D, Minucci A, Gentile L, Capoluongo ED. Surfactant inadvertent loss using feeding catheters or endotracheal tubes. *American journal of perinatology* 2014; 31 3:209-12.
30. Janssen LC, Van Der Spil J, van Kaam AH, Dieleman JP, Andriessen P, Onland W, et al. Minimally invasive surfactant therapy failure: risk factors and outcome. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition* 2019; 104 6:F636-F42.
31. Jobe AH. Pulmonary surfactant therapy. *The New England journal of medicine* 1993; 328 12:861-8.
32. Dekker J, Lopriore E, van Zanten HA, Tan R, Hooper SB, Te Pas AB. Sedation during minimal invasive surfactant therapy: a randomised controlled trial. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition* 2019; 104 4:F378-F83.
33. Finer NN. Surfactant use for neonatal lung injury: beyond respiratory distress syndrome. *Paediatric respiratory reviews* 2004; 5 Suppl A:S289-97.
34. Donn SM, Dalton J. Surfactant replacement therapy in the neonate: beyond respiratory distress syndrome. *Respiratory care* 2009; 54 9:1203-8.
35. El Shahed AI, Dargaville PA, Ohlsson A, Soll R. Surfactant for meconium aspiration syndrome in term and late preterm infants. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014; 12:CD002054.
36. Findlay RD, Taeusch HW, Walther FJ. Surfactant replacement therapy for meconium aspiration syndrome. *Pediatrics* 1996; 97 1:48-52.

37. De Luca D, van Kaam AH, Tingay DG, Courtney SE, Danhaive O, Carnielli VP, et al. The Montreux definition of neonatal ARDS: biological and clinical background behind the description of a new entity. *The Lancet Respiratory medicine* 2017; 5 8:657-66.
38. Tan K, Lai NM, Sharma A. Surfactant for bacterial pneumonia in late preterm and term infants. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012; 2:CD008155.
39. Lally KP, Lally PA, Langham MR, Hirschl R, Moya FR, Tibboel D, et al. Surfactant does not improve survival rate in preterm infants with congenital diaphragmatic hernia. *Journal of pediatric surgery* 2004; 39 6:829-33.
40. Van Meurs K, Congenital Diaphragmatic Hernia Study G. Is surfactant therapy beneficial in the treatment of the term newborn infant with congenital diaphragmatic hernia? *The Journal of pediatrics* 2004; 145 3:312-6.
41. Aziz A, Ohlsson A. Surfactant for pulmonary haemorrhage in neonates. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012; 7:CD005254.